

ÖZET

YENİDOĞAN RATLARDA HİPOKSİK İSKEMİK ENSEFALOPATİ MODELİNDE PENTOKSİFİLİN VE MELATONİN TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

Perinatal asfiksi yenidoğan döneminde mortaliteye, motor-bilişsel kayıplar ve epilepsi gibi ciddi komplikasyonlara neden olan önemli bir sorundur. Hipoksi-iskemi sonrası nöron ölümü ile sonlanan süreç enerji yokluğu ile başlamakta, hücre içi kalsiyum birikimi, glutamat salınımı ve NMDA reseptörleri uyarılması ile devam etmektedir. Hücre içinde kalsiyum artışı ile kalsiyum bağımlı lipaz, proteaz ve fosfolipazlar aktive olmakta, ksantin ve prostaglandin sentezi sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri hücre hasarına yol açmaktadır. Hücrede enerji yetmezliği, asidoz, glutamat salınımı, hücre içi kalsiyum artışı, lipid peroksidasyonu ve nitrik oksit oluşumu sonucunda ana hücresel bileşenler hasar görmekte; nekroz ve apoptoz ile hücre ölümü gerçekleşmektedir. Pineal bezde sentezlenen melatonin serbest radikal bağlayıcı ve antioksidan enzim aktivitelerini artıran güçlü bir antioksidandır. Apoptoz önleyici etkinliği olduğu bilinmektedir. Pentoksifilin bir ksantin türevidir. TNF- α üretimini ve apoptozu engellemektedir.

Çalışmada melatonin ve pentoksifilin tedavisinin yenidoğan rat hipoksik iskemik beyin hasarı modelinde nöron hasarı ve beyin nitrik oksit üretimi üzerine olan etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmada yedi günlük Wistar Albino suşu yavru ratlar kullanıldı (n=60). Denekler; kontrol grubu, melatonin ile tedavi edilen hipoksi-iskemi grubu, pentoksifilinle tedavi edilen hipoksi-iskemi grubu, melatonin+pentoksifilinle tedavi edilen hipoksi-iskemi grubu, etanol (melatonin çözücüsü) verilen hipoksi-iskemi grubu ve salin verilen hipoksi-iskemi grubu olarak ayrıldı. Hipoksi iskemik uygulanan gruplardaki hayvanların, doğum sonrası yedinci günde sol ana karotis arterleri kalıcı olarak bağlandı. Cerrahi işlemden iki saat sonra 2.5 saat süre ile hipoksik gaz karışımı (%92 azot ve %8 oksijen) solutularak hipoksi oluşturuldu. Melatonin (10 mg/kg), pentoksifilin (40 mg/kg) ve pentoksifilin+melatonin hipoksiden hemen sonra tek doz olarak periton içine (i.p.) uygulandı. Hipoksik iskemik uygulamadan 72 saat sonra deneklerin beyin nitrit düzeyleri, hipokampus nöron sayısı ve apoptotik hücre oranları değerlendirildi.

Histopatolojik değerlendirmede melatonin ve pentoksifilin tedavisi almış gruplarda hipokampus da apoptotik hücre sayılarında anlamlı azalma saptandı.

Melatoninin tek başına uygulandığı grupta hipokampusun sadece CA2 bölgesindeki nöron sayılarında anlamlı düzeyde korunma mevcuttu. Melatonin ve pentoksifilin kombine tedavisinin, hipoksi iskemi grubu ile karşılaştırıldığında, hipokampus CA1, CA2, CA3 ve GD bölgelerindeki nöron sayılarını anlamlı düzeyde koruduğu ve apoptotik hücre oranlarını azalttığı saptandı. Hipoksik iskemik olay sonrası nitrik oksit düzeylerinde belirgin artış olduğu Griess reaktifi ile ölçülen beyin nitrit düzeyi ile gösterildi. Melatonin+pentoksifilin tedavisi ile hipoksi-iskemiye maruz kalan hemisferde nitrik oksit üretiminin belirgin azaldığı izlendi. Hipoksi iskemi grubu ile kontrol gruplarında böyle bir farklılık gözlenmedi.

Bu sonuçlar yenidoğan rat hipoksik iskemik beyin hasarında melatonin ve pentoksifilin kombine tedavisinin nöron koruyucu etkinliği olduğunu göstermektedir. Bilgilerimize göre bu çalışma, melatonin ve pentoksifilin kombine tedavisinin gelişmekte olan beyinde hipoksi iskeminin oluşturduğu hasardan koruyucu etkinliğini gösteren ilk çalışmadır.

Anahtar Kelimeler: Hipoksi, iskemi, beyin, yenidoğan, melatonin, pentoksifilin, apoptoz, nitrik oksit.