

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

**ENDOJEN HİPERTERMİNİN ENFANTERAT MODELİNDE
OLUŞTURACAKI OLASI SEREBRAL HASARIN VE DEĞERLENDİRİLMESİ
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN HASARDAKİ YERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mustafa DEMİROL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nimet KABAĞCU

ELAZIĞI -2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfü ERHAN

DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

Prof. Dr. A.Denizmen AYGÜN

Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı

Tez tarafımdan okunmu , kapsam ve kalite yönünden uzmanlık tezi olarak kabul edilmi tir.

Prof. Dr. Nimet KABAKU

Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı Ö retim Üyesi

Danı man

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. A.Denizmen AYGÜN

Doç. Dr. Saadet AKARSU

Doç. Dr. Erdal YILMAZ

Doç. Dr. M. Kaya GÜRGÖZE

Doç Dr. Ya ar DO AN

TE EKKÜR

Yazar, bu çalı manın gerçekte mesine katkılarından dolayı, a a ıda adı geçen ki i ve kurulu lara içtenlikle te ekkür eder.

Sayın Prof. Dr. Nimet KABAKU ba ta olmak üzere, Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın de erli ö retim üyeleri, tez çalı masının her a amasında büyük destek vermişlerdir.

Fizyoloji Anabilim Dalı'ndan Sayın Prof.Dr.Bayram YILMAZ, Prof.Dr.Ahmet AYAR ve Fizyoloji Anabilim Dalı asistanları, tezin deney a amasına katkıda bulunmuşlardır.

Patoloji Anabilim Dalı Ö retim Üyesi Sayın Prof. Dr. Re at ÖZERCAN, gerekli histopatolojik ve immünohistopatolojik de erlendirmeleri yapmıştır.

TABLO L STES

Tablo 1: Grupların sa lam ve nekrotik nöron oranları ve bu de erlerin istatistiksel olarak kar ıla tırmalı sonuçları

Tablo 2: Gruplardaki HSP 27 veHSP 70 görülme oranları ile bu oranların istatistiksel olarak kar ıla tırmalı sonuçları

Tablo 3: Gruplardaki apoptozis oranları ve bu de erlerin istatistiksel olarak kar ıla tırmalı sonuçları

EK L L STES

- ekil 1.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteksinde gliozis oda 1
- ekil 2.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks dokusundaki nekroz alanı
- ekil 3.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks kesitinde HSP 27 ile boyanan hücreler
- ekil 4.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks kesitinde HSP 70 ile boyanan hücreler
- ekli 5.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks kesitinde apoptozis (+) hücreler
- ekil 6.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum dokusunda purkinje hücrelerinde meydana gelen bozulma
- ekil 7.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum dokusunda HSP 27 (+) hücreler
- ekil 8.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum dokusunda HSP 70 (+) hücreler
- ekil 9.** Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum kesitinde apoptozis (+) hücreler
- ekil 10.** Hipertermiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda ödem
- ekil 11.** Hipertermiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda HSP 70 (+) hücreler
- ekil 12.** Hipertermiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda HSP 27 (+) hücreler
- ekil 13.** Hipertermiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda apoptozis (+) hücreler
- ekil 14.** Tüm gruplardaki solum hücre sayıları
- ekil15.** Tüm gruplardaki dejenere hücre sayıları
- ekil16.** Tüm gruplardaki HSP 27 oranları
- ekil 17.** Tüm gruplardaki HSP 70 oranları
- ekil 18.** Tüm gruplardaki apoptozis oranları

ekil 19. Tüm nöronal alanlardaki salınım ve dejenere hücre sayılarının gruplara göre dağılımı

ekil 20. Tüm nöronal alanlardaki HSP 27 ve HSP 70 (+) hücre sayılarının gruplara göre dağılımı

ekil 21. Tüm nöronal alanlardaki apoptotik hücre sayılarının gruplara göre dağılımı

SİMGELER VE KISALTMALAR

COX: Siklooksijenaz

EP: Endojen pirojen

H&E: Hematoksilin&Eozin Boyama

HIC: Hipertermi indüksiyon odacı 1 “ Hyperthermia induction chamber”

HSP: (Heat shock protein) Isı şok proteini

IL: İnterlökin

KB: İntrakraniyal basınç

KBB: Kan beyin bariyeri

LPS: Lipopolisakkarit

OAB: Ortalama arteriyel basınç

PGE2: Prostaglandin E2

SKA: Serebral kan akımı

SPB: Serebral perfüzyon basıncı

SSS: Santral sinir sistemi

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	iii
TABLO L STES	iv
EK L L STES	v
S MGELER VE KISALTMALAR	vii
SSS: Santral sinir sistemi	vii
Ç NDEK LER	viii
1. ÖZET	1
1. SUMMARY	2
3. G R VE AMAÇ	3
4. GENEL B LG LER	5
4.1. ATE N TANIMI	5
4.2. NORMAL VÜCUT ISISININ DÜZENLENMES	5
4.3. ATE N PATOGENEZ	6
4.4. ATE SONRASI OLU AN SKEM K DE KL KLER VE NÖRONAL HASAR	8
4.5. TEDAV YÖNTEMLER	14
4.5.1. GLUKOKORT KO DLER	14
4.5.2. NONSTERO D ANT ENFLAMATUVAR LAÇLAR	17
4.5.2.1. PARASETAMOL	19
4.5.2.2. D KLOFENAK SODYUM	20
4.5.3. H POTERM UYGULANMASI	20
5. MATERYAL VE METOT	21
5.1. DENEYDE KULLANILACAK HAYVANLARIN SEÇ M	21
5.2. H PERTERM OLU TURULMASI	21

5.3. DENEY GRUPLARININ OLUŞTURULMASI	22
5.4. TEDAVİ UYGULAMALARI	24
5.6. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNÖHİSTOPATOLOJİK	24
İNCELEMELER	24
5.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ	25
6. BULGULAR	26
6.1. RATLARIN DAVRANISLARINDA GÖRÜLEN DEĞİŞİKLİKLER	26
6.2. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNÖHİSTOPATOLOJİK BULGULAR	26
7. TARTIŞMA	49
8. KAYNAKLAR	57
9. ÖZGEÇMİŞ	71

1. ÖZET

Hipertermi, beyin dahil tüm vücut sistemleri ve organlar üzerinde patolojik değişikliklere neden olabilmektedir. Bu çalışmada; eksojen ve endojen hipertermik serebral hasarı inceleyen çalışmamızın ikinci bölümünü (endojen hipertermik serebral hasar) oluşturmaktadır. Sıçanlarda lipopolisakkaritin (LPS) indüklediği hiperterminin (41 °C) olası nöronal sonuçları ile bu hasarda pediatri pratiğinde kullanılabilen tedavi yöntemlerinin (hipotermi, parasetamol, deksametazon ve diklofenak) etkileri araştırıldı. Olası nöronal hasar bulguları; serebral korteks, serebellum ve hipotalamustaki salsin, nekrotik ve apoptotik hücreler ile aynı bölgelerdeki ısı şok proteinleri (HSP 27 ve HSP 70) araştırılarak değerlendirildi. Tüm gruplarda konvülsiyon (15/36, % 41) ve 41 °C'de konvülsiyon geçiren yavru sıçanların da benzerinde (5/15, %33.3) ölüm oranı belirlendi. Her üç nöral doku dikkate alındığında, elde edilen önemli sonuçlar arasında: Hipertermik hasarın; (i) serebral korteks, serebellum ve hipotalamusta nekrotik ve apoptotik hücre sayısında anlamlı artışlara neden olduğu ($p<0.05$), (ii) serebral korteks salsin nöronlarında önemli oranda azalmaya yol açtığı ($p<0.05$) ve (iii) her üç nöral alanda HSP 27 ve 70 oranlarında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı ($p>0.05$) belirlendi. Uygulanan tedavi yöntemlerinden: (i) Parasetamolün serebral korteks ve hipotalamustaki HSP 70 oranında artışa, ayrıca hipotalamustaki salsin hücre sayısında artma ve nekrotik hücre sayısında azalmaya neden olduğu ($p<0.05$) (parasetamolün olumlu etkileri) ve (ii) diklofenak hariç diğer tedavi yöntemlerinin (hipotermi, deksametazon, ve parasetamol) apoptotik hücre oranını azalttığı saptandı ($p<0.05$).

Sonuç olarak; beynin farklı bölgelerindeki nöronal dokunun hipertermik sürece ve uygulanan medikasyonlara değişik hasar ve iyileme yanıtları verdiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Lipopolisakkarit (LPS), hipertermi, rat, beyin, tedavi

1. SUMMARY

Investigation of Possible Cerebral Effects of Endogenous Hyperthermia and Effectiveness of Therapeutical Agents Against This Damage in Infant Rat Model

Hyperthermia may cause pathological changes in all systems and organs including the brain. The present study represents the second part (endogenous hyperthermic cerebral damage) of our research which investigates endogenous and exogenous hyperthermic cerebral damage. Our target is to the second part of our study which investigates endogenous and exogenous hyperthermic cerebral damage. We investigated the consequences of lipopolysaccharide (LPS)-induced hyperthermia related neuronal damage and, effects of therapy methods (hypothermia, paracetamol, dexametasone, diclofenac) which used in pediatric practice in infant rats. Possible neural damage was evaluated by examining the healthy, necrotic and apoptotic cells and heat shock proteins (HSP, HSP 27 and HSP 70) in the cerebral cortex, cerebellum and hypothalamus. Convulsions were observed in (15/36, 41%) of the animals, and five of the (5/15, 33 %) convulsion experienced infant rats (at 41 °C) were died. In the three regions of brain hyperthermic damage; (i) causes significant increase in cerebral cortex, cerebellum, hypothalamic necrotic and apoptotic cells ($p < 0.05$), (ii) causes significant decrease in healthy neurons of cerebral cortex ($p < 0.05$), (iii) did not cause any significant change in the rates of HSP 27 and 70 ($p > 0.05$) in all three neuronal areas investigated. Among to the applied therapy methods ; (i) Paracetamol caused increase in the ratio of HSP 70 in cerebral cortex and hypothalamus, and also increase in healthy cells in hypothalamus and decrease in the necrotic cells in hypothalamus ($p < 0.05$) (positive effect of paracetamol), (ii) except diclofenac the other therapy methods (hypothermia, paracetamol and dexametasone) decreased the rate of apoptotic cells ($p < 0.05$).

In conclusion, results of the present study show that hyperthermia causes area-dependent damages in neuronal tissues in the brain, and recovery responses to the different treatment modalities are also different.

Key words: Lipopolysaccharide (LPS), hyperthermia, rat, brain, treatment

3. G R VE AMAÇ

Ate vücut ısısının günlük oynamaların üstüne çıkması olarak tanımlanan bir belirtidir. Sırlıklı bireylerde çevre ısısındaki de i melere kar ın vücut ısısı 36.5 -37 °C arasında sabit tutulur (1). Gün içerisinde de i im göstermekle birlikte, aksiller bölgeden ölçülen vücut ısısı normalde 36.4-36.7 °C, oral sıcaklık ise 36.6-37.0 °C'dir. (2).

Çocuklarda yüksek ate in ve hiperterminin beyin üzerindeki etkilerinin inceleneye i çalı maların yapılma güçlü ünden dolayı, konu ile ilgili çalı malar hayvan deneyleri ile sınırlı kalmaktadır. Bu konu ile ilgili ratlarda yapılmı , hipo ve hiperterminin beyin hasarına neden olabilen etkilerini gösteren çalı malar bulunmaktadır (3-7).

Vücut ısısı ön hipotalamusta lokalize olan termoregülatuar merkez tarafından düzenlenir. Bu merkezin eksojen pirojenler (LPS gibi) ve endojen pirojenler (L -1, L-6, F- , TNF- gibi) tarafından etkilenmesi sonucunda olu an PG-E2 termoregülatuar e ik de eri yükselterek ate e neden olmaktadır (8).

Hipertermi, tüm vücut sistemleri ve organlar üzerinde de i ikliklere yol açabilmektedir. Hiperterminin santral sinir sistemi üzerinde ö renme süreci ve hafıza ile ilgili bazı kayıplara yol açabildi i gösterilmi tir (9).

Ya amın erken döneminde geli ebilecek beyin hasarları bazı uyum ve davranı bozukluklarının geli iminde rol oynayabilir (10). Motor aktivite bozukluklarına yol açabilir (11).

Hipertermi süresince planlı hücre ölümünde artma; tedaviye erken ba lanması ve hipertermide kalı süresinin azaltılması ile hücre ölümünde azalma oldu u gösterilmi tir (12,13).

Eksojen ve endojen hiperterminin olası nöronal zedelenme yönünden etkileri ve bunlar arasındaki farkları bilmek; hasta izlemi ve tedaviyi belirlemede önemli olabilir. Biz de bu amaçla, Çocuk Nöroloji Bilim Dalımızda daha önceki bir çalı ma ile eksojen hiperterminin nöronal zedelenme üzerindeki etkilerini ara tırmı tık. Bu çalı ma ile de, öncelikle ara tırmanın ikinci a amasını (endojen hipertermik serebral

hasar) tamamlamayı amaçladık. Sonuçta bu iki tez çalışması ile pediatrik pratikte sıkça karşılaşılabilen “hipertermik nöronal hasar”ın de i ik iki tipini birçok yönden (etkilenme derecesi, da ılımı ve tedavi olanakları) karşıla tırımı olaca ız.

4. GENEL B L G LER

4.1. ATE N TANIMI

Ate ; pirojenlerin neden oldu u, vücut ısısının normal olarak sürdürülmekte olan sınırların üzerine yükselme si olarak tanımlanabilir. Normalde vücut ısısı koltuk altında 36.5 °C'nin, a ız içinde 37 °C'nin ve rektumda 37.5 °C'nin altındadır. Bu de erlerin üzerindeki de erlere ate denir. Vücut ısısı diüurnal bir ritme sahiptir. Sabah 04.00-06.00 arasında ölçülen ate en dü ük de erlere sahip iken, ak am 16.00 - 18.00 arasında ölçülen de erler en yüksek de erlerdir. Ak am ate i sabah ate inden 0.3-0.5 °C daha yüksektir. Bu diüurnal ritim ate li hastalıkların seyrinde de devam eder (14,2). Vücut ısısı gıdalardaki kimya sal enerjinin metabolik ve mekanik yollarla ısıya dönü ümü sonucu üretilir. Hücre sel oksidatif düzenekler sürekli ve belirli bir miktarda ısı üretirler. Vücut ısısı anterior hipotalamus/preoptik (AH/PO) bölgedeki termoregülatuar merkez ba ta olmak üzere hi potalamustan beyin sapı ve medulla spinalise uzanan hiyerar ik bir yapı tarafından düzenlenmektedir (15). Bu merkez termosensitif nöronlar içerir ve diüurnal ate ritmini ayarlar. Periferden hipotalamusa ula an bilgiler önce yorumlanır, sonra efferent sinir ler yoluyla periferal ısı birikimi veya kaybı (vazokonstriksiyon veya vazodilatasyon) veya ısı üretimi (kas kontraksiyonları) yapacak ekilde düzenlemeler yapılır (16). Ate , oksijen tüketimini ve karbondioksit olu umunu artırır. Sonuç olarak birçok organda özellikle beyinde serebellum, singulat girus, korpus kallozum, talamus ve hipotalamusun metabolizmalarında artı a yol açar (17). Patolojik ve hipermetabolik süreçteki beyinde üretilen endojen pirojenler (EP) ate i; ate ise EP'i arttırarak vücut ısısının devamlı olarak artmasına neden olur (18). Çocuklarda vücut sıcaklı ının gün içindeki de i kenli i hayatın ilk aylarında belirgin de ildir, iki ya ından sonra ortaya çıkar. Vücut sıcaklı ı ölçümün yapıldı ı vücut bölgesine, ölçüm saatine ve bireyin hayat döngüsüne ba lı olarak de i kenlik gösterir. Fizyolojik etkenlerin yanında egzersiz, yemek yeme, kronik böbrek hastalı ı, ok, ölçümün yapıldı ı bölgede lokal enfeksiyon varlı ı vücut sıcaklı ı ölçümlerini etkileyebilir (19).

4.2. NORMAL VÜCUT ISISININ DÜZENLENMES

Yeti kin insanlarda ve di er memeli hayvanlarda titreme, ısı üretimini arttırıcı ba lıca etkendir. Titreme olmadan termogenezis küçük memeli hayvanlarda,

yenido anlarda ve so ukta ya amaya alı mı memeli lerde önemlidir. Termoregulasyonda en önemli bölge hipotalamusun preoptik bölgesindeki ön hipofizin preoptik nukleusları ve septumdur. Vücut sıcaklı mın sabit düzeyde tutulmasında endojen antipiretik sistemdeki nöral ve humoral orjinli nöroaktif substanslarda rol oynar. Bunlar glukokortikoidler, melanokortinler ve vazopressindir. Beyindeki reseptörlere etki ederek ate i dü ürürler. Endojen antipiretik sistemin farmakolojik olarak blokajı ate i yükseltir, bu sistem ate in normal fizyolojik gidi ini düzenler. Isıya duyarlı nöronların dengeli modülasyonu ile vücut ısısı sabit tutulur. Bu nöronlar vücudun merkezinden ve deriden gelen afferent mesajlarla ısı üretimini kontrol eden çe itli fiziksel cevaplara neden olur (2). Hipotalamusa sinyal gönderen periferik termoreseptörler deri ısısına, santral termoreseptörler ise kor ısısına duyarlıdır. Hipotalamustaki ısı kaybı merkezi ısı kaybını tetikler. Perifere gönderdi i uyarılarla derideki arteriollerde geni leme, deri kan akımında artma, terleme, artmı solun um sayısı, ince kıyafetler giyme iste i gibi davranı de i iklikleri ile ısı kaybını sa lar. Aynı zamanda ısı üretim merkezini de inhibe eder. Isı üretim merkezi ise ısı üreten mekanizmaları tetikler. Derideki arteriollerde daralma, deri kan akımında azalm a, erekte r pili kaslarında kasılma ve titreme ortaya çıkar (20).

4.3. ATE N PATOGENEZ

Ate e yol açan etkenler pirojenler olarak isimlendirilir. Pirojenler eksojen veya endojen kaynaklı olabilirler. Eksojen pirojenler genellikle organizmaya dı arıdan 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 uyararak endojen pirojenler olarak adlandırılan sitokinlerin salınımına neden olur. Ba lıca EP'ler; interlökinler (IL -1, IL-6, IL-11), interferonlar (NF , ,), tümör nekrozis faktör(TNF), leukemia inhibitör faktör, si lier nörotropik faktör'dür (21).

Sitokinler merkezi sinir sistemi (MSS)'ne dola m yoluyla ve nöral yollarla ula maktadır. Son yıllarda yapılan çalı malar ile periferik sinirlerin ate olu umundaki rolleri ortaya çıkarılmı tır. Vagal lifler bu açıdan çok önemlidir.

immün sistem ile beyin arasındaki ileti mi vagal afferent lifler, özellikle hepatic dallar sağlamaktadır. Nöral yol erken febril fazda önemli olup, geç febril fazlarda etkisizdir (22). Monosit ve makrofajlardan açığa çıkan EP maddelere pirojenik sitokinler de denilmektedir. Sitokinler antijenik uyarıya yanıt olarak üretilen, bağımlılık olaylarını düzenleyen, başlıca makrofaj ve etkinleşmiş lenfositlerden salınan hormon benzeri polipeptidlerdir. Ateş patogenezinde rol alan sitokinler IL-1 (α, β), TNF (α, β), IL-6, IFN' dir. IL-1α ve IL-1β bilinen en güçlü EP' dir. TNF, IL-1 ile benzer özelliklere sahiptir. Ayrıca IL-1 üretimini indükleyerek ateşin devamına, 3-4 saat sonra ikinci bir ateş pikine neden olur (23, 24). TNF ve IL-1, IL-6 üzerinden etkilerini gösterirler. En güçlü pirojenik IFN IFN-γ' dir. Hayvan çalışmaları uygulamadan 80-90 dk sonra monofazik ateşe neden olmaktadır. Diğer potansiyel olarak EP olarak düşünülen maddeler IL-2, Granülosit-Monosit koloni stimulan faktör (GM-CSF), immün kompleksler, ürik asit kristalleri, C3a ve C5a' dır (25). Açığa çıkan bu sitokinler tam olarak aydınlatılmamış yol veya yollarla beynin AH/PO bölgesine gelerek 3. ventrikülün anteroventral ucunda lokalize olan özelleşmiş damarına sahip "Organum Vasculosum Lamina Terminalis" bölgesindeki perivasküler fagositlere etki ederek PGE2 sentezini artırır (16). Termoregülatuar cevabın otonomik regülasyonunda ön hipotalamus preoptik bölgesi dominant rol oynarken, posterior hipotalamus davranışın korunmasına aracılık eder. Preoptik bölgedeki ısıya hassas nöronların ısı üretimini önleme ve ısı kaybını artırma fonksiyonları, EP' ler ve diğer ateş mediatörleri tarafından baskılanarak; ateş yanıtının oluşmasını sağlar. Bu olay, tüm termoregülatuar mekanizmaların ısı ayar noktasını yükseltir; ayrıca vazokonstriksiyon ve titreme gibi soğukluk koruyucu mekanizmaları da aktive eder. Pirojen konsantrasyonu düştükçe zaman ayar noktası ısıya normale döner, bu durum deriden ısı kaybının artmasına neden olan vazodilatasyon ve terlemeyi artırır (26).

Prostaglandin E2 (PGE2)' nin sentezi ateş oluşumunda kilit rol oynamaktadır (27). PGE2 hücre membranındaki aradonik asitten sentez edilir ve iki izoform enzime metabolize edilir: COX-1 ve COX-2. COX-1 prostanooidleri oluşturarak homeostazı destekler. COX-2 ise pirojenik sitokinler, IL-1β, TNF ve IL-6 gibi inflamatuvar belirteçleri indükler. COX-2 ateş sırasında PGE2 salınımının anahtarıdır. Bunlardan en önemlisi febril cevabın öncüsü preoptik bölgedeki PGE2' dir. AH/PO

bölgesindeki nöronlara uygun spesifik E-prostanoid reseptörler PGE2 uyarısından sonra febril cevabı ayarlar. PGE2 bu nöronların ısı düzeyini de i tirir, sonuçta termoregülatuar ayar noktası yükselir.

Ate in enfeksiyona periferik ve sistemik inflamatuvar cevabı, lökosit fonksiyonlarını güçlendirdi i ve inflamatuvar sitokinleri açığı çıkardı ı gösterilmi tir. Ate immun cevap tarafından regüle edilir. nflamatuvar sitimulus endojen antipiretiklerin salınımını provoke eden propiretik mesajları do urur. Arginin vasopressin (AVP), melanosit sitimule eden hormon ve glukokortikoidler hem santral hem de periferik yoldan ate in yükselmesine engel olurlar (2).

Vücutta fizyolojik termoregülasyon, üst ayar noktası olan 41.1 °C (106 ° F) ile sınırlandırılmı tir. Nitrik oksitin stres ba ımlı ate modülasyonunda vücut ısını dü üyerek rol oynadı ı gösterilmi tir (29). Normal metabolik artlarda termal e ik de er 37.1 °C'dir (20).

4.4. ATE SONRASI OLU AN SKEM K DE KL KLER VE NÖRONAL HASAR

Vücut ısısındaki artı a ba lı olarak geli en stres sonucunda, belirgin hasar meydana gelir. Bu hasar sebebiyle kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenli inde bozulma olur; sonuçta beyin ödemi ve beynin birçok bölgesindeki hücrelerde hasar olu ur (30,31). Ancak hipertermiye ba lı geli en hücre hasarı ile ilgili bilgiler henüz tam olarak açıklanamamı tir (32-34). Hiperterminin hücre proliferasyonunu inhibe etti i (35-37) ve apoptoziste artma meydana getirdi i gösterilmi tir (38.39).

Yüksek ate ve hipertermiye ba lı hasarın nöronal zedelenmeyi; ödem ve konjesyon olumu, damar yapısının bozulması, perivasküler alanlarda kanamaların ortaya çıkması ve kan akımının yeterince sa lanamaması sonucu geli en iskemik olay üzerinden yaptı ı gösterilmi tir (31,40,41,42). Beyinde iskemi, beyne giden kan akımının kesilmesi veya azalmasına ba lı olarak, kullanılan enerji kaynaklarının kesilmesi sonrasında nöronlarda dejenerasyonla sonuçlanan bir süreçtir (43).

nsan beyni, istirahatte solunan oksijenin % 2'sine, kalp debisinin % 15'ine ve açlıkta karaci erden salınan glukoz miktarının tümüne gereksinim gösterir. Normal artlar altında beyin korteksinin oksijen tüketimi, gri cevherde dakikada yakla ık 6 ml/100 gr, beyaz cevherde ise dakikada 2 ml/100 gr'dır. Kullanılan glukoz miktarı

ise dakikada 4.5-7 mg/100 gr arasında de i mektedir. Serebral kan akımı (SKA), istirahatte 50 ml/100 gr/ dakika civarındadır (43). Beyin için gerekli olan oksijen ve glukoz miktarı yüksek bir perfüzyon basıncı ile sağlanır. Serebral perfüzyon sistemik ve lokal metabolik olaylarla ilgili olarak, nörojenik ve kimyasal faktörlerin etkisi ile düzenlenir. Fokal SKA, metabolik olaylarla çok yakından ilgilidir. Serebral perfüzyon basıncı (SPB)'nı ısı, pH, pO₂, pCO₂, hematokrit düzeyi, kortikal bölgenin aktivasyonu ve otonom sinir sistemi gibi faktörler etkiler (43). SPB serebral vasküler alana kan pompalanmasını sağlayan temel faktördür. Bu basınç ortalama arteriyel basınç (OAB) ve intrakraniyal basınç (IKB) arasındaki farka eşittir (44).

Fokal ve global serebral iskemi farklı etyolojilerle meydana gelebilir. Fokal iskemi klinikte intrakraniyal bir arterin embolik oklüzyonuna bağlı olarak meydana gelir. Global iskemi ise kalp durması sonrası oluşan iskemidir. Fokal iskemi global iskemiden iki temel özellikle ayrılır (45,46). Fokal iskemide rezidüel kan akımı, kollateral damarlar sayesinde az da olsa devam ederken; global iskemisi olan hastalarda, iskemi esnasında SKA yoktur. Fokal iskemide sürekli olan bu perfüzyon nedeniyle metabolik aktivite, düşük düzeylerde de olsa devam etmektedir. Bu sebeple membran bütünlüğünün devamı sağlanarak, kalıcı nöronal zedelenme önlenir (47,48). Fokal iskemik zedelenmede lezyonun santralinde ve çevresinde farklı etkilenen bölgeler vardır. Santral fokus olan a ır zedelenmenin meydana geldi i, geri dönüşü olmayan hasarlanmanın olduğu bölgedir. Daha periferdeki alan ise a ır zedelenmenin olduğu bölgeyi çevreler ve de i ik derecelerde hasarlı olan bölgeleri içerir. Serebral kan akımı tekrar sağlandı ında veya hücre koruyucu özelli i olan ilaçlar kullanıldı ında, periferdeki alan hasarlanmaya karşı bir miktar korunabilir. Periferdeki alan, elektriksel olarak sessiz olan ancak yapısal olarak henüz bozulmamış olan bir bölgedir. SKA'nın % 40-50'nin altında olması dokuların tehlike altında olduğunu gösterir (47). SKA'nın 16-18 ml/100 gr/dakika'nın altına düşmesi durumunda spontan ve uyarılmış elektriksel aktivitenin durdu u gösterilmiştir. Bu düzey SKA, nöronal fonksiyonel aktivite kaybı açısından eşik değerdir (49).

Yeterli kan akımının sağlanamaması sonucunda hücreler için yeterli enerjinin elde edilememesi sebebi ile anaerobik glikoliz uyarılır. Bu enerji eksikliğine bağlı olarak hücre içi ve hücre dışı asidoz tablosu meydana gelir. Hipoksi sonrası oluşan

glikoliz sonucunda ortaya çıkan pirüvat, laktata dönüşür. Bir molekül glukozdan anaerobik metabolizma sonucunda, 2 molekül laktat ve hidrojen iyonu açığa çıkar. skemiye bağlı olarak 2-3 dakika sonra beyinde laktat düzeyinin üst seviyeye çıktığı görülür. Beyin dokusundaki laktat miktarının 16-20 mikromol/gr. veya daha yüksek seviyelere çıkması, direkt nöron hasarına yol açar (50).

Hücre membranlarında yerleşmiş olan iyon pompaları sayesinde, hücre dışında sodyum, kalsiyum, klor iyonlarının, hücre içinde ise potasyum iyonunun, yüksek konsantrasyonlarda bulunmaları sağlanır. Enerji yetmezliğinde ise iyon pompaları fonksiyonlarını yapamazlar. Konsantrasyon farkı sebebiyle potasyum iyonları hızla hücre dışına çıkar; sodyum, kalsiyum ve klor iyonları ise hücre içine girer. Hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonlarındaki bu değişimler membran depolarizasyonuna neden olur. Sodyum ve klor iyon konsantrasyonlarının artması ile birlikte osmotik olarak suyun hücre içine girişi artar ve beyin ödeminin birinci dönemi olan sitotoksik ödem oluşur (51,52). skemi sebebiyle biriken metabolitlerin oluştuğu vasküler geçirgenlik artışı, protein, sodyum iyonları ve su gibi maddelerin sızmasına neden olur. 12-48 saat sonra en üst seviyeye ulaşan bu durum, iskemik beyin ödeminin ikinci dönemidir. Bu ödeme vazojenik ödem denir (53-55). Sodyum kanallarının aktivasyonu ile nöronal depolarizasyon oluşur, bu depolarizasyon presinaptik sinir terminaline gelerek, voltaj duyarlı N tipi kalsiyum kanallarının açılmasına neden olur. Bunun sonucunda merkezi sinir sisteminde özellikle eksitator bir aminoasit olan glutamat'ın salınması tetiklenir (56-59). Nörotransmitterlerin postsinaptik membrandaki etkileri, yine postsinaptik membrandaki reseptörün yapısına bağlı olarak ortaya çıkar. Reseptör aktive olduğunda, bir iyon kanalı ile bağlantısı varsa bu kanalı 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 (56,57). Glutamat'ın postsinaptik membranda bulunan reseptörleri aktive olduğunda; sodyum, potasyum ve hidrojen iyonlarına geçirgen olan kanallar açılır. Sonuç olarak 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 oldu unda voltaj duyarlı olan bu blokaj ortadan kalkar (47). Kalsiyum giri ini sa layan di er bir yol elektrojenik sodyum/kalsiyum iyon pompasıdır. Bu pompa normal zamanda üç sodyum iyonunu hücre içine pompalarken bir kalsiyum iyonunu hücre dı ına pompalar. Hücre içi ve dı ı arasındaki sodyum iyonu gradientinin azalması veya membran depolarizasyonu olması, bu pompanın ters yönde çalı masına neden olur. Sonuç olarak kalsiyum iyonları hücre içine girer. Postsinaptik membranda bulunan voltaj duyarlı kalsiyum kanallarının membran depolarizasyonuna ba lı olarak açılması kalsiyumun hücre içine girmesine neden olur (56-59). Kalsiyumun negatif gruplara ba lanması, hidrojen iyonunun ba lanması gibidir. Kalsiyum ve hi drojen iyonları aynı tampon yerine tutunmak üzere yarı abilirler. Bu nedenle asidoz durumunda, kalsiyum iyonlarının bazı ba lanma yerlerinden ayrılması sonucunda, hücre içi kalsiyum düzeyi artabilir. Kalsiyum iyonlarının endoplazmik retikulum ve di er orga nellerin 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 miktarda kalsiyum depolanabilir. Çok dü ük oksijen basınçlarında ve dü ük ATP düzeylerinde mitokondri kalsiyum iyonlarını alamaz duruma gelir ve intrasellüler kalsiyum iyonu düzeyi çok yüksek seviyelere çıkabilir (58). ntrasellüler kalsiyum düzeyinin artması, membran geçirgenli ini klor, potasyum ve di er iyonlara kar ı da artıraca ından, bu durum çok önemlidir. yonlara kar ı artımı permeabilite iyon dengesini tamamen bozacaktır (58). Kalsiyum iyon miktarındaki artı , hücre ölümüyle sonuçlanacak bir dizi istenmeyen olayın tetiklenmesine neden olur (58 -61). Kalsiyum iyon miktarındaki artı , lipaz, proteaz ve endonükleazların a ırı aktivasyonuna yol açar (62).

Apoptosis, geli mi organizmalarda hücreler arası ili kilerin gere i olarak gereksinim duyulmayan ve fonksiyonları bozulan hücrelerin, çevreye zarar vermeden programlı ölümüdür. Embriyo döneminden ba layarak tüm ya am boyunca apoptotik mekanizma ve programlı hücre ölümü vardır . Bazı hücreler yıllarca ya arken bir kısmı sadece birkaç saat ya arlar. Deri, gastrointestinal sistem ve immün sistem gibi pek çok dokuda devamlılık apoptozis ve hücre yenilenmesine ba lıdır. Apoptotik

hücreler kom u hücreler ve makrofajlar tarafından tanınır ve fagosite edilir. Apoptotik hücrelerin tanınması, plazma membranındaki de i ikliklerle olur. Normalde hücre membranının iç tabakasında olan fosfatidil serin, aminofosfolipid transferaz enzimiyle membranın dı yapra ma göç eder. Fagositik hücrelerin vitronektin, lektin özelli indeki reseptörleri fosfatidil serin ile ba lanır ve fagositozu uyarır (63). Apoptozisin hızının bozuldu u yani yava ladı ı veya arttı ı hallerde çe itli hastalıklar ortaya çıkar. Viral bir enfeksiyon sırasında, normal artlarda virüsler enfekte ettikleri hücrede kendi proteinlerini sentezletirler ve hücrenin kendisi için gerekli proteinlerin yapımını durdururlar. Bu yüzden virüsle enfekte olmu hücrede apoptozis indüklenir ve hücre ölür. Böylece virüs kendisini de yok etmi olur. Nöronlar, bölünmeyen yani ço almayan hücrelerdir. Alzheimer, Parkinson, Hutchinson, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda nedeni henüz bilinmeyen bir ekilde apoptozis indüklenerek nöronların öldü ü dü ünülmektedir (64). Apoptozis aynı zamanda miyeloblastik ve iskemik sinir sistemi hastalıklarında da önemli rol oynar (65-70). Serebral iskemiye ba lı olarak yapılan de erlendirmelerde apoptozisin önemli rol oynadı ı belirtilmi tir (71).

Biyoloji ve tıpta önemli bir ara tırma ko nusu olan ısı ok proteinlerinin (HSP) yapısının ya am boyunca büyük bir özenle korundu u ve ısı ok cevabının insandan bakteriye kadar tüm canlılarda bulundu u artık bilinmektedir. Hücreler ani ısı artı ı, anoksi, reaktif oksijen bile ikleri ve glukoz dü z eyi de i ikli ine maruz kaldıklarında HSP olarak adlandırılan proteinler sentezlerler (72). Oksidasyon ve toksik bile enlerin parçalanması gibi stres faktörleri bütün hücrelerde cevap olarak ısı ok proteinlerinin sentezine neden olur. Bazı bakteriler stre s faktörlerinden kendini korumak için yüksek miktarda HSP üretirler. Isıya tolerans geli imiyle ilgili veriler bazı bakterilerdeki HSP'lerin majör gruplar halinde sınıflandırılmasına neden olmu tur. Hücrelerin 42°C lik fatal olmayan ilk ok doza maruz kald ıktan sonra fatal doz olan 46°C'ye de kolay uyum sa ladıkları gözlenmi tir. İlk oka maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin sentezine ba ladıkları saptanmı tir. Yüksek HSP düzeyi, hastalıklara kar ı hüc re savunma mekanizmalarının uyarılması, gen tedavisi ve aperon düzenleyici reajanlar gibi tedavi yakla ımları için muhtemel bir hedef olarak dü ünülmektedir (73). HSP, birçok hücrede yapılabilen çok iyi korunmu 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 ayrılımlardır. Moleküler ağırlıklarına göre 100 -110 kDa, 83-90 kDa, 66-78 kDa, 60-65 kDa, 15-30 kDa olarak ayrılımlardır. Buna göre HSP 100, HSP 90, HSP 70, HSP 60 ve HSP 20 olarak adlandırılırlar (74).

HSP 70, 70 kDa ailesinin üretimi yüksek miktarda arttırılabilen bir üyesidir. Memelilerin beyin de dahil olmak üzere birçok dokusunda çok düşük veya saptanamayan düzeylerde bulunur. HSP 27, kristalin bağımlı düşük moleküler ağırlıklı (15-30 kDa) HSP ailesinin bir üyesidir (75). Kas ve sinir dokuları da dahil olmak üzere birçok memeli dokusunda çok düşük miktarda bulunur. Normalde serebral korteksteki düzeyi saptanamaz, fakat beyin sapı, spinal kordun motor ve duyu nöronlarında ve onların periferdeki distal uçlarında bol miktarda bulunurlar (76). HSP'lerin normal ve indüklenabilir üretimleri, gelişimsel, çevresel ve patofizyolojik etmenlere bağılı olarak düzenlenir (77). HSP 27 ve HSP 70 beyin korteksinden salgılanan ve her ikisi de çeşitli stres faktörlerine bağılı olarak yapımı arttırılan onarıcı proteinlerdir. Etkilendikleri stres faktörleri arasında status epilepticus (78-80), iskemi (81), hipertermi (82), sinir hasarı (82,83) ve psikolojik stresler (84) başta gelir. Bu iki proteinin üretimi aynı zamanda santral sinir sisteminin gelişimine bağılı olarak da düzenlenir (85,86).

Stres proteinleri, konakçı cevabında da önemli rol oynar. Fagositler, başta reaktif oksijen metabolitleri olmak üzere, kendi ürettikleri zararlı maddelerden korunmak için stres proteinlerinin sentezinden faydalanırlar. Çeşitli viral enfeksiyonları takiben memeli hücrelerinde stres proteinlerinin sentezi artar. HSP 70 ailesinin, hücrel onkojenlerle de ilişkisi olduğu kabul edilmektedir (87). Sıcak stresse bağılı olarak apoptozis uyarılan hücrelerden, HSP 70 yapımı artar (88). Bu proteinler, hücrel hasarın onarımı ve yenilenmesini sağlar (89-92). Birçok HSP aynı zamanda hasara uğramamış normal hücrelerden de salgınır ve bu proteinler proteinlerin katlanması, açılması, translokasyonu gibi birçok hayati fonksiyonu üstlenirler (93 -95). Strese bağılı olarak üretimi artan ana grup HSP 70'tir (95). HSP 27 ise küçük bir ok proteini olup sitotoksik stresse karşı koruyucu etki gösterir (96). HSP 27 ve HSP 70 arka kök sinir gangliyonlarını ısı ve iskemik stresse karşı koruyucu etki gösterir. Bunlardan sadece HSP 27, sinir büyüme faktörünün etkisinin ortadan kalkmasıyla

olu an apoptozisten dorsal kök ganglion nöronlarını korurken, HSP 70'in böyle bir koruyucu etkisi gösterilememi tir (97).

HSP 70 üretimindeki artı , hipertermiyi takiben 1.5 saat sonra nöral dokularda (retina, serebral hemisfer, serebellum beyin sapı) saptanmı ve bu yüksek düzeyin 24 saat boyunca devam etti i gösterilmi tir. (78,98).

Ratlarda yapılan ara tırmalarda, hipertermiyi takiben yükselen HSP 70 seviyesinin, pre ve postsinaptik maddeler ve postsinaptik faktörlerin etkisiyle, özellikle de *beynin ön bölgeleri ve serebellumda* gözlendi i belirtilmi tir. Bu bulgular HSP 70'in olası rolünün, ısı okunu takiben sinaptik aralıktaki proteinlerin üretimini ve onarımını sa lamak oldu unu dü ündürmektedir (98).

HSP 27 üretimindeki artı ise hipertermiyi takiben ratlarda *beynin ön bölgeleri ve hipokampusta* gösterilmi tir (97,98). Hipertermik hasar sonrasındaki 24 saat boyunca serebral korteks, hipokampus, hipotalamus, s erebellum ve beyin sapındaki nöron ve glial hücrelerde HSP 27 artı ı gösterilmi tir (98).

4.5. TEDAV YÖNTEMLER

Hipotalamusta ısı ayarlama mekanizması aracılı ıyla yukarı çekilmi vücut ısısı, yani ate durumunda, tedavide önceli kle ısı düzeyi gözönüne alınmalıdır. 40°C ve üzerindeki de erlerde mutlaka antipiretikler kullanılmalıdır. Daha dü ük derecelerdeki ısı düzeyleri için ise hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Febril konvülzyona e ilimli çocuklar ve gebe kadınlar ile kardiyak, pulmoner, renal ya da serebral fonksiyonları bozulmu olan hastalar bu gruba girer. Ate in dola ım, kalp ve di er organlar üzerine olumsuz etkileri özellikle bu gruptaki hastalarda unutulmamalıdır. Koroner perfüzyon ve miyokardın oksijenlenmesi a zalır. Giderek kalbin organ ve dokulara perfüzyon yetene i ve ula tıraca ı oksijen miktarı azalacaktır. Bu nedenle ıyı sürekli olarak normal sınırlarda tutmak için baskılamak gereklidir. Yine de antipiretik tedavinin febril konvülzyonları önl emede etkili oldu u gösterilememi tir (99).

4.5.1. GLUKOKORT KO DLER

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut iltihap olayını ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler, iltihap olayı hangi etkene

(mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradasyon gibi) ba lı olursa olsun inhibe edilir, iltihabın makroskobik özelliklerini olu turan belirtiler (tümör, rubor, kalor, dolor, functio laesa yani sırasıyla ödem, kızarıklık, sıcaklık, a rı ve fonksiyon kısıtlılı ı) bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır. İltihabın erken histolojik belirtileri olan olayları (kapiller dilatasyonu, damar çeperine fibrin çökmesi, damar dı na serum sızması ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinli in artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini olu turan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kollajen birikmesi ve nedbele me gibi) inhibe ederler. Antijen antikor birle mesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu ba latılan allerjik iltihap olayı da glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.

Glukokortikoidlerin antienflamatuvar etkileri de i ik mekanizmalar üzerinden yürür. Akut iltihap olu masında 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 di er hücrelerin kandan dokuya geçmesi için, önce postkapiller venüllerin çeperine yapı maları gerekir. Bunun için lökosit yüzeyindeki ba layıcı 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 nötrofil, eozinofil, monosit ve trombosit çe itli iltihap etkenlerinin etkisini artıran trombosit aktive edici faktörün hem salıverilmesini hem de efektör hücreler üzerindeki etkisini inhibe ederler. İltihap alanında iltihap hücreleri, fibrin ve di er proteinleri eriterek lökositlerin iltihap alanına girmelerini kolayla tırır. Glukokortikoidler, nötrofiller tarafından doku plazminojen aktivatörü salgılanmasını inhibe ederler. Bakteriyel enfeksiyonlarda parçalanmış bakterilerin çeperinden salıverilen peptidoglikan ve LPS'ler monositler ve makrofajlar tarafından TNF üretimini artırır. LPS'ler ve TNF damar endotel hücrelerinde, monosit ve makrofajlarda L-1 üretimini artırır. Gerek TNF ve gerekse L-1 proinflamatuvar maddelerdir. L-1; prostoglandin, lökotrien, kollajenaz sentezini, karaci erde akut faz protein sentezini, fibroblast ve B lenfosit proliferasyonunu stimüle eder. Glukokortikoid ilaçlar, makrofajlarda TNF ve L-1

genlerinin ekspresyonunu (dolayısıyla bu maddelerin yapımını) güçlü bir şekilde inhibe ederler. Ancak bunun için glukokortikoidin hücrelere, LPS'lerden önce girmesi gerekir.

İtihap oluşması ile ilgili olaylarda lenfositler 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 özellikle akut 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, prostanoidler sentezini inhibe ederler. Prostanoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipidlerinden aradonik asit oluşmasıdır; bu basamağı katalize eden fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederler. Bunun sonucunda aradonik asit oluşumu azaltırlar. Lökotrienler ve diğer lipooksijenaz ürünleri güçlü kemotaktik etki yaparlar, bronkokonstrüksiyon oluştururlar, PGE2 ve bradikinin'in kapiller permeabiliteyi artırıcı ve lokal ödem yapıcı etkisini potansiyalize ederler. Glukokortikoidlerin lökotrien ve diğer lipooksijenaz ürünlerinin oluşmasını azaltıcı etkileri, diğer antiinflamatuvarlardan daha güçlü etki göstermelerini sağlar.

Santral sinir sistemi üzerinde glukokortikoidler genellikle hafif eksitator 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 anti epileptik etki yaparlar.

SSS'deki nöronların bazı bölgelerde (hipokampus gibi) glukokortikoid ve mineralokortikoid reseptörlerinden zengin olduğu bulunmuştur. Buna dayanarak

kortikosteroid hormonların beyindeki sinapsların modülasyonuna katkısının olabileceği ileri sürülmüştür. Elektrofizyolojik incelemelerde kortikosteroidlerin sinaptik arırmı güçlendirdiği gösterilmiştir.

Glukokortikoidler beyin ödemini ortadan kaldırırlar. Bunu endotel hücrelerinin aralarının açılmasını önlemek suretiyle, temas bölgelerini sıkılaştırarak ve plazmanın doku içine kaçmasını önleyerek yaparlar.

Stres yaratan durumlarda ACTH ve ona paralel olarak kortizol salgılanması stresin derecesi ile orantılı bir şekilde artar. Ancak 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 paraleldir. Deksmetazon antiinflamatuar etki yönünden en güçlü olan glukokortikoiddir (diğerlerinin 30 katı). Deksmetazonun plazmadaki yarılanma ömrü 3 saattir. Plazma proteinlerine en az bağlanan glukokortikoiddir (100).

4.5.2. NONSTEROİD ANTIENFLAMATUVAR İLAÇLAR

Bu grup ilaçların antiinflamatuar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuar steroid ilaçlar olan glukokortikoidlerinkine göre daha zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklere göre daha zayıftır. Ancak ilaç bağımlılığı yapmadıkları, terapötik etkilerine karşı tolerans olumsuzması, uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıkları için antipiretik ve analjezik amaç ile birçok hastalıkta sıklıkla kullanılmaktadır. Bu grup ilaçların büyük çoğunluğunda analjezik etkiye ilave olarak antipiretik etkilerinin de bulunmasından dolayı, antipiretik-analjezik ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Antiinflamatuar etkileri nedeniyle iltihabın 4 ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayları giderebilirler. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkiler sağlarlar. Bazılarında sadece analjezik ve antipiretik etki vardır (parasetamol gibi).

Antiinflamatuar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. Ağrı yapıcı kimyasal ve mekanik etkenlerin periferde

prostaglandinlerin sentezini artırdı ı bil inmektedir. Narkotik olmayan analjeziklerin ço unda bulunan ortak bir özellik, dokularda ara idonik asitten prostaglandinlerin ve di er bazı prostanoidlerin olu masını katalize eden siklooksijenaz enzimini inhibe etmeleridir.

Beyinde ve omurilikte prostaglandinler sentez edilmekle beraber, onların a rılı impulsların sinaptik a rımına bir katkılarının olup olmadı ı bilinmemektedir. Ancak sözkonusu ilaçlar genellikle santral sinir sistemine geçerler ve orada prostaglandinlerin sentezini inhibe ederler. Bu gruptaki ilaçlardan parasetamol'ün sinir dokusundaki siklooksijenazı, di er dokulardakine göre daha güçlü olarak inhibe etti i saptanmı tır.

Bu ilaçlar, enfeksiyon hastalıklarında oldu u gibi pirojen maddelerin vücut ısısında yaptı ı yükselmeyi (pirozis) ortadan kaldırırlar ve vücut sıcaklı mını hızla normal düzeye döndürürler. *Normal vücut ısısını dü ürmezler.*

Vücut sıcaklı ı ön hipotalamusta bulunan termoregülatuvar merkez tarafından düzenlenir. Bu merkez bir termostat görevi yaparak vücutta ısı üretimi ve ısı kaybı arasındaki dengeyi sa lar. Bakteriler ve di er mikroorganizmalar tarafından salıverilen LPS'lerin (bakteriyel pirojenlerin) vücutta nötrofil lökositleri stimüle etmesi sonucu, bu hücreler EP'i salgırlar. EP'ler termoregülatuvar merkezi stimüle ederek vücut ısısını yükseltir. Bu stimülasyona ön hipotalamusta prostoglandin sentezinin artması aracılık eder. Pirojene ba lı ate yükselmesi hallerinde bu denge sa lama fonksiyonu gerçekte bozulmamı tır, fakat termostat yüksek düzeye ayarlanmı tır. Pirojen, hipotalamustaki termoreseptörlerin duyarlılı mını dü ürür; antipiretik ilaçlar ise aracı prostoglandinlerin sentezini inhibe ederek, dü mü olan duyarlılı ı normal düzeye yükseltirler. Bu ilaçların yükselme vücut ısısını dü ürmeleri, ısı kaybını artırmalarına ba lıdır. Isı kaybı ciltte vazodilatasyon ve terleme olu turmak suretiyle artırılır. Vazodilatasyon cilt damarları üzerindeki sempatik tonusun azaltılmasına ba lıdır.

Ara idonik asit, hücre membranındaki fosfolipidlerden fosfolipaz A2 enzimi aracılı ıyla olu turulur. Fosfolipaz A2 enzimini inhibe eden glukokortikoid ilaçlar nonsteroid antiinflamatuvar 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 (101).

4.5.2.1. PARASETAMOL

Parasetamol bir paraaminofenol türevidir ve özellikle merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezini inhibe etmektedir. Tedavi dozlarında verildi inde deney hayvanlarında beyin omurilik sıvısı (BOS)'da prostaglandin benzeri maddeleri azalttı ı gösterilmiştir. Parasetamol prostaglandin izomerlerinin sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan aradonik asitten PGH2 sentezlenmesini katalizleyen siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe eder. Siklooksijenaz enziminin COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki ayrı izoformu mevcuttur. Bu izoenzimler kimyasal yapı olarak birbirine oldukça benzerdirler. COX-1'in yapısal bir enzim olduğu, homeostazda rol aldığı kabul edilmektedir. COX-2 ise inflamatuvar cevapla aktive olmakta, özellikle fibroblast, makrofaj, vasküler endotel hücrelerinde sitokin, tümör öncüleri, onkojen ve hücre çevresindeki pek çok de i iklikle yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Son dönemde parasetamolün inhibitör etkinli inden COX-1 ve COX-2'den daha fazla etkilenen yeni bir COX izoformunun varlığı tartışılmaktadır. COX-3 olarak adlandırılan bu enzimin fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır (102).

Parasetamolün santral ve periferik COX üzerine inhibitör etkinliği di er nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan farklılık gösterir. Santral COX üzerine etkisi aspirin ile benzerken, periferik COX üzerine etkisi aspirinin %5'i, indometazin ise %0.02'si kadar olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle antiinflamatuvar etkinliği son derece dü üktür (102).

A ız yoluyla alındı nda 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 olduğu, etkisinin hızlı ortaya çıkması, antipiretik etki açısından güçlü olup antiinflamatuvar etkinli inin oldukça dü ük olması nedeni ile çocuklarda ate tedavisinde ilk tercih olarak seçilir (103).

4.5.2.2. D KLOFENAK SODYUM

Antipiretik, analjezik ve antiinflamatuvar etkili bir fenilasetik asit türevidir. Antiinflamatuvar etki açısından parasetamol ile karılaştırıldığında çok güçlü bir nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtır. Karaciğerde esas olarak hidroksillenme ve konjugasyon suretiyle inaktive edilir. Böbreklerden ve kısmen karaciğerden inaktive edilir (104).

4.5.3. H POTERM UYGULANMASI

Serebral metabolizma sırasında her 10 gram serebral doku, dakikada 3.2 - 3.8ml oksijen ve 60 gram glukoz harcar. Her glukoz molekülü aerob koşullarda 38, anaerob koşullarda 2 adenosin trifosfat oluşturur. Bu da nörotransmitter sentezinde transport mekanizmalarında ve hücre membranındaki pompaların çalıştıkları yerlerinde kullanılır. Serebral kan akımı yetersiz olduğunda bu oksijen ve glukoz gereksinimi karşılanamayacaktır. Olacak iskemik hasarın büyüklüğü iskemiyin şiddetine ve süresine bağlıdır. Bu sırada hipotermik tedavi uygulanmasıyla serebral dokunun oksijen ve glukoz gereksinimi en az düzeye indirilerek nöronların daha uzun süre canlı kalmasını sağlayacaktır. Uygulanan hipotermi süresinin kısa ya da uzun olması arasındaki tedavi etkinliğinin farkı hala kesin olarak bilinmemektedir. Hipotermiyin uzamasıyla diğer organ ve canlı dokular üzerine olumlu ya da olumsuz etki olmaktadır. Sonuç olarak hipotermi; intrakranial basıncı düşürerek beynin ödemesini önleyerek ve serebral metabolik oksijen tüketiminde geniş kapsamlı azalmalara yol açarak beyni korur (105).

Hipotermi ayrıca membran stabilizasyonunu sağlar ve eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltır (106)

5. MATERYAL VE METOT

5.1. DENEYDE KULLANILACAK HAYVANLARIN SEÇİMİ

Çalışma, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve Fırat Üniversitesi Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP) (Proje No:1410) 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 gr. ağırlığındaki toplam 36 infant rat kullanıldı. Deney gününe kadar sıçanlara, havalandırması olan odalarda, özel kafeslerde, *ad libitum standart pellet* yem ve çeşitli suyu verildi.

5.2. HİPERTERMİ OLUŞTURULMASI

Hipertermi oluşturulması için kullanılan “*hyperthermia Induction Chamber*” (Hipertermi İndüksiyon Odacı, H O) Prof. Dr. Bayram Yılmaz tarafından tasarlandı ve yapıldı.

Cihazın ebatları; 40 cm X 40 cm X 35 cm olarak belirlendi ve effaf cam materyalden yapıldı. Karınlıklı duvarlar üzerinde 1 cm çapında iki adet havalandırma delikleri bırakıldı. Hayvanların cihaza kolayca yerleştirilmeleri için dikdörtgen prizmanın üst kısmı kapak olarak dizayn edildi. Bu kapağın iç bakan yüzeyine ayarlanabilir termostatlı 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. Karınlıklı 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 H O'na gruplar (n=6) halinde konuldu. Her yeni grup konulmadan önce cihazın tabanı temizlendi ve ısı ayarları kontrol edildi. Termostatın ayarlandığı ısı derecesi 36°C , iç ortam ısı 33°C olarak ayarlandı.

H O içine yerleştirilen dijital termometre aracılığı ile iç ortam ısı rektal prob aracılığı ile de hayvanların rektal ısı korele olarak izlendi (107). Rektal prob

ile istenen vücut ısısı de erine ula ıldı ında, 10 dakika ara ile sabit de er korunara k hayvanların 60 dakika süre ile hipertermiye maruz kalmaları sa landı.

Ratlarda endojen hipertermi olu turulması için H O'nun ısısı 36 °C'ye ayarlandı. Daha sonra kontrol grubu dı ndaki ratlara 250 mikrogram/kg dozunda LPS (*Escherichia Coli Serotype 0127:B8 lipopolysaccharide Sigma, USA*) ve kontrol grubu ratlarına ise aynı volumde serum fizyolojik (SF) intraperitoneal olarak verildi (108). LPS uygulanmasından ortalama iki ile altı saat sonra ratlarda 41 °C ate olu tu u izlendi.

5.3. DENEY GRUPLARININ OLU TURULMASI

Grup I: Kontrol grubu (n=6): Do al ortamda tutulan ve SF uygulanan infant ratlar

Grup II: Hipertermi grubu (rektal ısı 30 dakika süre ile 41°C) (107).

IIa: Sadece LPS uygulanan grup

IIb: Tedavi olarak hipotermi uygulanan grup

IIc: Deksametazon tedavisi uygulanan grup

IId: Diklofenak sodyum tedavisi uygulanan grup

IIE: Parasetamol tedavisi uygulanan grup

Histopatolojik (sa lam ve nekrotik hücreler), apoptotik ve hipertermik hasar de erlendirme alt grupları, temel gruplar dikkate alınarak a a ıdaki ekilde isimlendirildi.

Grup I **Ia:** Sa lam hücre

Ib: Nekrotik hücre

Ic: HSP 27

Id: HSP 70

Ie: Apoptoz

Grup II
ekilde)

Hipertermi grubu (rektal ısı 30 dakika süre ile 41 °C olacak

IIa/a: LPS uygulanan grup, sa lam hücre

IIa/b: LPS uygulanan grup, nekrotik hücre

IIa/c: LPS uygulanan grup, HSP 27

IIa/d: LPS uygulanan grup, HSP 70

IIa/e: LPS uygulanan grup, apoptoz

IIb/a: Hipotermi uygulanan grup, sa lam hücre

IIb/b: Hipotermi uygulanan grup, nekrotik hücre

IIb/c: Hipotermi uygulanan grup, HSP 27

IIb/d: Hipotermi uygulanan grup, HSP 70

IIb/e: Hipotermi uygulanan grup, apoptoz

IIc/a: Deksametazon uygulanan grup, sa lam hücre

IIc/b: Deksametazon uygulanan grup, nekrotik hücre

IIc/c: Deksametazon uygulanan grup, HSP 27

IIc/d: Deksametazon uygulanan grup, HSP 70

IIc/e: Deksametazon uygulanan grup, apoptoz

IIId/a: Diklofenak uygulanan grup, sa lam hücre

IIId/b: Diklofenak uygulanan grup, nekrotik hücre

IIId/c: Diklofenak uygulanan grup, HSP 27

IIId/d: Diklofenak uygulanan grup, HSP70

IIId/e: Diklofenak uygulanan grup, apoptoz

IIe/a: Parasetamol uygulanan grup, salınan hücre

IIe/b: Parasetamol uygulanan grup, nekrotik hücre

IIe/c: Parasetamol uygulanan grup, HSP 27

IIe/d: Parasetamol uygulanan grup, HSP 70

IIe/e: Parasetamol uygulanan grup, apoptoz

5.4. TEDAVİ UYGULAMALARI

Tüm tedavi uygulamaları, intraperitoneal LPS uygulanması ile oluşturulan hipertermiyi izleyen 60. dk' da başlatıldı ve beş gün süre ile devam edildi.

Hipotermi: Hipertermik süreci takiben ratların boyun bölgelerine sıcaklığı 10-20 °C olan soğuk sudan uygulandı, rektal ısı 20 °C'ye inildi inde uygulamaya ara verildi ve ısı 39 °C'ye ulaştığında tekrarlandı (108).

Deksametazon: 200 mg/kg 0.5 ml.salin içerisinde çözündürülmüş olarak, günde 6 saat ara ile intraperitoneal olarak uygulandı (109).

Parasetamol: 150 mg/kg olarak 6 saat ara ile sonda yardımı ile orogastrik olarak uygulandı (110).

Diklifenak: 10 mg/kg 6 saat ara ile intraperitoneal olarak uygulandı (111).

5.5. DENEYİN SONLANDIRILMASI

Ratlar 5 günlük takibin sonunda dekapite edildi. Baş bölgeleri hızlı bir şekilde kesilerek beyinleri çıkarıldı. Hipotalamus, serebral korteks, korpus striatum ve serebellum dikkatli bir şekilde alındı. Hipotalamus ve korteksin yarısı ile serebellum, formaldehite konularak patolojik incelemeler için saklandı.

5.6. HİSTOPATOLOJİK VE İMMÜNOHİSTOPATOLOJİK

İNCELEMELER

%10'luk formaldehit içerisinde fiske 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 100x mikroskopunda x 400 büyütme ile de erlendirildi. Olası nöronal hasar bulguları, nöroanatomik bölgeler dikkate alınarak de erlendirildi. Bu amaçla serebral korteks, serebellum ve hipotalamustaki silyum ve nekrotik hücreler beş ayrı alanda sayılarak, ortalamaları alındı. Beyin hasarı, hücrelerdeki silyum ve nekrotik nöronların sayılması ve birbirine oranlanması ile yapılan skora sonucunda de erlendirildi.

Insitu apoptozis tarama kiti (*Apoptag plus peroxidase in Situ Apoptozis Detection Kit*) kullanılarak apoptotik hücreler boyandı ve floresans mikroskopunda incelendi (112). 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, HSP27 ve HSP 70*) ile de erlendirildi. Bunun için alınan kesitler HSP 27 Ab -1 (*clone G3.Labvision,USA*) ve HSP 70 Ab-3 (*labvision; USA*) antikorlar ile boyandı.

5.7. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Tüm veriler Windows Word Office 2003 ile uyumlu SPSS (113) bilgisayar programına kaydedildi. Gruplar arası karşılaştırmalar non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. De erlendirmede p değeri 0.05'in altında olan de erler anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. RATLARIN DAVRANI LARINDA GÖRÜLEN DE KL KLER

Ratlarda ısının artışı ile birlikte önce hareketlilikte artışı, apparatus içinde dönme, yan ve sırt üstü yatma, birbirinin üstüne çıkma, arka ayakları üstünde yükselme gözlemlendi. Takiben hareketlerde giderek azalma oldu. Rektal ısıları 41 °C'ye kadar yükselen ratların onbe inde (15/36, %41) yan yatma, ekstremitelerde titreme eklinde jeneralize konvülsiyon gözlemlendi. 41 °C'de konvülsiyon geçiren ratlardan be tanesi (5/15, %33,3) takip eden ikinci günde kaybedildi. Bu ratların yerine yedek gruptan alınan ratlar çalışmaya dahil edildi..

6.2. H STOPATOLOJİK VE İMMÜNÖH STOPATOLOJİK BULGULAR

Serebral korteks

Tedavi uygulanmayan gruptaki sonuçlar

Sadece LPS uygulanan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında soluma hücre sayısında istatistiksel olarak belirgin azalma ($p=0.01$); nekrotik hücre sayısında ise belirgin artma tespit edildi ($p=0.007$).

Yine bu grupta serebral kortekste LPS'nin indüklediği hiperteminin, hem HSP 27 hemde HSP 70 oranlarında istatistiksel olarak herhangi bir değişimi neden olmadığını belirledi ($p>0.05$).

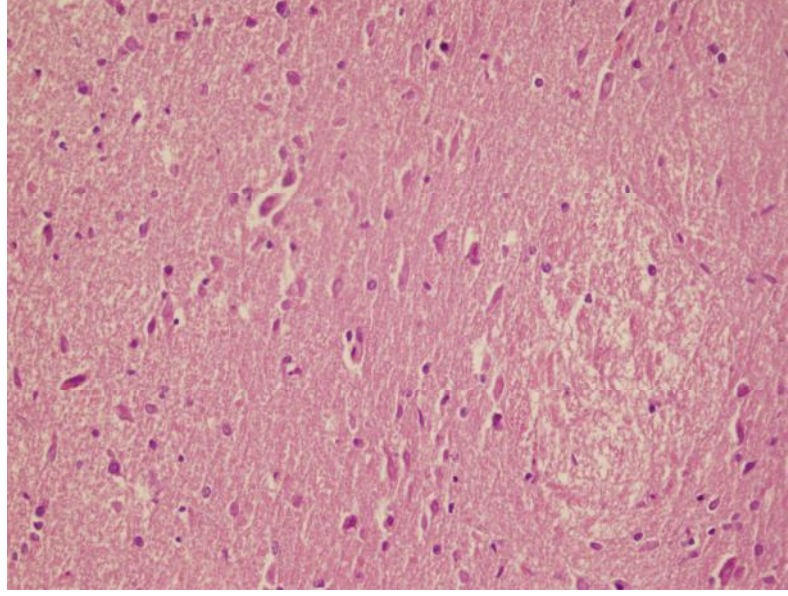
LPS grubunda serebral korteks kesitlerinde apoptotik hücre sayısında kontrol grubuna göre anlamlı artışı olduğu görüldü ($p=0.01$).

B. Tedavi uygulanan gruplardaki sonuçlar

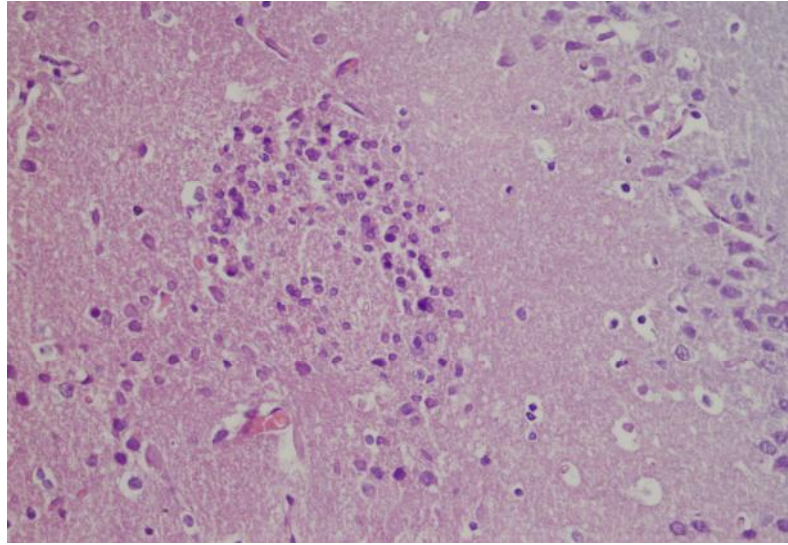
Hipertermi oluşturulan ve tedavi uygulanan (**hipotermi, deksametazon, diklofenak ve parasetamol**) ratlarda, uygulanmayanlara göre, soluma ve nekrotik hücre sayısında anlamlı değişiklikler saptanmadı ($p>0.05$).

Hipotermi, deksametazon ve diklofenak uygulamalarının HSP 27 ve HSP 70 oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler oluşturmadığını belirledi ($p>0.05$). Parasetamolün ise HSP 70 oranında artışa neden olduğu ($p=0.03$), buna karşın HSP 27 oranında ise anlamlı bir değişimi neden olmadığını saptandı ($p>0.05$).

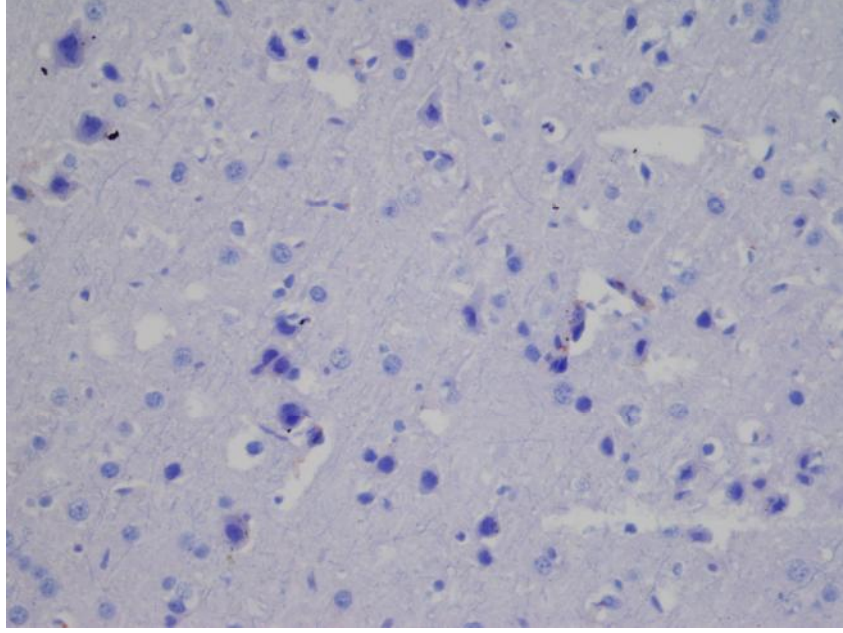
Diklofenak uygulamasının serebral kortekste hipertermik apoptotik hücre hasarı üzerine herhangi bir etkide bulunmadı (p>0.05), buna karşın diğer tedavi ekollerinin bu hasar türünü azalttı (p=0.009).



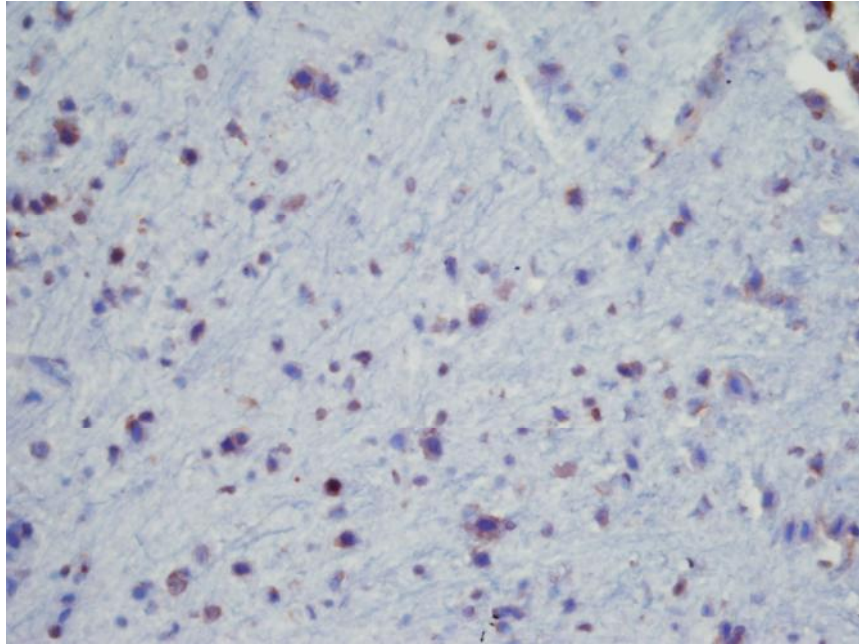
ekil 1. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteksinde gliosis oda 1



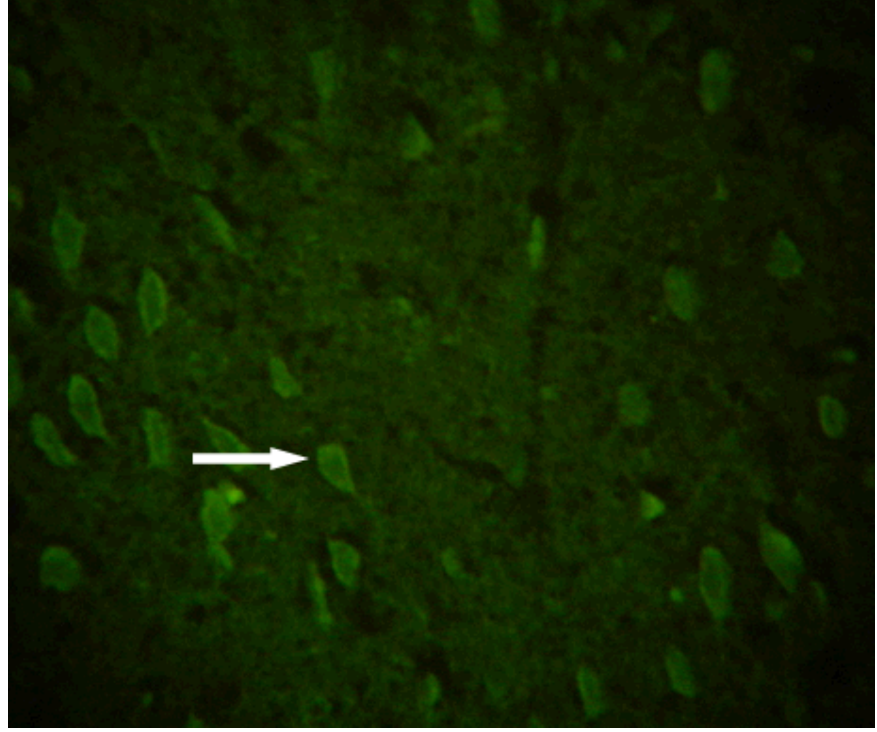
ekil 2. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks dokusundaki nekroz alanı



ekil 3. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks kesitinde HSP 27 ile boyanan hücreler



ekil 4. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks kesitinde HSP 70 ile boyanan hücreler



ekli 5. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebral korteks kesitinde apoptozis (+) hücreler

Serebellum

A. Tedavi uygulanmayan gruptaki sonuçlar

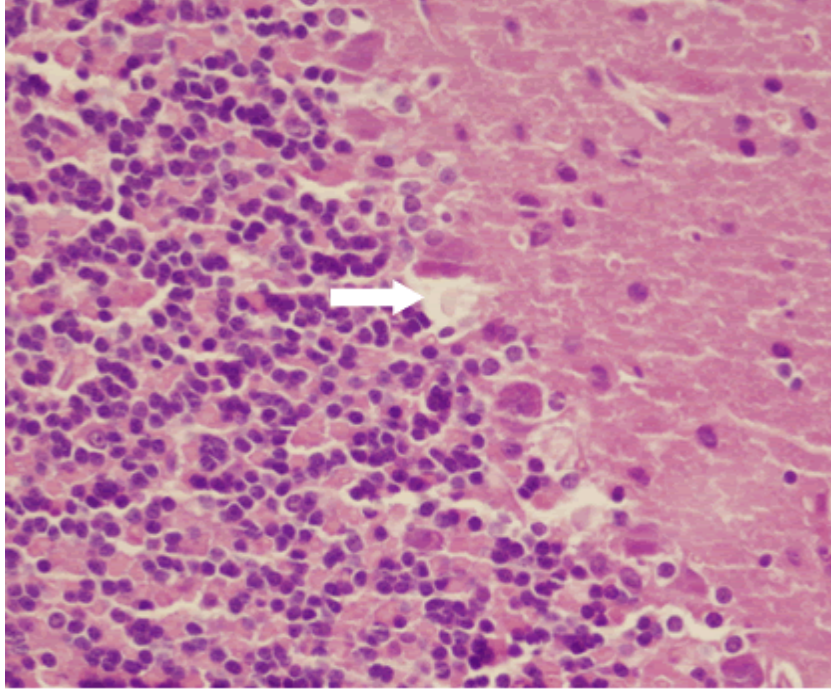
Sadece LPS uygulanan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, solum lam hücre sayısında istatistiksel olarak belirgin değişiklik görülmezken ($p>0.05$), nekrotik hücre sayısında belirgin artma tespit edildi ($p=0.01$).

Bu grupta hiperterminin serebellum HSP 27 ve HSP 70 oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı ($p>0.05$), buna karşın apoptotik hücre hasarında artışa neden olduğu saptandı ($p=0.004$).

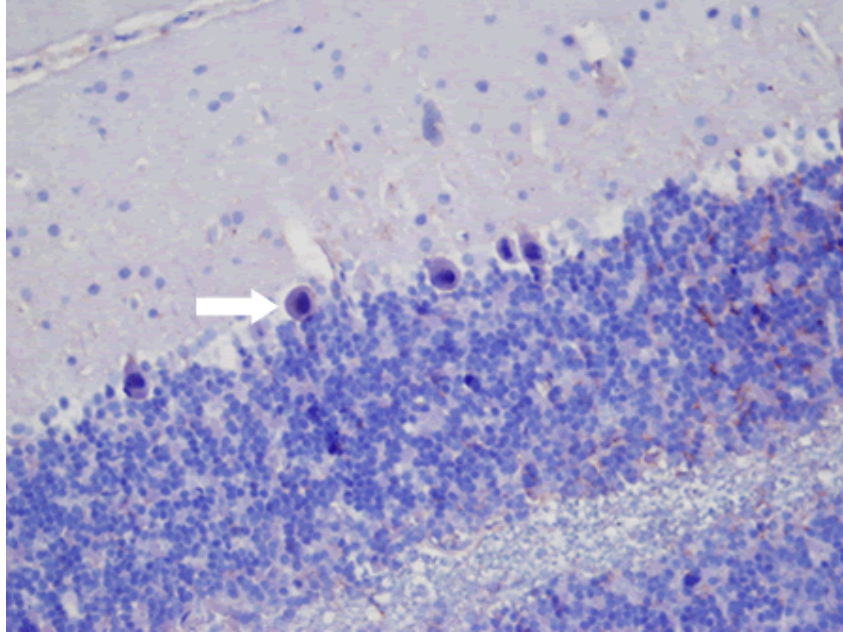
B. Tedavi uygulanan gruptaki sonuçlar

Uygulanan tedavilerin tümünün, solum lam ve nekrotik hücre sayıları ile HSP 27 ve HSP 70 oranlarında anlamlı değişiklikler oluşturmadığı belirlendi ($p>0.05$). Bu grupta Diklofenak uygulamasının apoptotik hücre sayısında anlamlı bir değişiklik yapmadığı bulunurken ($p>0.05$), diğer tedavilerin (hipotermi,

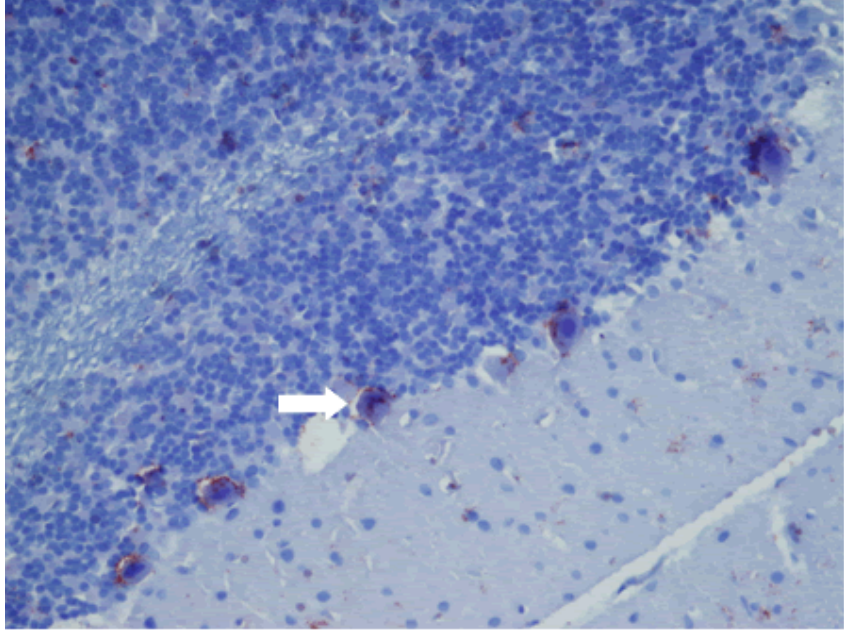
deksametazon ve parasetamol) bu hasar türünde de i ik derecelerde tedavi edici (azaltıcı) niteli e sahip oldukları bulundu (p=0.004, p=0.01 ve p=0.02).



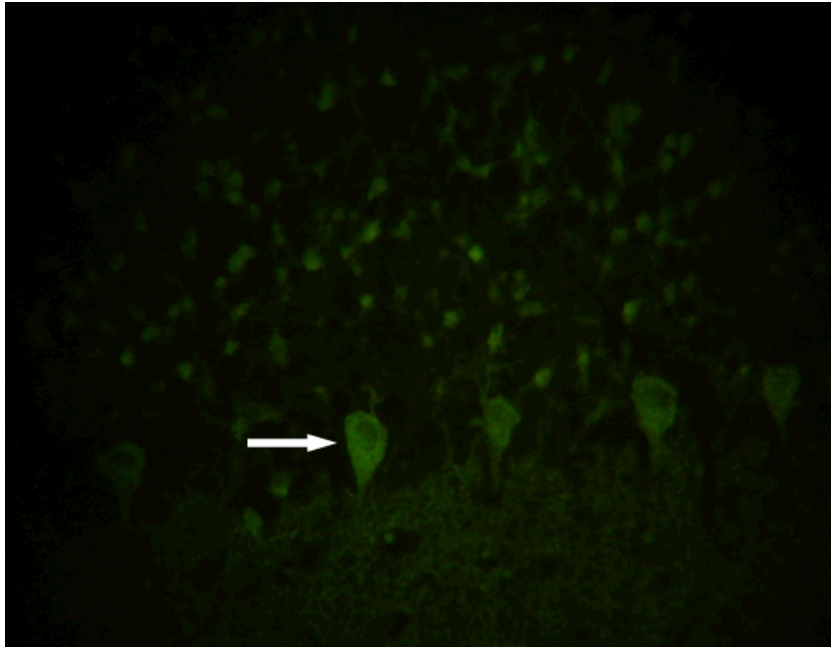
ekil 6. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum dokusunda purkinje hücrelerinde meydana gelen bozulma



ekil 7. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum dokusunda HSP 27 (+) hücreler



ekil 8. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum dokusunda HSP 70 (+) hücreler



ekil 9. Hipertermiye maruz bırakılan rat serebellum kesitinde apoptozis (+) hücreler

Hipotalamus

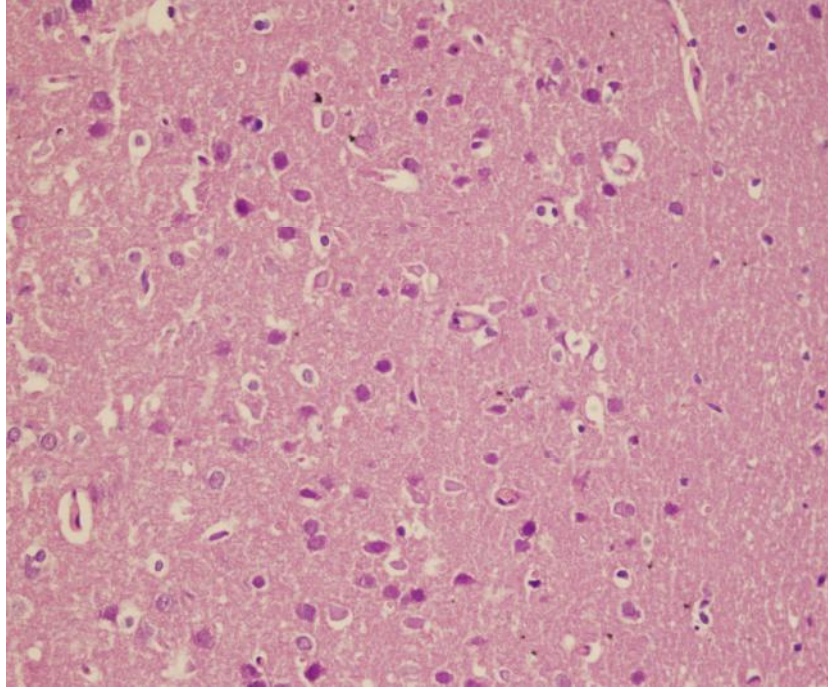
A. Tedavi uygulanmayan gruptaki sonuçlar

LPS uygulanan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında salınan hücre sayısı ile HSP 27 ve HSP 70 oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmazken ($p>0.05$); nekrotik ve apoptotik hücre sayılarında belirgin bir artış belirlendi (sırası ile $p=0.00$ ve $p=0.04$).

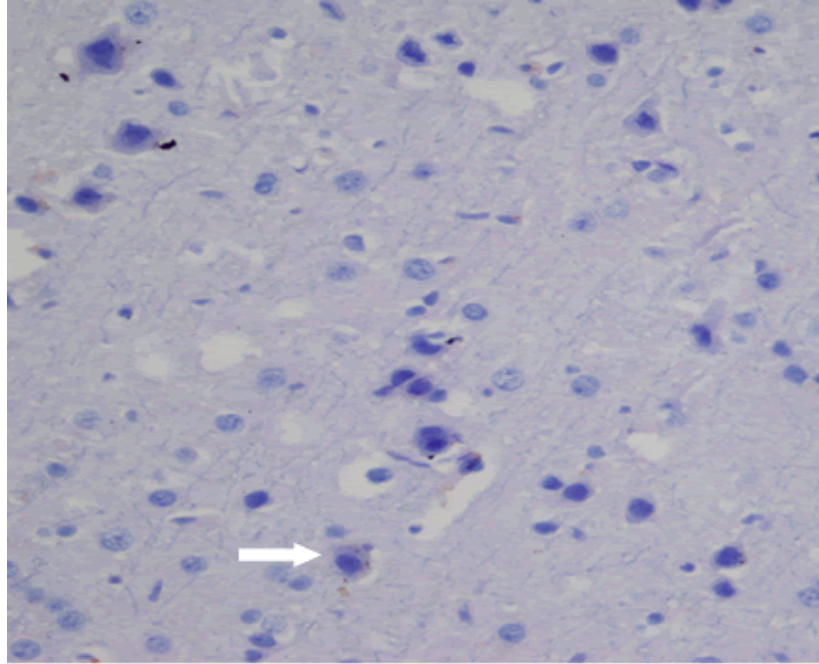
B. Tedavi uygulanan gruptaki sonuçlar

Uygulanan tedavi ekollerinden sadece parasetamolün, bu nöroanatomik bölgenin salınan hücre sayılarında anlamlı artışlara nekrotik hücre sayılarında ise azalmalara neden olduğu (sırası ile $p=0.009$ ve $p=0.02$); buna karşılık diğer tedavi uygulamalarının ise bu hasar türünde herhangi bir salıncı etkiye sahip olmadıkları belirlendi ($p>0.05$). Parasetamolün ayrıca HSP 70 oranında anlamlı artışa neden olduğu ($p=0.02$), buna karşın HSP 27 oranında herhangi bir değişiklik neden olmadığını saptandı ($p>0.05$). Diğer tedavi uygulamalarının ise HSP 70 ve HSP 27 oranlarında herhangi bir değişiklik oluşturmadığı belirlendi ($p>0.05$).

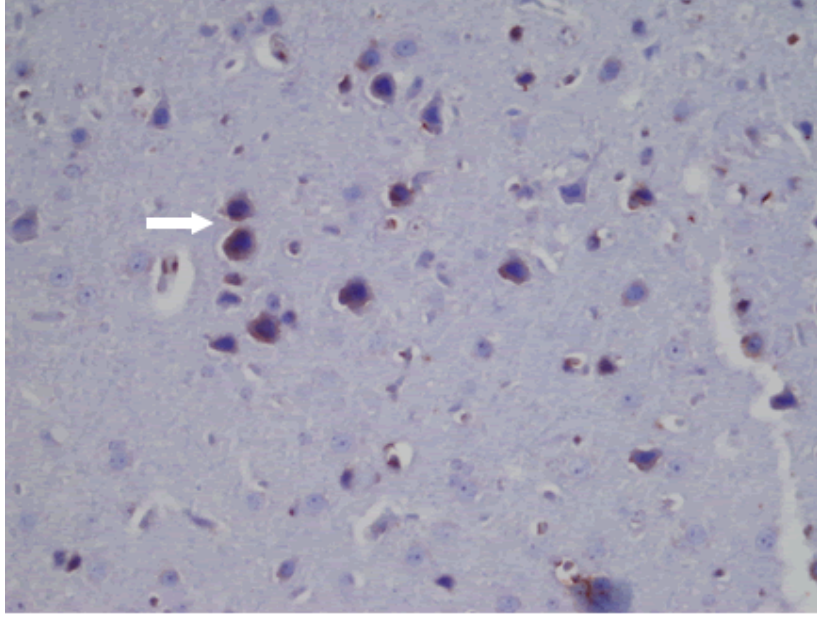
Bu nöroanatomik bölgede uygulanan tedavilerinin hiçbirisinin, apoptotik hücre sayısında herhangi bir değişiklik neden olmaması dikkati çekti ($p>0.05$).



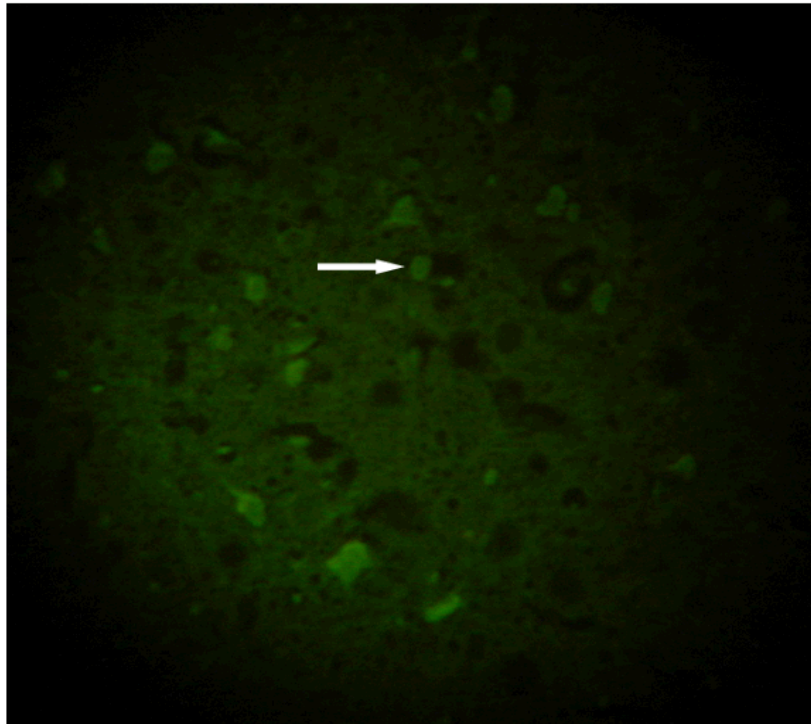
ekil 10. Hipertermiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda ödem



ekil 11. Hipertemiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda HSP 70 (+) hücreler



**ekil 12. Hipertemiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda
HSP 27 (+) hücreler**



**ekil 13. Hipertemiye maruz bırakılan rat hipotalamus dokusunda
apoptozis (+) hücreler**

Çalı ılan tüm nöroanatomik bölgeler (serebral korteks, serebellum ve hipotalamus) birlikte de erlendirildi inde (Tablo 1 ve ekil 19, 20, 21):

A. Hipertermik Do al Etki Sonuçları

41°C'lik endojen hipertermi, tüm nöronal dokuda sa lam hücre sayısında azalmaya neden olsa da, bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$); ancak nekrotik nöron sayısındaki artma ise belirgin idi ($p=0.005$) (Tablo 1 ve ekil 19).

Endojen hiperterminin tüm nöral dokudaki HSP 70 oranında anlamlı artı a neden oldu u ($p=0.004$) ve nöronal apoptotik süreci indükledi i ($p=0.000$); buna kar ın HSP 27 oranında ise istatistiksel seviyede de i iklik olu turmadı ı ($p>0.05$) belirlendi.

B. İlaç Uygulamaları

Endojen hiperterminin indükledi i apoptotik hasarın tedavisinde uygulanan tüm tedavi yöntemlerinin etkili oldu u (hipotermi: $p=0.000$, deksametazon: $p=0.000$, diklofenak: $p=0.03$ ve parasetamol: $p=0.000$), ayrıca parasetamolün sa lam hücre sayısını artırarak nöronal sa kalıma katkıda bulundu u ($p=0.04$) saptandı. Nekrotik hücre sayısı ile HSP 27 oranının ise hiçbir tedavi yöntemi ile etkilenmedi i ($p>0.05$); buna kar ılık HSP 70 oranının parasetamol tedavisi ile artı ($p=0.01$) gösterdi i belirlendi.

Endojen ve eksojen hipertermik hasarın kar ıla tırılması:

Ratların Davranı larında Görülen De i iklikler:

Daha önce klini imizde eksojen hiperterminin ratlardaki olası serebral hasarının ara tırıldı ı çalı mada bulunan sonuçlar ile kar ıla tırıldı nda; ilk klinik farklılık endojen febril konvülsiyonun eksojen febril konvülsiyondan biraz daha yüksek (%33'e kar ı %41) oranda bulundu u buna kar ın mortalite oranlarının benzer oldu u bulundu (%33,3).

1. Serebral Korteks:

Hiperterminin do al etkileri kar ıla tırıldı nda; eksojen hipertermi ile sa lam hücrelerde artı izlenmi ken, endojen hipertermi ile sa lam hücrelerde

azalma, nekrotik hücrelerde ise artma belirlendi (endojen hipertermik hasar > eksojen hipertermik hasar). Hem endojen hem de eksojen hipertermi in HSP 27 ve 70'e etki etmedi i, buna kar ılık her ikisinin de apoptozisi artırdı ı tespit edildi.

Endojen hipertermi olu turulan ve tedavi uygulanan (**hipotermi, deksametazon, diklofenak ve parasetamol**) ratlarda, uygulanmayanlara göre, sa lam ve nekrotik hücre sayısında anlamlı de i iklikler saptanmadı (p>0.05). Eksojen hipertermi olu turulan ve tedavi uygulanan ratlarda deksametazon ve parasetamol tedavileri ile sa lam hücre sayılarında anlamlı azalma görülürken (p=0.04, p=0.05), diklofenak tedavisinin sa lam hücre sayısını etkilemedi i görüldü. Nekrotik hücre sayısının ise parasetamol tedavisi ile azaldı ı tespit edildi (p=0.01). Bu durum her iki hipertermik hasarın tedavisinde, serebral korteks için tedavi olanaklarının yarar sa layamayaca mını dü ündür ebilir.

Endojen hipertermi tedavisinde sadece parasetamol tedavisi ile HSP 70 artarken, eksojen hipertermi tedavisinde deksametazon ve diklofenak tedavileri ile HSP 27'nin arttı ı (p=0.02), HSP 70'in diklofenak tedavisi ile azaldı ı tespit edildi. Di er ilaçların HSP 27 ve 70'e etki etmedi i görüldü. Her iki grupta uygulanan tüm tedavi yöntemlerinin apoptozisi azalttı ı görüldü. Bu açıdan kullanılan ilaçların apoptozise etki açısından benzer oldu u söylenebilir.

2. Serebellum:

Hipertermik do al etki sürecinde her iki ısı grubunda da nekrotik hücre sayılarında belirgin artı oldu u, HSP 27 ve HSP 70 oranlarında eksojen hipertermi ile artı oldu u endojen hipertermi nin ise etkili olmadı ı, buna kar ılık her iki ısı grubunda ise apoptotik hücre hasarında artı oldu u saptandı.

LPS ile olu turulan ate tedavisinde kullanılan ilaçların se rebellumda sa lam ve nekrotik hücreleri, HSP 27 ve 70'i etkilemedi i; eksojen hipertermi tedavisinde kullanılan ilaçlardan diklofenak ile sa lam hücrelerde azalma, bu grupta deksametazon, diklofenak ve parasetamolün nekrotik hücre sayısında anlamlı azalı lar yaptı ı görüldü. Endojen hipertermi sonrasında diklofenak ve parasetamol tedavisi ile HSP 27 oranlarında belirgin azalmalar HSP 70'de artı oldu u görüldü. Endojen hipertermide diklofenak uygulamasının apoptotik hücre sayısında anlamlı bir de i iklik yapmadı ı bulunurken, di er tedavi ekillerinin (hipotermi,

deksametazon ve parasetamol) bu hasar türünde de i ik derecelerde tedavi edici (azaltıcı) niteli e sahip oldukları bulundu. Eksojen hipertermi sonrası sadece diklofenak tedavisi ile apoptozis oranında belirgin azalma saptanırken, di er iki ilaç uygulamasının herhangi bir de i iklik oluşturmada ı görüldü. Bu sonuca göre apoptozis açısından LPS sonrası sürece ilaçların daha etkili oldu u söylenebilir.

3. Hipotalamus:

LPS uygulanan grupta sa lam hücre sayısı ile HSP 27 ve HSP 70 oranlarında de i iklik bulunmazken; nekrotik ve apoptotik hücre sayılarında belirgin artma tespit edildi. Eksojen hipertermi sonrasında sa lam nöron sayısında anlamlı azalma oldu u görülürken HSP 27 ve HSP 70 oranlarında, nekrotik hücre sayılarında de i iklik tespit edilmedi. Eksojen hiperterminin hipotalamusta apoptotik sürece etki etmedi i görüldü.

Endojen ate tedavisinde kullanılan ilaçlar ile sadece parasetamolün sa lam hücreleri artırıp nekrotik hücreleri azalttı ı ve b u sürece belirgin olumlu etkilerinin oldu u; eksojen ate tedavisinde ise hem parasetamolün hem de deksametazon ve diklofenak tedavilerinin sa lam hücreleri artırıp olumlu etkileri oldu u tespit edildi. Bu grupta hiçbir ilaç nekrotik hücre sayısına etkili bulunmadı.

Endojen ate tedavisinde kullanılan ilaçlar ile sadece parasetamol HSP 70 oranında artı yaparken di er ilaçlar HSP 27 ve 70'e etki etmedi. Eksojen hipertermi grubunda ise tüm ilaçların HSP 27'yi azaltırken HSP 70'e etki etmedi i tespit edildi.

Her iki ısı grubunun da beynin bu bölgesinde apoptotik sürece etki etmedi i belirlendi. Bu durum beynin bu bölgesinde her iki ısı grubunun benzer etki etti ini dü üdürebilir.

4. Tüm nöronal alanlar:

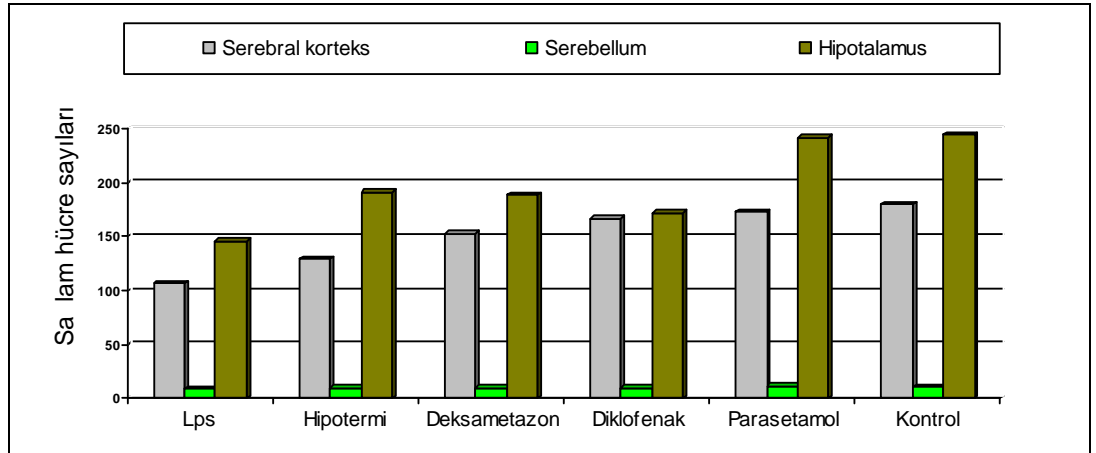
Hipertermik do al etki sürecinde her iki ısı grubunda da nekrotik hücre sayılarında belirgin artı oldu u ancak sa lam hücre sayısına etkilerinin olmadı ı belirlendi. Endojen hiperterminin tüm nöral dokudaki HSP 70 oranında anlamlı artı a neden oldu u, eksojen ısı grubunda ise azalmaya neden oldu u; HSP 27'yi ise her iki ısı grubunda etkilemedi i bulundu. Endojen hiperterminin apoptotik do al süreci tetiklerken bu sürece eksojen hiperterminin etkisinin olmadı ı tespit edildi.

Endojen hipertermik ate tedavisinde sadece parasetamol tedavisinin sa lam hücre sayısını arttırdı ı (tedavinin olumlu katkısı), di er tedavi yöntemlerinin bu sürece etki etmedi i izlendi. Eksojen hipertermik süreçte ise sa lam hücre sayısına hiçbir ilacın etki etmedi i, nekrotik hücre sayılarında parasetamol ve deksametazon tedavileri ile azalma oldu u (tedavinin olumlu katkısı), diklofenak tedavisinin ise nekrotik sürece etki etmedi i tespit edildi.

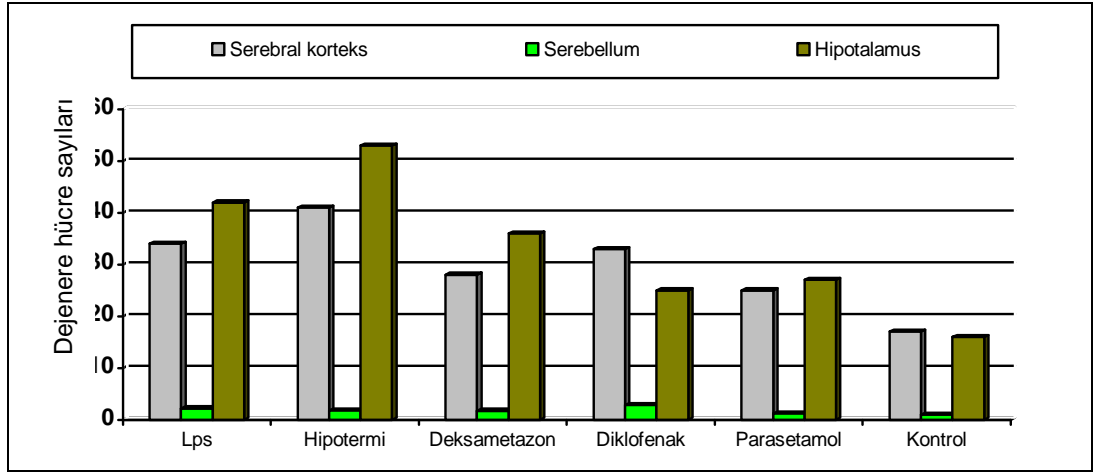
Endojen hipertermi tedavisinde HSP 27 oranının hiçbir tedavi yöntemi ile etkilenmedi i; buna kar ılık HSP 70 oranının parasetamol tedavisi ile artı gösterdi i belirlendi. Eksojen hipertermi grubunda HSP 27 açısından tedavi yöntemlerinin herhangi bir etkisi gözlenmezken; HSP 70 açısından uygulanan tedavi yöntemlerinin diklofenak tedavisi ile artı , parasetamol tedavisiyle ise azalı oldu u belirlendi, deksametazon tedavisinin bu gruba herhangi bir etkisinin olmadı ı belirlendi.

Endojen ate tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar apoptotik süreci azaltırken (tedavinin etkinli i ve gereklili i), eksojen hipertermi tedavisinde kullanılan ilaçlardan sadece diklofenak apoptotik süreci azaltacak etki meydana getirdi, di er ilaçların ise bu sürece etkisi tespit edilmedi.

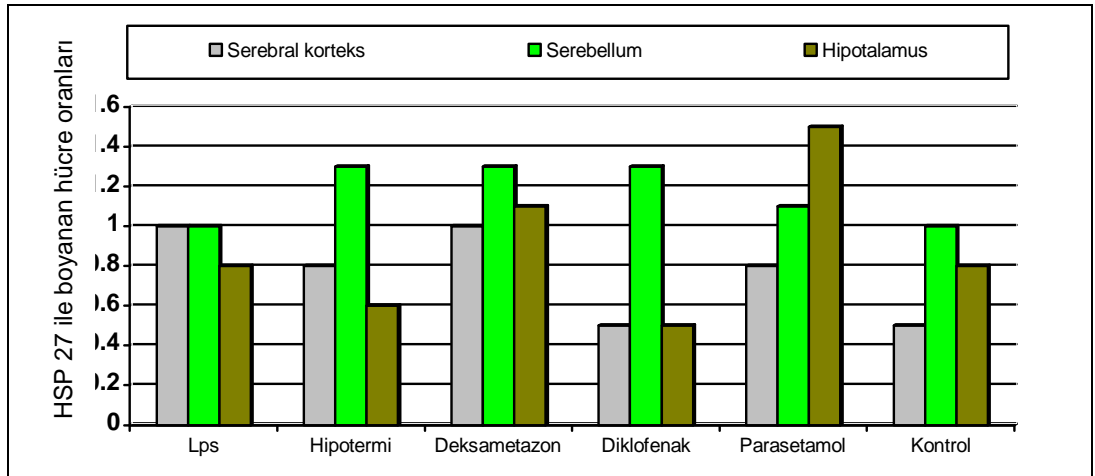
Tüm bu bulgulara göre parasetamol tedavisinin sa lam hücre sayılarını ve HSP 70 oranlarını arttırması, apoptotik sürece olumlu katkı sa laması hipertermi tedavisinde kullanılabilecek en etkili tedavi olabilece i sonucuna varıldı.



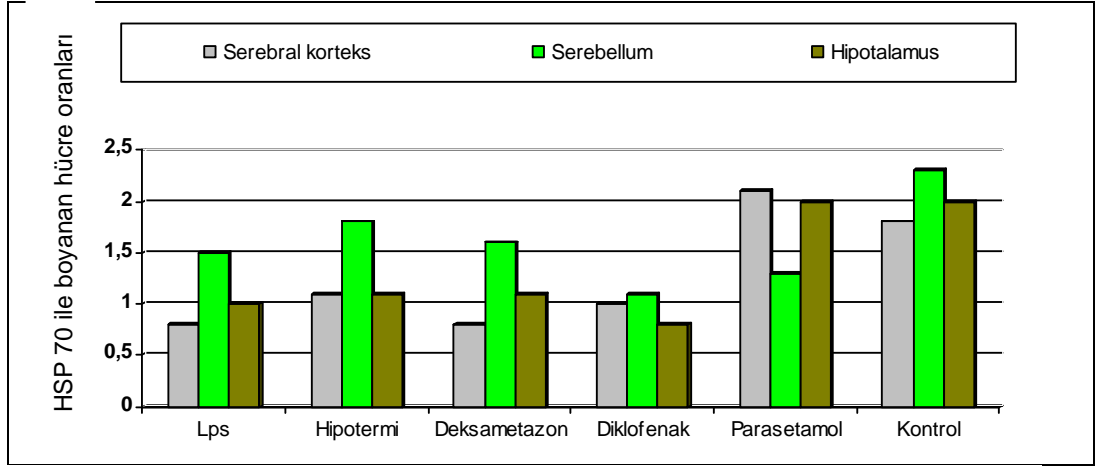
ekil 14. Tüm gruplardaki sa lam hücre sayıları



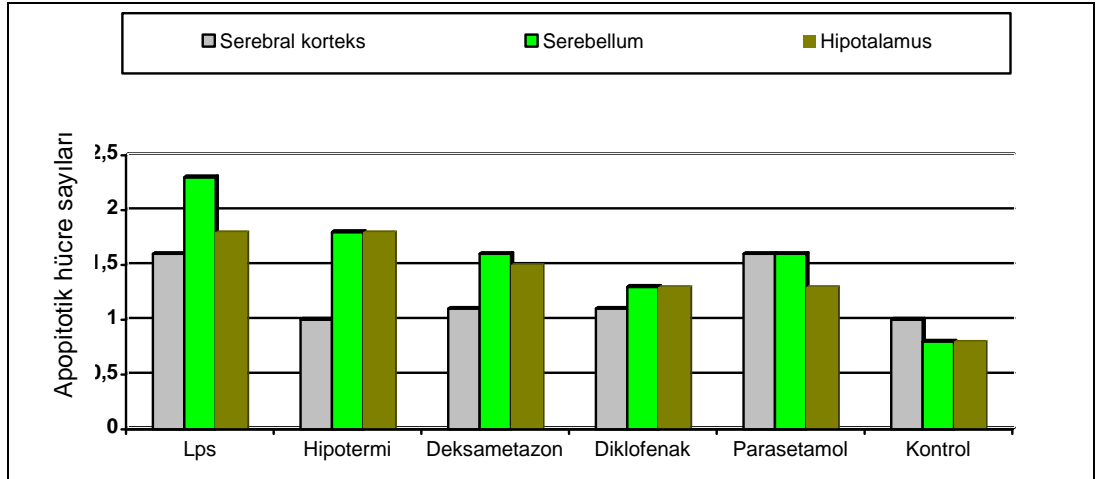
ekil15. Tüm gruplardaki dejenere hücre sayıları



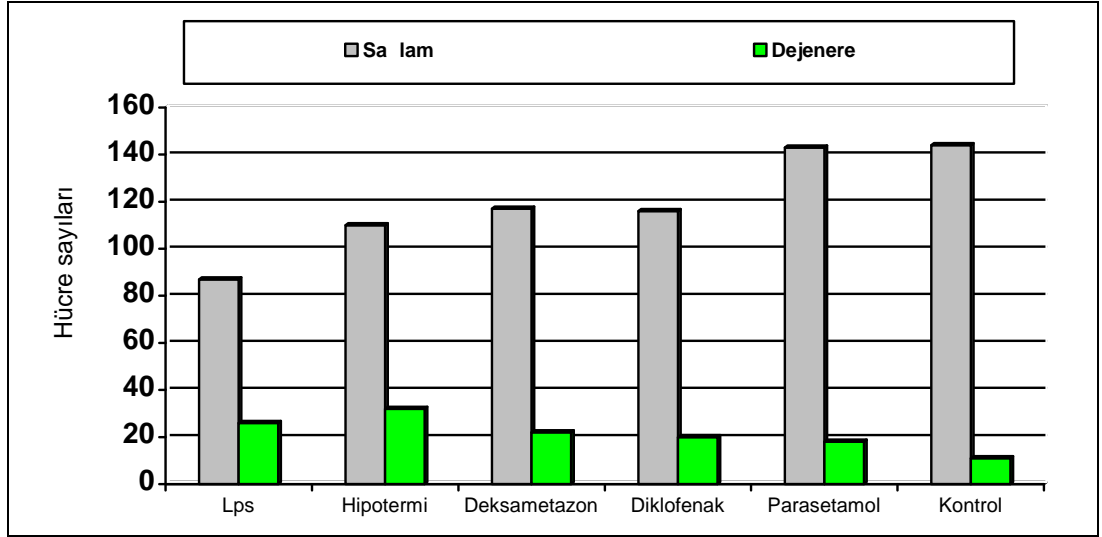
ekil16. Tüm gruplardaki HSP 27 oranları



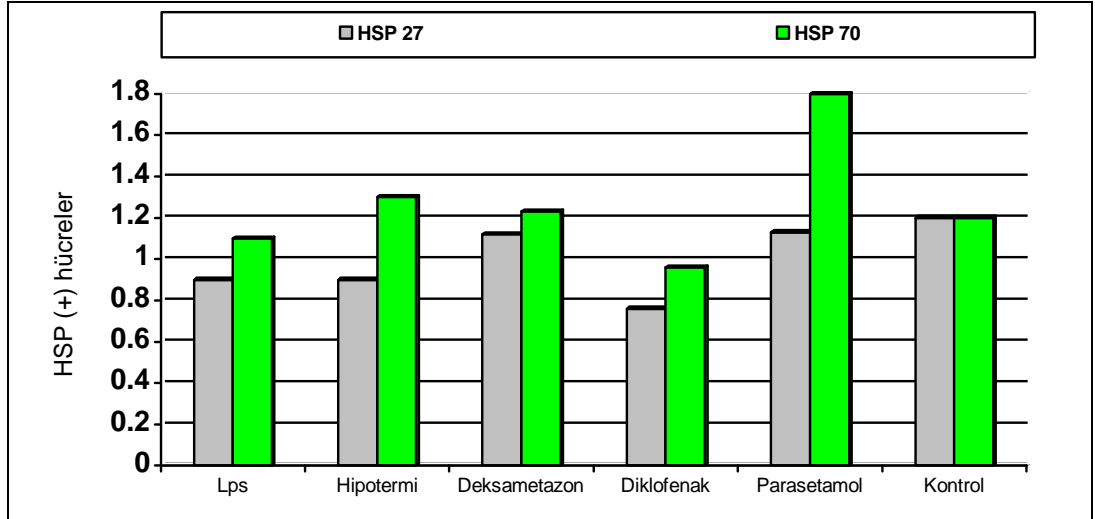
ekil 17. Tüm gruplardaki HSP 70 oranları



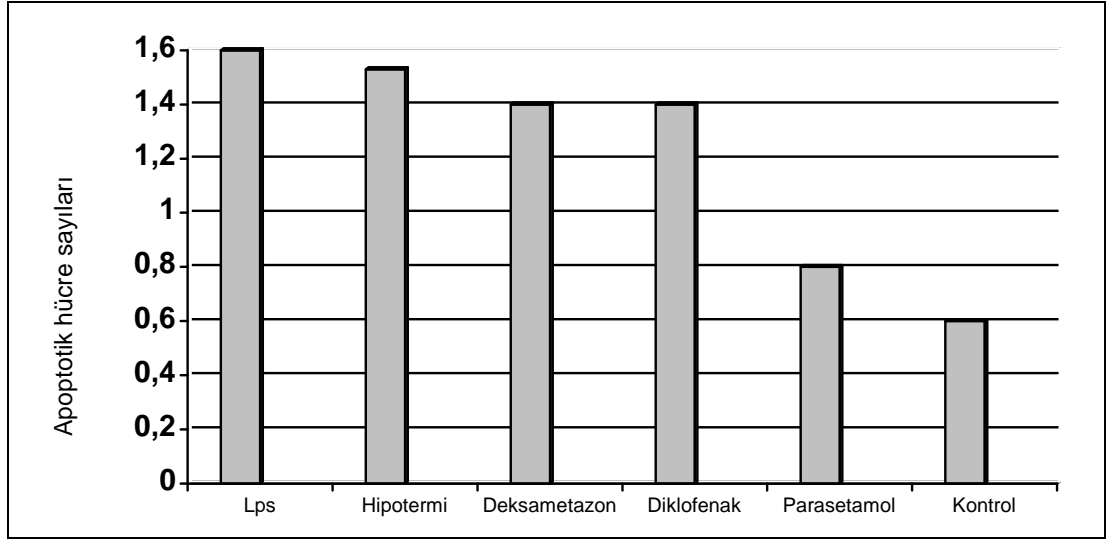
ekil 18. Tüm gruplardaki apoptozis oranları



ekil 19. Tüm nöronal alanlardaki sa lam ve dejenere hücre sayılarının gruplara göre dağılımı



ekil 20. Tüm nöronal alanlardaki HSP 27 ve HSP 70 (+) hücre sayılarının gruplara göre dağılımı



ekil 21. Tüm nöronal alanlardaki apoptotik hücre sayılarının gruplara göre dağılımı

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

GRUPLAR NÖRAL ALANLAR	KONTROL GRUBU (n=6) (GRUPI)		TEST GRUPLARI (n=30) (GRUP II)											
			Endojen Hipertermi (41 °C)						Endojen Hipertermi (41 °C)					
	Sağlam Hücre (İb.)	Nekrotik Hücre (İb.)	Lipopolisakarit		Hipotermi		Deksametazon		Diklofenak		Parasetamol			
		Sağlam Hücre (II a/a)	Nekrotik Hücre (II a/b)	Sağlam Hücre (II b/a)	Nekrotik Hücre (II b/b)	Sağlam Hücre (II c/a)	Nekrotik Hücre (II c/b)	Sağlam Hücre (II d/a)	Nekrotik Hücre (II d/b)	Sağlam Hücre (II e/a)	Nekrotik Hücre (II e/b)			
Serebellum Ort ± sd	10.5 ± 0.7	1.0 ± 0.1	9.4 ± 1.4	2.2 ± 0.1	9.8 ± 1.7	1.8 ± 0.6	9.6 ± 2.5	1.7 ± 0.2	10.2 ± 1.4	2.8 ± 1.2	11.8 ± 1.5	1.2 ± 0.4		
P				0.001 ¹								0.002 ²		
Serebral Korteks Ort ± sd	180.8 ± 13.8	17.7 ± 1.3	107.1 ± 18.6	34.4 ± 5.0	129.1 ± 18.5	41.5 ± 11.5	153.0 ± 35.7	28.6 ± 23.1	167.5 ± 64.8	33.9 ± 16.3	173.6 ± 21.4	25.5 ± 7.7		
P			0.01 ³	0.007 ⁴							0.009 ⁵			
Hipotalamus Ort ± sd	242.5 ± 18	16.7 ± 0.9	146.8 ± 19.7	42.3 ± 5.4	191.5 ± 46.5	53.6 ± 22.6	189.2 ± 39.4	36.0 ± 20.1	172.8 ± 43.9	25.8 ± 7.6	244.8 ± 37.5	27.6 ± 8.4		
P											0.009 ⁶	0.02 ⁷		
Tüm Nöronal Alanlar (Serebellum, Serebral Korteks, Hipotalamus) Ort ± sd	144.6 ± 26.5	11.8 ± 2.1	87.7 ± 32.5	26.3 ± 8.6	110.1 ± 18.9	32.3 ± 11.5	117.2 ± 25.8	22.1 ± 14.4	116.8 ± 36.7	20.8 ± 8.3	143.4 ± 20.1	18.1 ± 5.5		
P				0.005 ⁸							0.04 ⁹			

Kar ıla tırmalar:

¹: Ib-IIa/b

²: IIa/b-IIe/b

³: Ia-IIa/a

⁴: Ib-IIa/b

⁵: IIa/a-IIe/a

⁶: IIa/a-IIe/a

⁷: IIa/b-IIe/b

⁸: Ib-IIa/b

⁹: IIa/a-IIe/a

Tablo.2 Gruplardaki HSP 27 ve HSP 70 görülmeye oranları ile bu oranların istatistiksel karşılaştırılma sonuçları

GRUPLAR NÖRAL ALANLAR	KONTROL GRUBU (n=6) (GRUPI)		TEST GRUPLARI (n=30) (GRUP II) Endojen Hipertermi (41 °C)													
	HSP 27 (Is.)	HSP 70 (Is.)	Lipopolisakkarit			Hipotermi			Deksametazon			Diklofenak			Parasetamol	
	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)	HSP 27 (IIsab.)	HSP 70 (IIsab.)
Serebellum Ort ± sd	2.3 ± 0.3	1.0 ± 0.2	1.0 ± 0.3	1.5 ± 0.2	1.3 ± 0.2	1.8 ± 0.1	1.3 ± 0.2	1.6 ± 0.3	1.3 ± 0.4	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.2
P																
Serebral Korteks Ort ± sd	0.5 ± 0.2	1.8 ± 0.4	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.5 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.8 ± 0.1	1.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1	2.1 ± 0.3	0.02	
P																
Hipotalamus Ort ± sd	0.8 ± 0.8	2.0 ± 0.3	0.8 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.6 ± 0.2	1.1 ± 0.1	1.1 ± 0.1	1.3 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.8 ± 0.3	1.5 ± 0.3	2.0 ± 0.2	0.04			
P																
Tüm Nöronal Alanlar (Serebellum, Serebral Korteks, Hipotalamus) Ort ± sd	1.2 ± 0.5	1.2 ± 0.8	0.93 ± 0.7	1.1 ± 0.6	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.12 ± 0.5	1.23 ± 0.7	0.76 ± 0.8	0.96 ± 0.6	1.13 ± 0.5	1.8 ± 0.6	0.004			
P																

Kar ıla tırmalar:

¹: IIa/b-IIe/b

²: IIa/b-IIe/b

³: Ib-IIa/b

⁴: IIa/b-IIe/b

Tablo.3 Gruplardaki apoptozis oranları ile bu oranların istatistiksel karşılaştırma sonuçları

GRUPLAR NÖRAL ALANLAR	KONTROL GRUBU (n=6) (GRUPI) (I)	TEST GRUPLARI (n=30) (GRUP II)					
		Endojen Hipertermi (41 °C)					
		Lipopolisakarit(IIa)	Hipotermi(IIb)	Deksametazon(IIc)	Diklofenak(IIId)	Parasetamol(IIe)	
Serebellum Ort ± sd P	0.3 ± 0.5	1.8 ± 0.8 0.004*	1.8 ± 0.7 0.004*	1.6 ± 0.8 0.01*	1.6 ± 0.8	0.8 ± 1.1 0.02*	
Serebral Korteks Ort ± sd P	0.5 ± 0.5	1.6 ± 0.5	1.3 ± 1.0	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.5	0.8 ± 0.7 0.009*	
Hipotalamus Ort ± sd P	1.0 ± 0.6	1.8 ± 0.4 0.04	1.5 ± 0.5	1.3 ± 0.5	1.3 ± 0.8	0.8 ± 0.7	
Tüm Nöronal Alanlar (Serebellum, Serebral Korteks, Hipotalamus) Ort ± sd P	0.6 ± 0.53	1.6 ± 0.57	1.53 ± 0.73	1.4 ± 0.6	1.4 ± 0.7	0.8 ± 0.83 0.000**	

Kar ıla tırmalar:

¹: I-IIa

²: IIa/IIb

³: IIa-IIc

⁴: IIa-IIe

⁵: I-IIa

⁶: IIa-IIb

⁷: IIa-IIc

⁸: IIa-IIe

⁹: I-IIa

¹⁰: I-IIa

¹¹: IIa-IIb

¹²: IIa-IIc

¹³: IIa-IId

¹⁴: IIa-IIe

7. TARTI MA

Ate pediatri de sık karıla ılan önemli bir semptom ve bulgudur. Pediatri acil kliniklerine ba vuran hastaların % 20'sini ate li çocukların olu turdu u bildirilmi tir (114). Orta derecede ate te ($38.5-39^{\circ}\text{C}$) fagositoz, lökosit migrasyonu, lenfosit transformasyonu, interferon yapımında artma ve immün yanıtta güçlenme ile birlikte; 40°C ve üzerindeki ate li durumlarda ise immün yanıtta azalma oldu u bildirilmektedir. Ate in metabolik etkisi normal çocuklar tarafından iyi tolere edilmesine kar ın, bazı klinik durumlarda bu etkiler kötüle ebilir ve tehlike olu turabilir.

Ate in genel olarak yararlı bir vücut reaksiyonu oldu u bilinmesine ra men, ate in dü ürülmesiyle hastanın durumunun iyile ece i ve hastalı ın daha kısa sürede iyile ece i inancı yaygındır. Bundan dolayı antipiretikler ve fiziksel so utma yöntemleri yaygın olarak kullanılır. Oysa antipiretiklerin veya fiziksel so utma yöntemlerinin klinik yararları hakkında de i ik görü ler vardır (115 -117). Parasetamolün klinik etkinli inin (ate le ve ili kili semptomların düzelme süresi, febril konvülsiyonu önleme) de erlendirildi i Cochrane veri tabanı sistemindeki 12 çalı manın ($n = 1509$ çocuk) sonuçlarına göre, tedavi dozunda kullanıldı ında parasetamolün ate li çocuklarda (viral, bakteriyel enfeksiyonlu veya malaryalı) etkili oldu unu gösteren yeterli kanıt bulunamamı tir (115). Parasetamolün viral enfeksiyonlarda çok az yararlı, hatta zararlı oldu u bildirilmektedir (116). nsanlarda yapılan ba ka çalı malarda ise bakteriyel enfeksiyonlarda ate in faydalı bir yanıt oldu u gösterilmi tir (117). Papua Yeni Gine'de 748 a ır pnömonili çocukta yapılan prospektif bir çalı mada, malnütrisyonlu çocuklar afebril oldu unda mortalite oranı %29 iken febril malnütrisyonlu çocuklarda mortalite oranı daha dü ük (%12) bulunmu tur (118).

Dünya Sa lık Örgütü (DSO), sa lıklı çocuklarda antipiretik ajanların ate i dü ürmek amacıyla rutin olarak kullanılmamasını, vücut ısısının $> 39^{\circ}\text{C}$ veya üzerinde oldu u durumlarda antipiretik kullanılmasını önermektedir (117). Kardiyak veya respiratuvar yetmezlik varsa, antipiretik ajanların O_2 tüketimini, CO_2 üretimini ve kardiyak outputu azaltabilece i; bu nedenle böyle hastalarda ate in dü ürülmesinin yararlı olabilece i bildirilmektedir (119).

Ate li durumun hipertermik fazında nöronal zedelenme ortaya çıkabilir. Hipertermi sonrası hücre sel düzeyde hasar geli mekte ve bu hasar sonucunda kan beyin bariyerinin geçirgenli indeki artı a ba lı olarak beyin ödemi ortaya çıkmaktadır. Hiperterminin farklı nöronal zararları da bildirilmektedir. Bunlar arasında hiperterminin hücre proliferasyonunu i nhibe etti i (35), apoptoziste artma (38), ödem ve konjesyon olu umu, damar yapısının bozulması, perivasküler alanlarda kanamaların ortaya çıkması sayılabilir (31). Abraham ve ark. (120), hiperterminin beyinde infarkt alanlarına yol açabildi ini; Ibay ve ark. ise hipertermi ile ortaya çıkabilen de i ik nöbet tiplerini bildirmi lerdir (121).

Hiperterminin kaynaklandı ı birincil nedene (ba lı ca endojen ve eksojen kaynaklı) ba lı olarak nöronal zedelenmenin de i iklikler gösterebilece i dü ünülebilir. Bu durum nöroanatomik ve nöropatolojik de i ik e ilimler gösterebilir. Nitekim bölümümüzde yapılan en son çalı mada (122) eksojen febril konvülsiyon oranı, bu çalı madaki endojen febril konvülsiyondan daha dü ük (%33'e kar ı %41) bulundu. Çalı mamızda konvülsiy on geçiren ratların be i (%33.3) takip edilen günlerde kaybedildi. Daha önce yapılan ba ka bir çalı mada James ve ark.'ı LPS ile olu turulan ate sonrasında ratların % 50'sinde konvülsiyon meydana geldi ini tespit etmi ler (123). Treseher ve ark.'nın 32 rat üzerinde 38 °C'lik ısı hasarı olu turmak suretiyle yaptıkları deneysel bir çalı mada % 6'lık konvülsiyon geçirme riski ile % 3'lük mortalite oranı bildirilmektedir. Tüm bu veriler bizim sonuçlarımız ile birlikte yorumlandı nda, endojen yani LPS kaynak lı hiperterminin yüksek oranda febril konvülsiyonla birliktelik gösterebildi i ve deneysel olarak da ate yüksekli i ile mortalite oranı arasında ili ki kurulabilece i dü ünülebilir.

Bu iki çalı mamız, eksojen ve endojen hiperterminin beynin de i ik bölgelerinde farklı hücre sel hasar yapabildi ini ve uygulanacak tedavi yöntemlerinin de farklı sonuçlara neden olabilece ini gösterdi. Ancak tüm nöronal alanlar dikkate alındı nda her iki hipertermik hasarın nekrotik hücre sayısında artı a neden oldu u, ayrıca endojen hiperterminin apoptotik hasarı da artırdı ı görüldü. Bu bulgu, endojen hiperterminin eksojenden daha potansiyel nöronal hasara neden olabilece ini dü ündürebilir. Endojen hipertermik süreçte uygulanan tüm tedavi yöntemlerinin apoptotik hasarı azaltıcı etkilerinin bulunması, tedavinin bu hasar türünde olumlu etkisini ve gereklili ini dü ündürebilir. Parasetamolün, her iki hipertermik hasarın

tedavisinde, bazı hücrel hasarlara (apoptoz, nekrotik hücre sayısı ve HSP 70) iyile tirici katkıda bulunması önemsenebilir.

Eksojen kaynaklı hipertermi, bizim çalı mamızdan farklı olarak serebral kortekste sa lam hücre sayılarını arttırıp, nekrotik hücre sayısında ise de i iklim olu turmadı. Bu durum eksojen ate in vücut savunmasına olumlu etki yapması tezi ile açıklanabilir. Endojen hipertermiden farklı olarak eksojen hipertermi, hipotalamusta sa lam hücre sayılarını azaltırken nekrotik hücre sayısını de i tirmemi . Bu durum, febril ve epileptik nöbetler için potent bir odak olabilen hipotalamusun, hipertemik süreçten anlamlı ve olumsuz bir ekilde etkilendi ini gösterebilir. Ravid S ve ark. yaptı ı bir çalı mada çalı tı ımız üç nöroanatomik bölgeyi içine alan nöroanatomik bölgelerde ate in nekretizan ensefalopati yaptı ı gösterilmi tir (124). Nitekim Holtkamp ve ark.nın yaptı ı çalı malarda da hipotalamik nöron hasarları ile apoptotik zedelenmenin, deneysel nöbetlerde bir neden olabilece i belirtilmi tir (125). Rauchenzauner ve ark. yaptı ı çalı mada febril ve afebril nöbetlerle hipotalamus arasında il ki tan ımlanmı tır (126). Onoe ve ark. ate in yalnız febril konvülsiyon de il febril miyoklonus ve febril deliryuma da neden oldu unu göstermi ler (127).

Endojen hipertermi HSP 27 ve HSP 70'e hiçbir beyin bölgesinde etki etmemi ken eksojen hipertermi sadece serebellumda etki edip her iki HSP'yi de arttırdı. Bu durum HSP'nin en çok salgılandı ı bölgelerden biri olan serebellumun, bölgesel koruyucu aktivitesi olarak yorumlanabilir. Nitekim Bectold ve ark.nın yaptı ı çalı mada, HSP 27'nin hipertermiye cevap olarak (128), Schiaffonati ve ark.nın yaptı ı ba ka bir çalı mada HSP 70'in (129) serebellumdan ısı stresine cevap olarak salgılanması bizim bulgumuz ile uyumlu idi (98). Her iki hipertermik hasar serebellumda apoptozisi arttırırken, hipotalamusta eksojen hipertermi apoptozise etki etmedi.

Endojen ve eksojen hipertermiye kar ı kullanılan ilaç tedavilerinin etkinli i kar ıla tırıldı ında endojen hipertermi tedavisinde sadece hipotalamusta parasetamolün olumlu etkileri görülmü ken; eksojen hipertermi tedavisinde kullanılan ilaçların farklı bölgelerde farklı etkileri tespit edildi (olumlu, olumsuz). Bu durum, hiperterminin parasetamol tedavisi ile bu nöroanatomik bölgeden

geli ebilecek olası febril konvülsiyonlar ve sonrasında epileptik nöbetlerin önlenebilece ini dü ündürmektedir. Chandra J ve ark. Parasetamolün ate kontrolünde çok önemli bir yere sahip oldu unu ve etkisini hipotalamus üzerinde güçlü bir ekilde gösterdi ini belirtmi ler (130). Al-eissa ve ark.nın yaptı ı çalı mada febril konvülsiyonun çocuklarda ciddi beyin hasarına yol açtı nı bu nedenle konvülsiyonu önlemede parasetamolün kullanılmasının gerekti ini önermi ler (131). Bizim çalı mamızdan farklı olarak Meremikwu ve ark.nın yaptı ı 1509 çocuk hasayı kapsayan çalı mada parasetamol ve fiziksel so utma yöntemleri kullanılarak febril konvülsiyon önlenmeye çalı ıldı . Bu çalı mada parasetamol ve fiziksel so utma yöntemlerinin febril konvülsiyonu önlemede etkili oldu unu gösteren kanıt olmadı ı sonucuna varıldı (132).

Çalı mamızda sadece LPS verilen ve herhangi bir tedavi uygulanmayan grupta serebral korteks ve serebellum kesitlerinde nekrotik hücrelerde belirgin olarak artma izlendi. Serebral kortekste solum hücrelerin sayısında belirgin derecede azalma gözlenmi ken; serebellum ve hipotalamusta solum hücre sayısında azalma olmakla beraber istatistiksel olarak belirgin azalma tespit edilmedi. McCaughran ve ark.nın modelimize çok benzer ekilde yapımı oldukları bir çalı mada frontal korteks ve serebellumdaki hipertermik hasarın hipotalamustan farklı olarak kolinerjik sistem üzerinden meydana geldi ini göstermi ler (133). Eklind ve arkadaşlarının yaptı ı bir çalı mada, yedi günlük sıçanlarda olu turulan hipoksik-iskemik serebral hasarın, LPS (300 mikrogram/kg) uygulaması ile beyin enfarktına kadar ilerledi i gösterilmi tir (134). Ancak bu çalı mada ate olmadan serebral hasarın olması, LPS'nin ate dı ı ba ka sebeplerle de beyin hasarı olu turdu unu dü ündürmektedir.

Beynin tüm dokuları de erlendirildi inde LPS ile olu turulan hiperterminin nekrotik nöron sayısında anlamlı bir artı yaptı nın görülmesi; hiperterminin önemli derecede nöron kaybına neden oldu unu göstermektedir. Üstelik bu durumun, hipertermik hasarın kronik döneminde belirlenmesi, nöronal kaybın kalıcı oldu unu da gösterebilir. Nitekim Spencer ve ark.nın yapımı oldu u çalı mada ratlarda LPS ile olu turulan ate sonrasında özellikle hipokampus ve amigdalada belirgin beyin hasarı olu tu u bulunmu (135).

Ara tırmamızda, LPS'nin olu turdu u endoj en hipertermik hasarın temel komponentlerinden birinin de, tüm nöroanatomik bölgelerde ortaya çıkan apoptotik hücre sayısındaki belirgin artı idi. Chen ve ark. yaptıkları bir çalı mada, hiperterminin apoptozisi artırdı ı ve hipertermi süresince bu olayın artarak devam etti i, tedaviye erken ba lanması ve hipertermide kalı süresinin az olmasının hücre ölümünü azaltabilece i gösterilmi tir (136). Tomimatsu ve ark. intraiskemik hiperterminin immatür ratlardaki beyin hasarını artırdı ını ve apoptotik hücre ölümü mekanizmasını göstermi ler. Yine aynı çalı mada intraiskemik hipertermi sonrası ratlarda mikrotubul assosiye protein 2 artı ı gösterilmi (137).

Endoj en hipertermik hasar ile ilgili bulgularımızla uyumluluk göstermeyen çalı malar da bulunmaktadır. Nitekim Mouihate ve arkadaş larının ratlarda LPS enjeksiyonu sonrası olu turulan ate sonrası beyinde hipokampus, hipotalamus, area postrema, subfornikal organ, lamina terminalis ve nucleus tractus solitarius gibi beyin bölgelerinde planlı hücre ölümünü arttı rmadı ını göstermi ler (138).

Tedavi olanaklarını yansıtan sonuçlarımıza göre; tüm beyin bölgeleri ele alındı ında hipotermi uygulamasının sa lam hücre sayısının korunmasında etkili olmadı ı, her üç beyin bölgesinde nekrotik hücre sayılarını de i tirme di i tespit edildi. Bu durum hipotermimin, endoj en hipertermik beyin hasarında etkinli inin olmadı ı ya da amaçlanan hipotermik vücut ısısının elde edilemedi i ekinde yorumlanabilir. Hagiwara ve ark.nın yaptı ı çalı mada LPS sonrası hipertermik, normotermik ve hipotermik ratlarda benzer miktarda L-1, L-6 ve TNF salgılandı ını göstermi ler. Uygulanan hipotermimin bu sitokinlerin sentezini hipertermik ratlardan daha fazla azaltmadı ı tespit edilmi (139). Ancak bizim bulgularımızın aksine hipotermi ni n, de i ik kaynaklı serebral hasar tedavisinde yararlı etkiler sa layabilece i bildirilmektedir. Norwood ve ark. hipotermi ile iskemi esnasında ATP ve fosfokreatinin depolarının devam etti ini ve reperfüzyon esnasında bu depoların hızla rejenere olduklarını gösterdiler. Yine aynı çalı mada hipotermimin reperfüzyon esnasında olu an "no reflow" fenomeninin zararlı etkilerini de azalttı ı gösterilmi tir (140). Ayrıca hipotermi membran stabilizasyonunu sa lar ve eksitator nörotransmitterlerin salınımını azaltır (141). Erdem ve ark.nın ratlarda serebral iskemi tedavisinde hipotermimin rolünü ara tırdıkları çalı mada, iki saatlik hipotermi uygulanan deneklerin serebral dokularının makroskopik kesitleri

incelenmi . Histopatolojik gözlem olarak hipotermi ile tedavi edilen gruplarda nekroz odaklarının çok seyrekle ti i ve küçüldüğü gözlenmi . Kanama odaklarının izlenmedi i, ödemin azaldı ı, damarlanma ve konjesyonun daha az oldu u bulunmu . Ayrıca az sayıda nöronda çekirdek kaybı ve sitoplazma sınırlarında düzensizlik tespit edilmi (142). skemik hücre hasarı, akut iskemi sonrası serbest kalan glutamatın nörotoksik etkisine ba lanmaktadır. Hızlı bir eksitator transmitter olarak glutamat kuvvetli bir nörotoksindir. skemik beyin hasarında anahtar rol oynayan maddedir. Hipotermi, özellikle glutamat da dahil eksitator nörotransmitter salınımını azaltır (143). Matsui T ve ark.nın yaptı ı ba ka bir çalı mada LPS sonrası hipertermide tedavi olarak hipotermi uygulanmı ve hipotermimin noronal hücreleri korudu u ortaya konulmu (144). Spencer ve ark.nın yaptı ı bizim çalı mamıza benzer olan bir çalı mada LPS sonrası meydana gelen ate ile beyinde sa lam hücrelerde belirgin azalma oldu u saptanmı (145).

Bu çalı mada LPS'nin indükledi i hipertermimin beyin bölgelerinde olu turdu u olası de i iklikleri ara tırırken çe itli ilaçların bu sürece etk ilerini de ara tırdık. Bu amaçla antipiretik olarak parasetamol ve antipiretik etkiler yanında antiinflamatuvar / antiödem etkileri de olabilen deksametazon ve diklofenak'ı kullandık. Hipotalamus ve serebral kortekste 41 °C'lik hipertermik hasar grubunda üç tedavi yönteminden, sadece parasetamol ile sa lam hücre sayılarında belirgin bir artı ve serebellumda ise nekrotik hücre sayısında belirgin bir azalma sa ladı ı tespit edildi. Literatür ve yukarıdaki verilerimize göre hipertermiden en çok etkilenen beyin bölgelerinin ilaçla korunması olası ı oldukça avantajlı görülmektedir. Beynin 41 °C'lik hipertermi sürecinde nekrotik hücre sayısının parasetamol tedavisi ile belirgin azalma göstermesi, hipertermik sürece bu tedavi ile müdahale edilmesinin faydalı olabilece i dü ünülebilir. Bu konuda yapılmı çalı malar farklı sonuçlar göstermektedir (146-148). Legos ve ark.nın yaptı ı oldukları çalı mada, 38 °C ve 39 °C sıcaklı a maruz bırakılarak hasar olu turulan ratlarda parasetamol ve aspirin tedavileri ile, serebral korteks ve hipotalamusta nöronal korunmanın olmadı ı bulunurken (146); Sandrini ve ark.nın 54 °C'lik oda ısısında 15 saniye süre ile tutulan ratlarda parasetamol ve morfinin kombine olarak verilerek yapıldı ı deneysel çalı mada hipertermik hasarın azalm a gösterdi i belirlenmi tir (147). Kis ve ark.nın

yaptı ı çalı mada parasetamolün ratlarda LPS'in sebep oldu u ate te SSS'de PGE2 üretimini azaltarak ate i dü ürdü ü gösterilmi (148).

Bizim çalı mamızda sadece serebral korteks ve hipotalamusta parasetamol grubunda HSP 70 ile boyalı hücre sayısında artma tespit edildi. Di er grupların hiçbirinde hem HSP 27 hemde HSP 70 ile boyalı hücre sayılarında artma tespit edilmedi. HSP 27 ve 70 beyinde özellikle kortekste salgılanan iki proteindir. Özellikle stres, hipertermi, travma, iskemi ve konvülsiyon durumlarında salgılanırlar (78). Bununla ilgili olarak 42 °C'lik hipertermiye 15 dakika süre ile maruz kalınması sonrasında, pre ve post sinaptik elementler, postsinaptik dansite gibi birçok sinaptik de i iklikler sonucunda ısı okunu takiben sinaptik proteinlerin üretim ve onarımında görev yapmak üzere HSP 27 ve HSP 70 üretiminin arttı ı belirtilmi (128). Bizim çalı mamızda serebral korteks ve hipotalamusta parasetamol grubunda HSP 70 oranında artma belirlendi. B u durum, parasetamolün yukarıda anlatılan olası yararlı etkileri ile birlikte dü ünüldü ünde, olası nöronal hasarın HSP 70 artı ı ile onarım ya da önlemeye katkı sa layabilece i dü ünülebilir.

Tüm 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 de i ik bir metabolizmaya ve nörotransmitter yapısına sahip olması da, bu farklı tedavi yanıtlarını açıklayabilir.

Genel olarak de erlendirildi inde ilaç tedavisinin bu süreçte faydalı etkiler sa ladı ı belirlendi. Diklofenak, deksametazon ve hipotermi tedavilerinin herhangi bir etkilerinin olmadığı, buna kar ın parasetamol tedavisi ile sa lam hücre sayılarında artı dejenere hücre sayılarında belirgin azalma tespit edildi. Klini imizde eksojen hipertermi ile yapılan çalı mada ate in 41 °C'lik seyrinde kullanılan her üç ilacın faydasının olmadığı nın görülmesi, bu ilaçların sa lam nöron korunmasında yerinin olmadığı nı gösterebilir. Ancak deksametazon ve parasetamolün 41 °C'lik grupta nekrotik hücrelerde azalma göstermesi; yüksek hipertermide her iki ilacın bu amaçla faydalı olabilece ini dü ündürmektedir. 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 oldu unu gösterebilir.

Bu çalı mada ate in beyinde de i ik süreçlerle nöral doku üzerinde zararlı etkiler olu turabilece i gösterildi. Bu süreçte uyguladı ımız ilaç ve fiziksel tedavi modellerinin de i ik nöral bölgelerde farklı etkiler gösterebildi i belirledi. Tüm bu bulgular birlikte yorumlandı ında; hipotermi, diklofenak ve deksametazon uygulanmasının yararlı katkılar sa lamayaca ı; buna kar ın parasetamolün ise bu süreçte faydalı etkilerinin odu u söylenebilir. Parasetamolün baskın antipiretik etkisi yanında çok zayıf antiinflamatuar etkisi dü ünüldü ünde, hipertermik sürece sadece antipiretik yoldan yakla manın tedavide daha olumlu sonuca götürebilece i dü ünülebilir.

Çalı mamızdan elde etti ımız sonuçlar, ate in hipertemik fazında nöronal hasarın de i ik etkilerde ortaya çıkabilece ini, tedavi seçeneklerinin çok dikkatle ve seçici olarak uygulanması gereklili ini gösterebilir. Ancak daha net bulgular için kapsamlı nöroimmunohistokimyasal çalı malar ile nöroklirik uygulama sonuçlarına gereklilik duyulmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Yalçın I. Enfeksiyon Hastalıkları. Erturul T, Neyzi O (editörler). Pediatri. 3. baskı İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri 2002: 473 -475.
2. Ceyhan M. Ate Patogenezi. Katkı Pediatri Dergisi 2007; 4: 351 -7.
3. Daenen EWPM, Van der Heyden JA, Kruse CG, Wolterink G, Van Ree JM. Adaptation and habituation to an open field and responses to various stressful events in animals with neonatal lesions in the amygdala or ventral hippocampus. Brain Research 2001; 918: 153-165.
4. 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.
5. Sasahira M, Simon RP, Greenberg DA. Neuronal injury in experimental status epilepticus in the rat: role of hypoxia. Neuroscience letters 1997; 222: 207 -209.
6. Nakai A, Shibasaki Y, Taniuchi Y, Oya A, Asakura H, Kurada S, et al. Influence of mild hypothermia on delayed mitochondrial dysfunction after transient intrauterine ischemia in the immature rat brain. Developm. Brain Research 2001; 128: 1-7.
7. Chen GZ, Luo BD, Wang HQ, Zou F, Wan WR. Effects of hyperthermia on rat hippocampal pyramidal cell apoptosis in vitro. Apoptosis Research 2003; 23: 233-5.
8. Murahovschi J. Fever in pediatric office practice. J Pediatr (Rio J) 2003; 79 Suppl 1: S55-S64.
9. Mishima K, Ikeda T, Yoshikawa T, Aoo N, Egashira N, Ikeneoue T, et al. Effects of hypothermia and hyperthermia on attentional and spatial learning deficits following neonatal hypoxia-ischemic insult in rats. Brain Research 2004; 151: 209-217.
10. Wada T, Kandah T, Tamaki N. Ischemic “cross” tolerance in hypoxic ischemia of immature rat brain. Brain Research 1999; 847: 299-307.

11. 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. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003; 188: 768 -73.
12. Gilbert ME, Cain DP. A single neonatal pentylenetetrazol or hyperthermia convulsion increases kindling susceptibility in the adult rat. *Brain Research*. 1985; 354(2): 169-80.
13. 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.
14. Tabak F. Ate Patogenezi. *Ankem Dergisi* 2004; 18 (Ek 2): 124 -127.
15. Boulant JA. Role of the preoptic -anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clinic Infect Dis* 2000; 31: S157 -61.
16. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev Infect Dis* 1988; 10: 168 -89.
17. nce B. Akut skemik Strokta Destek Tedavisi. *Serebrovasküler Hastalıklar* 2002; 19: 284.
18. Thompson HJ, Tkacs NC, Satman KE, Raghupathi R, McIntosh TK. Hyperthermia following traumatic brain injury: a critical evaluation. *Neurobiol Dis* 2003; 12(3): 163-73.
19. Bakır M. Çocuk Hastalarda Ate e Yaklaşım. *Ü.Cerrahpa a Tıp Fakültesi Sürekli Tıp E itimi Etkinlikleri*. 2006; 53: 37 -56.
20. Ceyhan M. Ate Patogenezi. *Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 4: 351 -7.
21. Pathogenesis of fever. *Med Dst* 1995: 27.
22. Romanovsky AA, Ivanov AI, Szekely M. Neural route of pyrogen signaling to the brain. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S162-7.
23. Dinarello C. Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 1999; 179: S294 -304.
24. Dinarello CA, Cannon JG, Wolff SM. Tumor necrosis factor is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin -1. *J Exp Med* 1986; 163: 1433-50.

25. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JWM. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis* 2000; 31: S178-84 5.
26. Lenhardt R, Kurz A, Sesler DI. Thermoregulation and hyperthermia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1996; 109: 34-8.
27. Stitt JT. Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile response. *Yale J Biol Med* 1986; 59: 137-49.
28. O'Banion MK. Cyclooxygenase 2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. *Crit Rev Neurobiol* 1999;13:45-82.
29. De Paula D, Steiner AA, Branco LG. The nitric oxide pathway is an important modulator of stress-induced fever in rat. *Physiol Behav* 2000; 15: 505-11.
30. Sharma HS. Blood-brain barrier in stress. Ph D Thesis, Banaras Hindu University, Varanasi, BHU pres. 1982 India: 1-85.
31. 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.
32. Craig EA. The heat shock responses. *CRC Crit Rev Biochem* 1985; 18: 239-80.
33. Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992; 72: 1063-81.
34. Marcuccilli CJ, Miller RJ. CNS stress response: too hot to handle? *Trends Neurosci* 1994; 17(4): 135-8.
35. Kuwahara M. Thermosensitivity of glioma cells with special reference to changes in cytoskeletons. *Neurol Med Chir* 1991; 31(13): 853-8.
36. Shinohara C, Matsumoto K, Maeda Y, Tada E, Kuriyama M, Adachi H, et al. Synergistic effect of carboplatin and hyperthermia in rat and human glioma cell lines. *No Shinkei Geka* 1994; 22(11): 1029-33.

37. 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.
38. Itoh N, Yonehara S, Ishii A, Yonehara M, Mizushima S, Sameshima M, et al. The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell* 1991; 26: 233-43.
39. Yin D, Kondo S, Barnett GH, Morimura T, Takeuchi. Tumor necrosis factor - alpha induces p53-dependent apoptosis in rat glioma cells. *Neurosurgery* 1995; 37: 758-62.
40. 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.
41. Sharma HS, Westman J, Navarro CJ, Nyberg F. Role of neurochemicals in brain edema and cell changes following hyperthermic brain injury in the rat. *Acta Neurochir* 1997; 70: 269-274.
42. Sharma HS, Westman J, Navarro CJ, 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.
43. Meyer FB. The intensive care management of cerebral ischemia. Andrews BT, McGraw-Hill Inc(editors). New York. *Neurosurgical Intensive Care* 1993; 329-343.
44. Shapiro HM. Anesthesia effects upon cerebral blood flow, cerebral metabolism. Electroencephalogram and evoked potentials. Miller RD (Editor). New York. *Anesthesia* 1986; 1249-1288.
45. Garcia JH. Experimental ischemic stroke: a review. *Stroke* 1984; 15: 5-14.
46. Molinari GF, Laurent JP. A classification of experimental models of brain ischemia. *Stroke* 1976; 7: 14-17.

47. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg* 1992; 77: 169-84.
48. Siesjo BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 1992; 77: 337-354.
49. 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.
50. Nemoto EM, Frinak S. Brain tissue pH after global brain ischemia and barbiturate loading in rats. *Stroke* 1981; 12: 77-82.
51. 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.
52. Watababe 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.
53. 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.
54. Slivka A, Murphy E, Horrocks L. Cerebral edema after temporary and permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *Stroke* 1995; 26: 1061-5.
55. Symon I, 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.
56. Miller RJ, Brorson JR, Bleakman D, Chard PS. Non-NMDA glutamate receptors in the regulation of neuronal Ca²⁺ and excitotoxicity, Cerebral ischemia and basic mechanisms. Hartmann A, Yatsu F, Kuschinsky W (editors). Berlin Springer verlag 1994; 147-157.
57. Choi DW, Rothman SM. The role of glutamate neurotoxicity in hypoxicischemic neuronal death. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 171-82.

58. Ghosh A, Greenberg ME. Calcium signalling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science* 1995; 268: 239-47.
59. Camarata PJ, Heros RC, Latchaw RE. "Brain attack": the rationale for treating stroke as a medical emergency. *Neurosurgery* 1994; 34: 144-57.
60. 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.
61. Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci* 1995; 18: 58-60.
62. 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.
63. Cohen JJ. Apoptosis. *Postgraduate Syllabus* 1998; 1: 1-19.
64. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456-62.
65. Calne DV. Is idiopathic Parkinsonism the consequence of an event or a process? *Neurology* 1994; 44: 5-10.
66. Macmanus JP, Buchan AM, Hill I, et al. Global ischemia can cause DNA fragmentation indicative of apoptosis in rat brain. *Neurosci* 1993; 164: 89-92.
67. Raff MC, Barres BA, Burne JF, Coles HS, Ishizaki Y and Jacobson MD. Programmed cell death and control of cell survival: lessons from the nervous systems. *Science* 1993; 262: 695-700.
68. Rose CD and Hennenbery RC. Mechanisms of programmed cell death and their implications for the brain. *Neurodegeneration* 1993; 2: 2878-2989.
69. Schwartz LM. The role of cell death genes during development. *Bioessays* 1991; 13: 389-395.
70. 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.

71. 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.
72. De Maio A. Heat shock proteins: facts, thoughts and dreams. *Shock* 1999; 11(1): 1-12.
73. Clark JI, Muchowski PJ. Small heat shock proteins and their potential role in human disease. *Curr Opin Biol* 2000; 10(1): 52-9.
74. Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins and implications from medicine and disease. *Physiol. Rev* 1992; 72: 1063-1081.
75. Kappe G, Franck E, Verschuur P, Boelens WC, Leunissen JAM and Jong WW. The human genome encodes 10 alpha crystallin related heat shock proteins: HspBI-10. *Cell Stress Chaperones* 2003; 8: 53-61.
76. Plumier JCL, Hopkins DA, Robertson HA and Currie RW. Constitutive expression of the 27-kDa heat shock protein in sensory and motor neurons of the rat nervous system. *Journal of Computational Neurology* 1997; 384: 409-428.
77. 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.
78. 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.
79. Armstrong JN, Plumier JCL, Robertson HA, and Currie RW. The inducible 70,000 molecular weight heat shock protein expressed in the dentate hilus and piriform cortex after systemic administration of kainic acid in the rat. *Neuroscience* 1996; 74: 685-693.
80. Plumier JCL, Armstrong JN, Landry J, Babity JM, Robertson HA and Currie RW. Expression of the 70,000 wt heat shock protein following kainic acid-induced status epilepticus in the rat. *Neuroscience* 1996; 74: 840-856.

81. 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.
82. Krueger AMR, Emsley JG, Myres TL, Currie RW and Clarke DB. Injury to retinal ganglion cells induces expression of the small heat shock protein hsp 27 in the rat visual system. *Neuroscience* 2002; 110: 653-665.
83. Hopkins DA, Plumier JCL and Currie RW. Induction of the 27 -kda heat shock protein (Hsp 27) in the rat medulla oblongata after vagus nerve injury. *Experimental Neurology* 1998; 152: 173 -183.
84. 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.
85. D'Sozua 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.
86. Calabrese V, Scapagnini G, Ravagna A, Colombrita C, Spadaro F, et al. 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.
87. Nishizawa J, Nakai A, Matsuda K, Komeda M, Ban T, Negata K. Reactive Oxygen Species Play an Important Role in the activation of Heat Shock Factor 1 in Ischemic-Reperfused Heart. *Circulation* 1999; 23: 934 -941.
88. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Merin AB, Sherman MY, Morimoto RI, et al. The chaperone function of hsp 70 is required for protection against stress induced apoptosis *Mol Cell Biol* 2000; 20: 7146.
89. Georgopoulos C, Welch WJ. Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9: 601 -634.
90. 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.

91. Hightower LE, Li T. Structure and function of the mammalian hsp70 family, in Heat Shock Proteins in the nervous system. Mayer J, Brown I (Editors). London, Academic press 1994: 1-30.
92. Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C. The biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones Cold Spring Harbor Laboratory Press. Cold Spring Harbor, New York. 1994; 23: 234.
93. Ellis RJ, Van Der Vies SM. Molecular chaperones. Annu Rev Biochem 1991; 60: 321-347.
94. Gething MJ, Sambrook J. Protein folding in the cell. Nature 1992; 355: 33 -45.
95. 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.
96. Vortes C. Protection of Neuronal Cells from Apoptosis by ISP 27 Delivered with a Herpes Simplex virus vector. J Biol Chem 1999; 19; 274(8): 5061 -9.
97. Gu X, Ko MK, Kay EP. Intracellular interaction of HSP47 and type I collagen in corneal endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999; 40(2): 289 -95.
98. Mazerra 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.
99. Camfield PR. Camfield CS, Shapiro SH ve ark. The first febrile seizure: antipyretic instruction plus either phenobarbital or placebo to prevent recurrence. J pediatr 1980; 5: 719.
100. Kayaalp SO. Glukokortikoidler . Kayaalp S.O(editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 5. baskı İstanbul. 1989: 2577 -606.
101. Kayaalp SO. Narkotik olmayan Analjezikler. Kayaalp S.O(editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 5. baskı İstanbul.1989: 1965 -82.
102. Yıldırım . Ate tedavisinde kullanılan ilaçlar: Parasetamol. Katkı Pediatri Dergisi 2007; 4: 441-7.

- 103.** Kayaalp SO. Narkotik olmayan Analjezikler, Paraaminofenol türevleri, Kayaalp S.O(editör) Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 5. baskı stanbul.1989: 1992-95.
- 104.** Kayaalp SO.Narkotik olmayan Analjezikler, Fenilasetikasit türevleri, Kayaalp editör Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 5. baskı stanbul. 1989: 2001.
- 105.** Marion DW, Obrist WD, Carlier DM, Penrod LE, Darby JM. The use of moderate therapeutic hypothermia for patients with severe head injuries: a preliminary report. J Neurosurg 1993; 79: 354 -362.
- 106.** Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ et al: Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cools the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2000; 119: 588-95.
- 107.** Yager JY, Asselin J. The effect of pre hypoxic -ischemic (I-II) hypo and hyperthermia on brain damage in the immature rat. Developmental Brain Research 1999; 117: 139-143.
- 108. Arican N, Kaya M, Yorulmaz C, Kalayci R, Ince H, Kucuk M, et al. Effect of Hypothermia on Blood -Brain Barrier Permeability Following Traumatic Brain Injury in Chronically Ethanol -Treated Rats. International Journal of Neuroscience 2006: 116; 1249-1261.**
- 109.** Hur TB, Cialic R, Itzik A, Barak O, Yirmiye 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.
- 110.** Legos JJ, Mangoni AA, Read SJ, Campbell CA, Irving EA, Roberts J, et al. 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.

111. Seabra ML, Tufik S. Sodium diclofenac inhibits hyperthermia induced by paradoxical sleep deprivation: the possible participation of prostaglandins. *Physiol Behav* 1993; 54: 923-6.
112. 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.
113. SPSS for Windows. Release 9.0. Standard version. Copyright SPSS inc.(1999).
114. O uz E. Ate li Çocu a Yakla ım. Cantez T, ömero lu R.E, Baysal S.U (Editötler). *Çocuk Sa lı ı ve Hastalıkları*, stanbul. 2005; 1: 5 -10.
115. Meremikwu M, Oya-Ita A. Physical methods for treating fever in children *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: 4264.
116. Kramer MS, Naimark LE, Brauer R, McDougall A, Leduc DG. Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991; 337: 591 -4.
117. Russell FM, Shann F, Curtis N, Mulholland K. Evidence on the use of paracetamol in febrile children. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 367 -72.
118. Shann F, Barker J, Poore P. Clinical signs that predict death in children with severe pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 852 -5.
119. Manthous CA, Hall JB, Olson D, et al. Effect of cooling on oxygen consumption in febrile critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 10-4.
120. Abraham H, Vigh AS, Madertrut 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.
121. İbay G, Sahin D, Ates N. Changes in blood -brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci* 2003; 24: 232 -235.
122. Girgin F. Ate ve hiperterminin in fant rat modelindeki olası serebral etkileri ve ilaçların bu hasardaki yerinin ara tırılması. Uzmanlık tezi 2006.

123. James G.H, Lysa B, Quentin JP. Lipopolysaccharide - nduced Febrile Convulsions in the Rat:Short-term Sequelae. *Epilepsia* 2004; 45(11): 13 17-1329.
124. Ravid S, Topper L, Eviatar L. Acute necrotizing encephalopathy presenting as a basal ganglia syndrome. *J Child Neurol* 2001 Jun; 16(6): 461-2.
125. Holtkamp M,Schmitt FC, Buchheim K, Meierkord H. Temperature regulation is compromised in experimental limbic status epilepticus. *Brain Res.* 2007; 1127: 76-9.
126. Rauchenzauner M, Haberlandt E, Foerster S, Ulmer H, Laimer M, et al. Brain-type natriuretic peptide secretion following febrile and afebrile seizures - a new marker in childhood epilepsy?. *Epilepsia* 2007; 48: 101-6.
127. Onoe S, Nishigaki T. A clinical study of febrile myoclonus in children. *Brain Dev.* 2004; 26(5) :321-5.
128. Bechtold DA, Brown IR. Heat shock proteins HSP 27 and HSP 32 localize to synaptic sites in the rat cerebellum following hyperthermia. *Brain Res Mol Brain Res.* 2000; 75: 309-20.
129. Schiaffonati L, Maroni P, Bendinelli P, Tiberio L, Piccoletti R. Hyperthermia induces gene expression of he at shock protein 70 and phosphorylation of mitogen activated protein kinases in the rat cerebellum. *Neurosci Lett* 2001; 312: 75 -8.
130. Chandra J, Bhatnagar SK. Antipyretics in children. *Indian J Pediatr* 2002; 69(1): 69-74.
131. Al-Eissa YA, Al-Zaben AA, Al-Wakeel AS, A-Alola SA, Al-Shaalan MA, et al. Physician's perceptions of fever in childeren. *Saudi Med J* 2001; 22: 124 -8.
132. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in childeren. *Ann Emerg Med.* 2003; 41: 741-3.
133. McCaughran JA , Edwards E, Schechter N. Experimental febrile convulsions in the developing rat: effects on the cholinergic system. *Epilepsia* 1984 Apr; 25(2): 250-8.
134. Eklind S, Mallard C, Leverin AL, et al. Bacterial endotoxin sensitizes the immature brain to hypoxic-ischemic injury. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1101-1106.

135. Spencer SJ, Mouihate A, Pittman QJ. Peripheral inflammation exacerbates damage after global ischemia independently of temperature and acute brain inflammation. *Stroke*. 2007; 38: 1570-77.
136. Chen H, Chopp M, Zhang ZG, Garda JH. The effect of hypothermia on transient middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12: 621-628.
137. 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.
138. Mouihate A, Pittman QJ. Lipopolysaccharide-induced fever is dissociated from apoptotic cell death in the rat brain. *Brain Research* 1988; 805: 95-103.
139. Hagiwara S, Iwasaka H, Matsumoto S, Noguchi T. Changes in cell culture temperature alter release of inflammatory mediators in murine macrophagic RAW264.7 cells. *Inflamm Res* 2007; 56: 297-303.
140. Norwood WI, Norwood CR, Ingwal JS. Hypothermic circulatory arrest: 31-phosphorus nuclear magnetic resonance of isolated perfused neonatal rat brain. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1979; 78: 823-30.
141. Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ. Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cools the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000; 119: 588-95.
142. Erdem H, nalöz S, Aslan A.. Ratlarda Olu turulan Serebral iskemi Tedavisinde Hipoterminin Rolü. *Türk Noro irürji Dergisi* 1994; 4: 72-77.
143. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic – ischemic brain damage. *Ann Neuro* 1986; 19: 105-115.
144. Matsui T, Kakeda T. IL-10 Production Is Reduced by Hypothermia but Augmented by Hyperthermia in Rat Microglia. *J Neurotrauma* 2008 Jun; 25(6): 709-15.

- 145.** Spencer SJ, Auer RN, Pittman QJ. Rat neonatal immune challenge alters adult responses to cerebral ischaemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006 Apr; 26(4): 456-67.
- 146.** Legos J, Mangoni A, Read S, Campbell C, Irving E, et al. 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.
- 147.** 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.
- 148.** Kis B, Snipes JA, Simandle SA, and Busija DW. Acetaminophen -sensitive prostaglandin production in rat cerebral endothelial cells. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: 897–902.

9. ÖZGEÇM

1975 yılında Tuncelinin Pertek ilçesinde doğdum. İlkokulu Elazığ Kızılay Beyyurdu ilkokulunda, ortaokulu Elazığ Mezre ortaokulunda, liseyi Elazığ Atatürk Sağlık Meslek Lisesinde okudum. 1995 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. Bir yıl okuduktan sonra Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine yatay geçiş yaptım. 2001 yılında Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2003 yılı Nisan TUS'u ile Fırat Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümünü kazandım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.