

T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ATEŞ VE HİPERTERMİNİN İNFANT RAT MODELİNDEKİ
OLASI SEREBRAL ETKİLERİ VE İLAÇLARIN BU
HASARDAKİ YERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. FEYZA İNCEKÖY GİRGİN

DANIŞMAN
PROF.DR.NİMET KABAKUŞ

ELAZIĞ-2006

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Özge Ardıçoğlu

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Denizmen Aygün

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Nimet Kabakuş

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Öğretim

Üyesi

Danışman

Uzmanlık Sınavı Juri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Yazar, bu çalışmanın gerçekleşmesine katkılarından dolayı, aşağıda adı geçen kişi ve kuruluşlara içtenlikle teşekkür eder.

Sayın Prof. Dr. Nimet KABAKUŞ başta olmak üzere, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyeleri, tez çalışmasının her aşamasında büyük destek vermişlerdir.

Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Doç. Dr. Bayram YILMAZ ve Fizyoloji Anabilim Dalı asistanları, hipertermi indüksiyon odacığının oluşturulması ve tezin deney aşamasına katkıda bulunmuşlardır.

Patoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Reşat ÖZERCAN, gerekli histopatolojik ve immünohistopatolojik değerlendirmeleri yapmıştır.

Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Sayın Yrd. Doç. Dr. Erhan AYGİN ve eşim Mustafa GİRGIN, tezin istatistiksel olarak değerlendirilmesine katkıda bulunmuşlardır.

TABLO LİSTESİ :

- 1. Tablo 1:** Grupların sağlam ve nekrotik nöron oranları ile bu değerlerin istatistiksel karşılaştırmalı sonuçları 47
- 2. Tablo 2:** Gruplardaki HSP 27 ve HSP 70 görülme oranları ile bu oranların istatistiksel karşılaştırmalı sonuçları 49
- 3. Tablo 3:** Gruplardaki apoptozis oranları ile bu değerlerin istatistiksel karşılaştırmalı sonuçları 51

ŞEKİL LİSTESİ :

1. **Şekil 1:** Hipertermi İndüksiyon Odacığı (HİO) 23
2. **Şekil 2:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki perivasküler ödem 33
3. **Şekil 3:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki yaygın ödem 33
4. **Şekil 4:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki nekrozun görünümü 34
5. **Şekil 5:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki HSP 27 (+) hücreler 34
6. **Şekil 6:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki HSP 70 (+) hücreler 35
7. **Şekil 7:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki apoptozis (+) hücreler 35
8. **Şekil 8:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebral korteks dokusundaki HSP 70 (+) hücreler 38
9. **Şekil 9:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebral korteks dokusundaki apoptotik hücreler 38
10. **Şekil 10:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat hipotalamus dokusundaki HSP 27 (+) hücreler 41
11. **Şekil 11:** 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat hipotalamus dokusundaki HSP 70 (+) hücreler 41
12. **Şekil 12:** Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki sağlam hücre sayıları 44

13. Şekil 13: Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki nekrotik hücre sayıları	44
14. Şekil 14: Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki HSP 27 oranları	45
15. Şekil 15: Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki HSP 70 oranları	45
16. Şekil 16: Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki apoptotik hücre oranları	46

KISALTMA LİSTESİ :

- 1. IL:** İnterlökin
- 2. KBB:** Kan beyin bariyeri
- 3. SKA:** Serebral kan akımı
- 4. SPB:** Serebral perfüzyon basıncı
- 5. OAB:** Ortalama arteriyel basınç
- 6. İKB:** İntrakraniyal basınç
- 7. HSP:** (Heat shock protein) Isı şok proteini
- 8. HIC:** Hipertermi indüksiyon odacığı “ Hyperthermia induction chamber”
- 9. HPLC:** High performance liquid chromatography
- 10. H&E:** Hematoksilen&Eozin Boyama

İÇİNDEKİLER :

1.Özet	1
2.Abstract	2
3.Giriş	4
3.1. Ateşin Tanımı	6
3.2. Ateş Patogenezi	7
3.3. Ateşe Bağlı Olarak Gelişen İskemik Değişiklikler	8
3.4. Tedavi Yöntemleri	15
3.4.1. Glukokortikoidler	15
3.4.2. Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar	18
3.4.2.1. Parasetamol	20
3.4.2.2. Diklofenak Potasyum	21
4. Materyal ve Metot	22
4.1. Deneyde Kullanılacak Hayvanların Seçimi	22
4.2. Hipertermi Oluşturulması	22
4.3. Deney Gruplarının Oluşturulması	24
4.4. Tedavi Uygulamaları	27
4.5. Deneyin Sonlandırılması	27
4.6. Elektrokimyasal Değerlendirme	28
4.7. Histopatolojik ve İmmunohistopatolojik Değerlendirme	28
4.8. Verilerin İstatistiksel Analizi	29
5. Bulgular	30
5.1. Ratların Davranışlarında Gözlenen Değişiklikler	30
5.2.Histopatolojik ve İmmunohistopatolojik Bulgular	30

6. Tartışma	53
7. Kaynaklar	60
8. Özgeçmiş	75

1.ÖZET

Hipertermi, beyin dahil tüm vücut sistemleri ve organlar üzerinde patolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Bu çalışmada eksojen yolla oluşturulan ateş (39 °C) ve hiperterminin (41 °C) olası nöronal etkileri ile bu hasardaki değişik tedavi yöntemlerinin etkileri, Wistar-Albino cinsi iki haftalık dişi infant ratlar kullanılarak araştırıldı. Olası nöronal hasar bulguları; serebral korteks, serebellum ve hipotalamustaki sağlam, nekrotik ve apoptotik hücreler ile aynı bölgelerdeki ısı şok proteinleri (*Heat shock protein*=HSP, HSP 27 ve HSP 70) araştırılarak değerlendirildi. Her iki ısı grubunda da değişik oranlarda konvülziyon (%25-37.5) ve 41 °C'lik grupta konvülziyon geçiren yavru ratların da üçünde (%33.3) ölüm oranları belirlendi. Hücresel seviyede; her iki ateş seviyesinde, beynin değişik bölgelerinde farklı nöronal hasarlar ile bu hasarlara karşı uygulanan tedavi yöntemlerinin değişik etkiler (etkisiz, olumlu ya da olumsuz) oluşturduğu belirlendi. Her üç nöral doku dikkate alındığında, elde edilen önemli sonuçlar arasında; (i) hipertermik hasarın tüm nöral dokuda her iki ateş grubunda nekrotik nöron sayısında anlamlı bir artışa neden olduğu (sırası ile $p=0.001$ ve $p=0.000$), (ii) 39 °C'lik hipertermi sonrasında diklofenak tedavisi ile sağlam hücre sayısında azalma ($p=0.02$), nekrotik hücre sayısında ise deksametazon ($p=0.02$) ve diklofenak ($p=0.005$) tedavisi ile artış olduğu, (iii) 41 °C'lik hipertermi grubunda nekrotik hücre sayısında ise deksametazon ve parasetamol tedavileri ile azalma olduğu ($p=0.000$), (iv) 39 °C'lik hipertermi grubunda tedavi yöntemlerinin apoptotik hücre sayısına herhangi bir etkisi olmadığı ($p>0.05$), görüldü. Elde ettiğimiz veriler; beynin farklı bölgelerindeki nöronal dokunun hipertermik sürece ve uygulanan medikasyonlara değişik hasar ve iyileşme yanıtları verdiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ateş, hipertermi, rat, beyin, nöron, hasar, tedavi.

1. SUMMARY

Probable Cerebral Effects of Fever and Hypethermia in Infant Rat Model and Investigation of Plays of Medicines in This Damage

Hyperthermia may cause pathological changes in all systems and organs including the brain. In this study, neural effects of exogenous fever (39 °C) and hyperthermia (41 °C) and efficacy of different treatment methods were studied in two week old infant female Wistar-Albino rats. Possible neuronal damage was evaluated by examining healthy, necrotic and apoptotic cells and heat shock proteins (*HSP*, *HSP 27* and *HSP 70*) in the cerebral cortex, cerebellum and hypothalamus. In both of the temperature groups, convulsion has been observed at different rates (25-37.5 %). Convulsion mortality rate of infant rats in group of 41 °C was observed to be 33.3 % (n=3/9). Cellular evaluation revealed neuronal damages in different parts of the brain at both of the temperature exposure levels and also, different criterion as ineffective, positive or negative were designated for the treatment methods applied against the observed damages. When all of the neural tissues are considered, followings observations appear to be the significant findings; (i) Hyperthermic damage causes a considerable increase in number of necrotic neurons in both of the temperature groups (with respect to order: $p=0.001$ and $p=0.000$), (ii) After 39 °C hyperthermia, a decrease in number of healthy cells by diclofenac treatment ($p=0.02$), an increase in number of necrotic cells by dexamethasone ($p=0.02$) and diclofenac ($p=0.005$) treatments are observed, (iii) In hyperthermic group of 41 °C, a decrease in number of necrotic cells by dexamethasone and acetaminophen treatments ($p=0.000$) were observed, (iv) In the hyperthermic group of 39 °C, all the treatments were ineffective in terms of the number of apoptotic cells ($p>0.05$) observed. In conclusion, results of

the present study show that area-dependent damages in neuronal tissues in the brain, and recovery responses to the treatment methods also differed.

Key words: Fever, hyperthermia, rat, brain, neuron, injury, treatment.

3.GİRİŞ

Ateş pediatrik pratikte en sık rastlanan hasta yakınması ve bulgusudur. 38.0 °C ile 38.4° C arasında hafif ateş, 38.5 – 39.0 °C arasında orta derecede ateş, 39 – 40 °C arasında yüksek ateş, 41 °C ve üzerinde ise çok yüksek ateş / hipertermiden söz edilir (1,2).

Çocuk beyni daha düşük ateş seviyelerinde bile başta nöbetler olmak üzere farklı patolojik süreçlere girebilmektedir (3,4). Çocuklarda yüksek ateşin ve bu arada hiperterminin beyin üzerindeki etkilerinin inceleneceği çalışmaların yapılma güçlüğünden dolayı, konu ile ilgili çalışmalar hayvan deneyleri ile sınırlı kalmaktadır. Bu konu ile ilgili ratlarda yapılmış, hipo ve hiperterminin beyin hasarına neden olabilen etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5-9).

Hipertermi, tüm vücut sistemleri ve organlar üzerinde değişikliklere yol açabilmektedir. Hiperterminin santral sinir sistemi üzerinde, öğrenme süreci ve hafıza ile ilgili bazı kayıplara yol açabildiği gösterilmiştir (10). Yaşamın erken döneminde gelişebilecek beyin hasarları bazı uyum ve davranış sorunlarının gelişimine (11) ve motor aktivite bozukluklarına yol açabilir (12). Hipertermik periyot boyunca hücrelerdeki planlı hücre ölümünde artış olduğu, tedaviye başlama zamanının ve hipertermide kalış süresinin bu durumu etkilediği gösterilmiştir (13,14). Hiperterminin apoptozisi artırdığı ve hipertermi süresince bu olayın artarak devam ettiği gösterilmiştir (13). Son zamanlarda yapılan çalışmalar, iskemiyi takiben görülen hücre ölümünün ısıya bağımlı olarak artış yada azalış gösterebileceğini ortaya koymaktadır (15).

Ortam ısısı yüksekliği ile bitkinlik hali, termojenik anhidroz, sıcak çarpması, ölüme kadar giden birçok klinik durumun ortaya çıktığı bilinmektedir. Bunlar arasında dış kaynaklı hipertermi sonucu gerçekleşen ölümlerin postmortem

incelemesinde beyin ödemi, beyin ve serebellumda kanama alanları, özellikle serebellum ve beyin korteksindeki nöronlarda ilerleyici dejenerasyon görülmektedir. Serebellumda oluşan değişiklikler gelişim bakımından beynin diğer kısımlarından daha hızlı oluşur ve daha belirgindir. Purkinje hücre sayısı azalır, geriye kalanlar da nekrotik görünümündedir (9,11). Endojen yol kullanılarak oluşturulan hiperterminin serebral etkilerinin araştırıldığı çalışmalar olmakla birlikte (9,15), eksojen olarak oluşturulan ateş ve hiperterminin olası serebral etkilerini araştıran çalışmalara literatürde rastlamadık. Bu çalışmada amacımız, eksojen yolla oluşturulacak ateş ve hiperterminin olası nöronal etkilerini saptamak ve bu hasarda değişik tedavi yöntemlerinin etkilerini araştırmak olacaktır.

3.1. ATEŞİN TANIMI

Ateş, aseptik ve septik uyarılarla tetiklenen fizyolojik bir cevap olup; hipotalamik termoregölasyon merkezinin ayar noktasının daha yüksek bir dereceye değiştirilmesi sonucunda ortaya çıkan vücut sıcaklığı artışı olarak tanımlanır (16,17). Vücut ısısı preoptik veya anterior hipotalamusta lokalize olan termosensitif nöronlar tarafından düzenlenir, deri ve kaslar içinde lokalize olan soğuk ve sıcak reseptörlerinin direkt nöral bağlantıları yolu ile iletilir (18). Bir hastalık işareti olarak bilinen ateş, enfeksiyon, enflamasyon, zedelenme ve tümörlerin genel bir belirtisidir (19). Ateş reaksiyonunun lökosit fonksiyonunu ve antikor üretimini arttırarak ve virüslerin üremesini engelleyerek organizmayı enfeksiyonlara karşı koruma işlevi de vardır (16). Bakterilerle enfekte edilen hayvanlarda antipiretikler yardımıyla ateşin düşürölmesini takiben mortalite artışı arasındaki ilişkiden bahsedilmektedir (20). Ateş, oksijen tüketimini ve karbondioksit oluşumunu arttırır. Sonuç olarak birçok organda olmak üzere, özellikle beyinde serebellum, singulat girus, korpus kallozum, talamus ve hipotalamusun metabolizmalarında artışa yol açar (21). Patolojik ve hipermetabolik süreçteki beyinde üretilen ek endojen pirojenler ateşi; ateş ise endojen pirojenleri arttırarak vücut ısısının sürekli olarak artmasına neden olur (22,23).

Santral sinir sistemi, özellikle hipotalamustan kaynaklanan ateşe ‘Santral Ateş’ denilmektedir. Santral sinir sisteminde kanama, iskemi, tümör, enfeksiyon, nörodejeneratif/nörometabolik hastalıklar santral ateş nedeni olabilir. Tanı konmadan önce ateşin nedeni olabilecek enfeksiyon, kollajen-vasküler ve malign hastalıklar araştırılmalıdır (24,25).

Ateş, kategorik olarak; 38.0 °C ile 38.4° C arası *hafif*, 38.5 – 39.0 °C arası *orta*, 39.0 – 40.0 °C arası *yüksek* ve 41 °C ve üzeri ise *çok yüksek ateş / hipertermi* olarak tanımlanmaktadır (1).

3.2.ATEŞİN PATOGENEZİ

Günlük ve aylık sıklık değişiklikler olabilmekle birlikte vücut ısısı normal sınırlar içerisinde korunmaktadır (17,18). Ateşe yol açan etkenler pirojenler olarak isimlendirilir. Pirojenler eksojen veya endojen kaynaklı olabilirler. Eksojen pirojenler genellikle organizmaya dışarıdan giren bakteri, virüs, mantar gibi mikroorganizmalar, bunların toksinleri veya ürünleri, immun reaksiyonlar, hormonal (androjenik steroidler gibi), ilaç tedavisi ve sentetik polinükleotidlerdir Bu pirojenik ajanlar; monosit, makrofaj, endotel hücresi ve astrositleri uyarak endojen pirojenler olarak adlandırılan sitokinlerin salınımına neden olur. Başlıca endojen pirojenler; interleokinler (IL-1, IL-6, IL-11), interferonlar (alfa, beta, gama), tümör nekrozis faktör, leukemia inhibitör faktör, silier nörotropik faktör'dür (26).

Vücut sıcaklığının fizyolojik sınırlar içinde tutulmasını sağlayan merkez, ön hipotalamusta preoptik bölgede yer alan termosensitif nöronlardır (16,19,26,27). Bu nöronlar vücut ısına ve hipotalamustaki çok küçük değişikliklere duyarlı olup deri ve spinal termoreseptörlerden yoğun somatosensorial girdiler alır (27). Termoregülatuar cevabın otonomik regülasyonunda ön hipotalamus preoptik bölgesi dominant rol oynarken; posterior hipotalamus davranışın korunmasına aracılık eder. Preoptik bölgedeki termosensitif nöronların ısı üretimini baskılama ve ısı kaybını artırma fonksiyonları, endojen pirojenler ve diğer ateş mediatörleri tarafından baskılanarak; ateş yanıtının oluşması sağlanır. Bu olay, tüm termoregülatuar mekanizmaların 'ısı ayar noktası'nı yükseltir; ayrıca

vazokonstriksiyon ve titreme gibi soğuga karşı koruyucu mekanizmaları da aktive eder. Pirojen konsantrasyonu düştüğü zaman ayar noktası ısısı normale geri döner, bu durum deriden ısı kaybının artmasına neden olan vazodilatasyon ve terlemeyi tetikler (17). Endojen pirojenler hipotalamusta, hedef hücre sitoplazmik membrandaki arazidonik asitten prostoglandin E2 sentezini arttırarak; nöronların ateşleme aktivitelerinde değişiklikler yapar; ayar noktasını arttırarak ateşe sebep olurlar (16,19,26). Endojen pirojenlerin cAMP ve monoaminler gibi diğer aracı maddelerle ateş yanıtının oluşmasına neden olduğu gösterilmiştir. Vücutta fizyolojik termoregülasyon üst noktası olan 41.1 ° C (106 ° F) ile sınırlandırılmıştır. Nitrik oksit yolunun stres bağımlı ateş modülasyonunda vücut ısını düşürerek rol oynadığı gösterilmiştir (28).

Ateş yanıtının oluşmasına, santral sinir sisteminde iskemi-infarkt-inflamasyon patogenezeine neden olabilen her sürecin de katkısı bulunabilir. Bu süreç, glial aktivite ve bu arada glial sitokin üretimi ile başlatılır. Ortaya çıkan sitokinler komşuluk, lenf ve kan yoluyla ön hipotalamusa ulaşarak febril yanıtı oluşturan reaksiyonları başlatırlar. Beyinde termoregülatuar fonksiyonları olabilen değişik beyin bölgeleri üzerinde (lateral serebellum, singulat girus, korpus kallozum gibi) halen çalışmalar sürmektedir (29). Ateş, oksijen tüketimi ve karbondioksit üretimindeki artışa ve bunların sonucunda da kardiyak çıktının artışına neden olur. Altı ay- beş yaş arası yaş grubundaki çocuklar ateşe bağı febril konvülziyonlar açısından risk altındadır (18).

3.3. ATEŞE BAĞLI OLARAK GELİŞEN İSKEMİK DEĞİŞİKLİKLER

Hipertermiye bağı olarak gelişen ısı stresi sonucunda, hücresel düzeyde derin hasar gelişir. Bu hasar sonucunda kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenliği bozulur;

sonuçta beyin ödemi ve beynin birçok bölgesindeki hücrelerde hasar meydana gelir (30,36). Bununla birlikte hipertermiye bağlı gelişen hücre hasarı ile ilgili bilgiler henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (37-39). Hiperterminin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği (40-42) ve apoptozisi artırdığı gösterilmiştir (43,44).

Hipertermik hasarın nöronal zedelenmeyi, ödem ve konjesyon oluşumu ve damar yapısının bozulması, perivasküler alanlarda kanamaların ortaya çıkması ve yeterli kan akımının sağlanamaması sonucu gelişen iskemik süreç üzerinden yaptığı gösterilmiştir (31,34,35,36). Serebral iskemi, beyne giden kan akımının kesilmesi veya azalmasına bağlı olarak, kullanılan enerji kaynaklarının kesilmesi sonucunda nöronlarda dejenerasyonla sonuçlanan bir olaydır (45). İnsan beyni, istirahat esnasında solunan oksijenin % 20'sine, kardiyak debinin % 15'ine ve açlıktaki karaciğerden çıkan glikoz miktarının tamamına gereksinim gösterir. Normal şartlarda serebral korteksin oksijen gereksinimi, gri cevherde yaklaşık 6 ml/100 gr/dakika ve beyaz cevherde ise 2 ml/100 gr/dakika'dır. Glikoz kullanım miktarı ise 4.5-7 mg/100 gr/dakika arasında değişmektedir. Serebral kan akımı (SKA), istirahatte 50 ml/100 gr/ dakika civarındadır (45). Beyin dokusu için gerekli olan oksijen ve glikoz miktarı yüksek bir perfüzyon sonucunda elde edilir. Serebral perfüzyon, sistemik ve lokal metabolik koşullarla bağlantılı olarak, nörojenik ve kimyasal faktörlerin etkisi altındadır. Fokal SKA, metabolizma ile de yakından ilgilidir. Serebral perfüzyon basıncı (SPB)'ni etkileyen faktörler; ısı, pH , pO₂ , pCO₂ , hematokrit düzeyi, kortikal bölge aktivasyonu ve otonom sinir sistemidir (45). SPB, serebral vasküler yatağa kan pompalanmasını sağlayan faktördür ve bu basıncı oluşturan; ortalama arteriyel basınç (OAB) ve intrakraniyal basınç (İKB) arasındaki farktır (46).

İskemi, etiolojisine bağlı olarak fokal ve global iskemi olmak üzere iki şekilde ortaya çıkabilir. Fokal iskemi, klinikte tipik olarak intrakraniyal bir arterin

embolik oklüzyonuna bağlı olarak oluşur. Global iskemi ise kardiyak arrest sonucunda karşımıza çıkan iskemidir. Fokal iskemi global iskemiden ayıran 2 özelliği vardır (47,48): Global iskemisi olan hastalarda, iskemi esnasında SKA yoktur; fokal iskemide ise rezidüel kan akımı, kollateral dolaşımlar sayesinde çok düşük düzeyde de olsa devam etmektedir. Fokal iskemideki devam eden bu perfüzyon sayesinde metabolik aktivite, düşük düzeylerde de olsa devam etmektedir. Bu durum membranın bütünlüğünün devamını sağlayarak, kalıcı nöronal hasar gelişimini önleyebilir (49,50). Fokal iskemik lezyon, santral fokus ve perifokal alan olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Santral fokus, en ağır lezyonun olduğu, dakikalar içinde, geri dönüşümü olmayan hasarlanmanın geliştiği bölgedir. Perifokal alan ise iskeminin olduğu bölgeyi çevreler ve değişik derecelerde hasarlı bölgeleri içerir. Kan akımı yeniden sağlandığında veya sitoprotektif özelliği olan ilaçlar kullanıldığında, perifokal alan hasarlanmaya karşı korunabilir. Perifokal alan, elektriksel olarak sessiz olan fakat yapısı itibariyle henüz bozulmamış olan bölgedir. SKA'nın % 40-50'nin altında olması dokuların tehlike altında olduğunu gösterir (49). SKA 16-18 ml/100 gr/dakika'nın altına düştüğünde spontan ve uyarılmış elektriksel aktivitenin durduğu gösterilmiştir. Bu düzeydeki SKA, nöronal fonksiyonel aktivitenin kaybı açısından eşik değerdir (51).

İskemi, hücreler için yeterli enerji kaynağının olmaması sonucunda anaerobik glikolizi uyarır. Bu enerji eksikliğine bağlı olarak da intrasellüler ve ekstrasellüler asidoz tablosu ortaya çıkar. Hipoksiye bağlı olarak glikoliz sonucunda ortaya çıkan pürüvat, laktata dönüşür. 1 molekül glikozdan anaerobik metabolizma sonucunda, 2 molekül laktat ve hidrojen iyonu açığa çıkar. İskemiye bağlı olarak 2-3 dakika sonra beyin dokusunda laktat düzeyinin maksimal seviyeye ulaştığı görülür. Dokudaki

laktat düzeyinin 16-20 mikromol/gr. veya daha yüksek seviyelere çıkması, direkt nöron hasarına yol açar (52).

Normal şartlar altında, hücre membranında yerleşik iyonik pompalar sayesinde, hücre içinde potasyum iyonunun, hücre dışında ise sodyum, kalsiyum ve klor iyonlarının yüksek konsantrasyonlarda bulunmaları sağlanır. ATP yetmezliğinde ise iyonik pompalar fonksiyonlarını yapamazlar; konsantrasyon farkına bağlı olarak potasyum iyonları hızla hücre dışına çıkar; sodyum, kalsiyum ve klor iyonları ise hücre içine girer. İyonlar arasındaki bu değişiklikler membran depolarizasyonu ile sonuçlanır. Sodyum ve klor iyonları ile birlikte osmotik olarak su da hücre içine girer ve beyin ödeminin birinci dönemi olan sitotoksik ödem oluşturur (53,54). İskemiye bağlı biriken metabolitlerin oluşturduğu vasküler permeabilite artışı; protein, sodyum iyonları ve suyun da sızmasına neden olur. 12-48 saat sonra maksimal seviyeye ulaşan bu durum, iskemik beyin ödeminin ikinci dönemidir ve vazojenik ödem olarak adlandırılır (55-57). Sodyum kanallarının aktivasyonu ile nöronal depolarizasyon oluşur ve bu presinaptik sinir terminaline gelerek, voltaj duyarlı N tipi kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. Kalsiyum iyonlarının girmesine izin verilir. Bunun sonucunda merkezi sinir sisteminden özellikle eksitator bir aminoasit olan glutamat'ın salınması tetiklenir (58-61).

Nörotransmitterlerin postsinaptik membrandaki etkileri, postsinaptik membrandaki reseptörün yapısına bağlı olarak ortaya çıkar. Reseptör aktive olduğunda, bir iyon kanalı ile bağlantısı varsa bu kanalı da aktive eder. Sodyum ve kalsiyum iyonlarına karşı geçirgenliği artarsa postsinaptik membran eksite olur. Potasyum ve klor gibi iyonlara karşı geçirgenlik arttığında ise inhibisyon ortaya çıkar. Beynin eksitasyon için baskın olan mekanizmaları, glutamat reseptörleri tarafından kontrol edilen iyon kanallarıdır (58,59). Glutamat'ın postsinaptik

membranda bulunan reseptörleri aktive olduğunda; sodyum, potasyum ve hidrojen iyonlarına geçirgen olan kanallar açılır. Sonuç olarak da sodyumun hücre içine girmesi depolarizasyona yol açar. Glutamat'ın reseptörlerine bağlanması ile ortaya çıkan diğer bir olay, normalde magnezyum iyonları ile bloke halde bulunan kalsiyum iyon kanallarının açılmasıdır. Membran depolarize olduğunda voltaj duyarlı olan bu blokaj ortadan kalkar (49). Kalsiyum girişini sağlayan diğer bir yol elektrojenik sodyum/kalsiyum iyon pompasıdır. Bu pompa normal zamanda 3 sodyum iyonunu hücre içine pompalarken, 1 kalsiyum iyonunu hücre dışına pompalar. Hücre içi ve dışı arasındaki sodyum iyonu gradientinin azalması veya membran depolarizasyonu olması, bu pompanın ters yönde çalışmasına neden olur. Sonuç olarak da kalsiyum iyonları hücre içine girer. Postsinaptik membranda bulunan voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının da membran depolarizasyonuna bağlı olarak açılması kalsiyumun hücre içine girmesine neden olur (58-61). Kalsiyumun negatif gruplara bağlanması, hidrojen iyonunun bağlanması gibidir. Kalsiyum ve hidrojen iyonları aynı tampon yerine tutunmak üzere yarışabilirler. Bu nedenle asidoz durumunda, kalsiyum iyonlarının bazı bağlanma yerlerinden ayrılması sonucunda, hücre içi kalsiyum düzeyi artabilir. Kalsiyum iyonlarının endoplazmik retikulum ve diğer organellerin içine alınması ATP'ye ihtiyaç gösterir. Endoplazmik retikulum membranında bulunan ATPaz'ın fonksiyon yapamaması da intrasellüler kalsiyum iyonu düzeyini artırır. Normalde mitokondri kalsiyum iyonlarını fazla miktarda almaz. Fakat, intrasellüler kalsiyum iyon konsantrasyonunun artması sonucu mitokondride fazla miktarlarda kalsiyum depolanabilir. Çok düşük oksijen basınçlarında ve düşük ATP konsantrasyonlarında mitokondri kalsiyum iyonlarını alamaz duruma gelir ve intrasellüler kalsiyum iyonu düzeyi çok yüksek seviyelere çıkabilir (60). İntrasellüler kalsiyum düzeyinin artması, membran geçirgenliğini klor, potasyum ve diğer

iyonlara karşı da artıracığından, bu durum çok önemlidir. İyonlara karşı artmış permeabilite, iyon dengesini tamamen bozacaktır (60).

Kalsiyum iyon miktarındaki artış, hücre ölümüyle sonuçlanacak bir dizi istenmeyen olayın tetiklenmesine neden olur (60-63). Kalsiyum iyon miktarındaki artış; lipaz, proteaz ve endonükleazların aşırı aktivasyonuna yol açar (64).

Apoptozis, nekroz'dan farklı olarak, hücre ölümünün yaygın bir formudur. Patofizyolojik durumlara bağlı olarak görülür. Gelişmekte olan beyinde görülmesi normal olan bir durumdur (65) ve nöronların olgunlaşmış sinir sistemine geçiş için uğradığı nörogenez olayında yer alan bir süreçtir (66). Apoptozis aynı zamanda nörodejeneratif, myeloplastik ve iskemik sinir sistemi hastalıklarında da önemli rol oynar (67-72). Serebral iskemiye bağlı olarak yapılan değerlendirmelerde apoptozisin önemli rol oynadığı belirtilmiştir (73).

Isı şok proteinleri (HSP), hipertermi de dahil olmak üzere, birçok stres durumunda üretimi artan proteinlerdir (74). Sıcak stresine bağlı olarak apoptozis uyarılan hücrelerden HSP 70 yapımı artar (75). Bu proteinler, sellüler hasarın onarımı ve hücre yenilenmesini sağlar (76-79). Birçok HSP aynı zamanda hasara uğramamış normal hücrelerden de salgınır ve bu proteinler; proteinlerin katlanması, açılması, translokasyonu gibi birçok hayati fonksiyonu üstlenirler (80-82). Strese bağlı olarak üretimi artan ana grup HSP 70'tir (82). HSP ile ilgili ilk incelemeler 1962 yılında yapılmaya başlanmıştır (83). 1975 yılında HSP üretiminin ısı stresine bağlı olarak artış gösterebileceği ilk kez bildirilmiştir (84). Erken dönemde yapılan bu ve diğer çalışmalar, şaperon olarak da adlandırılan HSP üretimi sayesinde bu proteinlerin, hücrelerin oluşan değişik koşullara adaptasyon yeteneğinde artış sağladığı görüşünü ortaya koymuştur (85). HSP, birçok hücrede yapılabilen çok iyi korunmuş proteinlerdir. Normalde de hücrelerde çok düşük veya saptanamayan

seviyelerde bulunabilirler. Fakat metabolik bir hasarı takiben fazla miktarda üretilirler. Aminoasit sıralaması ve moleküler ağırlıklarına göre 5 ana gruba ayrılmışlardır. Molekül ağırlıklarına göre 100-110 kDa, 83-90 kDa, 66-78 kDa, 60-65 kDa, 15-30 kDa olarak ayrılmışlardır. Buna göre HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60 ve HSP 20 olarak adlandırılırlar (86). Bunlardan iki grup hasar sonrasında yüksek miktarlarda üretilmeleri ve hücre onarımındaki fonksiyonları nedeniyle önemlidir. HSP 70, 70 kDa ailesinin üretimi yüksek miktarda artırılabilen bir üyesidir. Memelilerin beyin de dahil olmak üzere birçok dokusunda çok düşük veya saptanamayan düzeylerde bulunur. HSP 27, alfa-kristalin bağımlı düşük molekül ağırlıklı (15-30 kDa) HSP ailesinin bir üyesidir (87). Kas ve sinir dokuları da dahil olmak üzere birçok memeli dokusunda çok düşük miktarda bulunur. Normalde serebral korteksteği düzeyi saptanamaz, fakat beyin sapı, spinal kordun motor ve duyu nöronlarında ve onların periferdeki distal uçlarında bol miktarda bulunurlar (88). HSP'lerin normal ve indüklebilir üretimleri, gelişimsel, çevresel ve patofizyolojik etmenlere bağılı olarak düzenlenir (89). HSP 27 ve HSP 70 beyin korteksinden salgılanan ve her ikisi de çeşitli stres faktörlerine bağılı olarak yapımı arttırılan onarıcı proteinlerdir. Etkilendikleri stres faktörleri status epilepticus (90-92), iskemi (93), hipertermi (94), sinir hasarı (94,95) ve psikolojik stresler (96) gelir. Bu iki proteinin üretimi aynı zamanda santral sinir sisteminin gelişimine bağılı olarak da düzenlenir (97,98). Çeşitli fiziksel faktörler ve yaşlanma ile üretim artmaktadır.

Isı şok proteinlerinin üretimindeki artış, 15 dakika süre ile vücut ısıları 42,0-42,5 ° C arasına yükselen hayvanların, alınan dokularındaki hücrelere uygulanan boyama yöntemi ile gösterilmiştir (99,100). HSP 70 üretimindeki artış, hipertermiyi takiben 1,5 saat sonra nöral dokularda (retina, serebral hemisfer, serebellum, beyin sapı) saptanmış ve bu yüksek düzeyin 24 saat boyunca devam ettiğı gösterilmiştir

(90,101). Ratlarda yapılan araştırmalarda, hipertermiyi takiben yükselen HSP 70 seviyesinin, pre ve post-sinaptik elementler, post-sinaptik dansite gibi faktörlerin etkisiyle, özellikle de ön beyin bölgeleri ve serebellumda gözlendiği belirtilmiştir (102). Bu bulgular, HSP 70'in olası rolünün, ısı şokunu takiben sinaptik proteinlerin üretimini ve onarımını sağlamak olduğunu düşündürmektedir (102). HSP 27 üretimindeki artış ise hipertermiyi takiben rat ön beyin bölgeleri ve hipokampusunda gösterilmiştir (103,104). Hipertermik hasar sonrasındaki 24 saat boyunca serebral korteks, hipokampus, hipotalamus, serebellum ve beyin sapındaki nöron ve glial hücrelerin her ikisinde de HSP 27 artışı gösterilmiştir (103).

3.4. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

3.4.1. GLUKOKORTİKÖİDLER

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler. İltihap olayı hangi etkene (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradiasyon gibi) bağlı olursa olsun, inhibe edilir. İltihabın ortak makroskobik özelliklerini oluşturan belirtiler (*tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa* yani sırasıyla ödem, kızarıklık, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon kısıtlanması) bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. İltihabın erken histolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyonu, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiyapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinliğin artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nedbeleşme gibi) inhibe ederler. Antijen-antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu başlatılan alerjik iltihap olayı da glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

Glukokortikoidlerin antienflamatuvar etkileri değişik mekanizmalar üzerinden yürür (105). Akut iltihap oluşmasında nötrofil lökositlerin ve monositik makrofajların iltihap alanında salgılanan kemotaktik faktörlerin etkisi altında oraya migrasyonu önemli rol oynar. İltihap olayı sırasında aktive edilen nötrofil lökositler ve diğer hücrelerin kandan dokuya geçmesi için önce, postkapiller venüllerin çeperine yapışmaları gerekir. Bunun için lökosit yüzeyindeki bağlayıcı integrin moleküllerinin ve endotel hücre yüzeyindeki selektin moleküllerinin upregülasyonu gerekir. Glukokortikoidler, selektin upregülasyonunu önler; migrasyonu kısmen bu nedenle ve kısmen de kemotaktik faktörlerin sentez ve salıverilmesini azaltarak önlerler. Önemli bir iltihap mediyatörü olan ve nötrofil ve eozinofil lökositler, monositler, trombositler ve diğer hücreler tarafından salıverilen ve çeşitli iltihap etkenlerinin etkisini artıran trombosit aktive edici faktör'ün hem salıverilmesini, hem de efektör hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederler. İltihap alanında iltihap hücreleri, fibrin ve diğer proteinleri eriterek lökositlerin iltihap alanına girmelerini kolaylaştırır. Glukokortikoidler; nötrofiller tarafından doku plazminojen aktivatörü salgılanmasını inhibe ederler. Bakteriyel enfeksiyonlarda parçalanan bakterilerin çeperinden salıverilen peptidoglikan ve lipopolisakkaritler, monositler ve makrofajlar tarafından tümör nekrozis faktör üretimini artırır. Lipopolisakkaritler ve tümör nekrozis faktör; damar endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda interlökin-1 üretimini artırır. Gerek tümör nekrozis faktör ve gerekse interlökin-1 proinflamatuvar maddelerdir. İnterlökin-1; prostoglandin, lökotrien, kollajenaz sentezini; karaciğerde akut faz protein sentezini, fibroblast ve B lenfosit proliferasyonunu stimüle eder. Glukokortikoid ilaçlar makrofajlarda tümör nekrozis faktör ve interlökin-1 genlerinin ekspresyonunu (dolayısıyla bu maddelerin yapımını)

güçlü bir şekilde inhibe ederler. Ancak bunun için glukokortikoidin hücrelere, lipopolisakkaritlerden önce girmesi gerekir.

İltihap oluşması ile ilgili olaylarda lenfokinler yanında lokal olarak oluşan diğer endojen etkin maddeler de rol oynarlar. Bu maddeler arasında histamin, serotonin, kininler ve prostanoidler (prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar) gibi maddelerin bulunduğu gösterilmiştir. Glukokortikoidler vücutta oluşan konsantrasyonlarda bu maddelerin (prostanoidler hariç) sentez ve salıverilmeleri üzerinde belirgin bir etki yapmazlar; sayılan maddelerin etkilediği reseptörleri bloke etmezler. Glukokortikoidler dışarıdan ilaç olarak verildiklerinde vücut sıvılarında oluşan suprafizyolojik konsantrasyonlarda daha güçlü olmak üzere, prostanoidlerin sentezini inhibe ederler. Prostanoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşması basamağıdır; bu basamağı katalize eden Fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederler ve bunun sonucunda araşidonik asit oluşumunu azaltırlar. Lökotrienler ve diğer lipooksijenaz ürünleri güçlü kemotaktik etki yaparlar; bronkokonstrüksiyon oluştururlar ve PGE2 ve bradikinin'in kapiller permeabiliteyi artırıcı ve lokal ödem yapıcı etkisini potansiyalize ederler. Glukokortikoidlerin lökotrien ve diğer lipooksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltıcı etkileri, diğer antienflamatuvarlardan daha güçlü etki göstermelerini sağlar.

Glukokortikoidler santral sinir sistemi üzerinde genellikle hafif eksitatör etki yaparlar. Öfori, iştah artması, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinlikte artma oluştururlar. Santral sinir sistemindeki nöronların, bazı bölgelerde (hipokampus ve hipotalamus gibi), mineralokortikoid ve glukokortikoid reseptörlerinden zengin olduğu bulunmuştur. Buna dayanarak yapılan incelemeler kortikosteroid hormonların ve ilaçların çabuk gelişen nongenomik etki ile beyindeki sinapsların modülasyonuna katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Allopregnanolon ve deoksikortikosteron'dan

türeyen glukokortikoidler GABA-A reseptörlerindeki kendilerine özgü bağlanma yerlerine bağlanarak anksiyolitik ve antiepileptik etki yaparlar.

Glukokortikoidler endotel hücrelerinin aralarının açılmasını önlemek suretiyle, temas bölgelerini sıkılaştırır ve plazmanın doku içine kaçmasını önleyerek, beyin ödemi ortadan kaldırır.

Stres yaratan durumlarda ACTH ve ona paralel olarak kortizol salgılanması, stresin derecesi ile orantılı bir şekilde artar. Aşırı stres hallerinde veya kısmi adrenal korteks yetmezliğinde olduğu gibi hasta stres karşısında yeterli derecede kortizol salgılayamazsa belirgin hipoglisemi ve hipotansiyon gelişir ve yaşamı tehdit eder.

Glukokortikoid ilaçlar, tıpkı doğal hormon olan kortizol gibi hipofiz ön lobunu inhibe ederek oradan ACTH salgılanmasını azaltırlar. Glukokortikoidlerin glukokortikoid etki gücü, adrenal korteksi suprese edici etki gücüne paralel değildir. Dekametazon antiinflamatuvar etki yönünden en güçlü olan glukokortikoiddir (diğerlerinin 30 katı). Dekametazonun plazmadaki yarılanma ömrü 3 saattir. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir (105).

3.4.2.NONSTEROİD ANTIENFLAMATUVAR İLAÇLAR

Bu grup ilaçların antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre daha zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklere göre daha zayıftır. Ancak, ilaç bağımlılığı yapmadıkları, uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıkları için antipiretik ve analjezik amaç ile birçok hastalıkta sıklıkla kullanılmaktadır. Bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin olması ve

terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması, antiinflamatuvar steroid ilaçların terapötik değerini artırmaktadır.

Bu grup ilaçların büyük çoğunluğunda analjezik etkiye ilave olarak antipiretik etkilerinin de bulunmasından dolayı, antipiretik-analjezik ilaçlar olarak da adlandırılır. Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle iltihabın 4 ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayları giderebilirler. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etki sağlarlar. Bazılarında sadece analjezik ve antipiretik etki vardır (parasetamol gibi).

Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. Ağrı yapıcı kimyasal ve mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini artırdığı bilinmektedir. Narkotik olmayan analjeziklerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda arasıdonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı prostanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmeleridir.

Beinde ve omurilikte prostaglandinler sentez edilmekle beraber, onların ağrılı impulsların sinaptik aşırımına bir katkılarının olup olmadığı bilinmemektedir. Ancak sözkonusu ilaçlar genellikle santral sinir sistemine geçerler ve orada da prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler. Bu gruptaki ilaçlardan parasetamol'ün sinir dokusundaki siklooksijenazı, diğer dokulardakine göre daha güçlü olarak inhibe ettiği saptanmıştır.

Bu ilaçlar, enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi pirojen maddelerin vücut ısısında yaptığı yükselmeyi (pirozis) ortadan kaldırır ve vücut sıcaklığını hızla normal düzeye döndürürler. Normal vücut ısısını düşürmezler.

Vücut sıcaklığı ön hipotalamusta bulunan termoregülatuvar merkez tarafından düzenlenir. Bu merkez bir termostat görevi yaparak vücutta ısı üretimi ile ısı kaybı

arasındaki dengeyi sağlar. Bakteriler ve diğer mikroorganizmalar tarafından salıverilen lipopolisakkaritlerin (bakteriyel pirojenlerin) vücutta nötrofil lökositleri stimüle etmesi sonucu, bu hücreler endojen pirojen denilen özel bir protein salgırlar. Bu madde termoregülatuar merkezi stimüle ederek temperaturü yükseltir; bu stimüstasyona ön hipotalamusta prostoglandin sentezinin artması aracılık eder. Pirojene bağı ateş yükselmesi hallerinde bu denge sağlama fonksiyonu gerçekte bozulmamıştır, fakat termostat yüksek düzeye ayarlanmıştır. Pirojen, hipotalamustaki termoreseptörlerin duyarlılığını düşürür; antipiretik ilaçlar ise aracı prostoglandinlerin sentezini inhibe ederek, düşmüş olan duyarlılığı normal düzeye yükseltirler. Bu ilaçların yükselmiş vücut ısını düşürmeleri, ısı kaybını artırmalarına bağıdır; ısı kaybı ciltte vazodilatasyon ve terleme oluşturmak suretiyle artırılır. Vazodilatasyon cilt damarları üzerindeki sempatik tonusun azaltılmasına bağıdır.

Araşidonik asit, hücre membranındaki fosfolipidlerden fosfolipaz A2 enzimi aracılığıyla oluşturulur. Fosfolipaz A2 enzimini inhibe eden glukokortikoid ilaçlar, nonsteroid antienflamatuvar ilaçlardan daha güçlü antiinflamatuvar etki gösterirler. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ise siklooksijenaz enzimini inhibe ederek; prostoglandinlerin, tromboksan A2 ve prostasiklinin sentezini azaltırlar. Prostaglandinlerin sentezini inhibe etme bakımından en güçlü ilaçlar arasında diklofenak grubu gelmektedir (106).

3.4.2.1. PARASETAMOL

Asetaminofen (parasetamol) antipiretik etkisi güçlü ancak antiinflamatuvar etkisi oldukça düşük olan bir nonsteroid antienflamatuvar ilaç grubudur. Ağız yoluyla

alındığında çabuk absorbe edilir ve etkisi erken başlar. Plazma düzeyi 1/2-1 saat içinde maksimuma erişir. Mutad dozda eliminasyon yarı ömrü 2.4 saattir.

Solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi olmaması, yan etkiler açısından daha güvenli oluşu, etkisinin hızlı ortaya çıkması, antipiretik etki açısından güçlü olup, antienflamatuvar etkinliğinin oldukça düşük olması nedeni ile çocuklarda ateş tedavisinde ilk tercih olarak seçilir (107).

3.4.2.2. DİKLOFENAK SODYUM

Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir fenilasetik asit türevidir. Antienflamatuvar etki açısından parasetamol ile karşılaştırıldığında çok güçlü bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtır. Karaciğerde esas olarak hidroksillenmek ve konjugasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden inaktive edilir (108).

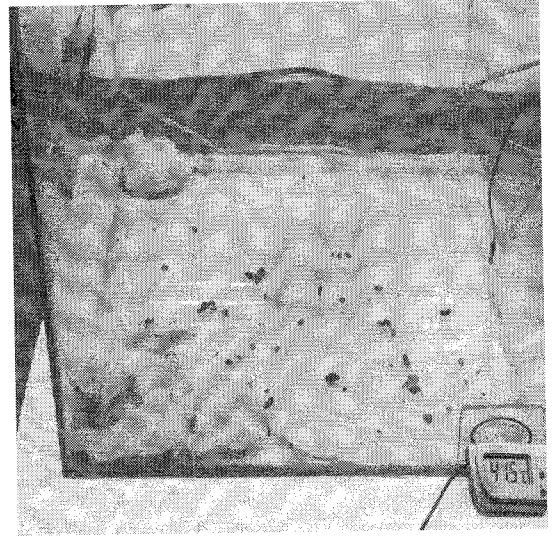
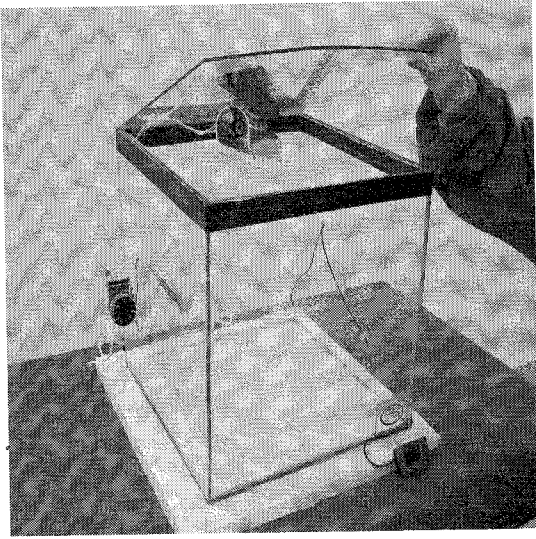
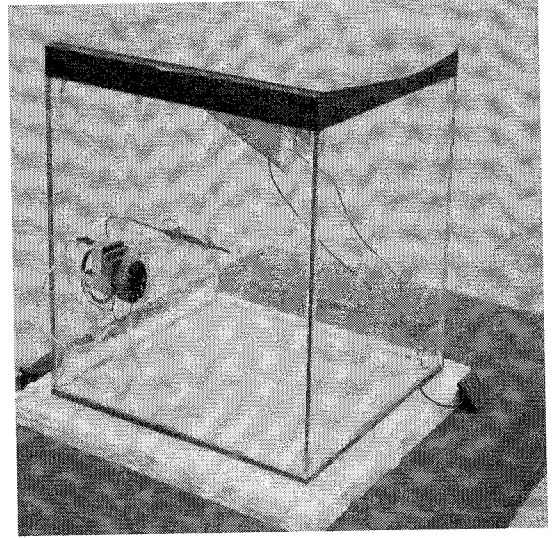
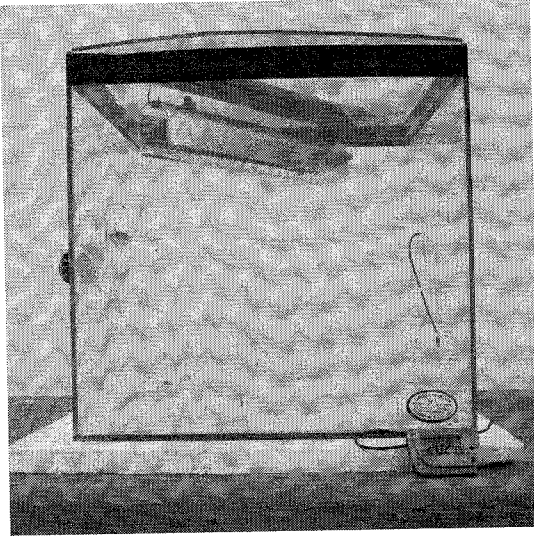
4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1.DENEYDE KULLANILAN HAYVANLARIN SEÇİMİ

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve Fırat Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) (proje no: 1188) desteği alındıktan sonra başlatıldı. Araştırma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (FÜTDAM) gerçekleştirildi. Deney için Wistar-Albino cinsi 2 haftalık, dişi ve 55 ± 10 gram ağırlığındaki toplam 54 infant rat kullanıldı. Deney gününe kadar sıçanlara, havalandırması olan odalarda, özel kafeslerde, ad libitum standart pellet yem ve çeşme suyu verildi.

4.2.HİPERTERMİ OLUŞTURULMASI

Hipertermi oluşturulması için kullanılan "*Hyperthermia Induction Chamber*" (Hipertermi İndüksiyon Odacığı, HİO) Doç. Dr. Bayram Yılmaz ve Veteriner Hekim Özgür Bulmuş tarafından tasarlandı ve yapıldı (Şekil 1).



Şekil 1. Hipertermi İndüksiyon Odacığı

Cihazın ebatları; 40 cm x 40 cm x 35 cm olarak belirlendi ve şeffaf cam materyalden yapıldı. Karşılıklı duvarlar üzerinde 1 cm çapında ikişer adet havalandırma delikleri bırakıldı. Hayvanların cihaza kolayca yerleştirilmeleri için dikdörtgen prizmanın üst kısmı kapak olarak dizayn edildi. Bu kapağın içe bakan yüzeyine ayarlanabilir termostatl ısıtıcı aparat yerleştirildi. Bu aparatın otomatik termostat ucu yan duvarlardan birinin üzerinde ve odacığın iç kısmında hayvanların maruz kalacağı sıcaklığa en yakın yükseklik seviyesine yerleştirildi. Karşılıklı duvarların iç yüzeylerine (tabandan 17 cm yukarıda) birer adet dijital termometre takılarak cihaz içerisindeki hava sıcaklığı ölçülebilir ve dışarıdan gözlemlenebilir hale getirildi.

Deneylerimizde kullanılacak yavru (pre-pubertal) sıçanlar HİO'na gruplar (n=6 veya 7) halinde konuldu ve eksojen ısı stresine maruz bırakıldı. Her yeni grup konulmadan önce cihazın tabanı temizlendi ve ısı ayarları kontrol edildi.

Termostatın ayarlandığı ısı derecesi: 48 ° C

İç ortam ısısı: 45 ° C

HİO içine yerleştirilen dijital termometre aracılığı ile iç ortam ısısı, rektal prob aracılığı ile de hayvanların rektal ısısı, korole olarak izlendi (109). Rektal prob ile istenen vücut ısısı değerine ulaşıldığında, 10 dakika ara ile sabit değer korunarak, hayvanların 60 dakika süre ile ateş ve hipertermiye maruz kalmaları sağlandı.

4.3.DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI

Grup I: Kontrol grubu (n=6): Doğal ortamda tutulan infant ratlar.

Grup II: Ateş grubu (rektal ısı 60 dakika süre ile 39 ° C olacak şekilde) (109).

IIa: Salin uygulanan grup

IIb: Deksametazon tedavisi uygulanan grup

IIc: Parasetamol tedavisi uygulanan grup

IId: Diklofenak sodyum tedavisi uygulanan grup

Grup III: Hipertermi grubu (rektal ısı 60 dakika süre ile 41 ° C olacak şekilde) (110).

IIIa: Salin uygulanan grup

IIIb: Deksametazon tedavisi uygulanan grup

IIIc: Parasetamol tedavisi uygulanan grup

IIId: Diklofenak sodyum tedavisi uygulanan grup

Histopatolojik (sağlam ve nekrotik hücreler), apoptotik ve hipertermik hasar değerlendirme alt grupları, temel gruplar dikkate alınarak aşağıdaki şekilde isimlendirildi:

Grup I

Ia: sağlam hücre

Ib: nekrotik hücreler

Ic: HSP 27

Id: HSP 70

Ie: apoptoz

Grup II

Ateş grubu (rektal ısı 60 dakika süre ile 39 ° C olacak şekilde)

IIa / a: Salin uygulanan grup, sağlam hücre

IIa / b: Salin uygulanan grup, nekrotik hücre

IIa / c: Salin uygulanan grup, HSP 27

IIa / d: Salin uygulanan grup, HSP 70

IIa / e: Salin uygulanan grup, apoptoz

IIb / a: Deksametazon uygulanan grup, sağlam hücre

IIb / b: Deksametazon uygulanan grup, nekrotik hücre

IIb / c: Deksametazon uygulanan grup, HSP 27

IIb / d: Deksametazon uygulanan grup, HSP 70

IIb / e: Deksametazon uygulanan grup, apoptoz

IIc / a: Parasetamol uygulanan grup, sağlam hücre
IIc / b: Parasetamol uygulanan grup, nekrotik hücre
IIc / c: Parasetamol uygulanan grup, HSP 27
IIc / d: Parasetamol uygulanan grup, HSP 70
IIc / e: Parasetamol uygulanan grup, apoptoz

IId / a: Diklofenak uygulanan grup, sağlam hücre
IId / b: Diklofenak uygulanan grup, nekrotik hücre
IId / c: Diklofenak uygulanan grup, HSP 27
IId / d: Diklofenak uygulanan grup, HSP 70
IId / e: Diklofenak uygulanan grup, apoptoz

Grup III Hipertermi (rektal ısı 60 dakika süre ile 41 ° C olacak şekilde)

IIIa / a: Salin uygulanan grup, sağlam hücre
IIIa / b: Salin uygulanan grup, nekrotik hücre
IIIa / c: Salin uygulanan grup, HSP 27
IIIa / d: Salin uygulanan grup, HSP 70
IIIa / e: Salin uygulanan grup, apoptoz

IIIb / a: Deksametazon uygulanan grup, sağlam hücre
IIIb / b: Deksametazon uygulanan grup, nekrotik hücre
IIIb / c: Deksametazon uygulanan grup, HSP 27
IIIb / d: Deksametazon uygulanan grup, HSP 70
IIIb / e: Deksametazon uygulanan grup, apoptoz

IIIc / a: Parasetamol uygulanan grup, sağlam hücre

IIIc / b: Parasetamol uygulanan grup, nekrotik hücre

IIIc / c: Parasetamol uygulanan grup, HSP 27

IIIc / d: Parasetamol uygulanan grup, HSP 70

IIIc / e: Parasetamol uygulanan grup, apoptoz

IIId / a: Diklofenak uygulanan grup, sağlam hücre

IIId / b: Diklofenak uygulanan grup, nekrotik hücre

IIId / c: Diklofenak uygulanan grup, HSP 27

IIId / d: Diklofenak uygulanan grup, HSP 70

IIId / e: Diklofenak uygulanan grup, apoptoz

4.4.TEDAVİ UYGULAMALARI

Salin; Doğal kontrol grubu yavruları ile ateş ve hipertermiye maruz bırakılan kontrol grubu yavrularına, tedavi dozlarına eş miktarda (0.5 ml) salin, 6 saat ara ile intraperitoneal olarak ve 5 gün süre ile uygulandı (111).

Deksametazon; 200 mik.gr./kg olarak 0,5 ml. Salin içerisinde çözündürülmüş olarak, günde 6 saat ara ile intraperitoneal olarak uygulandı (112). Tedaviye 5 gün süre ile devam edildi.

Parasetamol; 150 mg/kg olarak, 6 saat ara ile, sonda yardımı ile orogastrik olarak uygulandı. Tedaviye 5 gün süre ile devam edildi (113).

Diklofenak; 10 mg/kg, 6 saat ara ile, intraperitoneal olarak, 5 gün süre ile uygulandı (114).

4.5.DENEYİN SONLANDIRILMASI

5 günlük takibin sonunda ratlar dekapite edildi. Kafalar hızlı bir şekilde kesilerek, beyinleri çıkarıldı. Hipokampus, serebral korteks, korpus striatum ve

serebellum dikkatli bir şekilde alındı. Hipotalamus ve korteksin yarısı ile serebellum formaldehite konularak, patolojik incelemeler için saklandı; bu dokuların diğer yarısı, korpus striatum ve hipokampus alınarak kuru buza konuldu. Fizyolojik değerlendirme amacıyla bu dokular, hassas terazi ile tartıldı. Cam homojenizatörle 300 mikrolitre Dihidroksibenzilamin (DHBA) ve 600 mikrolitre 0,1 molar HCl içerisinde soğuk zincir korunarak homojenize edildi. Sonrasında +4 ° C’de 4500 RPM’de santrifüj edildi. Süpernat 2 ml.lik enjektör ile alındı. 0,45 mikrometre’lik tek kullanımlık filtreler ile filtre edildi. Numuneler High-performance liquid chromatography (HPLC)’de ölçüm yapılana kadar – 20 ° C’de saklandı.

4.6. ELEKTROKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Saklanan beyin doku numunelerinin serotonin (5-hidroksitriptamin) düzeyleri, HPLC’de elektrokimyasal olarak değerlendirilmek üzere saklandı (115).

4.7. HİSTOPATOLOJİK ve İMMÜNOHİSTOPATOLOJİK İNCELEMELER

% 10’luk formaldehit içerisinde fikse edilen beyin dokuları dehidratasyon ve alkol serilerinden geçirilip parafin bloklara gömüldü. Mikrotomda 5 µm kalınlığında kesitler alınarak H&E ile boyandı. H&E ile boyanan preparatlar ışık mikroskobunda x 400 büyütme ile değerlendirildi. Olası nöronal hasar bulguları, nöroanatomik bölgeler dikkate alınarak değerlendirildi. Bu amaçla serebral korteks, serebellum ve hipotalamustaki sağlam ve nekrotik hücreler altı ayrı alanda sayılarak, ortalamaları alındı. Beyin hasarı; hücrelerdeki sağlam ve nekrotik nöronların sayılması ve birbirine oranlanması ile yapılan skora sonucunda değerlendirildi (116).

In situ apoptozis tarama kiti (Takara, MK 500, Japonya) kullanılarak apoptotik hücreler boyandı ve floresans mikroskobunda incelendi (117). Sayılan alanlardaki apoptotik hücre yoğunluğuna göre derecelendirildi (0 = hiç yok, 1 = % 25'ten az, 2 = % 25- % 50 ve 3 = % 50'den fazla).

Hasara uğramış beyin bölgelerindeki ateş ve hipertermik hasar, ayrıca immunohistokimyasal olarak da, ısı şok proteinleri (*Heat shock protein*=HSP, HSP 27 ve HSP 70) ile değerlendirildi. Bunun için alınan kesitler HSP 27 Ab-1 (*Clone G3.1, Labvision, USA*) ve HSP 70 Ab-3 (*Labvision, USA*) antikorlar ile boyandı.

4.8. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Tüm veriler Windows Word Office 2003 ile uyumlu SPSS (118) bilgisayar programına kaydedildi. Gruplar arası karşılaştırmalar non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Değerlendirmede p değeri 0.05'in altında olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

5. BULGULAR

5.1. RATLARIN DAVRANIŞLARINDA GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER

Ratlarda ısıнын artışı ile birlikte önce hareketlilikte artış, apparatus içinde dönme, yan ve sırt üstü yatma, birbirinin üstüne çıkma, arka iki ayakları üstünde yükselme gözlemlendi. Takiben hareketlerde giderek azalma oldu. Rektal ısıları 39 °C'ye kadar yükselen ratların altısında (6/24, %25) ve 41 °C'ye kadar yükselen ratların dokuzunda (9/24, %37.5) yan yatma, ekstremitelerde titreme şeklinde jeneralize konvülziyon gözlemlendi. 41 °C 'de konvülziyon geçiren ratlardan üç tanesi (3/15, %33.3) takip eden ikinci ve üçüncü günlerde kaybedildi. Bu ratların yerine yedek gruptan alınan ratlar çalışmaya katıldı.

5.2. HİSTOPATOLOJİK ve İMMÜNOHİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Serebellum

A. Hipertermik doğal etki sonuçları

1. Hipertermik serebral hasar uygulanmayan infant ratlara göre, hipertermik serebral hasar uygulanan 39 °C'lik kontrol grubu ratlarının sağlam nöron sayılarında belirgin bir azalma ($p=0.05$); 41 °C'lik grup ratlarının nekrotik hücre sayılarında ise belirgin bir artma ($p=0.01$) olduğu görüldü (Tablo1).
2. 39 °C'lik serebral hasar ile yavru ratların serebellum dokusunda HSP 27 ve HSP 70 açısından anlamlı bir fark elde edilmezken ($p>0.05$); 41 °C'lik hipertermi ile HSP 27 ve HSP 70 değerlerinde artış belirlendi ($p=0.02$), (Tablo 2).
3. Kontrol grubu ile hipertermi grubunun apoptozis açısından karşılaştırmasında; 39 °C'lik ateşin, apoptotik süreçte herhangi bir değişiklik yapmadığı

belirlenirken ($p>0.05$); 41 °C'lik hipertermi ile apoptotik süreçte anlamlı bir hızlanma olduğu görüldü ($p=0.02$), (Tablo 3).

B. İlaç uygulamaları

1. 39 °C'lik hipertermi sonrasında değişik tedaviler uygulanan grupların, hipertermi sonrasında serum fizyolojik uygulanan grup ile karşılaştırılmasında; uygulanan tedavi yöntemlerinin sağlam hücre sayısında değişiklik oluşturmadığı belirlendi ($p>0.05$). Aynı gruptaki nekrotik hücrelerin değerlendirilmesinde; deksametazon, diklofenak ve parasetamol tedavilerinin bu hücrelerde anlamlı derecede azalmaya neden olduğu saptandı ($p=0.004$), (Tablo 1).

41 °C'lik hipertermi sonrasında, diklofenak tedavisi ile sağlam hücre sayısında azalma olduğu ($p=0.02$); diğer iki ilaç uygulamasının ise istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Bu grupta deksametazon, diklofenak ve parasetamolün, nekrotik hücre sayısında anlamlı azalışlar yaptığı görüldü ($p=0.004$), (Tablo 1).

2. Serebellum hücrelerinde 39 °C'lik ateş sonrası diklofenak ve parasetamol uygulamaları ile HSP 27 oranında artış olduğu ($p=0.02$); deksametazon tedavisi ile ise herhangi bir değişiklik oluşmadığı belirlendi ($p>0.05$), (Tablo 2).

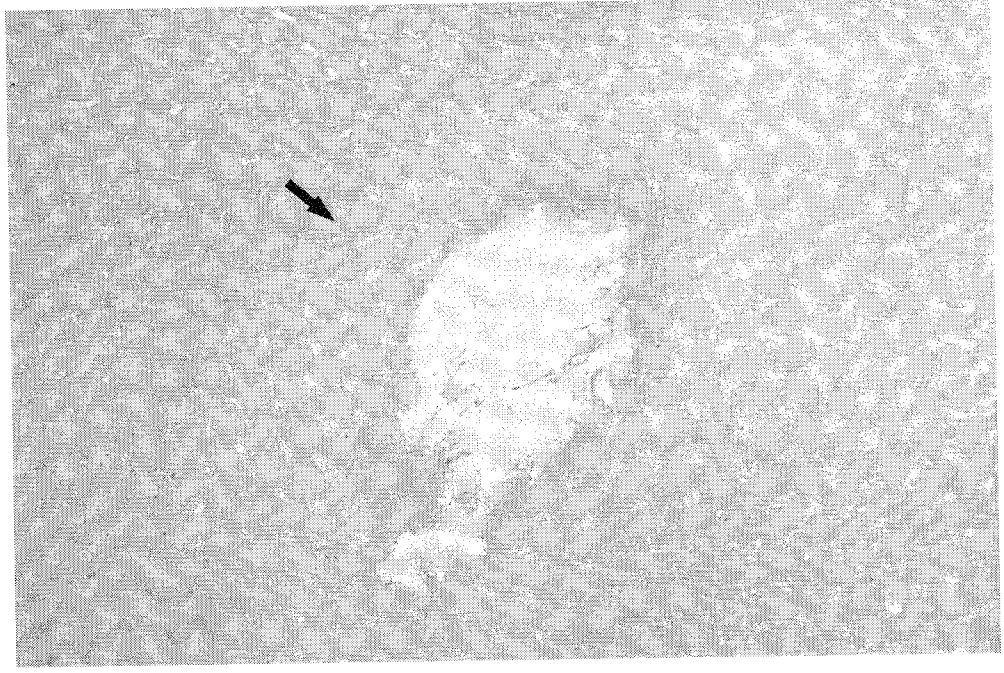
41 °C hipertermi sonrasında diklofenak ve parasetamol tedavisi ile HSP 27 oranlarında belirgin azalmalar olduğu görüldü ($p=0.02$).

HSP 70 sonuçlarında ise, 39 °C'lik grupta ilaç tedavileri ile herhangi bir farklılık saptanmazken ($p>0.05$); 41 °C'lik grupta diklofenak ve

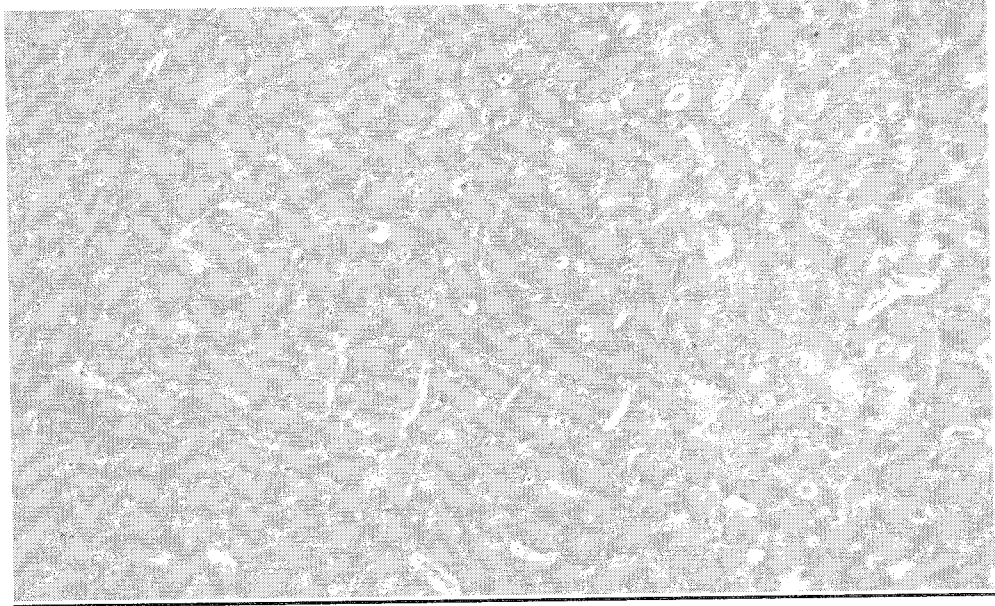
parasetamol uygulamalarının bu proteini artırıcı etkide bulunduğu görüldü ($p=0.02$), (Tablo 2).

3. Deksametazon ve parasetamol uygulamaları ile 39 °C'lik hipertermi grubunda apoptozis oranında artış ($p=0.02$), diklofenak tedavisi ile ise herhangi bir değışiklik olmadığı ($p>0.05$) belirlendi. 41 °C'lik hipertermi grubunda sadece diklofenak tedavisi ile apoptozis oranında belirgin azalma saptanırken ($p=0.02$), diğeri iki ilaç uygulamasının herhangi bir değışiklik oluşturmadiğı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 3).

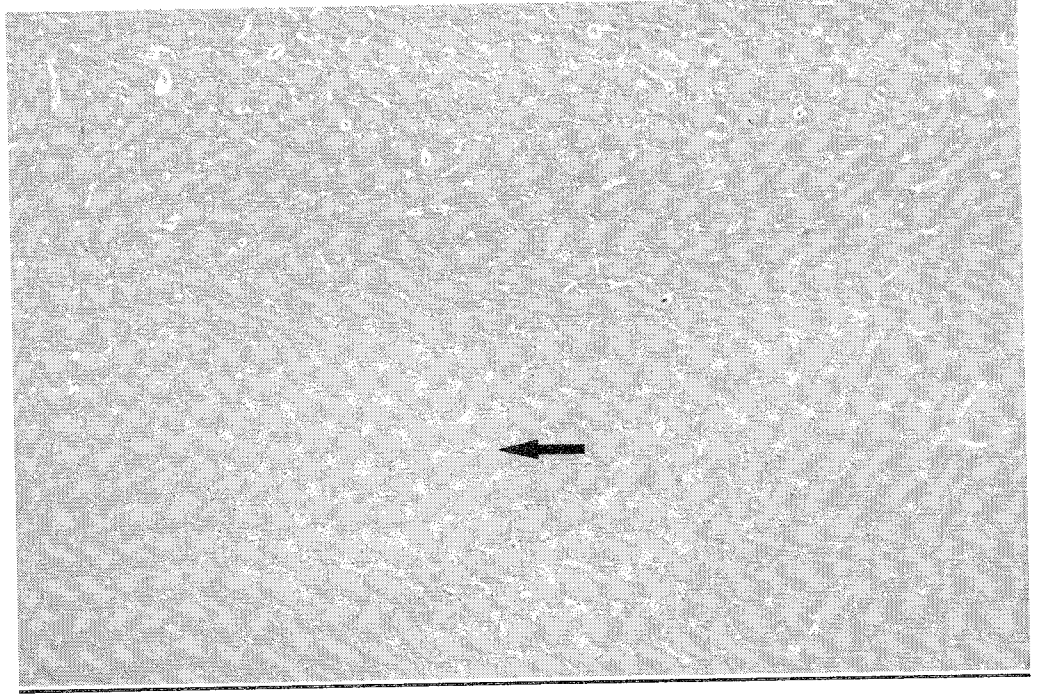
Şekil 2'de 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki perivasküler ödem, şekil 3'te yaygın ödem, şekil 4'te nekroz, şekil 5'de HSP 27 (+) hücreler, şekil 6'da HSP 70 (+) hücreler ve şekil 7'de ise apoptotik hücreler görülmektedir.



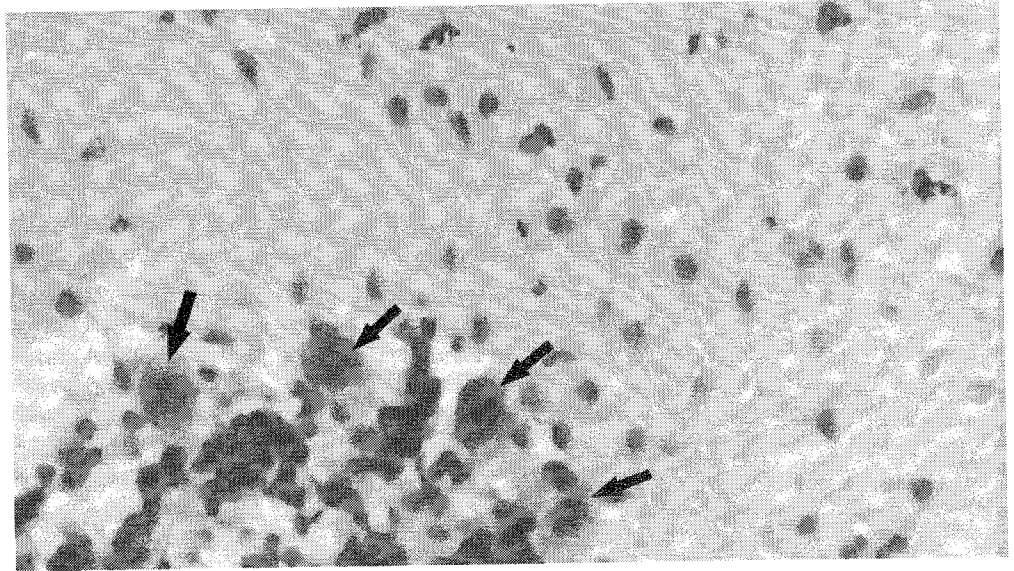
Şekil 2. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki perivasküler ödem



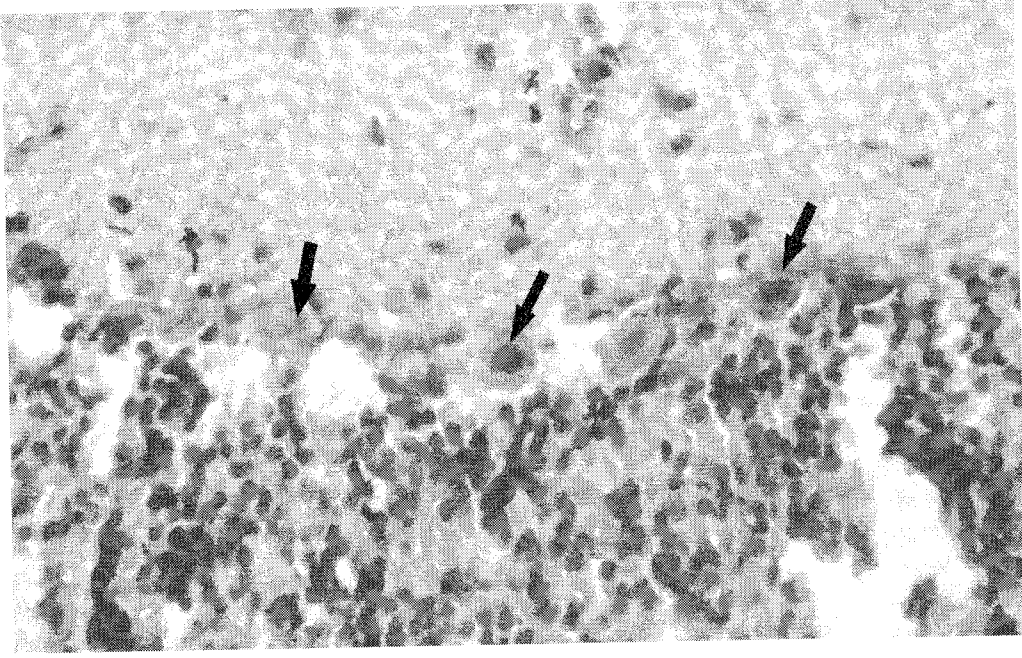
Şekil 3. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki yaygın ödem



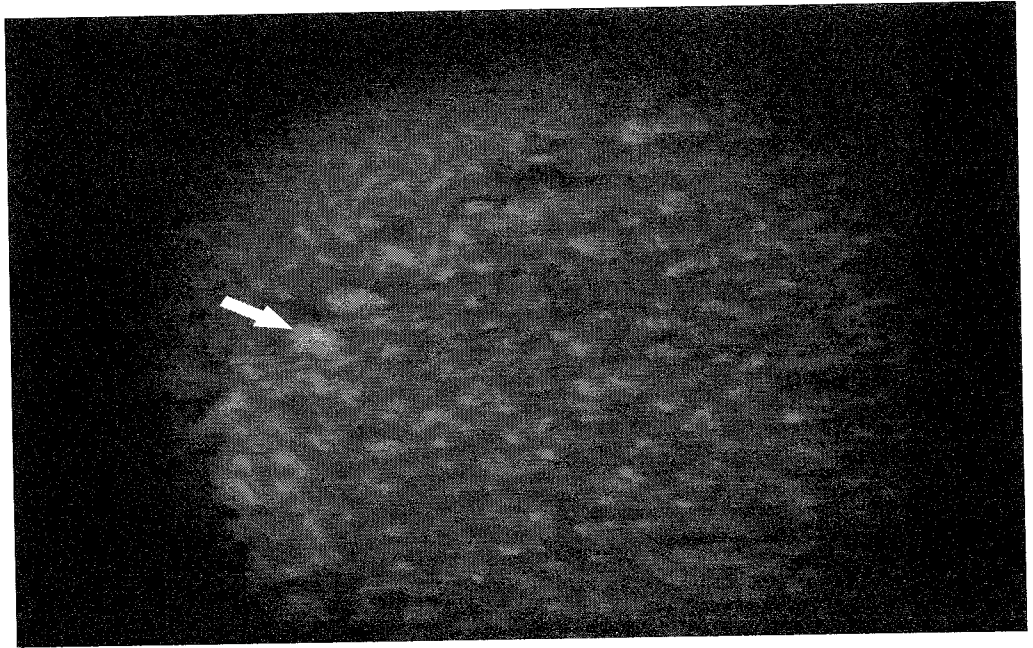
Şekil 4. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki nekrozun görünümü



Şekil 5. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki HSP 27 (+) hücreler



Şekil 6. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki HSP 70 (+) hücreler



Şekil 7. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebellum dokusundaki apoptozis (+) hücreler

Serebral Korteks :

A. Hipertermik doğal etki sonuçları

1. 39 °C ve 41 °C'lik gruplarda serebral korteksin sağlam hücre sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış belirlendi (sırası ile $p=0.006$ ve $p=0.004$). İki grupta da nekrotik hücre sayısında anlamlı bir değişiklik oluşmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 1).
2. Her iki grupta hipertermik hasarın serebral kortekste HSP 27 oranlarında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı belirlenirken ($p>0.05$); HSP 70 oranında 39 °C'lik hipertermi ile azalma ($p=0.02$), 41 °C hipertermi ile ise herhangi bir değişiklik olmadığı saptandı ($p>0.05$), (Tablo 2).
3. 39 ve 41 °C'lik hipertermi ile, serebral korteksin apoptotik hücre sayısında belirgin bir artış olduğu gözlemlendi ($p=0.02$ ve $p=0.02$), (Tablo 3).

B. İlaç Uygulamaları

1. Uygulanan değişik tedavi yöntemleri ile 39 °C'lik grupta, serebral korteksin sağlam hücre sayılarında istatistiksel olarak herhangi bir değişiklik oluşmazken ($p>0.05$); nekrotik hücre sayısının sadece diklofenak tedavisi ile artış gösterdiği ($p=0.004$) ve diğer iki ilacın nekrotik hücre sayısında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı belirlendi ($p>0.05$).

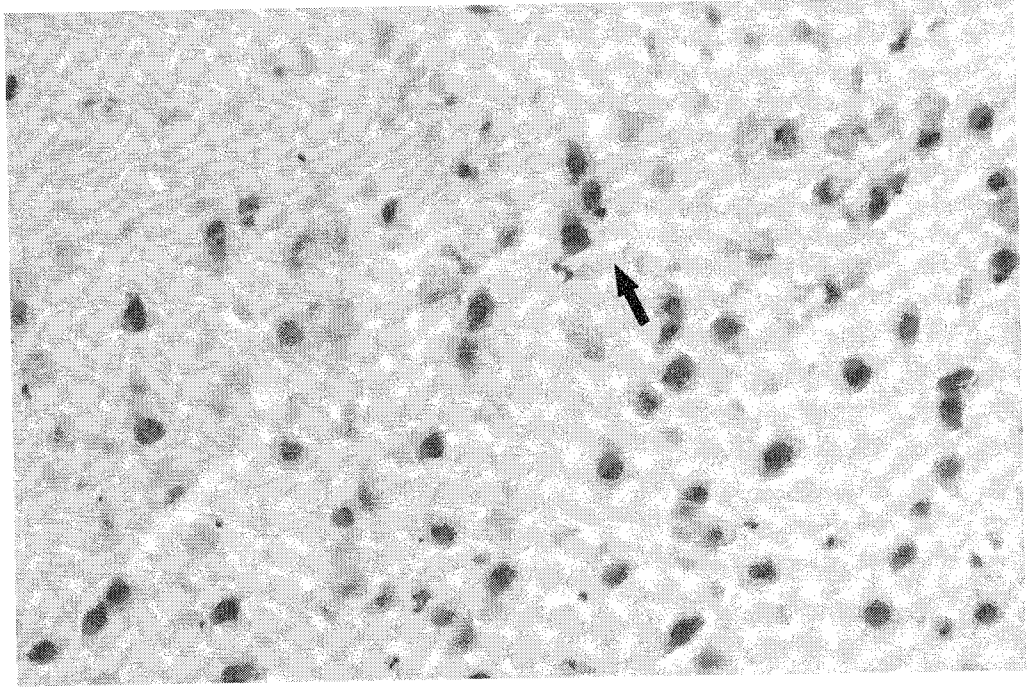
41 °C'lik hipertermi grubunda sağlam hücre sayısının deksametazon ve parasetamol tedavileri ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği ($p=0.04$, $p=0.05$), diklofenak tedavisinin ise herhangi bir etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$). Bu grupta nekrotik hücre sayısının parasetamol tedavisi ile azaldığı belirlendi ($p=0.01$), (Tablo 1).

2. HSP 27 oranında 39 °C grupta deksametazon tedavisi ile artış olduğu ($p=0.02$); diklofenak ve parasetamol tedavilerinin herhangi bir etkisi olmadığı ($p>0.05$) belirlenirken; 41 °C hipertermi grubunda deksametazon ve diklofenak tedavileri ile artış olduğu ($p=0.02$), parasetamol tedavisinin etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 2).

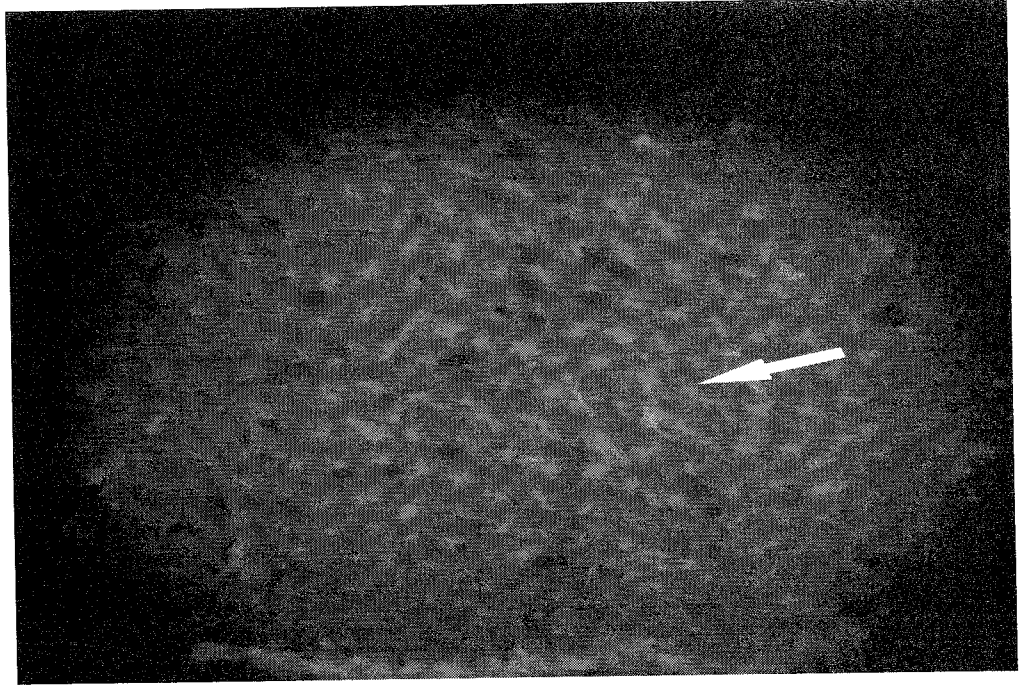
HSP 70 sonuçlarında ise 39 °C'lik grupta diklofenak tedavisi ile artış, parasetamol tedavisi ile azalma belirlenirken ($p=0.02$); deksametazon tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$). 41 °C hipertermi grubunda diklofenak tedavisi ile azalma saptanırken ($p=0.02$); diğer iki tedavi yönteminin herhangi bir değişiklik oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 2).

3. Uygulanan tüm tedavi yöntemlerinin 39 °C hipertermi grubunda apoptozise herhangi bir etkisi görülmezken ($p>0.05$), 41 °C hipertermi grubunda deksametazon, diklofenak ve parasetamol tedavileri ile apoptotik hücre oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlendi ($p=0.02$), (Tablo 3).

Şekil 8'de 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebral korteks dokusundaki HSP 70 (+) hücreler, şekil 9'da ise apoptotik hücreler görülmektedir.



Şekil 8. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebral korteks dokusundaki HSP 70 (+) hücreler



Şekil 9. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat serebral korteks dokusundaki apoptotik hücreler

Hipotalamus:

A. Hipertermik doğal etki sonuçları

1. 39 ve 41 °C'lik hipertermi sonrasında, sağlam nöron sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülürken ($p=0.02$, 0.004); nekrotik hücre sayısı açısından her iki ısı grubunda da anlamlı sonuç saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 1).
2. HSP 27 oranında 39 °C'lik grupta anlamlı azalma olduğu görülürken ($p=0.02$), 41 °C'lik hipertermi grubunda herhangi bir etki gözlenmedi ($p>0.05$). HSP 70 oranında ise her iki ısı grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı ($p>0.05$), (Tablo 2).
3. 39 °C'lik ve 41 °C'lik hipertermik hasarın hipotalamus dokusunda apoptotik sürece herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 3).

B. İlaç Uygulamaları

1. 39 °C'lik ateş grubunda, hipotalamusun sağlam hücre sayılarında deksametazon ($p=0.01$) ve diklofenak ($p=0.006$) tedavileri ile istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenirken; parasetamol tedavisinin herhangi bir etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$). Aynı ısı grubunda nekrotik hücre sayısında, diklofenak tedavisi ile artış olduğu görülürken ($p=0.01$); diğer iki tedavi yönteminin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 1).

41 °C'lik hipertermi grubunda ise sağlam hücre sayılarında deksametazon ($p=0.004$), diklofenak ($p=0.05$) ve parasetamol ($p=0.004$) tedavileri ile istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken; nekrotik hücre

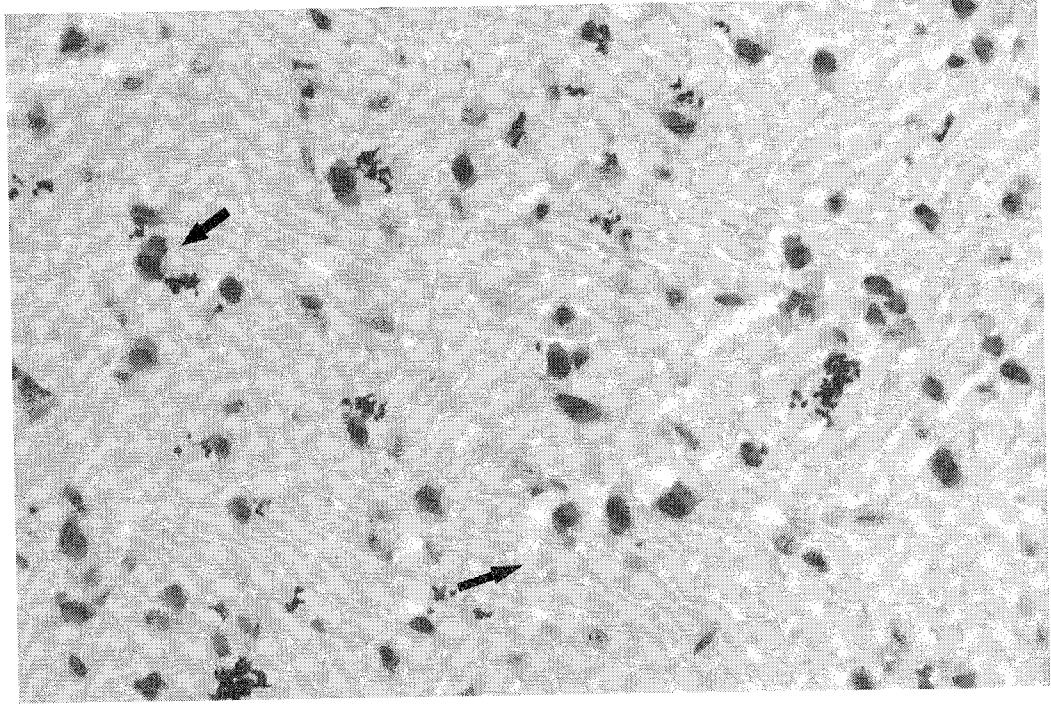
sayılarında üç tedavi yönteminin de herhangi bir etkisi olmadığı belirlendi ($p>0.05$), (Tablo 1).

2. HSP 27 oranları açısından, 39 °C'lik ateş grubunda diklofenak tedavisi ile anlamlı bir artış olduğu görülürken ($p=0.02$), diğer iki tedavi yönteminin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$). 41 °C'lik hipertermi grubunda ise üç tedavi yönteminin de azaltıcı etki gösterdiği belirlendi ($p=0.02$), (Tablo 2).

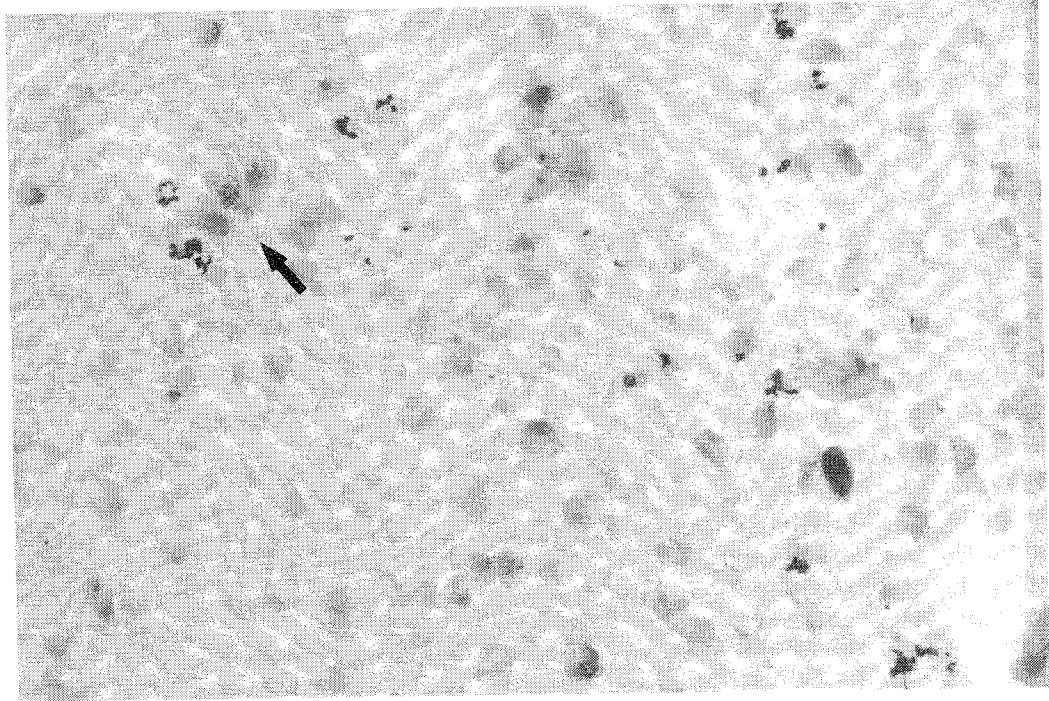
HSP 70 oranlarına bakıldığında ise her iki ısı grubunda da ilaç tedavilerinin istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 2).

3. 39 °C'lik ve 41 °C'lik hipertermik hasarın hipotalamus dokusunda apoptotik sürece herhangi bir etkisi olmadığı gibi; tedavi yöntemlerinin de bu süreçte istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 3).

Şekil 10'da 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat hipotalamus dokusundaki HSP 27 (+) hücreler, şekil 11'de HSP 70 (+) hücreler görülmektedir.



Şekil 10. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat hipotalamus dokusundaki HSP 27 (+) hücreler



Şekil 11. 41 °C'lik hipertermi grubunda serum fizyolojik uygulanan yavru rat hipotalamus dokusundaki HSP 70 (+) hücreler

Tüm nöronal alanlar (serebellum, serebral korteks ve hipotalamus) birlikte değerlendirildiğinde;

A. Hipertermik Doğal Etki Sonuçları

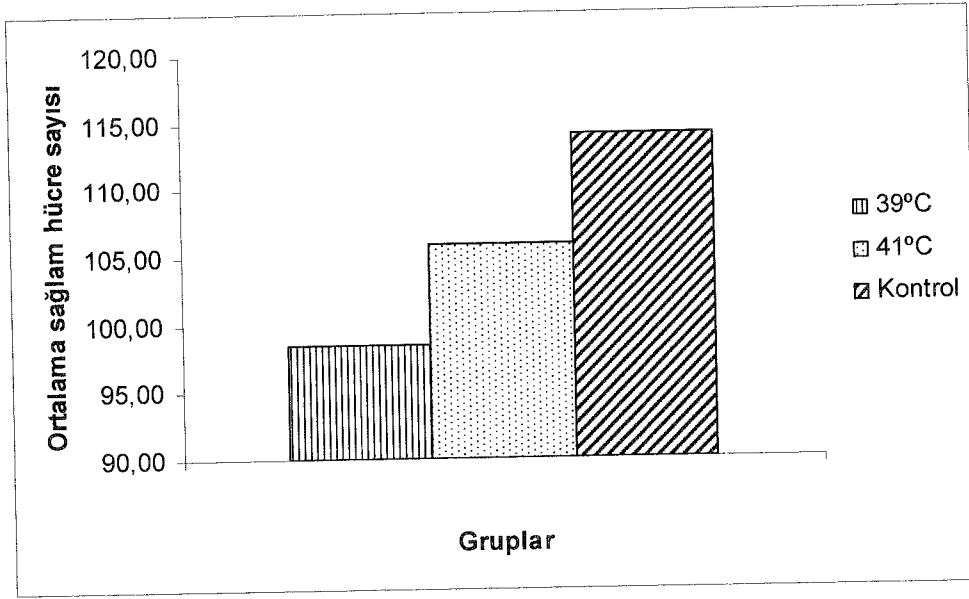
1. 39 °C ve 41 °C'lik hipertermik hasar sonrasında sağlam nöron sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmezken ($p>0.05$), nekrotik nöron sayısında her iki ısı grubunda da anlamlı bir artış olduğu belirlendi (sırası ile $p=0.001$ ve $p=0.000$), (Tablo 1), (Şekil 12 ve 13).
2. HSP 27 oranlarında her iki ısı grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmazken ($p>0.05$); HSP 70 oranında 39 °C'lik grupta herhangi bir değişiklik olmadığı ($p>0.05$), 41 °C'lik hipertermi grubunda ise azalma olduğu görüldü ($p=0.05$), (Tablo 2), (Şekil 14 ve 15).
3. 39 ve 41 °C'lik hipertermik hasarın, apoptotik sürece istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 3), (Şekil 16).

B. İlaç Uygulamaları

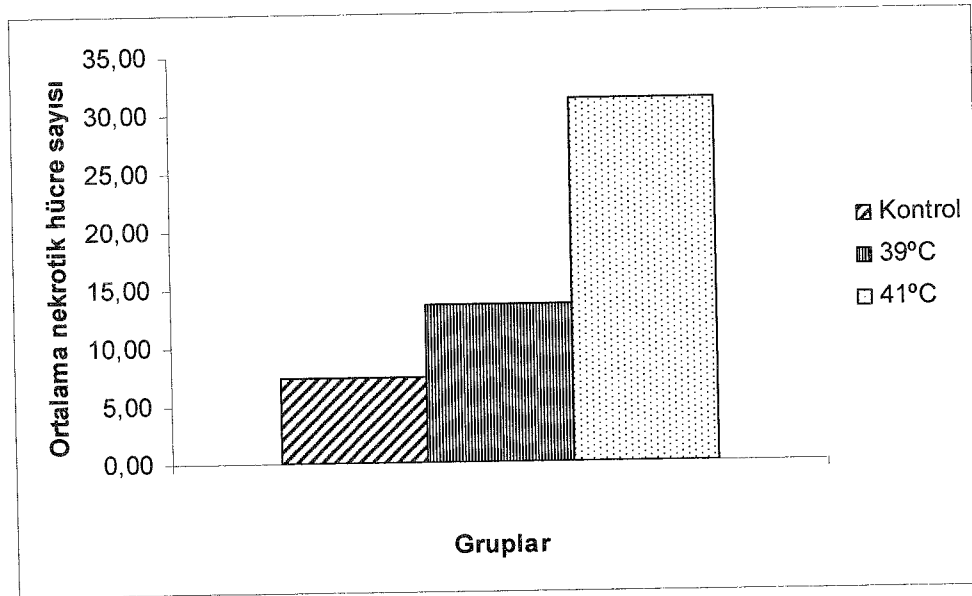
1. 39 °C'lik grupta diklofenak tedavisi ile sağlam hücre sayısında azalma olduğu saptanırken ($p=0.02$), diğer tedavilerin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Nekrotik hücre sayısında ise deksametazon ($p=0.02$) ve diklofenak ($p=0.005$) tedavisi ile artış olduğu, parasetamol tedavisinin herhangi bir etki oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).

41 °C'lik hipertermi grubunda sağlam hücre sayısına uygulanan tedavi yöntemlerinin herhangi bir etkisi olmadığı ($p>0.05$); nekrotik hücre sayısında ise deksametazon ve parasetamol tedavileri ile azalma olduğu ($p=0.000$), diklofenak tedavisinin istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 1).

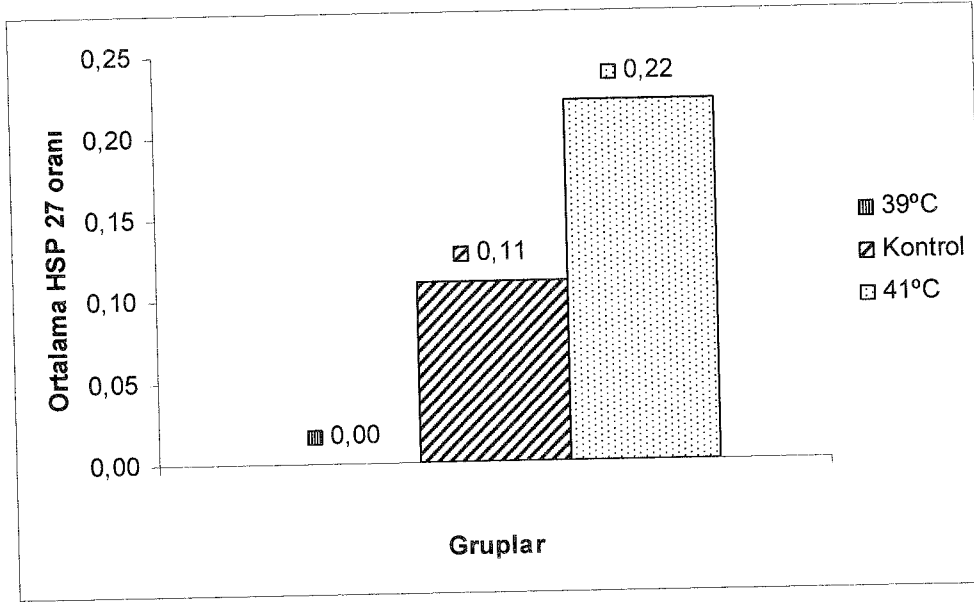
2. HSP 27 açısından her iki ısı grubunda da tedavi yöntemlerinin herhangi bir etkisi gözlenmezken ($p>0.05$); HSP 70 açısından 39 °C'lik grupta uygulanan tedavi yöntemlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir etki oluşturmadığı ($p>0.05$); 41 °C'lik hipertermik hasar sonrasında ise diklofenak tedavisi ile artış ($p=0.03$), parasetamol tedavisiyle ise azalış olduğu belirlendi ($p=0.05$). Deksametazon tedavisinin bu grupta herhangi bir etkisi olmadı ($p>0.05$), (Tablo 2).
3. 39 °C'lik ısı grubunda tedavi yöntemlerinin apoptotik hücre sayısına herhangi bir etkisi olmazken ($p>0.05$); 41 °C'lik hipertermi grubunda diklofenak tedavisi ile apoptotik hücre sayısında anlamlı azalma olduğu görüldü ($p=0.02$), (Tablo 3).



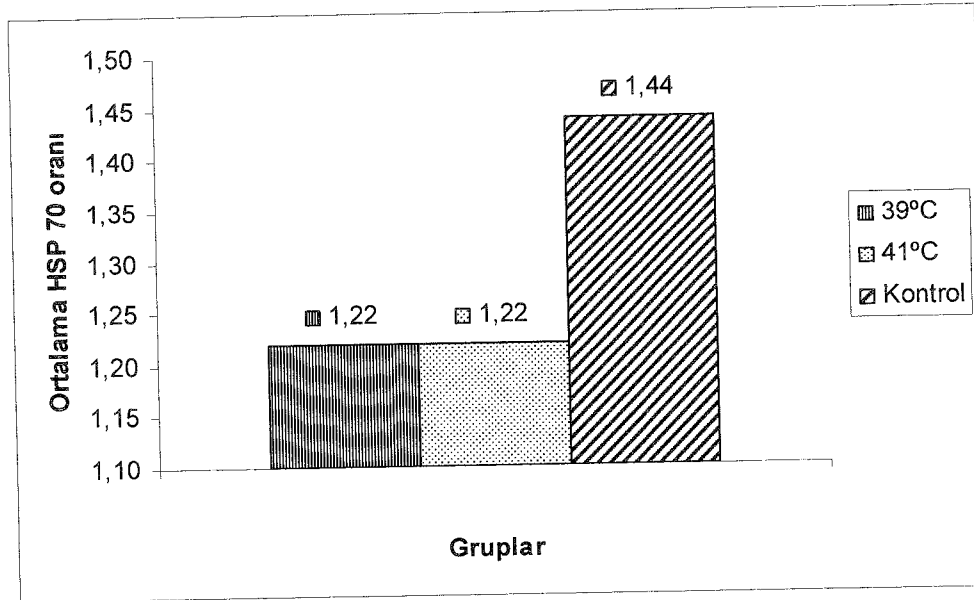
Şekil 12. Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki sağlam hücre sayıları



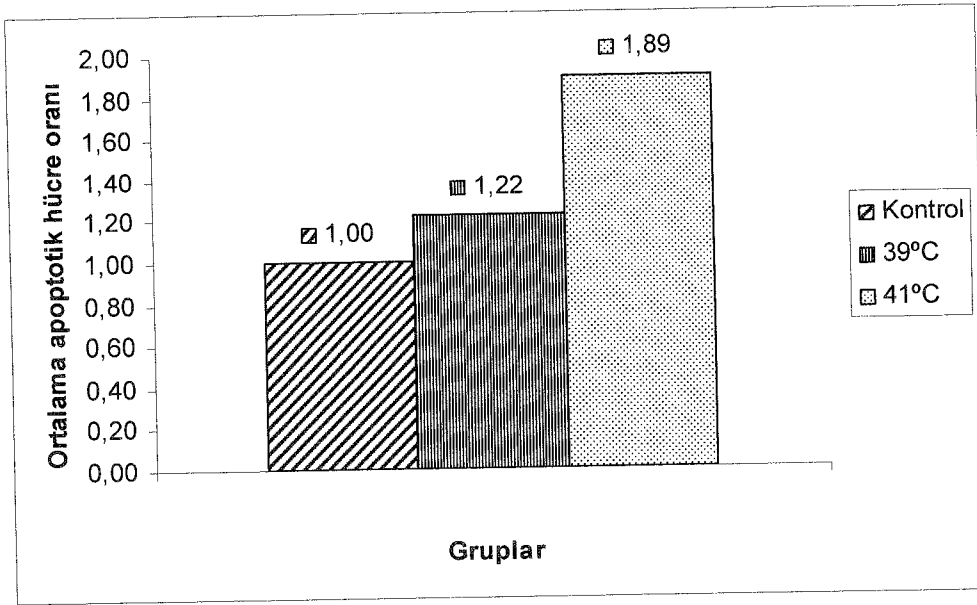
Şekil 13. Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki nekrotik hücre sayıları



Şekil 14. Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki HSP 27 oranları



Şekil 15. Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki HSP 70 oranları



Şekil 16. Tüm nöral dokuda 39° C, 41° C ve kontrol gruplarındaki apoptotik hücre oranları

Tablo. 1 Grupların sağlam ve nekrotik nöron oranları ile bu değerlerin istatistiksel karşılaştırmalı sonuçları.

GRUPLAR / NÖRAL ALANLAR			KONTROL (n=6)		TEST GRUPLARI (n=48)																
					GRUP 1: 39 °C (n=24)					GRUP 2: 41 °C (n=24)											
					Serum fizyolojik		Deksametazon		Diklofenak		Parasetamol		Serum fizyolojik		Deksametazon		Diklofenak		Parasetamol		
Saglam hücre (Ia)		Nekrotik hücre (Ib)		Saglam hücre (IIa/a)	Nekrotik k hücre (IIa/b)	Saglam hücre (IIb/a)	Nekrotik k hücre (IIb/b)	Saglam hücre (IIc/a)	Nekrotik k hücre (IIc/b)	Saglam hücre (IIId/a)	Nekrotik k hücre (IIId/b)	Saglam hücre (IIIf/a)	Nekrotik k hücre (IIIf/b)	Saglam hücre (IIIG/a)	Nekrotik k hücre (IIIG/b)	Saglam hücre (IIIH/a)	Nekrotik k hücre (IIIH/b)				
Serebellum			Rat1	44.6	4.3	10.6	1.0	0.7	2.3	36.3	1.3	11.7	2.0	9.0	0.3	10.3	1.8				
			Rat2	42.3	5.3	13.3	0.6	0.3	9.8	2.2	35.0	0.0	12.3	2.0	10.0	0.7	11.3	1.7			
			Rat3	56.3	2.3	12.3	1.0	0.3	14.0	2.0	34.3	0.0	12.0	1.7	9.3	1.3	15.0	1.0			
			Rat4	41.3	1.3	8.3	1.0	0.7	8.3	2.0	12.0	1.8	35.6	2.7	11.7	6.3	17.7	2.3			
			Rat5	56.0	5.3	15.3	0.6	0.7	11.3	0.7	11.4	3.2	46.6	7.3	16.0	8.0	9.3	3.0			
			Rat6	52.6	4.6	10.6	1.0	1.7	13.4	2.2	43.0	15.3	18.3	3.7	6.3	1.3	16.0	3.0			
Ort± sd			50.1± 11.1	4.1±1.6	11.7±2.4	0.9±0.2	1.0±0.7	13.7±4.3	1.0±0.7	12.1±1.5	2.3±0.5	38.5±5.0	4.4±5.1	14.6±4.5	1.7±0.5	8.7±1.3	0.5±0.4	13.3±3.4	2.1±0.8		
P			p			0.05 ¹	0.004 ²	0.003 ³	-	-	-	0.02 ⁴	0.004 ⁵	-	-	0.004 ⁶	-	-	0.004 ⁷		
			Serebral Korteks			Rat1	134.6	21.3	140.0	30.1	24.0	87.2	13.3	220.3	56.0	123.0	24.3	157.0	43.3	86.7	20.0
			Rat2	88.0	17.3	124.0	24.0	49.3	174.6	9.0	160.0	48.3	156.6	33.3	120.6	15.6	137.3	36.0	128.0	22.7	
			Rat3	124.3	22.3	146.7	26.7	21.3	131.0	32.3	196.3	59.6	186.6	33.3	77.6	24.3	94.7	20.0			
			Rat4	173.3	26.6	146.0	14.7	53.0	105.7	53.0	114.6	15.7	138.3	40.7	168.3	31.3	83.3	24.0	109.3	21.3	
			Rat5	121.3	21.3	166.7	22.7	27.3	105.3	27.3	96.3	51.3	133.3	31.6	112.3	20.0	123.0	20.0	104.0	10.7	
Ort± sd			Rat6	178.7	25.3	160.0	21.3	33.3	142.7	34.7	161.0	17.3	147.6	32.3	111.3	24.0	146.7	38.7			
				136.3± 34.4	19.9±2.6	147.2± 15.1	23.3± 5.2	97.4± 21.6	39.3± 14.2	129.8± 29.1	21.6± 10.6	167.6± 33.3	42.0±16.0	146.4± 31.7	23.5± 7.3	125.9± 54.6	28.5±8.9	111.6± 22.2	22.2±9.1		
P			p			-	-	0.004 ⁸	-	-	-	-	0.004 ⁹	0.01 ¹¹	-	-	-	0.05 ¹²	-		
			Hipotalamus			Rat1	90.6	13.3	109.3	16.3	33.3	142.6	20.0	119.2	37.3	112.0	26.7	117.0	34.0	70.7	18.7
			Rat2	121.3	10.3	104.0	17.3	26.7	188.0	26.6	137.3	44.6	96.0	17.3	113.3	56.0	136.0	14.7			
			Rat3	113.3	21.3	109.3	8.0	31.0	68.0	10.6	115.3	56.6	124.6	12.0	113.3	29.3	104.0	18.7			
			Rat4	148.0	33.3	214.6	29.3	43.0	42.0	25.8	135.6	41.0	132.0	12.0	105.3	38.6	118.7	16.0			
			Rat5	145.3	13.3	142.6	16.0	37.3	104.0	17.3	75.3	47.7	112.0	18.6	129.3	28.0	92.0	21.3			
Ort± sd			Rat6	152.0	10.7	140.0	13.3	48.0	89.3	12.0	85.3	53.0	122.6	18.6	96.3	36.0	146.7	26.7			
				145.6± 56.3	15.2±3.7	136.6± 41.7	16.7± 7.0	96.7± 11.1	34.7± 10.4	105.7± 52.7	18.7± 6.7	111.6± 25.9	47.2±7.4	116.5± 12.7	17.5± 5.4	116.3± 11.2	37.0± 10.1	116.4± 28.3	17.7±6.1		
p				0.02 ¹³	-	0.01 ¹⁴	0.006 ¹⁵	-	-	-	-	0.004 ¹⁷	0.004 ¹⁸	-	0.05 ¹⁹	-	0.004 ²⁰	-			
			Tüm nöronal alanlar (Serebellum, serebral korteks ve hipotalamus)																		
p				114.0± 12.6	7.4±1.2	98.5±16.0	13.6± 2.5	69.2± 10.0	25.6± 4.7	14.2± 2.6	82.5± 14.5	105.9± 13.9	31.2±5.2	92.5±14.4	14.3± 2.5	157.3± 84.1	22.0±4.2	78.7±12.1	14.0±2.5		
				-	-	0.02 ²¹	0.001 ²²	-	-	0.005 ²⁴	-	-	-	-	0.000 ²⁵	-	-	-	-	0.000 ²⁷	

Karşılaştırmalar:

- 1: Ia-IIa/a
- 2: Ib-IIa/b
- 3: IIa/a-IId/a
- 4: IIIa/a-IIIc/a
- 5: IIIa/b-IIIb/b
- 6: IIIa/b-IIIc/b
- 7: IIIa/b-IIId/b
- 8: IIa/b-IIc/b
- 9: Ia-IIIa/a
- 10: IIIa/a-IIIb/a
- 11: IIIa/b-IIId/b

- 12: IIIa/a-IIId/a
- 13: Ia-IIa/a
- 14: IIa/a-IIb/a
- 15: IIa/a-IIc/a
- 16: IIa/b-IIc/b
- 17: Ia-IIIa/a
- 18: IIIa/a-IIIb/a
- 19: IIIa/a-IIIc/a
- 20: IIIa/a-IIId/a
- 21: IIa/a-IIc/a
- 22: Ib-IIa/b

- 23: IIa/b-IIb/b
- 24: IIa/b-IIc/b
- 25: Ib-IIIa/b
- 26: IIIa/b-IIIb/b
- 27: IIIa/b-IIId/b

Tablo. 2 Gruplardaki HSP 27 ve HSP 70 görölme oranları ile bu oranların istatistiksel karşılaştırmalı sonuçları ((-): Boyanma yok, (+): <%25 boyanma, (++): %25-50 boyanma, (+++): >%75 boyanma)

GRUPLAR / NÖRAL ALANLAR		KONTROL (n=6)						TEST GRUPLARI (n=48)											
		GRUP 1: 39 °C (n=24)						GRUP 2: 41 °C (n=24)											
		SF		Deksametazon		Diklofenak		Parasetamol		SF		Deksametazon		Diklofenak		Parasetamol			
Serebellum	Rat 1 Rat 2 Rat 3 Rat 4 Rat 5 Rat 6	HSP27 (IIa/a)	HSP 70 (IIa/b)	HSP27 (IIb/a)	HSP 70 (IIb/b)	HSP27 (IIc/a)	HSP 70 (IIc/b)	HSP27 (IId/a)	HSP 70 (IId/b)	HSP27 (IIId/a)	HSP 70 (IIId/b)	HSP27 (IIId/a)	HSP 70 (IIId/b)	HSP27 (IIId/a)	HSP 70 (IIId/b)	HSP27 (IIId/a)	HSP 70 (IIId/b)	Ort± sd	P
		-	++	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+		
		-	++	-	++	+	+	+	-	+	+	-	+	-	++	-	++		
		-	+	-	+	-	+	+	+	-	+	-	+	-	++	-	+		
		-	+	-	++	-	+	+	-	+	+	+	+	-	++	-	+		
		-	++	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	-	++	-	++		
		-	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	-	++	-	+		
Ort± sd	Rat 1 Rat 2 Rat 3 Rat 4 Rat 5 Rat 6	0.00	1.00± 1.0	0.00	1.00± 1.0	0.33± 0.6	1.00± 0.0	0.67± 0.6	0.67± 0.6	0.33± 0.6	1.00± 0.0	0.67± 0.6	1.00± 0.0	0.00	1.67± 0.6	0.00	1.33± 1.2		
		-	0.02 ¹	-	-	-	-	0.02 ²	-	0.02 ³	0.02 ⁴	-	-	0.02 ⁵	0.02 ⁶	0.02 ⁷	0.02 ⁸		
		-	+	+	+	-	+	-	++	-	+	-	++	+	+	-	+		
		-	+	+	-	-	++	-	-	-	+	+	++	-	+	-	-		
		-	+	-	-	-	+	-	++	-	++	+	++	-	+	-	-		
		-	+	-	-	-	+	-	++	-	++	-	++	-	+	-	+		
		-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-		
Ort± sd	Rat 1 Rat 2 Rat 3 Rat 4 Rat 5 Rat 6	0.00	1.00± 0.0	0.67± 0.6	0.00	0.00	1.33± 0.6	0.00	0.33± 0.6	0.00	0.02 ¹¹	0.02 ¹²	0.02 ¹³	0.33± 0.6	1.67± 0.6	0.00	0.33± 0.6		
		-	0.02 ⁹	0.02 ¹⁰	-	-	-	-	0.02 ¹¹	-	0.02 ¹²	0.02 ¹³	-	0.02 ¹⁴	0.02 ¹⁵	-	-		
		-	++	-	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++	+	++		
		-	++	-	+	-	++	-	++	+	++	+	++	+	++	+	++		
		+	+	-	++	-	+	-	+	+	+	+	++	+	++	+	+		
		+	++	-	++	-	++	-	++	+	++	+	++	+	++	+	+		
		-	+	-	+	-	++	-	+	-	+	-	++	-	++	-	+		
Ort± sd	Rat 1 Rat 2 Rat 3 Rat 4 Rat 5 Rat 6	0.33± 0.6	1.67± 0.6	0.00	1.33± 0.6	0.33± 0.6	1.67± 0.6	0.00	1.33± 0.6	0.33± 0.6	1.33± 0.6	0.00	2.00± 1.7	0.00	2.33± 0.6	0.00	1.67± 0.6		
		0.02 ¹⁶	-	0.02 ¹⁷	-	-	-	-	-	0.02 ¹⁸	0.02 ¹⁹	-	-	-	-	0.02 ²⁰	-		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+		
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+		
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+		
		-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+		
Tüm nöronal alanlar (Serebellum, serebral korteks ve hipotalamus)	Ort± sd	0.11± 0.3	1.44± 0.5	0.00	0.78± 0.8	0.22± 0.4	1.33± 0.5	0.22± 0.4	0.78± 0.7	0.22± 0.4	1.22± 0.4	0.44± 0.5	1.56± 1.0	0.11± 0.3	1.67± 0.7	0.00	1.1± 0.9		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Karşılaştırmalar:

- | | | |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1: IIa/a-IIc/a | 11: IIa/b-IIc/b | 21: IIIa/b-IIIc/b |
| 2: IIa/a-IId/b | 12: IIa/b-IId/b | 22: IIIa/b-IIId/b |
| 3: Ia-IIIa/a | 13: IIIa/a-IIIb/a | |
| 4: Ib-IIIa/b | 14: IIIa/a-IIIc/a | |
| 5: IIIa/a-IIIc/a | 15: IIIa/b-IIIc/b | |
| 6: IIIa/b-IIIc/ b | 16: Ia-IIa/a | |
| 7: IIIa/a-IIId/a | 17: IIa/a-IIc/a | |
| 8: IIIa/b-IIId/b | 18: IIa/a-IIIb/a | |
| 9: Ib-IIa/b | 19: IIIa/a-IIIc/a | |
| 10: IIa/a-IIb/a | 20: IIIa/a-IIId/a | |

Tablo.3 Gruplardaki apoptozis oranları ile bu değerlerin istatistiksel karşılaştırmalı sonuçları

GRUPLAR/NÖRAL ALANLAR		Kontrol (n=6)		Grup 1: 39 °C (n=24)						Grup 2: 41 °C (n=24)			
		Test Grupları(n=48)		SF	Deksametazon	Diklofenak	Parasetamol	SF	Deksametazon	Diklofenak	Parasetamol		
		I	IIa	IIb	IIc	IIId	IIId	IIId	IIId	IIId	IIId		
Serebellum	Rat1	++	+	+	+++	++	++	+	++	-	+		
	Rat2	++	-	+	++	++	++	+	+++	-	-		
	Rat3	+	+	+	+++	++	++	++	+++	-	-		
	Rat4	+	-	+	++	++	++	+	+++	-	+		
	Rat5	+	+	+	++	++	++	+	+++	-	+		
	Rat6	+	+	+	++	++	++	++	++	-	+		
Ort ± sd		1.33±0.6	0.67±0.6	1.00±0.0	2.33±0.6	2.00±0.0	2.00±0.0	1.33±0.6	2.33±0.6	0.00±0.0	0.67±0.6		
P		-	0.02 ¹	0.02 ²	-	-	-	0.02 ³	-	-	-		
Serebral Korteks	Rat1	+	+	+	+	+	+	+++	++	++	+		
	Rat2	+	+	+	+	+	+	+++	++	++	++		
	Rat3	+	+	++	+	++	++	+++	+++	+	+		
	Rat4	+	++	+	++	++	++	+++	+++	+	++		
	Rat5	+	++	++	+	++	++	+++	++	++	+		
	Rat6	+	+	+	++	++	++	+++	++	++	+		
Ort ± sd		1.00±0.0	1.33±0.6	1.33±0.6	1.33±0.6	1.67±0.6	1.67±0.6	3.00±0.0	2.33±0.6	1.67±0.6	1.33±0.6		
P		0.02 ⁴	-	-	-	-	-	0.02 ⁶	-	-	0.02 ⁸		
Hipotalamus	Rat1	-	++	++	+	+	+	+	-	+	-		
	Rat2	-	+	++	++	-	-	+	-	+	+		
	Rat3	-	++	+	++	++	++	++	-	+	++		
	Rat4	-	+	++	+	++	++	+	+	+	+		
	Rat5	++	++	+	++	+	+	++	-	+	-		
	Rat6	++	++	++	++	-	-	+	+	+	++		
Ort ± sd		0.67±1.2	1.67±0.6	1.67±0.6	1.67±0.6	1.00±1.0	1.00±1.0	1.33±0.6	0.33±0.6	1.00±0.0	1.00±0.0		
P		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Tüm nöronal alanlar(Serebellum,serebral korteks ve hipotalamus)		1.00±0.7	1.22±0.7	1.33±0.5	1.78±0.8	1.56±0.7	1.56±0.7	1.89±0.9	1.67±1.1	0.9±0.8	1.0±0.7		
Ort ± sd		-	-	-	-	-	-	0.02 ⁹	-	-	-		
P		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Karşılaştırmalar:

- 1: IIa-IId
- 2: IIa-IIb
- 3: IIIa-IIIc
- 4: I-IIa
- 5: I-IIIa
- 6: IIIa-IIIb
- 7: IIIa-IIIc
- 8: IIIa-IIId
- 9: IIIa-IIId

6. TARTIŞMA

Günümüzde ateş, pediatrik pratikte sıkça karşılaştığımız önemli bir semptom ve bulgudur. Pediatrik acil başvurularının % 20'sini ateşli çocukların oluşturduğu bildirilmiştir (119). Orta derecede ateş yükselmesi, fagositoz, lökosit migrasyonu, lenfosit transformasyonu, interferon yapımında artma ve immün yanıtta güçlenme ile birlikte iken; 40 °C ve üzerindeki ateşli durumlarda immün yanıtta baskılanma olduğu bildirilmektedir (119). Ateşin metabolik etkisi normal çocuklar tarafından iyi tolere edilmesine karşın, bazı klinik durumlarda bu etkiler kötüleşebilir ve tehlike oluşturabilir. Ateşin her 1 °C'lik artışında, bazal metabolizmanın % 10-12 oranında artışıyla birlikte; oksijen tüketimi, karbondioksit üretimi, sıvı ve kalori gereksinimi de artar. Eğilimi olan çocuklarda febril konvülziyon ortaya çıkabilir. Febril konvülziyon geçirme riski olan, klinik olarak hasta, sepsis şüphesi olan, nörolojik hasar veya hastalığı, metabolik bozukluğu olan veya 40 °C ve üzerinde ateş saptanan çocuklarda ateşin semptomatik olarak acil tedavisi gerekir (119).

Literatürde lipopolisakkarit verilmesini takiben endojen olarak gelişen hipertermi ve bunun sonuçları ile ilgili çalışmalar(120-122) olmasına rağmen, eksojen yolla ortaya çıkacak hipertermi ve bunun olası etkileri ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bu durum, bize bu çalışmanın ortaya çıkmasında yol gösterici oldu. Yager ve ark.nın çalışmasında olduğu gibi 40 °C'lik hipertermi oluşturmak suretiyle, sadece belli sıcaklık derecelerinde yapılan çalışmalar olmakla birlikte (6) ; bizim çalışmamız, hiperterminin kademeli olarak (39 ve 41°C) oluşturabileceği olası serebral hasar ile ilaçların bu sürece etkilerinin klinik ve hücresel seviyede araştırılmasını; dolayısı ile hipertermik sürecin doğal etkilerini, farklı basamaklarda araştırmayı kapsamaktadır.

Hipertermiye bağılı olarak, hücresel düzeyde hasar gelişmekte ve bu hasar sonucunda kan beyin bariyerinin geçirgenliğindeki artışa bağılı olarak beyin ödemi ve beyin birçok bölgesindeki hücrelerde hasar oluşmaktadır (30-36). Abraham ve ark. (123), hiperterminin beyinde infarkt alanlarına yol açabildiğini; İlbay ve ark. (124) ise hipertermi ile ortaya çıkabilen değişik nöbet tiplerini bildirmişlerdir (124). Klinik olarak 39 °C'lik grupta % 25 ve 41 °C'lik grupta ise %37.5 oranlarında nöbet görülmesi; ayrıca konvülziyon geçiren hayvanlarda % 33.3'lük mortalite oranının belirlenmesi; ateşin nöbet etiolojisinde ve buna bağılı mortalitedeki yerini göstermektedir. Nitekim Trescher ve ark.nın 32 rat üzerinde 38 °C'lik ısı hasarı oluşturmak suretiyle yaptıkları deneysel bir çalışmada % 6'lık konvülziyon geçirme riski ile % 3'lük mortalite oranı bildirilmektedir (3). Bu bulgu ile bizim bulgularımız birleştirildiğinde, ateşin kademeli olarak artması ile birlikte, nöbet ve mortalite oranlarında belirgin bir artışın ortaya çıktığı söylenebilir.

Çalışmamızda her iki ateş seviyesinde, beyin değişik bölgelerinde farklı hasar çeşitleri ile giden nöronal bir hasar sürecinin söz konusu olduğunu gördük. Yine bu süreçte değişik tedavi yöntemlerinin olumlu katkıları yanında, olumsuz etkilerinin de olabileceğini belirledik. Bu durum nöronal dokunun hipertermik sürece farklı yanıtlar verdiğinin kanıtı sayılabilir. Nitekim Trescher ve ark.nın yaptıkları çalışmada 38 °C'lik ısı hasarının beyin korteksinde %14.5'lük oran ile daha hafif (3), Coimbra ve ark.nın çalışmasında ise %78.7 oran ile hipokampus bölgesinde daha ağır etkiler olduğu gösterilmiştir (125).

39 °C lik hasarın serebellum ve hipotalamus sağlam nöronlarını azaltıcı, serebral korteks nöronlarını ise artırıcı yönde etkisinin ortaya çıkması; her üç nöronal bölgenin hipertermik süreçten değişik derecelerde etkilendiğini ve serebellum ile hipotalamusun, hipertermik hasara karşı hassas olduklarını düşündürmektedir.

Ayrıca hipotalamusta 41 °C'lik hipertermik durumda sağlam hücre kaybının devam ettiği; serebellum nekrotik hücre sayısının 41 °C lik hipertermi ile artış gösterdiği görülmektedir. Bununla ilgili olarak Ekimova ve ark. ile Khan ve ark.nın yapmış oldukları çalışmalarda ateşe en duyarlı beyin bölgeleri arasında hipotalamus ve serebellumun geldiği bildirilmiştir (122,126).

Stres durumunda üretimi artan proteinler olan HSP'lerinin (74) yapımı, hipertermi sonrasında apoptozis uyarılan hücrelerde artar (75). Bu proteinler, sellüler hasarın onarımı ve hücre yenilenmesini sağlar (76-79). Strese bağlı olarak üretimi artan ana grup HSP 70'tir (82). Kazanis ve ark. hücrelerin yapılarını korumak amacıyla HSP 70 yapımını artırdıklarını yaptıkları deneysel çalışmada bildirmişlerdir (10).

Bizim çalışmamızda HSP 27 ve 70 oranlarında 39 °C lik hasar sonrasında beynin farklı bölgeleri için belirgin bir değişiklik oluşmazken, 41 °C lik hipertermik hasarın serebellumda bu iki proteini de artırdığı görülüyor. Belay ve ark.nın çalışmasında hipertermik hasara uğrayan rat beyinlerinde HSP 70 oranının özellikle serebellum purkinje hücrelerinde artma eğiliminde olduğu bildirilmiş (127). Bu bulgular, hipertermi ile serebellumda ortaya çıkan hasar ve buna bağlı hücre yenilenmenin göstergesi sayılabilir.

Hiperterminin hücre proliferasyonunu inhibe ettiği (40-42) ve apoptozisi artırdığı gösterilmiştir (43,44). 39 ve 41 °C'lik hasarın serebral kortekste apoptotik süreci artırdığı dikkati çekerken, serebellumda bu olayın sadece 41 °C lik hipertermik hasar sonrasında arttığı görülüyor. Bu konu ile ilgili Singh'in yaptığı çalışmada (128) hipertermik hasar sonrasında apoptotik değişikliklerin sık görüldüğü bölgeler arasında, serebral korteksin olduğu gösterilmiş. Bu sonuçlar

bizim sonuçlarımızla örtüşmekte ve ısıнын 41 °C'ye ulaşması ile apoptotik hasara, serebellumun da katılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hiperterminin beyin bölgelerinde oluşturduğu olası değişiklikler araştırılırken; çeşitli ilaçların bu sürece etkilerini de araştırdık. Bu amaçla antipiretik olarak parasetamol ve antipiretik etkiler yanında antiinflamatuvar / antiödem etkileri de olabilen deksametazon ve diklofenak'ı kullandık. Hipotalamusta 41 °C'lik hipertermik hasar grubunda üç tedavi yönteminin de sağlam nöron sayısında belirgin artış; serebellumda ise her iki ısı grubunda da nekrotik hücre sayısında azalma sağladıkları görüldü. Bu durum, ısı hasarının her iki sürecinde de tedavi modellerinin yararlı olabileceğini göstermektedir. Literatür ve yukarıdaki verilerimize göre hipertermiden en çok etkilenen beyin bölgelerinin ilaçla korunması olasılığı oldukça avantajlı görülmektedir. Serebral korteksin 41 °C'lik hipertermi sürecinde nekrotik hücre sayısının parasetamol tedavisi ile belirgin azalma göstermesi, hipertermik sürecin bu tedavi ile müdahalesinin faydalı olabileceğini düşündürülebilir. Bu konuda yapılmış çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir (129, 130). Legos ve ark.nın yapmış oldukları çalışmada (129), 38 °C ve 39 °C hasar oluşturulan ratlarda parasetamol ve aspirin tedavileri ile, serebral korteks ve hipotalamusta nöronal korumanın olmadığı bulunurken; Sandrini ve ark.nın 54 °C 'lik oda ısısında 15 saniye süre ile tutulan ratlarda parasetamol ve morfinin kombine olarak verilerek yapıldığı deneysel çalışmada hipertermik hasarın azalma gösterdiği belirlenmiştir (130).

İlaç tedavilerinin beynin değişik bölgelerinde HSP 27 ve HSP 70 oranlarına etkisini farklı bulduk. Örneğin araştırılan her üç nöral bölgede 39 °C lik hasar grubunda HSP 27'nin, uygulanan ilaç tedavileriyle artışlar gösterdiği; buna karşın 41 °C lik hipertermik hasar grubunda ise tedavilerle serebellumda ve hipotalamusta

azalma gösterdiği belirlendi. HSP 70 ise örneğin 39 °C'lik grupta tedavilerle serebral kortekste azalırken, 41 °C'lik grupta serebellumda artış göstermektedir. Bu bulgular, özellikle hücreyel yenilenme ve apoptotik süreçle ilintili olan bu proteinlerin hipertermik hasar ve ilaç tedavileri ile, beynin farklı bölgelerinde değişiklikler gösterebildiğini ortaya çıkarmıştır. Bu durum nöral dokunun beynin değişik bölgelerindeki heterojen hücre yapısı ve diğer nörokimyasal ve nörotransmitter içeriği ile ilgili olabilir. Bununla ilgili olarak 42 °C'lik hipertermiye 15 dakika süre ile maruz kalınması sonrasında; pre ve post sinaptik elementler, postsinaptik dansite gibi birçok sinaptik değişiklikler sonucunda ısı şokunu takiben sinaptik proteinlerin üretim ve onarımında görev yapmak üzere HSP 27 ve HSP 70 üretiminin arttığı belirtilmiş (131).

Deksametazon ve parasetamolün 39 °C'lik grupta apoptotik hücre sayısını artırması, yukarıda özetlenen bulgularımızın önemli bir kısmıyla örtüşmektedir. Yani uyguladığımız ilaç tedavilerinin hipertermik süreçte ya etkisi bulunmamakta, yada olumsuz etkileri görülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların önemli bir kısmı, hipertermik süreçte çeşitli medikasyon yöntemlerinin sadece antipiretik etki oluşturmada faydalı olabileceğini (130), örneğin parasetamol kullanımının tek başına nöron koruyucu etki gösteremeyebileceği bildirilmiştir (130).

Görünen bu etkiler ile, ilaçların hipertermik sürece farklı yönlerde (etkisiz, olumlu yada olumsuz) katkıları; beyin dokusunun bu bölgelerdeki farklı nöron yapısı ve nöronal destek yapılarıyla açıklanabilir. Beynin bu bölgelerinin değişik bir metabolizmaya ve nörotransmitter yapısına sahip olduğu bildirilmektedir (130,132).

Tüm nöronal doku dikkate alındığında her iki sürecin nekrotik nöron sayısında anlamlı bir artış yaptığının görülmesi; ateşin ve hiperterminin önemli derecede nöron kaybına neden olduğunu göstermektedir.

Doğal ateş ve hipertermi sürecinin apoptotik süreç ve onunla ilintili HSP 27 ile HSP 70 oranlarına herhangi bir etkisinin olmadığını belirlenmesi, hipertermik sürecin ilk beş gününde apoptotik hasar gelişmediğini düşündürülebilir. Nitekim Trescher ve ark.nın yapmış olduğu araştırmada hiperterminin serebral sürece 4 haftalık takip sonrasında apoptozisi artırıcı yönde etki gösterdiği belirlenmiştir (3).

Yine tüm nöronal doku dikkate alındığında genel olarak ilaç tedavisinin bu süreçte faydalı etkiler sağlamadığı, aksine zararlı etkiler gösterebileceği belirlendi. Diklofenak tedavisinin 39 °C'lik hasar grubunda sağlam hücreleri azalttığı, yine bu grupta deksametazon ve diklofenak tedavisinin nekrotik hücrelerde artışa neden olduğu görüldü.

Ateşin 41 °C'lik seyrinde ise kullanılan her üç ilacın faydasının olmadığını görülmesi, bu ilaçların sağlam nöron korunmasında yerinin olmadığını gösterebilir. Ancak deksametazon ve parasetamolün 41 °C'lik grupta nekrotik hücrelerde azalma göstermesi; yüksek hipertermide her iki ilacın bu amaçla faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Diklofenak 41 °C'lik süreçte HSP 70'i artırarak apoptotik süreci indükleyebilirken; parasetamolün bu grupta HSP 70'te azalmaya neden olması, apoptotik süreci baskılamada faydalı olduğunu gösterebilir.

Diklofenak tedavisinin 41 °C'lik hipertermi sürecinde apoptotik hücre sayısında azalma yapması bir önceki etkisi ile örtüşmemektedir. Bu durumda HSP 70 ile apoptotik süreçte farklı mekanizmaların da devreye girdiği düşünülebilir (3,127,131).

Çalışmamızda ateşin beyinde değişik süreçlerle nöral doku üzerinde zararlı etkiler oluşturabileceği gösterildi. Bu süreçte uyguladığımız ilaç tedavi modellerinin değişik nöral bölgelerde farklı etkiler gösterebildiğini de belirledik. Bu durum

hipertermik süreçte antipiretik etki dışında diğer etkileri de olan diklofenak ve deksametazon kullanılmaması gerektiği sonucuna götürebilir.

Hipertermik sürecin kompleks mekanizmalarla nöronal hasar yapabildiği bilinmektedir. Bundan dolayı elde ettiğimiz veriler çoğu zaman belli bir paralellik göstermemektedir. Bu duruma neden olarak; (i) Nöronal dokunun beyin değişik bölgelerinde, nörokimyasal ve nörotransmitter içeriğini de kapsayan heterojen hücresel yapısının, hipertermik sürece ve uygulanan medikasyonlara vermiş olduğu değişik hasar ve iyileşme yanıtları, ve/veya (ii) Grupların yavru sayısının azlığının neden olduğu istatistiksel sayı yetersizliği yol açmış olabilir. Tüm bu bulguların, daha geniş yavru sayıları ve daha kapsamlı çalışılmalarla karşılaştırılması gerekmektedir. Bu yolla, eksojen hipertermi sonrası oluşabilecek olası beyin hasarı ile buna bağlı klinik bozuklukların tedavisinde uygulanacak tedavi modellerinin belirlenmesi olanağı elde edilebilir.

7. KAYNAKLAR:

1. Yalçın I. Enfeksiyon Hastalıkları. Ertuğrul T, Neyzi O (editörler). Pediatri. 3. baskı, İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:473-475.
2. Stoll BJ, Kliegman RM. Metabolic Disturbances. Stoll BJ (editör) Textbook of Pediatrics, 17th edition ,2004:609-613.
3. Trescher WH, Ishiwa S, Johnston MV. Brief post hypoxic- ischemic hypothermia markedly delays neonatal brain injury. Brain & Developm 2002;19:326-338.
4. Mishima K, Ikeda T, Yashikawa T, Aoo N, Egeshiara N, Xia YX, Ikenove T, Iwasaki K, Fujiwara M. Effects of hypothermia and hyperthermia on attentional and spatial learning deficits following neonatal hypoxia-ischemic insult in rats. Behavioral Brain Research 2003;11:246-253.
5. Daenen EWPM, Van der Heyden JA, Kruse CG, Wolterink G, Van Ree JM. Adaptation and habituation to an open field and responses to various stressfull events in animals with neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus. Brain Research 2001; 918:153-165.
6. Yager JY, Asselin J. The effect of pre hypoxic-ischemic (HI) hypo and hyperthermia on brain damage in the immature rat. Developm. Brain Research 1999; 117: 139-143.
7. Sasahira M, Simon RP, Greenberg DA. Neuronal injury in experimental status epilepticus in the rat: role of hypoxia. Neuroscience letters 1997; 222: 207-209.
8. Nakai A, Shibazaki Y, Taniuchi Y, Oya A, Asakura H, Kurada S, Kashiro T, Araki T. Influence of mild hypothermia on delayed mitochondrial dysfunction after transient intrauterine ischemia in the immature rat brain. Developm. Brain Research 2001;128: 1-7.

9. Chen GZ, Luo BD, Wang HQ, Zou F, Wan WR, Shen XH. Effects of hyperthermia on rat hippocampal pyramidal cell apoptosis in vitro. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003; 23:233-5.
10. Kazanis I, Bazas E, Philippidis H, Stylianopoulou F. Neuroprotective effects of insulin like growth factor I following a penetrating brain injury in rats. *Brain Research* 2003; 991: 34-45.
11. Wada T, Kandah T, Tamaki N. Ischemic “cross” tolerance in hypoxic ischemia of immature rat brain. *Brain Research* 1999;847: 299-307.
12. Tomimatsu T, Fukuda H, Kanogawa T, Mu J, Kanzaki T, Murata Y. Effect of hyperthermia in the immature rat: its influence on caspase-3-like protease. *Am J. Obstet. Gynecol* 2003;188:768-73.
13. Gilbert ME, Cain DP. A single neonatal pentylenetetrazol or hyperthermia convulsion increases kindling susceptibility in the adult rat. *Brain Res* 1985;354:169-80.
14. Morrison AJ, Rush SJ, Brown IR. Heat shock transcription factors and the hsp 70 induction response in Brain and Kidney of the hyperthermic rat during postnatal development. *J. Neurochem* 2000;75: 363-372.
15. Heida JG, Boisse L, Pittman QJ. Lipopolysaccharide-induced Febrile Convulsions in the Rat:Short-term Sequelae 2004;45:1317-1329.
16. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am J Med* 2001 ;111:304-15.
17. Lenhardt R, Kurz A, Sessler DI. Thermoregulation and hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1996;109:34-8.

18. Powell KR. Fever. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (editors). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th edition, Philadelphia. W.B Saunders Co,2004;161:839-841.
19. Nakamura K, Matsumura K, Kaneko T, Kobayashi S, Katoh H, Negishi M. The rostral raphe pallidus nucleus mediates pyrogenic transmission from the preoptic area.
J Neurosci 2002 ;22:4600-10.
20. Kalaycı Ö. Ateş Nedir?. Katkı Pediatri Dergisi 1993;5:443-6
21. İnce B. Akut İskemik Strokta Destek Tedavisi. Serebrovasküler Hastalıklar 2002;19:284.
22. Herrmann O, Tarabin V, Suzuki S, Attigah N, Coserea I, Schneider A, Vogel J, Prinz S, Schwab S, Monyer H, Brombacher F, Schwaninger M. Regulation of body temperature and neuroprotection by endogenous interleukin-6 in cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 2003 ;23(4):406-15.
23. Thompson HJ, Tkacs NC, Saatman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. Neurobiol Dis 2003 ;12(3):163-73.
24. Varan B. Ateşin Diğer Nedenleri. Katkı Pediatri Dergisi 1993;410-4.
25. Kabakus N, Baran A, Gören M, Aydın M. Santral Ateş. Türkiye Klinikleri J. Pediatr 2005;14:51-55
26. Pathogenesis of fever. Med Dst 1995:27.
27. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. Clin Infect Dis 2000 ;31:157-61.
28. De Paula D, Steiner AA, Branco LG. The nitric oxide pathway is an important modulator of stress-induced fever in rats.Physiol Behav 2000 ;15:505-11.

29. Lipton JM, Trzcinka GP. Persistence of febrile response to pyrogens after PO/AH lesions in squirrel monkeys. *Am Physiol* 1976;231:1638-48.
30. Sharma HS. Blood-brain barrier in stress. Ph D Thesis, Banaras Hindu University, Varanasi, BHU pres, 1982 India: 1-85.
31. Sharma HS, Dey PK. Influence of long-term acute heat exposure on regional blood-brain barrier permeability, cerebral blood flow and 5-HT level in conscious normotensive young rats. *Brain Res* 1987;424:153-162.
32. Sharma HS, Cervos-Navarro J. Brain oedema and cellular changes induced by acute heat stress in young rats. *Acta Neurochir* 1990; 51:383-386.
33. Sharma HS. Pathophysiology of blood-brain barrier , brain edema and cell injury following hyperthermia: New role of heat shock protein, nitric oxide and carbon monoxide an experimental study in the rat using light and electron microscopy. *Acta Universitatis Upsaliensis* 1999;830:1-94.
34. Sharma HS, Westman J, Cervos-Navarro J, Nyberg F. Role of neurochemicals in brain edema and cell changes following hyperthermic brain injury in the rat. *Acta Neurochir* 1997; 70:269-274.
35. Sharma HS, Westman J Cervos –Navarro J, Dey PK, Nyberg F. Opioid receptor antagonists attenuate heat stress induced reduction in cerebral blood flow, increased blood-brain barrier permeability ,vasogenic edema and cell changes in the rat. *Ann NY Acad Sci* 1997; 813:559-571.
36. Sharma HS, Westman J, Nyberg F. Pathophysiology of brain edema and cell changes following hyperthermic brain injury. Sharma HS, Westman J (editors) *Brain functions in hot environment . Progress in brain research* 1998; 115: 351-412.
37. Craig EA. The heat shock response. *CRC Crit Rev Biochem* 1985 ;18:239-80.

38. Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992 ;72:1063-81.
39. Marcuccilli CJ, Miller RJ. CNS stress response: too hot to handle? *Trends Neurosci.* 1994 ;17(4):135-8.
40. Kuwahara M. Thermosensitivity of glioma cells with special reference to changes in cytoskeletons. *Neurol Med Chir* 1991 ;31(13):853-8.
41. Shinohara C, Matsumoto K, Maeda Y, Tada E, Kuriyama M, Adachi H, Ono Y, Higashi H, Furuta T, Ohmoto T. Synergistic effect of carboplatin and hyperthermia in rat and human glioma cell lines. *No Shinkei Geka* 1994 ;22(11):1029-33.
42. Watanabe M, Tanaka R, Hondo H, Kuroki M. Effects of antineoplastic agents and hyperthermia on cytotoxicity toward chronically hypoxic glioma cells. *Int J Hyperthermia* 1992 ;8(1):131-8.
43. Itoh N, Yonehara S, Ishii A, Yonehara M, Mizushima S, Sameshima M, Hase A, Seto Y, Nagata S. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 1991 ; 26:233-43.
44. Yin D, Kondo S, Barnett GH, Morimura T, Takeuchi J. Tumor necrosis factor- α induces p53-dependent apoptosis in rat glioma cells. *Neurosurgery* 1995 ;37:758-62.
45. Meyer FB, The Intensive care management of cerebral ischemia. Andrews BT, Mc Graw-Hill Inc (Editors), New York. *Neurosurgical Intensive Care* 1993,329-343.
46. Shapiro HM. Anesthesia effects upon cerebral blood flow, cerebral metabolism. Electroencephalogram and evoked potentials. Miller RD (Editor). New York, *Anesthesia* 1986,1249-1288.
- 47 . Garcia JH, Experimental ischemic stroke: a review. *Stroke* 1984 ;15:5-14.

48. Molinari GF, Laurent JP. A classification of experimental models of brain ischemia, *Stroke* 1976;7:14-17.
49. Siesjo BK, Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992 ;77:169-84.
50. Siesjo BK, Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment, *J Neurosurg* 1992 ;77:337-354.
51. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal cerebral ischaemia in the rat: 2. Regional cerebral blood flow determined by [¹⁴C]iodoantipyrine autoradiography following middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981;1:61-9.
52. Nemoto EM, Frinak S. Brain tissue pH after global brain ischemia and barbiturate loading in rats. *Stroke* 1981;12:77-82.
53. Combs DJ, Dempsey RJ, Maley M, Donaldson D, Smith C. Relationship between plasma glucose, brain lactate, and intracellular pH during cerebral ischemia in gerbils. *Stroke* 1990 ;21:936-42.
54. Watanabe O, West CR, Bremer A. Experimental regional cerebral ischemia in the middle cerebral artery territory in primates. Part 2: Effects on brain water and electrolytes in the early phase of MCA stroke. *Stroke* 1977;8:71-6.
55. Lin TN, He YY, Wu G, Khan M, Hsu CY. Effect of brain edema on infarct volume in a focal cerebral ischemia model in rats. *Stroke* 1993 ;24:117-21.
56. Slivka A, Murphy E, Horrocks L. Cerebral edema after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke* 1995;26:1061-5.
57. Symon L. Taylor DL., Obrenovitch TP: Aspects of acid-base homeostasis in ischemia, *Cerebral ischemia and basic mechanisms*. Hartmann A, Yatsu F, Kuschinsky W (Editors). Berlin, Springer Verlag 1994;51-57.

58. Miller RJ, Brorson JR, Bleakman D, Chard PS: Non-NMDA glutamate receptors in the bregulation of neuronal Ca²⁺ and excitotoxicity,Cerebral ischemia and basic mechanisms. Hartmann A, Yatsu F, Kuschinsky W (Editors), Berlin. Springer verlag 1994;147-157.
59. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxic-ischemic neuronal death. Annu Rev Neurosci 1990;13:171-82.
60. Ghosh A, Greenberg ME. Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. Science 1995;268:239-47.
61. Camarata PJ, Heros RC, Latchaw RE. "Brain attack": the rationale for treating stroke as a medical emergency. Neurosurgery 1994;34:144-57.
62. Grotta JC, Picone CM, Earls R, Strong R, Yao L, Dedman JR. Calcium-calmodulin binding in ischemic rat neurons after calcium channel blocker therapy. Stroke 1990 ;21:948-52.
63. Choi DW, Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. Trends Neurosci 1995 ;18:58-60.
64. Selman WR, Crumrine RC, Ricci AJ, Lamana JC, Ratcheson RA, Lust WD. Impairment of metabolic recovery with increasing periods of middle cerebral artery occlusion in rats, Stroke 1990;21:467-471.
65. Martin DP and Johnson EM. Apoptosis in the peripheral nervous system,in:Tomei LD, Cope FO. Current Communications in Cell and Molecular Biology: Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death 1991;3:247-261.
66. Bredesen DE. Neuronal apoptosis: genetic and biochemical modulation,in: Apoptosis II, The Molecular Basis of Apoptosis in Disease 1994;1:397-421.
67. Calne DV. Is idiopathic Parkinsonism the consequence of an event or a process? Neurology 1994; 44:5-10.

68. Macmanus JP, Buchan AM, Hill I.E et al. Global ischemia can cause DNA fragmentation indicative of apoptosis in rat brain. *Neurosci* 1993;164:89-92.
69. Raff MC, Barres BA, Burne JF, Coles HS, Ishizaki Y and Jacobson MD. Programmed cell death and control of cell survival: lesions from the nervous systems, *Science* 1993; 262:695-700.
70. Rose CD and Hennenbery RC. Mechanisms of programmed cell death and their implications for the brain, *Neurodegeneration* 1993; 2:2878-2989.
71. Schwartz LM. The role of cell death genes during development, *Bioessays* 1991;13:389-395.
72. Tominaga T, Kure S, Narisawa K and Yoshimoto T. Endonuclease activation following focal ischemic injury in the rat brain, *Brain Research* 1993;608:21-26.
73. Chopp M, Li Y, Jiang N, Zhang RL and Probst J. Antibodies against adhesion molecules reduce apoptosis after middle cerebral artery occlusion in rat brain, *J. Cereb. Blood Flow Metab* 1996; 16:578-584.
74. Schlesinger MJ. Heat shock proteins. *J Biol Chem* 1990; 265:12111.
75. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Merin AB, Sherman MY, Morimoto RI, Massie B. The chaperone function of hsp 70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol* 2000;20:7146.
76. Georgopoulos C, Welch WJ. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol* 1993;9:601-634.
77. Parsel DA, Lindquist S. The function of heat shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged protein. *Annu Rev Genet* 1993;27:437-496.

78. Hightower LE, Li T. Structure and function of the mammalian hsp70family, in Heat Shock Proteins in the nervous system. Mayer J, Brown I (Editors). London, Academic press 1994;.1-30.
79. Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C. The biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones. Cold Spring Harbor Laboratory Pres,Cold Spring Harbor,New York.1994;23:234.
80. Ellis RJ, van der Vies SM. Molecular chaperones.annu Rev Biochem 1991;60:321-347.
81. Gething MJ, Sambrook J. Protein folding in the cell.Nature 1992; 355:33-45.
82. Wu B, Hunt C, Morimoto RI. Structure and expression of the human gene encoding major heat shock protein Hsp 70. Mol Cell Biol 1985;5:330-341.
83. Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in Drosophila, Experientia 1962;17:571-573.
84. Gerner EW and Schneider MJ. Induced thermal resistance in HeLa cells.Nature London 1975;256:500-502.
85. Schlesinger ML, Ashburner M and Tissieres A. Heat shock:From bacteria to man. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Pres 1982;13:426-32.
86. Welch WJ. Mammalian stres response:cell physiology,structure/function of stres proteins,and implications form edicine and disease. Physiol.Rev 1992;72:1063-1081.
87. Kappe G, Franck E, Verschuure P, Boelens WC, Leunissen JAM and Jong WW. The human genome encodes 10 alpha-crystallin-related heat shock proteins: HspB1-10, Cell Stres Chaperones 2003;8:53-61.
88. Plumier JCL, Hopkins DA, Robertson HA and Currie RW. Constitutive expression of the 27-kDa heat shock protein (Hsp27) in sensory and motor neurons of the rat nervous system, Journal of Computational Neurology 1997;384:409-428.

89. Morimoto RI, Sarge KD and Abravaya K. Transcriptional regulation of heat shock genes. A paradigm for inducible genomic responses. *Journal of Biological Chemistry* 1992;267:21987-21990.
90. Krueger AM, Armstrong JN, Plumier J, Robertson HA and Currie RW. Cell specific expression of Hsp 70 in neurons and glia of the rat hippocampus after hyperthermia and Kainic acid-induced seizure activity. *Molecular Brain Research* 1999;71:265-278.
91. Armstrong JN, Plumier JCL, Robertson HA and Currie RW. The inducible 70,000 molecular/weight heat shock protein is expressed in the degenerating dentate hilus and piriform cortex after systemic administration of kainic acid in the rat, *Neuroscience* 1996; 74:685-693.
92. Plumier JCL, Armstrong JN, Landry J, Babity JM, Robertson HA and Currie RW. Expression of the 27,000 wt heat shock protein following kainic acid-induced status epilepticus in the rat, *Neuroscience* 1996; 3:849-856.
93. Currie RW, Ellison JA, White RF, Feuerstein GZ, Wang X and Barone FC. Benign focal ischemic preconditioning induces neuronal Hsp70 and prolonged astrogliosis with expression of Hsp27, *Brain Research* 2000; 863: 169-181.
94. Krueger AMR, Emsley JG, Myers TL, Currie RW and Clarke DB. Injury to retinal ganglion cells induces expression of the small heat shock protein hsp27 in the rat visual system, *Neuroscience* 2002;110:653-665.
95. Hopkins DA, Plumier JCL, and Currie RW. Induction of the 27-kda heat shock protein(Hsp27) in the rat medulla oblongata after vagus nerve injury, *Experimental Neurology* 1998;153:173-183.

- 96.** Fleshner M, Campisi J, Amiri L and Diamond DM. Cat exposure induces both intra-and extracellular Hsp72: the role of adrenal hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29:1142-1152.
- 97.** D'Souza SM and Brown IR. Constitutive expression of heat shock proteins Hsp90, Hsc70, Hsp70 and Hsp60 in neural and non-neural tissues of the rat during postnatal development, *Cell Stress Chaperones* 1998; 3:188-199.
- 98.** Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Colombrita C, Spadaro F, Butterfield DA and Giuffrida Stella AM. Increased expression of heat shock proteins in rat brain during aging: relationship with mitochondrial function and glutathione redox state, *Mechanisms of Age Development* 2004;125:325-335.
- 99.** Currie RW and White FP. Trauma-induced protein in rat tissues: a physiological role for a 'heat shock' protein ?, *Science* 1981; 214:72-73.
- 100.** Currie RW and White FP. Characterization of the synthesis and accumulation of a 71-kilodalton protein induced in rat tissues after hyperthermia, *Canadian Journal of Biochemical Cell Biology* 1983;61:438-446.
- 101.** Manzerra P, Rush SJ and Brown IR. Tissue-specific differences in heat shock protein hsc70 and hsp70 in the control and hyperthermic rabbit, *Journal of Cell Physiology* 1997; 170:130-137.
- 102.** Bechtold DA, Rush SJ and Brown IR. Localization of the heat shock protein Hsp 70 to the synapse following hyperthermic stress in the brain. *Journal of Neurochemistry* 2000 ;74:641-646.
- 103.** Krueger AMR, Hopkins DA, Armstrong JN, Plumier JCL and Currie RW. Hyperthermic induction of the 27-kDa heat shock protein(Hsp 27) in neuroglia and neurons of the rat central nervous system. *Journal of Computational Neurology* 2000;428:495-510.

- 104.** Bechtold DA and Brown IR. Induction of Hsp27 and Hsp32 stress proteins and vimentin in glial cells of the rat hippocampus following hyperthermia. *Neurochemistry Research* 2003; 28:1163-1174.
- 105.** Kayaalp SO. Glukokortikoidler. Kayaalp S.O(editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji,5. baskı, İstanbul. 1989:2577-606.
- 106.** Kayaalp SO. Narkotik Olmayan Analjezikler. Kayaalp S.O(editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji,5. baskı, İstanbul.1989:1965-82.
- 107.** Kayaalp SO. Narkotik Olmayan Analjezikler, Paraaminofenol türevleri. Kayaalp S.O(editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji,5. baskı, İstanbul.1989:1992-95.
- 108.** Kayaalp SO. Narkotik Olmayan Analjezikler , Fenilasetikasit türevleri. Kayaalp S.O(editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji,5. baskı, İstanbul.1989:70:2001.
- 109.** Yager JY, Asselin J. The effect of pre hypoxic-ischemic(HI) hypo and hyperthermia on brain damage in the immature rat. *Developmental Brain Research* 1999;117:139-143.
- 110.** Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal Enhancement of New Chemotherapeutic Agents at Moderate Hyperthermia. *Annals of Surgical Oncology* 2003; 10:463-468.
- 111.** Pataki I, Jaszberenyi M, Telegdy G. Hyperthermic effect of centrally administered natriuretic peptides in the rat . *Peptides* 1999; 20:193-197.
- 112.** Hur T.B, Cialic R, Itzik A, Barak O, Yirmiya R, Weidenfeld J. A novel permissive role for glucocorticoids in induction of febrile and behavioral signs of experimental herpes simplex virus encephalitis. *Neuroscience* 2001;108:119-127.

113. Legos JJ, Mangoni AA, Read SJ, Campbell CA, Irving EA, Roberts J, Barone FC, Parsons A. A programmable microchip monitoring of post-stroke pyrexia: effects of aspirin and paracetamol on temperature and infarct size in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 2002; 113:159-166.
114. Seabra ML, Tufik S. Sodium diclofenac inhibits hyperthermia induced by paradoxical sleep deprivation: the possible participation of prostaglandins. *Physiol Behav.*1993;54:923-6.
115. Carvalho F, Remiao F, Soares ME, Catarino R, Queiroz G, Bastos ML. d-Amphetamine-induced hepatotoxicity: possible contribution of catecholamines and hyperthermia to the effect studied in isolated rat hepatocytes. *Arch Toxicol* 1997;71:429-436.
116. Coimbra C, Möller FB, Drake M, Wieloch T. Diminished neuronal damage in the rat brain by late treatment with the antipyretic drug dipyrene or cooling following cerebral ischemia. *Acta Neuropathol* 1996;92:447-453.
117. Kabakus N, Ay I, Aysun S, Soylemezoglu F, Ozcan A, Celasun B. Protective effects of Valproic acid against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Journal of child neurology* 2005; 20:582-587.
118. SPSS for Windows. Release 9.0. Standard version. Copyright SPSS Inc.(1999).
119. Oğuz.F. Ateşli Çocuğa Yaklaşım. Cantez T, Ömeroğlu R.E, Baysal S.U (Editörler). *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, İstanbul. 2003;1:5-10.
120. Shibata M, Uno T, Riedel W, Nishimaki M, Watanabe K. Transiently enhanced LPS-induced fever following hyperthermic stress in rabbits. *Int J Biometeorol* 2005;50:67-74.
121. Frosini M, Sesti C, Valoti M, Palmi M, Fusi F, Parente L, Sgaragli G. Rectal temperature and prostaglandin E2 increase in cerebrospinal fluid of conscious rabbits

after intracerebroventricular injection of hemoglobin. *Exp Brain Res* 1999;126:252-258.

122. Ekimova IV. Changes in the Metabolic Activity of Neurons in the Anterior Hypothalamic Nuclei in Rats during Hyperthermia, Fever and Hypothermia. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2003;33:455-460.

123. Abraham H, Vigh AS, Maderdrut JL, Vigh S, Arimura A. Filament size influences temperature changes and brain damage following middle cerebral artery occlusion in rats. *Exp Brain Res* 2002;142:131-138.

124. Ilbay G, Sahin D, Ates N. Changes in blood-brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci* 2003;24:232-235.

125. Coimbra RS, Cavaleiro EA, Coimbra CG. Postischemic hyperthermia induces Alzheimer-like pathology in the rat brain. *Acta Neuropathol* 2002;103:444-452.

126. Khan VR, Brown IR. The effect of hyperthermia on the induction of cell death in brain, testis and thymus of the adult and developing rat. *Cell Stress & Chaperones* 2002;7:73-90.

127. Belay HT, Brown IR. Cell death and expression of heat-shock protein Hsp70 in the hyperthermic rat brain. *Journal of Neurochemistry* 2006;97:116-119.

128. Singh NP. A simple method for accurate estimation of apoptotic cells. *Experimental Cell Research* 2000;256:328-337.

129. Legos JJ, Mangoni AA, Read SJ, Campbell CA, Irving EA, Roberts J, Barone FC, Parsons AA. Programmable microchip monitoring of post-stroke pyrexia: effects of aspirin and paracetamol on temperature and infarct size in the rat. *Journal of Neuroscience Methods* 2002;113:159-166.

- 130.** Sandrini M, Vitale G, Ottani A, Pini LA. The potentiation of analgesic activity of paracetamol plus morphine involves the serotonergic system in rat brain. *Inflamm.res* 1999;48:120-127.
- 131.** Bechtold DA, Rush SJ and Brown IR. Localization of the heat-shock protein Hsp 70 to the synapse following hyperthermic stress in the brain. *Journal of Neurochemistry* 2000;74:641-646.
- 132.** Kiyatkin EA, Brown PL. Modulation of physiological brain hyperthermia by environmental temperature and impaired blood outflow in rats. *Physiology&Behavior* 2004;83:467-474.

8. ÖZGEÇMİŞ

23.03.1976 tarihinde Kayseri’de doğdum. İlk ve orta öğrenimimi İstanbul’da Zühtüpaşa İlkokulu ve Kenan Evren Lisesi’nde 1993 yılında tamamladım.1999 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden mezun oldum. 2001 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda asistan olarak göreve başladım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.Evli ve bir erkek çocuk annesiyim.