

PİZOTİFENİN ANALJEZİK ETKİSİNİN SIÇANLARDA KUYRUK ÇEKME (TAIL FLICK) YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI

Gönen Deniz (*) Şahan Saygı (*) I.Tayfun Uzbay (*) Süleyman Çelik (**)

ÖZET

Wistar cinsi erkek sıçanlara pizotifenin (PZT) 1-5 ve 10 mg/kg dozları i.p. olarak uygulanmıştır. Kontrol gruplarına ise serum fizyolojik i.p., dipiron 80 mg/kg i.p. ve morfin 2 mg/kg s.c. uygulanmıştır. Analjezi ölçümleri kuyruk çekme (tail flick) yöntemi ile enjeksiyondan sonraki 30,60,90,120,150 ve 180. dakikalarda yapılmıştır.

PZT'nin 1 ve 5 mg/kg'lık dozları ile sıçanların tail flick sürelerinde sırası ile 90. ve 60. dakikadan itibaren anlamlı uzama ($P<0,01$ ve $P<0,05$) görülmüştür. PZT'nin dipiron ile kombinasyonu halinde, dipiron tarafından oluşturulan analjezik etki, PZT'nin sırasıyla 5 ve 10 mg/kg dozları tarafından 30. ve 60. dakikadan itibaren anlamlı derecede ($P<0,02$ ve $P<0,01$) azaltılmıştır. Ancak aynı şekilde yapılan PZT ve morfin kombinasyonlarında morfinin analjezik etkisinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir.

THE INVESTIGATION OF ANALGESIC EFFECT OF PIZOTIFEN BY USING TAIL FLICK METHOD IN RATS

SUMMARY

Male Wistar rats were treated with pizotifen (PZT) 1-5 and 10 mg/kg i.p. Control groups were treated with normal saline i.p., dipyrone 80 mg/kg i.p., and morphine 2 mg/kg s.c. Analgesia was measured by using the tail flick method. Readings were performed at 30,60,90,120,150 and 180 minutes after injection.

Tail flick latencies were increased significantly ($P<0,01$ and $P<0,05$) by PZT 1 and 5 mg/kg. In the combinations of PZT with dipyrone, analgesia produced by dipyrone was significantly ($P<0,02$ and $P<0,01$) reduced by PZT 5 and 10 mg/kg. But no significant difference was observed in analgesia produced by morphine combined with PZT.

Key Words: Analgesia, pizotifen, dipyrone, morphine, tail flick.

(*) GATA Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 06018 Ankara

(**) 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, 5539 Samsun

GİRİŞ

Pizotifen (PZT) benzosikloheptatien türevi bir bileşiktir. Farmakolojik yönden en belirgin özelliği histamin ve serotonin'in periferik etkilerini bloke etmesidir. Bu nedenle ki, uzun zamandan beri migren tedavisinde profilaktik olarak kullanılmaktadır (1). Her ne kadar migren tedavisinde PZT'nin periferik etkilerinin ön planda olduğu düşünülmüşse de santral etkilerinin de gözardı edilmemesi gerektiği ileri sürülmüştür (2). PZT uygulanan hastalarda migren ağrılarının giderilmesine bağlanmayacak bazı etkilerin görülmesi, ilacın santral etkilerinin yoğun şekilde araştırılmasına neden olmuştur.

Bu çalışmada tail flick (kuyruk çekme) yöntemi kullanılarak PZT'nin sıçanlarda analjezik etkisi araştırılmış olup, pozitif kontrol olarak morfin, dipiron ve bunların PZT ile farklı kombinasyonları kullanılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada ağırlıkları 190-230 gr erkek wistar cinsi sıçanlar kullanılmışlardır. Deney hayvanları, her kafeste dörder adet olacak şekilde, ısı ve bağıl nemi sabit 12 saat aydınlık 12 saat karanlık periyoda sahip laboratuvarında muhafaza edilmişlerdir. Deney öncesi ve deney esnasında hayvanların yem ve su alımlarında bir kısıtlamaya gidilmemiştir.

Araştırmada pizotifen hidrojenu maleat (Sandoz), dipiron (Hoechst) ve morfin HCl (Ordu İlaç Fabrikası) kullanılmıştır. Deney hayvanlarında analjezik etkiler Analgesia Test Tail Flick Type 812 (Columbus Inst. Ohio, USA) cihazı kullanılarak ölçülmüştür.

Her deney hayvanı, cihaza uyumunun sağlanması amacıyla deney öncesi özel test kafesine alınarak 30 dk bekletilmiş, sonra 10'ar dk ara ile üç kez tail flick süreleri ölçülmüştür. Tail flick süresi 8 saniyeden büyük olan denekler araştırma dışı bırakılmışlardır. Bu ölçümden sonra kafesten çıkarılan deneklere pizotifen hidrojenu maleatın sudaki çözeltisi sırasıyla 1-5 ve 10 mg/kg dozlarında i.p. (n=8); dipironun 80 mg/kg i.p. (n=8) ve morfin HCl'in 2 mg/kg s.c. (n=8) sudaki çözeltileri enjekte edilmiştir. Kontrol grubuna (n=8) aynı hacimde serum fizyolojik i.p. olarak uygulanmıştır. Her enjeksiyondan sonra hayvanlar tekrar analjezimetre özel kafesine alınarak 30,60,90,120,150 ve 180. dakikalarda tail flick süreleri ölçülmüştür.

Pizotifenin 5 ve 10 mg/kg'lık dozlarının, dipiron (80 mg/kg) ve morfin (2 mg/kg) ile kombinasyonları uygulanmış (her bir kombinasyon için n=8) ve üstte belirtildiği gibi hayvanların tail flick süreleri ölçülmüştür. Student's t-testi uygulanarak elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri yapılmıştır.

BULGULAR

Tablo 1'de serum fizyolojik, dipiron ve morfin grubu sıçanların enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan itibaren 3 saatlik süre içindeki tail flick süreleri saniye cinsinden görülmektedir.

Tablo 1: 2mg/kg Morfin HCl ve 80mg/kg Dipironun Sıçanların Tail-Flick Süreleri Üzerine Etkisi. +

	ÖLÇÜM İNTERVALLERİ (Dk.)								
	-30	-20	-10	+30	+60	+90	+120	+150	+180
S.Fizyolojik	5,012 ±0,573	5,887 ±0,887	6,850 ±0,993	6,012 ±0,737	6,687 ±0,387	7,275 ±0,380	7,275 ±0,606	7,900 ±0,457	8,025 ±0,775
Dipiron 80 mg/kg	4,700 ±0,619	6,112 ±0,912	7,100 ±0,695	9,812 ±1,471	12,100 ±1,309	11,087 ±1,553	14,237 ±12,209	15,162 ±1,522	17,175 ±1,592
				x	xxx	xx	x	xxx	xxx
Morfin 2mg/kg	4,837 ±0,375	5,700 ±0,595	5,7621 ±0,598	8,387 ±0,801	19,975 ±0,025	22220,0 ±0,0	19,012 ±0,646	20,0 ±0,0	20,0 ±0,0
				xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	xxx

+ Tail flick süresi saniye, ortalama ± standart hata

x $P < 0,05$

xx $P < 0,02$

xxx $P < 0,01$

PZT 1-5 ve 10 mg/kg dozları uygulanan sıçanlar ile serum fizyolojik grubunun enjeksiyon öncesi ve enjeksiyondan itibaren 3 saatlik süre içindeki tail flick süreleri saniye cinsinden Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: 1-5 ve 10 mg/kg PZT'nin Sıçanların Tail-Flick Süreleri Üzerine Etkisi +

	ÖLÇÜM İNTERVALLERİ (Dk.)								
	-30	-20	-10	+30	+60	+90	+120	+150	+180
S.Fizyolojik	5,012 ±0,573	5,887 ±0,887	6,850 ±0,993	6,012 ±0,737	6,687 ±0,387	7,275 ±0,380	7,275 ±0,606	7,900 ±0,457	8,025 ±0,775
PZT 1mg/kg	5,175 ±0,487	5,937 ±0,568	5,912 ±0,619	5,687 ±1,416	9,437 ±1,464	10,437 ±1,162 xxx	11,525 ±1,213 x	11,975 ±1,403 x	12,000 ±1,499 x
PZT 5mg/kg	5,187 ±0,487	4,975 ±0,568	5,575 ±0,619	8,350 ±1,464	10,112 ±1,464 x	10,300 ±1,162 xx	12,587 ±1,213 xxx	13,912 ±1,413 xxx	13,975 ±1,553 xxx
PZT 10mg/kg	6,300 ±0,610	6,665 ±0,652	6,655 ±0,818	4,744 ±0,581	5,577 ±0,937	7,955 ±1,768	7,466 ±0,911	7,388 ±1,136	6,144 ±0,824

+ Tail flick süresi saniye, ortalama ± standart hata

x P<0,05

xxP<0,02

xxx P<0,01

Tablo 3 ve 4'de, sırasıyla dipiron (80mg/kg) ve morfin (2mg/kg) ile PZT 5 ve 10 mg/kg kombinasyonları uygulanan sıçanlarda ölçülen tail flick süreleri saniye cinsinden görülmektedir.

**Tablo 3: 5 ve 10 mg/kg PZT ile 80mg/kg Dipiron Kombinasyonunun Sı-
çanların Tail-Flick Süreleri Üzerine Etkisi +**

	ÖLÇÜM İNTERVALLERİ (Dk.)								
	-30	-20	-10	+30	+60	+90	+120	+150	+180
Dipiron 80 mg/kg	4,700 ±0,619	6,112 ±0,912	7,100 ±0,695	9,812 ±1,471	12,100 ±1,309	11,087 ±1,553	14,237 ±12,209	15,162 ±1,522	17,175 ±1,592
PZT 5 mg/kg+	5,312	4,962	5,137	5,600	7,100	6,225	6,812	8,875	9,950
Dipiron 80mg/kg	±0,698	±0,489	±0,486	±0,569	±1,248	±0,949	±0,921	±1,436	±1,843
			xx	x	xx	xxx	xxx	xx	
PZT 10mg/kg+	4,587	3,875	4,712	6,200	4,787	5,550	5,312	6,262	5,600
Dipiron 80mg/kg	±0,440	±0,410	±0,804	±1,678	±0,585	±0,847	±0,716	±0,861	±0,713
				xxx	xxx	xxx	xxx	xxx	

+ Tail flick süresi saniye, ortalama ± standart hata

x P<0,05

xx P<0,02

xxx P<0,01

**Tablo 4: 5 ve 10mg/kg PZT ile 80 mg/kg Dipiron Kombinasyonunun Sı-
çanların Tail-Flick Süreleri Üzerine Etkisi +**

	ÖLÇÜM İNTERVALLERİ (Dk.)								
	-30	-20	-10	+30	+60	+90	+120	+150	+180
Morfin 2mg/kg	4,837 ±0,375	5,700 ±0,515	5,762 ±0,598	18,387 ±0,801	19,4975 ±0,025	20,0 ±0,0	19,012 ±0,646	20,0 ±0,0	20,0 ±0,0
PZT 10mg/kg+	5,862	5,587	5,612	20,0	20,0	19,625	20,0	20,0	20,0
Morfin 2mg/kg	±0,644	±0,689	±0,783	±0,0	±0,0	0,374	±0,0	±0,0	±0,0
PZT 5mg/kg+	6,150	6,025	7,250	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0	20,0
Morfin 2mg	±1,25	±0,638	±0,674	±0,0	±0,0	±0,0	±0,0	±0,0	±0,0

+ Tail flick süresi saniye, ortalama ± standart hata

x P<0,05

xx P<0,02

xxx P<0,01

TARTIŞMA VE SONUÇ

Yıllardır migren profilaksisinde yaygın olarak kullanılmakta olan PZT'in antimigren etkisinden başka analjezik (1) ve antidepresan etkisinin de olduğu ve antidepresan etki mekanizmasının tetrasiklik antidepresanlara benzediği ileri sürülmüştür (3,4,5). Ayrıca mianserin gibi bazı tetrasiklik antidepresanların analjezik etkisinin bulunduğu da gösterilmiştir (6).

Ağrı subjektif ve karmaşık bir duydur. Ağrı oluşumu ile ilgili birçok hipotez ileri sürülmüştür. Bugün için en geçerli olan görüş somatik ve viseral ağrı oluşumunda hem periferel hem de santral sürecin birlikte rolü bulunduğu şeklindedir (7,8). Dipiron gibi non-steroid antiinflatuvar ilaçlar ağrının periferel sürecini başlatan transdüksiyonu tetikleyen bazı algojenik maddelerin (serotonin, histamin, prostanoidler ve ADP gibi) sentez ve salınımını inhibe ederek etkili olurken, morfin gibi opioid analjezikler ağrı oluşturan impulsun santral iletimini direkt olarak bloke ederler (7).

Çalışmamızda ağrının periferel süreci üzerine etkili dipiron ve santral etkili morfin pozitif kontrol olarak alınmıştır. Tablo 1'de görüldüğü gibi gerek dipiron gerekse morfin, 30-180. dakikalar arasında tail flick sürelerini kontrole göre anlamlı düzeyde uzatmıştır. Dixon ve arkadaşları oral ve subkutan olarak uygulanan PZT'in şok titrasyon yönemi ile Rhesus maymunlarında morfin kadar güçlü analjezik etkinlikte olduğunu saptamışlardır (1).

Bulgularımıza göre i.p. olarak verilen PZT, 1 ve 5mg/kg dozlarda sıçanlarda tail flick süresini kontrole göre anlamlı düzeyde uzatmıştır (Tablo 2). PZT'in bu dozlarda gözlenen analjezik etkisi 2mg/kg morfenden daha düşük, buna karşılık özellikle 5mg/kg dozda 80 mg/kg dipirona yakın düzeydedir (Tablo 1 ve 2). 10mg/kg dozda ise PZT'in analjezik etkinliği kaybolmaktadır (Tablo 2). PZT hem analjezik etkisinin ortaya çıktığı 5 mg/kg dozda, hem de analjezik etkisinin kaybolduğu 10 mg/kg dozda dipironun analjezik etkisini antagonize ederken (Tablo 3), aynı dozlarda 2 mg/kg morfinin yaptığı analjeziyi etkilememektedir (Tablo 4). PZT'nin ağrının periferel süreci üzerine etkili dipironla etkileşmesi ve oluşturduğu analjezik etkinin dipirona yakın düzeyde olması bu ilacın analjezik etki oluşturma mekanizması üzerinde daha kapsamlı araştırmaların yapılmasını gerektirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Dixon, A.K., Hill, R.C., Roemer, D., Scholtysik, G, (1977), Pharmacological Properties of 4 (1-Methyl-¹-Piperidylidene)-9, 10-dihydro-4H-Benzo-(4,5) Cyclohepta (1,2)-Thiophene Hydrogen Maleate (Pizotifen), *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 27, 1968-1979.
2. Marwaha, J., and Anderson, W.J. (eds.). (1984) *Neuroreceptors in Health and Disease. Mongr. Neural Sci.* 10, 1-256.

3. Krumholz, W.V., Yaryura-Tobias, J.A., White, L. (1968) The Action of BC-105 in Chronic Schizophrenics with Depression, *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 10, 342-344.
4. Standal, J.E. (1977) Pizotifen as an Antidepressant, *Acta. Psychiat. Scand.* 56, 276-279.
5. Çelik, S., Çetin. T., Kabasakal, L., Uzbay, İ.T. (1989) Pizotifenin Antidepresan Etkinliği, *GATA Bülteni* 31, 679-686.
6. Burrows, G.D., Agnoli, A. (1985) Summary. *Acta Psychiatr. Scand.* 72 (Suppl. 320), 104-105.
7. Bogduk, N. (1989) Understanding Pain Pathways-Their Therapeutic Potential. *Curr. Ther. Jaunary*, 25-40.
8. Dickenson, A.H. (1989) Pain Transmission and Analgesia, in *Neurotransmitters, Drug and Disease* (Eds. R.A. Webster, C.C. Jordan) pp. 446-464, Blackwell Scientific Publications, Oxford.