

Agomelatinin Sıçanlarda Parkinson Hastalığı Modeli Üzerine Etkisi

Pınar Ayvat ©
Ayşe Saide Şahin ©
Burak Cem Soner ©

Effect of Agomelatin on Rat Model of Parkinson's Disease

ÖZ

Amaç: Parkinson hastalığı en sık görülen nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Günümüzde hastalığın tam tedavisi bulunmamaktadır. Agomelatin pineal bezde sentezlenip salıverilen melatonin hormonunun sentetik analogudur; merkezi sinir sistemindeki (MSS) antidepresan etkilerini melatonin kaynaklı MT1 ve MT2 reseptörlerini aktive ederek, monoamin kaynaklı serotonin 5-HT2C reseptörlerini antagonize ederek gösterir. Çalışmamızda, oral Agomelatin uygulamasının sıçanlarda 6-OHDA ile oluşturulan deneysel Parkinson hastalığı üzerine etkilerini araştırdık.

Yöntem: Bu amaçla 270-330 g aralığında üç gruptaki 45 sıçana unilateral intrastriatal 6-OHDA uygulandı. Kontrol grubuna çözücü, tedavi gruplarına ise 5 mg/kg/gün ve 20 mg/kg/gün Agomelatin tedavisi 15 gün süre ile uygulandı. Bu süre sonunda motor koordinasyon ve beceriler yapışkan bant testi, açık alan testi ve silindir testi ile değerlendirilirken, dopaminerjik hasar derecesi apomorfine ile indüklenen dönme testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda, her iki dozda uygulanan Agomelatinin, (5 mg/kg ve 20 mg/kg) 6-OHDA aracılı oluşturulan deneysel Parkinson hastalığında progresyonu önlediğini saptadık.

Sonuç: Agomelatin deneysel Parkinson hastalığı modelinde striatal nöronlardaki hasar üzerine koruyucu etki göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Agomelatin, melatonin, parkinson, antidepresan, rat

ABSTRACT

Objective: Parkinson's disease is one of the most frequently seen neurodegenerative disorders. A definite cure for this disease is not available yet. Agomelatin is the synthetic analog of melatonin hormone that is synthesized in, and released from the pineal gland. Agomelatin shows its antidepressant effects on central nervous system (CNS) by activating melatonin receptors MT1 and MT2 and antagonizing serotonin 5-HT2C receptors stimulated by monoamine transmitters. In this study, we examined the effects of oral agomelatin administration on Parkinson disease-induced experimental rats by using 6-OHDA.

Methods: We administered unilateral intrastriatal 6-OHDA to 45 rats weighing 270-330 gr, in three different groups. We applied dissolver on control group; in other two groups we administered agomelatin at daily doses of 5 mg/kg and 20 mg/kg, respectively, for 15 days. At the end of this treatment process, motor coordination and skills were tested with sticky band test, open-field test and cylinder test, whereas, the severity of dopaminergic damage was tested with apomorphine induced rotation test.

Results: In our study, we found out that in both doses of agomelatin (5 mg/kg/day and 20 mg/kg/day respectively), prevented progression of experimental Parkinson disease induced with 6-OHDA in rats.

Conclusion: Agomelatin protected striatal neurons from destructive effects in experimental Parkinson's Disease model.

Keywords: Agomelatin, Melatonin, Parkinson's disease, antidepressant, rat

Alındığı tarih: 18.07.2019
Kabul tarihi: 05.08.2019
Online Yayın tarihi: 06.12.2019

Burak Cem Soner
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
✉ cem.soner@idu.edu.tr
ORCID: 0000-0002-3712-3210

P. Ayvat 0000-0002-9941-3109
İzmir Demokrasi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Anestezi ve
Reanimasyon Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

A.S. Şahin 0000-0001-6432-5822
Necmettin Erbakan Üniversitesi,
Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye



GİRİŞ

Parkinson Hastalığı (PH) ilk olarak 1817’de James Parkinson tarafından “titremeli felç” olarak tanımlanmıştır. Hastalık bulgularının ortaya çıkması için bazı koşullar gereklidir. Öncelikle dopaminerjik nöronlar yaklaşık %60-65 oranında kaybolmalı, bunu takip eden süreçte de striatal dopamin düzeyi %80-85 azalmalıdır ⁽¹⁾. Yalnızca hareket bozukluğu hastalığı değildir. Beraberinde affektif, kognitif ve psikotik bozukluklar da eşlik eder. Bu nedenle nöropsikiyatrik hastalık olarak değerlendirilmelidir. Mitokondrial bozukluk, nöroapoptoz, nöroinflamasyon, mikrogliyal aktivite sonucunda nörodejenerasyon ortaya çıkmaktadır ^(2,3).

Parkinson hastalığının farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır. PH’da hastaların %80-85’i başlangıçta tedaviye iyi yanıt alınması durumunda ilaç tedavisiyle uzun süre sürdürebilmektedirler. Ancak yıllar içerisinde, bir yandan hastalığın progresyon göstermesi, bir yandan da ilaca karşı tolerans gelişmesi nedeniyle, ilaç dozları yetmemeye başlamaktadır. Dozun artırılması ile beraber advers etkiler artmakta ve hastanın konforu azalmaktadır. PH’nı önleyecek veya tam olarak iyileştirebilecek, nörodejenerasyonu anlamlı olarak yavaşlatılabilecek/engellenebilecek bir ajan henüz bulunmamakta ve halen araştırılmaktadır.

Agomelatin pineal bezde sentezlenip saliverilen melatonin hormonunun sentetik analogudur ⁽³⁾. İlacın santran sinir sistemi (SSS)’deki antidepresan ve diğer psikotrop etkilerini melatonin kaynaklı MT1 ve MT2 reseptör aktive edici, monoamin kaynaklı serotonin 5-HT2C reseptör antagonize edici ve beyin nöroplastitesini düzenleyici etkilerinin sinerjik birlikteliği ile oluşturduğu düşünülmektedir ^(4,5). Frontal kortekste yer alan eksitatör 5-HT2C reseptörleri GABAerjik ara nöronlar üzerinde bulunurlar ve bunların blokajının frontokortikal dopaminerjik ve adrenerjik iletinin disinhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir ^(6,7).

Çalışmamızda, daha önce pek çok mekanizma ile antidepresan özelliği kanıtlanmış olan oral Agomelatin uygulamasının sıçanlarda 6-hidroksidopamin (6-OHDA) aracılı oluşturulan deneysel PH üzerine etkilerini araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda 270-330 g ağırlıklarında genç erkek

Wistar albino türü sıçanlar kullanıldı (KONUDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurul onay No: 2014-067). Deney hayvanları kafeslerine yerleştirilerek 3 gün süre ile ortama adapte olmaları beklenildi. Cerrahi öncesinde tüm deney hayvanlarına yapışkan bant testi, açık alan testi ve silindir testi uygulanarak bazal düzeyleri elde edildi. Anestezi uygulaması için ketamin (7,5 mg/100 g sıçan ağırlığı) ve ksilazin (1,166 mg/100 g sıçan ağırlığı) enjeksiyonu yapıldı. Sıçanların baş bölgesindeki kıllar temizlendi. Stereotaksi masasına (Stoelting, USA) iki taraf temporal ve burun kemiklerinden hayvanlar sabitlendi. Kafa derisi antiseptik solüsyon ile temizlendi. Ardından bisturi ile 2 cm boyutunda kesildi. Kafatasının düz pozisyonunda olduğunu kontrol etmek için Bregma ve Lambda noktaları dorsoventral ölçümleri kontrol edildi. Stereotaksik atlastan faydalanılarak hedef nükleus koordinatları belirlendi ⁽⁷⁾. Hesaplanan noktaya (anterior-posterior koordinat - 1,80 mm, mediolateral koordinat + 2,10 mm, dorsoventral koordinat - 7,70 mm) mikromotor (Foredom, USA) ile 1 mm ebadında delik açıldı. Böylece nigrostriatal alana 6-OHDA (8 µg /4 µl) enjeksiyonu yapıldı ⁽⁸⁾. İnsizyon kapatıldıktan sonra antibiyotikli merhem (basitrasin + neomisin) ile subkutan %0,9’luk serum fizyolojik (0,5 ml) + %5’lik dekstroz (0,5 ml) uygulandı.

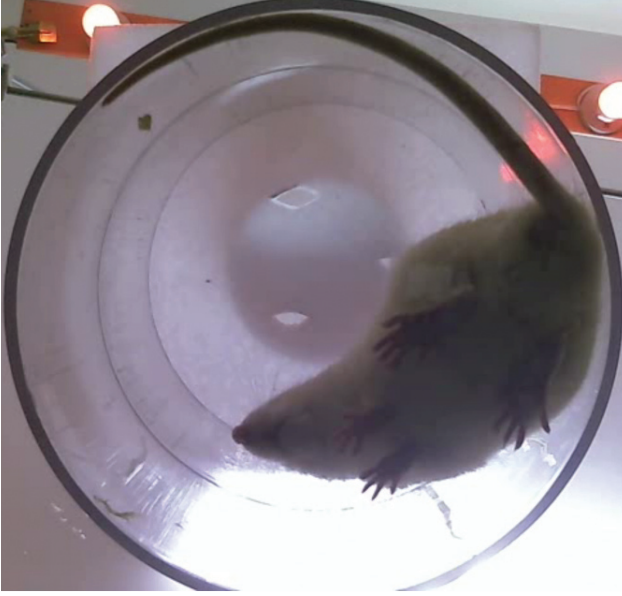
Çalışma grupları, kontrol grubu (oral olarak aynı hacimde çözücü alan grup), 5 mg/kg agomelatin tedavisi uygulanacak olan grup (AGO-5) ve 20 mg/kg agomelatin tedavisi uygulanacak olan grup olarak (AGO-20) 3 sınıfta randomize edildi. Çalışmaya her bir grupta 15 hayvan alındı. Agomelatin tedavisi 5 mg/kg ve 20 mg/kg olarak cerrahiden 1 gün sonra başlandı ve 15 gün süre ile oral olarak gavaj yolu ile uygulandı. Deneysel cerrahi ve ilaç tedavisi süresince kaybedilen hayvanlar çalışmadan çıkarıldı. On beş gün sonrasında agomelatinin PH semptomları üzerindeki etkileri motor koordinasyon testleri ile tekrar değerlendirildi ve bazal düzeyleri ile karşılaştırıldı.

Uygulanan Motor Testler:

Yapışkan Bant Testi

Yapışkan bant testi unilateral nigrostriatal hasara bağlı oluşan asimetrinin değerlendirilmesi amacı ile uygulanmaktadır ⁽⁹⁾. Bu asimetriyi değerlendirmek için biz de sıçanların arka ayaklarına yapışkan bant yapıştırdık. Ardından kameraya kaydettik. On beş

dakika boyunca bant ile oynama sürelerini (saniye olarak) değerlendirilerek kodladık (Resim 1).



Resim 1. Yapışkan bant testi.

Açık Alan Testi

Agomelatin'in lokomotor aktiviteye etkileri vardır. Bunun için genellikle modifiye açık alan testi kullanılır ^(10,11). Biz test süresini 5 dk. olarak belirledik. Sıçanların 90 cm x 90 cm x 40 cm ölçülerindeki açık alana yerleştirdik. Eşit olarak 25 bölüme ayrılmış karelerden geçişlerini kayıt ettik ve adet olarak kodladık (Resim 2).



Resim 2. Açık alan testi.

Silindir Testi

Tek taraflı PH modelinde sıçanlarda kontrlateral ön ayaklar kullanımları azalmaktadır. Silindir testi bu asimetrik ayak kullanımını değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Bu test literatürde hastalığın derinliğini değerlendirmek için uygulanır ⁽⁹⁾. Çalışmamızda, 20 cm x 30 cm pleksiglas silindir kullanıldı. Sıçanlar buraya yerleştirildi. Beş dakika boyunca ön ayak kullanımları adet olarak kaydedildi (Resim 3).



Resim 3. Silindir testi.

Apomorfin Testi

Pek çok çalışma apomorfine ile indüklenen bağlı kontrlateral rotasyon hareketini striatal lezyonun ve tedavi başarısının derecelendirmesi amacı ile kullanılmaktadır ^(12,13). Bu kontrlateral dönme hareketinin gerekçesi lezyon tarafındaki postsinaptik Dopamin 1 ve Dopamin 5 reseptörlerinin süpersensitivitesine bağlıdır. Çalışmanın 15. gününde sıçanlara subkutan apomorfin (0.25 mg/kg) uygulandı. Kırk dakika süre ile kontralateral rotasyonları kameraya kaydedildi ve adet olarak sayıldı (Resim 4) ⁽¹⁰⁾.

Deney hayvanlarının motor testleri hastalık modeli oluşturulmadan önce ve sonrasında değerlendirildi. Elde edilen veriler SPSS 18 programı kullanılarak yapıldı. Veriler Kruskal Wallis testi ile değerlendirildi, $p < 0,05$ alınarak agomelatin ajanının PH üzerine olası etkisi belirlendi.



Resim 4. Apomorfin testi.

Ağırlık Değerlendirmesi

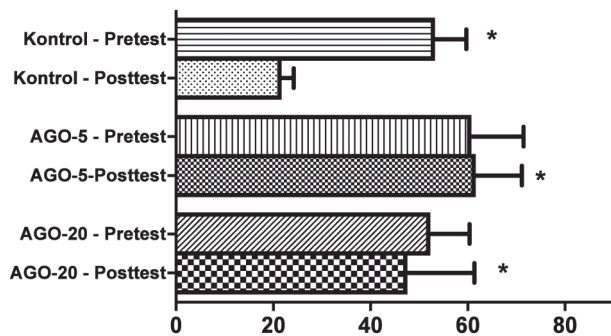
Tüm deney hayvanları çalışma öncesinde ve sonrasında tartılarak ağırlıkları kaydedildi.

BULGULAR

1. Davranış testleri

1.1. Yapışkan bant testi

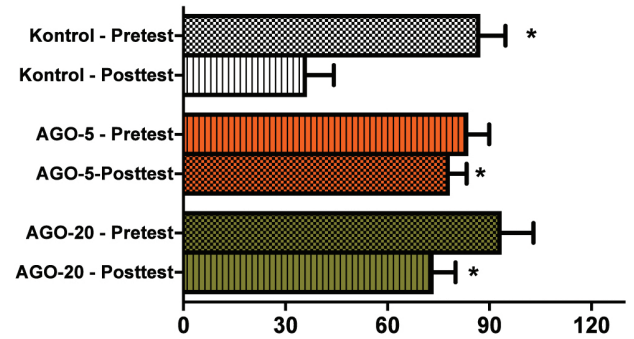
Yapışkan bant testi, ipsilateral / kontralateral arka ayak kullanımı ve motor koordinasyon üzerine agomelatinin etkisini değerlendirmek için kullanıldı. Uygulanan 6-OHDA'dan önceki testlerimizde (Pre-test) kontralateral ve ipsilateral test sonuçları kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için herhangi bir farklılık göstermedi (sırası ile %53,3±6,4, %60,8±10,7 ve %52,3±8,0). 6-OHDA uygulamasından sonraki 16. günde yapılan değerlendirmede (Post-test) ise agomelatin tedavisi alan deney hayvanlarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gözlenmiştir. Post-test sonuçlarımız kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için sırası ile %21,7±2,5, %61,7±9,5 ve %47,6±13,7 olarak elde edilmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Yapışkan bant test sonuçları kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için Pre-test (6-OHDA uygulaması öncesinde) ve Post-test (6-OHDA uygulaması sonrası 16. gün) olarak verilmiştir.

1.2. Açık alan testi

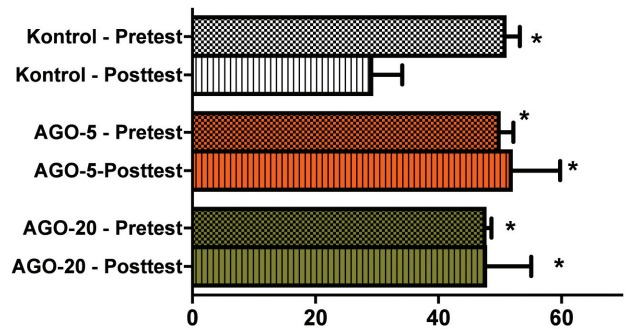
Araştırma sonuçlarımız agomelatin uygulamasının sıçan modelinde 6-OHDA'ya bağlı nigrostriatal hasar üzerine nöroprotektif etki gösterdiğini lökomotor bulgular ile göstermiştir. 6-OHDA uygulamasından sonraki 16. günde kontrol grubunun aktivitelerinde (36,3±7,9) Pre-test sonuçlarına göre anlamlı azalma gözlenirdi (87,3±7,4) ($p<0,001$). AGO-5 grubunda ve AGO-20 grubunda Pre-test sonuçları ile Post-test sonuçları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). AGO-5 ve AGO-20 grubunun post-test sonuçlarına bakıldı. Şekil 2 de gösterildiği gibi, kontrol grubuna göre kayda değer değişiklik saptandı.



Şekil 2. Oral agomelatin tedavisi (AGO-5 ve AGO-20) 6-OHDA'ya bağlı oluşan lökomotor bozukluklarda azalmaya neden olmuştur (* $p<0.01$ kontrol Pre-Test sonuçlarına göre).

1.3. Silindir testi

Silindir testi deney hayvanlarındaki ön ayakların kullanımı ile ilgili seçimlerini değerlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. Çalışmamızda, fonksiyonel azalma beklediğimiz ayak sol ayak idi (Lezyon oluşturulan tarafın kontralaterali). Pre-Test sol ön ayak kullanma yüzdeleri kontrol, AGO-5 ve AGO-20 gruplarında anlamlı farklılık göstermemiştir (sırası ile %51,08±2,143, %50,14±2,018 ve %47,8±0,8276; $p>0,05$). İntrastriatal 6-OHDA uygulanmasından son-

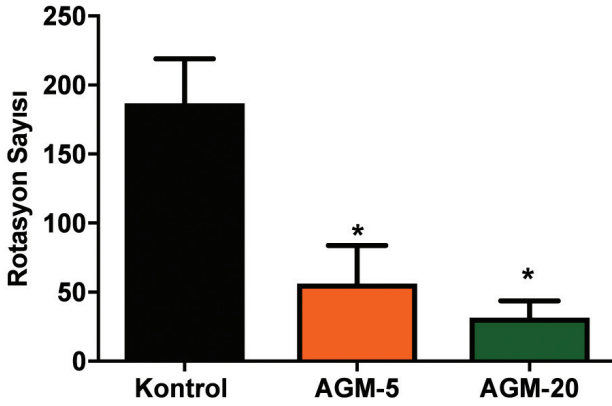


Şekil 3. Gruplardaki ön ayak kullanım oranları (* $p<0.01$ Kontrol Pre-Teste karşın).

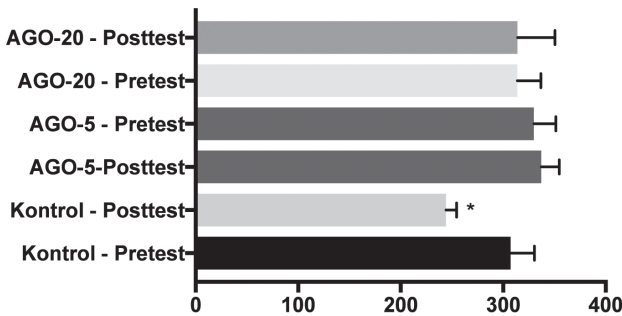
raki 16. günde sol ön ayak kullanımı, kontrol grubunda anlamlı azalmış (%29,43±4,7; $p<0,01$), AGO-5 ve AGO-20 grubunda ise (%52,09±7,68, %47,93±7,16) değişmemiştir (Şekil 3).

2. Apomorfine ile indüklenen dönme testi

On altıncı günde deney hayvanlarına apomorfine ile indüklenen dönme testi uygulanarak lezyonun büyüklüğü değerlendirilmiştir. Deney hayvanlarına 0.25 mg/kg apomorfine subkutan olarak uygulanmıştır. Kontrateral dönme sayıları kontrol, AGO-5 ve AGO-20 grupları için sırası ile 184,4±12,4, 66,1±8,7 ve 42,5±6,7 olarak gözlenmiştir. Kontrol grubu her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda fazla rotasyon hareketi göstermiştir ($p<0,01$) (Şekil 4). AGO-5 ve AGO-20 grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu veriler agomelatin tedavisinin her iki dozda da striatal dopaminerjik nöronlar üzerinde protektif etkisini göstermiştir.



Şekil 4. 0,25 mg/kg apomorfine uygulaması sonrasında 40 dk. süre ile elde edilen kontrateral rotasyon sayıları (* $p<0,01$, kontrole karşı elde edilen istatistiksel anlamlılık).



Şekil 5. Deney hayvanlarının ağırlıklarının çalışma öncesi ve çalışma sonundaki değerlendirmeleri (* $p<0.001$, kontrol post-teste karşı diğer gruplar).

3. Ağırlık değerlendirilmesi

Deney hayvanlarının ağırlıkları çalışma öncesinde ve sonrasında ölçülerek değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda 6-OHDA uygulamasından sonraki 16. günde anlamlı ağırlık azalması gözlenmiştir.

TARTIŞMA

6-OHDA ile oluşturulan PH modeli ilk olarak oluşturulan hayvan modelidir ⁽¹⁴⁾. Tek taraflı striatuma enjeksiyonu sonrasında anterograd striatal dejenerasyona neden olur. Bu dejenerasyon enjeksiyondan 12 saat sonra başlar ve anlamlı striatal terminal kayıp 2-3 gün sonra ortaya çıkar ^(15,16).

Çalışmamızda Agomelatin, 6-OHDA ile oluşturulan deneysel PH modelinde striatal nöronlardaki hasar üzerine koruyucu etki gösterdiği görüldü. Agomelatin tedavisi her iki dozda da apomorfine bağlı kontrateral dönme hareketlerinde azalmaya neden olduğu saptandı.

Yapışkan bant testi başlangıçta tek taraflı nigrostriatal hasarın değerlendirilmesi amacı ile kullanılmış olsa da sonrasında beyin travması, spinal hasarlar ve inme gibi pek çok rahatsızlığın değerlendirilmesinde de kullanılmıştır ⁽¹⁷⁾. Sonuçlarımıza göre, sıçanlarda tek taraflı nigrostriatal hasar durumunda yapışkan bant test sonuçları anlamlı farklılık verdiği görüldü. Bu tip motor hareketlerde anlamlı azalma aynı zamanda deney hayvanlarının beslenme yeteneklerinde de azalmaya neden olabilmektedir. Deney hayvanlarının ağırlıklarında ki bu azalma motor becerilerin azalmasına bağlı olarak oluşmuş olabilir.

Sıçanlarda açık alan testi lokomotor aktivite değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaktadır. Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı gibi pek çok hastalıkta da sonuçların kontrol grubuna göre azalması beklenmektedir. Sonuçlarımız agomelatin tedavisi almış olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak lokomotor aktivite artış göstermiş ve agomelatin tedavisinin 6-OHDA ile oluşturulan deneysel PH modelinde koruyucu etkisini göstermiştir.

Agomelatin 2000'li yılların ortalarında daha etkili ve daha güvenli yeni antidepresan ilaçlar geliştirmeye yönelik çalışmalar sırasında sentezlenmiştir. Agomelatinin 5-HT_{2C} reseptörlerini seçici olarak bloke etmesi sekonder olarak frontokortikal yollarla noradrenalin ve dopamin aktivitesinde artışlara neden olmaktadır. İlacın bu özelliği de antidepresan

etkililiğine katkıda bulunmaktadır ^(5,6). Melatonin analogu olan Agomelatinin insanda antidepresan özelliğini gösteren pek çok yayın mevcuttur.

Melatonin uyku/uyanıklık döngüsünün bir düzenleyicisidir ve aynı zamanda etkili bir antioksidan ve mitokondriyal fonksiyon koruyucusu olarak görev yapmaktadır. Uyku bozuklukları, Parkinson hastalarının yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen ve nörodejeneratif hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olabilecek esas özelliklerinden biridir. Parkinson hastalığında uyku bozukluklarının etiyolojisi tam olarak tanımlanamamıştır. Melatonin salgılanması da dâhil olmak üzere sirkadiyen sistemin bileşenlerinin değerlendirilmesi, patofizyopatolojileri hakkında terapötik olarak değerli bir fikir vermektedir. Melatonin MT (1) ve MT (2) reseptörlerinin ekspresyonunda bir azalma, Parkinson hastalarının substantia nigrasında gösterilmiştir. Melatoninin, nöronal hücre ölümünü önleme ve PH semptomlarını iyileştirme konusundaki etkinliği, nörotoksin kullanan PH hayvan modellerinde gösterilmiştir. Az sayıda kontrollü çalışma, melatoninin, PH'da bozuk uyku tedavisinde yararlı olduğunu göstermektedir. Melatonin ve yakın zamanda geliştirilen melatonerjik ajanların (ramelteon, tasimelteon, agomelatin) PH'de terapötik potansiyeli olup olmadığı tartışılmaktadır ⁽¹⁸⁾.

Majör Depresif Bozukluk (MDB), PH da en sık görülen yandaş hastalıklar arasındadır. Bu nedenle çoğu Parkinson hastasına antidepresan ilaçlar verilir. Agomelatin, MT1/MT2 melatonerjik reseptör agonisti ve 5HT2C/5HT2B serotonerjik antagonist olarak görev yapan yeni tanıtılmış bir antidepresan ilaçtır. Agomelatinin PH ile ilişkili MDB tedavisinde rolünü değerlendirmek için bir olgu serisinde yayınlanmıştır. Bu çalışmada, Agomelatin kullanımı ile anhedonyada belirgin bir azalma, uyku-uyanıklık döngüsünde iyileşme, PH semptomlarında iyileşme gözlenmiştir. Hafif bulantı ve kabızlık dışında yan etki gözlenmemiştir ⁽¹⁹⁾.

Avilla ve ark.'nın ⁽²⁰⁾ çalışmasında, Agomelatin Parkinson hastalarında 6 ay boyunca kullanılmıştır. Polisomnografi ile ölçülen periyodik uzuv hareketleri ve uyanmaları önemli ölçüde düzelmiştir. Parkinson hastalığı depresyonlu hastalarda Agomelatin kullanımının, ekstrapiramidal semptomların azaltılmasına ilişkin ikincil yararlı etkileri göz önüne alındığında, hem depresyon semptomlarının hem de rahatsız uykunun tedavisi için ikili etkisinden dolayı önemli bir terapötik potansiyele sahip olabileceği sonucuna varmışlardır.

Agomelatin, genellikle bir antidepresan ve uyku ilacı olarak kullanılmasına rağmen, agomelatinin PH üzerine olan etkileri ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Günaydın ve ark. ⁽²¹⁾ Sprague-Dawley sıçanlarda rotenon ile oluşturulmuş olan PH modelinde 18 gün süreli 40 mg/kg peroral agomelatin tedavisinin kaspaz 3 aracılı apoptosisi indükleyerek striatal nöron sayısında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Agomelatin ayrıca her iki testte de sıçanların motor fonksiyonlarını kötüleştirmiştir. Azalmış rotasyon performansının ve bozulmuş motor koordinasyonun, dopamin içeren nöronların neden olduğu kayıptan kaynaklandığını göstermişlerdir.

Parkinson hastalarında sirkadiyen lokomotor ritimlerinde bozulma ve depresyon sık görülür. Sousa ve ark. ⁽²²⁾ 6-OHDA intranigral modelinde, lokomotor aktivitesinin sirkadiyen ritimlerindeki olası bozuklukları araştırmışlardır. Hayvanların 22 gün boyunca agomelatin 50 mg/kg ile tedavi edilmesi, sirkadiyen ritim parametrelerinde ve nöroproteksiyonda önemli değişiklikler yaratmamıştır. Üstelik sukroz tercih testi ile depresif davranışa ilişkin etkileri incelediklerinde, agomelatinin bu azalmayı önlemediğini yani sıçanların depresif benzeri davranışlarını tersine çeviremediğini göstermişlerdir.

Tüm dünyada yüzbinlerce (yaklaşık dünya genelinde 7-10 milyon, Türkiye'de ise 100-130 bin arasında) Parkinson hastası bulunmaktadır. Yalnızca Amerika'da bu hastalık için yıllık maliyet 14.4 milyar USD civarındadır. Bunun 8,1 milyar USD'ı ilaç maliyetidir. 6.3 milyar USD ise iş gücü kaybı (hasta ve hastanın bakımından sorumlu olan kişinin), nöroloji uzmanı kontrol muayenesi için maliyetler (yol, muayene ücreti gibi), hastanın evinde yapılan değişiklikler (hastanın evde bakımı sırasında yapılan modifikasyonlar), hastanın günlük bakım maliyetleri gibi indirekt maliyetlerdir ⁽³⁾. Böylesine önemli bir hastalık ile ilgili yeni tedavi ajanlarına gereksinim duyulmaktadır. Bizim çalışmamız agomelatin tedavisinin sıçanlarda 6-OHDA ile oluşturulan deneysel parkinson modelinde nigral dopaminerjik nöron kaybını azalttığını ve buna bağlı olarak sıçanlardaki hareket kabiliyetlerinde hastalık modeli ile karşılaştırmada artma olduğunu göstermiştir. Verdiğimiz iki dozda da (5 mg/kg ve 20 mg/kg) iyileşme gözlenmesi, en uygun dozun saptanması için yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulduğunu bize göstermiştir.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi tarafından 151218009 numaralı Bilimsel Araştırma Projesi olarak desteklenmiştir.

Etik Kurul Onayı: KONUDAM 2014-067 nolu deney hayvanları etik onayı.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Necmettin Erbakan Üniversitesi 151218009 No'lu BAP desteği.

Hasta Onamı: Gerekli değildir.

Ethics Committee Approval: KONUDAM 2014-067.

Conflict of Interest: None.

Funding: Scientific Research Projects Coordination Unit of the University of Ne 151218009.

Informed Consent: Not applicable.

KAYNAKLAR

- Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2001;248(10):833-40. <https://doi.org/10.1007/s004150170066>
- Calne. Parkinson's disease is not one disease. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2000;7(1):3-7. [https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(00\)00042-0](https://doi.org/10.1016/S1353-8020(00)00042-0)
- Cordato DJ, Chan DKY. Genetics and Parkinson's disease. *J. Clin. Neurosci.* 2004;11(2):119-23. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2003.10.009>
- Norman TR. The effect of agomelatine on 5HT(2C) receptors in humans: a clinically relevant mechanism? *Psychopharmacology (Berl).* 2012;221(1):177-8. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2656-6>
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine_{2C} receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003;306(3):954-64. <https://doi.org/10.1124/jpet.103.051797>
- Stahl SM. Novel mechanism of antidepressant action: norepinephrine and dopamine disinhibition (NDDI) plus melatonergic agonism. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2007;10(5):575-8. <https://doi.org/10.1017/S1461145707008000>
- Aloyo VJ, Berg KA, Spampinato U, Clarke WP, Harvey JA. Current status of inverse agonism at serotonin_{2A} (5-HT_{2A}) and 5-HT_{2C} receptors. *Pharmacol. Ther.* 2009;121(2):60-173. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.10.010>
- Kelsey JE, Neville C. The effects of the β -lactam antibiotic, ceftriaxone, on forepaw stepping and L-DOPA-induced dyskinesia in a rodent model of Parkinson's disease. *Psychopharmacology (Berl).* 2014;231(12):2405-15. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3400-6>
- Sughrue ME, Mocco J, Komotar RJ, Mehra A, D'Ambrosio AL, Grobelny BT, Penn DL, Connolly ES Jr. An improved test of neurological dysfunction following transient focal cerebral ischemia in rats. *J. Neurosci. Methods.* 2006;151(2):83-9. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2005.04.023>
- Blizard DA, Wada Y, Onuki Y, Kato K, Mori T, Taniuchi T, Hosokawa H, Otobe T, Takahashi A, Shisa H, Hiai H, Makino J. Use of A Standard Strain for External Calibration in Behavioral Phenotyping. *Behav. Genet.* 2005;35(3):323-32. <https://doi.org/10.1007/s10519-005-3224-1>
- Lucion A, and Vogel WH. Effects of stress on defensive aggression and dominance in a water competition test. *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 1994;29(4):415-22. <https://doi.org/10.1007/BF02691361>
- Jeon BS, Jackson-Lewis V, Burke RE. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration.* 1995;4(2):131-7. <https://doi.org/10.1006/neur.1995.0016>
- Faull RL, Lavery R. Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. *Exp. Neurol.* 1969;23(3):332-40. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90081-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90081-8)
- Ungerstedt U, Ljungberg T, Steg G. Behavioral, physiological, and neurochemical changes after 6-hydroxydopamine-induced degeneration of the nigro-striatal dopamine neurons. *Adv. Neurol.* 1974;5:421-6.
- Jeon BS, Jackson-Lewis V, Burke RE. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat substantia nigra: time course and morphology of cell death. *Neurodegeneration.* 1995;4(2):131-7. <https://doi.org/10.1006/neur.1995.0016>
- Faull RL, Lavery R. Changes in dopamine levels in the corpus striatum following lesions in the substantia nigra. *Exp. Neurol.* 1969;23(3):332-40. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(69\)90081-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(69)90081-8)
- Schallert T, Upchurch M, Lobaugh N, Farrar SB, Spirduso WW, Gilliam P, Vaughn D, Wilcox RE. Tactile extinction: Distinguishing between sensorimotor and motor asymmetries in rats with unilateral nigrostriatal damage. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1982;16(3):455-62. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(82\)90452-X](https://doi.org/10.1016/0091-3057(82)90452-X)
- Srinivasan V, Cardinali DP, Srinivasan US, Kaur C, Brown GM, Spence DW, Hardeland R, Pandi-Perumal SR. Therapeutic potential of melatonin and its analogs in Parkinson's disease: focus on sleep and neuroprotection. *Ther Adv Neurol Disord.* 2011;4(5):297-317. <https://doi.org/10.1177/1756285611406166>
- De Berardis D, Fornaro M, Serroni N, Olivieri L, Marini S, Moschetta FS, Srinivasan V, Assetta M, Valchera A, Salone A, Martinotti G, Onofri M, Di Giannantonio M. Agomelatine treatment of major depressive disorder in Parkinson's disease: a case series. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2013;25(4):343-5. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.12110286>
- Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Leon L, Caballol N, Millet P, Bello J. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol.* 2015;35(6):719-23. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000404>
- Günaydin C, Avcı B, Bozkurt A, Önger ME, Balcı H, Bilge SS. Effects of agomelatine in rotenone-induced Parkinson's disease in rats. *Neurosci Lett.* 2019 (23);699:71-76. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.01.057> Epub 2019 Feb 1.
- Souza LC, Martynhak BJ, Bassani TB, Turnes JM, Machado MM, Moura E, Andreolini R, Vital MABF. Agomelatine's effect on circadian locomotor rhythm alteration and depressive-like behavior in 6-OHDA lesioned rats. *Physiol Behav.* 2018;188:298-310. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.02.033> Epub 2018 Feb 16.