

24897

-I-

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

GEBE SİÇANLARA UYGULANAN NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR
İLAÇLARIN POSTNATAL DÖNEMDE BEYİNCİKTE PURKİNJE HÜCRELERİNİN
SAYISINA OLAN ETKİLERİ

ADNAN KORKMAZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman : Prof.Dr. Nusret CİFTÇİ

SAMSUN
AGUSTOS - 1992

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

T.C.
ONDOKUZ MAYIS UNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından Morfoloji Anabilim
Dalı'nda YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BASKAN : Prof. Dr. Nusret Gıftai

ÜYE : Doç. Dr. Süleyman Tetik

ÜYE : Yrd. Doç. Dr. Süleyman Kaplan

ONAY :

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine
ait olduğunu onaylarım. ..7.1.09/1992..

Cafer Marangoz

Prof. Dr. Cafer Marangoz

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bilimsel teşvik ve yardımlarından dolayı değerli hocam Prof.Dr. Nusret Ciftçi'ye ;deneysel çalışmalarına ışık tutan Prof.Dr. Cafer Marangoz'a ve Yrd.Doç.Dr.Süleyman Kaplan'a ; laboratuvar çalışmalarımıdaki yardımlarından dolayı Araş. Gör. Murat Çetin Ragbetli ve teknisyen Recep İtku'ya ayrıca istatistik hesaplarında yardımcı olan Araş.Gör.Erol Terzi'ye teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

| | <u>SAYFA</u> |
|---|--------------|
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 9 |
| NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR | 9 |
| PROSTAGLANDİNLER | 15 |
| HAMİLELİK VE FÖTAL GELİŞİMİNDE EİKOZANOİDLER | 16 |
| MERKEZ SINIR SİSTEMİ VE EİKOZANOİDLER | 20 |
| BEYİNCİK | 26 |
| BEYİNCİĞİN ANATOMİSİ | 26 |
| BEYİNCİĞİN HİSTOLOJİSİ | 28 |
| MATERYAL VE METOD | 36 |
| BULGULAR | 41 |
| TARTIŞMA | 57 |
| TÜRKÇE ÖZET | 69 |
| İNGİLİZCE ÖZET | 71 |
| KAYNAKLAR | 73 |

GİRİŞ

Hamilelik esnasında beliren veya mevcut olan hastalıklar sıklıkla hamileliği güçleştirir. Bu hastalıkların tedavisi hem hekimler hem de hastalar için kompleks bir problem sergiler. Bu hastalıkların başında romatizmal hastalıklar, bel ağrısı ve karpal tünel sendromu gibi kas-iskelet sistemine ait düzensizlikler gelir. Ayrıca romatoid artrit kadınlar da en yüksek oranda 20-40 yaşları arasında görüldüğünden (Needs ve Brooks, 1985) antiromatizmal ilaçlar, özellikle nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar, çocuk yapma yaşında olan kadınlarda sıklıkla kullanılır. Bunun dışında aspirinin de içinde bulunduğu NSAI ilaçlar prematüre doğum, fetal gelişme geriliği ve preeklampsia gibi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (Manchester ve ark., 1976 ; Rubaltelli ve ark., 1979; Hickok ve ark., 1989; Walsh, 1989; Uzan ve ark., 1991). Bu hastalıkların hem kendisi hem de tedavisi fetüsü derinden etkiler. Bu nedenle NSAI ilaçlar hamilelikte uygulanacağı zaman ilgili ilacın insanda teratojenik olup olmadığı, ayrıca fetal fizyolojiye ne şekilde etkidiği bilinmelidir.

NSAI ilaçların fetüste başlıca etkileri siklooksijenaz enzimini inhibe ederek çeşitli prostaglandinlerin oluşumunu engellemektedir (Persaud ve Moore, 1974; Sharpe ve ark., 1977; Ku ve ark., 1986; Carp ve ark., 1988; Kunievsky ve Yavin, 1990). Yapılan hayvan ve insan çalışmaları prostaglandinlerin fetal gelişmede çok önemli rolleri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmaların çoğunda aspirin ve indomethacin başta olmak üzere diğer NSAI ilaçlar kullanılmıştır.

Salisilatların ve diğer NSAİ ilaçların teratojenik olduğunu gösteren birçok hayvan çalışması vardır. Salisilatların normal insan dozunun beş kat fazlasının kullanıldığı çalışmalarda sıçan ve farelerde çok değişik kraniovertebral bozukluklar ortaya çıkmıştır (Warkany ve Takacs, 1959; Larsson ve Eriksson, 1966). Aspirinin kullanıldığı hayvan çalışmalarında ortaya çıkan malformasyonun tipi türler arasında değişiklik göstermekle beraber şunları içeriyordu : Yarık dudak ve damak hidrosefalus ve iskelete ait anormallikler. Son yapılan bir çalışmada Spezia ve arkadaşları (1992) sıçan embriyo kültürleri üzerine aspirinin etkisini araştırdılar ve benzer sonuçlar buldular. Spezia ve ark. yüksek dozlarda aspirinin embriyo için öldürücü olduğunu, daha düşük dozlarda ise anormal embriyo sayısında önemli derecede artışa sebep olduğunu gözlediler. Embriyo kültürlerinde gözledikleri malformasyonlar : Somit sayısının ve kalp atışlarının azalması, vitellüs kesesi ve beyinde anormalliklerdir.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda da, malformasyonlu bebekler doğuran annelerin kontrollere göre daha çok aspirin kullandığını göstermiştir (Collins, 1981; Needs ve Brooks, 1985 ; Roubenoff ve ark., 1988).

Rumack ve arkadaşları (1981), 8.5 aylık veya daha erken doğan 108 yeni doğandan %49'unda komputere tomografi kullanılarak intrakraniyal kanama tespit etmişlerdir. Burada kanamanın meydana gelme oranının aspirin kullanan annelerde çok daha yüksek olduğu gösterildi. Bu annelerde aspirin doğumdan önceki bir hafta içerisinde kullanılmıştır.

Sarkar ve arkadaşları (1989) aspirin ve Paracetamolün 10-32 haftalık insan fetüslerinin beyin ve beyincisinde ATPaz aktivitesine olan invitro etkilerini çalıştılar. Hem aspirin hem de paracetamolün doza bağlı olarak Na^+K^+ -ATPaz'ı inhibe ettiğini gösterdiler.

Aspirinin teratojenik olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Lewis ve Schulman (1973) 103 hamile kadın üzerinde yaptıkları çalışmada aspirin kullanımı ile ilgili herhangi bir teratojenite gözlemediler. Ancak hamilelikte kullanılan aspirinin hamilelik ve doğum süresini uzattığını, ayrıca doğum sırasında daha fazla kan kaybına sebep olduğunu öne sürdüler. Benzer şekilde Collins ve Turner (1975;1976) 144 hamile kadın üzerinde aspirinin herhangi bir teratojenik etkisinin olmadığını gösterdiler. Bunun yanında aspirin kullanan hamilelerde doğum öncesi ve sonrası kanama ve gebelik süresinde artma gözlediler. Ayrıca anneleri aspirin alan bebeklerin doğum ağırlıklarında azalma tespit ettiler ve bu annelerde perinatal ölüm ve ölü doğum oranın da arttığını gözlediler. Bu çalışmanın yanında Shapiro ve arkadaşları (1976) ve Slone ve arkadaşları (1976) 41,337 hamile kadın üzerinde beraber yaptıkları bir çalışmada aspirinin teratojenik olmadığını göstermekle beraber aynı zamanda perinatal ölüm , ölü doğum ve doğum ağırlığının azalmasına sebep olmadığını öne sürdüler. Başka bir çalışmada da (Werler ve ark., 1989) hamileliğin ilk 3 ayında aspirin kullanımının herhangi bir konjenital kalp defekti meydana gelme riskini artırmadığı gösterilmiştir.

Son zamanlarda (1985) fetal ölüm, fetal gelişme geriliği, preeklampsia gibi hastalıkların tedavisinde aspirinin düşük dozları kullanılmaya başlandı. Bu çalışmalarda düşük doz aspirin tedavisinin yararlı olduğu belirtilmiştir. Beaufils ve arkadaşları (1985) hipertansiyon görülen hamile kadınları iki gruba ayırdılar. Kontrol grubuna herhangi bir ilaç uygulanmazken, deney grubu hamileler 3. aylarından itibaren hergün 150mg. aspirin ve 300mg. dipyridamole ile tedavi gördüler. Sonuçta kontrol grubunda fetal ölüm veya aşırı gelişme geriliği gibi komplikasyonlar görülürken deney grubunda gözlenmedi. Sibai ve arkadaşları (1989) hamileliğin 3. trimesterinden itibaren başlattıkları günlük 60-80 mg'lık aspirin uygulamasının hamilelik veya doğum süresini uzatmadığını, bunun yanında anneye veya yenidoğana ait hemorajik komplikasyonlara da sebep olmadığını buldular. Ayrıca duktus arteriozusun açık olması gerektiği intrauterin hayat ve doğumdan sonraki ilk 12 saatte, düşük doz aspirinin duktus arteriozusu kapamadığını ve pulmoner arter basıncını yükseltmediğini tespit ettiler. Fetal gelişme geriliğinin düşük doz aspirinle tedavisinde benzer sonuçları Uzan ve arkadaşları da (1991) gözlediler.

NSAİ ilaçların fetüse etkisini konu alan deneysel ve klinik çalışmaların içerisinde indomethacin ile yapılanlar ikinci sırayı almaktadır. Hayvan çalışmaları indomethacin için teratojeniteye ait deliller ortaya koymuştur. Persaud ve Moore (1974) hamile sıçan ve farelere hamileliğin kritik periyotları süresince indomethacin verdiler ve yavrularda yüksek oranda büyüme geriliği gözlediler.

Yirmi günlük sıçan fetüslerinin serabral hemisferleri bir kültür ortamına inkübe edilmiş ve bu ortamda hemisferlerin tromboksan B₂, prostaglandin F_{1α} ve prostaglandin E₂ gibi araşidonik asitten türemiş metabolitleri sentezleyip salıverdiği gözlenmiştir. Bu sentezin indomethacin tarafından inhibe edildiği gösterilmiş ve beyin gelişimini etkileyebileceği öne sürülmüştür (Kunievsky ve Yavin, 1990).

Sharpe ve arkadaşları (1977) hamile sıçanlara 20.günlerinde intramüsküler olarak 4mg/kg indomethacin verdiler. Doğumdan kısa zaman önce (21.gün) sezeryan ile doğurttukları fetüslerde merkez sinir sisteminin ileri derecede hasar gördüğünü buldular. Diensefalik periventriküler bölgede nekrotik nöronların sayısında artma gözlediler. 20.gündeki bu tek enjeksiyonda 33 yavrudan iki tanesinin de ölü doğduğunu bildirildi. Indomethacin hamileliğin 18,19 ve 20. günlerinde verildiğinde hem nekrotik nöronların sayısında artış olduğunu hem de 17 yavrudan 8'inin ölü doğduğunu gözlediler. Kontrol gruplarında ise nöronal nekrozun çok düşük olduğunu ve ölü doğumun olmadığını bildirdiler. Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da bildirilmiştir (Roubenoff ve ark., 1988).

Levin ve arkadaşları (1979) hamile koyunlara indomethacin verdiklerinde, bunun fetal duktus arteriozusun kapanmasına, fetal pulmoner hipertansiyona ve sağ ventriküler hasara sebep olduğunu gözlediler. Yaptıkları histolojik gözlemlerde de fetüslerin akciğerlerindeki damarlarda düz kas kitlesinde artma ve dış çaplarında azalma, ayrıca triküspit kapağın

papiller kaslarında dejeneratif miyokardiyal değişiklikler tespit ettiler. Benzer şekilde Sharpe ve arkadaşları (1975) hamileliğin son dönemlerinde verilen sodyum salisilat veya indomethacinin tavşan ve sıçan fetüslerinde duktus arteriozusu tamamen veya aşırı derecede kapattığını gösterdiler. Rudolph da (1981), aspirin verdiği koyunların fetüslerinde, duktus arteriozus vasıtasıyla soktuğu kateterler ile pulmoner arter ve aortada kan basıncı ile kan akımını ölçtü. Rudolph, aspirin verilmesinden 45-60 dakika sonra duktus arteriozusun daraldığını ve fetal pulmoner arteryel basıncın ortalama 10mm/Hg kadar artarken aortik basıncın sadece çok az olarak arttığını tespit etti. Rudolph benzer sonuçların indomethacin ve naproxen (diğer NSAİ grubu bir ilaç) ile de ortaya çıktığını göstermiştir.

Bu sonuçları destekleyen insan çalışmaları da vardır. Levin ve arkadaşları (1978), hamileliğinde aspirin veya indomethacin kullanmış iki annenin yavrularında histolojik çalışmalar yaptılar. Annesi kronik olarak aspirin kullanan bebekte kapalı duktus arteriozus, triküspit yetmezlik, pulmoner arter düz kas kitlesinde artma ve akciğer dokusunda cm^2 'ye düşen damar yoğunluğunda azalma tespit ettiler. Annesi kısa dönem indomethacin kullanan bebekte hipoksemi, pulmoner arter düz kas kitlesinde artma ve akciğer dokusunda normal damar yoğunluğu buldular.

Indomethacin kliniklerde, prostaglandinleri inhibe edici etkisinden dolayı prematüre doğumu önlemek amacıyla kullanılmıştır. Ancak yukarıda bahsedilen etkilerden dolayı olumlu sonuçlar alınamadı. Zuckerman ve arkadaşları (1974) prematüre

dogumu önlemek için indomethacin verdikleri 50 hastadan 12'si immatür bebek dogururken bunlardan 4 tanesi ölmüştür. Aynı maksatla indomethacin kullanılan iki çalışmada da (Csaba ve ark.,1978; Rubaltelli ve ark.,1979) ilacın emniyetli olduğuna dair delil bulunamadı.Bu ilaçla ilgili uygulamalar günümüzde de devam etmektedir. Ancak NSAİ ilaçların prametüre dogumun engellemesinde emniyetli olduğuna dair çalışmalar halen yetersizdir (Roubenoff. ve ark.,1988; Hickok ve ark.,1989).

Diğer NSAİ ilaçlar hakkında çok az miktarda bilgi vardır. Carp ve arkadaşları (1988) diclofenacin sıçanlarda implantasyon ve embriyonik gelişmeye olan etkilerini araştırdılar. Birkaç deney grubu halinde yaptıkları çalışmada şu sonuçları buldular : Yüksek dozlarda diclofenac, embriyolar için toksiktir ; 3mg/kg dozunda diclofenac enjeksiyonu blastosist implantasyonunu büyük ölçüde engeller(%41 oranında implantasyon) ; 40 mikrogram/ml diclofenac içine inkübe edilmiş blastosistler yalancı hamilelik oluşturulmuş anne sıçanlara transfer edildiğinde implantasyon oranı % 35'e düşmüştür;diclofenac fetüslerde büyümeyi geciktirmiştir. Bu gecikme diclofenac anneye enjekte edildiğinde daha da çok artmıştır.

Diclofenac 4mg/kg'lık dozda sıçanda ve 1-4 mg/kg 'lık dozda farelere uygulandığında fetüslerde kaburgalara ait bir defect geliştiği belirtilmiştir (Brooks ve Needs , 1985).

Bunun yanında Russel (1985,1986) 10 mg/kg' a kadar olan diclofenac dozunun tavşanlarda herhangi bir teratojeniteye sebep olmadığını bildirmektedir.

Sıçanlarda yapılan çalışmalar diclofenacın fetal ve plasental ağırlıkta artışa sebep olduğunu (Kökçü ve ark., 1990) ayrıca göbek bağı uzunluğunu arttırdığını göstermiştir (Kaplan ve ark.,1990).

Yapılan literatür çalışmasından elde edilen sonuçlara göre NSAİ ilaçların fetüsü olumlu ve olumsuz olarak etkilediğini gösteren çalışmalar bulunmuştur. Bu sonuç bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu ilaçların beyin ve beyincikte ne gibi histolojik değişmeler meydana getirdiği de yeterince araştırılmamıştır. İşte sunulan çalışmada NSAİ bir ilaç olan diclofenac'ın merkez sinir sisteminin önemli bir bölümünü oluşturan beyincikte, Purkinje hücrelerinin sayısına ve beyincik korteksinin kalınlığına nasıl etki ettiği araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Nonsteroidal antiinflamatuar (NSAI) ilaçlar en yaygın olarak kullanılan ilaç grupları arasında yer alır (Brooks ve Day,1991;Hoppman ve ark., 1991). 1950'lerde phenylbutazonun piyasaya sürülmesi (Calabro ve Ehrlich , 1986) şimdi NSAI ilaçlar olarak bilinen ilaç grubunun hızlıca gelişmesi ile neticelendi. Bu ilaç, aspirinden sonra piyasaya sürülen ilk NSAI ilaçtı.Bundan yaklaşık on sene sonra mefanamic asit, ibuprofen ve indomethacin isimli NSAI ilaçlar geliştirildi (Sallman, 1986). Bunları 1974 yılında Japonya'da piyasaya sürülen diclofenac sodyum izledi (Skoutakis ve ark.,1988). Bugün NSAI ilaçların sayısı bazı ülkelerde 30-40'a kadar çıktı (Calabro ve Ehrlich, 1988; Brooks ve Day 1991).

NSAI ilaçlar en yaygın olarak romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca post travmatik ve postoperatif ağrılar ve ağız cerrahisi,dismenore,bel ağrısı, renal ve safra kolikleri gibi akut veya kronik ağrı durumlarında da kullanılmaktadır (Kantor,1986 ;Dahl ve Kehlet, 1991).Bunların yanında NSAI ilaçlar kadın-doğum kliniklerinde prematüre doğumun engellenmesi, fetal gelişme geriliği ve preeklampsia gibi hastalıkların tedavisinde uygulanmaya başlanmıştır. Ancak bu uygulamalar halen deneme aşamasındadır ve kullanımın sıhhat ve emniyeti hakkında henüz kesin veriler yoktur.

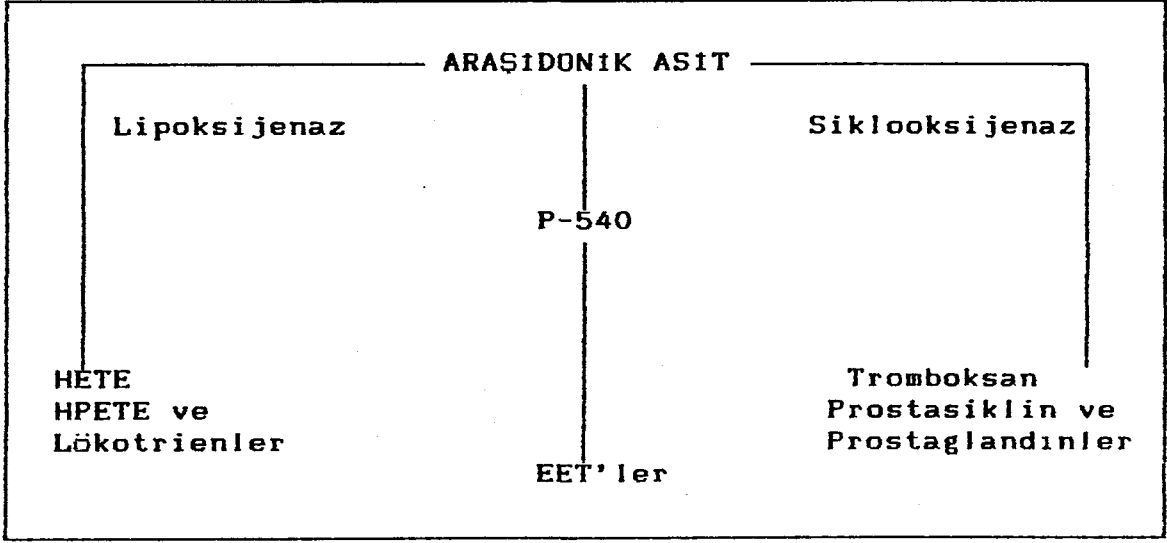
Tablo 1. NSAİ İlaçların Kimyasal Sınıflandırması:

| |
|--|
| Salisilatlar: Asetil salisilik asit (aspirin), salsalate, diflunisal, choline salisilat, magnezyum salisilat, slisilamid, sodyum salisilat |
| Asetik Asitler: Indomethacine, acemetacin, cinmetacin, tolmetin, sulindak, zomepirac, izoxepac, fenclofenac, diclofenac |
| Oxicamlar: Piroxicam, isoxicam, tenoxicam |
| Propiyonik Asitler: Ibuprofen, flurbiprofen, naproxen, ketoprofen, fenoprofen, piroprofen, carprofen, benoxaprofen |
| Fenamik Asitler: mefenamik asit, flufenamik asit, meclofenamic asit, niflumik asit |
| Pirazoller: Phenylbutazon, feprazon, trimethazon |

Mevcut NSAİ ilaçlar değişik kimyasal sınıflardan köken alırlar (Tablo 1). Bunların fizikokimyasal özellikleri, vücuttaki dağılımlarını tayin eder. Bu nedenle bu özelliklerdeki farklılıklar tedavinin etkinliğinde değişikliğe sebep olabilir (Day ve ark., 1988). Örneğin lipitte daha çok çözülen NSAİ ilaçlar merkez sinir sistemine daha etkili bir şekilde nüfuz ederler ve bu nedenle burada daha fazla etkili olabilirler (Day ve ark., 1988; Brooks ve Day, 1991).

NSAİ ilaçların temel etki mekanizması, siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek prostaglandin (PG) sentezini deprese etmektedir (Tablo 2). Bu mekanizma ilk defa J.R.Vane tarafından 1971 yılında öne sürülmüştür. Ancak Vane'nin bu teorisi, NSAİ ilaçların antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik özelliklerini tam olarak açıklamaktan uzaktır (Hoppmann ve ark., 1991; Brooks ve Day; 1991; Weismann, 1991).

Tablo 2. Araşidonik Asitin Temel Metabolik Yolları



John Vane, lokal olarak üretilen PG'lerin inflamasyona sebep olduğunu, aspirin ve aspirin benzeri ilaçların (sonraki yıllarda genel olarak nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar adı verilmiştir) PG sentezini inhibe ettiğini öne sürmüştü (Vane, 1971). Ancak bu hipotezi bütün PG'ler ve NSAİ ilaçlar için genelleştirmek doğru değildir (Ku ve ark., 1986; Brooks ve Day, 1991). Örneğin düşük dozlarda aspirin prostaglandinleri inhibe eder ve analjezik ve antipiretik aktivite gösterir. Buna karşılık aspirinin antiinflamatuvar aktivite göstermesi için çok daha yüksek dozlarda verilmesi gerekir. Bu gözlemler iki ihtimali akla getirir: Ya, inflamasyondan sorumlu hücrelerdeki siklooksijenaz, aspirine karşı nispeten duyarsızdır veya aspirin, antiinflamatuvar özelliğini yüksek dozlarda, PG sentezini inhibe etmenin dışında ayrı bir mekanizma ile göstermektedir (Abramson ve Weissmann, 1989).

NSAİ ilaçların, önemli klinik etkilerini PG'lere bağımlı olmadan ortaya koyduğunu gösteren iki örnek de

sodyum salisilat ve acetaminophenin etkileridir. Sodyum salisilat, aspirinle birçok ortak özellik gösterir. Fakat yaralı hücre preparasyonlarında, plazma konsantrasyonunda, PG sentezini inhibe etmez. Yine insanda asetillenmemiş salisilatlar ne trombosit fonksiyonunu inhibe ederler ne de kanama zamanını uzatırlar. Ayrıca bugün çok yaygın kullanılan analjezik ve antipiretik ilaç, acetaminophen, PG sentezini inhibe etmeden etki gösterir (Abramson ve Weissmann, 1989). Bu sonuçlar NSAİ ilaçların,PG sentezini inhibe etmenin dışında , değişik mekanizmalarla da etkili olduklarını gösterir.

Bu görüşü destekleyen bir grup çalışma çok ilkel ve eski bir yaratık olan deniz süngeri (*Microconia prolifera*) üzerinde yapılanlardır. Deniz süngeri hücreleri prostaglandin sentez enzimleri içermez. Ayrıca hücrelerinin bir araya toplanması prostaglandinlerden etkilenmez. NSAİ ilaçlar bu hücrelerin bir araya gelmesini tıpkı nötrofillerdeki gibi inhibe ederler. Deniz süngeri prostaglandin üretmediğinden NSAİ ilaçların bu etkileri (böceklerde, bitkilerde ve insan nötrofillerinde olduğu gibi) onların PG sentezini inhibe etme etkilerinin bir sonucu değildir(Weissmann ve ark., 1985; Abramson ve Weissmann, 1989; Weissmann, 1991).

Abdel-Halim ve arkadaşları (1978) sıçanlara değişik NSAİ ilaçlar verdikten sonra, bunların beyin homojenatlarında PG biyosentezini ne derece inhibe ettiklerini araştırdılar. Sonuçta aspirin ve paracetamolün 100mg/kg ' a kadar PG biyosentezini inhibe etmediğini gözlediler.Ayrıca, diclofenac ve naproxen uygulandığında PG biyosentez inhibisyonunun

diclofenac ve naproxenin vücuttaki yarı ömürlerinden çok daha uzun sürdüğünü gözlediler. Bu nedenle bu ilaçların beyin seviyeleri ve PG'lerin biyosentez inhibisyonu arasında basit bir ilişki olmadığını ve bu ilaçların PG'leri, siklooksijenaz enzim inhibisyonunda başka bir mekanizma ile inhibe edebileceklerini öne sürdüler.

Cantabrana ve arkadaşları da (1991) sıçanda yaptıkları çalışmada , NSAİ ilaçların , PG sentezinin inhibisyonundan bağımsız ayrı bir mekanizma ile uterus kasılmalarını inhibe ettiklerini göstermiştir.

NSAİ ilaçların yaygın etkileri büyük olasılıkla onların fizikokimyasal özelliklerinden kaynaklanır. Bu özellikler NSAİ ilaçların, biyolojik membranlar arasındaki etkileşimi engellemelerini sağlar. NSAİ ilaçlar, plazma membranlarının çift lipit tabakası gibi lipidik çevrelere afinitesi olan anyonik moleküllerdir (Sallmann,1986). Ayrıca inflamasyonlu bölgelerde olduğu gibi pH asiditesi arttıkça lipitlere olan afinite artar (Weissmann, 1991). Bu nedenle NSAİ ilaçlar, enzim aktivasyonu (fosfolipaz C gibi), kıkırdakta proteoglikan sentezi, membranlar arası iyon transportu, mitokondrilerde oksidatif fosforilasyon, hücre-hücre etkileşimi gibi bir çok membranla ilgili olayların inhibisyonunda yer almaktadır (Simon ve Mills, 1980; Ku ve ark., 1986; Amramson ve Weissmann, 1989; Brooks ve Day, 1991).

NSAİ ilaçların bu prostaglandin inhibisyonundan bağımsız olan etkileri daha çok deney hayvanlarında ve insan monosit ve makrofaj kültürlerinde gösterilmiştir. Bu etkileri insanda invivo olarak gösteren çalışmalar henüz mevcut değildir.

NSAİ ilaçların etkilerine ışık tutan diğer bir çalışma Smith ve arkadaşları (1990) tarafından yapılmıştır. Smith ve arkadaşları prostaglandin endoperoksit sentazın moleküler biyolojisi üzerinde çalışmalar yaparak bu enzimi kontrol eden tek bir genin olduğunu gösterdiler. NSAİ ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederken bu enzimde , prostaglandin endoperoksit sentazın aktif yüzüne bağlanarak inhibisyona sebep olurlar. Bu nedenle Smith ve arkadaşları NSAİ ilaçların dokulardaki farklı etkilerinin, dokuya özel PG endoperoksidazın varlığından olmadığını, bunun yerine ilacın dağılım ve/veya metabolizmasında ki farklılıklardan kaynaklandığını öne sürdüler.

Bütün bu çalışmalar NSAİ ilaçların, PG sentezini inhibe etmenin dışında, başka mekanizmalar ile etki edebildiklerini göstermektedir. Şöyle ki: Düşük dozlarda aspirin ve diğer NSAİ ilaçların çoğu araşidonik asitten PG sentezini inhibe ederler. Bununla birlikte, yüksek dozlarda ; aspirin, sodyum salisilat ve diğer NSAİ ilaçlar (antiinflamatuvar dozlarda) değişik enzim aktiviteleri, kondrositlerden proteoglikan sentezi ve membranlar arası iyon akışının inhibisyonu gibi prostaglandine bağımlı olmayan olayları inhibe eder.

NSAİ ilaçların bu etkileri büyük ihtimalle onların, plazma membranı gibi iki katlı lipit tabakalarına girebilme kapasitelerinden ileri gelir. Bu şekilde haberleşme olaylarını ve protein - protein etkileşimlerini engellerler (Abramson ve Weissmann, 1989).

Prostaglandinler

Prostaglandinler araşidonik asitten meydana gelen bir grup asidik lipitleridir. Araşidonik asitin kimyasal adı eikozatetraenik asittir . Bu nedenle araşidonik asitten meydana gelen metabolitler şimdi sıklıkla eikozanoidler (veya prastanoidler) olarak isimlendirilir. Araşidonik asit esas olarak iki büyük mekanizma ile metabolize edilir .Siklooksijenaz ve lipoksijenaz. Üçüncü bir yol ise (epoksijenaz yolu) sitokrom P-450 üzerinden gerçekteşir (FitzGerald, 1992).Siklooksijenaz yolunda PG ve tromboksanlar (TX) oluşurken , lipokjenaz yolunda hidroperoksieikozatetraenik asit (HPETE), hidroksieikozatetraenik asit (HETE), lipoksin ve lökotrienler (LT) oluşur. Sitokrom P-450 üzerinden de epoksieikozatetraenik asitler (EET) meydana gelir (Tablo 2).

Esas olarak bütün hücreler eikozanoidleri üretir. Eikozanoidler genelde dolaşım hormonundan ziyade, fizyolojik cevapların hücre içi veya lokal aracılari kabul edilirler. Etkilerini otokrin (üretildikleri hücreler içinde) veya parakrin (üretildikleri hücreler veya dokular arasında) mekanizmalarla ortaya koyarlar (Walsh, 1989).

Prostaglandinler birbirlerine bir derece benzer yapı gösteren bir grup bileşiklerdir.Ancak tamamen farklı etkilere sahip olabilirler. Bu bileşikler bir çok dokuda lokal olarak metabolize edilirler. Aksi durumda dolaşım sistemine girerler ve akciğerlerde prostaglandin dehidrogenaz ile etkili bir şekilde metabolize edilirler (Clark ve Myatt,1991).

Hamilelik ve Fötal Gelişimde Eikozanoidler:

Prostaglandinler hamilelik ve fetal gelişimde çok önemli roller üstlenirler. Bir çok hücrenel fizyolojik olaylarda aracılık yaparlar. Ancak etki mekanizmaları hakkında halen kesin bilgiler yoktur. Bununla birlikte prostaglandinlerin klinik tıpta önemli bileşikler olduğu açıktır.

İmplantasyon: Prostaglandinler implantasyonun gerçekleşmesinde etkilidir. Prostaglandinlerin, uterusun implantasyon bölgesinde görülen vasküler geçirgenlik değişikliklerinde aracılık yaptığı bildirilmiştir. Indomethacin verilen fare, sıçan ve tavşanda hem prostaglandin inhibisyonu görülmüş hemde vasküler geçirgenlik önlenmiştir. Netice olarak da implantasyon engellenmiştir (Roubenoff ve ark., 1988; Clark ve Myatt, 1991). Benzer şekilde diclofenac uygulanan sıçanlarda implantasyon %60-65 oranında inhibe olmuştur (Carp ve ark., 1988). Ancak geçirgenlik değişikliğinden hangi prostaglandinin sorumlu olduğu bilinmemektedir.

Uterus Kan Akımı: PG'ler uterus kan akımını üç farklı yoldan etkileyebilirler. İlk olarak PG'ler reseptörler aracılığı ile doğrudan damarların düz kaslarını etkileyebilirler. Bu şekilde uterusu ya vazodilatasyona ya da vazokonstriksiyona sebep olurlar. İkinci olarak PG'ler uterus tonusunu veya kontraktil aktivitesini artırabilirler. Bu şekilde uterus damarlarına uygulanan mekanik basınç vasıtasıyla uterus kan akımında önemli bir düşüşe sebep olabilirler. Üçüncü bir etki mekanizması da adrenerjik

nörotransmisyonu artırmak veya deprese etmektedir. Bu üçüncüsü, presinaptik sinir terminalinden norepinefrin salınımının değiştirilmesi ile veyahut postsinaptik hücrenin norepinefrine olan cevabının modifiye edilmesiyle başanlıdır (Clark ve Myatt, 1991).

Uterus kan akımını azaltan prostaglandinler PGE_2 , $PGE_{2\alpha}$, 6-Keto $PGF_{1\alpha}$, TXB_2 dir. PGE_2 VE $PGF_{2\alpha}$ uterus kontraktilitelerini kuvvetli şekilde stimüle ederler. PGE_2 , bu işi uterotonik etkisinden dolayı yaparken, $PGF_{2\alpha}$ uterusu kontrakte etme etkisinin yanında vazokonstriktif etkide gösterir. Uterus kan akımını artıran PG'ler; PGI_2 , PGD_2 , PGA_2 , PGE_1 ve 6-keto PGE_1 dir. (McLaughlin ve ark.,1978; Walsh, 1989; Clark ve Myatt, 1991). Ancak bu etkiler bazı PG'ler için hamile olup olmama durumunda değişebilir. Örneğin PGE_2 hamile koyunda kan akımını azaltırken, hamile olmayan koyunda vazodilatatör etki gösterir. Ancak bu çalışmalarda uterus bütün olarak ele alınmıştır. Şöyleki: Uterus normal durumda iki ayrı tabakadan oluşur; miyometrium ve endometrium. PG'lerin bu iki tabakayı farklı etkiledikleri gösterilmiştir (Ghodgaonkar ve ark., 1979). Bu nedenle, uterusun sadece toplam kan akımı ölçüldüğünde farklı tabakalardaki etkiler ayırt edilemeyecektir. Buna ait bir örnek köpek uterusunda bildirilmiştir. Burada PGE_1 öncelikle miyometriumu dilate ederken, $PGF_{2\alpha}$ öncelikle endometriumu konstrikte etmiştir. PGE_2 ise her iki tabakada eşit etki göstermiştir (Clark ve Myatt, 1991), Ancak bu durumun diğer türlerde ve hamilelikte de geçerli olup olmadığı henüz yeterince araştırılmamıştır.

Plasental Kan Akımı: Yapılan invitro çalışmalar tromboksanın insan plasentasında en kuvvetli vazokonstrüktör olduğunu göstermiştir (Glance ve ark., 1986; Thorp ve ark., 1988; Walsh, 1989). Invitro çalışmalar tromboksanın: PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, serotonin, norepinefrin (NE) veya bradikininden 10-100 kat daha kuvvetli bir vazokonstrüktör olduğunu göstermiştir (Walsh, 1989). İnsan plasentasında $\text{PGF}_{2\alpha}$ ve PGE_2 'nin vazokonstrüktör olduğuna dair araştırmacılar arasında görüş birliği vardır (McLaughlin ve ark., 1978; Glance ve ark., 1986; Boura ve Walters, 1991). İnsan plasentasında en kuvvetli vazodilatatör de prostasiklidir (PGI_2) (Glance ve ark., 1986; Boura ve Walters, 1991). PGE_1 zayıf bir vazodilatatör olarak bildirilmiştir (Glance ve ark., 1986). Lökotrienlerin plasenta üzerine olan etkileri hakkında fazla bilgi mevcut değildir. Invitro çalışmalara dayanarak tromboksan, PG ve diğer vazoaktif bileşikler etki derecelerine göre şu şekil sıralanabilir (Walsh, 1989):

Vazokonstriksiyon:

Tromboksan >> $\text{PGF}_{2\alpha}$ = PGA_1 \approx PGE_2 > PGD_2 >> AII > Serotonin > NE

Vazodilatasyon:

PGI_2 >> PGE_1 > 6-Keto- PGE_1

Yapılan invivo çalışmalar TX, PGE_2 ve $\text{PGF}_{2\alpha}$ 'nin plasentada vazokonstrüktör olduğunu desteklemiştir (McLaughlin ve ark., 1978; Boura ve Walters, 1991). Ancak Prosta-siklin (PGI_2) üzerinde yapılan invitro ve invivo çalışmalar arasında ihtilaf vardır. Invitro ortamda

vazodilatatör etki gösteren PGI_2 , invivo olarak test edildiğinde plasental kan akımını azalttığı gözlenmiştir. Ancak bu etkinin PGI_2 'nin plasenta üzerine olan vazokonstrüktif etkisinden dolayı olmadığı , bunun sebebinin plasenta harici damarlardaki basınçtan ve sistemik dolaşımdaki değişikliklerden kaynaklandığı bildirilmiştir (Walsh, 1989).

Göbek Bağı Kan Akımı: Burada araziidonik asit metabolitleri bollukla bulunur ve vazoaaktif etkilerini burada da gösterirler. TX , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, vazokonstrüksiyona sebep olurken, PGI_2 vazodilatasyon yapar (Walsh, 1989). Bununla birlikte bu ikinci durum yine tartışmalıdır. PGI_2 'nin uygulandığı bazı çalışmalarda PGI_2 göbekbağı kan akımını azaltmıştır (Parisi ve Walsh, 1989a). Bu çalışmada da bunun sebebinin plasentadaki sebebin aynısı olduğu belirtilmiştir. Aynı araştırmacılar , tromboksan ile vazokonstriksiyon oluşturduktan sonra benzer şekilde PGI_2 uyguladılar (Parisi ve Walsh, 1989b). Ancak bu durumda da PGI_2 , göbek bağında dilatasyona sebep olamamıştır. Bu nedenle umbilikal dolaşımda dilatasyona sebep olan atkif bir PG'e ait deliller şimdilik yoktur.

Föetal Kan Akımı: Araşidonik asit metabolitleri fetal dolaşımda ve bir çok dokuda yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Temel görevleri göbek bağı kan akımının düzenlenmesi ve fetal hayatta duktus arteriozusun açık kalmasını sağlamaktır (Parer ve Espinoza, 1991). Duktus arteriozus fetal dolaşımda sağ ventrikülden pompalanan kanın büyük çoğunluğunun aortaya geçmesini sağlar. Çok az bir miktar ise fetal akciğerlere gider. Çünkü fetal hayatta akciğerler

henüz çalışmadığından fazla kana ihtiyaçları yoktur. Duktus arteriozusun fetal hayatta açık kalması fetal dokuların oksijenasyonunun kontrolü için gereklidir. Doğumdan sonra 10-15 saat içinde kapanır (Moore, 1983; Aten ve ark., 1986). Duktus arteriozusun fetal hayatta kapanması pulmoner hipertansiyonla birlikte beyin, karaciğer, böbrek ve diğer bölgelerin az kanlanması sebeptir (Katcher, 1980). TX, duktus arteriozusta vazokonstriksiyon yaparken PGI_2 , PGE_2 ve PGE_1 vazodilatasyona sebep olur (Rudolph, 1981; Walsh, 1989). Prostaglandin sentez inhibitörleri olan NSAİ ilaçlar duktus arteriozusun daralmasına veya kapanmasına sebep olur (Sharpe ve ark., 1975; Manchester ve ark., 1976; Levin ve ark., 1979; Rudolph, 1981). Bu çalışmalardan anlaşıldığı gibi, fetal hayatta duktus arteriozusun açık kalması için prostaglandinler gerekli elemanlardır.

Hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre fetüsün sistemik dolaşımında TX kuvvetli bir vazokonstriktör olarak bulunmuştur. PGI_2 ise fetal sistemik dolaşımda dilatasyon yapmıştır. Lökotrienler ise kuvvetli fetal pulmoner vazokonstriktörlerdir (Samuelsson ve ark., 1987; Walsh, 1989). Muhtemelen, bu bileşikler fetal hayatta yüksek pulmoner damar direncinin devamından sorumludur (Walsh, 1989).

Merkez Sinir Sistemi ve Eikozanoidler:

Eikozanoidler merkez sinir sisteminde (MSS) yaygın olarak bulunurlar. Bunların MSS'deki dağılımları muhtemelen yaptıkları işlerle bağıntılı olarak değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalar eikozanoidlerin hem fizyolojik hemde

patofizyolojik durumlarda çok önemli roller üstlendiklerini göstermiştir.

Goldin ve arkadaşları (1987) tavşan fetüs beyinlerinin kendi kendine eikozanoidleri sentezleyebildiklerini gözlediler ve bu şekilde fetal serebral dolaşımını düzenleyebileceklerini öne sürdüler. Goldin ve arkadaşları başka bir çalışmada (1990) plasenta ve amnion sıvısı gibi ekstraembriyonik dokulardaki eikozanoid seviyelerinin fetal beyindeki eikozanoid seviyelerini etkileyip hasara sebep olabileceğini gösterdiler. Kunievsky ve Yavin (1990) de fetal sıçan beyinde yaptıkları çalışmada fetal beyinin TXB_2 , 6-keto $PGF_{1\alpha}$, PGE_2 gibi eikozanoidleri sentezleyebileceğini ayrıca bu sentezin NSAİ bir ilaç olan indomethacin tarafından inhibe edildiğini göstermişlerdir. Kunievsky ve Yavin araşidonik asit metabolitlerinin beyin gelişimini kuvvetli bir şekilde etkileyebileceklerini ve bu nedenle bunların fetal beyinde fizyolojik ve patofizyolojik durumlardaki seviyelerinin önemli olduğunu öne sürdüler.

Beyinde farklı bölgeler PG'leri sentezlemede değişik özellikler gösterirler (Bosisio ve ark., 1976; Abdel-Halim ve Anggard, 1979; Gerozissis ve ark., 1983). Sıçan, tavşan, kobay ve kedinin beyin korteksinde PG seviyeleri beyincige göre çok daha fazla bulunmuştur (Abdel-Halim ve Anggard, 1979; Galli ve Petroni, 1990). Abdel-Halim ve Anggard'ın (1979) yaptıkları çalışmada tavşan hariç diğer türlerde hipokampus en yüksek PG üretimi gösteren bölge olarak bulunmuştur. Bundan dolayı da

PG'lerin limbik sistemin fonksiyonlarında rol alabileceklerini önerdiler. Abdel-Halim ve Anggard (1979) ayrıca dişi ve erkekler arasında PG üretiminin farkında çalıştılar. Her ne kadar dişilerde oran bir miktar yüksek çıkmış ise de bu fark önemli değildir. Daha önceki yıllarda Holmes ve Horton (1967) köpekler üzerinde yaptıkları benzer bir çalışmada beyin bölgeleri arasındaki PG üretiminde önemli farklar olmadığını bulmuşlardır. Ancak bu çalışmadaki PG tayininde daha sonraki yıllarda önerilen (Bosisio ve ark., 1976; Galli ve Petroni, 1990), dondurma (hayvanın açılmasından sonra çok kısa sürede) veya mikrodalga tespiti teknikleri kullanılmamıştır. Bu nedenle ölüm sonrası stimüle olabilen eikozanoid sentezi PG'lerin aşırı üretimine sebep olabileceğinden verilerde yanlışlığa yol açmış olabilir.

Gerozissis ve arkadaşları (1983) sıçanda yaptıkları çalışmada PG seviyelerinin beyin korteksinde beyincikten daha yüksek olduğunu ve hipokampusta her ikisinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular yukarıda bahsedilen çalışmalarla benzerlik gösterir. Ancak Gerozissis ve arkadaşları; hipotalamus, hipofiz ve pineal bezi de dizekttiler ve bunlarda ayrı ayrı ölçüm yaptılar. Sonuçta hipofiz ve pineal bezdeki PG miktarlarının diğer bölgelerden daha yüksek olduğunu buldular. Hipotalamusta ise en yüksek oranın medyan eminente olduğunu gösterdiler. Bu sonuçlardan, PG'lerin beyinde nöroendokrin olayların regülasyonunda rol oynayabileceklerini öne sürdüler. Bu öneri Ojeda ve arkadaşlarının (1989) bulduğu sonuçlar ile doğrulanmıştır. Bu çalışmada noradrenalinin luteinizing hormonu serbestleş-

tirici faktör üzerine olan etkisinin PGE_2 aracılığı ile ve dopaminin somatostatin salınımı üzerine olan etkisinin de epoksijenaz ürünleri olan 8, 9- ve 5,6-EET aracılığı ile olduğunu gösterdiler. Yine PG'lerin sıcaklığın düzenlenmesi, su dengesi ve açlık-toklugun düzenlenmesi gibi önemli hipotalamik fonksiyonlarda rol aldığı bildirilmiştir (Wolf ve Coceanı, 1979; Wolf, 1982; Chiu ve Richardson, 1985).

Türler arasında bazı değişiklikler göstermekle beraber genelde hayvan beyinde PGD_2 'nin en yüksek oranda olduğu bildirilmiştir (Abdel-Halim ve Anggard, 1979). Ancak bunun normal fizyolojik durumlarda böyle olmadığı, deneylerde PGD_2 seviyesinin yüksek çıkma sebebinin eikozanoid tayininden önceki doku manipülasyonundan olduğu savunulmuştur (Gerozissis ve ark., 1983). İnsanda ise PGD_2 sentezinin sadece trombosit ve mast hücrelerinde yapıldığı bildirilmiştir (Wolf, 1982). İnsan beyin korteksinde PGD_2 çok düşük miktarlardadır. Bunun sebebi insan beyininin PGD_2 'yi hızlıca $9\alpha, 11\beta$ - PGF_2 'ye metabolize etmesidir (Galli ve Petroni, 1990; Shead ve ark., 1991).

Kuvvetli bir vazodilatatör olan prostasiklin (PGI_2) beyinde diğer PG'lerden ayrı olarak hemen hemen tamamen serebral damar ve kapillerlerde sentez edilir (Goehlert ve ark., 1981). Buradaki PGI_2 üretiminin diğer kan damarları ve insan endotel kültürlerinde görülen PGI_2 senteziyle benzer olduğu ayrıca beyin homojenatlarında en fazla tespit edilen PGI_2 'nin (Abdel-Halim ve Anggard, 1979) beyin damarları ve koroid pleksusta olmadığı gözlenmiştir (Goehlert ve ark.,

1981). Bundan dolayı PGI_2 'nin beyin kan akımının otoregülas-yonunda önemli rol oynayabileceği belirtilmiştir.

Prostaglandinlerin diğer önemli bir özellikleri anti-konvulsif etkilere sahip olmalarıdır. PG'lerin bu özellikleri hayvanlarda meydana getirilen deneysel epileptik modellerde gözlenmiştir. Aşırı nöronal aktivitenin beyinde eikozanoid sentezini artırdığı ve bunların deneysel olarak oluşturulmuş nöbetleri önleyici olduğu bildirilmiştir. Nöbet oluşturulduktan sonra PG'lerin dışarıdan verilmesi de benzer inhibe edici etkiler göstermiştir (Wolf, 1981; Hertting ve Seregi, 1989).

Beyinde Eikozanoidlerin nerede üretildiklerine dair hücre düzeyinde yapılan çalışmalar, bunların esas olarak astrositlerde üretildiklerini göstermiştir. Nöronlarda ise üretimin oldukça düşük olduğu bildirilmiştir (Hertting ve Seregi, 1989, Moore ve ark, 1991). Astrositlerin MSS.de mikro-vasküler endotelial hücreler ve nöronlar arasındaki stratejik anatomik yerleşimlerinden dolayı, bütün yeni gelen esansiyel yağ asitlerinin prekürsorlerini astrositler ilk önce kabul ederler ve araşidonik asite çevirirler. Daha sonra bu uzatılmış/desatüre edilmiş ürünlerin nöronlara alınması için bu ürünleri beyin interstisyumuna salarlar (Moore ve ark, 1991). Astroglialar PG'lerin yanında lipoksigenaz ürünleri olan lökotrienleri (LT) de sentezleyebilirler (Hartung ve Toyka, 1987; Hertting ve Seregi, 1989). Bu bulgular MSS'de eikozanoidlerin bahsedilen fonksiyonlarının astrogliaların aktiviteleri ile çok yakından ilgili olduğunu ve değerlendirmelerde göz önünde bulundurulması gerektiği anlaşılmaktadır.

MSS'de PG'lerin yanında diğer araşidonik asit ürünleri olan lökotrienlerin varlığı da gösterilmiştir. Sığan ve ger-

billerde (kemirici bir tür hayvan) lökotrien C₄ (LTC₄) bey- nin çoğu bölgesinde gözlenmiş.en yüksek oranda da hipotalamus ve medyan emineste tespit edilmiştir.Beyincik ve korteksteki üretim ise düşüktür.Ayrıca LTD₄ ve LTE₄ de gözlenmiştir(Lind- gren ve ark.,1984.Samuelsson ve ark.,1987,Ojeda ve ark.1989). LT'lerin. özellikle LTC₄'ün hipotalamus ve medyan emineste yüksek oranda bulunması bunların nöroendokrin olaylarda ve MSS aktivitesinde düzenleyici veya haberci olarak rol alabi- lecekleri şeklinde yorumlanmıştır.Son zamanlarda De Brum-Fer- nandes ve arkadaşları (1991) kobay beyinde LTB₄ için özel bağlanma yerleri olduğunu ancak bunların fare,sığan ve tav- şanda olmadığını gözlediler.Bu yerlerin fonksiyonel reseptör- ler olduğu bildirilmekle beraber şimdilik biyolojik aktivite- leri bilinmemektedir.

Prostaglandinlerin katıldıkları önemli olaylardan bi- ride nörotransmitter salınımını etkilemeleridir.Benzer şekil- de nörotransmitterler de PG sentezini düzenleyebilirler.Daha önce bahsedildiği gibi PG'ler hipotalamo-hipofizyal bölgede nöropeptit salınımına aracılık ederler (Ojeda ve ark.,1989). Ayrıca P maddesi, VIP, serotonin gibi nörotransmitterlerin salınımına eikozanoidler aracılık eder (Shaad ve ark.,1991). Tersine noradrenalin, histamin,adenozin, GABA, asetilkolin ve eksitator aminoasitlerin (glutamat) eikozanoid sentez ve salınımını etkilediği bildirilmiştir (Chiu ve Richardson, 1985;Shaad ve ark.,1991).

Görüldüğü gibi PG ve diğer eikozanoidler davranış,vü- cut sıcaklığı,vasküler aktivite ve nörotransmitter fonksiyon- larının düzenlenmesinde kuvvetli santral etkilere sahiptir.

BEYİNCİK

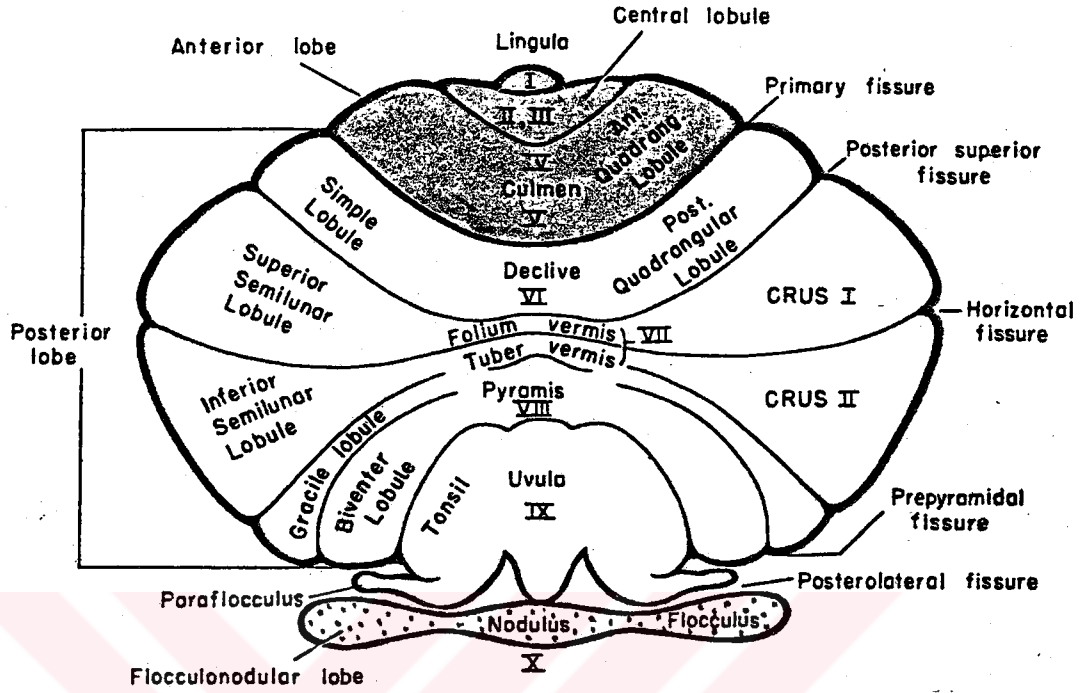
Beyincik, somatik motor aktivite, kas tonusu regülasyonu ve dengeyi etkileyen ve devam ettiren mekanizmaların koordinasyonunda fonksiyon gördüğü gibi ayrıca motor öğrenme, hatırlama ve davranış gibi önemli olaylarda yer alan bir organdır (Carpenter ve sutin, 1983, Baev ve Shimanskii, 1990; Guillaumin ve ark, 1991; Schmahmann, 1991).

BEYİNCİĞİN ANATOMİSİ :

Beyincik pons ve medullanın arkasında, fossa crani posteriorün büyük bir kısmını dolduracak şekilde tentoriumun altında yerleşir. Ortada vermis ve bunun iki yanında yerleşik serebellar hemisferlerden oluşur. Beyincik üç çift serebellar pedinkül ile beyin sapına bağlanır . Transvers olarak yerleşik beş adet fissür beyinciği lob ve lobüllere ayırır. Bu fissür ve oluşturdukları lobüller izole edilmiş beyinciklerde ve orta hattan geçen sagittal kesitlerde gözlenebilir. Şekil 1'de bu fissür ve lobüllerin şematik çizimi görülmektedir.

Beyinciğin üst yüzeyinde primer ve posteriörsüperiör isimli fissürler bulunur. Horizontal fissür beyinciği kabaca üst ve alt bölümlere ayırır. Alt yüzde ise prepiramidal ve posterolateral fissürler bulunur.

Üst yüzeyde bulunan primer fissürün rostralindeki kısım beyinciğin anterior lobunu oluşturur. Primer fissür ile posterolateral fissür arasındaki kısım beyinciğin en büyük



Sekil 1. Beyincikteki fissur ve lobullerin şematik çizimi. Posterolateral fissurun kaudalindeki kısım (noktalı) flokkulonodüler lobülü (arşiserebellum) temsil ederken primer fissurun rostralindeki kısım (koyu) anterior loba (paleosserebellum) temsil eder. Neoserebellum ise primer ve posterolateral fissurlar arasında yerleşir. Roma rakamları sadece serebellar vermisin bölümlerini gösterir. (Carpenter ve Sutın, 1983).

aft bölümünü oluşturur. Burası posterior lob adını alır. Vermisin anterior lob kısmına rastlayan kısımları lingula, sentral lobül ve kulmen isimli bölümlere ayrılırken posterior loba rastlayan kısımları deklive, tuber, piramis ve uvula isimli bölümlere ayrılır.

Primer ve posterior süperior fissurler arasındaki kısım simple (posterior quadrangular) lobül adını alır. Buraya rastlayan vermis kısmı da deklivedir.

Serebellar hemisferlerde posteriörsüperiör fissur ve gracil lobül arasındaki kısım ansiform lobül adını alır. Horizontal fissur ansiform lobülü süperiör semilunar lobül (crus I) ve inferiör semilunar lobüle (crus II) ayırır. Ansiform lobülün vermal kısımları folium ve tuber isimli vermis parçalarıdır.

Beyincığın iç kısmında ayrıca dört adet derin nukleus vardır. Bunlar ancak kesitlerde görülebilirler. Orta hattın her iki tarafında yer alan bu nukleuslar lateralden medyale doğru sırasıyla : nukleus dentatus, n. emboliformus, n. globosus ve n. fastigiidir.

Beyincik filogenetik olarak da üç bölüme ayrılmıştır (Şekil 1). Arşiserebellum, paleoserebellum ve neoserebellum. Arşiserebellum büyük çoğunlukla nodulus ve iki flokkulus ile bunların pedunkular bağlantıları tarafından oluşturulur (flokkulonodüler lob). Burası serebellumun en eski kısmıdır. Paleoserebellumu, primer fissurun rostral kısmında bulunan anterior lob oluşturur. Bu lob da neoserebelluma göre eskidir. İnsanda beyincığın küçük bir kısmını oluşturur. Neoserebellum ise posterior lob tarafından oluşturulur. Posterior lob filogenetik olarak en yeni kısımdır ve özellikle primat insanlarda iyi gelişmiştir (Carpenter ve Sutin, 1983).

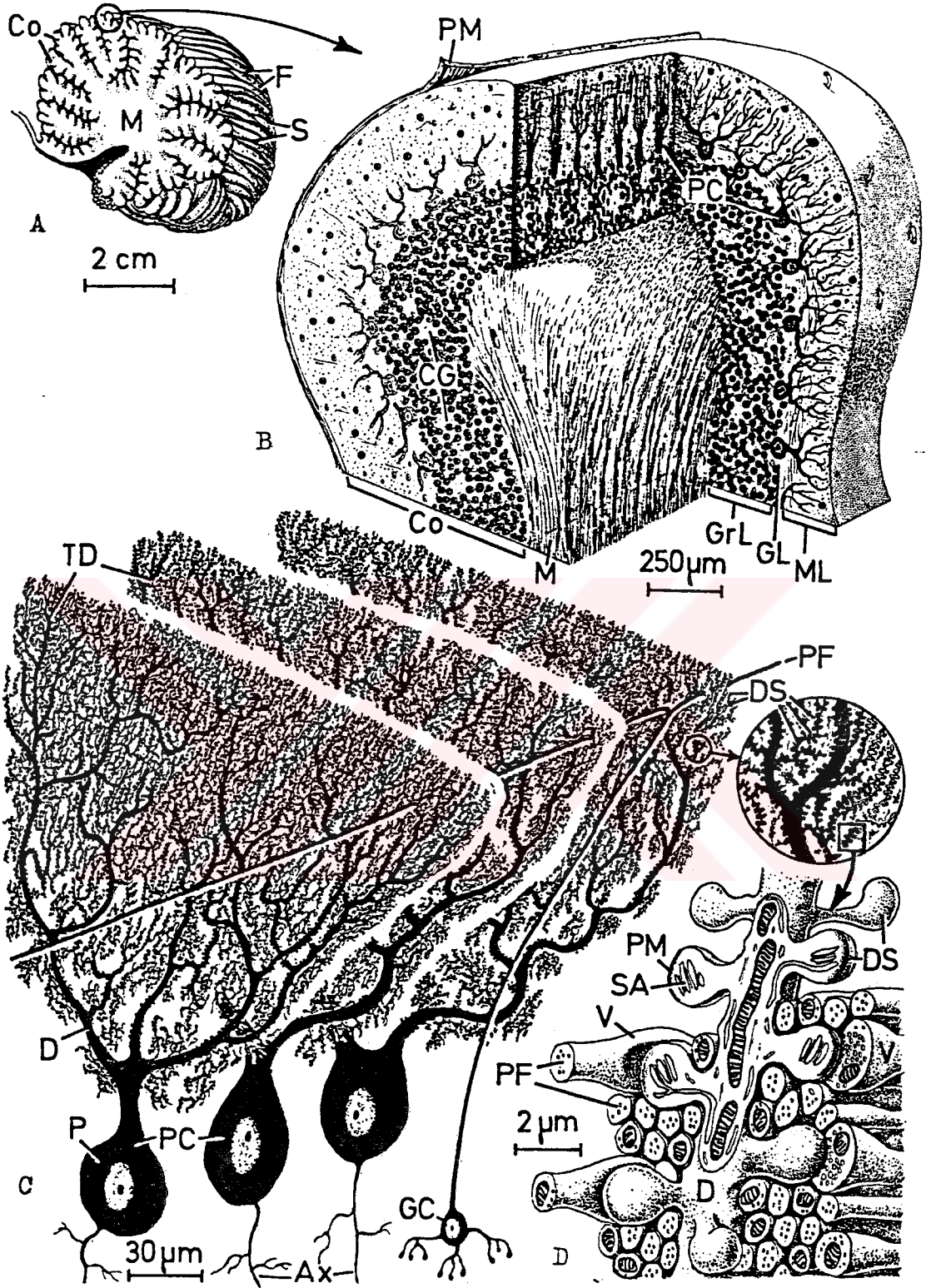
BEYİNCİĞİN HISTOLOJİSİ :

Beyincik dışta gri madde (serebellar korteks, Co) ve içte ak maddeden (serebellar medulla, M) meydana gelmiştir. Korteks folia (F) adı verilen uzun ve sık dizilimli bir çok

kabartılar meydana getirir. Bunlar sulkuslarla (S) birbirlerinden ayrılmışlardır (Şekil 2a).

Beyincik en dışta piamater (PM) ile sarılıdır. Bunun altında yer alan serebellar korteks (Co) üç tabakadan oluşur: Moleküler tabaka (ML), gangliyoner tabaka (GL), ve granüler tabaka (GrL). Moleküler tabaka az sayıda nöron içerir. Gangliyoner tabaka ise büyük purkinje hücreleri (PC) tarafından oluşturulur. Bunların dendritleri foliumların eksenine dik uzanır ve moleküler tabakada dağılım gösterirler. Aksonları ise granüler tabakaya iner. Granüler tabaka birçok küçük nöronlar içerir. Bunların arasında serebellar gromerulus (CG) adı verilen açık bölgeler bulunur. Serebellar medulla (M) ise afferent ve efferent sinir lifleri tarafından oluşturulur (Şekil 2b).

Gangliyoner tabakayı oluşturan purkinje hücreleri (PC) 1-3 adet primer dendrite (D) sahip olan büyük nöronlardır. Primer dendritler perikaryondan (P) çıkıp moleküler tabakada yaygın şekilde terminal dendritleri (TD) verirler. Bunlar birçok dendritik spin (DS) içerir. Dendritik dallanmaları hemen hemen piamatere kadar erişir. Purkinje hücreleri dendritik dalları her zaman foliumun ana eksenine dik olacak şekilde birbirleri arkasından dururlar. Bu dizilim, granüler hücrelerin aksonları tarafından oluşturulan paralel liflerin (PF) yaklaşık 350 purkinje hücresi ile temas kurmasını sağlar. Yaklaşık 200.000 paralel lif bir purkinje hücresinin dendritik dalları arasında geçer. Bu şekilde dendritik spinlerle oldukça fazla miktarda sinaptik temas kurarlar (Şekil 2c). Her purkinje hücresi tek bir miyelinli aksone (Ax) sahiptir. Bu aksonlar



ŞEKİL 2: A-Beyincikten geçen midsagittal kesitte iç yüzden görünüş. B-Bir folium segmentinde hücre ve liflerin organizasyonu. C-Purkinje hücrelerinin dendritik dallarının paralel liflerle teması. D-Bu sinaptik temasın büyütülmüş şekli (Krstic, 1991).

granüler tabakadan geçerek beyincığın derin nukleuslarında sonlanır. Ancak bir kısmı da beyin sapındaki vestibuler nukleuslara ulaşır (Şekil 2c ve 5).

Dendritik spinler (DS) denritlerden (D) çıkan kısa çıkıntılardır. Bunlar 0,25-0,5 mikron uzunluğunda bir sap ve 1-2 mikron çapında ovoid bir uç kısmından oluşur. Seyrek olarak bulunan mikrotübüllerden başka dendritik spinler spin apparatus (SA) denilen özel bir organel içerirler. Bu organel bir veya daha fazla düz duvarlı basık sisternalardan oluşur. Bu sisternalar da birbirlerinden yoğun amorf bir madde ile ayrılmışlardır. Ancak bu organelin görevi bilinmemektedir. Paralel liflerin (PF) varikozitleri (V) ile temasta bulunan presinaptik membran (PM) kısımlarında önemli miktarda yoğun amorf madde bulunmaktadır (Şekil 2d). Bununla birlikte dendritik spinler kararsız yapılardır. Yaşın ilerlemesi ve duyu kaybı sonrası veya afferent stimulusun yokluğunda azalır ve seyrekleşirler (Krstic, 1991).

Şekil 3'de serebellar kortekste bulunan hücrelerin etleşimi temsil edilmiştir.

Nöronlar :

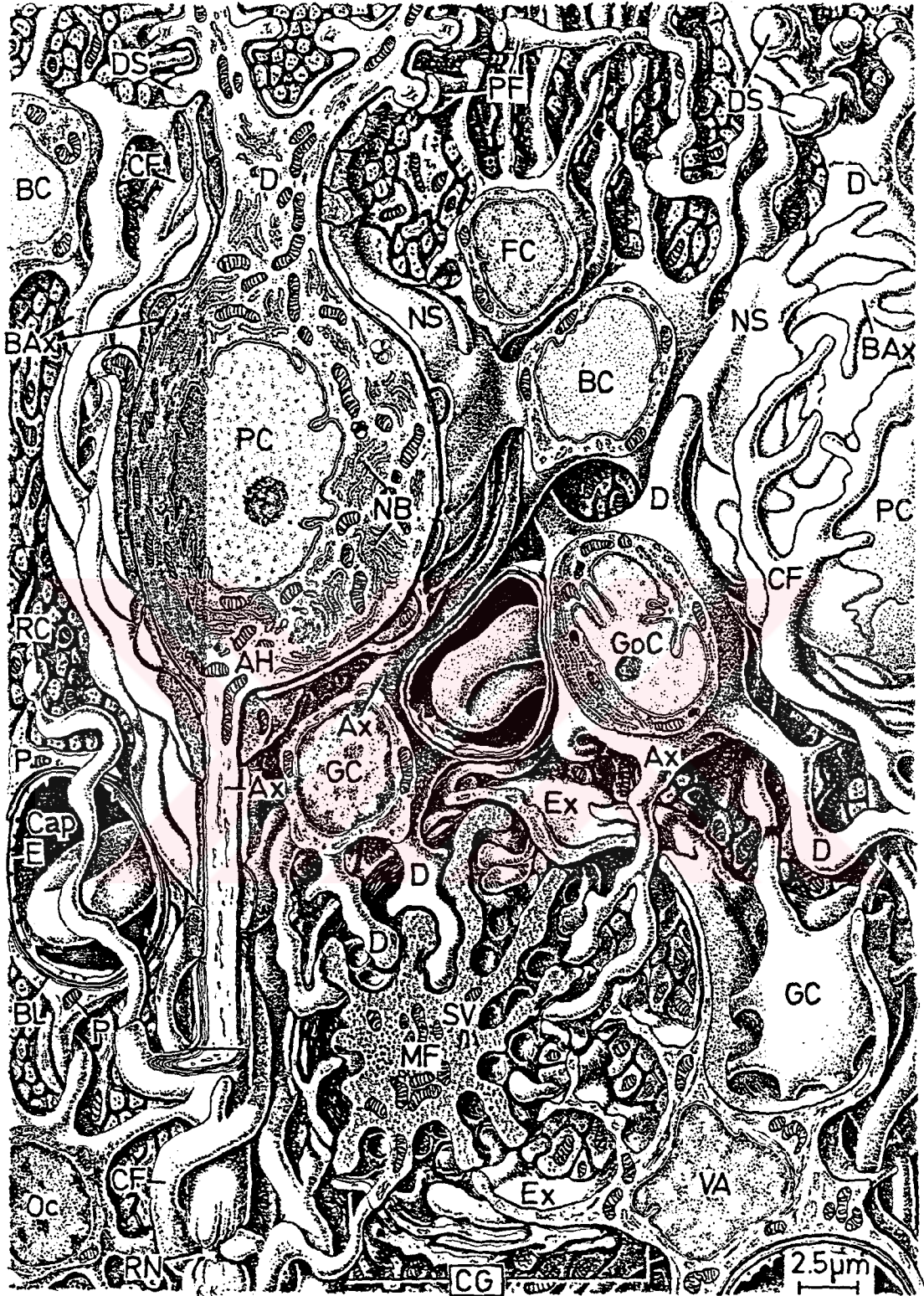
Purkinje hücreleri (PC) iri bir çekirdekcik içeren büyük bir çekirdeğe sahiptirler. Sitoplazmalarında Nissl maddesi (NB) bol ve oldukça iri kitleler halindedir. Bunlar paralel dizili sisternalardan oluşan granüllü endoplazmik retikulum kümeleridir. Golgi cisimciği iyi gelişmiştir. Perikaryondan moleküler tabakaya uzanan ve dendritik spinler (DS) gösteren kalın bir primer dendrit (D) çıkar. Hücre organelleri dendritik dallardaki sitoplazmada da görülür. Hücrenin karşı kutbundan akson tepeceği (AH) denilen ve nissl maddesi içermeyen

bir bölgeden bir tane akson çıkar. Akson yana doğru rekurrent kollateraller verir (RC).

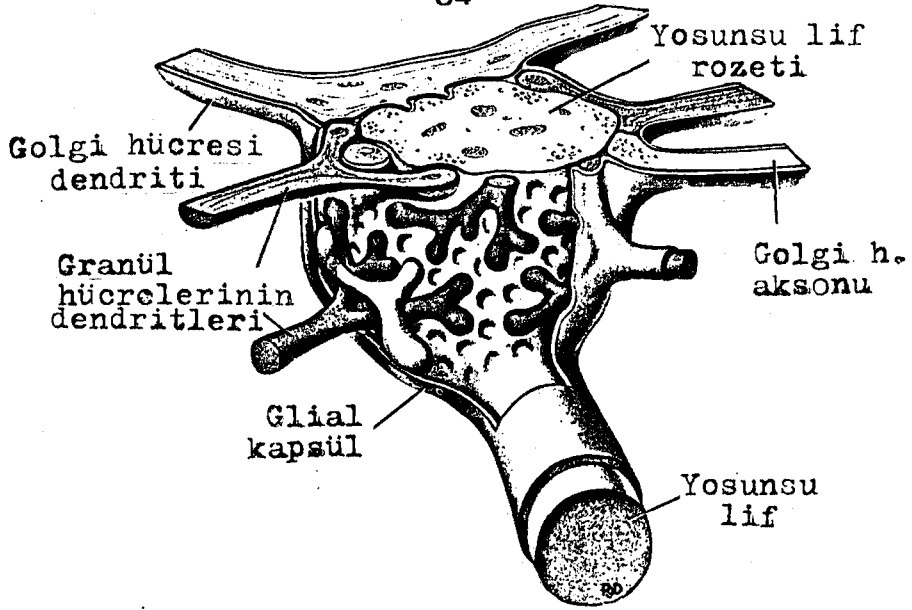
Granül hücreleri granüler tabakaya ait küçük nöronlardır. Bunlar az sayıda organel ve dendrit (D) içerirler. Bu dendritler serebellar glomerulus (CG) içerisinde yosunsu lif ile temas kurar. Granül hücrelerinin aksonları (Ax) moleküler tabakaya doğru uzanır ve orada "T" harfi şeklinde iki dala bölünerek foliumun uzun eksenine paralel uzanan paralel lifleri (PF) meydana getirir. Golgi hücreleri (GoC) ise granüler hücrelerden daha büyüktürler ve iyi gelişmiş hücre organelleri içerirler. Bunların aksonları yine serebellar glomerulus içinde yosunsu liflerle sinaps yaparken birkaç uzun dendritleri de çoğunlukla moleküler tabakada yayılır.

Glialar :

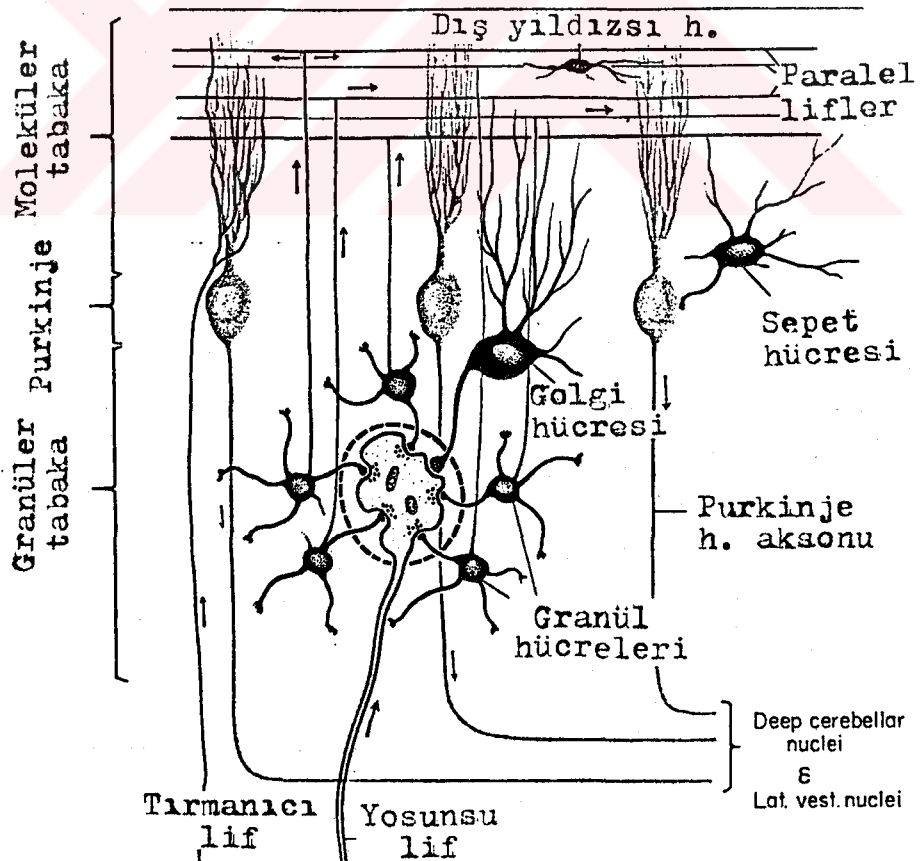
Bergman hücreleri purkinje hücreleri seviyesinde yerleşim gösterirler ve perikaryon ile dendritik spinlerin saplarını saran nöroglial bir kılıf (NS) ile purkinje hücrelerini çevrelerler. Bergman hücrelerinin çıkıntıları moleküler tabakaya geçerler. Fananas hücreleri (FC) moleküler tabakaya ince ve bolca dallanmış uzantılar gönderen küçük glial hücrelerdir. Oligodendrositler her üç korteks tabakasında da bulunurlar. Uzantıları ile purkinje ve diğer nöronların aksonlarının miyelin kılıflarını oluştururlar. Miyelinli segmentler arasında Ranvier nodülleri (RN) adını alan kısa miyelinsiz boşluklar bırakılmıştır. Bunlar, başka akson sonlanmalarının purkinje hücrelerinin aksonları ile sinaps yapmalarına mücade eder. Vellate astrositler (VA) kanat şeklinde oldukça ince birkaç çıkıntı (Ex) gösteren glial hücrelerdir. Bu çıkıntılar



Şekil 3 : Serebellar kortekste bulunan hücre ve liflerin etkileşimi. Şeklin üst kısmında iki tane purkinje hücresi görülmektedir. Bunların üst kısmı moleküler tabaka alt kısmı ise granüler tabakadır (Krstic, 1991).



Şekil 4. Elektron mikroskopik çalışmalara dayanılarak çizilen serebellar glomerulus. Bu yapı; yosunsu lifin rozet şeklindeki sonlanması, bir çok granül hücre dendriti ve golgi hücrelerinin aksonları ile oluşturulur. Golgi hücreleri dendritlerinin proksimal kısımları da glomerulusa katılır ve yosunsu lif rozeti ile yaygın sinaptik temas kurar. Bu yapıların tümü glial bir kapsül ile sarılmıştır (Carpenter ve Sutin, 1983).



Şekil 5. Serebellar korteksteki hücrelerin ve liflerin etkileşimi (Carpenter ve Sutin, 1983).

serebellar glomerulus ve kapillerleri (Cap) tamamen veya kısmen çevrelerler. Protoplazmik astrositler (P) ise serebellar kapillerleri çevrelerler ve böylelikle membrana glia limitans perivaskularisi şekillendirirler. Bu membran, kapillerlerin bazal laminası (BL) ve endotelleriyle birlikte seçici geçirgen özelliği olan Kan-Beyin bariyerini şekillendirir.

Sinir Lifleri :

Tırmanıcı lifler fazla dallanmayan afferent liflerdir. Bunlar purkinje hücrelerinin akson ve dendritleri boyunca uzanıp bu hücrelerle eksitator sinapslar yaparlar. Yosunsu lifler ise dallanan afferent lifleridir. Bunlar sinaptik veziküllerle (SV) doldurulmuş ve dallanma gösteren rozetler şeklinde sonlanırlar. Granül hücrelerinin dendritleri ile golgi hücrelerinin aksonları yosunsu liflerle sinaptik temasta bulunur. Bu hayli karışık sinaptik bağlantı, velleate astrositlerin karnat benzeri çıkıntıları tarafından çevrelenir ve sonuçta serebellar glomerulusu (CG) şekillendirirler (Şekil 3 ve 4). Sepet (basket) hücrelerinin aksonları (BAX) kollateraller verir. Bunlar purkinje hücrelerinin gövdelerinde inhibitör sinapslar yaparlar. Purkinje hücrelerinin miyelinli lifleri ise beyinciğin efferent liflerini oluşturur (Krstic, 1991).

MATERYAL VE METOD

İlaç ve Solusyonlar : İlaç olarak, 75 mg diclofenac sodyum içeren 3 ml'lik ampüller kullanıldı (Voltaren ampul 75 mg-CIBA-GEIGY, İstanbul). Bir ampül izotonik sodyum klorür solusyonu içerisinde sulandırıldı (375 ml izotonik sodyum klorür solusyonu + 1 ampül). Bu şekilde, hazırlanan solusyonun herbir mililitresinin 0.2 mg diclofenac sodyum içermesi sağlandı.

Hayvanlar : Çalışmada kullanılan hayvanlar üniversitemizin Cerrahi Araştırma Merkezinden temin edildi. Bu çalışmada ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen dişi albino sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar kontrol ve deney grubu olmak üzere ikiye ayrıldı. Bütün hayvanlar ayrı ayrı kafeslere alındıktan sonra aynı günde çiftleştirmeye bırakıldı ve doğuma kadar normal diyet ile beslendiler. Çiftleştirmeye bırakıldıktan sonraki beşinci günden itibaren deney grubu sıçanlara 15 gün süre ile yukarıda bahs edilen çözeltiden hergün 1 cc (1mg/kg diclofenac sodyum), kontrol grubu sıçanlara ise yine 15 gün süreyle hergün 1 cc serum fizyolojik intramusküler olarak enjekte edildi. Enjeksiyon yapılan günler süresince hayvanlar tartıldı ve ağırlıkları kaydedildi. Gebe olmadıkları anlaşılan kontrol ve deney grubu sıçanlar çalışma dışı bırakıldı. Enjeksiyonun sona erdiği 19. günden itibaren doğumdan sonraki birinci haftanın sonuna kadar hayvanlar 24 saat süreyle aralıksız olarak gözlem altında tutuldu, davranışları ve doğum tarihleri kaydedildi. Doğumdan iki hafta sonra yavruların dişileri ve erkek-

leri birbirlerinde ayrılarak 3-4 hayvanlık gruplar halinde ayrı kafeslere alındı ve normal diyet ile beslendiler. Dördüncü haftanın sonunda kontrol ve deney grubu hayvanların yarısı, 20 haftanın sonunda da diğer yarısı perfüzyona alındı. Çalışmada 4 ve 20 haftalık hayvan gruplarının herbirinden 20 adet kontrol ve 28 adet deney grubu hayvan olmak üzere toplam 96 adet hayvan açılmıştır. Bunlardan 78 tanesi değerlendirmeye tabi tutuldu. Dişi ve erkek sıçanlar eşit sayıda tutulmuştur.

Perfüzyon ve Histolojik İşlemler : Hayvanlar derin anestezi altında (1,25 gr/kg üretan i.p.) intrakardiyal olarak perfüzyona alındı. Göğüs kafesi açılıp kalp ortaya çıkarıldıktan sonra sol ventrikülden bir cam kanül ile serum fizyolojik verilmeye başlandı, aynı anda kanüle 0,5 cc heparin ilave edildi ve sağ atrium kesilerek kanın boşalması sağlandı. Sağ atriumdan boşalan sıvının rengi berraklaşınca serum fizyolojik yerine 20 dakika süreyle %10' luk formaldehit verilmeye başlandı. Perfüzyondan sonra beyin ve beyincik kafatasından çıkarıldı ve tartıldıktan sonra aynı fiksatif içinde 2-3 gün bekletildi. Sonra beyin ve beyincik birbirinden ayrıldı ve beyincikler ayrı ayrı gazlı bezler içerisinde 48 saat süreyle çeşme suyunda yıkandı. Daha sonra dereceli alkol serilerinden geçirilerek kısılana alındı ve parafine gömüldü (Luna, 1968).

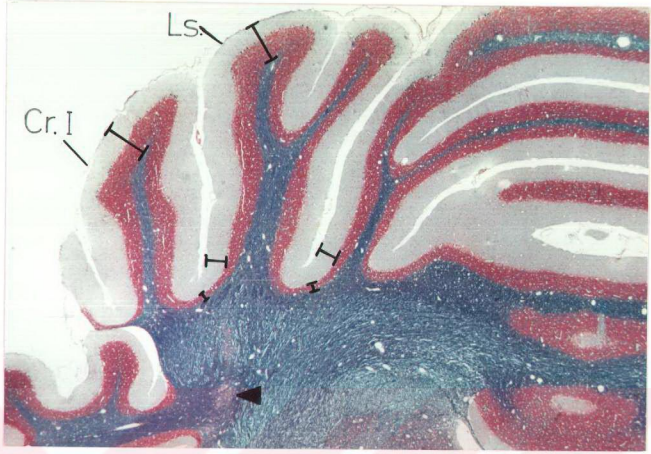
Hazırlanan parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında koronal kesitler alındı. Her 10. kesitten sonra gelen kesit, Meyer'in yumurta albümini (1:1, yumurta akı+gliserin) sürülmüş olan lamlara alındı ve luxol fast blue ve neutral red ile boyandı. Bu boya ile miyelin mavi, çekirdekcik ve nissl maddesi kırmızı boyanır. Kesitler monte edildikten sonra ışık mikros-

kobunda nukleus dentatus esas alınarak seviyeleri tespit edildi. Şöyleki: Kesitlerde nukleus dentatusun görülmeye başlandığı ilk seviye esas olarak alınmıştır. Bu seviye Pellegrino ve arkadaşlarının (1979) hazırladıkları sıçan beyin atlasında 77.Şekle tekabül eder. Daha sonra bu seviyenin 50 mikron önceki ve 50 mikron sonraki seviyeleri alınmıştır. Elli mikron evvelki seviyede nukleus dentatus henüz ortaya çıkmamışken 50 mikron sonraki seviyede ise daha büyük bir durumdadır. Dört ve 20 haftalık hayvanların beyinciklerinde bu özellikleri gösteren seviyeler değerlendirmeye alındı.

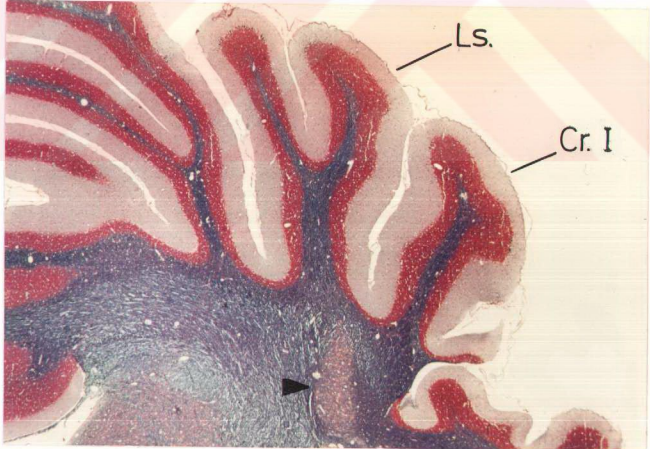
Sağ ve sol beyinciğin lobulus simplex ve crus I bölgelerinde purkinje hücresi tabakasında olan, büyük gövdeli ve kesitte çekirdeğinden en az bir parçasını içeren purkinje hücreleri sayılmıştır (Frederic ve ark., 1992). Bütün sayımlar ışık mikroskopunun 10x40 büyütmesi kullanılarak ve mikroskop alanı kaydırılarak yapıldı (Şekil 6 ve 7).

Mikroskop alanının çapı 440 mikron olarak ölçüldü. Her hayvan için ayrı ayrı tutulan tablolara, kesit seviyelerine ve bölgelerine göre birim mikroskop alanında sayılan hücreler not edildi. Bulunan hücre sayısı milimetreye düşen hücre sayısına çevrildi. Daha sonra her üç seviyedeki hücre sayısının ortalaması alındı ve karşılaştırmada her üç seviye bütün olarak ele alındı.

Beyincikte, moleküler ve granüler tabakaların kalınlıkları yine sağ ve sol tarafta, ancak 10x10 büyütmede okülere yerleştirilen mikrometrik bir ölçek vasıtasıyla ölçüldü. Her iki tabakanın kalınlıkları foliumların hem yüzey hem de dip kısımlarından ölçülmüştür. (Paula-Barbosa ve ark, 1989). Molekü-



Şekil 6. Yirmi haftalık kontrol grubunda sağ tarafta n.dentatusun (ok işareti) ilk görülmeye başladığı seviye. Sayım yapılan Lobulus simplex (Ls) ve Crus I (Cr. I) üzerindeki siyah çizgiler kalınlık ölçümlerinin yapıldığı yeri ve yönünü belirtiyor. Büyütme x25.



Şekil 7. Yirmi haftalık kontrol grubunda sol tarafta n.dentatusun (ok işareti) daha büyük olarak belirdiği 50 mikron sonraki seviye. Büyütme x25.

ler tabaka ölçümlerinde purkinje hücrelerinin üst sınırı ile yüzey arasındaki bölge, granüler tabaka ölçümlerinde ise purkinje hücrelerinin alt sınırı ile miyelinli liflerin başladığı bölge esas alınmıştır (Şekil 6). Sağ ve sol tarafta yapılan ölçümlerin ayrı ayrı ortalaması alınarak o bölgedeki ilgili korteks tabakasının ortalama kalınlığı hesaplanmıştır.

Sayım ve ölçümlere başlamadan önce preparatların üzerinde bulunan tanımlayıcı bilgiler yapışkan etiketler vasıtasıyla ön ve arkadan kapatılmıştır. Daha sonra karıştırılan preparatlara yeniden numara verilmiştir. Sayım ve ölçümden sonra etiketler kaldırılarak gerçek protokol numaraları ilgili yerlere işlendi.

Hazırlanan preparatların her üç seviyesinden ve değişik bölgelerinden Zeiss marka fotomikroskobu ile fotoğrafları çekildi. 21 DIN 100 ASA'lı Kodak filmi ve baskı kartları kullanıldı.

İstatistik Analiz : Hücre sayımından elde edilen ortalamalar milimetreye düşen purkinje hücresi sayısı olarak, kalınlık ölçümlerinden elde edilen ortalamalar ise mikron olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar Student'in "t testi" kullanılarak birbirleri ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

1- GENEL GÖZLEMLER

Kontrol grubu ile deney grubu anne sıçanlar aynı işlemlere tabi tutuldu. Hamilelikleri süresince hem deney hem de kontrol gruplarının ağırlıklarında düzenli artışlar gözlemlendi. Bu artış deney gruplarında günde ortalama 3,2 gr iken kontrol gruplarında günde ortalama 3,5 gramdı. İki değer arasındaki fark önemsizdi. Hamilelik süresince hiçbir hayvanda ölü veya erken doğum gözlenmedi. Enjeksiyonun sona erdiği 19. günden itibaren yapılan 24 saatlik gözlemlerde de herhangi bir anormal duruma rastlanmamıştır. Birinci haftanın sonunda bütün hayvanların kafeslerinde yuva yaptıkları gözlenmiştir. 24. ve 25. günlerde de doğum yapmışlardır. Ortalama yavru adedi kontrol ve deney gruplarında benzerdi.

Yendidoğan yavrular doğumdan sonra normal gelişim gösterdiler. Sadece bir adet deney grubu yavru sıçan uç günlük iken ölmüştür.

Dört ve 20 hantalık sıçanlarda kontrol ve deney gruplarının beyin ağırlıkları karşılaştırıldığında, aradaki farkın önemsiz olduğu gözlenmiştir. Dört hantalık kontrol grubunun beyin ağırlığı 1,52 gr. iken deney grubunda 1,59 gramdı. 20 hantalık grupta ise hem deney hem de kontrol grubunda beyin ağırlığı 1,86 gr. olarak bulunmuştur.

2-HİSTOLOJİK BULGULAR

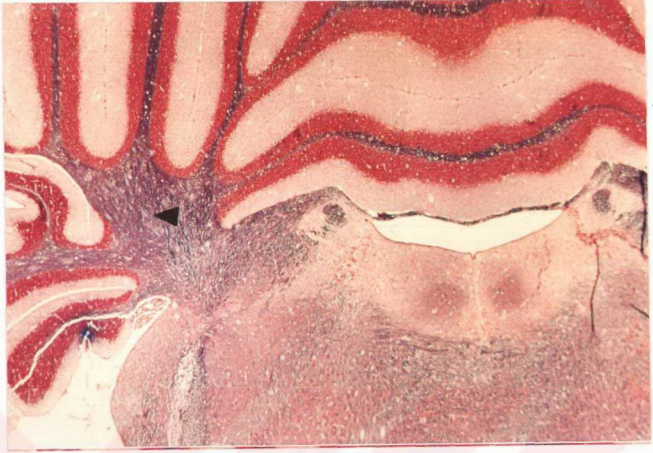
Hücre Yoğunluğuna Ve Korteks Kalınlıklarına Ait Bulgular :

Elli mikron aralıklarla alınan kesitlerde serebellumun sağ ve sol tarafındaki iki alt bölgede (Lobulus simplex ve

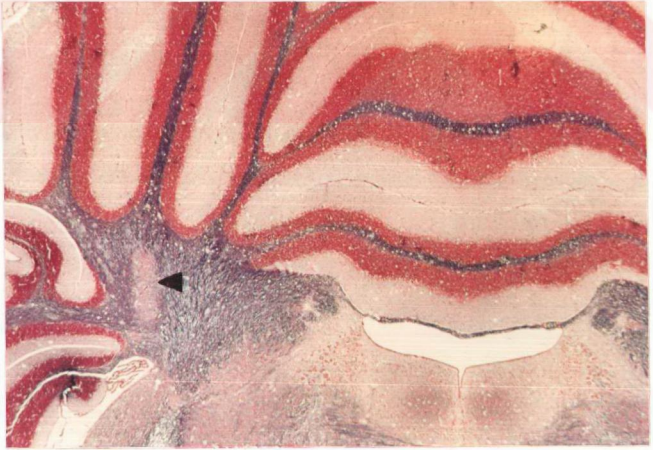
Crus 1) bulunan purkinje hücreleri x400 büyütme altında, mikroskop alanı esas alınarak ve bu alan kaydırılarak sayıldı. Daha sonra mm'ye düşen hücre sayısı bulundu ve bütün değerler ortalama hücre yoğunluğu \pm SEM olarak bildirilmiştir.

Korteks kalınlığına ait ölçümlerde, moleküler ve granüler tabakalarda, foliumların yüzey ve derin kısımlarından birkaç bölgede yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak sağ ve sol tarafta ortalama korteks kalınlığı hesaplanmıştır. Kalınlık değerleri ortalama kalınlık (mikron olarak) \pm SEM olarak bildirilmiştir.

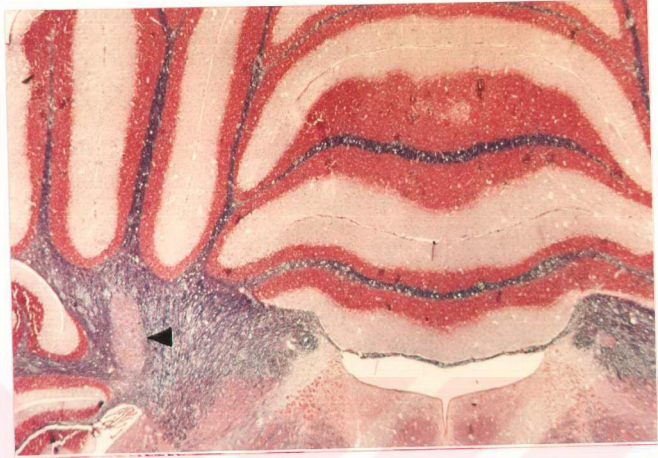
Değerlendirilmeye alınan preparatların seviyesi nukleus dentatus esas alınarak tespit edildi. Nukleus dentatusun görülmeye başlandığı ilk seviye esas alınarak bunun 50 mikron önündeki ve 50 mikron arkasındaki seviyeler de alınıp bu üç seviyede değerlendirme yapılmıştır. Şekil 8a, b ve c'de dört haftalık deney gruplarında beyincığın sağ yarısında bu üç seviye ve nukleus dentatusun ortaya çıkış ve gelişimi görülmektedir. Şekil 9a, b ve c'de de aynı preparatlarda nukleus dentatusun ortaya çıkış ve gelişimi büyütülmüş olarak görülmektedir. Benzer şekilde şekil 6'da 20 haftalık kontrol grubunda sağ tarafta nukleus dentatusun yeni ortaya çıktığı seviye, şekil 7'de de, yine 20 haftalık kontrol grubunda sol tarafta, nukleus dentatusun daha büyük olarak belirmediği 50 mikron sonraki seviye görülmektedir. Butun gruplarda bu özellikleri gösteren seviyeler değerlendirmeye alındı. Bildirilen değerler her üç bölgede yapılan sayım ve ölçümlerin ortalamasıdır.



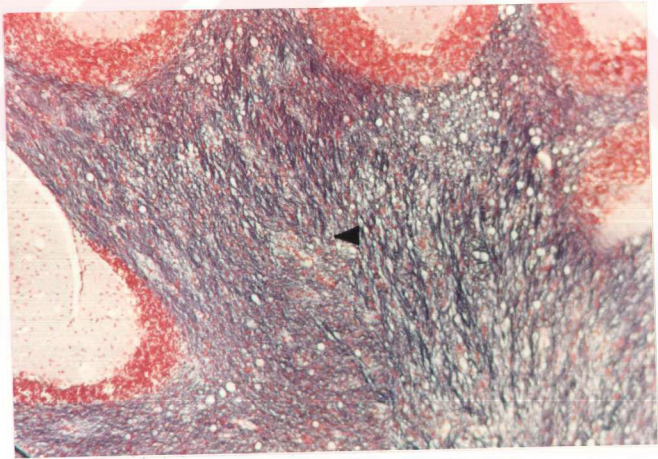
Sekil 8a. Dört haftalık deney grubunda değerlendirmeye alınan preparatlardan ilki. Bu seviyede n.dentatus henüz ortaya çıkmamıştır (ok işareti). Büyütme x25.



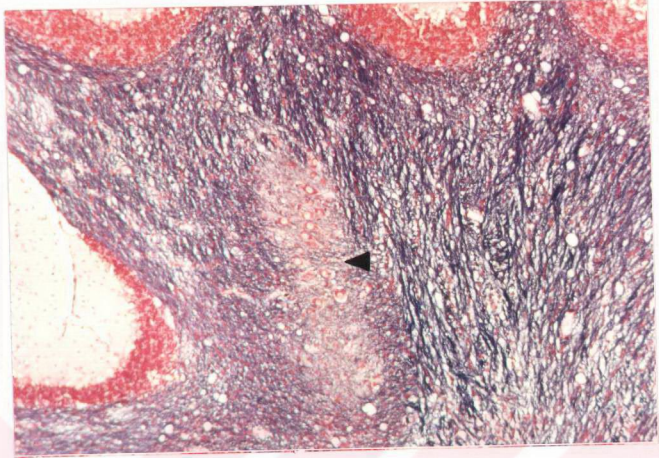
Sekil 8b. Sekil 8a'dan 50 mikron sonraki seviye. Bu seviyede n.dentatus (ok işareti) yeni görünmeye başlıyor. Büyütme x25



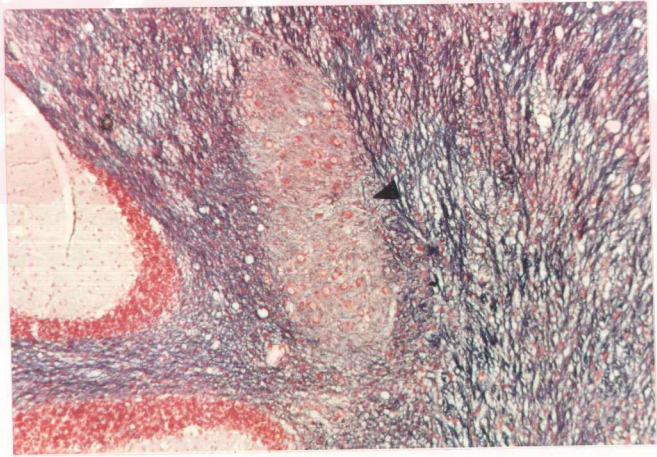
Sekil 8c. Şekil 8b'den 50 mikron sonraki seviye. Bu seviyede n.dentatus (ok işareti) daha büyük bir haldedir. Büyütme x25



Sekil 9a. Dört haftalık deney grubunda n.dentatus'un henüz ortaya çıkmadığı (ok işareti) seviye (Şekil 8a'da ok işareti bulunan yerin büyütülmüş şekli). Büyütme x100.



Sekil 9b. Sekil 8b'da ok işareti bulunan yerin büyütülmüş şekli. Nukleus dentatusun (ok işareti) ilk görünmeye başladığı seviye. Büyütme x100



Sekil 9c. Sekil 8c'de ok işareti bulunan yerin büyütülmüş şekli. Nukleus dentatusun (ok işareti) daha büyük görüldüğü seviye. Nukleus dentatus içinde nöronlar açık çekirdek ve kırmızı boyalı çekirdekcik ve nissl maddeleri ile kolaylıkla ayırt edilmektedir. Büyütme x100

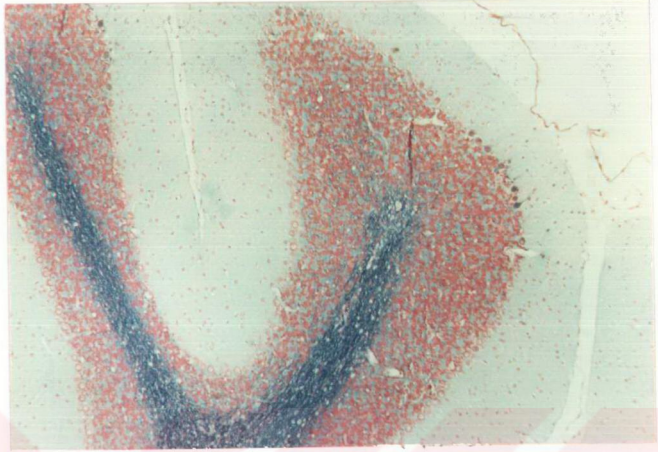
Dört Haftalık Kontrol Grubu :

Bu grupta 19 hayvan deneye alındı. Bunlardan 18 tanesinde purkinje hücreleri yoğunluğu, 19 tanesinde de kalınlık ölçümü yapılmıştır. Lobulus simplex'te sağ tarafta milimetreye düşen hücre sayısı 25.22 ± 2.3 (ortalama \pm SEM), sol tarafta ise 23.45 ± 1.93 adet olarak tespit edildi. Hücre yoğunluğu Crus I 'de ise sağda 29.7 ± 1.51 /mm solda 28.12 ± 2.26 /mm idi. Bu grupta moleküler ve granüler tabakaların kalınlıkları sağda sırayla 126 ± 10.7 mikron, 102.7 ± 9.6 mikron, solda 129.4 ± 11.8 mikron, 104.7 ± 12.85 mikron olarak tespit edildi (Tablo 3 ve 4).

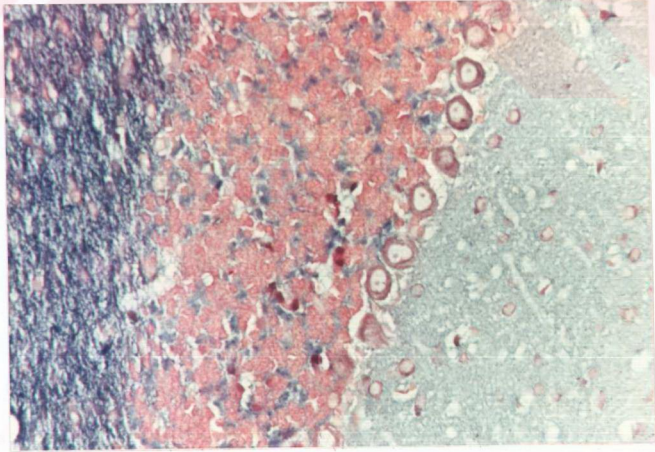
Sekil 10 ve 11 'de dört haftalık kontrol grubundan alınmış ve luxol fast blue ve neutral red ile boyanmış preparatlarda purkinje hücreleri görülmektedir.

Dört Haftalık Deney Grubu :

Bu grupta 21 hayvanda hücre yoğunluğu, 20 hayvanda da korteks kalınlığı tespit edilmiştir. Lobulus simplex'te tespit edilen hücre yoğunluğu : sağda 21.96 ± 1.95 /mm , solda 21.27 ± 1.84 /mm , Crus I 'de ise sağda 26.67 ± 2.99 /mm, solda 26.13 ± 2.65 /mm'dir. Korteks kalınlıkları ise moleküler tabakada, sağda 123.2 ± 13.49 mikron , solda 128.4 ± 10.43 mikron olarak ölçülürken , granüler tabakada sağda 107.1 ± 11.75 mikron , solda 100.9 ± 13.2 mikron olarak ölçülmüştür (Tablo 5 ve 6).



Sekil 10. Dört haftalık kontrol grubunda Lobulus simplex'te purkinje hücreleri. Büyütme x 100.



Sekil 11. Dört haftalık kontrol grubunda Lobulus simplex'te purkinje hücreleri. Büyütme x 200.

Tablo 3. Dört Haftalık Kontrol Grubunda Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu

| Bölge | ort. \pm SEM Sağ (n=17) | Sol (n=18) | t | % Hücre farkı | P |
|------------|------------------------------|------------------|-------|------------------|-------|
| L. simplex | 25.22 \pm 2.3 | 23.45 \pm 1.93 | 2.366 | 7.02 | <0.01 |
| Crus | 29.7 \pm 1.51 | 28.12 \pm 2.26 | 2.188 | 5.32 | <0.01 |

n= Hayvan sayısı

Tablo 4. Dört Haftalık Kontrol Grubunda Korteks Kalınlıkları

| Bölge | ort. Kalınlık (mikron) \pm SEM | | t | % Kalınlık farkı | P |
|---------------------|----------------------------------|-------------------|-------|---------------------|-------|
| | Sağ (n=19) | Sol (n=19) | | | |
| Moleküler Tabaka | 126 \pm 0.7 | 129.4 \pm 11.8 | 0.93 | 2.63 | >0.05 |
| Granüler Tabaka | 102.7 \pm 9.6 | 104.7 \pm 12.85 | 0.543 | 1.91 | >0.05 |

n= Hayvan Sayısı

Tablo 5. Dört Haftalık Deney Grubunda Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu

| Bölge | ort. \pm SEM Sağ (n=21) | Sol (n=21) | t | % Hücre farkı | P |
|------------|------------------------------|------------------|-------|------------------|-------|
| L. simplex | 21.96 \pm 1.95 | 21.27 \pm 1.84 | 1.051 | 3.14 | >0.05 |
| Crus I | 26.67 \pm 2.99 | 26.13 \pm 2.65 | 0.74 | 2.02 | >0.05 |

n= Hayvan Sayısı

Tablo 6. Dört Haftalık Deney Grubunda Korteks kalınlıkları

| Bölge | Ort. kalınlık (mikron) \pm SEM | | t | % Kalınlık farkı | P |
|---------------------|----------------------------------|-------------------|-------|---------------------|-------|
| | Sağ (n=20) | Sol (n=20) | | | |
| Moleküler Tabaka | 123.2 \pm 13.49 | 128.4 \pm 10.43 | -1.4 | 4.05 | >0.05 |
| Granüler Tabaka | 107.1 \pm 11.75 | 100.9 \pm 13.2 | 1.569 | 5.79 | >0.05 |

n= Hayvan sayısı

Yirmi Haftalık Kontrol Grubu :

Bu grupta kullanılan 18 hayvandan elde edilen sonuçlara göre Lobulus simplex ve Crus I'de ortalama hücre yoğunluğu sağ tarafta sırayla $20.58 \pm 2.48/\text{mm}$, $22.65 \pm 2.98/\text{mm}$, sol tarafta ise $19.39 \pm 2.23/\text{mm}$, $22.4 \pm 2.39/\text{mm}$ olarak bulunmuştur. Bu gruptaki kalınlık ölçümlerinde moleküler tabakanın kalınlığı sağda 142.5 ± 18.5 mikron, solda 144.4 ± 14.33 mikron, granüler tabakanın kalınlığı ise sağda 115.3 ± 11.17 mikron, solda 113.9 ± 14.6 mikron olarak ölçülmüştür (Tablo 7 ve 8).

Yirmi Haftalık Deney Grubu :

Bu grupta 20 adet hayvan kullanılmıştır. Yapılan sayımda Lobulus simplex'te sağ tarafta milimetreye düşen ortalama hücre yoğunluğu $22.03 \pm 1.17/\text{mm}$ sol, tarafta $20.91 \pm 2.03/\text{mm}$, Crus I'de ise sağda ve solda sırayla $25.43 \pm 2.42/\text{mm}$, $24.92 \pm 1.97/\text{mm}$ olarak bulunmuştur. Korteks kalınlıkları ise moleküler tabakada sağda 153.5 ± 21.3 mikron, solda 148.9 ± 16.7 mikron, granüler tabakada ise sağda 104 ± 10.07 mikron, solda 100 ± 7.77 mikron olarak ölçülmüştür (Tablo 9 ve 10).

Tablo 7 Yirmi Haftalık Kontrol Grubunda Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu

| Bölge | Ort. \pm SEM Sağ (n=18) | Sol (n=18) | t | % Hücre farkı | P |
|------------|------------------------------|------------------|------|------------------|-------|
| L. simplex | 20.58 ± 2.48 | 19.39 ± 2.23 | 1.3 | 5.78 | >0.05 |
| Crus I | 22.65 ± 2.98 | 22.4 ± 2.39 | 0.25 | 1.1 | >0.05 |

n= Hayvan sayısı

Tablo 8. Yirmi Haftalık Kontrol Grubunda Korteks Kalınlıkları

| Bölge | Ort.Kalınlık (mikron) ± SEM | | t | % Kalınlık farkı | P |
|------------------|-----------------------------|--------------|-------|------------------|-------|
| | Sağ (n=18) | Sol (n=18) | | | |
| Moleküler Tabaka | 142.5 ±18.5 | 144.4 ±14.33 | -0.36 | 1.32 | >0.05 |
| Granüler Tabaka | 115.3 ±11.7 | 113.9 ±14.6 | 0.32 | 1.21 | >0.05 |

n= Hayvan sayısı

Tablo 9. Yirmi Haftalık Deney Grubunda Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu

| Bölge | Ort. ± SEM | | t | % Hücre farkı | P |
|-----------|-------------|--------------|-------|---------------|-------|
| | Sağ(n=20) | Sol (n=20) | | | |
| L.simplex | 22.03± 1.17 | 20.91 ±2.03 | 2.148 | 5.08 | >0.01 |
| Crus I | 25.43± 2.42 | 24.92 ± 1.97 | 0.71 | 2 | >0.05 |

n=Hayvan sayısı

Tablo 10. Yirmi Haftalık Deney Grubunda Korteks Kalınlıkları

| Bölge | Ort.Kalınlık +_ SEM | | t | % Kalınlık farkı | P |
|------------------|---------------------|-------------|-------|------------------|-------|
| | Sağ (n=20) | Sol (n=20) | | | |
| Moleküler Tabaka | 153.5 ±21.3 | 148.9 ±16.7 | 0.76 | 2.99 | >0.05 |
| Granüler Tabaka | 104 ±10.07 | 100 ±7.77 | 1.408 | 3.85 | >0.05 |

n= Hayvan sayısı

**Hücre Yoğunluğu Ve Korteks Kalınlıkları Bakımından
Kontrol Ve Deney Gruplarının Karşılaştırılması :**

Dört Haftalık Kontrol Ve Deney Grupları :

Kontrol ve deney gruplarında beyincığın sağ yarısında hücre yoğunluğuna ait elde edilen sonuçlar Tablo 11'de birlikte gösterilmiştir. Kontrol grubunda sağ Lobulus simplex 'te mm'ye 25.22 ± 2.3 purkinje hücresi düşerken, bu sayının deney grubunda 21.96 ± 1.95 'e düştüğü, aradaki farkın istatistik açıdan ileri derecede anlamlı olduğu bulundu. Burada deney grubunda % 12.93 oranında hücre kaybı vardır. Benzer şekilde Crus I'de deney grubunda % 10.2'lik bir hücre kaybı vardı ve buradaki fark da istatistik açıdan ileri derecede anlamlıdır. Sağ tarafta korteks kalınlıkları karşılaştırıldığında aradaki farkın önemsiz olduğu ($P > 0.05$) bulundu (Tablo 12).

Dört haftalık kontrol ve deney grubu hayvanlarda beyincığın sol yarısı karşılaştırıldığında Lobulus simplex'te % 9.29 oranında hücre kaybı olduğu ve iki grup arasındaki farkın ileri derecede anlamlı olduğu ($P < 0.01$) ancak Crus I'de görülen kaybın istatistik olarak anlamlı olmadığı bulundu ($P > 0.05$). Korteks tabakalarında görülen farklılıklar da anlamlı değildi ($P > 0.05$). Sol taraf ile ilgili karşılaştırmalar Tablo 13 ve 14 de görülmektedir.

Tablo 11. Dört Haftalık Kontrol Ve Deney Gruplarında Beyinciğin Sağ Yarısında Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu

| Bölge | Ort.± SEM | | t | % Hücre farkı | P |
|------------|-------------------|-----------------|------|---------------|-------|
| | Kontrol Sağ(n=17) | Deney Sağ(n=21) | | | |
| L. simplex | 25.22 ±2.3 | 21.96 ±1.95 | 3.9 | 12.93 | <0.01 |
| Crus I | 29.7 ±1.53 | 26.67 ±2.99 | 3.78 | 10.2 | <0.01 |

n=Hayvan sayısı

Tablo 12. Dört Haftalık Kontrol Ve Deney Gruplarında Beyinciğin Sağ Yarısında Korteks Kalınlıkları

| Bölge | Ort.Kalınlık ± SEM | | t | % Kalınlık farkı | P |
|------------------|--------------------|-----------------|-------|------------------|-------|
| | Kontrol Sağ(n=19) | Deney Sağ(n=20) | | | |
| Moleküler Tabaka | 126 ±10.7 | 123.2 ±13.49 | 0.827 | 2.38 | >0.05 |
| Granüler Tabaka | 102.7 ±9.6 | 107.1 ±11.75 | -1.27 | 4.11 | >0.05 |

n=Hayvan sayısı

Tablo 13. Dört Haftalık Kontrol Ve Deney Gruplarında Beyinciğin Sol Yarısında Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu

| Bölge | Ort. ± SEM | | t | % Hücre farkı | P |
|------------|-------------------|-----------------|------|---------------|-------|
| | Kontrol Sağ(n=18) | Deney Sol(n=21) | | | |
| L. simplex | 23.45 ±1.93 | 21.27 ±1.84 | 2.67 | 9.29 | <0.01 |
| Crus I | 28.12 ±2.26 | 26.13 ±2.65 | 1.93 | 7.07 | >0.05 |

n= Hayvan sayısı

Tablo 14. Dört Haftalık Kontrol Ve Deney Gruplarında Beyinciğin Sol Yarısında Korteks Kalınlıkları

| Bölge | Ort.Kalınlık (mikron) ± SEM | | t | % Kalınlık farkı | P |
|------------------|-----------------------------|-----------------|-------|------------------|-------|
| | Kontrol Sol(n=19) | Deney Sol(n=20) | | | |
| Moleküler Tabaka | 129.4 ±11.81 | 128.4 ±10.43 | 0.242 | 0.77 | >0.05 |
| Granüler Tabaka | 104.7 ±12.85 | 100.9 ±13.2 | 0.91 | 3.63 | >0.05 |

n= Hayvan sayısı

Yirmi Haftalık Kontrol Ve Deney Grupları :

Yirmi haftalık hayvan gruplarından elde edilen sonuçlar, dört haftalık hayvan gruplarından elde edilenlerden farklılık göstermektedir. Yirmi haftalık kontrol grubunda sağ Lobulus simplex'te purkinje hücresi yoğunluğu $20.58 \pm 2.48/mm$ deney grubunda $22.03 \pm 1.17/mm$ olarak tespit edildi. Bu sonuçlar arasındaki fark istatistik açıdan anlamlı değildir. Sağ Crus I'de ise kontrol grubunda mm'ye 22.65 ± 2.98 purkinje hücresi düşerken, deney grubunda 25.43 ± 2.42 adet düşmüştür. Deney grubunda purkinje hücrelerinin %12.27 oranında daha fazla olduğu ve aradaki farkın istatistik açıdan ileri derecede anlamlı olduğu tespit edildi. Benzer şekilde, sol tarafta kontrol ve deney grupları arasında Lobulus simplex'te görülen farkın anlamlı olmadığı, Crus I'de ise deney grubunda % 11.25 oranında purkinje hücrelerinin daha fazla olduğu ve aradaki farkın istatistik açıdan ileri derecede anlamlı olduğu tespit edildi (Tablo 15 ve 16).

**Tablo 15. Yirmi Haftalık Kontrol Ve Deney Gruplarında Beyin-
ciğin Sağ Yarısında Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu**

| Bölge | Ort. \pm SEM | | t | % Hücre farkı | P |
|------------|----------------------|--------------------|---------|---------------|-------|
| | Kontrol Sağ(n=18) | Deney Sağ(n=20) | | | |
| L. simplex | 20.58 ± 2.48 | 22.03 ± 1.17 | -2.38 | 7.045 | >0.01 |
| Crus 1 | 22.65 ± 2.98 | 25.43 ± 2.42 | -3.0175 | 12.27 | <0.01 |

n= Hayvan sayısı

Tablo 16. Yirmi Haftalık Kontrol Ve Deney Gruplarında Beyincigin Sol Yarısında Purkinje Hücrelerinin Yoğunluğu

| Bölge | Ort. \pm SEM Kontrol Sol (18) | Deney Sol (20) | t | % Hücresel farkı | P |
|------------|---------------------------------------|-------------------|--------|---------------------|-------|
| L. simplex | 19.39 \pm 2.23 | 20.91 \pm 2.03 | -2.215 | 7.84 | >0.01 |
| Crus I | 22.4 \pm 2.39 | 24.92 \pm 1.97 | -3.166 | 11.25 | <0.01 |

n = Hayvan sayısı

Yirmi haftalık kontrol ve deney gruplarının korteks kalınlıkları karşılaştırıldığında hem sağda hem de solda moleküler tabakada kontrol ve deney grupları arasındaki kalınlık farkı istatistik açıdan anlamlı değildi. Ancak hem sağ hem de sol taraftaki granüler tabakada kontrol ve deney grupları arasındaki kalınlık farkı istatistik açıdan çok ileri derecede anlamlıdır. ($P < 0.001$). Tablo 17 ve 18'de kontrol ve deney gruplarında korteks kalınlıklarının sonuçları birlikte görülmektedir.

Tablo 17. Yirmi Haftalık Kontrol ve Deney Gruplarında Beyincigin Sağ Yarısında Korteks Kalınlıkları.

| Bölge | Ort. Kalınlık (mikron) \pm SEM Kontrol Sağ (n=18) | Deney Sağ (n=20) | t | % Kalınlık farkı | P |
|---------------------|---|---------------------|--------|---------------------|--------|
| Moleküler Tabaka | 142.5 \pm 18.5 | 153.5 \pm 21.3 | -1.715 | 7.16 | >0.01 |
| Granüler Tabaka | 115.3 \pm 11.17 | 104 \pm 10.07 | 3.28 | 9.8 | <0.001 |

n = Hayvan sayısı

Tablo 18. Yirmi Haftalık Kontrol ve Deney Gruplarında Beyincigin Sol Yarısında Korteks Kalınlıkları.

| Bölge | Ort.Kalınlık (mikron) \pm SEM | | t | % Kalınlık farkı | P |
|------------------|---------------------------------|------------------|-------|------------------|--------|
| | Kontrol Sol (n=18) | Deney Sol (n=20) | | | |
| Moleküler Tabaka | 144.4 \pm 14.33 | 148.9 \pm 16.7 | -0.88 | 3.02 | >0.05 |
| Granüler Tabaka | 113.9 \pm 14.6 | 100 \pm 7.77 | 3.71 | 12.2 | <0.001 |

n = Hayvan sayısı

Genel Sonuçlar :

1- Dört haftalık deney grubunda kontrollere göre purkinje hücreleri yoğunluğunda bütün bölgelerde hem sağda hem de solda azalma tespit edildi. Bu azalma sol taraftaki Crus I hariç diğer bölgelerde ileri derecede anlamlıdır (P < 0.01).

2- Dört haftalık kontrol ve deney gruplarında moleküler ve granüler tabaka kalınlıkları arasındaki fark anlamlı değildir (P > 0.05).

3- Yirmi haftalık kontrol ve deney gruplarında Lobulus simplex'te purkinje hücreleri yoğunluğu arasındaki fark anlamlı değildir. Ancak Crus I'de sağ ve sol tarafta deney gruplarında hücre yoğunluğu daha fazladır. Bu fazlalık ileri derecede anlamlıdır (P<0.01).

4- Yirmi haftalık kontrol ve deney gruplarında sağ ve solda moleküler tabaka kalınlıkları arasındaki fark anlamlı değil-

dir. Ancak granüler tabaka kalınlığı deney grubunda azalmıştır. Bu fark sağda ve solda çok ileri derecede anlamlıdır ($P < 0.001$).

5- Dört ve yirmi haftalık kontrol grupları karşılaştırıldığında, 20 haftalık kontrol grubunda purkinje hücresi yoğunluğunun sağda ve solda bütün bölgelerde 4 haftalık kontrollere göre daha az olduğu ve bu farkın çok ileri derecede anlamlı olduğu tespit edildi ($P < 0.001$). Korteks kalınlıklarında ise 20 haftalık kontrollerde sağda ve solda moleküler ve granüler tabakalarda ileri derecede kalınlaşma vardı.

TARTISMA

Bu çalışmada deney ve kontrol grubu hayvan olarak 4 ve 20 haftalık sıçanlar kullanıldı. Bu hayvanların gerek yaş ve gerekse ağırlıkları (4 haftalıklar ortalama 40-50 gr, 20 haftalıklar ortalama 200-250 gr) birbirlerinden çok farklı olduğundan bunların beyin ve beyincikleri hacim, yüzey, ağırlık v.b. bakımından farklılık gösterecektir. Aynı zamanda beyin ve beyincikte belirli yapıların sınırları ve şekilleri bu iki yaş grubu arasında bir kararda olmayacaktır. (Pellegrino ve ark., 1979; Smeyne ve Goldowitz, 1985; Frederic ve ark., 1992). Bu nedenle histolojik kesitlerde her iki yaş grubunda karşılaştırma yapılan bölgelerin aynı (veya çok yaklaşık) düzeyden geçmiş olması gerekir.

Değişik yaş gruplarını içine alan morfometrik çalışmalarda bu durum her zaman göz önünde bulundurulmuş ve bu nedenle değerlendirmede bir takım standartlar tayin edilmiştir. Örneğin; bir çalışmada değişik yaş gruplarının (8, 14 ve 20 aylık) hem kontrol hem de deney hayvanlarında sagittal kesitte serebellar vermisin orta kısmından alınan kesitler değerlendirmeyi alınırken (Paula-Barbosa ve ark., 1989), başka bir çalışmada (1, 9 ve 21 günlük sıçanlarda) yine sagittal kesitte serebellar vermisin primer fissüra rastlayan kısımları değerlendirilmiştir (Stoltenburg-Didinger, 1991). Bir diğer çalışmada (yeni doğan ve 2, 4, 6, 8 günlük farelerde) hayvanların serebellar hemisfer ve vermislerinde değerlendirme yapılmıştır. Ancak bu bölgeler yaşa bağlı olarak değişme göstereceğinden bir standart tayin etme ihtiyacı görülmüştür.

Burada serebellum sagittal olarak ikiye kesildikten sonra 120 mikronluk bir 6 mikronluk kesit alındı. Bu yaş gruplarının hepsinde her zaman için vermiş veya hemisferi içine alan 480 mikronluk bir alan tespit edildi. En medyalden laterale doğru 480 mikronluk kısım vermiş olarak değerlendirilirken, beyin sapı ve ön beyinin birbirinden anatomik olarak ilk ayrıldığı bölgeden itibaren medyale doğru olan 480 mikronluk kısım da serebellar hemisfer olarak değerlendirilmiş ve bu bölgelerde morfometrik ölçümler yapılmıştır (Smeyne ve Goldovitz, 1989). Üte yandan NSAİ ilaçları da içine alan bazı toksisite çalışmalarında merkez sinir sistemi etkileri değerlendirilirken, trigeminal ganglion seviyesinde lateral ventriküllerden geçen transvers kesitler standart olarak kabul edilip bu seviyede nöronal nekroz tespit edilmiştir (Örnoy ve Altshuler, 1976; Sharpe ve ark., 1977). Bu çalışmaların yanında ayrıca, nörotoksitenin değerlendirilmesinde, beyinde makroskopik olarak beliren belli yapıların esas alınarak, buralardan yapılacak kesitlerde farklı hayvanlarda aynı anatomik bölgelerden geçen kesitlerin hazırlanabileceği ve bunun değişik hayvanlardan alınan kesitler arasındaki standardizasyonu daha çok artırdığı bildirilmiştir (Broxup, 1991).

Yukarıdaki çalışmaların ışığı altında bu çalışmada da kesit seviyesi "materyal ve metod" ve "bulgular" kısmında açıklandığı üzere nukleus dentatus esas alınarak tespit edildi. Seviye tespitinde nukleus dentatusun tercih edilmesinin sebebi, bu nukleusun başlangıç kısımlarının serebellar medulla içerisinde diğer derin nukleuslardan ayrı olarak miyelinli lifler arasında en lateral kısımda rahatça ayırt

edilmesindedir. Bu şekilde hem 4 hem de 20 haftalık hayvanların beyinciklerinde hep aynı bölgeler karşılaştırılmıştır (Şekil 6,7,8b,8c,9b,9c). Bu kesit seviyesinde beyincığın hemisfer bölgelerinde sadece Lobulus simplex ve Crus I isimli alt bölgeler bulunduğundan sadece bu bölgelerde değerlendirme yapılmıştır. Furkinje hücreleri tek tabaka halinde düzenlendiklerinden önerilen şekilde (Harvey ve Happer, 1988) birim uzunluğa düşen hücre sayısı şeklinde değerlendirilmiştir.

Çalışmada boya olarak luxol fast blue ve neutral red kullanıldı. Bu boya Klüver ve Barrera tarafından bildirilmiş olan metodun (Luna, 1968) biraz değiştirilmiş şeklindedir. Değiştirilmiş olan bu metoda zıt boya olarak cresyl echt violet yerine neutral red kullanılmıştır. Bu boya ile miyelin mavi, çekirdekcik ve Nissl maddesi kırmızı boyanır. Bu boyanın tercih edilmesinin sebebi, merkez sinir sisteminde özellikle ak maddede bulunan nukleus gruplarının mavi boyanmış miyelin lifleri arasında kırmızı hücre grupları halinde çok açık bir şekilde fark edilmesindedir. (Şekil 6,7,8a,8b,8c,9a,9b,9c).

Değerlendirmeye geçilmeden önce preparatlar üzerindeki tanımlayıcı bilgilerin kapatılması değerlendirmenin tamamen objektif yapılması amacına yöneliktir.

Anne sıçanlara 15 gün süre ile enjeksiyon yapılmasının sebebi, bu sürenin beyincığın intrauterin gelişimindeki kritik periyodu içermesi içindir. Sıçanda beyincik için bu kritik periyot 14. güne rastlamaktadır. Bu günlerde yabancı ajanlara karşı en büyük duyarlılığı gösterir (Rousseaux ve Blakley, 1991).

NSAİ ilaçların fütüse etkisini konu alan deneysel ve klinik çalışmaların çoğu aspirin ve indomethacin ile yapılmıştır. Diğer NSAİ ilaçlarla yapılan çalışmalar ise az miktardadır. NSAİ ilaçlar içerisinde nispeten yeni olan ve diğer NSAİ ilaçlarla karşılaştırıldığında romatizmal hastalıkların tedavisinde çok daha başarılı sonuçlar veren daha az yan etkiye sebep olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilen (Catalano,1986; O'brien,1986; Zuckner,1986), ayrıca dünyada en sık kullanılan NSAİ ilaç olduğu belirtilen (Skoutakis ve ark.,1988)diclofenac'ın fütüsün merkez sinir sisteminde sebep olduğu histopatolojik değişimler araştırılmamıştır. Bu nedenle hücre yoğunluğu ve korteks kalınlığına ait elde edilen sonuçların, diğer araştırmacıların sonuçları ile karşılaştırmak mümkün olmadı. Bu nedenle bulgularımızı daha çok , ilacın zararlı veya faydalı olması açısından karşılaştıracaktır.

Deney grubu anne sıçanlarda gözlenen sonuçlar Carp ve arkadaşlarının (1988) gözledikleri sonuçlara benzeyen ve benzemeyen yönler içerir. Carp ve arkadaşları diclofenac'ın implantasyonu önlediğini ve fütüste büyümeyi geciktirdiğini bildirdiler. Yaptığımız gözlemlerde ise deney ve kontrol gruplarında herhangi bir ölü doğum olmadığı gibi ortalama yavru adedinin benzer olduğu tespit edilmiştir. Bu ayrılığın yanında 20 haftalık deney grubunda granüler tabakanın ince olması, büyümenin geciktiği sonucuna uymaktadır. Çalışmamızda kontrol ve deney grubunda yavru adedinin aynı olması, yani implantasyonun etkilenmemiş olması muhtemelen iki çalışma arasındaki kullanılan doz farkından ileri gelmiş olabilir. Carp ve arkadaşları çalışmalarında 3 mg/kg dozunda diclofenac kullanırken,

bu çalışmada normal insan dozu olan 1 mg/kg kullanıldı.

Çalışmada sıçanlarda herhangi bir malformasyona rastlanmamıştır. Bu bulgu Russel'in (1985 , 1986) tavşanlarda diclofenac'ın 10 mg/kg'a kadar olan dozları ile gözlediği sonuçlara uymaktadır.

Hamile sıçanlara uygulanan diclofenac'ın göbek bağı uzunluğunda (Kaplan ve ark,1990) ayrıca fetal ve plasental ağırlıkta (Kökçü ve ark,1990) artışa sebep olduğu bildirilmiştir.Diclofenac'ın bu etkisi fötüs ağırlığını artırmak için olumlu bir etki olmakla birlikte, dört haftalık sıçanların beyinciklerinde purkinje hücreleri yoğunluğuna ait elde ettiğimiz sonuçlarda diclofenac'a maruz bırakılan 4 haftalık yavru sıçanlarda hücre yoğunluğunun istatistik açıdan ileri derecede anlamlı şekilde azaldığını tespit ettik.Sharpe ve arkadaşları da (1977) hamile sıçanlara verilen indomethacinin diensefalik periventriküler bölgede nöronal nekroza sebep olduğunu gözlediler.

Yirmi haftalık grupta elde ettiğimiz sonuçlar 4 haftalıklardan farklılık göstermiştir.20 haftalık kontrol ve deney gruplarında Lobulus simplex'te hücre yoğunluğu arasındaki fark anlamlı değilken.Crus I'de deney gruplarındaki hücre yoğunluğu kontrollere göre daha fazla tespit edilmiştir.Bu fazlalık ileri derecede anlamlıdır ($P<0.01$).Ancak 20 haftalık grupta korteks kalınlığı karşılaştırıldığında,deney grubunda granüler tabakanın kalınlığında sağda ve solda azalmanın olduğu ve bu azalmanın çok ileri derecede anlamlı olduğu tespit edilmiştir.Purkinje hücreleri yoğunluğu ve korteks kalınlığının kontrol gruplarındaki gelişimine baktığımızda

purkinje hücreleri yoğunluğunun 20 haftalık kontrollerde 4 haftalık kontrollere göre daha az olduğu, korteks kalınlığının ise 4 haftalıklara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir. Deney gruplarına baktığımızda hücre yoğunluğunun 20 haftalıklarda azalmadığı, korteks kalınlığının ise moleküler tabakada kontrollerdeki gibi artarken granüler tabakada anlamlı değişiklik göstermediği görülmüştür. Yani 20 haftalık deney grubunda Crus I'de hücre yoğunluğu daha fazla, ancak granüler tabaka kalınlığı daha azdır.

Yirmi haftalık kontrollerde hücre yoğunluğunun 4 haftalıklara göre azalması, hacmin artmasından dolayı mm'ye düşen hücre sayısının azalması ile izah edilebilir. Nitekim hücre yoğunluğu azalırken, kalınlık artmıştır.

Yirmi haftalık deney grubunda hücre yoğunluğunun Crus I'de daha fazla olması muhtemelen hacmin fazla gelişmesinden olabilir. Dört haftalık deney grubunda hücre yoğunluğunun 4 haftalık kontrollere göre ileri derecede anlamlı olarak azalması ve 20 haftalık deney grubunda granüler tabaka kalınlığının 20 haftalık kontrollere göre çok ileri derecede ince olması bu ihtimali destekler.

Elde ettiğimiz sonuçlardan, intrauterin hayatta diclofenac'a maruz kalmanın, postnatal dönemde beyincikte purkinje hücreleri yoğunluğunun ve korteks kalınlığının azalması gibi morfolojik değişikliklere sebep olduğunu söyleyebiliriz.

Toksisitenin Mekanizması :

Gelişim esnasında meydana gelebilecek olan toksisite, embriyonik gelişimin devresine ve yabancı maddelerin toksisitesini modifiye eden faktörlere bağlıdır. Bu faktörler fetüs ve ebeveynin genotipi, annenin fetüse sağladığı çevre ve plasentadır (Neubert ve Barrach, 1923 ; Rousseaux ve Blakley, 1991).

A- Intrauterin Gelişimdeki Kritik Safha :

Bu safha embriyo ve fetüsün yabancı maddelere karşı en büyük duyarlılığı gösterdikleri safhadır. Her organ veya organ sisteminin özel bir kritik periyodu vardır. Bu nedenle gelişimin değişik zamanlarında yabancı bir ajana maruz bırakılma ilgili organ veya sistemlerin kritik periyotlarına bağlı olarak değişik lezyonlar meydana getirecektir (Annau ve Eccles , 1983; Moore, 1983). Bugün birçok organın bu kritik periyotları insanda ve birçok hayvan türünde tespit edilmiştir. Bu periyotlardan yararlanarak yabancı ajanların etkisi açıklanabilir. Örneğin, malformasyon gösteren bir organ intrauterin hayatta gelişimini tamamladıktan sonra yabancı bir ajana maruz kalmışsa bunun sebebini doğrudan o ajana bağlamak doğru olmaz (Rousseaux ve Blakley, 1991).

B- Modifiye Edici Faktörler :

1- Embriyo ve Fetus

Yabancı ajanların gelişim esnasında meydana getirdikleri defektler türler arasında farklılık gösterir. Bunun en klasik örneğini thalidomide ile yapılanlarda görebiliriz.

Thalidomide, sıçan türleri ve tavuk embriyolarında herhangi bir teratojenite göstermezken, bazı tavşan türlerinde, primatlarda ve insanlarda teratojeniktir (Stern, 1981). Benzer şekilde glukokortikoidler farelerde teratojenik iken sıçanlarda değildir (Rousseaux ve Blakley, 1991).

Türler arasında teratojenik cevaptaki farklılık muhtemelen teratojen maddenin farmakokinetik özelliklerine, plasentadan geçme oranına ve hedef hücre veya reseptörlerde türlere has farklılıklardan kaynaklanır (Rousseaux ve Blakley 1991). Vucuda giren yabancı maddelerin detoksifiye edilmesinde rol alan enzimler ve ilaçların etkidikleri reseptörler genetik olarak şifrelendiğinden türler arasında farklılık gösterecektir (Festing, 1991).

2- Ebeveyn

Anne homeostazisindeki değişiklikler fetüsü etkileyebilir. Örneğin; tiroid bozuklukları, diabet, fenilketonüri, viral tümörler ve malnutrisyon gibi. Yine, ilaçların fetüse olan etkileri hem plazma konsantrasyonlarına hemde etki sürelerine bağlıdır. Bunlarda sırayla annede ilacın emilim derecesine, annede ilacın dağılım ve eliminasyon kinetiğine, plasentayı geçme oranına, plasenta tarafından ilacın biyotransformasyonuna (bu çoğu durumlarda en az öneme sahiptir) ve fetüste dağılım ve eliminasyon kinetiğine bağlıdır (Levy, 1981).

Ayrıca sperm ve seminal sıvıdaki anormalliklerinde fetüsü etkileyebileceği bildirilmiştir (Rousseaux ve Blakley, 1991).

3- Plasenta

Yabancı maddelerin plasentadan geçme oranı, yabancı maddenin fetüste toksik düzeye erişip erişmeyeceğini tayin eder. Plasentadan geçiş; lipitte çözülebilme, moleküler ağırlık ve büyüklük, iyonik değişim ve yapısal kofigürasyon gibi fizikokimyasal özelliklere bağlıdır (Graham, 1990). Lipitte çözünebilirlik arttıkça ilacın pasif difüzyon ile absorpsiyonu ve dolayısı ile trasportu artar. 1000 Da'dan daha büyük bileşikler plasentayı rahatlıkla geçemezken, çoğu ilaçlarda olduğu gibi 600 Da ve daha az ağırlıktakiler rahatlıkla geçer. Moleküllerin yapı ve şekilleri de geçişte engel olabilir. Bu durum bazen, ilacın plasentadan geçişini azaltan faktörler arasında yer alır.

Plasentanın fizyolojik özellikleri de fetüsün yabancı ajanlara maruz kalmasını etkiler. Çoğu ilaçların plasentadan geçiş oranı plasental kan akımı ile orantılıdır. Eğer geçirgenlik, transferde sınırlayıcı bir basamak ise, gelişim ve maturasyon sırasında plasentada meydana gelebilecek fizyolojik değişiklikler (plasental kan akımının değişmesi gibi) fetüsün maruz kalacağı etkilerde önemli değişikliklere sebep olabilir (Walsh, 1989; Rousseaux ve Blakley, 1991).

Bu çalışmada kullandığımız diclofenac dozu 1mg/kg'dı. Bu doz diğer çalışmalarda uygulandıktan çok daha düşüktür. Sıçanlarda implantasyon 6.günde başlar ve yaklaşık 22.günde doğum yaparlar (Rousseaux ve Blakley, 1991). Çalışmamızda diclofenac sıçanlara çiftleştirilmeye bırakıldıktan sonraki 5.günden itibaren 15 gün süre ile verilmiştir. Bu süre implantasyon ve serebellumun kritik periyotları dahil çoğu organların

gelişimini de içine alan bir süredir. Ancak herhangi büyük bir malformasyonun tespit edilmemesi diclofenac'ın bu dozda teratojenik olmadığını gösterebilir. Bununla birlikte beyin-
cikte gözlediğimiz sonuçlar ilacın burada etkili olduğunu gösterir.

Çalışmada kullanılan anne ve erkek sıçanların sağlıklı olması, kontrol ve deney gruplarının aynı deney şartlarına tabi tutulması, bunların sebep olabileceği etkileri ortadan kaldırır.

Diclofenac prostaglandin sentezini inhibe ettiği için anne plasentasında kan akımında değişikliğe veya intrauterin hayatta duktus arteriozusu daraltma suretiyle beyin ve diğer bölgelerin az kanlanması sebep olarak fetüsü etkilemiş olabilir. Ancak hangi PG'yi nasıl etkilediği bu çalışmada araştırılmamıştır.

PG'ler merkez sinir sisteminde ve embriyonik ve ekstraembriyonik (plasenta, amnion sıvısı, uterus gibi) dokularda birçok olaylara aracılık ettiklerinden onların bu fonksiyonları da etkilenmiş olabilir. Ayrıca NSAİ ilaçlar PG'lere bağımlı olmayan etkiler de gösterdiklerinden, bunların da göz önünde bulundurulması gerekir. Bu nedenle diclofenac'ın ve diğer NSAİ ilaçların plasenta, uterus, göbek bağı, fetus ve yeni doğanın serebral damar, glia ve nöronlarında meydana getirmiş olabilecekleri değişikliklerin elektron mikroskopuyla, biyokimyasal metodlarla ayrıca son yıllarda hızla gelişen ve birçok yapıdaki ince ayrıntıları histolojik kesitlerde göz önüne seren immunohistokimyasal metodlarla araştırılması gerekmektedir. Böylece bu ilaçların etki mekanizması daha iyi

anlaşılmış olacak ve hamilelikte kullanımı gerektiğinde daha sağlıklı uygulamalar yapılabilir.



ÖZET

GEBE SIÇANLARA UYGULANAN NONSTEROİDAL ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARIN POSTNATAL DÖNEMDE BEYİNCİKTE PURKİNJE HÜCRELERİNİN SAYISINA OLAN ETKİLERİ.

Romatoid artrit ve bel ağrısı gibi kas-iskelet sistemine ait bozukluklar sıklıkla hamileliği güçleştirir. Hamilelik sırasında antiromatizmal tedavi hem anneyi hem fetüsü etkileyen zor seçenekler içerebildiğinden; hamile siçanlara uygulanan bir nonsteroidal antiinflamatuar ilacın beyincikte purkinje hücreleri yoğunluğuna ve korteks tabakalarının kalınlıklarına olan etkileri araştırıldı. Nonsteroidal antiinflamatuar ilaç olarak diclofenac soydum kullanıldı. 1 mg/kg diclofenac intramüsküler olarak 5.günden itibaren 19. güne kadar enjekte edildi. Kontrol hayvanlarına aynı hacimde fizyolojik su verildi. Doğumdan 4 ve 20 hafta sonra hayvanlar derin anestezi altında nötral formalinle intrakardiyal olarak perfüze edildi. Beyincikten seri halinde 5 mikron kalınlığında frontal kesitler alındı. Her onuncu kesit monte edilerek luxol fast blue ve neutral red ile boyandı. Hücre sayımı ve kalınlık ölçümleri nukleus dentatusun ilk görünmeye başladığı seviye ile bu seviyenin 50 mikron ön ve arkasındaki seviyelerde yapıldı. Bu üç kesitte sağ ve sol lobulus simplex ve crus I'deki purkinje hücreleri ışık mikroskopunda x400 büyütme ile sayıldı. Moleküler ve granüler tabakaların kalınlık

ölçümleri x100 büyütme ile foliumların hem yüzey hem de derin kısımlarında yapıldı. Kontrol ve deney hayvanlarında milimetredeki hücre yoğunluğu ve korteks kalınlıkları birbirleri ile karşılaştırıldı.

Dört haftalık deney grubu sıçanlar kontrollerle kıyaslandığında purkinje hücresi yoğunluğunun anlamlı derecede azaldığı ancak korteks tabakalarının kalınlıklarında azalmanın olmadığı görüldü. Yirmi haftalık kontrol ve deney grupları arasında lobulus simplex'teki purkinje hücresi yoğunluğunda anlamlı değişiklikler gözlenmedi. Ancak 20 haftalık deney grubunda crus I'deki hücre yoğunluğu önemli derecede daha fazlaydı. Bununla birlikte granüler tabakanın ortalama kalınlığı anlamlı derecede daha azdı.

Bu bulgulara dayanarak; yeni doğanın merkez sinir sistemine olan zararlı etkilerinden dolayı annenin diclofenac ile tedavisinin uygun olmadığı söylenebilir.

SUMMARY

EFFECTS OF NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS, ADMINISTERED TO PREGNANT RATS, ON THE CEREBELLAR PURKINJE CELL NUMBER IN POSTNATAL PERIOD

The treatment of muskuloskelatal disorders such as low back pain and rheumatiod arthritis frequently complicate human pregnancies. Because antirheumatic therapy during pregnancy may involve difficult choices affecting both mother and fetus, the effects of a nonsteroidal antiinflammatory drug, administered to pregnant rats, on the purkinje cell density and cerebellar cortical layer thicknesses in postnatal period was investigated. Diclofenac sodium was used as a nonsteriodal antiinflammatory drug. 1 mg/kg diclofenac was given intramuscular on days 5 to 19. Control animals were given an identical volume of saline. After four and twenty weeks of birth the animals were perfused intracardially with neutral formalin under deep anesthesia. Frontal sections of the whole cerebellum were cut serially at 5 micron. Every 10 th section was taken and stained with luxol fast blue and neutral red. The cell counts and thickness measurements were done at the level where nucleus dentatus first appeared and 50 micron before and after this level. In these 3 sections the purkinje cells of the right and left lobulus simplex and crus I were counted by a light microscope under x400 magnification. Thickness measurements of the molecular and granular layers were made under x100 magnification both in the superficial

and deep part of the folia. The cell density per mm and layer thicknesses of study and control animals were compared.

The purkinje cell density, but not cortical layer thicknesses, of 4 week study rats were significantly reduced when compared with their respective controls. No significant changes could be detected in the purkinje cell density in lobulus simplex between 20 week old study and control rats. But the cell density in crus I in the 20 week study group was significantly higher. However, the mean width of the cerebellar granular layer was significantly less.

On the basis of these evidences, it might be suggested that maternal treatment with diclofenac is not recommended because of the potential hazard to the central nervous system of the neonate.

KAYNAKLAR

- Abdel-Halim, M.S., Sjöquist, B., Anggard, E., Inhibition of prostaglandin synthesis in rat brain. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 43, 266-272, 1978.
- Abdel-Halim, M.S., and Anggard, E., Regional and species differences in endogenous prostaglandin biosynthesis by brain homogenates, *Prostaglandins*, 17(3), 411-418, 1979.
- Abramson, S.B., and Weissmann, G., The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Arthritis and Rheumatism*, 32(1), 1-9, 1989.
- Annau, Z., and Eccles, C., Prenatal exposure to environmental chemicals as a test system for neurotoxicology. In: Kolber A.R., Wong, T.K., Grant, L.D., DeWaskin, R.S., and Hughes, T.J., (Eds.), *In Vitro Toxicity Testing Of Environmental Agents. Part A: Survey of Test Systems*, New York, Plenum Press, 383-398, 1983.
- Aten, R.F., Luborsky, J.L., and Behrman, H.R., The prostaglandins Basic chemistry and action. In: Sciarra, J.J., Speroff, L., and Simpson, J.L., (Eds.), *Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia J.B. Lippincott Company, Vol. 5, Chapter 41, 1986.
- Baev, K.V., and Shismanskii, Yu.P., New concepts of cerebellar function in operative motor control and shaping of automatic motor behavior, *Neirofiziologiya*, 22(3), 415-421, 1990.
- Beausfils, M., Donsimoni, R., Uzan, S., Colau, J.C., Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy, *Lancet*, 1, 840-842, 1985.

- Bosisio, E., Galli, C., Galli, G., Nicosia, S., Spagnuolo, C., and Tosi, L.. Correlation between release of free arachidonic acid and prostaglandin formation in brain cortex and cerebellum, *Prostaglandins* ,11(5),773-781,1976.
- Boura, A.L.A., and Walters, W.A.W., Autacoids and the control of vascular tone in the human umbilical-placental circulation, *Placenta* ,12(5),453-477,1991.
- Brooks, P.M., Needs, C., Antirheumatic medication in pregnancy (letter), *Br. J. Rheumatology* ,24(4),382,1985.
- Brooks, P.M., and Day, R.I., Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences and similarities, *N. Engl. J. Med.*, 324(24), 1716-1725, 1991.
- Broxup, B., Neuropathology as a screen for neurotoxicity assessment, *J. Am. Coll. Toxicol*, 10(6),689-695,1991.
- Calabro, J.J., Ehrich, G.E., Symposium on diclofenac sodium and inflammatory disease-Introduction, *Am. J. Med.*, 80(supps. 4B) 1-3, 1986.
- Cantabrana, B., Fernandez, A., Baamonde, A., Andres-Trelles, F., and Hidalgo, A. Effects of some inhibitors of arachidonic acid metabolism in rat uterus in vitro, *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.*, 13(3),187-192,1991.
- Carp, H.J.A., Fein, A., and Nebel, L., Effect of diclofenac on implantation and embryonic development in the rat, *Europ. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 28,273-277,1988.
- Carpenter, M.B., Sutin, J., Human Neuroanatomy, 8th edition, Maryland, Williams & Wilkins, 1983.
- Catalano, M.A., Worldwide safety experience with diclofenac, *Am. J. Med.*, 80 (suppl. 4B),81-87,1986.

- Chiu, E.K.Y., and Richardson, J.S., Behavioral and neurochemical aspects of prostaglandins in brain function, *Gen. Pharmac.*, 16(3), 163-175, 1985.
- Clark, K.E., and Myatt, L., Prostaglandins and the reproductive cycle. In: Sciarra, J.J., Speroff, L., and Simpson, J.L., (Eds) *Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, Vol. 5, Chapter 42, 1991.
- Collins, E., and Turner, G., Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy, *Lancet*, 2, 335-337, 1975.
- Collins, E., and Turner, G., Aspirin during pregnancy (letter), *Lancet*, 2, 797-798, 1976.
- Collins, E., Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy, *Obstet. Gynecol.*, 58(5), suppl., 57S-62S, 1981.
- Corby, D.G., Aspirin in pregnancy: Maternal and fetal effects, *Pediatrics*, 62(suppl.), 930-937, 1978.
- Csaba, F.I., Sulyok, E., Ertl, T., Relationship of maternal treatment with indomethacin to persistence of fetal circulation syndrome, *Pediatrics*, 92(3), 484, 1978.
- Dahl, J.B., and Kehlet, H., Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain, *Br. J. Anaesthesia*, 66, 703-712, 1991.
- Day, R. O., Graham, G.G., Williams, K.M., and Brooks, P. M., Variability in response to NSAIDs, *Drugs*, 36, 643-651, 1988.
- De Brum-Fernandes, A.J., Guillemette, G., Borgeat, P., and Sirois, P., Specific binding sites for leukotrien B in guinea pig brain membranes, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 259(3), 1035-1042, 1991.

- Festing, M.F.W., Genetic factors in neurotoxicology and neuropharmacology: A critical evaluation of use of genetics as a research tool, *Experientia*, 47, 990-998, 1991.
- FitzGerald, G.A., Prostaglandins and related compounds. In: Wyngarden, J.B., Smith, L.H., and Bennett, J.C., (Eds.), *Cecil Textbook of Medicine*, 19th. edition, Philadelphia, W. B. Saunders, 1206-1212, 1992.
- Frederic, F., Hainaut, F., Thomassel, M., Guenet, J.L., Delhaye-Bouchaud, N., and Mariani, J., Cell counts of purkinje and inferior olivary neurons in the hyperspiny purkinje cells mutant mouse, *Europ. J. Neurosci.*, 4, 127-135, 1992.
- Galli, C., and Petroni, A., Eicosanoids and the central nervous system, *Upsala J. Med. Sci.*, 48 suppl., 133-144, 1990.
- Gerozissis, K., Saavedra, J.M., and Dray, F., Prostanoid profile in specific brain areas, pituitary and pineal gland of the male rat. Influence of experimental conditions, *Brain Research*, 279, 133-139, 1983.
- Ghodgaonkar, R.B., Dubin, N.H., Blake, D.A., King, T.M., 13,14-Dihydro-15-keto prostaglandin F₂. concentrations in human plasma and amniotic fluid, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 134, 265-269, 1979.
- Glance, D. G., Elder, M. G., and Myatt, L., The actions of prostaglandins and their interactions with angiotensin II in the isolated perfused human placental cotyledon, *Br. Obstet. Gynaecol.*, 93, 488-493, 1986.
- Goehlert, U.G., Ng Ying Kin, N.M.K., and Wolf, L.S., Biosynthesis of prostacyclin in rat cerebral microvessels and the

- choroid plexus , *J.Neurochemistry* , 36(3), 1192-1201, 1981.
- Goldin, E., Harel, S., Tomer, A., and Yavin, E., Arachidonic acid oxidation by brain and placenta preparations from normal and placental insufficient fetal rabbit , *J.Neurochemistry* 48, 695-701, 1987.
- Goldin, E., Harel, S., Tomer, A., and Yavin, E., Thromboxane and prostacyclin levels in fetal rabbit brain and placenta after intrauterine partial ischemic episodes , *J. Neurochemistry*, 54, 587-591, 1990.
- Graham, A.D.M., Placental physiology. In: Sciarra, J.J., Deep, R., Eschenbach, D.A., (Eds.), *Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, J.B.Lippincott Company, Vol. 3, Chapter 59, 1990.
- Guillaumin, S., Dahhaoui, M., and Caston, J., Cerebellum and memory An experimental study in the rat using a passive avoidance conditioning test, *Physiology and Behavior*, 49, 507-511, 1991
- Hartung, H.P., and Toyka, K.V., Leukotriene production by cultured astroglial cells, *Brain Research*, 435, 367-370, 1991.
- Harvey, R.J., and Napper, R.M.A., Quantitative study of granule and purkinje cells in the cerebellar cortex of the rat, *J. Comparative Neurology* , 274, 151-157, 1988.
- Hertting, G., and Seregi, A., Formation and function of eikozanoids in the central nervous system, *Annals N.Y.Acad.Sci.*, 559, 84-99, 1989.
- Hickok, D.E., Hollenbach, K.A., Reilley, S.F., and Nyberg, D.A., The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal antiinflammatory agents for preterm labor, *Am.J. Obstet.Gynecol.*, 160, 1525-1531, 1989.
- Holmes, S.W., and Horton, E.W., The nature and distribution of prostaglandins in the central nervous system of the dog,

Proceedings of the Physiological Society, 191(2), 134-135, 1967.

Hoppmann, R.A., Peden, J.G., and Ober, S.K., Central nervous system side effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Arch. Intern. Med.*, 151, 1309-1313, 1991.

Kantor, T.G., Use of diclofenac in analgesia, *Am. J. Med.*, 80(suppl 4B), 64-69, 1986.

Kaplan, S., Kökçü, A., Çiftçi, N., Rağbetli, M.Ç., Bilgiç, S., Bolat, Ü. Özcan, O., Gebe sıçanlara uygulanan diclofenac sodyumun göbek bağı uzunluğuna ve göbek bağı damar çapları üzerine etkisinin araştırılması, *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XVI. Ulusal Kongresi*, Sayfa 60, Kasım 1990.

Katcher, B.S., Rheumatoid Arthritis. In: Koda-Kimble, M.A., Katcher, B.S., and Young, C.Y., (Eds.), *Applied Therapeutics For Clinical Pharmacists*, 2nd edition, San Francisco, Applied Therapeutics Inc., 336-337, 1980.

Krstic, R.V., *Human Microscopic Anatomy*, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, 488-491, 1991.

Kökçü, A., Rağbetli, M.Ç., Kaplan, S., Çiftçi, N., Bilgiç, S., Gebe sıçanlara uygulanan diclofenac sodyumun fetal ve plasental ağırlık üzerine etkisinin araştırılması, *Türk Fizyolojik Bilimler Derneği XVI. Ulusal Kongresi*, Bildiri Özetleri, Sayfa 59, Kasım 1990.

Ku, E.C., Lee, W., Kothari, H.V., and Scholer, D.W., Effect of diclofenac sodium on the arachidonic acid cascade, *Am. J. Med.*, 80 (suppl. 4B), 18-23, 1986.

Kunievsky, B., and Yavin, E., Regulation of eikosanoid synthesis by whole fetal rat brain ex vivo, *Molecular and Chemical*

Neuropathology ,13,155-163,1990.

Larsson, K.S and Eriksson,M., Salicylate-induced fetal death and malformations in two mouse strains , **Acta Paediatr. Scand.** 55, 569-572,1966

Levin, D.L., Fixler, D.E.,Morris.F.C.and Tyson,J.,Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors, **J.Pediatrics**, 92(3),478-483,1978.

Levin,D.L.,Mills,L.J.,and Weinberg,A.G.,Hemodynamic,pulmonary vascular,and myocardial abnormalities secondary to pharmacologic constriction of the fetal ductus arteriosus, **Circulation** ,60(2),360-364,1979.

Levy,G.,Pharmacokinetics of fetal and neonatal exposure to drugs, **Obstet.Gynecol.** ,58(5(suppl.),9S-16S,1981.

Lewis,R.B.,and Schulman,J.D., Influence of acetylsalicylic of human gestation and labour, **Lancet** ,2,1159-1161,1973.

Lindgren, J. A., Hökfelt, T., Dahlen, S. E., Patrono, C.,and Samuelsson, B., Leukotriens in the rat central nervous system, **Proc.Natl.Acad.Sci.USA** ,81,6212-6216,1984.

Luna,L.G.,**Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology**,NewYork , McGraw-Hill.Inc., 1968

Manchester, D., Margolis,H.S.,and Sheldon, R.E., Possible association between maternal indomethacin therapy and primary pulmonary hypertension of the newborn, **Am. J. Obstet.Gynecol.** 126(4),467-469,1976.

McLaughlin, M.K.,Brennan,S.C.,and Chez,R.A.,Vasoconstrictive effects of prostaglandins in sheep placental circulations, **Am.J.Obstet.Gynecol.** ,130,408-413,1978.

- Moore, K.L., *The Developing Human*, 3rd edition, Philadelphia, W.B. Saunders, 1983.
- Moore, S.A., Yoder, E., Murphy, S., Duuton, G.R., and Spector, A.A., Astrocytes not neurons, produce decosaheptaenoic acid and arachidonic acid, *J. Neurochemistry*, 56, 518-52, 1991.
- Needs, C.J., and Brooks, P.M., Antirheumatic medication in pregnancy, *Br. J. Rheumatol.*, 24, 282-290, 1985
- Neubert, D., and Barrach, H.J., Effect of environmental agents on embryonic development and the applicability of in vitro techniques for teratological testing. In: Kolber, A.R., Wong, T.K., Grant, L.D., DeWaskin, R.S., and Hughes, T.J., (Eds.), *In Vitro Toxicity Testing Of Environmental Agents. Part B: Development of Risk Assessment Guidelines*, New York, Plenum Press, 147-172, 1983.
- O'Brien, W.M., Advers reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Am. J. Med*, 80(suppl. 4B), 70-80, 1986
- Ojeda, S.R., Urbanski, H.F., Junier, M.P., and Capdevila, J., The role of arachidonic acid and its metabolites in the release of neuropeptides, *Annals N.Y. Acad. Sci.*, 559, 192-207, 1989.
- Ornoy, A., and Altshuler, G., Maternal endotoxemia, fetal anomalies, and central nervous system damage: A rat model of a human problem, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124(2), 196-204, 1976.
- Parer, J.T., and Espinoza, M.I. Fetal Circulation. In: Sciarra, J.J. Depp, R., Eschenbach, D.A., (Eds.), *Gynecology and Obstetrics*, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, Vol. 3, Chapter 59, 1991.
- Parisi, V.M., and Walsh, S.W., Fetal vascular response to prostacyclin, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 160, 871-878, 1989a.
- Parisi, V.M., and Walsh, S.W., Fetoplacental vascular responses

- to prostacyclin after thromboxane-induced vasoconstriction, *Am.J.Obstet.Gynecol.* ,160,502-507,1989b.
- Paula-Barbosa,M.M., Andrade,J.P.,Gastedo,J.l., Azevedo, F.P., Camocess,I.,Volk,B.,and Tavares,M.A., Cell loss in the cerebellum and hippocampal formation of adult rats after long-term low-protein diet, *Exp.Neurol.* ,103,186-193,1989.
- Pellegrino, L. J. , Pellegrino, A. S., and Cushman, A. J. , **A Stereotaxic Atlas of the Rat Brain**, New York,Plenum Press,1979.
- Persaud,T.V.N.,and Moore,K.L.,Inhibitors of prostaglandin synthesis and fetal development , *Lancet* ,1,93,1974.
- Roubenoff,R.,Hoyt,J.,Petri,M.,Hochberg,M.C., and Hellmann,D.R Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility , *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 18(2),88-110,1988.
- Rousseaux,C.G.,and Blakley,P.M., Fetus.In: Haschek, W.M., and Rousseaux,C.G.,(Eds.) **Handbook of Toxicologic Pathology**, San Diego,Academic Prees Inc.,937-981,1991.
- Rubaltelli.F.F.,Chiozza, M.L., Zanardo, V.,and Cantrutti,F., Effect on neonate of maternal treatment with indomethacin, *J.Pediatr.*, 94(1),161,1979.
- Rudolph, A.M., The effects of nonsteroidal antiinflammatory compounds on fetal circulation and pulmonary function, *Obstet.Gynecol.* ,58(5) suppl., 638-675,1981.
- Rumack, C.M., Guggenheim, M.A., Rumack,B.H., Peterson, R.G., Johson, M.L., and Braithwaite, W.R., Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin, *Obstet.Gynecol.*, 58(5) suppl., 528-568, 1981.

Russel, J.G., Antirheumatic medication in pergnancy (letter),
Br. J Rheumatol. ,24(4),382,1985.

Russel, J.G., Antirheumatic medication in pergnancy (letter),
Br. J Rheumatol. ,25(2),229,1986.

Sallmann, A.R., The history of diclofenac, **Am. J. Med.**, 80(suppl.
4B), 29-33, 1986.

Samuelsson, B., Dahlen, S.E., Lindgren, J.A., Rouzer, C.A., and
Serhan, C.N., Leukotriens and lipokxins: Structures, bio-
synthesis, and biological effects, **Science** ,237,1171-1176,
1987.

Sarkar, A.K., Chakraborti, A., Saha, U.K., Bose, S.K., and Sengup-
ta, D., Effects of aspirin and paracetamol on ATPases of
human fetal brain: An in vitro study, **Indian J. Exp. Biol**
27, 802-804, 1989.

Schaad, N.C., Magistretti, P.J., and Schorderet, M., Prostanoids
and their role in cell-cell interactions in the central
nervous system, **Neurochem. Int.** ,18(3),303-322,1991.

Schmahmann, J.D., An emerging concept: The cerebellar cont-
ribution to higher function , **Arch. Neurol.** ,48,1178-1187,
1991.

Scholer, D.W., Ku, E.C., Boettcher, I., and Schweizer, A., Phar-
macology of diclofenac sodium, **Am. J. Med.** ,80(suppl.4B),34-
38,1986.

Shapiro, S., Monson, R.R., Kaufman, D.W., Siskind, V., Heinonen,
O.P., and Slone, D., Prenatal mortality and birth-weight in
relation to aspirin taken during pregnancy, **Lancet** ,
1,1375-1376,1976.

- Sharpe,G.L., Larsson,K.S., and Thalme,B., Studies on closure of the ductus arteriosus. XII. In utero effect of indomethacin and sodium salicylate in rats and rabbits, *Prostaglandins*, 9,585-590,1975.
- Sharpe,G.L., Krous,H., and Altshuler, G., Perinatal use of indomethacin, *Lancet*, 2,87,1977.
- Sibai,B.M., Mirro,r., Chesney,C.M., and Leffler,C., Low-Dose aspirin in pregnancy, *Obstet,Gynecol.* ,74(4),551-556,1989.
- Simon,L.S., and Mills,J.A., Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *N.Engl.J.Med.*, 302(21),1179-1185,1980.
- Skoutakis,V.A., Carter,C.A., Mickle,T.R., Smith,V.H., Arkin, C.R., Alissandratos, J., and Petty, D. E., Review of diclofenac and evaluation of its place in therapy as a nonsteroidal antiinflammatory agent , *Drug intelligence and Clinical Pharmacy*, 22,850-859,1988.
- Slone,D., Heinonen,O.P., Kaufman,D.W., Siskind,V., Monson,R.R. Shapiro,S., Aspirin and congenital malformations, *Lancet*, I,1373-1375,1976.
- Smeyne,R.J.,and Goldowitz, D., Development and death of external granular layer cells in the weaver mouse cerebellum: A quantitative study, *J.Neurosci*,9(5),1608-1620 1989.
- Smith, W.L., Dewitt, D.L., Shimokawa, T., Kraemer,S.A., and Meade, E.A., Molecular basis for the inhibition of prostanoïd biosynthesis by nonsteroidal antiinflammatory agents, *Stroke*, 21 (suppl. IV),24-28,1990.
- Spezia,F., Fournex,R., and Vannier,B., Action of allopurinol and aspirin on rat whole-embryo cultures, *Toxicology*, 72,239-250,1992.

- Stern, L., *In vivo* assessment of the teratogenic potential of drugs in humans, *Obstet. Gynecol.*, 58(5), 3-8, 1981.
- Stoltenburg-Didinger, G., Neurotoxicity: The effect of pre- and postnatal exposure to organic solvents on the development of the cerebellar cortex in the rat. In: Graumann, W., and Drukker, J.L., (Eds.), *Histo- and Cytochemistry as a Tool in Environmental Toxicology*, Stuttgart, Gustav Fischer Verlag, 227-234, 1991.
- Turner, G., and Collins, E., Fetal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy, *Lancet*, 2, 338-339, 1975.
- Uzan, S., Beaufelis, M., Breart, G., Bazin, B., Capitant, C., and Paris, J., Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial, *Lancet*, 337 (8755), 127-131, 1991.
- Vane, J.R., Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs, *Nature-New Biol.*, 231, 232-235, 1971.
- Vane, J.R., Flower, R.J., and Botting, R.M., History of aspirin and its Mechanism of action, *Stroke*, 21, (suppl. IV), 12-23, 1990.
- Walsh, S.W., Prostaglandins in pregnancy. In: Sciarra, J.J., Speroff, and Simpson, J.L., (Eds.), *Gynecology and Obstetrics* Philadelphia, J.B. Lippincott Company, Vol. 5, Chapter 43 1989.
- Warkany, J., and Tacacs, E., Experimental production of congenital malformations in rats by salicylate poisoning, *Am. J. Pathol.*, 35, 315-319, 1959.
- Weissmann, G., Voss hall, L.B., Bayer, C.A., and Dunham, P.B., Marine sponge aggregation: a model for effects of NSAIDs on the calcium movements of cell activation, *Semin.*

Arthritis Rheum., 15,42-53,1985.

Weissmann,G., Aspirin, Scientific American, 84-90,1991.

Werler,M.M., Mitchell,A.A., and Shapiro,S., The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects,N.Engl.J.Med.,321(24),1639-684, 1979.

Wolf,L.S., Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes,and other derivates of carbon-20 unsaturated fatty acids ,J.Neurochem., 38(1),1-14,1982.

Zuckerman, H., Reiss, U., and Rubinstein, I., Inhibition of human premature labor by indomethacin, Obstet. Gynecol., 44(6),787-792,1974.

Zuckner, J., International experience with diclofenac in rheumatoid arthritis, Am.J.Med., 80 (suppl.4B),39-42,1986.

ÖZGEÇMİŞ

1965 yılında Merzifon'da doğdum. İlk öğrenimimi Almanya'da , orta öğrenimimi Samsun'da , lise öğrenimimi İstanbul'da yaptım. 1988 yılında Gazi Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümünden mezun oldum. 1989 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'nün açmış olduğu yüksek lisans sınavını kazanarak Histoloji Embriyoloji Bilim Dalında yüksek lisans eğitimine başladım. Bir yıl sonra aynı enstitüde araştırma görevliliğine atandım. Halen bu görevi sürdürmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi