

Merkaptobenzimidazol Türevinin Anksiyolitik Etkisinin Araştırılması

Hakani Sabiroğlu*, Hasan Yılmaz**, Mehmet Kara***, Asmagül Rahimova****

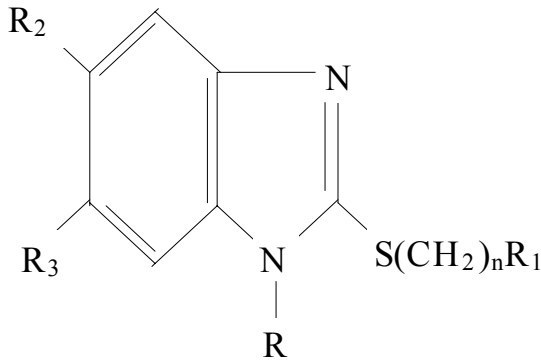
Özet: Bu çalışmada bir merkaptobenzimidazol türevinin açık saha testi ile farelerde (ırk belirli BALB/C, C57BL/6 ve belirsiz ırk) anksiyolitik etkisi, etki süresi ve akut toksisitesi incelenmiştir. Bu madde intraperitoneal yolla 0.01-30.0 mg/kg dozlarda uygulanmıştır (Kontrol grubuna ise serum fizyolojik uygulanmıştır). Bu maddenin BALB/C ırkı farelerin hareket aktivitesini yükselttiği, fakat C57BL/6 ırkı farelerin hareket aktivitesini değiştirmediği; 1.0 mg/kg dozda etkisinin üç saat sürdüğü ve ırkı belirsiz farelerde de anksiyolitik etkisi saptanmıştır.

Akut toksisite deneylerinde bu maddenin çok zehirli olmadığı, LD₁₆'nın 0.77 g/kg, LD₅₀'nin 1.16 g/kg ve LD₈₄'ün 1.70 g/kg olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Merkaptobenzimidazol, Anksiyolitik etki, Akut toksisite.

Çağımız insanının hayatında emosyonel stres reaksiyonları önemli bir yer tutar. Bunlar, kalp-damar hastalıkları, psikiyatrik ve onkolojik hastalıklar gibi oldukça sık görülen hastalıklara bir zemin oluştururlar. Emosyonel stres reaksiyonlarının deney hayvanlarının kromozomlarında değişiklikler yaptığı deneylerle gösterilmiştir (1,2). Heyecan ve nevroz gibi durumlarda, psikiyatrik hastalıklarda 1/3 oranında

rastlanırken kalp-damar hastalıklarında bu durum diğer hastalıklardan 2-5 kat daha sıktır (3-4). Emosyonel stres reaksiyonları kişinin çalışma kabiliyetini azaltır, verimini düşürür. Bu da, sosyo-ekonomik ve askeri yönden önemli kayıplara neden olur. Bu nedenlerden dolayı emosyonel stres reaksiyonlarının kişilerden uzaklaştırılması büyük önem taşır. Günümüzde emosyonel stres reaksiyonlarının sağaltım ve profilaksisi için trankilizanlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar çok iyi sonuç vermelerinin yanında miyorelaksasyon, dizartri, amnezi, ataksi gibi bir takım yan etkilere de yol açarlar (5,6). Bu nedenle yeni, etkisi daha güçlü ve yan etkileri daha az ilaçların geliştirilmesi gerekir (Şekil I). Bu çalışmada merkaptobenzimidazol bileşiklerinin anksiyolitik özelliklerinin araştırılması ve



Şekil I. Merkaptobenzimidazol bileşiklerinin kimyasal formülü.

n : 0, 2, 3

R : H, aralkiller

R₁: alkil, alkenil, dialkilaminler

R₂ ve R₃ : H, alkiler, alkoksi, nitro, halojen

* Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ABD, Van

** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, Van

*** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi Fizyoloji ABD, Van

**** Yüzüncü Yıl Üniv. Tıp Fakültesi, Van

Yazışma adresi: Prof. Dr. Hakani Sabiroğlu Rahimova

Tıp Fakültesi Hastanesi Maraş cad. 65300, Van

Tablo I. Açık Saha Testinde uygulanan dozlar ve hayvan sayıları.

Doz grupları (mg/kg)	BALB/C (n)	C57BL/6 (n)
Kontrol	42	17
0.001	10	-
0.01	9	-
0.05	8	-
0.1	10	8
0.5	10	-
1.0	10	8
5.0	10	-
10.0	10	8
20.0	-	8
30.0	8	8
50.0	14	8
75.0	6	-
100.0	6	-
Toplam	153	65

sağaltımda kullanılabilirliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada ortalama 18-22 gram ağırlıkta aktif hareketli siyah fareler (C57BL/6), pasif hareketli beyaz fareler (BALB/C) ve ırkı belirsiz fareler kullanıldı (Tablo I).

Aşağıdaki şekilde gruplandırılan farelere, intraperitoneal yolla suda çözödürölmüş merkaptobenzimidazol türevi bir madde değişik dozlarda uygulandıktan sonra açık saha testi gerçekleştirildi.

Açık saha testi (Open field test): Bu test için 60 x 60 cm boyutlarında kare şeklinde, dokuz ayrı bölmeye ayrılmış, üstü kapaklı bir kutudan yararlanıldı. Emosyonel-stress reaksiyonlarını belirlemek için hayvanların kutu içindeki vertikal (arka ayakları üzerine kalkması), periferik (bir bölmeden diğerine geçmesi) ve santral (hayvanın kutunun merkezine geçmesi) hareket aktivitesi üç dakika boyunca izlendi; ayrıca defekasyon sayısına bakıldı. Anksiyolitik etki için gerekli koşul, aktif hareketli siyah farelerin davranışlarının değişmemesi, pasif hareketli beyaz farelerin ise hareket aktivitesinin yükselmesidir. Sonuçlar, Belenki'nin bildirdiği parametrik yöntem olan Student testi ile değerlendirildi (7).

Bu maddenin açık sahada, BALB/C'de etkisinin devam etme süresi ölçöldü. Aktif madde, periton içine uygulandıktan 1,3,4 saat sonra ölçüm yapıldı. Kontrol grubu hayvanlara izotonik sodyum klorür solüsyonu verildi (Tablo II).

Tablo II. Etkinin devam etme süresinin belirlenmesi için yapılan gruplandırma.

İzleme süresi (saat)	Kontrol	Uygulama
0.5	42	10
1.0	8	8
3	8	8
4	8	8

Bu maddenin ileriye yönelik olarak ilaç şeklinde üretimi için akut toksisitesi üzerinde çalışıldı. Deney, her doz grubunda 6'şar adet olan beyaz ve ırkı belirli olmayan fareler üzerinde yapıldı. Aktif madde, nişastada süspansiyon şeklinde mideye verildi. Kontrol hayvanlarına ise sadece nişasta verildi. Bu madde, 0.66, 0.99, 1.32, 1.65 ve 1.75 g/kg dozlarda 14 gün süreyle uygulandı.

Bu maddenin anksiyolitik etkisini onaylamak için ek bir deneme daha gerçekleştirildi. Aktif maddenin sedatif etkisini araştırmak için klasik

yöntem olan açık sahada beyaz ve ırkı belirsiz farelerin hareket aktivitesine bakıldı. Fareler, her grupta 8'er adet olmak üzere kontrol, 0.1, 1.0, 5.0 ve 10.0 mg/kg'lık doz gruplarına ayrıldı.

Bulgular

Bu aktif madde 0.01mg/kg ile 30 mg/kg arasındaki dozlarda verildiğinde BALB/C farelerin periferik ve genel hareket aktivitesinde artış göröldü. 50 mg/kg'ın üstündeki dozlarda hareket aktivitesini zayıflatmasına karşın; 75-100 mg/kg arasındaki dozlar, hareket aktivitesi üzerinde etkisiz oldu. Defekasyon sıklığı 0.01 mg/kg dozunda arttığı halde, diğer dozlarda değişmedi (Tablo III).

Tablo III. Açık saha testinde BALB/C ırkı farelerin gösterdiği hareket aktivitesi (Ort±SD).

Dozlar (mg/kg)	Hayvan Sayısı	Toplam hareket sayısı (dakikada)
Kontrol	42	21.0± 2.2
0.001	10	30.3± 9.4
0.01	9	83.2±11.3 *
0.1	10	73.7±12.7*
1.0	10	66.8±11.4*
10.0	10	55.76±8.6*
30.0	8	51.7±8.7*
50.0	14	11.6±1.6*
75.0	6	20.7±4.5
100.0	6	19.2±6.1

*P<0.001

Bu madde, C57BL/C farelere 0.1, 1.0, 10.0, 20.0 ve 30.0 mg/kg dozlarda uygulandığında periferik, santral ve genel hareket aktivitesinde, ayrıca defekasyon sayısında bir değişiklik yapmadığı belirlendi. 50 mg/kg dozda uygulandığında ise periferik, santral ve genel hareket aktivitesini zayıflattığı gözlemlendi (Tablo IV).

Tablo IV. Açık saha testinde C57BL/6 ırkı farelerin hareket aktiviteleri (Ort±SD).

Dozlar (mg/kg)	Hayvan sayısı	Toplam hareket sayısı (dakikada)
Kontrol	17	127.5±11.7
0.1	8	123.6±8.4
1.0	8	123.5±8.2
10.0	8	140.2±19.0
30.0	8	87.9±17.5*
50.0	8	90.1±19.8

*P<0.05

Dozların anksiyolitik etki gösteren ama yan etki göstermeyen aralığına bakılacak olursa, bu maddenin

Tablo V. Açık saha testinde BALB/C ırkı farelerde genel hareket aktivitesi üzerine etken maddenin etki süresi (Ort±SD).

Süre (saat)	Hayvan sayısı		Toplam hareket sayısı (dakikada)	
	Kontrol grubu	Uygulama grubu	Kontrol grubu	Uygulama grubu
0.5	10	10	21.0±2.2	66.8±11.4*
1	8	8	19.1±3.0	33.4±2.7**
3	8	8	25.8±5.4	51.4±7.7***
4	8	8	20.6±6.5	27.3±5.3

*P<0.001 **P<0.01 ***P<0.05

Tablo VI. Merkaptobenzimidazol türevi maddenin açık saha testinde ırkı belirsiz farelerin davranışlarına etkisi (Ort ± SD).

Doz grupları	n	Periferik hareket aktivitesi	Merkezi hareket aktivitesi	Vertikal hareket aktivitesi	Defekasyon sayısı	Genel hareket aktivitesi
Kontrol	8	17.8 ± 4.5	0.4 ± 0.4	1.0 ± 0.8	2.0 ± 0.8	19.1 ± 5.2
0.1 mg/kg	8	38.9 ± 6.8*	-	-	-	38.9 ± 6.8*
1 mg/kg	8	45.3 ± 7.5**	-	0.4 ± 0.4	1.0 ± 0.7	45.6 ± 7.7**
5 mg/kg	8	51.3 ± 8.0**	2.1 ± 1.1	1.6 ± 1.5	0.5 ± 0.5	55.0 ± 10.8**
10 mg/kg	8	44.5 ± 5.9**	2.0 ± 1.4	3.1 ± 2.3	1.5 ± 0.7	49.6 ± 8.7

*p<0.05 **p<0.01

güvenlik aralığının çok geniş olduğu dikkati çekmektedir. Bu maddenin 1mg/kg dozda 3 saat etkili olduğu, 4. saatten sonra etkisinin kontrol grubuyla aynı olduğu izlendi (Tablo V).

Sonuçta: LD16'nin 0.77 g/kg, LD50'nin 1.16 g/kg ve LD84'ün 1.70 g/kg olduğu saptandı. Bu madde görüldüğü gibi pratik olarak nontoksik bir maddedir.

Bu madde ırkı belirsiz farelerde de 0.1, 1.0, 5.0 ve 10.0 mg/kg dozlarda çok önemli olarak periferik ve genel hareket aktivitesini yükseltmekte, fakat santral aktiviteyi ve defekasyon sayısını değiştirmemektedir. Sonuçta aktif maddenin sedatif etki göstermediği, fakat hareket aktivitesini uyardığı gözlenmiştir (Tablo VI).

Tartışma ve Sonuç

Son yıllarda tranquilizanların etkilerinin irsiyete bağlı olduğu ifade edilerek deneysel metodlarda genellikle genetik özellikler üzerinde durulur. Yani anksiyolitik ve sedatif etkiler korku reaksiyonlarının tipi ile ilgilidir. Bununla ilgili olarak yeni maddenin etkisini araştırmak için açık saha metodundan yararlanılır (2,6,7).

Açık saha testinde farmakogenetik metotla bulunan ve benzodiazepin grubundan olan tek ilaç gidazepamdır (3,4,5). Seredenin ve arkadaşları (2,6), bu maddenin BALB/C ırklı farelerin hareket aktivitesini yükselttiğini, C57BL/6 ırklı farelerde ise sedasyona neden olduğunu belirlemişlerdir. Ancak bu maddenin anksiyolitik etki gösterdiği doz yelpazesi büyük değildir.

Yapılan çalışmada, merkaptobenzimidazol türevi bu maddenin BALB/C'de açık saha testinde hareket aktivitesini yükselttiği ama, C57BL/B'de sedasyon yapmadığı saptanmıştır. ırkı belirsiz farelerde de bu maddenin hareket aktivitesini yükselttiği ve sedatif etki göstermediği belirlenmiştir. Farmakogenetik bilgilere (2,6) ve alınan bu sonuçlara dayanarak, araştırılan maddenin korku reaksiyonu yüksek olan heterozigot hayvanlarda etkisini gösterdiği söylenebilir. Bu sonuç araştırılan maddenin selektif anksiyolitik etkisinin olduğunu gösteren önemli bir bulgudur.

Günümüzde kullanılan tranquilizanların yan etkilerinin bulunması (1,3,4,5) ve bu maddenin pratik olarak toksik olmaması nedeniyle gelecekte güvenli ve seçkin bir ilaç olacağını göstermektedir.

An Investigation of Anxiolytic Effects of the Chemical Derived From Mercaptobenzimidazole.

Abstract: In this study, it was investigated the anxiolytic effects, continued time and acute poisonousness of the chemical derived from merkaptobenzimidazol in open field test in mice (genetically identified BALB/C, C57BL/6 and genetically unidentified). This agent was injected into periton at 0.01-30mg/kg doses (the control group received 0.9% saline solution). This chemical agent markedly increased physical activity in BALB/C, but did not change in the C57BL/C. However this agent showed physical activity for 3 hours and anxiolytic effects in unidentified mice at 1.0mg/kg doses. In the

acute poisonousness study, this agent is not poisonous, showed the LD-50 1.16 gr/kg, LD-16 0.77 gr/kg, Ld-84 1.70 gr/kg.

Key words: *Mercaptobenzimidazole, anxiolytic effect, acute toxicity.*

Kaynaklar

1. Haefely W: Biological basis of the therapeutic effects of benzodiazepines. "RG Priest (ed): Benzodiazepines Today and Tomorrow." Landcaster Raven Press, 1980, pp:19-46.
2. Seredenina SB: Otçyot po Planovoy, NIR, NII Farmakologii, Moskova, Medisina, 1991, pp:347.
3. Voronina TH: Spekr farmakologiçeskoy aktivnosti gidazepam i ego mesto sredi izvestnik trankvilizatore, v Kn.: Gidazepam, Kiev, 1992, pp:63-75.
4. Voronina TH: Recent developments in the search for novel nonbenzodiazepine anxiolytics. Can J Phys Pharmacol. 13.21.1, 1994.
5. Andronati SA: Gidazepam, İzdat, Naukovo Dumka Kiev, 1992.
6. Seredenina SB, Durnev HD : Farmakologiçeskaya Zaşıta Genoma, Moskova, 1992.
7. Belenkiy ML: Elementi Koliçestvennoy Otsenki Farmakologiçeskogo Effekta, Riga, 1963.