



Alfa 2 Delta($\alpha 2\delta$) Ligandlarının Anksiyolitik Etkisinin Hayvan Anksiyete Testleri ile İncelenmesi

Hasan Çalışkan^{2*}, Koray Hamza Cihan², Nezahat Zaloğlu

¹Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

²Doktora öğrencisi, Dönem III öğrencisi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara, Türkiye

*Sorumlu Yazar: Hasan Çalışkan
E-posta: hasanmonica@hotmail.com

Geliş Tarihi: 20 Şubat 2017
Kabul Tarihi: 22 Nisan 2017

Özet

Anksiyete çok farklı emosyonları içeren psikolojik bir rahatsızlıktır. Anksiyete tedavisinde son yıllarda antikonvülsan ajanlarda kullanılmaktadır. Bu derlemede antikonvülsan özelliğe sahip, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının ligandı olan Gabapentin ve Pregabalinin hayvan anksiyete testlerindeki anksiyolitik etkisi incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Anksiyete, Gabapentin, Pregabalin

Study of Anxiolytic Effect of Alpha 2 Delta($\alpha 2\delta$) Ligands with Animal Anxiety Models

Abstract

Anxiety including different emotions is a psychiatric disorder. Anticonvulsant agents are used for treatment of anxiety in recent years. This review investigated on gabapentin and pregabalin as anticonvulsant and voltage gated channel ligand in animal anxiety tests.

Keywords: Anxiety, Gabapentin, Pregabalin

GABAPENTİN VE PREGABALİNİN FİZYOLOJİK ETKİ MEKANİZMASI

Gabapentin ve pregabalin yapısal bir GABA (gamma-aminobütirik asit) analogudur. Fizyolojik etkilerini sinir sonlanmalarındaki P/Q N tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında gösterir. Bu kanalların alfa 1 alt ünitesi aracılı kanalından nöron içine kalsiyum geçişi olur. Alfa 1 alt ünitesinden kalsiyum geçişi ile birlikte sinaptobrevin, sinaptotagmin ve sintaksin proteinleri aracılığıyla nörotransmitter taşıyan vezikül tutulur ve sinaptik aralığa salgılanır. Gabapentin ve Pregabalin kanalın alfa2delta alt ünitesine bağlanarak alfa bir alt ünitesinden kalsiyum geçişini durdurur. Bunun sonucunda sinaptik vezikül sinaptobrevin, sinaptotagmin ve sintaksin proteinleri içinde nörotransmitter taşıyan vezikülü tutamaz ve sinaptik aralığa salınamaz. Bu mekanizma ile özellikle eksitör nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salgılanması azaltılarak anksiyete ile ilgili beyin devrelerinin aşırı uyarımı azaltılır [1].

Nörotransmitter düzeyinde gabapentinin glutamat salgılanmasını azalttığı [2]; GABA sentezini arttırdığı [3] gösterilmiştir. Pregabalinin ise glutamat, noradrenalin ve substance p maddesinin sentezini azalttığı gösterilmiştir [4]. Bu etki mekanizmasıyla Gabapentinin nöropatik ağrı [5], migren, tremor, sosyal fobi, bipolar bozukluk [6] ve epilepsi [7] tedavisinde kullanılmaktadır. Pregabalin ise nöropatik ağrı, fibromiyalji, epilepsi ve anksiyete tedavisinde kullanılmaktadır [8].

Pregabalin ve Gabapentinin Şartsız Anksiyete Testlerinde Anksiyolitik Etkisi

Yükseltilmiş Artı Labirent ve Alfa 2 Delta Ligandları

Yükseklik korkusu ve yeni çevrenin yol açtığı anksiyeteyi inceleyen yükseltilmiş artı labirent testi 1955 yılında Montgomery tarafından tanımlanmıştır [9]. İlk tanımlanan şekli Y şeklinde olup daha sonra sırasıyla 1984 ve 1985 yılında günümüzdeki artı labirent şeklini almıştır [10] [11]. Artı şeklinde olduğu gibi değişik formları da mevcuttur. Dene düzeneğinde iki açık kol iki kapalı kol bulunur. Fareler ve sıçanlar için yüksekliği türe göre değişmekle birlikte 50-70 cm arasındadır. Düzeneğe konan deneklerde yükseklik, yeni çevre ve kafesten ayrılma anksiyeteye neden olmaktadır. Anksiyolitik etkisi olan ajanlar açık kolda geçen süreyi ve açık kola girme sayısını arttırmaktadır. Yükseltilmiş artı labirent öğrenme modeli olarak da uygulanmaktadır. Öğrenme modeli olarak uygulandığında ilk gün açık kola bırakılan deneyin kapalı kola geçene kadar süresi hesaplanmaktadır. İkinci gün deney tekrarlandığında öğrenmenin gerçekleşmesine bağlı olarak kapalı kola geçiş süresi kısalmaktadır. Davranış fizyolojisinde bu süreye transfer gecikme süresi (*transfer latency time*) denilmektedir.

Gabapentin ve ile yapılan çalışmalar incelendiğinde;

1997 yılında erkek albino farelerde oluşturulan etanol yoksunluk sendromunda Gabapentin 50 ve 100 mg/kg doz gruplarında açık kolda geçen süreyi arttırarak anksiyeteyi azaltmıştır [12].

2000 yılında erkek sıçanlarda yapılan çalışmada tek dozluk 10 ve 30 mg/kg Gabapentinin intraperitoneal uygulaması hem açık kolda geçen süreyi hem de açık kola girme sayısını arttırmıştır [13].

2008 yılında erkek Laca farelerinde tek dozluk 10 ve 20 mg/kg Gabapentin açık kolda geçen süreyi ve açık kola girme sayısını arttırarak anksiyolitik etki göstermiştir [14].

2011 yılında erkek Balb/c farelerde tek doz uygulanan 5 ve 10 mg/kg Gabapentintransfer gecikme süresini azaltarak öğrenmeyi geliştirdiği yükseltmiş artı labirent testinde gösterilmiştir [15].

2014 yılında dişi SpragueDawley sıçanlarda tek doz olarak uygulanan 5,10,20, 40 mg/kg Gabapentin kontrol grubuna göre açık kolda geçen süreyi anlamlı bir şekilde arttırmış ve anksiyolitik etki göstermiştir [16].

Pregebalin ile yapılan çalışmalar incelendiğinde;

2001 yılında akut 3, 10, 30 mg/kg pregabalın uygulanan sıçanlarda10 ve 30 mg/kg pregabalinaçık kolda geçen süreyi ve giriş sayısını artırarak anksiyolitik etki göstermiştir [17].

2008 yılında kedi sidiği koklatılarak oluşturulan post-travmatik stres bozukluğu modelinde 100 ve 300 mg/kg pregabalının akut uygulanması anksiyolitik bulunurken 21 günlük kronik uygulamada etkisiz bulunmuştur [18].

Açık Alan Testi ve Alfa 2 Ligandları

Açık alan testi 1934 yılında Hall tarafından tanımlanmıştır[19]. Açık alan ve yeni çevrenin oluşturduğu anksiyeteyi ölçmede sıklıkla kullanılmaktadır. Anksiyetenin azalmasına bağlı olarak merkez bölgeye girme sayısı ve merkez bölgede geçen süre artmaktadır. Anksiyete dışında lokomotor aktiviteyi ölçmekte de kullanılmaktadır. Locomotor aktivite ölçümü sırasında açık alan testinde bölünmüş eşit karelerin ne kadar kat edildiği değerlendirilmektedir.

Gabapentin ile yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Erkek SpragueDawley sıçanlarda 200 mg/kggabapentin kontrol grubuna göre lokomotor aktiviteyi anlamlı bir şekilde değiştirmemiştir [20].

Pregabalın ile yapılan çalışmalar incelendiğinde;

Erkek SpragueDawleysıçanlarda sinir hasarı oluşturulduktan sonra 10 ve 30 mg/kg pregabalınınlokomotor aktivite üzerine etkisine bakılmış ve kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır[21].

Erkek Wistar Albino sıçanlarda oluşturulan sinir hasarından sonra 21 gün gavaj yoluyla uygulanan 30 mg/kg pregabalınınlokomotoraktiviteye ve kat edilen mesafeye etkisi görülmemiştir [22].

Erkek Wistar Albino sıçanlarda gavaj yoluyla uygulanan 50 mg/kg pregabalın21 günlük kronik uygulamasınınlokomotor aktiviteye ve kat edilen mesafeye etkili bulunmamıştır [23].

Aydınlık Karanlık Kutusu ve Alfa 2 Delta Ligandları

1980 yılındaCrawley veGoodwin tarafından tanımlanan aydınlık karanlık kutusunda yüksek şiddette ışığın ve yeni çevrenin yol açtığı anksiyete incelenmektedir[24]. Genel olarak anksiyolitik ajanlar aydınlık bölmede geçen süreyi ve aydınlık karanlık bölme arası geçiş sayısını arttırmaktadır.

Pregabalınile yapılan çalışmalar incelendiğinde;

2012 yılında erkek farelerde yapılan çalışmalarda akut olarak tek doz uygulanan 10, 20, 40 mg/kg pregabalın hem aydınlık bölmede geçen süreyi hem de aydınlık karanlık bölme arası geçiş sayısını artırarak anksiyolitik etki göstermiştir [25].

Şartlı Anksiyete Testleri ve Alfa 2 Delta Ligandları Elektrik uyararı gibi ağırlı uyararı içeren şartlı ank-

siyete testleri ile alfa 2 delta ligandları incelendiğinde;

Akut olarak uygulanan 3, 10, 30 ve 100 mg/kg dozlarından 100 mg/kgpregabalınVogel zıtlasma testinde anksiyolitik etki göstermiştir [17].

SONUÇ

Yapılan çalışmalar incelendiğinde yeni çevre, yükseklik, açık alan ve yüksek ışık korkusuna karşı alfa 2 delta ligandlarırodentlerdeanksiyolitik etki göstermiştir. Şartsız anksiyete testleri dışında elektrik gibi uyararı içeren şartlı anksiyete testlerinde de benzer etki bildirilmiştir. Hem Pregebalin hem Gabapentin alfa 2 delta ligandı olarak fizyolojik etki mekanizması diğer antidepressanlar, anksiyolitikler ve antipsikotiklerden farklıdır. Hayvan çalışmaları incelendiğindepregabalın ve gabapentinin farklı çalışmalarda anksiyolitik etkisi gösterilmiştir. Farklı etki mekanizması ve hayvan deneylerinde gösterilen anksiyolitiketkisi nedeniyle bu ilaçlarınanksiyete tedavisinde yeni bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.Daha detaylı çalışmalara açıktır.

KAYNAKLAR

- [1]. Stahl SM. 2015. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi, Sinirsel Temeli ve Pratik Uygulaması. Ed: Prof.Dr. Tunç Alkın. S: 388-420.
- [2]. Goldlust A, Su TZ, Welty DF, Taylor CP, Oxender DL. 1995. Effects of anticonvulsantdruggabapentin on the enzymes in metabolicpathways of glutamateand GABA. *EpilepsyRes.* 22(1):1-11.
- [3]. Petroff OA, Rothman DL, Behar KL, Lamoureux D, Mattson RH. 1996. Theeffect of gabapentin on brain gamma-aminobutyricacid in patientswiththeepilepsy. *AnnNeurol.* 39(1):95-9.
- [4]. Schwan S, Sundström A, Stjernberg E, Hallberg E, Hallberg P. 2010. Signalfor an abuseliabilityforpregabalın-resultsfromtheSwedishspontaneousadversedrugreactionreportingsystem. *Eur J ClinPharmacol.* 66(9):947-953.
- [5]. Amin B, Hosseinzadeh H. 2012. Evaluation of aqueousandethanolicextracts of saffron, *Crocussativus L.*,anditsconstituents, safranalandcrocin in allodyniaandhyperalgesiainducedbychronicconstrictioninjury model of neuropathicpain in rats. *Fitoterapia.* 83(5):888-95.
- [6]. Young LT, Robb JC, Hasey GM, MacQueen GM, PatelisSiotis I, Marriott M, Joffe RT. 1999. Gabapentin as an adjunctivetreatment in bipolar disorder. *J AffectDisord.* 55(1):73-7.
- [7]. Rosenberg JM, Harrell C, Ristic H, Werner RA, de Rosayro AM. 1997. Theeffect of gabapentin on neuropathicpain. *Clin J Pain.* 13(3):251-5.
- [8]. Gahr M, Freudenmann RW, Hiemke C, Kölle MA, Schönfeldt-Lecuona C. 2013. Pregabalınabuseanddependence in Germany: resultsfrom a databasequery. *Eur J ClinPharmacol.* 69(6):1335-42.
- [9]. Montgomery KC. 1955. Therelationbetweenfearinducedby novelstimulationandexploratorybehavior. *J CompPhysiolPsychol.* 48(4): 254-260.
- [10]. Handley SL, Mithani S. 1984. Effects of alpha-adrenoceptoragonistsandantagonists in a maze-exploration model of 'fear'-motivatedbehaviour. *NaunynSchmiedebergArch. Pharmacol.* 327:1-5.
- [11]. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. 1985. Validation of open: closedarmentries in an elevatedplus-maze as a measure of anxiety in therat. *J. NeurosciMethods.* 14: 149-167.

- [12]. Watson WP, Robinson E, Little HJ. 1997. The novel anticonvulsant, gabapentin, protects against both convulsant and anxiogenic aspects of the ethanol withdrawal syndrome. *Neuropharmacology*. 36(10):1369-75.
- [13]. de-Paris F, Busnello JV, Vianna MR, Salgueiro JB, Quevedo J, Izquierdo I, Kapczinski F. 2000. The anticonvulsant compound gabapentin possesses anxiolytic but not amnesic effects in rats. *Behav Pharmacol*. 11(2):169-73.
- [14]. Kulkarni SK, Singh K, Bishnoi M. 2008. Comparative behavioural profile of newer anti-anxiety drugs on different mazes. *Indian J Exp Biol*. 46(9):633-8.
- [15]. Celikyurt IK, Mutlu O, Ulak G, Akar FY, Erden F. 2011. Gabapentin, A GABA analogue, enhances cognitive performance in mice. *Neurosci Lett*. 492(2):124-8.
- [16]. Kilic FS, Ismailoglu S, Kaygisiz B, Oner S. 2014. Effects of single and combined gabapentin use in elevated plus maze and forced swimming tests. *Acta Neuropsychiatr*. 26(5):307-14.
- [17]. Field MJ, Oles RJ, Singh L. 2001. Pregabalin may represent a novel class of anxiolytic agents with a broad spectrum of activity. *Br J Pharmacol*. 132(1):1-4.
- [18]. Zohar J, Matar MA, Ifergane G, Kaplan Z, Cohen H. 2008. Brief post-stress treatment with pregabalin in an animal model for PTSD: short-term anxiolytic effects without long-term anxiogenic effect. *Eur Neuropsychopharmacol*. 18(9):653-666.
- [19]. Hall CS. 1934. Emotional behavior in rat: Defecation and urination as measure of individual differences in emotionality. *Journal of comparative Psychology*. 18: 385-403.
- [20]. Cilio MR, Bolanos AR, Liu Z, Schmid R, Yang Y, Stafstrom CE, Mikati MA, Holmes GL. 2001. Anticonvulsant action and long-term effects of gabapentin in the immature brain. *Neuropharmacology*. 40(1):139-47.
- [21]. Lau W, Dykstra C, Thevarkunnel S, Silenieks LB, de Lannoy IA, Lee DK, Higgins GA. 2013. A back translation of pregabalin and carbamazepine against evoked and non-evoked endpoints in the rat spared nerve injury model of neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 73: 204-215.
- [22]. Avila-Martin G, Galan-Arriero I, Ferrer-Donato A, Busquets X, Gomez-Soriano J, Escribá PV, Taylor J. 2015. Oral 2-hydroxyoleic acid inhibits reflex hypersensitivity and open-field-induced anxiety after spared nerve injury. *Eur J Pain*. 19(1):111-22.
- [23]. Galan-Arriero I, Avila-Martin G, Ferrer-Donato A, Gomez-Soriano J, Piazza S, Taylor J. 2015. Early treatment with UR13870, a novel inhibitor of p38 α mitogen-activated protein kinase, prevents hyperreflexia and anxiety behaviors, in the spared nerve injury model of neuropathic pain. *Neurosci Lett*. 604: 69-74.
- [24]. Crawley J, Goodwin FK. 1980. Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav*. 13(2):167-70.
- [25]. Navarrete F, Pérez-Ortiz JM, Manzanares J. 2012. Pregabalin- and topiramate-mediated regulation of cognitive and motor impulsivity in DBA/2 mice. *Br J Pharmacol*. 167(1): 183-195.

