

Sıçanlarda Feniletilaminin Neden Olduğu Lokomotor Aktivite Artışına Melatonin Etkisi

Dr. Günnur Özbakış-Dengiz¹, Dr. Z. Nur Banoğlu²

ÖZET:

SIÇANLARDA FENİLETİLAMİNİN NEDEN OLDUĞU LOKOMOTOR AKTİVİTE ARTIŞINA MELATONİNİN ETKİSİ

Amaç: Melatonin pineal bezden salgılanan, ve çeşitli organların işlevlerini düzenleyen antioksidan bir nörohormondur. Melatoninin dopamin ve serotonin reseptörlerini etkilediği bildirilmektedir. Bu çalışmadan, bir amfetamin türevi olan feniletilamin (FEA) ile oluşturulan lokomotor aktivite artışına melatoninin etkilerini araştırdık.

Yöntem: Çalışmada ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen 40 adet dişi albino Wistar sıçan kullanıldı. Denekler 5 gruba ayrıldı; 1. ve 2. gruplara serum fizyolojik, 3. gruba 2.5 mg/kg, 4. gruba 5 mg/kg ve 5. gruba 10 mg/kg melatonin orogastrik yolla uygulandı. ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci gruplara 30 dakika sonra intraperitoneal yolla FEA (75mg/kg) uygulandı. FEA enjeksiyonlarını takiben 0-10, 30-40 ve 60-70 dakikalar arasında "open-field" da lokomotor aktivite göstergesi olan ileri yürüme (İY), arka ayaklarda yükselme (AAY) davranışları gözlemlendi.

Bulgular: FEA ilk iki dönemde AAY davranışını azaltırken ($p<0.05$), üçüncü dönemde artırmıştır ($p<0.05$). İY davranışını ise her üç dönemde de maksimum düzeye ulaştırmıştır ($p<0.05$). Üç farklı dozdaki melatonin ise üçüncü dönemde FEA'nın neden olduğu AAY davranışındaki artışı azaltmıştır ($p<0.05$). İY davranışı üzerinde ise özellikle birinci dönemde 5 ve 10 mg/kg'lık melatonin dozları daha etkili bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Melatonin FEA'nın neden olduğu lokomotor aktivite artışını inhibe etmiştir. Bu sonuçlar, melatoninin dopamin reseptörlerini etkilediğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: melatonin, lokomotor aktivite, feniletilamin, sıçan

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:225-229

ABSTRACT:

EFFECTS OF MELATONIN ON PHENYLETHYLAMINE-INDUCED LOCOMOTOR ACTIVITY IN RATS

Objective: Melatonin is an antioxidant neurohormone, secreted by pineal gland, and regulates functions of several organs. It is speculated that melatonin has effects on the dopamine and serotonin receptors. We aimed to investigate if melatonin has any effects on phenylethylamine (PEA an amphetamine derivative)- induced locomotor hyperactivity.

Method: Forty female albino Wistar rats (150-200 gr) were used in the experiments, and rats were separated into five groups. Serum physiologic solutions were administered orally to group 1 and 2, 2.5 mg/kg melatonin to group 3, 5 mg/kg melatonin to group 4, and 10 mg/kg melatonin to group 5. Thirty minutes later, PEA (75 mg/kg) injections were applied intraperitoneally to groups 2, 3, 4, and 5 groups. Following PEA injections locomotor activity signs such as, forward walking and rearing behaviors of animals were observed in the open field at three periods (0-10 min, 30-40 min and 60-70 min).

Results: While rearing was decreased at first and second periods by PEA, it was increased at third period ($p<0.05$). Forward walking was also increased at three periods PEA (75mg/kg) ($p<0.05$). All doses of melatonin inhibited the PEA-induced rearing at the third period ($p<0.05$). PEA-induced forward walking was decreased by melatonin at 5 mg/kg and 10 mg/kg especially in the first period ($p<0.05$).

Conclusion: Melatonin inhibited, PEA induced locomotor hyperactivity. These results may suggest that melatonin has effects on the dopamine receptors.

Key words: melatonin, locomotor activity, phenylethylamine, rat.

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:225-229

GİRİŞ

Feniletilamin (FEA) farmakolojik ve yapısal olarak amfetamine benzeyen, hayvanlarda deneysel şizofreni modeli oluşturmak için kullanılan, kemirici ve memelilerin Santral Sinir Sistemi (SSS)'nde varlığı tespit edilmiş endojen bir amindir(1,2). Yapılan davranışsal çalışmalarda FEA'nın stereotipik davranışları, lokomotor aktiviteyi ve ayrıca dopamin, asetilkolin ve

serotonin salınımını artırdığı ortaya konulmuştur(1,2).

Melatonin ise pineal bezden salgılanan, antioksidan özellikli ve çeşitli organların fonksiyonlarını düzenleyen bir nörohormondur(3,4). Melatoninin dopamin ve serotonin reseptörleri ile etkileşim halinde olduğu(5,6); yapılan çalışmalardan bazılarında melatoninin tek başına lokomotor aktiviteyi artırdığı(7), bazılarında azalttığı(8), bazılarında ise hiç etki etmediği(3,4) bildirilmektedir.

¹Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, ²Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Zonguldak

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Günnur Özbakış-Dengiz Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum, 25240
Tel: +90 (442) 233 11 22 / 2424 Faks: +90 (442) 234 90 13
E-mail:gunnur1@myynet.com

Kabul tarihi: 16.10.2001

Tablo 1. Melatoninin Feniletilamin ile oluşturulan davranış parametrelerine etkileri

DAVRANIŞ	1.GRUP SF+SF	2.GRUP SF+FEA	3.GRUP M(2,5mg/kg)+FEA	4.GRUP M (5 mg/kg)+FEA	5.GRUP M (10 mg/kg)+FEA
AAY1	19,66 ± 1,45	11,75 ± 0,85*	8,77 ± 1,01	8,66 ± 1,02	9,00 ± 1,36
AAY2	4,16 ± 1,22	0 ± 0*	0 ± 0	0,5 ± 0,5	1,66 ± 0,42*
AAY3	2,33 ± 0,61	19,75 ± 2,63*	7,55 ± 0,58**	11,33 ± 0,84*	9,50 ± 1,33*
İY13	5,66 ± 2,65	172,5 ± 22,25*	106,55 ± 11,18*	51,5 ± 4,97*	47,0 ± 3,39*
İY2	8,5 ± 0,99	382,75 ± 59,09*	71,66 ± 6,10**	82,83 ± 5,43*	81,66 ± 9,42*
İY3	1,33 ± 0,84	70,25 ± 6,72**	14,55 ± 1,46**	30,83 ± 2,92*	32,83 ± 3,25*

Kontrol grubu ile FEA grubu; FEA grubu ile melatonin grupları karşılaştırıldığında; P < 0.05 *; P < 0.01 **

M: Melatonin, FEA: Feniletilamin, SF: Serum fizyolojik

Bu düşünceden yola çıkarak, FEA ile oluşturulan lokomotor aktivite artışına melatoninin etkilerini araştırdık.

YÖNTEM:

Ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen 40 adet albino Wistar dişi sıçan kullanılmıştır. Denekler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalı hayvan laboratuvarından temin edilmiş olup, kendi aralarında gruplandırılarak 12 saatlik aydınlık-karanlık periyodunda tutulmuş, serbest miktarda su ve yem ile beslenmişlerdir. Gözleme alınan denekler her sabah aynı saatte olmak üzere, önce rektal ısıları ölçülmüş daha sonra alımları için 30'ar dakikalık periyotlarla gözlem kutusuna bırakılmışlardır. Alıştırma periyotlarını takiben;

1. grup (n=8) - Serum Fizyolojik-(SF) (1 ml),
2. grup (n=8) - SF(1 ml),
3. grup (n=8) - Melatonin (2,5 mg/kg- Sigma),
4. grup (n=8) - Melatonin (5 mg/kg),
5. grup (n=8) - Melatonin (10 mg/kg) deneklere o-

rogastrik yolla uygulandıktan, 30 dakika sonra intraperitoneal yolla 1. gruba SF (1 ml); 2., 3., 4. ve 5. gruplara FEA (75 mg/kg- Sigma) uygulanmıştır. SF ve FEA enjeksiyonlarını takiben deneklerin lokomotor aktivite göstergesi olarak ileri yürüme (İY) ve arka ayaklarda yükselme (AAY) davranışları 16 eşit kareye ayrılmış 1 x 1 x 0,5 metre boyutlu modifiye bir gözlem kafesinde birbirinden bağımsız iki gözlemci tarafından 0-10 (1.dönem), 30-40 (2.dönem) ve 60-70 (3.dönem) dakikalar arası izlenmiştir(2,6).

Veriler, gruplar arasında Kruskal Wallis varyans analizi yapıldıktan sonra, önce kontrol grubu ile FEA grubu, daha sonra FEA grubu ile melatonin grupları iki yönlü Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılmışlardır. p< 0.05 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul

edilmiştir.

BULGULAR:

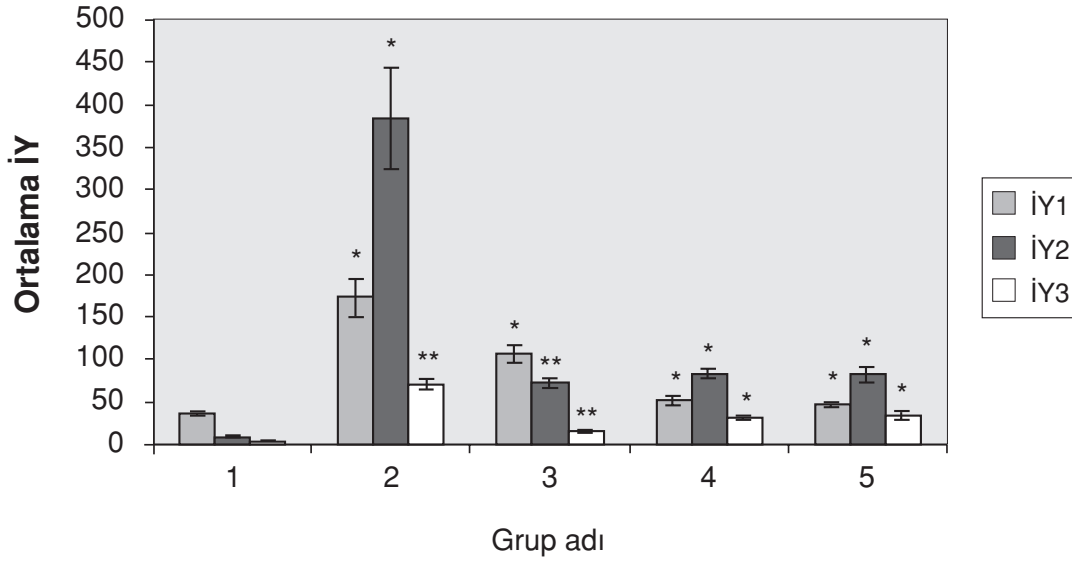
Gruplar arası yapılan varyans analizinde; AAY ve İY her 3 dönemde de anlamlı farklılıklar göstermiştir (p<0.05). Sonuçlar Tablo 1 ve Şekil 1, 2' ye göre aşağıda değerlendirilmiştir. Buna göre;

- FEA ilk iki dönemde AAY davranışını azaltırken (p<0.05), 3. dönemde artırmıştır (p<0.05). İY davranışını ise her üç dönemde de maksimum düzeye ulaştırmıştır (p<0.05).

- Üç farklı dozda uygulanan melatonin ise 3. dönemde FEA'nin neden olduğu AAY davranışındaki artışı azaltmıştır (p<0.05). İY davranışı üzerinde 2,5 mg/kg'lık melatoninin etkisi ikinci ve üçüncü dönemlerde, 5 ve 10 mg/kg'lık melatonin dozları özellikle birinci dönemde daha etkili olmuştur (p<0.05).

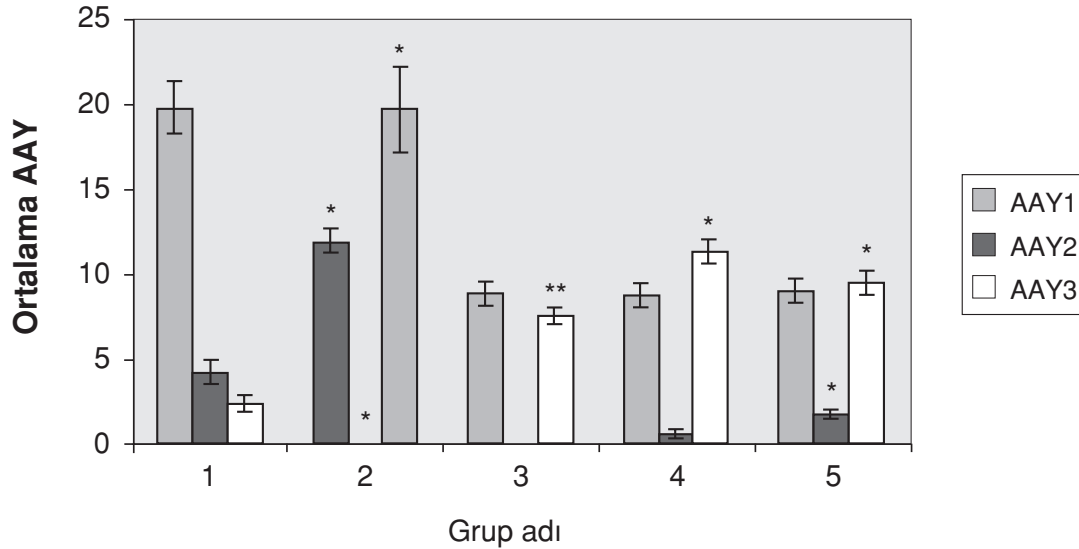
TARTIŞMA:

FEA sıçanlarda şizofreni modeli oluşturmak için kullanılan amfetamin türevi bir maddedir. FEA ile oluşturulan deneysel şizofreni modelinde lokomotor aktivite artışı, stereyotipik ve halüsinogen davranışlar gözlenebilmektedir(1,2). Çalışmamızda sadece lokomotor aktivite artışı komponenti izlenmiş olup, bu komponente melatoninin etkileri değerlendirilmiştir. Elde ettiğimiz verilere göre FEA sıçanlarda İY davranışını her üç dönemde de artırırken, AAY davranışını birinci ve ikinci dönemlerde azaltmış, son dönemde ise artırmıştır. İY davranışındaki artış Dourish(9), Mc Kinney(10), Banoğlu(11), Jackson(12) ve bizim önceki çalışmamızın(2) bulgularıyla uyumludur. Ancak AAY davranışı Dourish'in(9) ve Jackson'un(12) çalışmasında ikinci dönemde artarken, bizim çalışmamız-



Şekil 1. Değişik melatonin dozlarının gözlenen dönemlere göre İY davranışı üzerine etkileri.

Grup adı: 1=Kontrol; 2=FEA; 3=M(2,5mg/kg)+FEA; 4=M(5mg/kg)+FEA; 5=M(10mg/kg)+FEA. Kontrol grubu ile FEA grubu; Feniletülenamin (FEA) grubu ile melatonin (M) grupları karşılaştırıldığında; $p < 0.05$ *; $p < 0.01$ **



Şekil 2. Değişik melatonin dozlarının gözlenen dönemlere göre AAY davranışı üzerine etkileri.

Grup adı: 1=Kontrol; 2=FEA; 3=M(2,5mg/kg)+FEA; 4=M(5mg/kg)+FEA; 5=M(10mg/kg)+FEA. Kontrol grubu ile FEA grubu; Feniletülenamin (FEA) grubu ile melatonin (M) karşılaştırıldığında; $p < 0.05$ *; $p < 0.01$ **

da azalmıştır. Dourish(9) ve Jackson(12) birinci dönemdeki İY davranışındaki artışın dopaminerjik ve adrenerjik, ikinci dönemdeki artışın ise sadece dopaminerjik hiperaktiviteye bağlı olduğunu; dopamin nöronlarının aktive olmasının AAY davranışını artırdığını ve 5-HT ve noradrenalin stimülasyonu bu davranışın inhibe olduğunu belirtmişlerdir. Bizim ön-

ceki çalışmamızda(2) da AAY özellikle ikinci dönemde azalırken, serotonerjik aktivasyona ait stereotipik davranışlar gözlenmiştir. Bu davranışdaki azalmayı biz de serotonerjik veya adrenerjik sistemlerin aktivasyonunun bu davranış üzerinde inhibitör etki yapmasıyla açıklayabiliriz.

Şizofrenili hastalarda melatoninin sirkadiyen rit-

minin bozulduğu(13), nöroleptik tedavinin başlamasıyla melatonin seviyesinin arttığı ve dopaminerjik ve serotonerjik reseptörlerle etkileşim halinde olduğu bildirilmektedir(5). Çalışmamızda melatonin üçüncü dönemde FEA 'in neden olduğu AAY davranışındaki artışı azaltmıştır. FEA'nın artırdığı İY davranışı üzerinde ise 2,5 mg/kg'lık melatoninin etkisi daha geç başlayıp ikinci ve üçüncü dönemlerde etkinliği ortaya çıkarken, 5 ve 10 mg/kg'lık melatonin dozlarının etkisi daha erken başlamış ve birinci dönemde ortaya çıkmıştır. Exposite ve arkadaşları(14) amfetamin etkisi altındaki genç ratlarda melatoninin dopamin salınımını azalttığını, denekler yaşlandıkça melatoninin dopamin salınımındaki modülatör etkisini koruduğunu bildirmiştir. Paredes ve arkadaşları(6) melatoninin doza bağımlı olarak nükleus akkumbensdeki asetilkolin (ACh) salınımını artırdığını, düşük doz (lokal-3 mg) melatoninin ratlarda horizontal aktiviteyi azaltıp, vertikal aktiviteyi artırdığını; yüksek doz (100 mg) melatoninin ise hem horizontal hem de vertikal

aktiviteyi artırdığını bildirmişlerdir. Sircar'ın çalışmasında(4) ise melatonin tek başına lokomotor aktivitede değişiklik yapmamış, kokainin indüklediği lokomotor aktiviteyi artırmıştır. Miguez ve arkadaşları(15) melatoninin doza bağımlı olarak beyin değişik bölgelerinde serotonin seviyelerini artırdığını; Chuang ve arkadaşları(16) ise serotonin salınımını (dopamin değil) ve lokomotor aktiviteyi azalttığını bildirmişlerdir.

Ayrıca, amfetamin türevi madde kullananların uykusuzluk problemleri için emniyetli bir ilaç olarak melatonin tercih ettikleri, bu maddelerin neden olduğu nörotoksik etkilere karşı melatoninin antioksidan etkisinden dolayı koruyucu olabileceği öne sürülmektedir(17).

Sonuç olarak, bu konuyla ilgili değişik görüşler olmasına rağmen, çalışmamızda melatoninin FEA'nın neden olduğu lokomotor aktivite artışını azaltmış olması dopaminerjik, adrenerjik, serotonerjik ve kolinerjik sistemlerle ilişki halinde olduğunu düşündürmüştür.

Kaynaklar:

1. Kato M, Ishida K, Chuma T, Abe K, Shigenaga T, Taguchi K, Miyatake T: b-phenylethylamine modulates acetylcholine release in the rat striatum: involvement of a dopamine D2 receptor mechanism. *Eur J Pharmacol* 2001; 418:65-71.
2. Özbakiş-Dengiz G, Banoğlu ZN: Ratlarda feniletilaminle oluşturulan deneysel şizofreni modeline değişik kalsiyum kanal blokörlerinin etkileri. *Klin Psikofarmakol Bül* 2001; 11:82-89.
3. Itzhak Y, Martin JL, Black MD, Ali SF: Effect of melatonin on metamphetamine- and 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurotoxicity and methamphetamine-induced behavioral sensitization. *Neuropharmacology* 1998; 37:781-91.
4. Sircar R: Effect of melatonin on cocaine-induced behavioral sensitization. *Brain Research* 2000; 857:295-99.
5. Sandyk R, Kay SR, Gillman MA: The role of melatonin in the antipsychotic and motor-side effects of neuroleptics: A hypothesis. *Intern J Neuroscience* 1992; 64:203-7.
6. Paredes D, Rada P, Bonilla E, Gonzalez LE, Parada M, Hernandez L: Melatonin acts on the nucleus accumbens to increase acetylcholine release and modify the motor activity pattern of rats. *Brain Research* 1999; 850:14-20.
7. Brotto LA, Barr AM, Gorzalka BB: Sex differences in forced-swim and open-field test behaviours after chronic administration of melatonin. *Eur J Pharmacol* 2000; 402:87-93.
8. Murakami N, Kawano T, Nakahara K, Nasu T, Shiota K: Effect of melatonin on circadian rhythm, locomotor activity and body temperature in the intact house sparrow, Japanese quail and owl. *Brain Research* 2001; 889:220-24.
9. Dourish CT: A pharmacological analysis of hyperactivity syndrome induced by phenylethylamine in the mouse. *Br J Pharmacol* 1982; 77:129-39.
10. McKinney WT, Morrison EC: Animal models of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1981; 138:478-82.
11. Banoğlu ZN, Karayaka S: Feniletilamin (PEA) ile oluşturulan deneysel şizofreni modelinde nöroleptikler ve diltiazem etkisi. *Klin Psikofarmakol Bül* 2000; 10:64-73.
12. Jackson DM: The involvement of noradrenergic systems in the locomotor activity stimulation in mice produced by phenylethylamine. *J Pharm Pharmacol* 1974; 26:651-54.
13. Jiang HK, Wang JY: Diurnal melatonin and cortisol secretion profiles in medicated schizophrenic patients. *J Formos Med Assoc* 1998; 97:830-7.

14. Exposito I, Mora F, Zisapel N, Oakain S: The modulatory effect of melatonin on the dopamine-glutamate interaction in the anterior hypothalamus during ageing. *Neuroreport* 1995; 6:2399-403.
15. Miguez JM, Martin FJ, Aldegunde M: Effect of single doses and daily melatonin treatments on serotonin metabolism in rat brain regions. *J Pineal Res* 1994; 17:170-76.
16. Chuang JI, Lin MT: Pharmacological effects of melatonin treatment on locomotor activity and brain serotonin release in rats. *J Pineal Res* 1994; 17:11-6.
17. Colado MI, O'Shea E, Granados R, Murray TK, Green AR: In vivo evidence for free radical involvement in the degeneration of rat brain 5-HT following administration of MDMA('ecstasy') and p-chloroamphetamine, but not the degeneration following fenfluramine. *Br J Pharmacol* 1997; 121:889-900.