

FABAD Farm.Bil.Der.  
15, 157-162, 1990

FABAD J.Pharm.Sci.  
15, 157-162, 1990

## Tetrabenazinin Rotarod Performans Testi İle Sıçanlarda Depresif Hayvan Modeli Oluşturmadaki Rolü

Gönen DENİZ(\*)  
İ. Tayfun UZBAY(\*)  
Süleyman ÇELİK(\*\*)

**Özet:** Tetrabenazin (TBZ) antidepresanların etkinliğinin araştırılmasında deneysel hayvan modeli oluşturmak için sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Bu çalışmada TBZ'in sıçanların rotarod performansı üzerine etkisinden hareketle antidepresanların değerlendirilebileceği deneysel bir hayvan modeli oluşturulabilirliğinin ortaya konması amaçlanmıştır. TBZ sıçanlara 0.5, 1.0 ve 2.0 mg/kg. dozlarında i.p. olarak verilmiş ve enjeksiyonlardan 15 dakika sonra deneklerin rotarod performansları kaydedilmiştir. TBZ gruplarındaki sıçanların rotarod performanslarında doza bağımlı ve anlamlı ( $P < 0.001$ ) düşüşler gözlenmiştir. Bu sonuçlar bize TBZ rotarod performans testinin sıçanlarda depresif hayvan modeli oluşturmak için kullanılabilirliğini göstermektedir.

### The Role of Tetrabenazine in Designing Depressive Animal Model in Rats with Rotarod Performance Test

**Summary:** Tetrabenazine (TBZ) is a drug frequently used for designing animal model for researching the efficacy of antidepressants. We aimed to find out whether the effect of TBZ on rotarod performance in rats could be used for designing an experimental animal model for evaluating the efficacy of antidepressants. In this study, TBZ was administered to rats in doses of 0.5, 1.0 and 2.0 mg/kg intraperitoneally and the rotarod performance was recorded 15 minutes later. Dose dependent and significant ( $P < 0.001$ ) decreases in rotarod performance was observed. These results indicate that TBZ rotarod performance test can be used for designing depressive animal model in rats.

**Key words:** Tetrabenazine, Antidepressants, Rotarod Performance, Rats.

Başvuru Tarihi : 5.12.1989

Kabul Tarihi : 19.3.1990

(\*) GATA Tıbbi Farmakoloji ABD Etlik 06018/ANKARA

(\*\*) 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ABD, SAMSUN

## GİRİŞ

**T**etrabenazin (TBZ) beyin mono-aminlerini boşaltmak suretiyle etkili olan ve ekstrapiramidal kökenli çeşitli hiperkinetik sendromların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (1-7).

Rotaröd esasen rodentlerin motor koordinasyonu ve performansları üzerinde çeşitli ilaçların ve toksik maddelerin etkilerini araştırmaya yarayan bir cihazdır. Cihazın esası, ayarlanabilir sabit veya ivmeli bir hızla dönebilir bir çubuk üzerinde hayvanın dengesini koruyabilmesidir (8).

Depresyonda biyogenik amin hipotezinden (9, 10) hareket ile antidepresan ilaçların etkinliklerinin saptanmasında ve yeni antidepresan ilaçların geliştirilmesinde en yaygın kullanılan deneysel hayvan modeli rezepin veya TBZ ile hayvanlarda depresyon oluşturmaktır (11). Gerek trisiklik antidepresanların ve gerekse MAO inhibitörlerinin deney hayvanlarında rezepin ve TBZ'e bağlı depresyonu ve nörokimyasal değişiklikleri önledikleri gösterilmiştir (12, 13).

Bu çalışmada amaç, TBZ'nin sıçanların rotarod performansında doza bağımlı bir değişiklik yapıp yapmadığını saptamak ve buradan hareketle rotarodun antidepresan ilaçların etkinliklerinin ölçülmesinde bir yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağı sonucuna varmaktır. Çalışmamızda re-

zepin yerine TBZ kullanılmasının nedeni, etkisinin rezepinden daha çabuk başlaması ve daha kısa sürmesidir (13, 14).

## GEREÇ VE YÖNTEM

1. Deneyler sıcaklığı ( $22 \pm 2$  °C) ve aydınlatılması (12 saat aydınlık, 12 saat karanlık) sabit, GATA Tıbbi Farmakoloji ABD laboratuvarında erkek Wistar sıçanlar (180-240 g.) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Altı tanesi birarada olacak şekilde kafeslere yerleştirilen hayvanların deney süresince su içmeleri ve yemleri kısıtlanmamıştır.

2. TBZ baz (Roche) 0.05 N HCl içinde çözülmüş ve injeksiyondan hemen önce NAHCO<sub>3</sub> ile pH'sı 4'e ayarlanmıştır (15).

3. Deneylerde Rotamex-V-EE/85 tipi dört kulvarlı ve dakikada dönüş hızı 0-80 arasında sabit veya ivmeli olarak ayarlanabilen rotarod test cihazı (Columbus, Ohio-USA) kullanılmıştır.

4. İlaçla deneylere başlamadan önce denekler günde iki kez, ilk gün dakikada 5 dönüş hızıyla başlamak ve hızı her gün 5 birim artırılmak suretiyle 6 gün süreyle sırasıyla 5, 10, 15, 20, 25 ve 30 dakikada dönüş hızında eğitilerek cihaza alıştırdılar. Dakikada 30 dönüş hızında en az 5 dakika düşmeden çubuk üzerinde durabilen denekler rasgele seçilerek altışarlı dört gruba ayrıldılar.

Daha sonra birinci gruba 0.5, ikinci gruba 1.0 ve üçüncü gruba 2.0 mg/kg. dozlarında TBZ injekte edildi. Dördüncü gruba ise ilaç grupları ile eşit hacimde i.p. çözücü injekte edilerek kontrol grubu oluşturuldu. Beyin monoamin düzeylerindeki düşüş TBZ injeksiyonunu izleyen 15. dakikada maksimuma eriştiğinden (13) injeksiyonlardan 15 dakika sonra dakikada 35 dönüş hızında deneklerin rotarod performansları kaydedildi.

5. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Student t testi ile yapıldı.

### BULGULAR

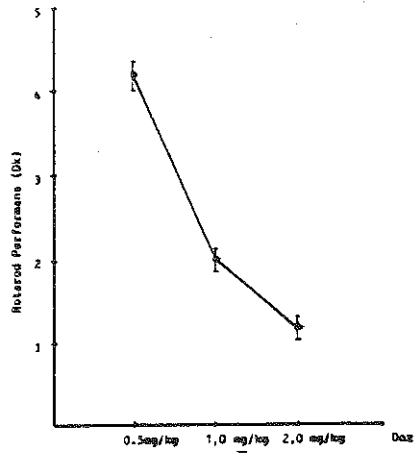
Denek gruplarının injeksiyonu izleyen 15. dakikada ve dakikada 35 dönüş hızındaki rotarod performansları ve bunların istatistiksel bakımdan değerlendirilmesi Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1:** TBZ verilen Gruplardaki ve Kontrol Grubundaki Sıçanların Rotarod Performansları

Deney Grupları	Rotarod Performans (Dk)
Kontrol	24,4±3,1
0,5 mg/kg	4,2±0,9*
1,0 mg/kg	2,0±0,3*
2,0 mg/kg	1,2±0,4*

\* Kontrolardan anlamlı olarak farklı (P<0,001)

Tablo 1'de de görüldüğü gibi, i.p. TBZ injekte edilen deneklerin dakika rotarod performansları kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde (P<0.001) azalmıştır ve bu azalma doza bağlıdır. Rotarod performanslardaki bu düşüşlerin doza bağlılığı Şekil 1'de daha net olarak görülmektedir.



**Şekil 1:** TBZ'in Sıçanların Rotarod Performansında Yaptığı Azalmanın Doz İle İlişkisi

### TARTIŞMA VE SONUÇ

TBZ farmakolojik etkileri bakımından rezerpine benzer; rezerpin gibi beynin başta dopamin (DA) olmak üzere, noradrenalin (NA) ve serotonin (5-HT) depolarını başlıtır (13, 15-17). Rezerpinden farklı olarak TBZ'in sıçan beyinde pre ve postsinaptik DA reseptörlerini bloke ettiği de gösterilmiştir (16, 17).

Yüksek dozda TBZ (20 mg/kg. i.p.) sıçanlarında beyin NA ve DA içeriğini 5-HT'e göre daha kuvvetli bir şekilde boşaltırken (18), düşük dozda (2 mg/kg. i.p.) her üç monoamin üzerine aynı derecede etkilidir (19). Biz de çalışmamızda TBZ'in her üç monoamin üzerine eşit düzeyde etki ettiği düşük dozlarını kullandık.

Pettibone ve arkadaşları (13) TBZ verdikleri sıçanların beyin NA, DA ve 5-HT düzeylerinde ilaç verilmesini izleyen 15. dakikada maksimuma erişen ve iki saat devam eden doza bağlı belirgin düşüşler oluştuğunu saptamışlardır. Aynı araştırmacılar MAO inhibitörü klorjilinin TBZ'nin monoamin depolarını boşaltıcı etkisini önlediğini, bir trisiklik antidepresan olan desmetilimipraminin ise sadece NA düzeylerindeki düşüşü önlediğini de gözlemişlerdir (13). TBZ'in bu şekilde oluşturduğu gerek davranışsal ve gerekse nörokimyasal değişiklikler antidepresan ilaçların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (11, 13).

Bizim bulgularımız da TBZ enjeksiyonundan 15 dakika sonra maksimuma erişen beyin monoamin düzeylerindeki düşüşe paralel olarak hayvanların rotarod performanslarında da anlamlı azalmalar oluştuğunu ( $P < 0.001$ ) ve bu azalmaların beyin monoamin düzeylerindeki düşüşler gibi (13) doza bağımlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak TBZ ile yapılan rotarod deneyi antidepresan ilaçların değerlendirilmesinde kullanılabilir bir yöntem olarak görülmektedir. Rotarod yöntemi kullanılarak çeşitli antidepresan ilaçlarla birlikte yapılacak yeni çalışmalar konunun daha da aydınlatılmasını sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Pearson, S.J., Reynolds, G.P., "Depletion of Monoamine Transmitters by Tetrabenazine in Brain Tissue in Huntington's Disease." *Neuropharmacology*, 27(7):717-719, 1988.
2. Mazzo-Marti, J.F., Obesso, J.A., "Coprorolia Associated with Hemiballismus: Response to Tetrabenazine." *Clin. Neuropharm.*, 8(2): 189-190, 1985.
3. Marsden, C.D., Marion, M.H., Quinn, N., "The Treatment of Severe Dystonia in Children and Adults." *Neurosurg. Psychiat.*, 47:1166-1173, 1984.
4. Asher, W.S., Aminoff, J.M., "Tetrabenazine and Movement Disorders." *Neurology*, 31 (8): 1051 - 1054, 1981.
5. Toglia, J.U., McGlamary, M., Sambandham, R.R., "Tetrabenazine in the Treatment of Huntington's Chorea and Other Hyperkinetic Movement Disorders." *J.Clin. Psychiat.*, 39 (1):81-87, 1978.

6. Gillgan, S.B., Wodak, J., Veale, L.J., Monro, O.R., "Tetrabenazine in the Treatment of Extrapyr- amidal Dyskinesias. " *Med.J.- Aust.*, 59 (2):1054-1056, 1972.
7. Dalby, A.M., "Effect of Tetraben- azine on Extrapyr- amidal Move- ment Disorders." *Br.Med.J.*, 2:422-423, 1969.
8. Bogo, V., Hill, T.A., Young, R.W., Comparison of Accelerod and Rotarod Sensitivity in Detect- ing Ethanol and Acrylamide - In- duced Performance Decreament in Rats: Review of Experimental Considerations of Rotating Rod Systems." *Neurotoxicology*. 2: 765-787, 1981.
9. Brown, R.P, Mann, J.J., "A Clinical Perspective on the Role of Neurotransmitters in Mental Disorders." *Hosp. Commun. Psy- chiat.*, 36 (2): 141-150, 1985.
10. Schildkraut, J.J., "The Catechola- mine Hypothesis of Affective Disorders: A Review of Support- ing Evidence." *Am.J.Psychiat.*, 122:509-522, 1965.
11. Sulser, F., Bickel, M.H., Brodie, B.B., "The Action of Desmethyl- imipramine in Counteracting Se- dation and Cholinergic Effect of Reserpine-Like Drugs." *J.Pharm- acol. Exp.Ther.*, 144:321-330, 1964.
12. Kayalap, S.O., "Antidepresan ve Antimanik İlaçlar. " *Rasyonel Te- davi Yönünden Tıbbi Farmakolo- ji*, Ankara, Feryal matbaacılık Ltd. Şti., II:1847-1883, IV. Baskı, 1988.
13. Pettibone, J.D., Totaro, J.A., Pfluger, A.B., "Tetrabenazine- Induced Depletion of Brain mono- amines: Characterization and In- teraction with Selected Antide- pressants." *Eur.J.Pharmacol.*, 102:425-430, 1984.
14. Kuczenski, R., "Differential Ef- fect of Reserpine and Tetrabena- zine on Rat Striatal Synaptosomal Dopamine Biosynthesis and Sy- naptosomal Dopamine Pools." *J.Pharmacol.* 201:357-367, 1977.
15. Fuenmayor, L.D., Vogt. M., "Production of Catalepsy and De- pletion of Brain Monoamine by a Butyrophenone Derivative."
16. Reches, A., Burke, E.R., Kuhn, M.C., Hassan, N.M., Jackson, V.R., Fahn, S., "Tetrabenazine, An Amine Depleting Drug, Also Blocks Dopamine Receptors in Rat Brain." *J.Pharmacol. Exp.- Ther.*, 225:515-521, 1983.
17. Hong, M., Jenner, P., Marsden, C.D., "Comparison of the Acute Actions of Amine-Depleting Drugs and Dopamine Receptor Antagonists on Dopamine Func- tion in the Brain in Rats." *Neuro-*

- pharmacology*, 26 (2/3):237-245, 1987.
18. Keane, P.E., Benedetti, M.S., "Niaprazine, A Selective Brain Catecholamine Depletor." *Neuro-pharmacology*, 18:595-600, 1979.
19. Lane, J.D., Smith, J.E., Shea, P.A., McBride, W.J., "Neurochemical Changes Following the Administration of Depleters of Biogenic Monoamines." *Life Sci.*, 19 : 1663 - 1668, 1976.

*Bilgi, insanı kuşkudan; iyilik, acı çekmekten; kararlı olmak, korkudan kurtarır.*

*Konfüçyüs*