

# Antidepresan İlaçların Sıçanlarda Antiinflatuvar Aktivitesi

## The Anti-inflammatory Activity of Antidepressant Drugs in Rats

Feride Koç<sup>1</sup>, Halis Süleyman<sup>2</sup>, Beyzağül Polat<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Erzurum

<sup>2</sup> Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Erzurum

**Yazışma Adresi:** Feride Koç, Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, 25400, Erzurum, Tel: 0.442.631 4193 / 1007, e-mail: feridekoc@yahoo.com

### Özet

**Amaç:** Farklı gruplarda bulunan bazı antidepresan ilaçların (trisiklik antidepresan (TCA) olan amitriptilin, klomipramin, imipramin, opipramol, selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRI) paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, heterosiklik yapıya sahip (HCA) reboksetin, mirtazapin, tiyaneptin ve monoaminooksidaz inhibitörü (MAOI) moklobemid) antiinflatuvar etkilerini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Antidepresan ilaçların antiinflatuvar etkisi sıçanlarda karragenin ile oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde araştırıldı ve etki gücü indometazin ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** İndometazin (25 mg kg-1) karragenin inflamasyonunu % 55,55 azaltırken, amitriptilin (10 mg kg-1) % 43,35, klomipramin (16 mg kg-1) % 49,20 imipramin (7,5 mg kg-1) % 36,51, opipramol (50 mg kg-1) % 8,33, paroksetin, sitalopram (20 mg kg-1) % 2,42, 7,27, fluvoksamin (100 mg kg-1) 16,60, reboksetin (4 mg kg-1) % 4,17, mirtazapin (30 mg kg-1) % 13,84, tiyaneptin (12,5 mg kg-1) % 22,84, moklobemid (150 mg kg-1) %1 5,20 azalttı.

**Sonuç:** Farklı gruptaki bu antidepresan ilaçlardan en güçlü antiinflatuvar etkiye klomipraminin sahip olduğu, ancak reboksetin ve paroksetinin ise antiinflatuvar etki göstermediği, amitriptilin, imipramin, fluvoksamin, tiyaneptin ve moklobemidin de anlamlı antiinflatuvar etki gösterdiği, diğer ilaçların ise anlamsız antiinflatuvar etkilere sahip oldukları belirlenmiştir.

### Abstract

**Objective:** The aim of this study was to determine the anti-inflammatory effects of some antidepressant drugs (the tricyclic antidepressants (TCAs) amitriptyline, clomipramine, imipramine, opipramol; selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) paroxetine, citalopram, fluvoxamine; the heterocyclic antidepressants (HCAs) reboxetine, mirtazapine, tianeptine and monoaminooxidase inhibitor (MAOI) moclobemide) in different groups.

**Materials and Methods:** The anti-inflammatory effect potential of antidepressant drugs was investigated and compared with indomethacin in carrageenan-induced inflammation paw-edema model of rats.

**Results:** Indomethacin (25 mg kg-1), which was used in comparing the anti-inflammatory effects, decreased inflammation of carrageenan at a range of 55.55%. Amitriptyline (10 mg kg-1), clomipramine (16 mg kg-1), imipramine (7.5 mg kg-1), opipramol (50 mg kg-1), paroxetine (20 mg kg-1), citalopram (20 mg kg-1), fluvoxamine (100 mg kg-1), reboxetine (4 mg kg-1), mirtazapine (30 mg kg-1), tianeptine (12.5 mg kg-1), and moclobemide (150 mg kg-1) reduced inflammation at a range of 49.20%, 36.51%, 8.33%, 2.42%, 7.27%, 4.17%, 13.84%, 22.84% and 15.20%, respectively.

**Conclusion:** It was determined that clomipramine had the most potent anti-inflammatory effects among these antidepressant drugs, while reboxetine and paroxetine did not have any inflammatory effects. Moreover, amitriptyline, imipramine, fluvoxamine, tianeptine and moclobemid had significant anti-inflammatory effects, but the other drugs did not have any significant anti-inflammatory effects.

**Anahtar Kelimeler:** Antidepresan, inflamasyon, Karragenin, Sıçan

**Keywords:** Rat, Antidepressant, Inflammation, Carrogenin

## Giriş

**A**ntidepresanlar, depresyonun tedavisinde yaygın şekilde kullanılan ve kimyasal yapılarına ve etki mekanizmalarına göre heterosiklik antidepressanlar (HCA), trisiklikler (TCA), selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI) ve monoaminooksidaz inhibitörleri (MAOI) gibi alt gruplara ayrılan önemli bir ilaç grubudur. Antidepresif etkilerinin yanı sıra, antihistaminik [1-3], analjezik [4-8], antioksidan [9, 10], nöroprotektif [11], antiülseratif [12-15], antiinflamatuar [8, 16-22], antipuriritik [23, 24] etkilere de sahiptirler. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki; ülser ve inflamasyon gibi pek çok hastalık depresyonla birlikte seyretmekte ya depresyona bağlı oluşmakta ya da zamanla bu hastalıklar depresyona sebep olabilmektedir. Son yapılan çalışmalarda, inflamasyonun aktivasyonunun depresyona katkı sağladığı ve depresif bozuklukların fizyopatolojisinde de proinflamatuar sitokinlerin üretimini artırmasının rol oynayabileceği belirtilmektedir [22, 25-27].

Bu güne kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, farklı gruplardaki bazı antidepressan ilaçların antiinflamatuar etkileri belirlenmiş [8, 16-22] ancak opipramol, mirtazapin, paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, reboksetin, mirtazapin, tiyaneptin, moklobemid ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın amacı, amitriptilin, klomipramin, imipramin, opipramol, mirtazapin, paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, reboksetin, mirtazapin, tiyaneptin ve moklobemidin antiinflamatuar aktivitelerini sıçanlarda karragenin ile oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde araştırmak ve etki güçlerini indometazin ile karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

### Hayvanlar

Çalışmada kullanılan sıçanlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi ve Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Deney için ağırlıkları 180–220 gr arasında değişen toplam 78 adet albino Wistar türü erkek sıçan kullanıldı. Hayvanlar deney öncesi gruplar halinde laboratuvarda normal oda sıcaklığında (22°C) barındırıldı ve beslendi. Hayvan deneyleri, Atatürk Üniversitesi Yerel Etik Kurulu kararlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

### Kimyasallar

Çalışmamızda kullanılan karragenin Sigma (St. Louis, U.S.A.), tiyopental sodyum Abbott (Camopoverde di Aprilia, LT, İtalya), indometazin Deva, amitriptilin ve moklobemid Roche, klomipramin ve imipramin Novartis, opipramol ve sitalopram Abdi İbrahim, paroksetin GlaxoSmith Kline, fluvoksamin Eczacıbaşı, reboksetin Pfizer, mirtazapin Organon, tiyaneptin Servier (İstanbul, Türkiye)'den temin edildi.

### Antidepressanların sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde etkisi

Mevcut çalışmada, antidepressan ilaçların antiinflamatuar etkisi 78 adet sıçanda karragenin enjekte edilerek oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde araştırıldı [28]. Deney öncesi her

grupta 6 adet hayvan olacak şekilde 13 gruba ayrıldı ve karragenin uygulanmadan önceki (normal) ayak hacimleri diz eklemine kadar pletismometrede ölçüldü. Sıçanların ilk 11 grubuna sırası ile amitriptilin (10 mg kg<sup>-1</sup>), klomipramin (16 mg kg<sup>-1</sup>), imipramin (7,5 mg kg<sup>-1</sup>), opipramol (50 mg kg<sup>-1</sup>), paroksetin ve sitalopram (20 mg kg<sup>-1</sup>), fluvoksamin (100 mg kg<sup>-1</sup>), reboksetin (4 mg kg<sup>-1</sup>), mirtazapin (30 mg kg<sup>-1</sup>), tiyaneptin (12,5 mg kg<sup>-1</sup>), moklobemid (150 mg kg<sup>-1</sup>) per oral yoldan sonda ile verildi. Uygulanan bu ilaçların antiinflamatuar etki gücünü karşılaştırmak için sıçanların bir başka grubuna (12. grup) indometazin 25 mg kg<sup>-1</sup> dozda aynı yöntemle uygulandı. Kontrol grubuna (13. grup) ise çözücü olarak aynı hacimde distile su verildi. İlaçlar verildikten 1 saat sonra bütün sıçanların ayak pençesine 0,1 ml % 1'lik karragenin enjekte edildi. Karragenin enjeksiyonundan sonra sıçanların ayak hacimleri her saat başı 5 kez ölçüldü. Antidepressan ilaçların antiinflamatuar aktiviteleri indometazin ve kontrol grubundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırılarak değerlendirildi.

## Bulgular

### Karragenin inflamasyon testi

Tablo 1'de görüldüğü gibi kontrol grubunda inflamasyonlu ayak hacmi normale göre 0.72 ml artış gösterirken, belirtilen dozlarda amitriptilin, klomipramin ve imipramin, opipramol, paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, reboksetin, mirtazapin, tiyaneptin, moklobemid ve indometazin alan sıçan gruplarında bu artış sırasıyla 0,41, 0,37, 0,46, 0,66, 0,74, 0,67, 0,60, 0,75, 0,62, 0,56 0,61 ml olarak ölçülmüştür. Ratlarda karrageninle oluşturulan pençe ödeminin yukarıda belirtilen dozlarda kullanılan indometazin kontrole göre % 55,55 (<0,05), amitriptilin % 43,35 (<0,05), klomipramin % 49,20 (<0,05), 7,5 mg kg<sup>-1</sup> imipramin % 36,51 (<0,05), opipramol % 8,33 (>0,05), paroksetin, sitalopram % 2,42 (>0,05), 7,27 (>0,05), fluvoksamin % 16,6 (<0,05), reboksetin % 4,17 (>0,05), mirtazapin % 13,84 (>0,05), tiyaneptin % 22,84 (<0,05) ve moklobemid ise % 15,20 (>0,05) inflamasyonu azalttı.

## Tartışma

Bu çalışmada farklı gruplardaki antidepressan ilaçların antiinflamatuar etkileri sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyonlu pençe ödeminde indometazin ile mukayese edilerek araştırıldı. Yapılan literatür araştırmalarında, bazı antidepressan ilaçların antiinflamatuar etki gösterdikleri belirlenmiş [8, 16-22]

İlaçlar	Doz (mg kg <sup>-1</sup> )	Hayvan sayısı (n=6)	Sıçanların pençe hacimleri (ml) İnflamasyon öncesi	Karragenin enjeksiyonunun 3. saatinde	Inflamasyonlu pençe ödeminin normale göre artışı (ml)	Anti inflamatuar etki (%)	P
Amitriptilin	10	6	0,83	1,24	0,41±0,03	43,35	<0,05
Klomipramin	16	6	0,86	1,23	0,37±0,03	49,20	<0,05
İmipramin	7,5	6	0,90	1,36	0,46±0,05	36,51	<0,05
Opipramol	50	6	0,81	1,47	0,66±0,03	8,33	>0,05
Paroksetin	20	6	0,85	1,59	0,74±0,03	-2,42	>0,05
Sitalopram	20	6	0,86	1,53	0,67±0,02	7,27	>0,05
Fluvoksamin	100	6	0,86	1,48	0,60±0,04	16,6	<0,05
Reboksetin	4	6	0,77	1,52	0,75±0,03	-4,17	>0,05
Tiyaneptin	12,5	6	0,90	1,46	0,56±0,05	22,84	<0,05
Mirtazapin	30	6	0,95	1,57	0,62±0,02	13,84	>0,05
Moklobemid	150	6	0,91	1,52	0,61±0,02	15,20	<0,05
İndometazin	25	6	0,76	1,08	0,32±0,03	55,55	<0,05
Kontrol	-	6	0,88	1,60	0,72±0,03	-	-

ancak opipramol, mirtazapin, paroksetin, sitalopram, fluvoksamin, reboksetin, mirtazapin, tiyaneptin ve moklobemid ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır.

Bilindiği gibi karragen inflamasyonu iki fazdan oluşur: bunlar erken (1. saat) ve geç faz (1. saatten sonraki zaman) olarak adlandırılır. Erken fazın histamin, serotonin ve bradikinin salınımına bağlı olduğu, geç fazın ise prostaglandin (PG) oluşumuna bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir [28-30]. Ayrıca karragenin inflamasyonunun geç fazında nötrofil infiltrasyonunun yanı sıra serbest oksijen radikalleride rol oynar. Doymamış bir yağ asidi olan ve hücre membranı fosfolipidlerinde bulunan araşidonik asit, fosfolipaz enziminin aktivasyonu ile açığa çıkar. Araşidonik asit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri ile metabolize edilebilir; bu siklooksijenaz ürünleri olan PG'ler inflamasyon patogenezinde önemli role sahiptirler. Lipooksijenaz ürünleri ise hidroksieikozatetraenoik (HETE), epoksieikozatrienoik asit (EETA) ve 19,20-hidroksiaraşidonatlarıdır. Karragenin ödeminin oluşmasında siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimlerinin rol oynadığı bilinmektedir [31]. Araşidonik asidin epoksi grubu içeren metabolitleri (11,12-EETA) damarları güçlü şekilde genişletir [32].

Çalışmamızda, antiinflamatuvar etki oluşturabilen tüm antidepresan ilaçlar inflamasyonun 3. saatinde doruk düzeyde inflamasyonu önlemişlerdir. Yani bu ilaçların etkilerini geç faz mediyatörlerinden olan PG'ler ve diğer serbest oksijen radikalleri üzerinden gerçekleştirmeleri muhtemeldir. Müller ve ark., (2006) yaptıkları bir çalışmada, depresyonun patofizyolojisinde inflamasyonun rol oynadığını ve inflamasyonda proinflamatuvar etkili sitokinlerin ve PGE2'lerin seviyelerinin arttığını belirtmektedirler [33]. Dolayısıyla antidepresan etkili bu ilaçların, depresyon tedavisindeki etkilerini PG'ler ve proinflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu üzerinden gerçekleştirerek antiinflamatuvar etki mey-

dana getirdikleri de söylenebilir. Karragenin ile indüklenmiş sıçan inflamasyon modelinde yapılan bir çalışmada, amitriptilinin antioksidan özellikler gösterdiği [9] ve fluoksetinin de oksidatif stres enzimlerini azaltarak antioksidan özelliğe sahip olduğu rapor edilmektedir [10]. Antiinflamatuvar etki oluşturan antidepresan ilaçların siklooksijenaz inhibisyonu ile PG'lerin ve lipooksijenaz inhibisyonu ile de güçlü vazodilatasyon yapan epoksi metabolitlerinin (lökotrienler) şekillenmesini azaltabilir. Bu metabolitlerin azalmasına katkı sağlayarak yangı mediyatörlerinin salınımını azaltacağından dolayı yoldan inflamasyonu engelleyebilir.

Çalışmada indometazini 25 mg/kg dozda kullanmamızın sebebi, bu dozda karragenin inflamasyonunu daha düşük dozlara göre güçlü baskılamasıdır [34]. İndometazinin de diğer nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi histamin, bradikinin, serotonin ve PG sentezini inhibe ederek antiinflamatuvar etki oluşturduğu bilinmektedir [35].

Deney sonuçlarımıza göre, ilaçlardan en yüksek düzeyde antiinflamatuvar etkiyi klomipramin göstermiş, paroksetin ve reboksetin ise inflamatuvar etki oluşturmamış, sırasıyla amitriptilin, imipramin fluvoksamin, tiyaneptin ve moklobemid anlamlı sayılabilecek bir antiinflamatuvar etki gösterirken, sitalopram ve mirtazapinin ise antiinflamatuvar etkileri istatistikî olarak önemsizdir. Sonuç olarak, antidepresan ilaçların indometazine göre daha düşük antiinflamatuvar etkili olduğu söylenebilir. İnfamasyon ve depresyonun beraber seyrettiği hastalarda klomipramin, amitriptilin, imipramin, tiyaneptin, fluvoksamin ve moklobemid gibi antiinflamatuvar etkilere sahip antidepresanların seçilmesi daha uygun olabilir. Ancak gelecekte farklı dozlarda uygulamalar yapılarak daha detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Richelson E. Tricyclic antidepressants and histamine H1 receptors. *Mayo Clin Proc* 1979; 54: 669-674.
2. Figueiredo A, Ribeiro CA, Gonçalo M, Almeida L, Póiares-Baptista A, Teixeira F. Mechanism of action of doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Fundam Clin Pharmacol* 1990; 4: 147-158.
3. Negro-Alvarez JM, Miralles-López JC. Chronic idiopathic urticaria treatment. *Allergol Immunopathol* 2001; 29: 129-132.
4. Pfeiffer RF. Drugs for pain in the elderly. *Geriatrics* 1982; 37: 67-69.
5. Bianchi M, Sacerdote P, Panerai AE. Chlomipramine differently affects inflammatory edema and pain in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 1037-1040.
6. Brannon GE, Stone KD. The use of mirtazapine in a patient with chronic pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999; 18: 382.
7. Uzbay T, Qnar MG, Aytemir M, Tuğlular I. Analgesic effect of tiyaneptine in mice. *Life Sciences* 1999; 64: 131-139.
8. Abdel-Salam OME, Nofal SM, El-Shenawy SM. Evaluation of the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of different antidepressants in the rat. *Pharmacol Res* 2003; 48: 157-165.
9. Leduc C, Gentili ME, Estébe JP, Le Corre P, Moulinoux JP, Ecoffey C. The effect of local anesthetics and amitriptyline on peroxidation in vivo in an inflammatory rat model: preliminary reports. *Anesth Analg* 2002; 95: 992-996.
10. Zafir A, Banu N. Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to Curcuma longa in restraint-stressed rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 572: 23-31.
11. Girard P, Verniers D, Pansart Y, Gillardin JM. Efficacy of moclobemide in a rat model of neurotoxicant-induced edema. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85: 556-561.
12. Ruud TE, Hoff GS, Tonder M, Holter O. Doxepin and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: an open clinical and endoscopic study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 56-60.
13. Berardi RR, Caplan NB. Agents with tricyclic structures for treating peptic ulcer disease. *Clin Pharm* 1983; 2: 425-431.
14. Ries RK, Gilbert DA, Katon W. Tricyclic antidepressant therapy for peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 1984; 144: 566-569.
15. Shrivastava RK, Shah BK, Siegal H. Doxepin and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer: a double-blind comparative study. *Clin Ther* 1985; 7: 181-189.
16. Michelson D, Misiewicz-Poltorak B, Raybourne RB, Gold PW, Sternberg, EM. Imipramine reduces the local inflammatory response to carrageenin. *Agents Actions* 1994; 42: 25-28.
17. Bianchi M, Rossoni G, Sacerdote P, Panerai AE, Berti F. Effects of chlomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat. *Inflamm Res* 1995; 44: 466-469.
18. Cole HW, Brown CE, Magee DE, Magee C, Roudebush RE, Bryant HU. Serotonin-induced paw edema in the rat: pharmacological profile. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 431-436.

20. Tangri KK, Saxena PR, Seth PK, Bhargava KP. Anti-inflammatory activity of imipramine and congeners. *Biochemical Pharmacology*. 1996; 15: 825-831.
21. Sacerdote P, Bianchi M, Panerai AE. In vivo In vivo and in vitro clomipramine treatment decreases the migration of macrophages in the rat. *Eur J Pharmacol* 1997; 319: 287-290.
22. Sawynok J, Reid A. Antinociception by tricyclic antidepressants in the rat formalintest: differential effects on different behaviours following systemic and spinal administration. *Pain* 2001; 93: 51-59.
23. Kubera, M., Lin, A., Kenis, G., Bosmans, E., Bockstaele, D.V., Maes, M. Anti-inflammatory effects of antidepressants through suppression of the interferon- $\gamma$ /interleukin-10 production ratio. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21: 199-206.
24. Bernstein JE, Whitney DH, Soltani K. Inhibition of histamine-induced pruritus by topical tricyclic antidepressants. *J Am Acad Dermatol* 1981; 5: 582-585.
25. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 889-891.
26. Maes M. The immunoregulatory effects of antidepressants. *Hum Psychopharmacol* 2001; 16: 95-103.
27. Penninx BW, Kritchovsky SB, Yaffe K, Newman AB, Simonsick EM, Rubin S. Inflammatory markers and depressed mood in older persons: results from the health, aging and body composition study. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 566-72.
28. O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19: 397-403.
29. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962; 111: 544-52.
30. Gupta M, Mazumdar UK, Sivakumar T, et al. Evaluation of anti-inflammatory activity of chloroform extract of *bryonia* in experimental animal models. *Biol Pharm Bull* 2003; 26: 1342-1344.
31. Marzocco S, Di Paola R, Serraino I, et al. Effect of methylguanidine in carrageenan-induced acute inflammation in the rats. *Eur J Pharmacol* 2004; 484: 341-350.
32. Halıcı Z. Amlodipin, lasidipin ve nikardipinin in-takt ve adrenaletomili sıçanlarda karrageninle oluşturulan inflamasyona etkileri Atatürk Üniversitesi, Tıp Fak Farmakoloji ABD, 2005; Uzmanlık tezi.
33. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. Baskı. Ankara: Hacettepe-Taş. 2005; s. 837-870.
34. Müller N, Schwarz MJ, Dehning S, et al. The cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib has therapeutic effects in major depression: results of a double-blind, randomized, placebo controlled, add-on pilot study to reboxetine *Mol Psychiatry* 2006; 11: 680-684.
35. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y, Öztaşan N, Süleyman B. Anti-inflammatory effects of selective COX-2 inhibitors. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 775-780.