

5-HT7 RESEPTÖRLERİNİN ENFEKSİYONLA İNDÜKLENMİŞ ATEŞ PATOGENEZİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Uzm. Dr. Gonca FİDAN

Ağrı Asker Hastanesi

Ateş

- Çok hücreli organizmalar
 - patojen / yabancı, canlı / cansız maddelerin işgallerine karşı
 - savunmayla ilişkili yanıt
 - vücutlarının özısılarının yükselmesi durumu*
- Memelilerde hipotalamik ayar noktasının yükselmesi
- Vücudun sıcaklığını yeni ayarlanan seviyeye kadar artırması

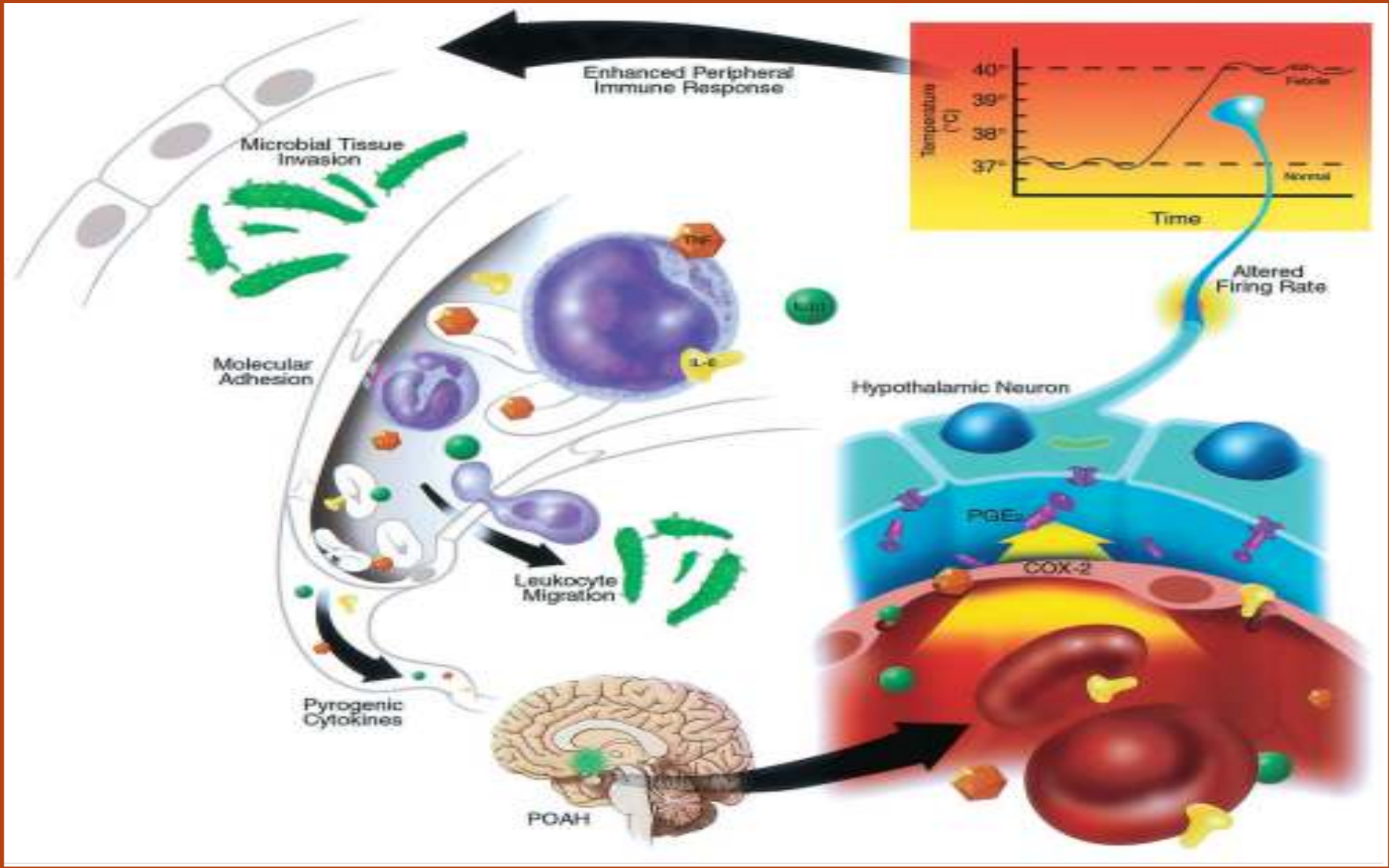
* IUPS Commission for Thermal Physiology, Glossary of terms for thermal physiology, Japanese J Physiol, 5, 245-280, 2001

Ekzojen ve Endojen Pirojenler

- Virüsler
- Bakteriler
- Endotoksin
- Eritrojenik toksin
- Enterotoksinler (S. Aureus)
- Toksik Şok Sendromu toksinleri
- Peptidoglikan
- Kapsül polisakkaritleri
- Tüberkülin
- Fungal antijenler
- Antijen antikor kompleksleri

- IL-1 (α , β)
- IL-6
- IL-8
- TNF (α , β)
- IFN (α , β , γ)
- MIP (Macrophage inflammatory protein α , β)
- CNTF (Ciliary neurotropic factor)
- Oncostatin M
- Cardiotropin-1

Ateş Patogenezi



Termoregölasyon ve 5-HT7

- 5-HT7 en son bulunan 5-HT alt tipi
- 5-HT7 reseptörleri ağrı ve termoregölasyonda etkili
- Bazı 5-HT nöronları intermediolateral cell column'da etkir; çevre ve hipotalamik ısı azalmasına bağıli aktivitesini artmaktadır¹
- Meduller raphe midline'in lateralinde lokalize serotonerjik nöronlar hafif ısı azalmalarındaki titreme yanıtının düzenler²

¹ Cano, G., Passerin, A.M., Schiltz, J.C., Card, J.P., Morrison, S.F., Sved, A.F., Anatomical substrates for the central control of sympathetic outflow to interscapular adipose tissue during cold exposure, *J Comp Neurol*, 460, 303–326, 2003

² Hoffman, J.M., Brown, J.W., Sirlin, E.A., Benoit, A.M., Gill, W.H., Harris, M.B., Darnall, R.A., Activation of 5-HT1A receptors in the paragigantocellularis lateralis decreases shivering during cooling in the conscious piglet, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293, 518-527, 2007

Termoregölasyon ve 5-HT7

- CBA/Lac farelere* ;
- LP-44 intraserebroventriküler (i.c.v.) ➔ (10.3, 20.5 ve 41.0 nmol)
- LP-44 intraperitoneal (i.p.) ➔ (1.0, 2.0 or 10.0 mg/kg)
- LP-44 (i.c.v.)' de hipotermi (+)
 - SB269970 (16.1 fmol, i.c.v) öntedavisi ile bu etki geri çevriliyor
- LP-44 (i.p.)' de hipotermi (-)



Hipotermi mekanizmasında periferdekinden daha çok santral 5-HT7 res.

* Naumenko V.S., On the role of brain 5-HT7 receptor in the mechanism of hypothermia: comparison with hypothermia mediated via 5-HT1A and 5-HT3 receptor, *Neuropharmacology*, 61, 1360-5, 2011

Amaç

Bu çalışma ile

- organizmanın oldukça karmaşık bir yapıya sahip ateş patogeneziini aydınlatmak
- Henüz araştırılmamış olan enfeksiyonla oluşturulmuş ateş yüksekliği olan modellerde 5-HT7'nin etkisini araştırmak

Gereç ve Yöntem

- GATA Enf. Hst. ve Kl. Mik. AD. ve Farmakoloji AD. Deney Hayvanları Lab.
- GATA Hayvan Deneyleri Etik Kurulu (22 Mart 2013 gün-ETİK KRL.:13/55)
- TÜBİTAK Araştırma Bilimsel Kurulu Başkanlığı (proje no:213S081)
- 52 tane, 270-310 gr, Sprague Dawley erkek rat
- 23°C'de, aydınlık-karanlık döngüsü (12:12 st)
- Yiyecek ve su istedikleri zaman

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adeti	T e k r a r sayısı	Kullanılan toplam hayvan sayısı/grup
Grup1:kontrol Grubu (ilaç kullanılmadı)	6 Adet	1	6 Adet
Grup 2: ateş modeli (LPS 50 µg/kg)	11 Adet	1	11 Adet
Grup 3: LP-44 (10 mg/kg)	6 Adet	1	6 Adet
Grup 4: ateş modeli +LP-44 (10 mg/kg)	8 Adet	1	8 Adet
Grup 5: ateş modeli + SB 269970 (10mg/kg) + LP-44 (10 mg/kg)	8 Adet	1	8 Adet
Grup 6: ateş modeli + LP-211(10mg/kg)	8 Adet	1	8 Adet
Grup 7: ateş modeli + SB 269970 (10mg/kg) + LP-211 (10 mg/kg)	5 Adet	1	5 Adet
TOPLAM	52 Adet	1	52 Adet

Gereç ve Yöntem

- İlaçlar ve ratların tartılması



Gereç ve Yöntem

➤ Termometre



Gereç ve Yöntem

➤ Ateş ölçümü



Gereç ve Yöntem

➤ İlaç uygulamaları



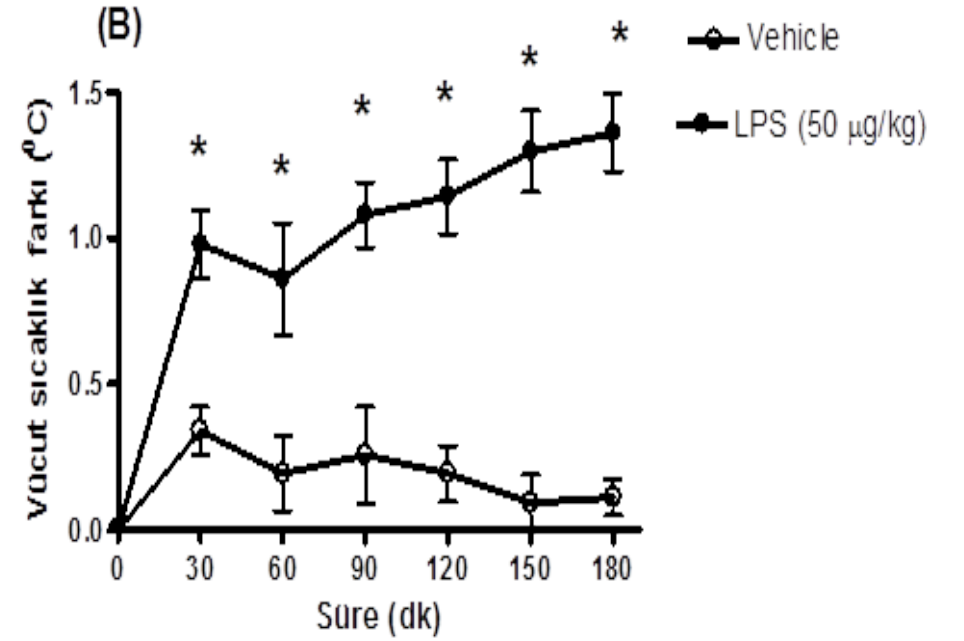
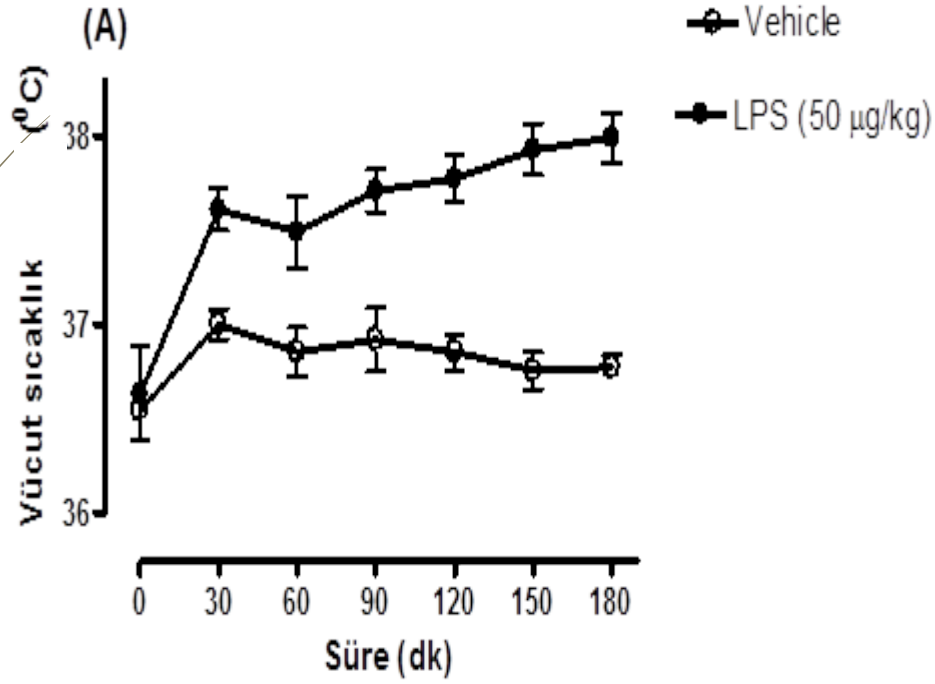
Gereç ve Yöntem

Verilerin değerlendirilmesi:

- 2 yönlü yada tek yönlü varyans analizi
- Gruplar arasında istatistik anlamlılık var ise post hoc Bonfferoni testi
- Analizler için Graph Pad Prism 4 programı
- Degerler ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir.
- Gruplar arasındaki farklılık $p < 0.05$ ise istatistik anlamlı

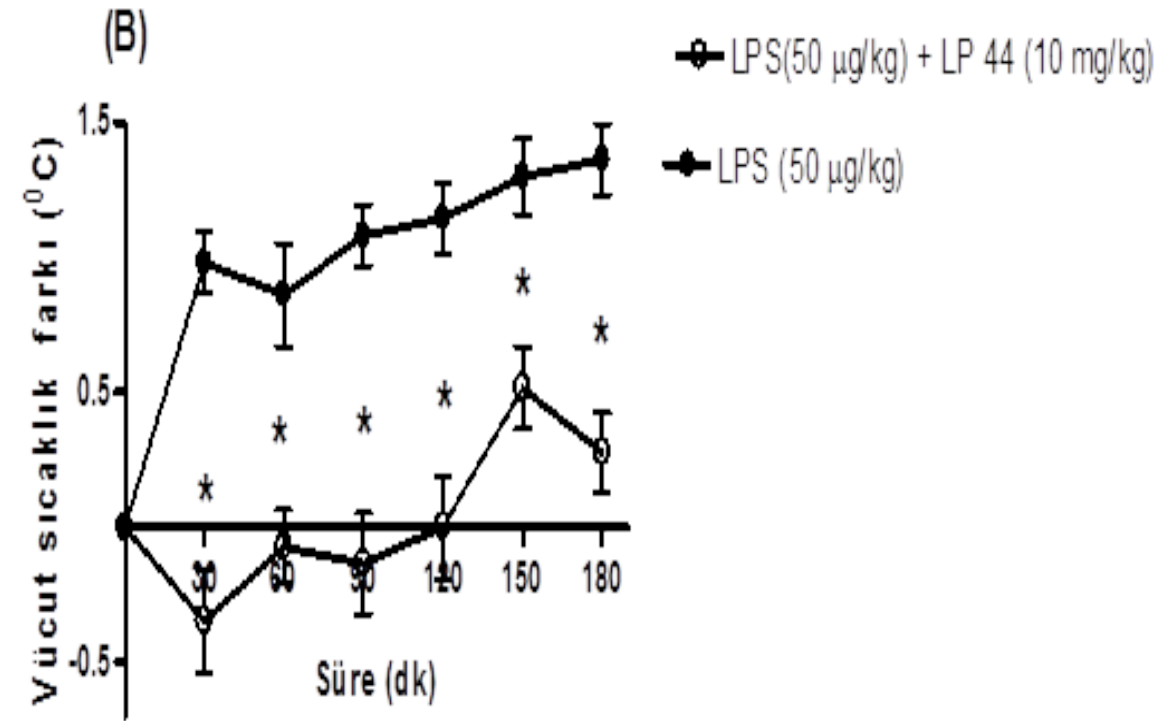
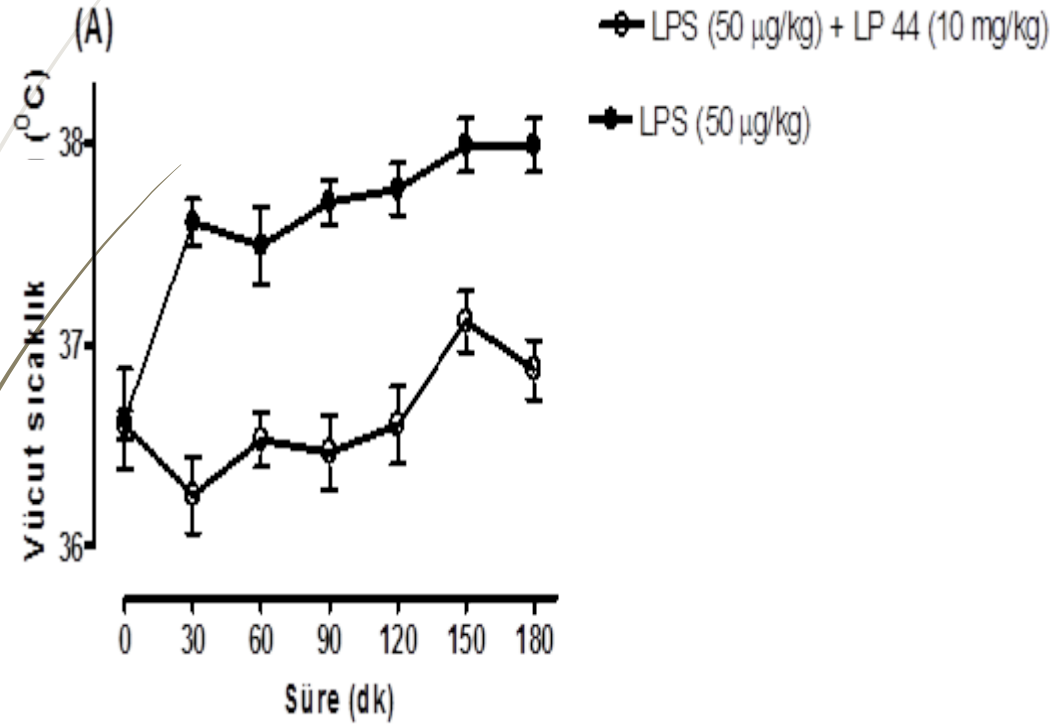
Bulgular

□ Kontrol grubu ve LPS



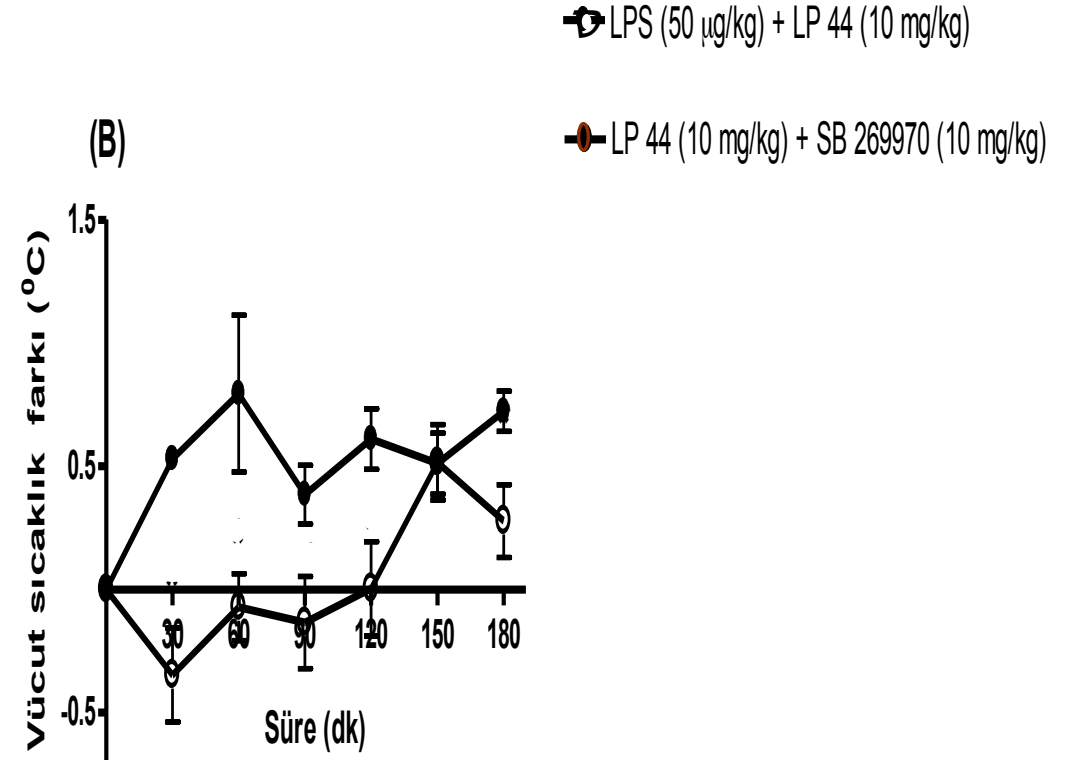
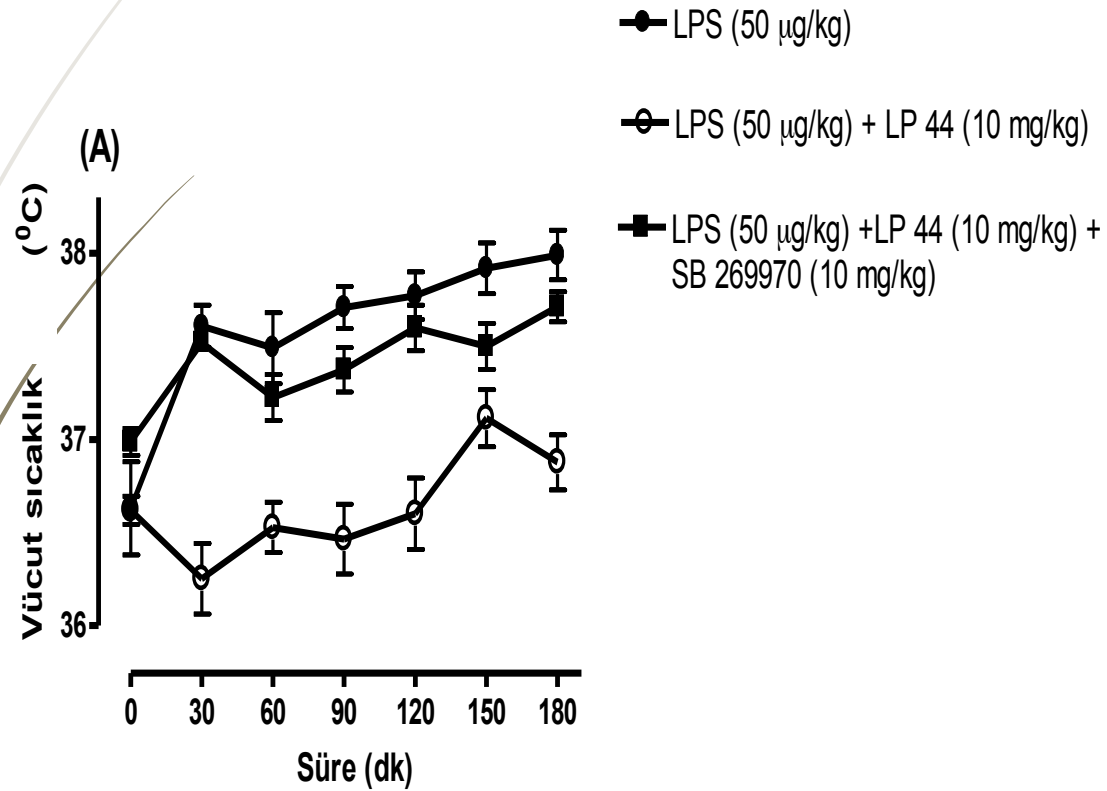
Bulgular

□ LP44'ün LPS ateşi üzerine etkisi



Bulgular

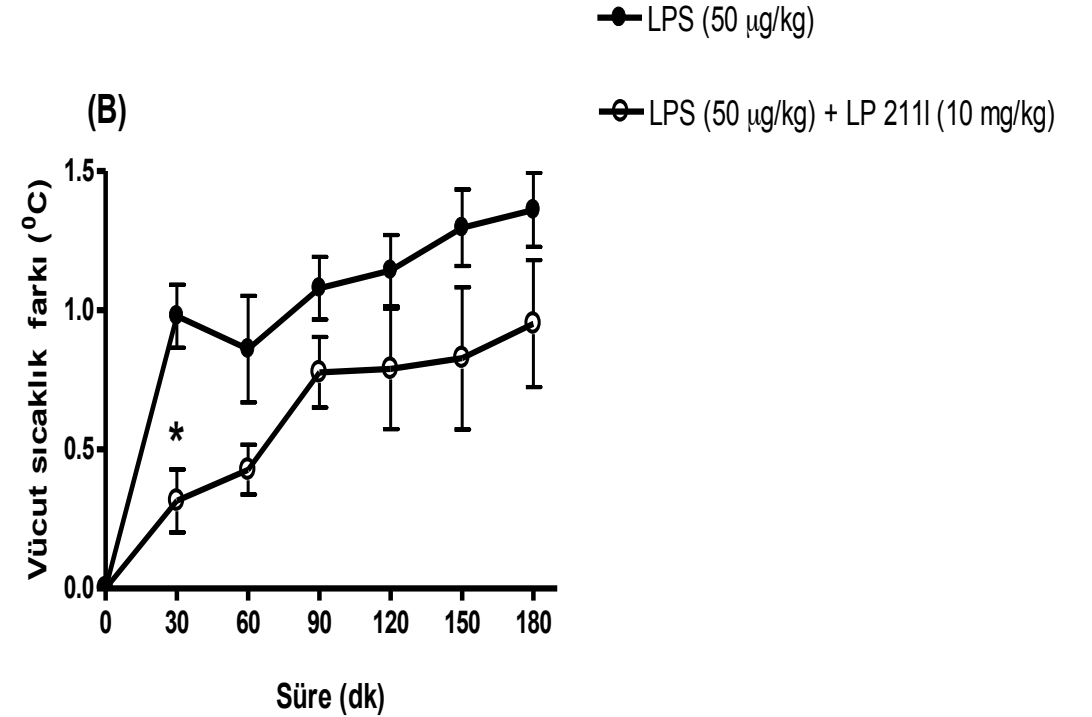
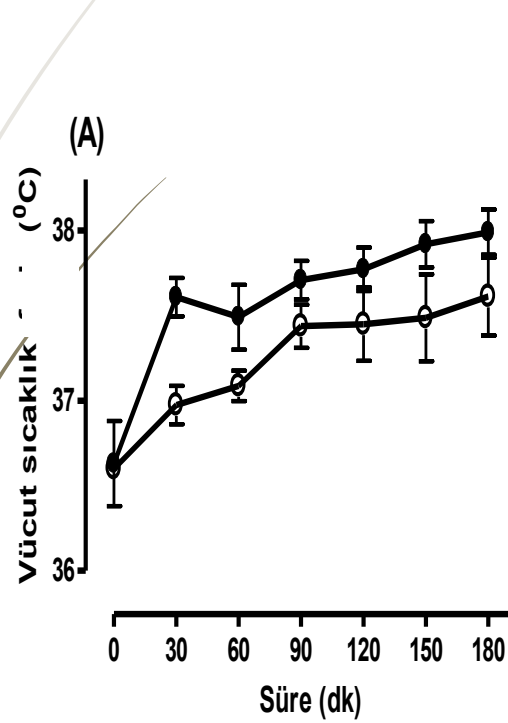
□ LP44'ün SB269970 ile antagonize edilmesi



Bulgular

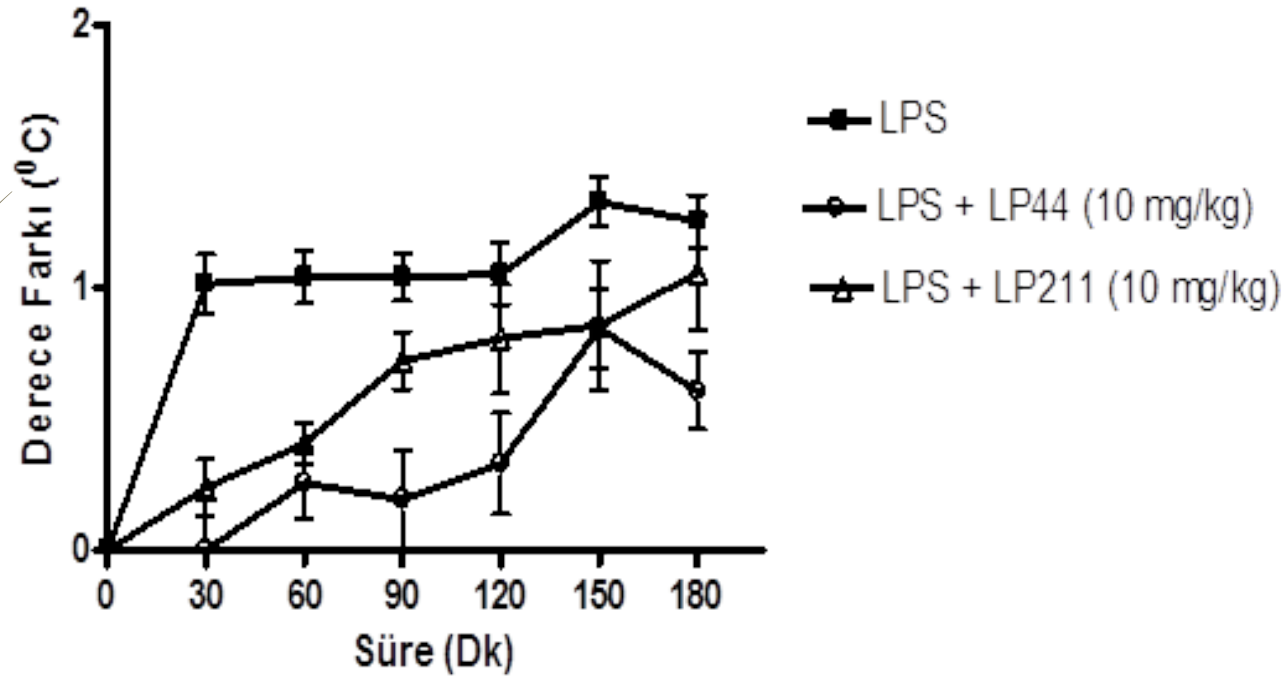
18

□ LP211'in LPS ateşi üzerine etkisi



Bulgular

- LP211 ve LP44 ateş üzerine etkilerinin karşılaştırılması



Tartışma

- Hayvan deneylerinde ateş modellerinde LPS sıklıkla tercih edilmekte
- Deneylere hep aynı zamanda başlanıldı (8.00-9.00 ö.ö)
- Deney sonuçlarının sirkadien ritimden etkilenmemesi için önemli
- Gruplar arasındaki bazal sıcaklık ortalamaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yok
- Ratlarda elde tutulmaya bağlı oluşan stres 'handling effect'e bağlı sıcaklık artışı görülmedi
- Standardizasyonun açısından önemli

Tartışma

- LP44 (10 mg/kg, i.p.) tek başına sıcaklık ortalamalarında değişiklik yapmadı
 - tek başına hipotermik değil
- LPS ile ateş olan grupta tüm zaman dilimlerinde LP44 rektal sıcaklıkları düşürdü
 - LP44 antipiretik etkinlięi ilk kez gösterildi
- Farklı dozlar?
- Selektif 5-HT7 antagonisti SB269970 ile LP44'ün antipiretik etkisi geri dönmedi
 - Doz yetersiz
 - SB269970 yarılanma ömrü kısa

Tartışma

- LP-211 ile LPS'nin oluşturduğu ateş cevabı düşük bulunsada
- LP-44 daha potent antipiretik etkiye sahip
- LP-211'in yarılanma ömrü daha mı kısa
- LP-211'in antipiretik etkisinin selektif 5-HT7 antagonisti SB269970 geri çevirmemiştir

Sonuç ve Öneriler

- İlk kez 5-HT7 res.in enfeksiyonla oluşturulmuş ateş üzerine antipiretik etkisi
- Bulduğumuz bu sonuçların farklı dozlardaki etkisini araştıran çalışmalar ?
- 5-HT7 etkisi serotonin deplesyonu yapılarak daha ayrıntılı araştıran çalışmalar ?
- 5-HT7 agonistleri yeni bir antipiretik grubunun başlangıç modeli olabilir mi?

Teşekkürler...