



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2017; 31 (2): 89 - 92
http://www.fusabil.org

Zübeyde ERCAN¹
Emine KAÇAR¹
İhsan SERHATLIOĞLU²

¹Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

²Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyofizik Anabilim Dalı,
Elazığ, TÜRKİYE

Bir Antidepresan Olan Agomelatinin Sıçan Miyometriyum Kontraksiyonları Üzerine Etkilerinin İncelenmesi

Amaç: Melatonin analogu olan agomelatinin sıçan miyometriyumunda in vitro spontan ve oksitosin indüklü kasılmalar üzerindeki muhtemel etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada diöstrustaki Spraque-Dawley cinsi dişi sıçanlardan alınan miyometriyumlar, içerisinde krebs solüsyonu bulunan izole organ banyosuna yerleştirildi. 50 µM, 100 µM ve 200 µM konsantrasyonlarda uygulanan agomelatinin spontan ve oksitosin indüklü miyometriyum kasılmaları üzerindeki etkisi incelendi. Ayrıca agomelatinin melatonin reseptör aracılı etki edip etmediğini belirlemek için melatonin reseptör antagonisti olan luzindol, agomelatin uygulanmadan önce kullanıldı.

Bulgular: Agomelatin, spontan ve oksitosin indüklü miyometriyum kasılmalarını doz bağımlı olarak inhibe etti. Luzindol uygulandıktan sonra ise inhibisyonun geriye dönmediği görüldü.

Sonuç: Bu çalışmada, agomelatinin sıçanlarda spontan ve oksitosin indüklü uterus kontraktilesi üzerindeki inhibitör etkisi ilk kez gösterildi. Agomelatinin bu inhibitör etkisi düşük riski taşıyan gebelerde uterus kasılmalarını inhibe etmek amacıyla kullanılmasında bir avantaj sağlayabilir. Melatonin reseptör antagonisti olan luzindol uygulandıktan sonra ise inhibisyonun geriye dönmemesi, agomelatinin melatonin reseptörlerine bağlanmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar agomelatinin miyometrial fonksiyonu düzenleme potansiyeli olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Agomelatin, luzindol, miyometriyum, kasılma

Investigation of the Effects of the Antidepressant Agomelatine on Rat Myometrial Contractions

Objective: Investigating of the possible effects of melatonin analog; agomelatine, on spontaneous and oxytocin-induced contractility of rat myometrium in vitro.

Materials and Methods: In this study myometrium strips were removed from female Spraque-Dawley rats in dioestrus and placed in a isolated tissue bath containing Krebs solution. Effects of agomelatine (50 µM, 100 µM and 200 µM concentrations) on spontaneous and oxytocin-induced myometrium contractions were studied. Luzindole, the melatonin receptor antagonist, was also used before the application of the agomelatine to determine whether action of agomelatine was melatonin receptor-mediated.

Results: Agomelatine inhibited spontaneous and oxytocin-induced contractions of rats myometrium in a dose-dependent manner. After application of luzindole, inhibition was not reversed.

Conclusions: In this study the inhibitor effect of agomelatine on spontaneous and oxytocin-induced uterine contractility in rats was shown for the first time. This inhibitor effect of agomelatine may provide an advantage in inhibiting uterine contractions in pregnant women with abortion risk. After administration of the melatonin receptor antagonist luzindol, the inhibition does not reverse, indicating that agomelatine was not bound to melatonin receptors. These results support that agomelatin may have a potential to modulate myometrial function.

Keywords: Agomelatine, luzindole, miyometriyum, contraction

Geliş Tarihi : 21.08.2017
Kabul Tarihi : 20.10.2017

Giriş

Agomelatin, pineal bezde üretilen melatonin hormonunun analogu olan yeni bir antidepresandır (1). Güçlü bir melatonin reseptör agonisti olan agomelatin, melatoninin (MT) suprakiazmatik nükleusta yer alan MT1 ve MT2 reseptörlerine bağlanarak muhtemel etkilerini gösterir. Suprakiazmatik nükleusta melatoninin her iki reseptör tipinin de sirkadiyen ritmi ve duygu durumu düzenlemede önemli görevleri vardır. Agomelatin aracılığıyla MT1 ve MT2 reseptörlerin uyarılması, bozulmuş sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesini sağlar. Bu nedenle agomelatine "ritim düzenleyici antidepresan" da denilmektedir (2). Etki yolağı monoamin sistemi dışında olan agomelatin, biyolojik ritimle ilişkili ilk antidepresandır. MT1 ve MT2 üzerindeki affinitesi melatoninine göre daha yüksektir ve birçok sistem üzerinde melatoninin etkilerini taklit etmektedir (3). İnsanlarda melatonin reseptörlerinin miyometriyum, over/granüloza

Yazışma Adresi Correspondence

Zübeyde ERCAN
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Fizyoloji Anabilim Dalı,
Elazığ - TÜRKİYE

z_ercan23@hotmail.com

* FEPS ve Baltık Fizyoloji Dernekleri ortak toplantısı, 26-29 Ağustos 2015 Kaunas/LİTVANYA.

hücrelerinde tespit edilmesi melatoninin uterus fizyolojisinde de rolünün olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada melatonin analogu olan ve yeni bir antidepresan olan agomelatinin miyometriyumdaki etkisi araştırılmıştır.

Sirkadiyen ritmi etkilediği bilinen melatoninin, vücutta gece meydana gelen bazı fizyolojik değişikliklere aracılık etmektedir. Karanlıkta uterin aktivitenin daha fazla olmasına dayanılarak melatoninin uterus kasılması üzerinde modülasyon özelliği olup olmadığı merak konusudur. Doğumun genellikle gecenin ilerleyen saatlerinde olması nedeniyle, melatoninin doğum saatinde rolünün olabileceği düşünölmektedir. Pineal melatonin fonksiyon bozukluğunun, gebeliğin erken dönemlerinde spontan düşük gelişimine yol açtığı gösterilmiş olup (4), oksitosine cevaben uterus kontraksiyonlarını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (5). Bunlara ilaveten, melatoninin uterin östrojen reseptör sayısını anlamlı düzeyde azalttığı, progesteron sayısını da arttırdığı gösterilmiştir (6). Melatoninin uterin kasılmadaki inhibitör etkisi, östrojen düzeyini azaltmasından kaynaklanmaktadır (7). Bu etkileriyle dismenora ve tehdit eden düşükler gibi hormon bağımlı uterin hastalıklarda melatoninin muhtemel yararlı etkileri olabileceği düşünölmektedir. Yapılan çalışmada, agomelatinin melatonin türevi bir farmakolojik ajan olması nedeniyle sıçan uterusunda doz bağımlı olarak kasılma-gevşeme mekanizması üzerindeki olası etkisi incelenmiş ve meydana gelecek muhtemel etkinin hangi yolla gerçekleştiğinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Sprague-Dawley cinsi, 10 haftalık, 180-200 g ağırlığında 7 adet intak dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların östrus siklusları günlük olarak sabah 08.00–09.00 saatleri arasında vajinal smearla takip edilerek diöstrus grubundaki hayvanlar çalışma için kullanıldı. Daha sonra dekapite edilen hayvanların uterusları hızlı bir şekilde çıkarıldı. Bu uteruslardan 1.2 cm uzunlukta, 2 mm genişlikte ve 1 mm kalınlıkta küçük longitudinal miyometriyum kesitleri hazırlandı. Kesitler, içerisinde krebs solüsyonu bulunan izole organ banyosundaki cam hazneler içerisindeki düzeneğe 1 g gerim uygulanarak

yerleştirilip izometrik kasılmalar kaydedildi. Düzenli spontan kasılmalar göröldükten sonra 3 ayrı protokol şeklinde 50 µM, 100 µM ve 200 µM konsantrasyonlardaki agomelatin spontan ve oksitosin indöklü miyometriyum şeritlerine uygulandı. Ayrıca agomelatinin melatonin reseptörü aracılı olarak etki edip etmediğini belirlemek için de agomelatin uygulanmadan önce 2 µM luzindol (melatonin reseptör antagonisti), 10 dk sonra da belirtilen konsantrasyonlarda agomelatin uygulandı. Agomelatinin uterus kasılmaları üzerindeki doz bağımlı etkisi kayıt edilerek incelendi.

Agomelatinin Hazırlanması: Çalışmada ticari adı Valdoxan olan agomelatinin (S-20098; Valdoxan®, Servier), 25 mg tableti krebs solüsyonu içinde vortekste karıştırılarak çözdüröldü. Agomelatin çözeltileri küçük plastik ependorf tüplere ayrılarak organ banyosuna uygulanana kadar –20 °C’de saklandı. Işığa duyarlı olduğundan ependorf tüpler alimünyum folyo ile sarıldı ve deney süresince de ışıktan korunmasına dikkat edildi.

İstatistiksel Analiz: Bütün değerler; ortalama±standart hata (AO±SH) olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel değerlendirme Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılarak hesaplandı. Tüm analizlerde P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

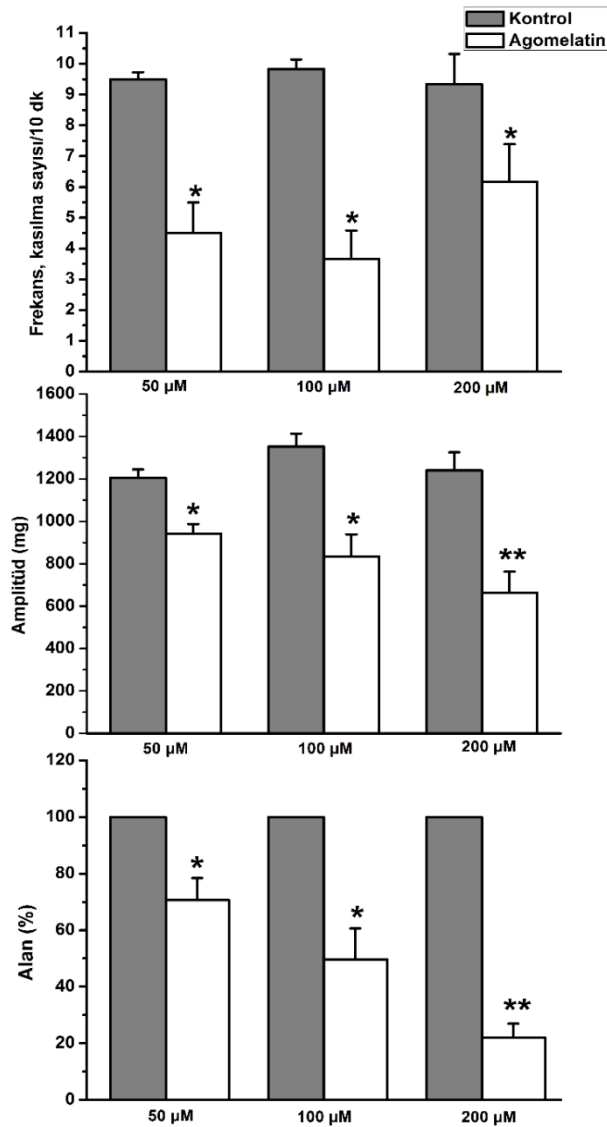
Çalışma sonunda agomelatinin spontan ve oksitosin indöklü miyometriyum kasılmalarını doz bağımlı olarak inhibe ettiği göröldü. 50µM, 100µM ve 200µM konsantrasyonlarda uygulanan agomelatin ile miyometriyum kontraksiyonlarında frekans, amplitüd ve alan parametrelerinde görölen değişimler Tablo 1’de gösterilmiştir. Agomelatin uygulandıktan sonra miyometriyum kasılmalarında frekans, amplitüd ve alan değerlerinde anlamlı oranda azalma göröldü (P<0.05). 200µM dozdaki agomelatin uygulamasından sonra hem amplitüd hem de alan değerlerindeki azalma diğer konsantrasyonlardaki uygulamalara göre daha anlamlı bulundu (P<0.001) (Şekil 1). Luzindol uygulandıktan sonra ise inhibisyonun geriye dönmediği göröldü (Tablo 2, Şekil 2).

Tablo 1. 50 µM, 100 µM ve 200 µM konsantrasyonlarda uygulanan agomelatin ile miyometriyum kontraksiyonlarının frekans, amplitüd ve alan değerlerinde görölen değişimler

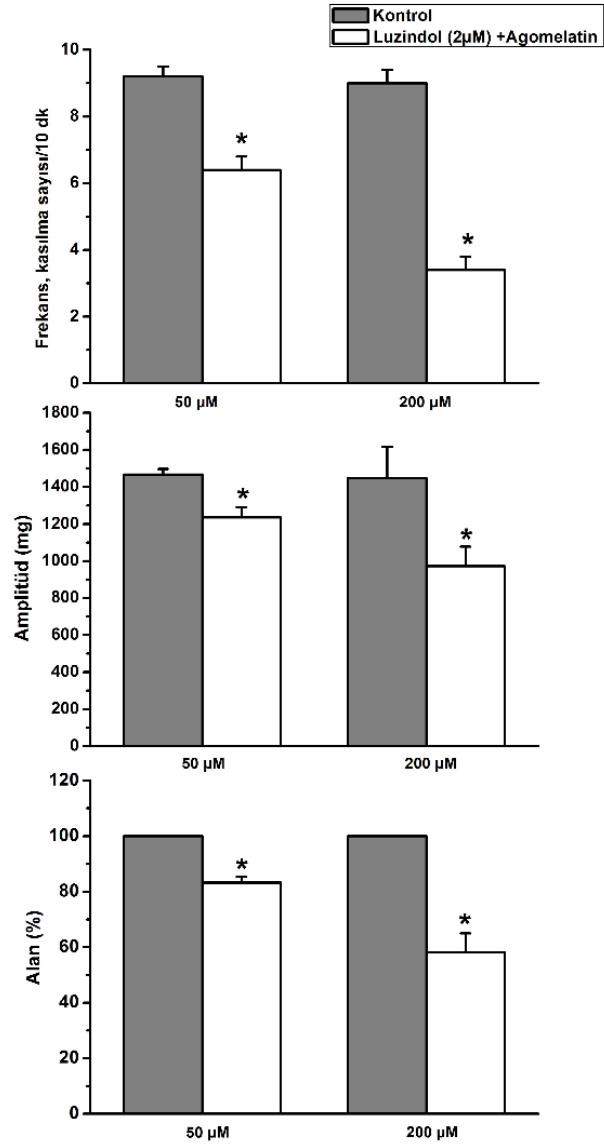
	50 µM Agomelatin	100 µM Agomelatin	200 µM Agomelatin
Kontrol Frekans	9.5±0.3	9.8±0.3	9.3±0.9
Agomelatin Frekans	4.5±0.9 ^ˆ	3.6±0.9 ^ˆ	6.1±1.2 ^ˆ
Kontrol Amplitüd	1205.3±38.4	1351.5±62.6	1239.8±85.5
Agomelatin Amplitüd	941.3±46.2 ^ˆ	833.6±105.2 ^ˆ	662.3±100.5 ^ˆ
Kontrol Area (Alan)	100	100	100
Agomelatin Area (Alan)	70.6±7.8 ^ˆ	49.7±10.9 ^ˆ	22.01±4.9 ^ˆ

Tablo 2. Luzindol+agomelatin uygulandıktan sonra miyometriyum kontraksiyonlarının frekans, amplitüd ve alan değerlerinde görülen değişimler

	Luzindol+50 μ M Agomelatin	Luzindol+200 μ M Agomelatin
Kontrol Frekans	9.2 \pm 0.3	9 \pm 0.4
Luz+Agomelatin Frekans	6.4 \pm 0.4**	3.4 \pm 0.4**
Kontrol Amplitüd	1467 \pm 30.03	1447.6 \pm 167.9
Luz+Agomelatin Amplitüd	1235.2 \pm 56.3*	972.4 \pm 105.4*
Kontrol Area (Alan)	100	100
Luz+Agomelatin Area (Alan)	83.3 \pm 2.07*	58.2 \pm 6.8*



Şekil 1. Agomelatinin doz bağımlı olarak sıçan miyometriyum kontraksiyonlarındaki inhibitör etkisi. (*Kontrol grubuyla kıyaslandığında P<0.05; ** Kontrol grubuyla kıyaslandığında P<0.001).



Şekil 2. Luzindol uygulandıığında inhibisyonun geriye dönmediği görüldü. (*Kontrol grubuyla kıyaslandığında P<0.05; ** Kontrol grubuyla kıyaslandığında P<0.001).

Tartışma

Pineal bezden sekrete edilen melatoninin, üreme ekseninde rolü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu etkisini kısmen hipotalamik-hipofizer-gonadal eksenindeki reseptör alanlarının aktivasyonu yoluyla gerçekleştirmektedir. Birkaç raporda, preovuluar foliküler sıvıda yüksek konsantrasyonda melatoninin mevcut olduğu ortaya konulmuştur (8). Ayrıca melatoninin düz kas kontraksiyonunu azalttığı gösterilmiştir (5, 9). Bu çalışmada melatonin analogu olan agomelatinin üreme sistemi ve miyometriyumdaki etkilerinin bilinmemesi nedeniyle sıçan miyometriyumunda in vitro spontan ve oksitosin indüklü kasılmalar üzerindeki muhtemel etkisi incelenmiştir. Gebelik ve doğum süreçleri insan yaşamının devamında büyük önem arz etmektedir. Bu alanda yapılan çalışmalar

ile bu karmaşık süreç aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Melatoninin miyometriyum kasılmaları üzerine inhibitör etkisi bilinirken, yeni keşfedilmiş olan melatonin türevi agomelatinin gerek psikolojik rahatsızlıklar gerekse de üreme sistemindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Agomelatin tedavisinden kaynaklı yan etkiler plasebodan daha yüksek değildir. Seksüel kabul edilebilirlik önemli klinik yararı olarak gösterilmiş aynı zamanda tedavinin bitiminde de gerileme belirtileri görülmemiştir. İlacın yan etkilerinin az olması, etki mekanizmasının diğer antidepresanlardan farklı olmasından kaynaklanmaktadır (10). Gebelik ve doğum süreçleri gibi hayatın önemli ve oldukça karmaşık dönemlerinde depresyon başta olmak üzere birçok ruhsal soruna karşı hekimler ilaç tedavisinde yan etkileri az olan, anne ve fetusa zarar vermeyecek antidepresan ilaç seçiminde oldukça zorlanmaktadır. Agomelatin, bu anlamda güçlü bir alternatif olarak düşünülmektedir. Günümüzde antidepresan kullanımının hızla arttığı ve aynı zamanda gebelik ve doğum süreçlerinde de depresyon belirtilerinin sıklıkla görüldüğü bilinmektedir. Ancak bu dönemlerde antidepresanların yan etkileri nedeniyle kullanımı oldukça sınırlıdır. Yeni bir antidepresan olan agomelatin, bütün diğer olumlu etkilerinin yanı sıra gebelikte kullanımının güvenli olması nedeniyle de diğer antidepresanlara üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca agomelatinin melatonin türevi olması nedeniyle uterin kontraksiyonlar üzerindeki etkisi araştırılmaya muhtaçtır. Yapılan çalışmada, agomelatinin melatonin türevi bir farmakolojik ajan olması nedeniyle sıçan uterusunda doz bağımlı olarak kasılma-gevşeme mekanizması üzerindeki inhibitör etkisi tespit edilmiştir. Agomelatinin doz bağımlı olarak inhibitör etkisinin arttığı gösterilmiştir. Agomelatinin bu etkisinin hangi mekanizma aracılığıyla meydana geldiğinin belirlenmesi amacıyla uygulanan melatonin reseptör antagonisti luzindolün ise inhibisyonları geriye döndürmediği görüldü. Bu sonuç agomelatinin melatonin reseptörlerine bağlanmadığını göstermektedir. Melatoninin sirkadiyen ritmin

düzenlenmesi aynı zamanda görme, üreme, serebrovasküler, nöroendokrin ve nöroimmünolojik fonksiyonlar gibi çok çeşitli fizyolojik fonksiyonlarda anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, melatonin uygulamasının dişi üreme sisteminde pars tuberaliste luteinizan hormon saliverilmesini ve uterin antimezozomal stromal hücre proliferasyonunu inhibe etmesi, uterin prostoglandin üretimini bloklaması (9) ve uterin kasılmaları azaltması gibi büyüme ve fonksiyonel aktivitede inhibitör etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarla melatoninin üremede santral olarak etkisine ilaveten uterus fizyolojisindeki direk rolü de ortaya çıkarılmıştır. Dişi ratlarda günlük melatonin enjeksiyonu vajinal açılımda gecikmeye, ovaryum ağırlığında azalmaya, hipofizdeki Gonadotropin saliverici hormon (GnRH) reseptör seviyesinde ve vajinal açılmadan sonra östrus insidansında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Erkek ratlarda ise benzer olarak testis ve seminal vezikül ağırlıklarında, plazma luteinizan hormon, follikül stimüle edici hormon ve testosteron konsantrasyonlarında azalma, kontrol grubuna kıyasla hipofizdeki GnRH reseptörlerinde azalmaya yol açtığı rapor edilmiştir. Ratlarda seksüel olgunlaşma üzerine melatoninin etkisinin, hipotalamusta GnRH saliverilmesi aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir (11). Melatoninin bu bilinen etkilerinin yanında yeni bir antidepresan olan agomelatinin üreme eksenini üzerindeki etkilerinin bilinmemesi nedeniyle bu çalışmanın sonunda ulaşılan bilgilerin literatürde agomelatinle ilgili eksik olan bilgileri tamamlayacağı ve literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Ayrıca agomelatinin miyometriyum üzerindeki etkisi üzerine daha önce herhangi bir çalışmaya rastlanmamış olması nedeniyle bu çalışma bu alanda yapılmış ilk çalışmadır. Çalışmanın sonuçları gebelik ve doğum süreçlerinde agomelatinin muhtemel yararlı etkileri nedeniyle yeni tedavi ajanı olarak kullanılabilme potansiyeli olabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Tinant B, Declercq JP, Poupaert JH, et al. N-[2-(7-Methoxy-1-naphthyl) ethyl]acetamide, a potent melatonin analog. *Acta Cryst* 1994; C50: 907-910.
2. Fountoulakis KN. Disruption of biological rhythms as a core problem and therapeutic target in mood disorders: The emerging concept of 'rhythm regulators'. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 9: 3.
3. Ying SW, Rusak B, Delagrance P, et al. Melatonin analogues as agonists and antagonists in the circadian system and other brain areas. *Eur J Pharmacol* 1996; 296: 33-34.
4. Sandy R, Anastasiadis PG, Anninos PA, et al. The pineal gland and spontaneous abortions: Implications for therapy with melatonin and magnetic field. *Int J Neurosci* 1992; 62: 243-245.
5. Ayar A, Kutlu S, Yılmaz B, et al. Melatonin inhibits spontaneous and oxytocin-induced contractions of rat myometrium in vitro. *Neuroendocrinol Lett* 2001; 22: 199-207.
6. Baldwin WS, Travlos GS, Risinger JI, et al. Melatonin does not inhibit estradiol-stimulated proliferation in MCF-7 and BG-1 cells. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1895-900.
7. Ashley PF, Frank LA, Schmeitzel LP, et al. Effect of oral melatonin administration on sex hormone, prolactin, and thyroid hormone concentrations in adult dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1999; 21: 1111-1115.
8. He C, Wang J, Li Y, et al. Melatonin-related genes expressed in the mouse uterus during early gestation promote embryo implantation. *J Pineal Res* 2015; 58: 300-309.
9. Gimeno MF, Landa A, Sterin-Speziale N. Melatonin blocks in vitro generation of prostaglandin by the uterus and hypothalamus. *Eur J Pharmacol* 1980; 62: 309-317.
10. San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 396-402.
11. Rivest RW, Lang U, Aubert ML, et al. Daily administration of melatonin delays rat vaginal opening and disrupts the first estrous cycles: evidence that these effects are synchronized by the onset of light. *Endocrinology* 1985; 116: 779-787.