

DENEYSEL MİGREN MODELİ OLUŞTURULAN SIÇANLARDA TİMOKİNON'UN ANALJEZİK ETKİSİ VE NÖROGLİAL AKTİVİTE VE ÖĞRENME-BELLEK İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Migren, tekrarlayıcı ataklarla seyreden, tek taraflı ve zonklayıcı özellikteki baş ağrısı ile karakterize nörovasküler bir bozukluktur. Baş ağrısına, birçok semptomla birlikte dikkat eksikliği gibi kognitif bozukluklar da eşlik edebilmektedir. Timokinon, çörek otunun ana biyoaktif maddesidir ve yüzyıllardır bitkisel bir ilaç olarak kullanılmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar ise timokinonun, antikanser, antimikrobiyal, antiinflamatuar, antihistaminik, antidiyabetik, gastroprotektif, hepatoprotektif, kardiyoprotektif ve nefropotektif etkileri olan bir bileşik olduğunu ortaya koymuştur. Tüm bu etkileri yanında antinosiseptif, nöropotektif ve antioksidan aktiviteleri olduğu da bildirilmektedir. Çalışmamızda, migren modeli oluşturulan sıçanlarda timokinonun ağrı, öğrenme-bellek ve nöroglial aktivasyon üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmada, 3 aylık, ağırlıkları 250-350 gram arasında değişen 27 adet yetişkin erkek *Wistar albino* türü sıçan kullanıldı. Migren modeli nitrogliserin (NTG) kullanılarak oluşturuldu. NTG, %0.9 izotonik serum fizyolojik (SF) ile dilüe edilerek her bir hayvan için 10 mg/kg/1 ml olacak şekilde hazırlandı. Kontrol (K) grubu (n=6), nitrogliserin (NTG) grubu (n=7), timokinon (TQ) grubu (n=7) ve nitrogliserin ile timokinon (NTG+TQ) uygulanan grup (n=7) olmak üzere 4 grup oluşturuldu. K grubu ve NTG grubuna 15 gün boyunca 1 ml mısır yağı gastrik gavaj ile uygulandı. TQ ve NTG+TQ gruplarına ise 15 gün boyunca, mısır yağında çözdürülen TQ 10 mg/kg/1 ml olacak şekilde gastrik gavaj ile uygulandı. NTG ve NTG+TQ gruplarına 1, 5, 10 ve 15. günlerde 10 mg/kg NTG intraperitoneal (i.p.) olarak uygulandı. K ve TQ gruplarına ise aynı günlerde 0.3 ml SF i.p. olarak uygulandı. Hayvanların ağrı eşliğini belirlemek için, gastrik gavajdan hemen önce ve i.p. enjeksiyon uygulamasından 2 saat sonra tail flick test gerçekleştirildi. Deneyin 16. gününde, öğrenme-bellek fonksiyonlarını değerlendirmek için Morris su labirenti testi uygulandı. Deneyin 22. gününde hayvanlar 10 mg/kg ksilazin i.p. ve 100 mg/kg ketamin i.p. ile oluşturulan genel anestezi altında dekapite edildi ve beyinleri çıkarıldı. Beyinlerin bir yarıküresinin hipokampal bölgesi öğrenme-bellek ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi amacıyla biyokimyasal analizlerde kullanıldı. Beyinlerin diğer yarıküresinin hipokampal bölgesi ise nöroglial aktivasyonun değerlendirilmesi amacıyla immunohistokimyasal çalışmalarda kullanıldı. Veriler tek yönlü varyans analizi uygulanarak Benforroni'nin çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi ve değerler \pm standart sapma olarak verildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Timokinon, Morris su labirenti testinde hayvanların platformu bulma sürelerini, TQ (***) $p < 0.001$) ve NTG+TQ (* $p < 0.05$) gruplarında anlamlı olarak azalttı. NTG grubunun platformu bulma süresinde ise anlamlı bir artış (** $p < 0.01$) olduğu

belirlendi. Hipokampus dokusunda BDNF düzeyleri K grubu ile kıyaslandığında, NTG grubunda azaldığı belirlendi. BDNF seviyeleri NTG grubuna göre kıyaslandığında ise TQ ve NTG+TQ gruplarının ikisinde de arttığı, ancak bu artışın sadece TQ grubunda anlamlı (**p<0.01) olduğu belirlendi. CREB1 seviyelerinin K grubuna göre NTG ve NTG+TQ gruplarında azaldığı, ancak bu azalmanın sadece NTG grubunda istatistiksel olarak anlamlı (*p<0.05) olduğu tespit edildi. Gruplar NTG grubuna göre kıyaslandığında ise, hem TQ (**p<0.001) hem de NTG+TQ (**p<0.01) gruplarında anlamlı bir artış olduğu görüldü. Hipokampus dokusunda SOD düzeyleri değerlendirildiğinde, TQ grubunda diğer tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış (**p<0.001) olduğu belirlendi. CAT düzeylerinin de benzer şekilde, TQ grubunda diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak arttığı (*p<0.05, **p<0.001) görüldü. İmmunohistokimyasal boyamalar değerlendirildiğinde ise, GFAP pozitif hücre sayısının K grubuna kıyasla NTG, TQ ve NTG+TQ gruplarının üçünde de istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı görüldü (sırayla **p<0.001, **p<0.01, *p<0.05). Tail flick testinde ise grup içinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde, deneysel migren modelinde timokinon uygulamasının; migren ağrısı üzerinde analjezik etkisinin olmadığı, mekânsal öğrenme ve bellek mekanizmasına BDNF ve CREB1 seviyelerini artırarak katkı sağladığı, migrenle ilişkili oksidatif stres üzerine SOD ve CAT seviyelerini artırarak olumlu etki gösterdiği, migren ve oksidatif stres ile ilişkili öğrenme-bellek defisitine astrosit aktivasyonu ile olumlu etki edebileceği, migrenle ilişkili astroglial aktivasyon üzerinde protektif etki gösterebileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Migren, Hipokampus, Timokinon, Ağrı, Öğrenme, Bellek, Oksidatif Stres, Nöroglial Aktivite, Astrosit