

# Valeriana officinalis kök ekstraktının antidepresan etkisinin zorlu yüzme testi ile değerlendirilmesi

## Evaluating the antidepressant effect of *Valeriana officinalis* root extract with forced swim test

Yusuf Hakan Doğan<sup>1</sup>, Sıdıka Doğan<sup>2</sup>, Serdar Demirgören<sup>3</sup>

### Özet

**Amaç:** Bitkisel kaynaklı tedavi yöntemleri çok eski zamanlardan bu yana, -başta Mısır, Sümer ve Çin'de- kullanılmıştır. Bu bitkilerden biri, anksiyolitik, sindirim spazmlarını çözücü ve uykuya yardımcı olarak kullanılan *Valeriana officinalis*'tir. Bu çalışmanın amacı uykusuzlukta kullanılan valerian ekstraktının antidepresan etki taşıyıp taşımadığının araştırılmasıdır.

**Yöntem:** Sprague-Dawley cinsi 20 erkek sıçan rastgele iki gruba ayrılarak, bir gruba, her sabah, *Valeriana officinalis* kök ekstraktı, diğer gruba ise %5 dekstroz eriyiği verildi. 11. ve 12. gün zorlu yüzme testi (Porsolt) uygulandı.

**Bulgular:** 1. günde, valerian kök ekstraktı alan grubun hareketsiz kalma (donma) süresi plasebo grubundan anlamlı derecede kısa bulundu (sırasıyla 42.4±27.1 ve 145±91.3 saniye) (p=0.00963). 1. ve 2. günün ilk 5 dakikaları kıyaslandığında grupların (F=8.941, p=0.009) ve tedavilerin (F=6.888, p=0.018) donma süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı idi. Valerian grubunun 1. günün ilk 5 dakikasındaki donma süresi 3±3.92 saniye, 2. günde ise 14±25.5 saniye iken, plasebo grubunda ilk gün 20.9±23.1 saniye, 2. gün ise 44.9±32.1 saniye idi.

**Sonuç:** Valerian grubundaki donma süresinin, ilk 5 dakikada ve toplamda daha kısa olması, anksiyolitik etkiyi göstermektedir; valerian grubundaki donma süresinin 2. gündeki artışının plasebo grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olması ise antidepresan etkinliğe işaret edebilir.

**Anahtar sözcükler:** Valerian, zorlu yüzme testi (Porsolt), anksiyete, depresyon.

### Summary

**Objective:** Herbs are used as a traditional treatment methods from ancient times, especially in Egypt, in Sumer and in China. One of these herbs is *Valeriana officinalis* used for its anxiolytic and gastrointestinal spasmolytic effects and as a sleep aid. This study was performed to investigate especially the antidepressant effect of valerian extract used for insomnia.

**Methods:** Twenty male Sprague-Dawley rats were divided into two groups randomly and every morning one group took *Valeriana officinalis* root extract and the other took %5 dextrose solution. A forced swim test (Porsolt) was applied on the 11th and 12th days.

**Results:** On the first day, the freeze duration of the valerian group was significantly shorter than the placebo group (42.4±27.1 and 145±91.3 second respectively) (p=0.00963). There was also statistically significant difference between the freeze duration of the first 5 minutes of the first and the second days between the two groups (F=8.941, p=0.009) and the two treatments (F=6.888, p=0.018). The first 5 minutes freeze duration of the valerian group in the first day was 3±3.92 seconds and 14±25.5 seconds in the second day, whereas in the placebo group it was 20.9±23.1 seconds in the first day and 44.9±32.1 seconds in the second day.

**Conclusions:** The shorter freeze duration in valerian group in the first 5 minutes and in the total period of the first day show the existence of an anxiolytic effect. The fact that, the freeze duration of the valerian group was statistically shorter than the freeze duration of the placebo group, may indicate an antidepressant effect.

**Key words:** Valerian, forced swim test (Porsolt), anxiety, depression.

<sup>1</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Dr., İzmir

<sup>2</sup> Milli Eğitim Bakanlığı, Gaziemir İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü, Kimyager, Kimya Öğretmeni, İzmir

<sup>3</sup> Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Fizyoloji Uzmanı, Prof. Dr., İzmir

**B**itkisel kaynaklı tedavi yöntemleri insanlığın varoluşundan bu yana, -başta eski Mısır, Sümer ve Çin'de olmak üzere- kullanılmıştır. Bu konudaki en eski belgelerden biri, milattan önce 1550 yıllarında yazıldığı düşünülen Ebers Papirusu'dur.<sup>1</sup> Bitkisel kaynaklı ürünler, günümüzde de çok değişik amaçlarla kullanılmaktadır. Bunlardan biri, anksiyolitik, sindirim spazmlarını çözücü ve uykusuzluk giderici olarak kullanılan valerian ekstraktıdır. Valerian, 250'den fazla bitki çeşidini kapsayan Valeriana ailesinin (Valerianaceae) ortak adıdır. Hemen her tür Valeriana kökü benzer tıbbi içerik ve nitelik taşımakla birlikte, Batı ülkelerinde kullanılan preparatlarda, daha ziyade *Valeriana officinalis* (kedi otu) kullanılır.<sup>2</sup> Bitkinin, insanda ve hayvanlarda anksiyolitik etkisi için kanıtlar vardır.<sup>3</sup> Valerian'ın anksiyolitik ve sedatif etkisi serotonin, norepinefrin ve adenosin iletimini etkilemesine bağlı olabilir. Valerian'dan ayrıştırılmış 150'den fazla maddenin hiçbiri tek başına etkili değildir; etkinin tümünün sinerjisinden doğduğu düşünülmektedir.<sup>3,4</sup> Valerian, GABA ve diğer nörotransmitterlerle etkileşir,<sup>4,5</sup> doza bağlı GABA salınımına yol açar.<sup>6</sup> Valerian, aynı zamanda, beyinde, sedasyonla birlikte meydana gelen enzimle uyarılmış GABA yıkımını inhibe eder.<sup>7</sup> Valerian lignan hidrokspinoresinol, benzodiazepin reseptörlerine bağlanır.<sup>8</sup> Valerian'ın özellikle serotonin ve norepinefrin sistemlerini etkilemesi, antidepresan etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

## Gereç ve Yöntem

### Hayvanlar

Bu deneyde, ortalama ağırlığı 144.5±20.6 g olan Sprague-Dawley cinsi 20 yetişkin, erkek, albino sıçan kullanıldı. Sıçanlar, bir hafta önce, her kafeste 5 adet olacak şekilde deney ortamına alındı, serbest yem ve su ile beslendi, ortamda standart ısı, nem ve ışık (12:12 aydınlık/karanlık döngüsü) sağlandı.

### İlaç

İnsanda, uykusuzluk tedavisinde ağız yoluyla 300-600 mg valerian kök ekstraktı verilir.<sup>9</sup> Piyasada bulunan *Valeriana officinalis* formülleri yerel eczaneden temin edildi (Valerian Root Extract, Solgar Vitamin and Herb, Le-

onia, N.J. 07605 USA). Her kapsül 300 mg ham valerian tozu (kök) ve 150 mg standardize kök ekstraktı (%0.8 valerianik asit) içeriyordu. Bitkisel ürün her sabah %5 dekstroz içinde santrifüje edilerek eriyik haline getirildi.

### Protokol

Sıçanlar rastgele iki gruba ayrıldı. 12 gün boyunca, her sabah saat 09.00-10.00 arasında bir gruba valerian kök ekstraktı, diğer gruba %5 dekstroz eriyiği ağızdan verildi. 11. ve 12. günlerde her iki gruba zorlu yüzme testi (Porsolt) uygulandı. Her iki günde yüzme, dalma, çabalama ve donma süreleri her sıçan için ayrı ayrı, yarı otomatik bir sistemle kaydedildi.

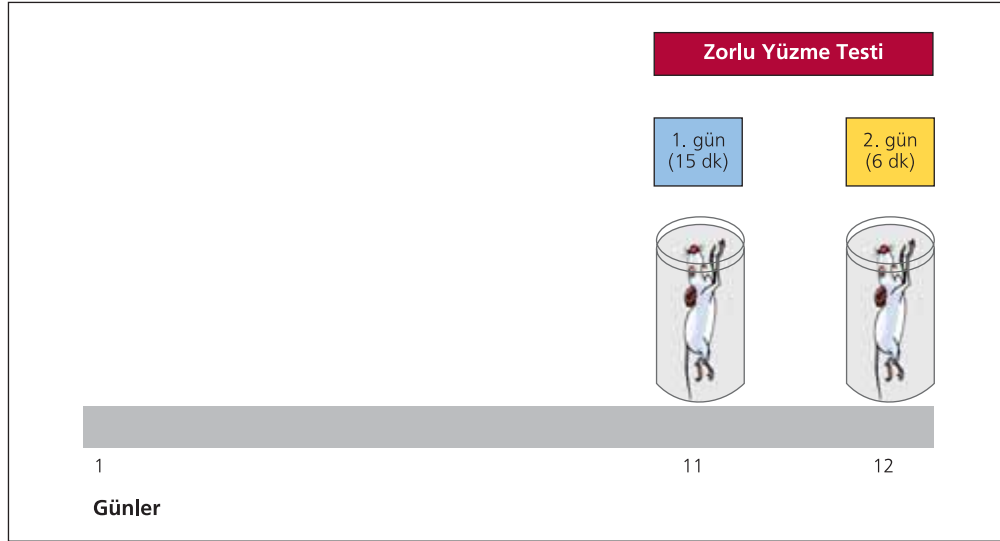
### Zorlu Yüzme Testi

1977'de, Porsolt, Lepichan ve Jalfee'nin geliştirdikleri iki aşamalı zorlu yüzme testi, antidepresanların etkinliğini ve beyin kimyası değişikliklerini gözlemede kullanılan bir hayvan depresyon modelidir. Hayvanlar, kaçamayacakları bir ortamda yüzme zorlanırlar (Şekil 1).<sup>10</sup>

Sıçanlar, 50 cm yüksekliğinde, 30 cm çapında pleksilas silindir bir tankta yüzdürülür. Su düzeyi hayvanların yere dayanmalarına, kenara tutunarak ve sıçayarak dışarı çıkmalarına izin vermez. Suyun sıcaklığı 24 °C'dir, su, her hayvandan sonra değiştirilir. Sıçanlar, 1. gün 15 dakika, 2. gün 6 dakika zorla yüzdürüldükten sonra, havlu ile kurularak kafeslerine kaldırılır. Test boyunca deneklerin bireysel davranışları gözlenerek, bilgisayara kaydedilir, her gün, deneyin 1-6. dakikalar arasındaki 5 dakikalık bölümü değerlendirilir.

Zorlu yüzme testi sırasında şu davranış değişkenleri ölçülür:

- Hareketsiz kalma ("freeze", donma) davranışı; hayvanın nefes alma dışında hiç hareket etmediği süre saniye cinsinden kaydedilir. Sıçanın davranışsal çaresizliğini yansıtan bu değişken depresyon göstergesi olarak kabul edilir.
- Mücadele (struggling) davranışı; sıçanın silindirden kurtulmak için yaptığı kenara tırmanma hareketi saniye cinsinden kaydedilir. Sıçanın davranışsal çaresizlik, başka bir deyişle depresyonda olmadığını göstergesi olarak kabul edilir.



Şekil 1. Zorlu yüzme testi (Porsolt) uygulaması.

- Yüzme (swimming) davranışı; sıçanın normal yüzme hareketleri saniye cinsinden kaydedilir. Sıçanın depresyonda olmadığını göstergesi olarak kabul edilir.
- Dalma (diving) davranışı; saniye cinsinden kaydedilir. Kaçış yolu aranmasıdır, mücadele davranışının eşdeğeri olarak kabul edilebilir.

### Etik

Bu protokol ve uygulamalar Ege Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu tarafından onaylanmış olup Communities Council Directive (86/609/EEC)'e uygundur.

### İstatistik Analiz

Verilere SPSS versiyon 14.0 istatistik programı (SPSS Inc., 233 South Wacker Drive, 11th floor, Chicago, IL 60606-6307) ile varyans analizi uygulandı. Faktörler seanslar (birinci ve ikinci gün) ve uygulama (valerian ve plasebo) olarak belirlendi. Bağımlı değişkenler ise yüzme, çabalama, dalma ve donma süreleri idi. Sıçanların vücut ağırlıkları paired-sample t test ile karşılaştırıldı, sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi;  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

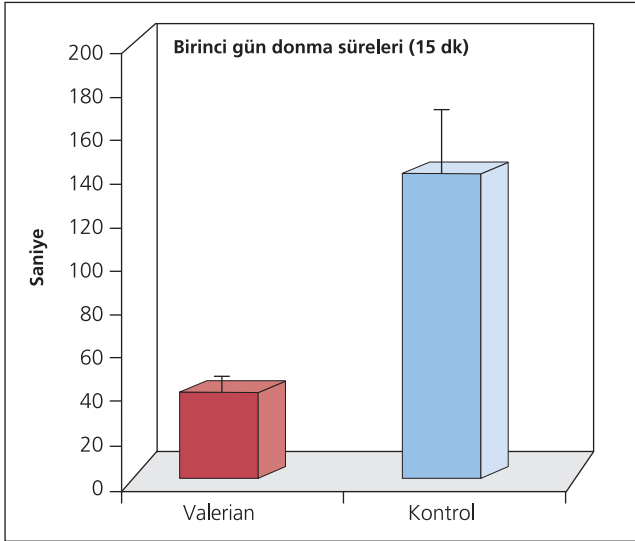
### Bulgular

Zorlu yüzme testinin 1. gününde gruplar arasında yüzme, dalma ve çabalama açısından fark yoktu, valerian kök

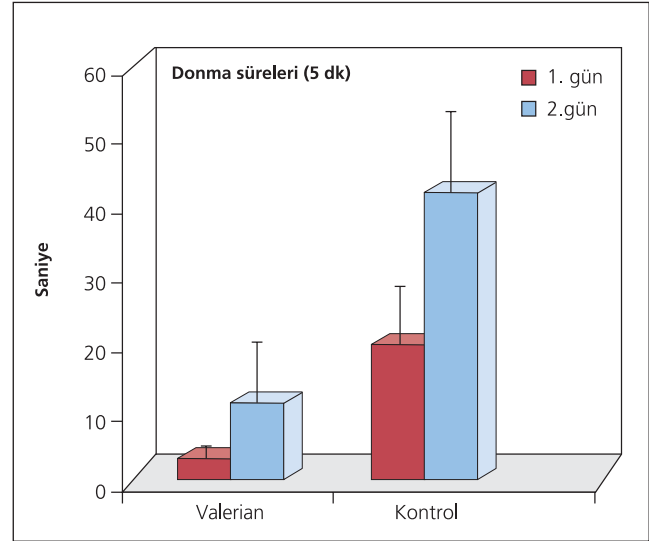
ekstraktı verilen grubun donma süreleri ( $42.4 \pm 27.1$  saniye) kontrol grubuna ( $145 \pm 91.3$  saniye) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa idi ( $p = 0.00963$ ) (Şekil 2). Yine 1. ve 2. günün ilk 5 dakikalarında grupların yüzme, dalma ve çabalama sürelerinde fark yoktu, grupların ( $F = 8.941$ ,  $p = 0.009$ ) ve uygulamaların ( $F = 6.888$ ,  $p = 0.018$ ) donma süreleri ise anlamlı derecede farklı idi (Şekil 3). Valerian kök ekstraktı alan sıçanlarda ilk 5 dakikada donma süresi 1. gün  $3 \pm 3.92$  sn, 2. gün  $14 \pm 25.5$  sn iken, diğer grupta, 1. gün  $20.9 \pm 23.1$  sn, 2. gün  $44.9 \pm 32.1$  sn idi. Aynı şekilde valerian kök ekstraktı alanlarda 1. gündeki 15 dakikalık donma süresi plasebo grubundan anlamlı derecede kısaydı ( $42 \pm 27.1$  sn vs  $145 \pm 91.3$  sn,  $p < 0.05$ ) (Tablo 1).

### Tartışma

Andreatini ve arkadaşları, genel anksiyete bozukluğu tanısı almış 36 kişiye, randomize, çift kör yöntemle 4 hafta süreyle plasebo, diazepam ve günde 3 kez 50 mg valerian ekstraktı (%80 dihidrovalerat, %15 valerat ve %5 acevalerat) verdiler. Hamilton Anksiyete Skalası (HAM-A) ile, diazepam ve valerian alan gruplarda psikik faktörlerin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını saptadılar.<sup>11</sup> Cropley ve arkadaşları randomize kontrollü yöntemle, gönüllü, 54 sağlıklı kadında laboratuvar koşullarında oluşturulan stresin fizyolojik bulgularını gidermek için 7 gün boyunca, günde bir defa 120 mg kava



**Şekil 2.** 1. gün (15 dk yüzdürülme) toplam donma süreleri. Valerian kök ekstresi verilen grupta donma süresi 42.4±27.1 saniye, kontrol grubunda ise 145±91.3 saniyedir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.00963). (Grafik ortalama±SEM (Standard Error of the Mean - ortalamanın standart hatası) olarak çizilmiştir).



**Şekil 3.** Her iki grubun 1. ve 2. günlerde yapılan zorlu yüzme testinin ilk 5 dakikalarındaki donma süreleri. Donma süreleri karşılaştırıldığında; hem gruplar arasında (F=8.941, p=0.009) hem de yapılan uygulamalar arasında (F=6.888, p=0.018) anlamlı fark tespit edilmiştir (Grafik Ortalama±SEM olarak çizilmiştir).

(kök şeklindeki gövdesinden yararlanılan bir güney pasifik biber bitkisi; Piper Methysticum), 600 mg valerian ve plasebo verdiler: Valerian ve kava, sistolik kan basıncı cevabını, kalp hızlanmasını ve hissedilen öznel stresi istatistiksel olarak düşürdü.<sup>12</sup> Çalışmamızda, valerian kök ekstresi alan sıçanlarda hem 1. günün 15 dakikasında, hem de 2. günün 6 dakikalık zorlu yüzdürme süresinde kontrol grubuna göre daha az donma davranışı görüldü. Bu bulgular, yukarıdaki, insanlar üzerindeki çalışmalarda olduğu gibi, valerianın anksiyolitik etkinliğine işaret etmektedir.

Bunun dışında; valerian kök ekstresi alanlarda, 2. günün ilk 5 dakikasındaki donma süresinin, 1. güne göre artması, ancak, artışın kontrol grubundakinden anlamlı

dercede kısa olması, ekstraktın antidepresan etkisi olabileceğine işaret etmektedir. Son zamanlarda Tang ve arkadaşlarının, sıçanlarda, orta düzeyde kronik stresle tetiklenmiş depresyonda valerian'ın beyin hipokampusundaki hücre çoğalmasına ve 5-HT düzeyine etkisini araştıran çalışmaları, küçük doz valerianın depresif sıçanlarda hücre çoğalmasını ve 5-HT düzeyini uyarabileceğini ve hasar görmüş hipokampus nöronlarını koruyabileceğini gösterdi.<sup>13</sup> Valerian'ın içerdiği etken maddeler, serotoninergic ve noradrenergik yolları ve iletili düzeyleri etkiler<sup>3,4</sup> GABA ile etkileşir;<sup>4,5</sup> doza bağlı bir GABA salınımına neden olur<sup>6</sup> aynı zamanda sedasyonla birlikte beyindeki enzimle uyarılmış GABA yıkımını inhibe eder.<sup>7</sup> Depresyon oluşumuyla ilgili önemli teorilerden biri, ka-

**Tablo 1.** Valerian ve plasebo gruplarının birinci ve ikinci günlerde ilk 5 dakikalardaki donma, yüzme, dalma ve çabalama süreleri

Gruplar	1. gün (ilk 5 dk)				2. gün (ilk 5 dk)			
	Donma	Yüzme	Dalma	Çabalama	Donma	Yüzme	Dalma	Çabalama
Valerian	3±3.92*	124±51.9	17.2±11.4	141±51.3	14±25.5*	153±80.6	0.8±1.75	125±83.4
Plasebo	20.9±23.1	110±8.39	7±6.96	142±37.6	44.9±32.1	105±45.6	3.22±6.04	140±19.3

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir (\*p<0.05).

tekolamin<sup>14,15</sup> ve serotonin (5-HT) hipotezidir.<sup>16</sup> Depresyonda, beyin omurilik sıvısında, dopamin (DA) metaboliti homovanilik asit (HVA)<sup>17</sup> ve GABA<sup>18</sup> düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir. Tüm bunları değerlendirdiğimizde valerian'ın değişik etkileriyle, birçok yoldan antidepresan etkinlik gösterebileceği açıktır. Çalışmamızda, ikinci gündeki donma süresinin, kontrollere göre daha kısa olması bu etkinin sonucu olabilir.

## Kaynaklar

1. Upton R. Valeriana officinalis. *J Altern Complement Med* 2001; 7: 15-7.
2. Monograph. Valeriana officinalis. *Altern Med Rev* 2004; 9: 438-41.
3. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51: 505-12.
4. Hendriks H, Bos R, Allersman DP, Malingre TM, Koster AS. Pharmacological screening of valeranal and some other components of essential oil of Valeriana officinalis. *Planta Med* 1981; 42: 62-8.
5. Cavadas C, Araujo I, Cotrim MD ve ark. In vitro study on the interaction of Valeriana officinalis L. extracts and their amino acids on GABA receptor in rat brain. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 753-5.
6. Ortiz JG, Nieves-Natal J, Chavez P. Effects of Valeriana officinalis extracts on [3H] flunitrazepam binding, synaptosomal [3H]GABA uptake, and hippocampal [3H] GABA release. *Neurochem Res* 1999; 24: 1373-8.
7. Riedel E, Hansel R, Ehrke G. Inhibition of gamma-aminobutyric acid catabolism by valerenic acid derivatives. *Planta Med* 1982; 46: 219-20.
8. Bodesheim U, Holz J. Isolation and receptor binding properties of alkaloids and lignans from Valeriana officinalis L. *Pharmazie* 1997; 52: 386-91.
9. Hadley S, Petry J. Valerian. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1755-8.
10. Evenden JL, Ryan RC, Mattila ME. Behavioural testing of antidepressants: a practical pre-clinical approach to clinical problems. Behavioral Neuroscience: a practical approach'da. Ed. Sahgal A. Oxford: Oxford University Press, 1993; 55-91.
11. Andreatini R, Sartori VA, Seabre ML, Leite JR. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. *Phytother Res* 2002; 16: 650-4.
12. Cropley M, Cave Z, Ellis J, Middleton RW. Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother Res* 2002; 16: 23-7.
13. Tang JY, Zeng YS, Chen QG, Qin YJ, Chen SJ, Zhong ZQ. Effects of Valerian on the level of 5-hydroxytryptamine, cell proliferation and neurons in cerebral hippocampus of rats with depression induced by chronic mild stress. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2008; 6: 283-8.
14. Bunney WE. Jr, Davis JM. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13: 483-94.
15. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965; 122: 509-22.
16. Lapin IP, Oxenkrug GF. Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 1: 132-6.
17. Asberg M, Bertlsson L, Mårtensson B, Scalia-Tomba GP, Thoren P, Träskman-Bendz L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr Scand* 1984; 69: 201-19.
18. Gerner RH, Fairbanks L, Anderson GM ve ark. CSF neurochemistry in depressed, manic, and schizophrenic patients compared with that of normal controls. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1533-40.

Geliş tarihi: 11.03.2009

Kabul tarihi: 16.04.2009

### Çıkar çakışması:

Çıkar çakışması bildirilmemiştir.

### İletişim adresi:

Uzm. Dr. Yusuf Hakan Doğan

3 Nolu Gazikent ASM, 664 Sok. No:16

Gaziemir 35410 İzmir

Tel: (0232) 274 75 95

e-posta: doganyh@gmail.com