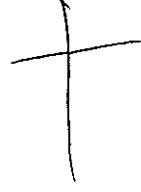


1764



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI



AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

DENEYSEL GEÇİCİ SEREBRAL İSKEMİ MODELİNDE LOKAL HİPOTERMİK TEDAVİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali ÜNAL

Tez Danışmanı : Doç.Dr. Mehmet Zülküf ÖNAL

(Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir)

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR

Tez çalışmasının gerçekleşmesi için gerekli ortamı sağlayan ve planlanmasında katkıda bulunan Doç. Dr. Mehmet Zülküf Önal'a, tezin istatistiksel değerlendirmesini yönlendiren Yrd. Doç. Dr. Mehmet Akif Topçuoğlu'na, uzmanlık eğitimimi sağlayan ve destek olan Prof. Dr. Koşkut Yaltkaya'ya, Prof. Dr. Sevin Balkan'a, Prof. Dr. Yurttaş Oğuz'a, Prof. Dr. Sibel Özkaynak'a, Doç. Dr. Berrin Aktekin'e, Doç. Dr. Babür Dora'ya, Yrd. Doç. Dr. Hülya Aydın Güngör'e, Yrd. Doç. Dr. Esen Saka'ya, Uzm. Dr. Ebru Mihçı'ya, Uzm. Dr. Ferah Kızılay'a ve birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarıma ve eşim Dr. Meltem Ünal ve kızım Damla Ünal'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2 1 İnme Risk Faktörleri	4
2 2 Serebral Arteryal Anatomi	7
2 3 Serebral Dolaşım Fizyolojisi	14
2 4 İskemik İnmede Gelişen Fizyopatolojik Olaylar	15
2 5 Akut İskemik İnmede Tedavi	23
2 6 Serebral İskemide Hayvan Modelleri	31
2 7 İskemik Beyin Hasarında Isı Etkileri	35
3. ARAÇ ve YÖNTEMLER	38
3 1 Hayvanlar	38
3 2 Cerrahi Prosedür	38
3 3 Tedavi Protokolü	41
3 4 Nörolojik Değerlendirme	41
3 5 İnfarkt Hacmi	42
3 6 Verilerin Değerlendirilmesi	42
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	57
ÖZET	62
KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİS	Akut iskemik strok
ASA	Anterior serebral arter
dl	Desilitre
DNA	Deoksiribonükleik asit
EEG	Elektroensefalografi
EKA	Eksternal karotis arter
eNOS	Endotelyal nitroz oksit sentaz
FSİ	Fokal serebral iskemi
GABA	Gama aminobütirik asit
GİA	Geçici iskemik atak
GP	Glikoprotein
HE	Hemotoksilen ve eozin
Htc	Hemotokrit
ICAM	İntraselüler adezyon molekülü
IU	İnternasyonal ünite
İKA	İnternal karotis arter
iNOS	İndüklenebilir nitroz oksit sentaz
İSK	İntraserebral kanama
KKA	Karotis komminis arter
LDF	Laser Doppler Flowmetri
mg	Miligram
mmHg	Milimetrecıva
MR	Manyetik rezonans
NO	Nitroz oksit
NOS	Nitroz oksit sentaz
OAB	Ortalama arter basıncı
OSA	Orta serebral arter
PB	Perfüzyon basıncı
pCO ₂	Parsiyel karbondioksit basıncı
pO ₂	Parsiyel oksijen basıncı
SAK	Subaraknoid kanama
sICAM	Solubl intraselüler adezyon molekülü
SKA	Serebral kan akımı
SOD	Süperoksitdismutaz
SVH	Serebrovasküler hastalık
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
TTC	2,3,5-tryphenyltetrazolium chloride
°C	Santigrad derece

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.2.1.1	İnternal karotis arter ve dalları	8
2.2.1.2	Anterior serebral arterin şematik görünümü	9
2.2.1.3	Orta serebral arter ve segmentlerinin koronal planda görünümü	10
2.2.1.4	Serebral arterlerin sulama kortikal sulama alanları	11
2.2.3	Willis poligonu ve kan akım yönünün şematik görünümü	13
2.4	Serebral iskemide santral çekirdek ve çevresinde hipoperfüze alanlar	15
2.4.1	İskemi patofizyolojisinde nöron ölümüne neden olan mekanizmalar	22
3.2	Cerrahi sırasında bağlanan düğümler ve insizyon alanından yerleştirilen naylon sütür	40
3.5	Kesitlerden çekilen fotoğraflara, her grup için birer örnek	43
4.1	Grupların ortalama arter basınçları ve standart sapmalarının zamana göre değişimlerini gösteren grafik	47
4.2	Grupların ortalama rektal ısı değerleri ve standart sapmalarının zamana göre değişimlerini gösteren grafik	48
4.3.a	Grup I beş numaralı deneğin zaman, işlemlere göre rektal ve striatal ısı değişimlerini gösteren grafik	51
4.3.b	Grup III 15 numaralı deneğin zaman, işlemlere göre rektal ve striatal ısı değişimlerini gösteren grafik	51
4.3.c	Grup IV 24 numaralı deneğin zaman, işlemlere göre rektal ve striatal ısı değişimlerini gösteren grafik	51
4.4	Kesitlere göre düzeltilmiş infarkt hacimlerinin ortalama ve standart sapmaları	52
4.5	İnfarkt alanlarının gruplara dağılımını gösteren grafik	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge		Sayfa
3.4	Nörolojik durum derecelendirme skalası	41
4.1	Her grup için, 1 ve 60. dakikalardaki kan gazı çalışmasından elde edilen değerler	45
4.2	Ortalama arter basınçları ve istatistiksel analizi	46
4.3	Ortalama rektal ısı değerleri ve istatistiksel değerlendirme	49
4.4	Kesitlere göre ve toplam düzeltilmemiş infarkt hacimleri ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları	53
4.5	Kesitlere göre ve toplam düzeltilmiş infarkt hacimleri ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları	54
4.6	Toplam infarkt hacimlerinin ve nörolojik muayene skorlarının gruplara dağılımı ve istatistiksel değerlendirilmesi	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin damar hastalıkları ya da serebrovasküler hastalıklar (SVH) terimi beynin bir bölgesinin geçici veya kalıcı olarak, iskeni veya kanama nedeniyle harabiyete uğramasına neden olan tüm hastalıkları kapsar (1)

Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre inme; vasküler nedenlere bağlı olarak, fokal serebral fonksiyon kaybına ait belirti ve bulguların hızla yerleşmesi ile karakterize klinik bir sendromdur. Semptomlar tanım gereği 24 saatten uzun sürer veya ölümle sonlanabilir.

Geçici iskemik atak (GİA) ya da transient iskemik atak terimi; iskemik kökenli olduğu düşünülen, genellikle bir damar alanına lokalize ve 24 saatden kısa süren (genellikle dakikalar içinde düzelir), fokal serebral fonksiyon kaybı ataklarını ifade eden inmenin klinik bir alt grubudur.

Inme sadece gelişmiş ülkelerde değil, tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve tüm kanserlerin ardından üçüncü sıklıkta gelen ölüm nedenidir (2, 3). Inme insidansı güvenilir çalışmaların yapılabildiği popülasyonlar da, ortalama olarak yılda, binde iki yeni inme vakası olarak tespit edilmiştir. Yaşlı popülasyon da ise bu oran binde dörde çıkmaktadır (2,4).

Inme klinik olarak beyin infarktı, intraserebral kanama (ISK) ve subaraknoid kanama (SAK) gibi farklı alt grupları içerir. Tüm inmeler içinde beyin infarktı %80 (%70-85), İSK %15 (%7-15) ve SAK ise %5 (%2-8) oranında görülür (2). İnmenin toplumsal yükü çok ağırdır. İnmeli hastaların %20'si erken dönemde olmak üzere %30'u bir yıl içinde ölmekte, yaşayanların üçte biri de günlük işlerinde başkalarına muhtaç olarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Böylece inme, toplumda üçüncü en sık ölüm nedeni olmasının yanı sıra, erişkinlerde ilk sırada gelen sakatlık nedenidir. Nörolojik hastalıklar nedeniyle hastaneye yatan olguların yarısından fazlasını inmeli hastalar oluşturmaktadır.

Nüfusu giderek yaşlanan ülkemizde de inmenin çok önemli ve önlenabilir bir sağlık sorunu olduğu açıktır. Mortalite ve morbiditesi nedeniyle toplumsal bir sağlık sorunu olan inmenin tedavisinde yeni çalışmalar yapılmakta

ve yöntemler denenmektedir. Tedavi ile ilgili çalışmalar daha sık görülen tip olan iskemik inme konusuna yoğunlaşmıştır. Akut iskemik strokta (AİS), iki potansiyel tedavi yaklaşımı vardır. Bunlar intravasküler trombüsün eritilmesine yönelik trombolitik tedavi ve iskeminin ya da reperfüzyonun yol açtığı hücresel, metabolik ve inflamatuvar olaylardan nöronları korumaya yönelik olan nöroprotektif tedavidir (5).

Özellikle trombolitik tedavideki gelişmeler, reperfüzyona bağlı olabilecek nöronal hasarın önlenmesini zorunlu kılmaktadır. İskemik beynin reperfüzyonu yaygın hücre hasarı ve ölümüne yol açabilir (6). İskemiyle ilişkili akut inflamatuvar reaksiyon ve reperfüzyonun inmede hücre hasarı gelişimine etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. İskemide sitokin üretimi ve moleküler adheziv olaylar erken dönemde oluşur ve bunu izleyen süreçte gelişen reperfüzyon sırasında lökositlerin aşırı birikimi inflamatuvar hasara yol açar. Biriken lökositlere ek olarak, sitokin ve adezyon moleküllerinin sentezi stimüle olur ve sonuç olarak dolaşımdaki nötrofiller endotele yapışıp, vasküler duvarı geçer, beyin parankimine girer. Tüm bunlara distaldeki mikrodamarlarda, kanın viskozitesinde artış, mikrosirkülasyonun trombosit ve inflamatuvar hücre kümeleri ile tıkanması ve dolaşımın bozulması eşlik eder (7, 8). Bu olayların durdurulması sonuçta inflamatuvar reaksiyonun azaltılması ve iskemik dokulara uygun perfüzyonun sağlanmasına yardım eder. Tedavi olarak adezyon molekülleri ile inflamatuvar hücrelere karşı serumlar ve inflamatuvar reaksiyonu baskılayıcı ajanları denenmektedir (9). Başka bir tedavi seçeneği de vücut ısısının düşürülerek inflamatuvar cevabın azaltılması ve nöron metabolizmasının yavaşlatılmasıdır. Hayvan çalışmalarında beyin ısısının hafif ya da orta derecede düşürülmesiyle hem iskemik, hem de travmatik hasarın azaldığı gösterilmiştir (10).

Bu çalışmada deneysel olarak yapılan geçici serebral iskemi modelinde, iskemik bölgeye soğuk serum fizyolojik enjeksiyonu ile beyin ısısının fokal olarak düşürülerek inflamatuvar reaksiyonun azaltılması, nöron metabolizmasının yavaşlatılması ve bölgesel mikrosirkülasyonun geliştirilmesidir. Sistemik olarak soğutmanın olası yan etkilerinden kaçınmak amacıyla fokal soğutma yönteminin

etkinliğinin araştırıldığı bu çalışmada geçici iskemi sonrası reperfüzyona bağlı gelişen nöron hasarını ve infarkt hacmini değerlendirmeyi amaçladık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnme Risk Faktörleri

Bir hastalığın oluşmasında yatkınlık yaratan etkenler, risk faktörü olarak tanımlanır. Risk faktörlerinin belirlenmesinde başlıca veriler, çok sayıda birey ile yapılmış, randomize epidemiyolojik çalışmalardan sağlanmaktadır.

İnme risk faktörleri; inmenin subtipi, risk faktörünün kontrol altına alınabilmesi ve inme ile ilişkisinin bilimsel kesinliği dikkate alınarak sınıflanabilir.

I) Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1. **Yaş:** Yaş ilerledikçe inme riskinin arttığı bilinmektedir. 55 yaşından sonraki her dekatta bu risk iki kat artmaktadır (11).
2. **Cins:** İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte, kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir.
3. **İrk:** Siyah ve sarı ırkta inme insidansı, beyazlara göre yüksektir (11,12)
4. **Aile öyküsü:** Ailedeki inme öyküsü, strok riskini arttırmaktadır (12)

II) Değiştirilebilen Risk Faktörleri

A) Kesinleşmiş Risk Faktörleri

1. **Hipertansiyon:** Hem serebral infarkt, hem de intraserebral hemoraji için risk faktörüdür. Antihipertansif tedavi inme riskini azaltır. Diastolik basınçta 5–6 mmHg'lık bir azalmanın inme insidansını %35-40 azalttığı gösterilmiştir (13, 14). Ayrıca özellikle yaşlılarda izole sistolik hipertansiyonun tedavisi ile strok riskinde azalma gözlenmiştir (15, 16)
2. **Diabetes mellitus, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı:** Çalışmalarda diabetin iskemik strok riskini 2–6 kat artırdığı gösterilmiştir. Buna karşılık kan glukoz kontrolü ile hastalığın mikrovasküler yan etkilerinde ve

atherosklerozda azalma gözlenirken, inme riskinde bir düşme gözlenmemiştir (11).

3. **Kalp hastalıkları:** Gençlerdeki en önemli kardiyak emboli nedeni kalp hastalıkları; atrial fibrilasyon, mitral kapak darlığı, kapak replasmanı ve enfektif endokardit, interseptal anevrizma, patent foramen ovalettir. İskemik inmelerin %20'si kardiyak emboliye bağlıdır. Genç iskemik inme hastalarının %40'ında potansiyel kardiyak emboli odağı vardır. Orta yaş ve üzerinde ise en sık görülen kardioemboli sebebi miyokard infarktüsüdür. İleri yaşta en önemli kardiyak emboli kaynağı nonvalvüller atrial fibrilasyondur ve 80–89 yaşlarında prevalansı % 8,8 olup, relatif riski 4–4,5 olarak bulunmuştur (17).
4. **Hiperlipidemi:** Serum kolesterol düzeyindeki artış, hem koroner arter hastalığı, hem de tromboembolik stroke riskini artırır. Özellikle LDL ile HDL kolesterol arası dengenin LDL kolesterol tarafına bozulması risk artışına sebep olur. Doppler ultrasonografi kullanılarak yapılan çalışmalarda kolesterol düzeyi ile karotis intima-media kalınlığının paralellik gösterdiği saptanmıştır. Hiperlipidemi direkt ve dolaylı olarak atherosklerozun artmasına neden olur. Statinlerle yapılan çalışmalarda, iskemik stroke riskinin azaldığı gösterilmiştir (18, 19).
5. **Sigara:** Sigara içilmesi prevalansı oldukça yüksek olup 1980'li yıllardan beri yapılan çalışmalarda, iskemik stroke için relatif riski 1,8–6 olarak bulunmuştur. Framingham Heart Study çalışmasında bu risk 1,8 olarak bulunmuş olup, sigara bırakıldıktan 5 yıl sonra içmeyenlerin düzeyine inmektedir. Sigara içiminin karotis atherosklerozunun görülme sıklığını ve ilerlemesini artırdığı çalışmalarla gösterilmiştir (20).
6. **Asemptomatik karotis stenozu:** % 50'den fazla asemptomatik karotis stenozu, 65 yaş üzeri erkeklerde % 7–10, kadınlarda % 5–7 oranında görülür. Çeşitli çalışmalarda bu vakaların yıllık aynı taraftaki inme riski % 1–2 olarak bulunmuştur. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis (ACAS) çalışmasında endarterektomi yapılan vakalarda medikal tedavi görenlere göre mutlak risk azalması sadece % 5,9'dur. Bu durumda, % 60–99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara cerrahi önerilmektedir (21,22).

7. **Orak hücreli anemi:** Homozigot hastalarda 20 yaşına kadar inme prevalansı %11'dir. Stroke prevention trial (STOP) çalışmasında sık kan transfüzyonları uygulanan grupta, strok riskinin yılda %10'dan %1'e düştüğü gösterilmiştir (23).

B) Kesinleşmemiş Risk Faktörleri

1. **Alkol kullanımı:** Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça karmaşıktır. Günde iki kadehe kadar alkol tüketimi (kırmızı şarap) riski azaltırken, fazla kullanımı inme riskini arttırmaktadır (24)
2. **Obezite:** Obezite prevalansı gelişmiş ülkelerde %18'e kadar çıkmaktadır. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m^2 'nin üzerinde olmasının, indekste artışa paralel şekilde inme riskini arttırdığı bulunmuştur.
3. **Beslenme alışkanlıkları:** Diyetteki yağ miktarı, çeşidi ile koroner arter hastalığı arasında ilişki olmakla birlikte, inmeyle olan ilişki halen çelişkilidir.
4. **Fiziksel inaktivite:** Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel aktivitenin inme riskini azalttığına ilişkin veriler vardır. Bu diğer risk faktörlerindeki değişikliklere bağlı olabilir. Hem inme hem de koroner arter hastalığı riskini azaltmak amacıyla günlük 30 dakikalık egzersiz önerilmektedir.
5. **Hiperhomosisteinemi:** Plazma homosistein düzeyi standardize edilmemiş olmakla birlikte, genellikle 5–15 mikromol/L düzeyi normal olarak kabul edilmektedir. Hiperhomosisteinemi inme riskini arttırmaktadır, yalnız düzeyi düşürmenin risk azalmasındaki rolü kesin değildir.
6. **İlaç kullanımı ve bağımlılığı:** Amfetamin, kokain ve eroin kullanımı inme riskini artırır.
7. **Hormon tedavisi:** Özellikle östrojen miktarı fazla olan oral kontraseptif kullanımı inme riskini artırırken, hormon replasman tedavisinin risk artışına yol açıp açmadığı konusunda net sonuçlar yoktur.
8. **Hiperkoagülabilité:** Hiperkoagülabilitéye yol açan trombofililer öncelikle venöz tromboza yol açmakla birlikte, iskemik inmelere de yol açabilirler. Fakat diğer risk faktörleri elimine edildiğinde gerçek riskleri kuşkuludur. Antifosfolipit antikor sendromunda inme riski tartışmalıdır.

9. **İnflamasyon:** Gerek interselüler adezyon moleküllerinin aterosklerotik bölgede endotel tarafından salgılanması, gerekse endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositleri ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak stabilizasyonunun bozulması ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir.

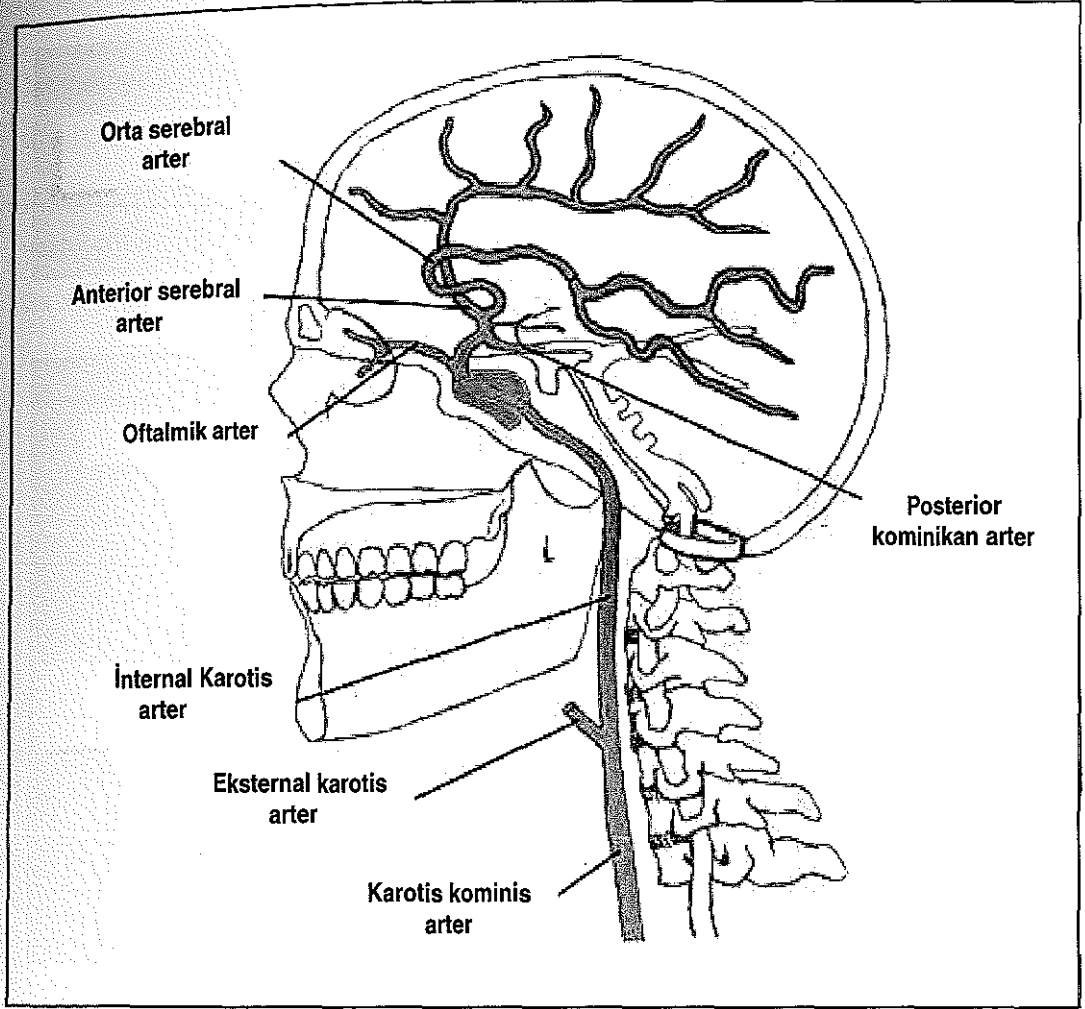
2.2. Serebral Arteryal Anatomi

Beynin arteryal kan akımı arkus aortadan köken alan dört arteryal trunkustan sağlanır. Bunlar iki adet internal karotis arter (İKA) ve vertebral arterlerdir. Beynin ön kısım dolaşımını karotid sistem sağlarken, arka kısım dolaşımını vertebrabaziller sistem sağlar.

2.2.1 Karotis Sistem

İnternal karotis arter: Bu arter boyunca ana karotis arterden (KKA= Karotis Komminis Arter) eksternal karotis arterle (EKA) ayrılır ve karotis kanal içinden geçerek kafa kaidesinde orta kraniyal fossaya girer. Buradan sonra kıvrımlar yapan ve karotis sifonunu oluşturan bu arter daha sonra kavernöz sinüs içinden geçerek durayı delip subaraknoid seyrine başlar. İKA, beyin yüzeyine optik kiazmanın lateralinde çıkar ve iki terminal dalına ayrılır. Bunlar anterior ve orta serebral arterlerdir (ASA ve OSA). İnternal karotis arter seyrini dört segmentte tamamlamış olur (Şekil 2.2 1 1).

1. Servikal segment: Ana karotis arterden karotis kanalı girişine kadar olan segment
2. Petrozal segment: Temporal kemiğin petroz kısmı içindeki segment.
3. Kavernöz segment: Kavernöz sinüs içindeki segment.
4. Supraklinoid segment: Kavernöz sinüs çıkışında optik kiazmanın lateralinde bifurkasyona kadar olan segment.



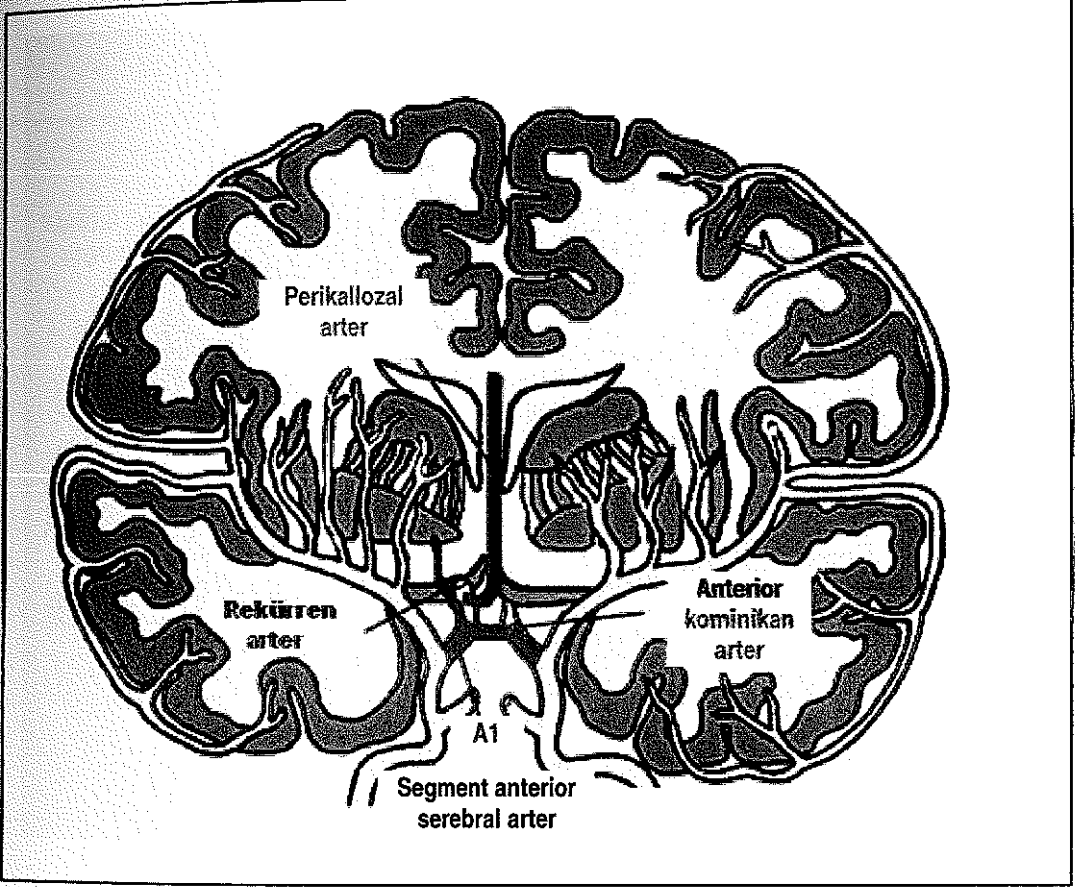
Şekil 2.2.1 1 İnternal karotis arter ve dalları

İnternal karotis arterin segmentlerine göre dalları şunlardır.

- Servikal segment; dalı yoktur.
- Petroz segment; karotikotimpanik arter ve pterigoid arter.
- Kavernöz segment; hipofizial arter, anterior meningeal arter ve oftalmik arter.
- Supraklinoid segment; superior hipofizial arter, posterior kominikan arter ve anterior koroidal arter.

Bu dallardan, oftalmik arterin eksternal karotis arter, posterior kominikan arterin ise posterior serebral arterle anastomozu vardır. İlk anastomoz eksternal dolaşım ile bağlantı sağlarken, ikincisi posterior dolaşım ile bağlantı kurar.

Anterior serebral arter: İnternal karotis arterden optik kiazmanın lateralinde ayrılır ve optik sinirin dorsalinde seyrederek interhemisferik fissüre ulaşır. Arter hemisferin medial yüzünde korpus kallozumun etrafında seyrederek perikallozal arter olarak devam eder (Şekil 2.2.1 2). Perikallozal arterin dalları, vertebrobaziller sistemden posterior serebral arterin dalları ile anastomoz yaparak ön ve arka sistem bağlantısını sağlar. Her iki anterior serebral arter interhemisferik bölgede anterior kominikan arter aracılığıyla bağlanırlar.



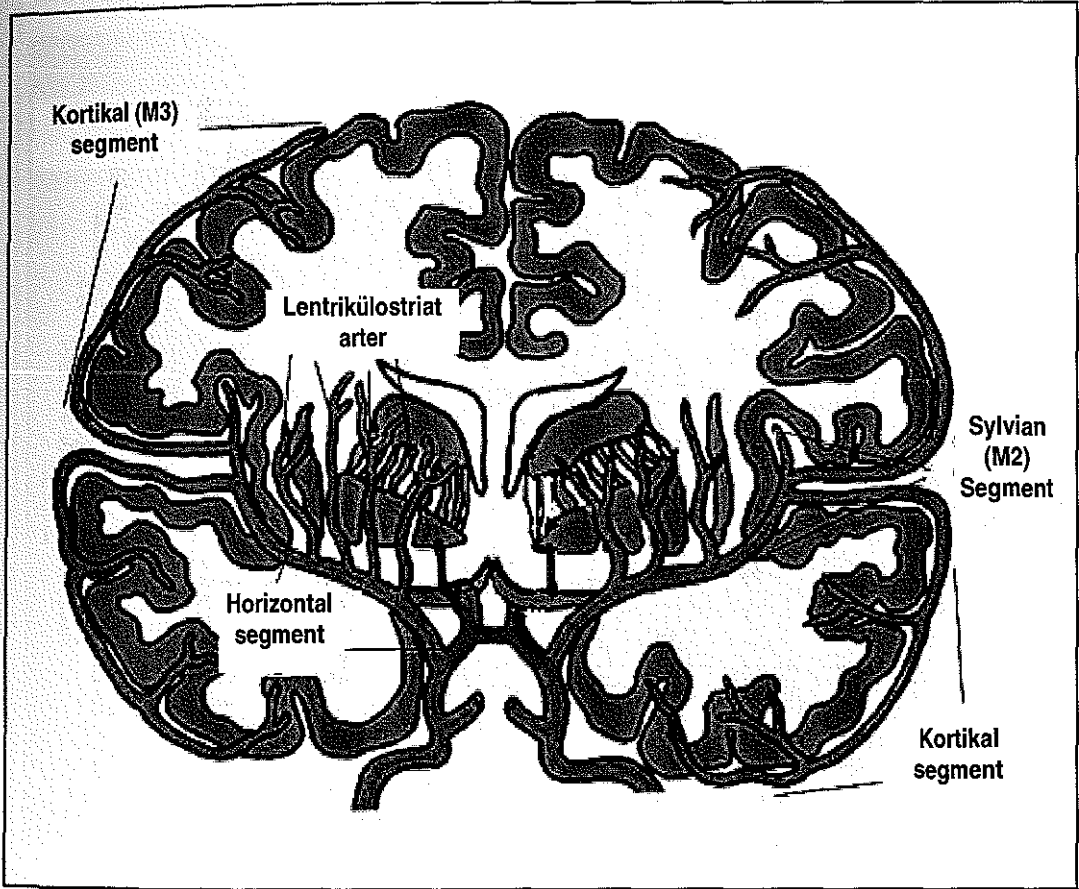
Şekil 2.2.1 2 Anterior serebral arterin şematik görünümü

Anterior serebral arterin kortikal dalları, serebral hemisferlerin medial yüzünün 2/3 ön bölümünü (frontal lobun medial-orbital bölümü, polus frontalis, hemisferin lateral yüzünün üst bölümü boyunca uzanan bant şeklinde bir alan ve korpus kallozumun 4/5 ön bölümü) kanlandırır (Şekil 2.2.1 4). Perforan dalları kapsula internanın ön bölümünü, nükleus kaudatus başının alt bölümünü ve globus pallidusun ön bölümünü kanlandırır.

Orta serebral arter: Karotis internanın en büyük dalıdır. Anterior perforansubstansın ventralinde horizontal ve laterale doğru seyir göstererek sylvian fissüre girer ve burada dallarına ayrılır.

Başlıca üç segmenti vardır:

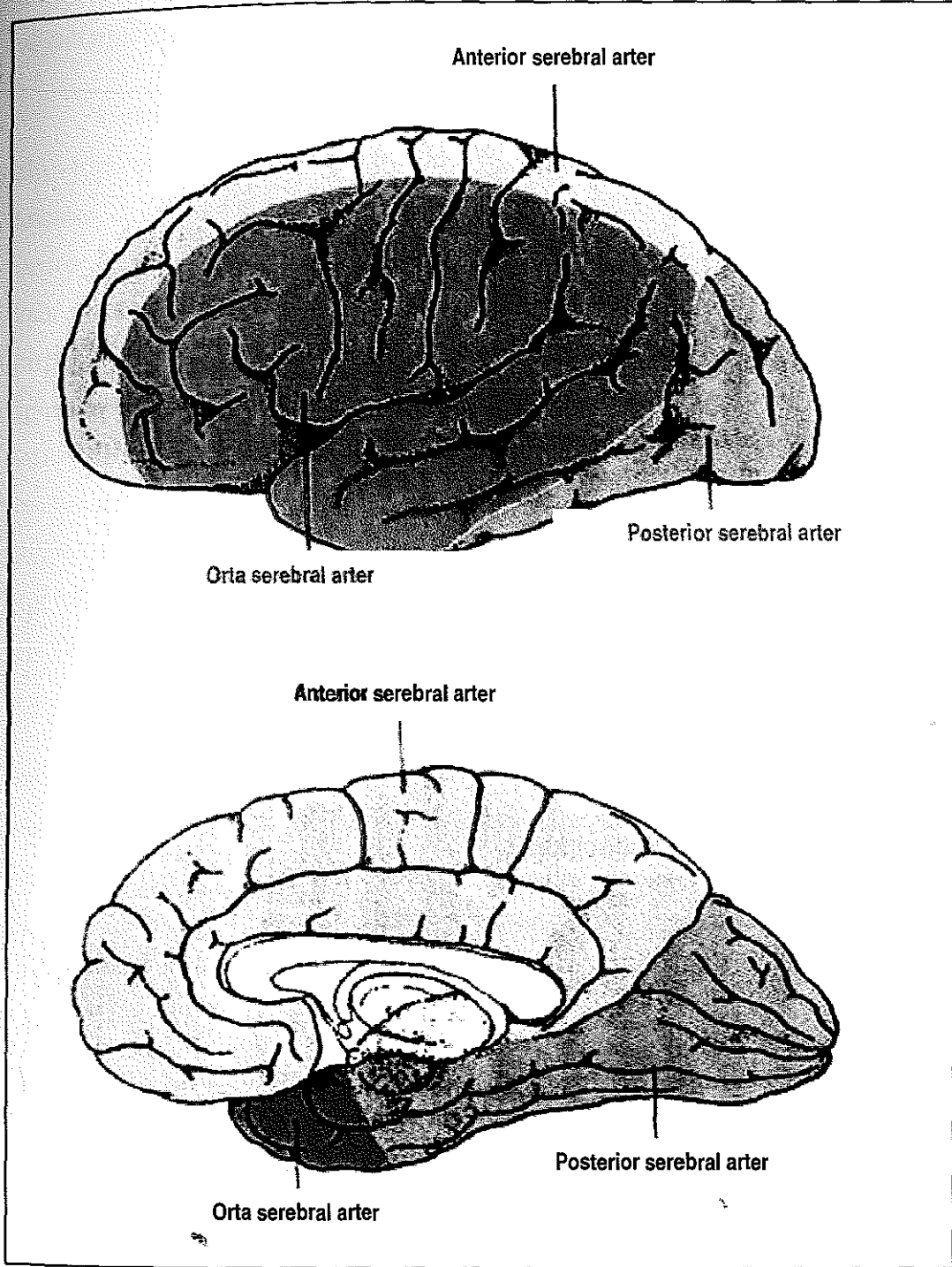
- M1 (horizontal) segment
- M2 (sylvian) segment
- M3 (kortikal) segment (Şekil 2.2.1.3)



Şekil 2.2.1.3 Orta serebral arter ve segmentlerinin koronal plânda görünümü

Orta serebral arter seyri boyunca perforan ve kortikal dallar verir. Kortikal dalları insula, operkulum, frontal, pariyetal, temporal ve oksipital korteksi (frontal polus, posterior konveksite medial kortikal yüzeyler hariç) kanlandırır (Şekil 2.2.1.4). Perforan dallar kapsula interna, kapsula eksterna, klastrum, putamen, globus

pallidusun ve nükleus kaudatusun büyük kısmını, kapsula internanın ön ve arka kısmının üst bölümlerini kanlandırır



Şekil 2.2.1 4 Serebral arterlerin sulama kortikal sulama alanları (Balkan'dan (25)

2.2.2 Vertebrobaziller Sistem

Bu sistem iki vertebral arter ve bunların birleşmesi ile oluşan baziller arter ve dallarından oluşur.

Vertebral arter: Subklavian arterden, tiroservikal trunkustan çıkar. İlk altı vertebranın transvers foraminaları içinde yukarı doğru seyrederek atlasın arkasına doğru kıvrım yaparak, foramen magnumdan kraniuma girer. Her iki vertebral arter, ponsun anterior yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziller sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar(Şekil 2.2.1 5). Bu birleşmeden önce vertebral arterin verdiği dallar, posterior spinal arter, anterior spinal arter, posterior inferior serebellar arterdir. Posterior spinal arter, medullanın ve spinal kordun posteriorunun dolaşımını sağlar. Anterior spinal arter, medullanın piramidleri ve paramedian strüktürlerin ve spinal kordun 2/3 ön kısmının kanlanması sağlar. Posterior inferior serebellar arter ise medullanın dorsolateral yüzü, serebellumun inferior, dördüncü ventrikülün koroid pleksusu ve serebellar nükleusların dolaşımını sağlar.

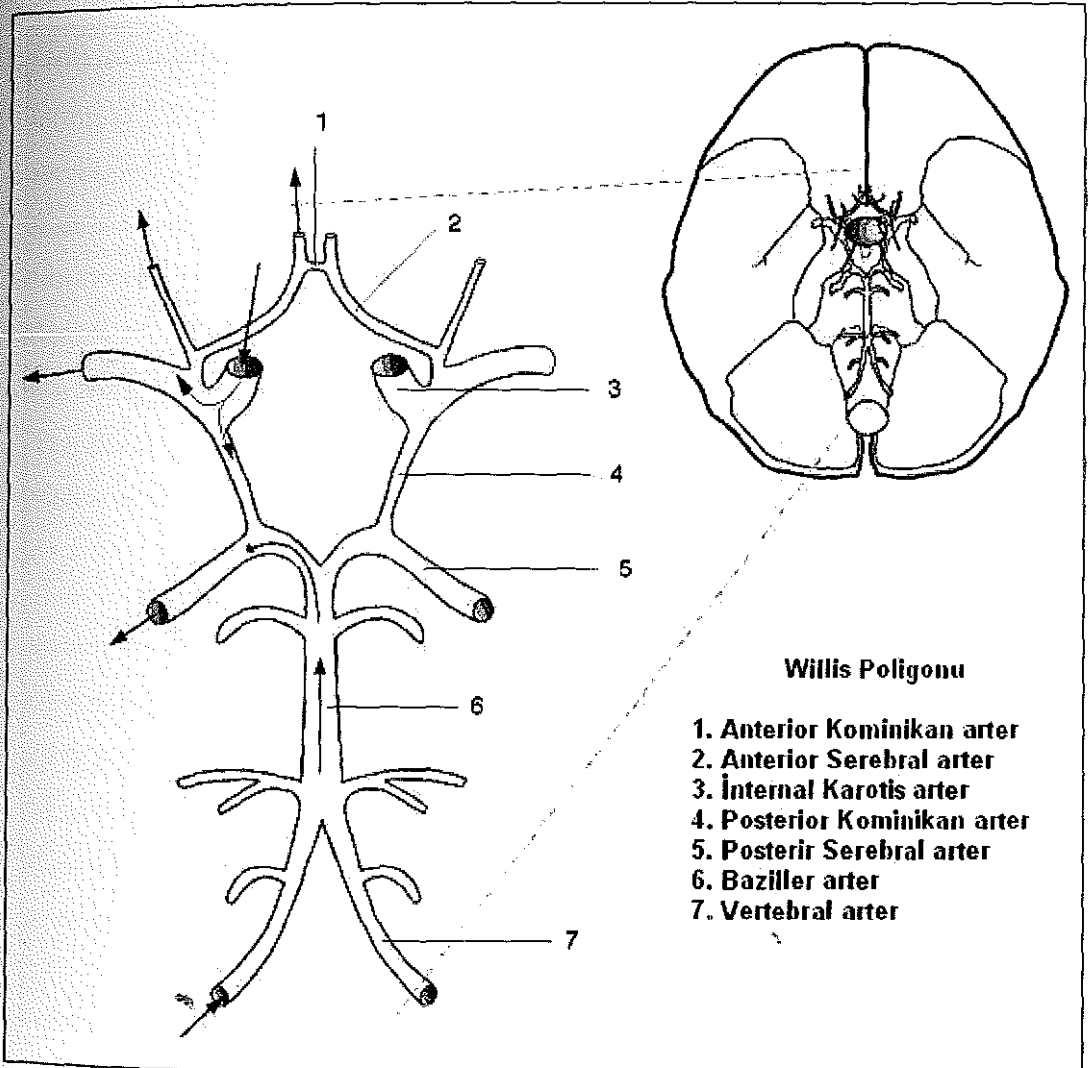
Baziller arter: Ponsun ventral yüzünde kaudalden başlar ve rostral uçta ikiye ayrılarak posterior serebral arterleri oluşturur. Baziller arterin kısa ve uzun sirkumferensiyal ve perforan dalları vardır. Baziller arterin dalları anterior inferior serebellar arter, odituar arter, pontin arterler, superior serebellar arterlerdir. Baziller arter iki dala ayrılarak posterior serebral arterleri oluşturarak sonlanır. Anterior inferior serebellar arter, serebellumun anterior inferior yüzünün, brakium pontisin ve ponsun tegmentumunun dolaşımını sağlar. Odituar arter, fasial sinirin kök lifleri ve iç kulak dolaşımını, pontin arterler ise ponsun anterolateral ve posterolateral kısımlarının kanlanması sağlar. Superior serebellar arter, serebellumun superior yüzü, nükleus dentatusun bir kısmı, brakium pontis, üst ponsun tegmentumu ve inferior kolikulusların arteriyal dolaşımından sorumludur.

Posterior serebral arter: Kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun inferomedial yüzü ve kaudal superior parietal lobulün dolaşımını sağlar (Şekil 2.2.1 4). Perforan dalları talamogenikulat arter ve posterior koroideal arterdir.

Bunlar serebral pedinkül, mamillar cisimler ve mezensefalonun dolaşımını sağlarlar.

2.2.3 Willis Poligonu

Beyin kaidesinde sağ ve sol karotis sistemlerin hem birbirleri ile hem de vertebro baziller sistemle anastomoz yapması ile oluşan damarsal bir çokgendir. Bu poligonda anterior kominikan arter, her iki anterior serebral arteri bağlarken, posterior kominikan arterlerse internal karotid arterleri, aynı taraf posterior serebral arterlere bağlarlar (Şekil 2.2 3). Poligon ve sistemler arası anastomozlar sayesinde beyin hemodinamik değişikliklere karşı korunabilir.



Şekil 2.2.3 Willis poligonu ve kan akım yönünün şematik görünümü.

2.3 Serebral Dolaşım Fizyolojisi

Serebral kan akımı (SKA), perfüzyon basıncının damar direncine oranıyla belirlenir. Perfüzyon basıncı (PB) ise, ortalama arteryel basınçtan (OAB = Diyastolik basınç + 2/3 nabız basıncı), venöz basınç ve intrakranyal basınçların toplamının çıkarılması ile elde edilir (Nabız basıncı=sistolik basınç-diyastolik basınç).

$$PB = OAB - (\text{intrakranyal basınç} + \text{venöz basınç}) \quad (26)$$

Damar direncini etkileyen faktörler ise, damar çapı, uzunluğu ve kanın viskozitesidir. Kanın viskozitesi, protein düzeyi ve eritrosit sayısına bağı olmakla birlikte damar çapına göre de değışkenlik gösterir. Eritrosit agregasyonunun artmış olduğı küçük çaplı damarlarda viskozite yüksek, geniş çaplı damarlarda ise düşüktür. Kanın viskozitesini etkileyen diğ er faktörler, eritrosit fleksibilitesi, trombosit agregasyonu ve plazma viskozitesidir (26, 27). Plazma viskozitesi, fibrinojen ve α -2 makroglobulin gibi makromoleküllerin düzeyleri ile belirlenir. Ayrıca artmış plazma fibrinojen konsantrasyonu, eritrosit agregasyonunu da artırır. İleri yaşlarda eritrosit fleksibilitesi azalır, bu da mikrosirkülasyonu bozar. Trombositler ise fleksibl olmadıkları için konsantrasyonlarındaki artış doğrudan viskozite de azalmaya yol açar (27,28).

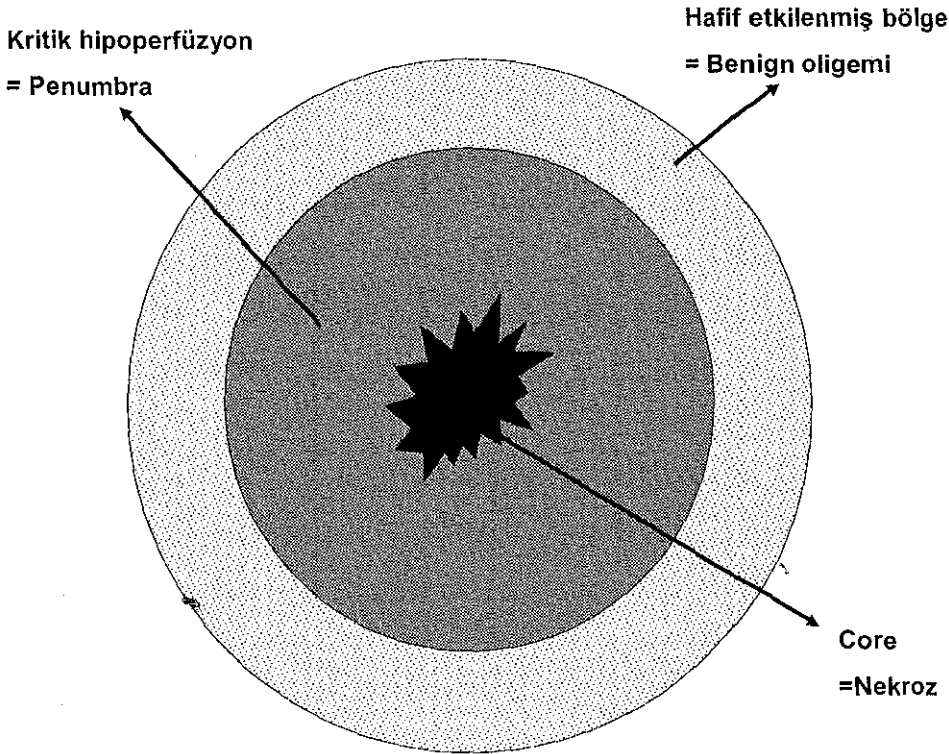
Serebral kan akımı, ortalama arteryel basıncın 50-150 mmHg değıerleri arasındaki değıişimlerinde belirli bir düzeyde tutulabilir, buna serebral otoregölasyon denir. Normal otoregölasyon aralığında serebral perfüzyon basıncı düşüktüğü, vazodilatasyon oluşarak serebral kan akımı korunur. Fokal serebral iskemide, otoregölasyon bozukluğuna bağı olarak, perfüzyon basıncı ve damar çapının kan akımı üzerindeki belirleyici etkisi ortadan kalkar ve kan vizkozitesi serebral perfüzyonu belirlemede en önemli faktör haline gelir (27, 29, 30).

Serebral kan akımı parsiyel O_2 ve CO_2 basıncına da bağımlıdır. pCO_2 'nin 25-60 mmHg arasındaki değıerlerde ve pO_2 'nin 50 mmHg' ya kadar olan azalmalarında serebral kan akımı belli sınırlar içinde tutulabilir (27).

Serebral kan akımının otoregülasyonunda otonom sistem ile beyin dokusu bikarbonat ve hidrojen iyon konsantrasyonlarının da rolü vardır. Serebral dokuda pH 7,3' tür. Bu değerin azalması durumunda asidoz ve bunun sonucunda vazodilatasyon, artması durumunda ise alkaloz ve bunun sonucu olarak vazokonstriksiyon gelişir (26).

2.4 İskemik İnmede Gelişen Fizyopatolojik Olaylar

Serebral iskemi, hücre ölümü ve doku infarktına yol açan bir dizi hücresel ve moleküler olayları tetikler. Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölgesindeki hücreler dakikalar içinde geri dönüşümsüz olarak zedelenir. İskemik bölgenin periferinde kolaterallerden sağlanan rezidüel kan akımının olması, nöronların kısa bir süre içinde olsa morfolojik ve biyokimyasal bütünlüğünü korur. Orta veya hafif derecede iskemik kalmış beyin dokusundaki nöronlar akut dönemde elektriksel olarak sessiz olmakla birlikte yapısal bütünlüklerini sürdürürler. Bu bölgeye penumbra denir (Şekil 2.4). Penumbra iskemi şiddeti ve süresine bağlı olarak infarkta dönebilecek bir alandır (31,32).



Şekil 2.4 Serebral iskemide santral çekirdek ve çevresinde hipoperfüze alanlar.

Serebral kan akımının 2-3 saat süre ile %18-20'sinin altına düşmesi infarkt oluşumuna neden olmaktadır (33). Penumbra, tıkanmanın erken döneminde tromboliz ile tekrar kanlanmanın sağlanması ve nöroprotektif ajanların kullanılmasıyla potansiyel olarak kurtarılabilir bir bölgedir. Fakat hem deneysel hem de klinik çalışmalarda bu zaman penceresinin 2-3 saat ile sınırlı olduğu saptanmıştır (34, 35).

2.4.1 İskemik Hücre Ölümü Mekanizmaları

Fokal iske mi oluştuğunda bazı hücreler eksitotoksik şişme, osmotik parçalanma ve nekroz ile hızla ölürken, bazıları apoptotik mekanizmalarla daha yavaş ölmekte, diğerleri ise apoptoz ve nekroz karışımı özellikler göstermektedir (36, 37). Nöronal nekrozun klasik morfolojik bulgusu, erken hücre sel şişme, plazma ve nükleer membran bütünlüğünün kaybı ile en sonunda ortaya çıkan hücre sel parçalanmadır. Apoptozda ise nükleer bü zülme, kromatin ö beklenmesi, nükleer segmentasyon ve apoptotik cisimcikler görülmektedir (38).

İske mi patofizyolojisi nde nöron ölümüne ölümüne neden olan mekanizmalar (39);

- **Eksitotoksisite**

İlk olarak 1969 yılında Olney ve Sharpe, eksitator amino asit olan glutamatın, fazla miktarının nöronlara toksik olabileceğini saptamışlardır. Günümüzde in vitro ve in vivo deneylerde aşırı miktardaki eksitator aminoasitlerin ve bunların analoglarının nörodejenerasyona yol açtığı gösterilmiştir (40). İske mi sırasında glutamat ve aspartatın ekstraselüler seviyelerinin yüksek bulunması, iske mide eksitotoksisitenin önemli bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Fokal serebral iske mi modellerinde hayvanlara NMDA ve non-NMDA tipi glutamat reseptör antagonistlerinin verilmesi ile infarkt hacminin azaldığı saptanmıştır (41).

Akut dönemde hızlı hücre sel şişme NMDA ve non-NMDA reseptörlerinin eksitator aminoasitler ile aşırı aktive olması dolayısıyla hücre içine fazla Na, Cl ve suyun aşırı miktarda girmesiyle olur (40).

• Ca sitotoksitesi

İskemi sonrasında nöronlarda hücre içi serbest Ca düzeyinde hızlı bir artış olurken, hücre dışında ise hızlı bir azalma olur (42). Hücre içine Ca girişinin NMDA reseptörünün iyon kanalı ve voltaj kapılı Ca kanalları yoluyla olduğu düşünülmektedir. Çünkü her iki kanal iskemi ile tetiklenen depolarizasyon sonucu aktive olmaktadır (43). Ayrıca, Na / Ca değiştirici kanallar Ca'u içeriye taşıırken Na-K ATPaz'ın çalışmaması sonucu biriken Na'u da dışarı atmaya çalışırlar. Son mekanizma özellikle aksonlarda önemlidir çünkü aksonlarda NMDA ya da voltaja duyarlı Ca kanalları yoktur ve Na / Ca değiştirici kanal inhibitörleri optik sinir aksonlarında iskemiye karşı koruyucu rol oynamaktadırlar (44). Ca'un hücre içinde artışını sağlayan asıl faktör ise hücre içi depolardır. Endoplazmik retikulumdan Ca salınımını engelleyen dantrolen, fokal iskemi hayvan modellerinde infarkt hacmini küçültmektedir (45).

Enerjinin az olduğu durumlarda, pompa ve sekestrasyon mekanizmaları çalışmaz ve hücre içinden atılamayarak biriken Ca düzeyindeki ani artışlar, lipazları, proteazları, endonükleazları aktif hale getirir. Bu da serbest radikal oluşumunu artırarak nöronal ölümü tetikleyebilir (46). Serbest radikal oluşumu Ca atılımını engelleyerek kısır bir döngü oluşturur. Aynı zamanda mitokondride Ca yükünün artmasının hasarlanmış mitokondriyel membranı daha fazla bozacağı ve enerji eksikliğini derinleştirip, serbest radikal oluşumunu arttıracığı öne sürülmektedir (47).

• Serbest radikaller

En dış yörüngesinde tek sayılı elektron içeren atom veya moleküllere serbest radikal denir. Serbest radikaller normal fizyolojik koşullarda hücre sinyal iletiminde, biyolojik olaylarda rol oynarlar, birçok hücre sel enzim ve elektron taşıma sisteminde ara ürün olarak sınırlı miktarda oluşurlar. Oluşan serbest radikaller, normal fizyolojik koşullarda biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle zararsız hale getirilebilirler. Artmış süperoksit dismutaz (SOD) ekspresyonu gösteren farelerin, geçici serebral iskemi ve reperfüzyon

hasarına daha dirençli oldukları gösterilmiştir (48). Reperfüzyon yapılmış hayvan modellerinde polietilen glikolle birleştirilmiş SOD (PEG- SOD) inme boyutunu azaltır (49). Serbest radikallerin hücre hasarı oluşturabilmesi için aşırı miktarda oluşması ve/veya detoksifikasyon mekanizmalarının yetersiz olması gereklidir. Oksijen serbest radikallerinden olan hidroksil radikali ve süperoksit iyonu aşırı reaktiftir ve nükleik asitlere, lipidlere, karbonhidratlara ve proteinlere bağlanarak onları zedeler (50). İskemi sırasında, serbest radikal tutan enzimlerin ve okside glutatyonun seviyesi düşer. Reperfüzyon sırasında serbest radikal oluşumu tekrar alevlenir. Serbest radikallerin kan beyin bariyerini yıkarak beyin ödemeine, iskemik bölgeye enflamatuar hücrelerin girmesine ve kan akımında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (50). Serebral iskemi ve reperfüzyon sonrası ortaya çıkan nitrik oksit ile süperoksitin ve bunların reaksiyona girmesiyle oluşan peroksinitritin, kan beyin bariyeri yıkımındaki esas faktörlerden olduğu gösterilmiştir (51).

• Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO) dokularda yaygın olarak bulunan gaz yapısında bir mediyatördür. L-arjininden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenir. Sentezlendikten sonra depolanamaz, difüzyon yoluyla hızla dağılır ve çevredeki hücrelerde etkisini gösterir. NO'nin; kan basıncı, vasküler tonus, geçirgenlik ve sinaptik transmisyon gibi fizyolojik fonksiyonlarda düzenleyici rolü vardır. Ayrıca aktive makrofajlar tarafından üretilen fazla miktarda NO mikroorganizma ve tümör hücrelerinin öldürülmesine aracılık eder. Bazı patolojik durumlarda da aşırı miktarda NO oluşmasının hücre hasarına neden olabileceği gösterilmiştir (52). NOS enziminin üç izoformu mevcuttur: nöronal (Tip I), indüklenen (Tip II) ve endotelyal (Tip III). Nöronal ve endotelyal formu yapısal olarak mevcut olup Ca/Kalmoduline bağımlıdır ve hücre içindeki Ca artışı ile aktive olur. İndüklenen formu ise hücre içi Ca değişikliklerinden bağımsızdır ve sitotoksik enflamatuar yanıtı oluşturan NO'ı sentezler (53). Geçici ve az miktarda NO salınımlarının hücre sinyal iletiminde değişik rolleri olmasına karşın fazla miktardaki NO mitokondriyal solunumu inhibe ederek, glikolizi baskılayarak ve hücre içi glutatyon seviyelerini azaltarak sitotoksisiteye neden olabilir. NO hücrel

reperfüzyon sırasında endotelial NO'nin ortaya çıkması ve peroksinitritin oluşumu ile kan beyin bariyeri hasarına yol açabilir (51).

• Hücre Ölümünde Apoptotik Yol Aktivasyonu

Hücre ölümünün nekroz dışındaki diğer bir yolda apoptozdur. Apoptoz normal hücre yaşamında da gelişen, programlanmış bir hücre ölüm mekanizmasıdır. Apoptotik hücre ölümü pekçok yolla gelişebilir. Ölüm sinyalleri hücre dışı ortamdan hücre içine hücrenin yüzeyinde yerleşmiş olan ölüm reseptörleri (TNFR-1, FAS, p75 NTR) ile iletilir. Bu sinyaller, hücrede ölümü programlayan genlerin aktivasyonu, protein, enzimlerin sentezi ve hücrenin ölümüne yol açar. Nekrotik hücre ölümü hücre sel şişme ve parçalanmayı içerirken apoptozda nükleer matriyalde çökme, dağılma sonrasında hücre ölümü görülür ve nisbeten uzun bir süreçtir. Ayrıca ölüm sinyali basamakları hücre içinde mitokondri, DNA ya da endoplazmik retikulumdan da başlayabilir. Bütün bu yolların aktivasyonu fokal ve global iskemi sırasında gösterilmiştir (60).

• Diğer Proteazların Aktivasyonu

Son yıllarda apoptotik hücre ölümünde lizozomal destabilizasyonun rol aldığı saptanması, lizozomal sistein proteazlar olan katepsinler üzerine dikkatleri çekmiştir. İnaktif zimojenler olarak lizozom içinde bulunan katepsinler sitozole salındıklarında budanarak aktif hale geçerler ve pekçok proteini parçalayarak nekrotik tipte hücre ölümüne yol açarlar. Diğer taraftan katepsin B düşük yoğunluktaki strese maruz kalındığında lizozomdan sınırlı bir şekilde sitozole salınır ve apoptozu tetikler. Bir hücre içi sistein proteaz olan kalpain kalsiyum aracılığı ile aktive olur. İskemi sonrasında nöronlarda yoğun bir kalpain aktivasyonu olduğu ve aktive kalpainlerin lizozomal membranları yıkarak katepsin B ve L'nin kontrolsüz bir şekilde sitoplazmaya salınmasına neden olabileceği önce sürülmüştür. Leupeptin gibi kalpain inhibitörleri iskemik hasarı azaltmaktadırlar (61). İskemiden 2 saat önce ventrikül içine katepsin B inhibitörü enjekte edildiğinde de infarkt hacminin %40 azaldığı bildirilmektedir (61).

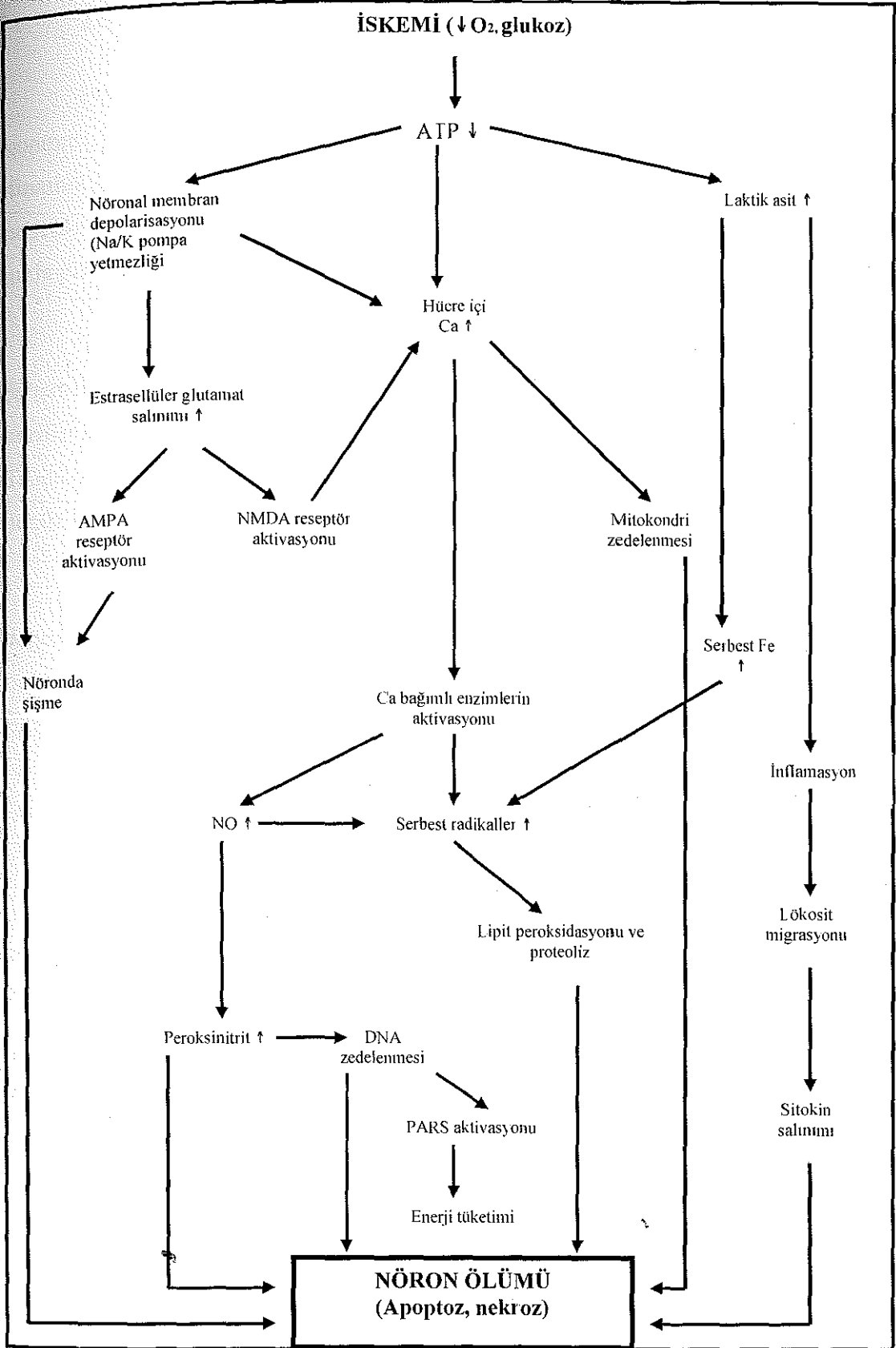
- **İnflamasyon**

İnflamasyon otopsi materyallerinde akut inmeden 12- 72 saat sonra gösterilmiştir. İnme riski, C-reaktif protein ve çözünebilir hücreiçi adhezyon molekülü (sICAM) düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Lökosit infiltrasyonunun geç iskemik hasarın ilerlemesinde rolü olduğu ve nörolojik gelişmeyi olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Sıçanlarda, nötrofillerin azaltılması lezyon büyüklüğünü azaltmaktadır (63). Yine anti-ICAM antikor kullanılarak lökosit adhezyonunun ve infiltrasyonunun reperfüzyon sonrasında azaltılması, lezyon büyüklüğünü azaltır (64). ICAM ve P- selektin genleri silinmiş fareler iskemik hasara daha az duyarlıdır.

Enflamatuar hücreler nöronlar üzerinde oksijen serbest radikalleri oluşturarak ve iNOS ile Cyclooxygenase-2 (COX-2) aktivasyonu sağlayarak direkt olarak toksik etkiye neden olabilirler. iNOS, infiltre olan nötrofillerde, serebral kan damarlarında indüklenir ve toksik düzeyde NO oluşmasına yol açar. iNOS inhibitörleri ve iNOS geni silinmiş fareler kullanılarak yapılan çalışma sonuçları, iNOS'un gecikmiş iskemik hasarda önemli bir enzim olduğunu düşündürmektedir. iNOS'tan kaynaklanan NO, COX-2 nörotoksitesi için de gereklidir.

- **Spreading Depresyon**

Fokal serebral iskemide, periinfarkt alanında kortekse yayılan depresyon dalgaları meydana gelir. Bu olay iskemik hücrelerden dışarı çıkan potasyum ile tetiklenir ve elektiriksel olarak sessiz olan penumbra da irreversible değişiklikler meydana gelir. Potasyumun dışarı çıkışı glutamat eksitotoksitesi hipotezi ile açıklanır. Yayılan depresyon dalgalarını önlenmesi ile infarkt alanının küçültülmesini amaçlayan çalışmalar yapılmaktadır (65)



Şekil 2.4.1 İskemi patofizyolojisinde nöron ölümüne neden olan mekanizmalar. AMPA: α-amino-3-hidroksi-5-metilisoksalol-4 propionik asit NMDA: N-metil D-aspartat NO: Nitrikoksit PARS: poli ADP-riboz sentaz (Balkan'dan (39)

2.5 Akut İskemik İnmede Tedavi

İnsan inme çalışmalarında iskemik penumbranın varlığının ortaya konması, inmenin tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu göstermiştir. Penumbra dinamik özelliktedir. İskemik koşullar devam ederse infarkt dokusuna katılır. Bu nedenle inme tanısının konması, inme tipinin belirlenmesi ve en uygun tedavinin hızla planlanması gerekir.

Trombolitik ya da nöroprotektif ilaçlarla akut inme hastalarında yapılan çalışmalar, "kapı-iğne" zamanı adı altında hastanın acil servise gelişiyle ilacın verilşi arasında geçen süreyi belirleyen bir zaman parametresini doğurmuştur. Trombolitik tedavi çok seçici olarak uygulanabildiği gibi, nöroprotektif ilaçlar da henüz klinik uygulamaya geçememişlerdir.

Akut iskemik inmenin tedavisi aşağıdaki başlıklar altında değerlendirilebilir

- Genel önlemler
- Rekanalizasyona yönelik girişimler
- Nöroprotektif tedavi
- Antitrombotik tedavi

2.5.1 Genel Önlemler

Akut iskemik inme tedavisinde ilk adım, yaşamı tehdit eden durumları kontrol altına almaktır. Solunum bozukluğu, hipertermi, hipertansiyon, hipoglisemi, aritmi gibi morbidite ve mortaliteyi artıracak vital bozukluklara karşı hızla önlem almak gerekir.

- **Solunum:** Akut iskemik inmeli hastalarda oksijen saturasyon düzeyinin %95 ve üstü olması hedeflenmelidir. Akut iskemide hipoksi doku hasarını artırdığından, iskemik penumbranın yaşamının devamı için yeterli oksijen desteğinin sağlanması çok önemlidir. Solunum bozukluğu kötü prognoz belirtisidir. Endotrakeal entübasyona gerek duyulan hastaların yaklaşık yarısı bir ay içinde hayatını kaybetmektedir (66)

- **Kan Basıncı:** Akut iskemik inmeli hastaların %75'inde ilk iki gün içinde ölçülen kan basınçlarının yüksek olduğu gözlenmiştir. Akut dönemde kan basıncını düşürmenin iskemiye kötüleştirdiğine ilişkin görüş yaygındır. Bunun nedeni otoregülasyonun bozulmuş olması ve serebral perfüzyon basıncının sistemik kan basıncına bağımlı hale gelmesidir. İnme hastalarında akut dönemde yükselen kan basıncının birkaç günde eski düzeye indiği gösterilmiştir. Akut dönem tedavisine ilişkin yayınlanan kılavuzlar iskemik inmede kan basıncının acilen düşürülmemesi gerektiği görüşünde birleşmektedir. Diastolik kan basıncı > 120 mm Hg; sistolik kan basıncı > 220 mm Hg olmadıkça, antihipertansif tedavi önerilmez. Tromboliz uygulanması düşünülüyorsa, kan basıncının işlem öncesi 180 / 90 mm Hg düzeyine inmesi sağlanmalıdır (67, 68).

- **Beden Isısı:** Akut iskemik inme hastasında ateşin olumsuz etkileri bilinmektedir. İskemik dokuyu olumsuz etkileyen nörotransmitterlerin salınımının hipertermide artıp, hipotermide azaldığı gösterilmiştir. Hipertermide serbest radikal oluşumu da artar. İnme hastalarında ateş, morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak artırır. Hiperterminin inme hastalarındaki prognostik etkisini araştıran bir metaanalizde, toplam 9 çalışmaya ait 3790 hastada, inme sonrası oluşan ateşin hem morbidite, hem de mortaliteyi anlamlı derecede etkileyen bir unsur olduğu gösterilmiştir (69). Bu nedenle paretomle normal vücut ısısı sağlanmalıdır.

- **Kardiyak Ritim:** Akut iskemik inmenin başlangıç döneminde kardiyak monitorizasyon çok önemlidir. Bu şekilde en sık görülen aritmi olan atrial fibrilasyon ya da yaşamı tehdit eden diğer aritmiler saptanıp, tedavi edilebilir.

- **Kan Glukozu:** Akut iskemik inmede hipo ve hiperglisemi durumlarının düzeltilmesi gerekir. Her iki durumunda iskemik hasarı artırıcı etkileri vardır. Hipergliseminin inme prognozunu kötü etkilemesi, anaerobik glikolize bağlı doku asidozunun artması nedeniyle olur. Glukoz düzeyi parmaktan alınan kanla hızla ölçülebilir. Hiperglisemi (> 200 mg/dl) insülin titrasyonu ile, hipoglisemi (< 50 mg/dl) %10-20'lik glukoz solusyonuyla hızla düzeltilmelidir.

- **Serebral Ödem:** Büyük infarktlarda gelişen beyin ödemi, en önemli mortalite nedenlerinden biridir. İskemik inmeden genellikle birkaç gün sonra

ortaya çıkan klinik bozulmanın en önemli nedenidir. İntrakraniyal basınç artışı ve herniasyon tehlikesi yaratır. Herniasyon kliniği ortaya çıkarsa kafa içi basıncını azaltmaya yönelik antiödem tedavi yapılmalıdır. Antiödem tedavide hiperozmolar ajan olan mannitol kullanılır. İntraserebral kitlelerde ki vazojenik ödem tedavisinde kullanılan steroidlerin, iskemik inme ödem tedavisinde yeri yoktur.

2.5.2 Rekanalizasyona Yönelik Girişimler

- **Trombolitik Tedavi:** Akut iskemik inmede trombolitik tedavinin amacı beyin kan akımını tekrar sağlamaktır. Böylece iskemik hasarın azaltılması hedeflenir. Ne yazık ki intrakraniyal kanama, trombolitik tedavinin başlangıcından bu yana en önemli kısıtlayıcı etken olmuştur. Trombolitik ajanlar çeşitlidir. Çalışmalarda streptokinaz, proürokinaz, ürokinaz, ankirod (yılan zehiri) ve doku plazminojen aktivatörü ("tissue plasminogen activator" anlamında tPA) denenmiştir. Streptokinaz çalışmalarında kabul edilemez oranda yüksek kanama ve mortalite görülmüş, uzun dönem yararlı etkisi de plasebo grubundan farksız bulunmuştur. Trombolitik ilaçlardan sadece intravenöz tPA'ya akut iskemik inme tedavisinde kullanım izni verilmiştir. Plazminojeni plazmine çevirerek etki gösterir. Meydana gelen plazmin fibrini parçalar. Metaanalizlerde akut iskemik inmede trombolitik tedavinin, kanama riski başta olmak üzere bütün yan etkilerine rağmen hayat kurtarıcı olduğu gösterilmiştir (70).

Sonuç olarak, trombolitik tedavinin diğer bütün tedavilerde olduğu gibi yararları ve riskleri vardır. Yarar görecekt hastanın seçimi çok önemlidir. Bugün için en önemli ölçüt tedavi penceresidir. Üç saat içindeki tedavinin yararı kanıtlanmıştır. Altı saat içinde uygulanması için intraarteryal uygulama şartları gereklidir. Gelişmiş tekniklerle (difüzyon ve perfüzyon MR) risk altındaki dokunun gösterilebildiği hastalarda üç saatlik süre uzatılabilir.

- **Glükoprotein IIb/IIIa Reseptör Antagonistleri:** Trombosit aktivasyonuna neden olan stimuluslar hangi yoldan etki ederse etsin, agregasyon için son ortak yol GP IIb/IIIa reseptörüdür (fibrinojen reseptörü) (71). Antiplatelet etkileri çok güçlü olduğu için reseptör antagonistleri, akut iskemik inmede reperfüzyon ajanları olarak denenmiştir. Kombine edildiği durumda trombolitik

ilaç dozunun düşürülmesini sağlayabileceği, güvenliği artırabileceği ve tPA için geçerli olan 3 saat kısıtlamasını genişletebileceği varsayılmıştır. Abciximab GP IIb/IIIa reseptörüne yüksek afiniteyle bağlanır ve %80'den fazla blokaj sağlar. Abciximab'ın akut iskemik inmede güvenilirliğini araştıran bir çalışmada 74 hastaya ilaç ya da plasebo verilmiş ve major intrakraniyal kanama açısından abciximab ve plasebo grupları arasında bir fark bulunmamıştır. Üç ayın sonunda, minimal dizabilite oranı abciximab grubu lehine çıkmıştır. Bu çalışmadan abciximab'ın akut iskemik inmede güvenilir bir ajan olabileceği ve prognoz üzerine olumlu etki gösterebileceği umudu doğmuştur (72).

2.5.3 Nöroprotektif Tedavi

Nöroprotektif tedaviden amaç iskemik inmeden sonra oluşan hasarı azaltmak ve buna bağlı olarak sakatlık derecesini düşürmektir. Dinamik penumbra kavramına göre nöroprotektif stratejilerin hedefi, spontan ya da terapötik reperfüzyon anına kadar iskemik nöronların "canlılıklarının" korunmasıdır.

- **Glutamat Antagonistleri:** Serebral iskemide eksitatör bir nörotransmitter olan glutamatın presinaptik aşırı salınımı, postsinaptik NMDA reseptörlerini uyararak iyon kanallarının açılmasını sağlar ve sodyum ve kalsiyumun hücre içine girmesine, potasyumun hücre dışına çıkmasına yol açar. Kalsiyumun hücre içinde birikmesi ölümcül kaskadı başlatır. NMDA antagonistleri kompetitif olanlar ve olmayanlar diye ikiye ayrılır. Kompetitif olanlar NMDA bağlanma yerine geriye dönüşlü olarak bağlanıp glutamatın etkisini azaltırlar. Örneğin selfotel bu gruptadır. Bununla ilgili klinik çalışma, tedavi grubundaki anlamlı mortalite nedeniyle durdurulmuştur (73)

- **Glisin antagonistleri:** Glisin aslında santral sinir sisteminin inhibitör bir nörotransmitteridir. Nöronlardaki bu inhibitör aktiviteden ayrı olarak, NMDA glutamat reseptör iyonoforunda glisin bağlanma yeri bulunur. Bu kanal glutamata yanıt olarak açılmadan önce, glisin bu modülatör noktaya bağlanmak zorundadır. Bu açıdan glisin bir glutamat agonisti olarak görev yapar. Glisin antagonistleri de dolaylı yoldan iyon kanallarının aktivasyonunu engeller. Akut iskemik inme olgularında gavestinel ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü GAIN International çalışmasında, üç ayın sonunda ilaç ve plasebo grupları arasında

mortalite oranları birbirine yakın bulunmuş, istatistiksel anlamı olan bir prognoz farkı gözlenmemiştir (74)

- **Kalsiyum Kanal Antagonistleri:** Nimodipin, subaraknoid kanamadan sonra gelişen vazokonstrüksiyonu önleyerek, sekonder iskemik olaylara karşı yararlı etki gösterdiği için akut serebral iskemide denenmiş, ancak sonuç alınamamıştır.

- **Sodyum Kanal Antagonistleri:** Sodyumun hücre içine girişi glutamat salınımına yol açar ve hücre içi kalsiyum birikimine katkıda bulunur. Glutamat salınımı sodyum kanal antagonistleriyle (sipatrigine, fosphenytoin, lubeluzole) azaltılabilir. Lubeluzole ile yapılan çalışmalar negatif sonuçlanmıştır (75)

- **GABA agonistleri:** GABA (gamma aminobutyric acid), inhibitör bir nörotransmitterdir ve etkisini klorür kanallarını açarak gösterir. GABA agonistleri, nöronları hiperpolarize etmek ve intrasellüler kalsiyum miktarını azaltmak amacıyla denenmiştir. Clomethiazole, GABA reseptör aktivitesini artırır, nöron membranında hiperpolarizasyona yol açar, glutamatın eksitotoksik etkisini azaltır ve kalsiyumun hücre içine girişini engeller. Total anterior sirkülasyon sendromu ile gelen major iskemik inme olgularında Clomethiazole ve plasebonun karşılaştırıldığı CLASS-I çalışması negatif sonuçlanmıştır (76).

- **Membran Lipid Prekürsörü:** Citicoline (CDP- coline), normalde vücutta bulunur ve eksojen olarak verildiğinde nöroprotektif etki gösterir. Membran fosfatid biyosentezinde rolü vardır. Serebral iskemide membran tamirine yönelik olarak araştırılmıştır. İlk çalışmalar negatif bulunduğu halde, citicoline ile yapılan bütün prospektif, randomize, plasebo kontrollü, çift kör çalışmaların sonuçlarını birleştirilerek analiz eden bir araştırma, orta ve ağır iskemik inme olgularında ilk 24 saat içinde verilen oral citicoline'in 3 ay sonunda tam iyileşme olasılığını artırdığını göstermiştir (77). Hayvan çalışmalarında Citicoline ve NMDA antagonistlerinin birlikte verilmesinin sinerjik bir nöroprotektif etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (78).

- **Serbest Radikal Gidericiler:** İskemik reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan serbest radikaller, hücre komponentleriyle reaksiyona girerek nöron ölümünde rol oynarlar. Güçlü antioksidan etkiye sahip ajanlarla bu hasar mekanizmalarının önüne geçilmeye çalışılır. Multipl etkiye sahip bir

nöroprotektif ajan olan sodyum kanal blokeri lubeluzole, nitrik oksit sentaz inhibitörü olarak da görev yapar. Lubeluzole ile yapılan çift kör, plasebo kontrollü, faz-III çalışmasında serebral hemisferik iskemik inme olgularına 8 saat içinde Lubelozule verilmiş, ancak olumlu bir sonuç elde edilememiştir (75).

- **Anti-İnflamatuvar Ajanlar:** İnflamasyonun aktive olması lökositlerin adezyonuna, ekstrasvazasyonuna ve agregasyonuna neden olur. Bu şekilde kan akımı daha da bozulur. Hayvan çalışmalarında infarkt volümünün küçültülmesini sağlayan anti-inflamatuvar ajanlar, klinik çalışmalarda aynı başarıyı gösterememişlerdir.

- **Magnezyum:** Kalsiyum ve glutamat antagonistidir. NMDA reseptörünü bloke edici etkisi nedeniyle serebral iskemide nöroprotektif olarak kullanılmış, hayvan çalışmalarında infarkt volümünü küçülttüğü gösterilmiştir. Bir klinik pilot çalışmada, yirmidört saate kadar varan sürelerde verildiğinde prognoz üzerine olumlu etkisi gözlenmiştir (79).

- **Hipotermi:** Hayvan çalışmalarında beyin ısının hafif ya da orta derecede düşürülmesiyle hem iskemik, hem de travmatik hasarın azaldığı gösterilmiştir. Orta serebral arter tıkanma modellerinde, tıkanma ya da reperfüzyon anında başlatılan hipotermi (32°C) ile ortalama infarkt volümlerinde azalma saptanmıştır (10, 80). Bu bulgularla uyumlu olarak, hiperterminin de kötüleştirici etkisi bildirilmiştir. Hipotermik koşullarda glutamat salınımının azaldığı, hidroksil radikal yapımının durduğu gösterilmiştir (81, 82). Akut iskemik inme hastalarında hipotermiden giderek daha çok söz edilmektedir. İlk bakışta basit bir girişim gibi görülmesine rağmen iyi tasarlanmış kontrollü çalışmalarla hangi hasta gruplarına, ne sürede, ne şiddette yapılması gerektiği saptanmalı, daha önemlisi hangi mekanizmalarla iyileştirici etki gösterdiği anlaşılmalıdır (83). Çalışmamızın ana temellerinden biri olan hipotermik tedavi uygulaması ayrı bir ana başlık altında tartışılmıştır.

- **Albumin:** Albumin molekülünün; serbest radikal oluşumunu baskılama, endotel fonksiyonlarını düzenleme, ödemi azaltma gibi spesifik görevleri olduğu düşünülür. Hayvanlardaki fokal serebral iskemi modellerinde, dört saate kadar kullanılan insan albumin solüsyonu, infarkt hacmini azaltmıştır (84).

Nöroprotektif tedavi ve rekanalizasyon girişimi kombinasyonları gelecekte daha çok konuşulacaktır. Çok yönlü yaklaşım birden fazla nöroprotektif ajanla sağlanabildiği gibi, nöroprotektif ve trombolitik ilaç birlikteliğiyle de sağlanabilir. Akut iskemik inme tedavisinde yararı en çok gösterilmiş olan tedavi rekanalizasyon girişimleri olduğuna göre, bu tedaviye nöroprotektif ilaçları eklemek, iskemik hasara karşı her bir seçeneği tek başına uygulamaktan daha etkili olacak gibi görünmektedir. Nöroproteksiyonla aynı anda ya da ondan hemen önce yapılacak bir trombolizin, nöroprotektif ilacın etkinliğini artıracak ve kurtarılabilecek dokunun infarkt dokusuna dönüşmesini engelleyeceği varsayılır.

2.5.3 Antitrombotik Tedavi

Prognozu iyileştirmek ve erken rekürrensi önlemek için yapılan antitrombotik tedavi, antiplatelet ve antikoagulan tedavi olmak üzere iki kısımda incelenir

- **Antiplatelet Tedavi:** İskemik inmeden sonra kullanılan antiplatelet ilaçların, uzun dönemde rekürrense karşı koruyucu etkileri olduğu iyi bilinmektedir. Akut iskemik inmenin tedavisinde ise, etkisi test edilen tek antiplatelet ilaç aspirin olmuştur. IST Çalışması (The International Stroke Trial): Aspirin ve subkütan heparinin etkinlik ve güvenliğini 19.435 akut iskemik inme olgusunda araştıran büyük çalışmalardan biridir (85). İlk 48 saat içinde hastaneye gelen hastalara antitrombotiklerin mümkün olan en kısa sürede başlandığı bu çalışmanın primer son noktaları, 14 gün içinde herhangi bir nedenden ölüm, 6 ay içinde ölüm ya da bağımlılık olarak belirlendi. CAST çalışması (The Chinese Acute Stroke Trial): Aspirinin akut iskemik inmede test edildiği randomize, plasebo kontrollü çalışmada 21.106 olguya olaydan sonraki 48 saat içinde aspirin (160 mg/gün) başlandı ve hastanede kalış süresince devam edildi (86). Çalışmanın primer son noktaları 4 haftalık süre içinde herhangi bir nedenden ölüm ve hastane çıkışında ölüm ya da bağımlılıktı. Çalışmaları birleştirerek 40 bin hastanın analizini yapan araştırmaya göre, akut iskemik inmede erken dönemde uygulanan aspirinle, rekürrent iskemik inme ile inme ya da ölüm riskinin anlamlı oranda düştüğü görüldü. Bu analize göre, aspirin alan her 1000 hastadan 9'u birkaç hafta içinde ölüm ya da rekürrent inmeden; 13'ü de 6 ay içinde ölüm ya da

bağımlılıktan kurtulmaktaydı. Hemorajik inme ya da infarktın hemorajik transformasyonu aspirin grubunda hafifçe yüksek olmasına rağmen anlamlı değildi (87). IST ve CAST çalışmaları birbiriyle uyumlu olarak, geniş bir hasta grubunda akut dönemde başlanan aspirinin, rekürrent iskemik inmeyi önlemedeki yararını göstermiş, iki çalışmanın hastalarını birleştiren çalışma da bu sonuçları doğrulamıştır. Erken dönemde başlanan aspirinin birkaç hafta içinde inme ya da ölüm oranını da azalttığı gözlenmiştir.

- **Antikoagülan Tedavi:** Akut iskemik inmede acil antikoagülasyon uzun süre tartışma konusu olmuş; ilaç seçimi, antikoagülasyon derecesi, tedavi süresi gibi konulara ilişkin bir görüş birliği sağlanamamıştır. Pratikte en çok, kardiyembolik inmede olduğu gibi erken rekürrens tehlikesine karşı kullanılır.

Heparin: IST çalışmasının heparin kolunda, ondört gün içinde ölüm oranı heparin alanlarda almayanlara göre biraz daha düşüktü, ama aradaki fark anlamsız bulundu. Ölüm nedenleri göz önüne alındığında, heparin grubunda hemorajik inmeye bağlı ölümle ekstrakraniyal kanamaya bağlı ölüm, heparin almayan gruba göre anlamlı derecede yüksekti (85)

Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin: Düşük moleküler ağırlıklı heparinler antifaktör-Xa aktivitesi gösterirler ve anfraksiyone heparinle karşılaştırıldığında daha az trombositopeni oluşturma eğilimleri vardır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerle yapılan çalışmalar birbirinden farklı sonuçlar vermiştir. Bunlardan nadroparin ile yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 2750 iskemik inme olgusuna 48 saat içinde iki farklı doz nadroparin (4100 anti-Xa IU ya da 2 x 4100 anti-Xa IU) veya plasebo verildi. Primer son nokta, 6 ay sonundaki ölüm ve bağımlılık idi. Altı ayın sonunda yüksek doz nadroparin, düşük doz nadroparin ve plasebo gruplarında ölüm ve bağımlılık oranları sırasıyla %45, %52 ve %65 bulundu. Nadroparin'in dozla ilişkili bu olumlu etkisi anlamlı bulundu (88)

Sonuç olarak, akut iskemik inmede acil heparin kullanımının yararına ilişkin bir kanıt yoktur. Heparin, akut iskemik inme hastalarında ayırım yapılarak, belirli altgruplara (örneğin kardiyembolik) verilmelidir (89). Akut dönemde antikoagülanlar, en çok derin ven trombozu profilaksisinde yarar göstermiştir.

Heparin, düşük moleküler ağırlıklı heparin ya da heparinoidlerin subkütan kullanımıyla, hareketsiz dönemdeki hastalarda derin ven trombozu riski azalır (90).

2.6 Serebral İskemide Hayvan Modelleri

Farmakolojik tedavilerin geliştirilebilmesi için hayvan modelleri zorunlu bir basamaktır. Bu modeller ve seçilecek hayvanlar için kriterler aşağıda sıralanmıştır (91, 92)

1. İskemi ve patofizyolojik cevap insan inmesiyle uyumlu olmalıdır.
2. İskemik lezyon boyutu tekrarlanabilir olmalıdır.
3. Kullanılan teknik kolay ve az invaziv olmalıdır.
4. Fizyolojik parametreler monitorize edilmeli ve normal aralıkta olması sağlanmalıdır.
5. Beyin örnekleri kolay elde edilebilir olmalıdır.
6. Fiyat ve sarfedilen efor akla uygun olmalıdır.

Genel olarak serebral iskemi modelleri ikiye ayrılır:

1. Global serebral iskemi: Serebral kan akımında yaygın bir azalma veya kesilme ile sağlanır. Bu model klinik olarak insanda kardiyak arrestle uyumludur.
2. Fokal serebral iskemi: Serebral kan akımında fokal bir azalma veya kesinti ile meydana getirilir.

Fokal serebral iskemi (FSİ) sıklıkla OSA oklüzyonuyla meydana getirilir ve insan iskemik inmesini taklit etmede en çok kullanılan yöntemdir. İnsanda iskemik inme sıklıkla OSA veya dallarının birinde tıkanma sonucu ortaya çıkar (93). FSİ modelleri iskeminin süresi göz önüne alınarak kalıcı ve geçici olarak ayrılabilir, global iskemi ise geçicidir. FSİ modelleri sıklıkla nöroprotektif ajanların gelişiminde kullanılır. İlk olarak kalıcı FSİ modelleri, ardından 90 veya 120 dakikalık geçici FSİ modelleri de geliştirildi (94). İskemi modellerinde kullanılan hayvanlar küçük (rat, fare) ve büyük (kedi, tavşan, köpek vb) hayvan türlerini içerebilir. Ratlar insan serebrovasküler anatomi ve fizyolojisine yakın benzerlik gösterdikleri için ve ortalama boyutları fizyolojik parametrelerin kolay

monitorizasyonuna olanak vermesi nedeniyle inme modellerinde en yaygın kullanılan hayvanlardır (95, 96).

Fizyolojik değişkenlerin (kan basıncı, kan gazları, serum glukoz seviyesi, vücut ısısı, hemoglobin) tam kontrolü sonuçların doğru yorumlanmasında temeldir, çünkü bu değişkenlerin dalgalanması verilerde değişiklikler ortaya çıkararak sonuçların geçerliliğinde karışıklığa yol açabilir (91, 92, 97).

2.6.1 Fokal Serebral İskemi Modelleri

FSİ embolizasyon, fotokimyasal trombozis, endotelin-1 infüzyonu, tromboemboli enjeksiyonu, OSA'nın direkt cerrahi oklüzyonu ve intraluminal suture yerleştirilmesini içeren birkaç yöntemle yapılabilir.

- Emboli Modeli
- Fotokimyasal Trombozis Modeli
- Endotelin ilişkili OSA Oklüzyonu
- Tromboembolik model
- Cerrahi OSA oklüzyonu
- Intraluminal suture ile OSA oklüzyon modeli

Bizim çalışmamızda kullandığımız intraluminal suture ile OSA oklüzyon modelinde; OSA'nın kan akımını bloke etmek için İKA' den bir monofilament suture sokulur. Avantajı kraniyotomi gerektirmemesidir. Uygulamanın fizyolojik komplikasyonları kraniyotomili modele göre çok azdır. Monofilament suture'nin geri çekilmesi ya da yerinde bırakılmasıyla, geçici veya kalıcı OSA oklüzyonu sağlanabilir.

Bu model ilk olarak 1986'da Koizumi tarafından tanımlanmış ve sonra diğer araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir (98). Bir 3-0 veya 4-0 monofilament suture tıkayıcı olarak sıklıkla kaplanmadan veya silikon ya da poli-L-lisin'le kaplı olarak kullanılır (90, 91, 92). Tıkayıcı suture KKA, EKA veya İKA yoluyla yerleştirilebilir. KKA bifurkasyonundan yerleştirilen suture'nin uzunluğu

yaklaşık 17–22 mm'dir (93, 95). Bu mesafe vücut ağırlığı, sütür tepesinin boyutu ve bifurkasyonun lokalizasyonuna bağlıdır

Bu model kullanılarak oluşturulan iskemiden etkilenen alanlar hem lateral kaudoputamen hemde frontoparietal korteksi içerir. Genel olarak intraluminal sütürle oluşturulan infarkt tekrarlanabilir. Bununla birlikte infarkt boyutunu etkileyen birkaç faktör vardır. Monofilamentteki çap, gerilme gücü, esnekliği infarkt volumunda anlamlı farklılık yaratabilir (94). Slikon kaplı sütürle yapılan iskemi daha derin ve güvenli gözükmektedir, daha geniş infarkt alanı oluşturulur ve tekrarlanabilir (91, 92). Uzun sütürle daha geniş infarkt alanı oluşur, çünkü ASA'nın dallarında da kan akımı tıkanabilir (95). Son olarak istenmeden gelişen erken reperfüzyonda infarkt hacminde değişikliğe yol açabilir (96). Önemli olan tutarlı ve standardize edilmiş cerrahi uygulamalarla tekrarlanabilir lezyon oluşturmaktır.

Intraluminal sütür ile OSA oklüzyonu modelinde birkaç dezavantaj ve komplikasyon vardır. İlk olarak sütürün neden olduğu arteriyal rüptür ve SAK görülebilir. Bu komplikasyonun görülme sıklığı slikon kaplı olmayan sütürlerde daha sıktır (9). İkinci olarak iki saatten fazla süren iskemi sırasında spontan hipertermi görülür (97). Bu sütürün dokuyu delmesi sonucu hipotalamusta iskemik hasarla ilişkili olabilir. Son olarakta damarların iç yüzü sütür nedeniyle mekanik hasara uğrayabilir, bu reperfüzyon sonrası komplikasyona neden olabilir

2.6.2 Sonuçların Değerlendirilmesi

Sonuçların ölçülmesi tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir ve hem fonksiyonel cevabı hem de iskemik infarkt volümünü içermelidir (94). Infarkt volümü invivo görüntüleme teknikleri ve histopatolojik olarak değerlendirilebilir.

• Fonksiyonel Ölçümler

Fonksiyonel iyileşme inme hastalarını ilgilendiren ana noktadır. Nörolojik fonksiyon basit motor fonksiyon kontrolüyle değerlendirilebilir (99). Sensorimotor fonksiyonları değerlendirmek için daha komplike metodlar

gereklidir. Bunlar pençe atma testleri, yürüme odaklanma testleri, yürüme denge testlerini içerir.

- **Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri**

Manyetik rezonans (MR) kullanılarak iskemik hasarı değerlendirilebilir. Difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı yeni MR teknikleri kullanılarak iskemi erken dönemlerinden itibaren takip edilebilir (100).

- **Histopatolojik Değerlendirme**

Histopatolojik ölçümler 2,3,5-tryphenyltetrazolium chloride (TTC) boyama veya hemotoksilen eozin (HE) boyama ile yapılır. Lezyon volümü sıklıkla iskemik hasarın ciddiyetinin bir göstergesi olarak kullanılır. Lezyon volümü, kesit kalınlıklarıyla çoğaltılmış lezyon alanı olarak ölçülür, direkt (düzeltilmemiş) ve indirekt (düzeltilmiş) lezyon volümü şeklinde kaydedilir.

Direkt lezyon volümü koronal kesitlerde lezyon alanlarının toplam volümüyle elde edilir. İndirekt lezyon volümü ise, karşı hemisfer hacminden aynı taraf hemisferin etkilenmemiş volümünün çıkarılmasıyla bulunur. Bu iki method arasındaki fark beyin ödemi dışlamak ve düzeltilmiş lezyon volümünü bulmaktır (101). Bu şekilde beyin ödemi azaltan fakat beyin infarkt alanını azaltmayan yöntemlerin yanlış olumlu sonuçları dışlanabilir.

TTC boyama HE ile kıyaslandığında infarkt alanının tespitinde daha kolay uygulanır ve hızlı sonuç verir. Salinle hazırlanmış %2'lik TTC solüsyonları, 37°C'de ve 30 dakikada beyin kesitleriyle reaksiyon verir. TTC boyama mitokondrial enzim hasarını temel alır. TTC mitokondrial enzimler tarafından parçalanarak kırmızı renk oluşur ve dolayısıyla normal doku koyu kırmızı boyanırken, mitokondrial enzimlerin hasarlı olduğu iskemik doku boyanmaz ve beyaz kalır. Çalışmalar iskemi başlangıcından sonra 6–72 saat arasında TTC ile boyanmanın yeterli olduğunu göstermiştir ve infarkt volümünü göstermede TTC ile HE arasında iyi bir korelasyon vardır (102).

2.7. İskemik Beyin Hasarında Isı Etkileri

Hipotermi ilk kez ekstremite amputasyonlarında analjezi elde etmek için kullanıldı. Ardından lokal ve genel soğutma malignensilerin, kafa travmasının tedavisinde kullanılıp gözlemler not edildi. 34°C'de dizatri, altında retrograd amnezi, 27°C'de afazi ve 26°C'de pupil ışık yanıtında kayıp, sonrasında ise ani kalp yetmezliği ve ölüm görülmüştür.

Hipotermi, organ koruma amaçlı olarak dolaşımın kesintiye uğradığı kalp cerrahisi ameliyatlarında kullanılmıştır. Köpek çalışmalarında vücut ısı 35–25°C arasında her bir derece azaltılınca serebral kan akımı yaklaşık % 7 oranında ve oksijen tüketimi de buna orantılı olarak azalmıştır (103). Daha sonraki çalışmalarda ratlarda 37–22°C ısı aralığında oksijen kullanımının lineer olarak azaldığı ve 30°C'de normalin %65'i oranında olduğu gösterilmiştir (104).

Selektif beyin soğutmayı başarmak için ilk yapılan çalışmalar karotis arter perfüzyonun soğutulmasını içeriyordu ve beyin cerrahisi sırasında uygulanmaktaydı. Bununla birlikte mortalitesi yüksek bir uygulama yöntemiydi.

2.7.1 Global Serebral İskemide Hipotermik Nöroproteksiyon

Deneysel gözlemler ışığında; beyin ısında sağlanan azalmaların, iskekiye karşı nöronları koruyabileceğine dair kanıtlar vardır.

• İskemi Sırasında Uygulanan Hipotermi

Global serebral iskekiye sağlanan tavşanlarda, tolere edilebilen iskekiye sırasında sıcaklık 25°C'ye azaltıldığında tamamen fonksiyonel ve patolojik iyileşme görüldü. Diğer deneysel çalışmalarda ılımlı ısı azaltılmasında nöron koruyucu etkisi gösterilmiştir. Bu dönemlerde direkt beyin ısı ölçümü yapılmıyor, yalnız rektal ısının ölçümü yeterli görülüyordu. Bu doğru bir yaklaşım olmayabilir. Bu nedenle rektal ıııdan bağımsız olarak beyin ısının monitorize edildiği kontrol çalışmaları yapılmış ve böylece küçük beyin ısı farklarının, iskemik nöropatolojiye etkisi araştırılmıştır. Bir çalışmada; 20 dakika global serebral iskekiye uygulanan ratlarda, rektal ısının 37°C'de kontrolüne

rağmen, iskemi sırasında beyin ısısında 0,5°C / dakika azalma gözlenmiştir. Beyin ısısı iskemi sırasında bilinçli olarak 33, 34, 36 veya 39°C'de ayarlanmış ve 3 günlük yaşam sonrası histopatolojik incelemeler yapılmıştır. 36°C'lik grupta dorsolateral, santral striatumda önemli iskemik hücre değişiklikleri ve hipokampusun CA1 sektöründe piramidal nöronların kaybı belirgin bulunmuştur. Tersine 33, 34°C'lik gruplarda hem hipokampus hem de striatumda ki hasarda azalma saptanmıştır (105). Bu çalışma intraiskemik beyin ısısında ki 2°C'lik düşmenin bile nöroprotektif etkisinin olduğunu göstermiştir.

Hipotermik nöroproteksiyonun mekanizmaları nörotransmitter salınımındaki, serbest radikal ve intraselüler mediatörlerin aktivitesindeki değişikliklere bağlı olabilir. İskemi sırasında ekstrasellüler aralığa birçok nörotransmitter salınır. Nörotransmitterlerin sentezi, salınımı ve geri alınımı düşük sıcaklıklarda inhibe olabilir (81, 106). Eksitator nörotransmitter olan glutamat salınımı intraiskemik hipotermi ile deprese olur. Yirmi dakikalık global serebral iskemi sırasında yedi kat artan ekstrasellüler striatal glutamat seviyeleri daha düşük ısılarda azalır ve dopamin salınımında %60 oranında baskılanır (106, 107). Birçok çalışmada iskemik beyin hasarının patogeneğinde glutamat eksitotoksitesisi gösterilmiştir, dolayısıyla intra iskemik hipotermi ile nörotransmitter salınımının azaltılması nöroproteksiyon sağlayabilir. Serebral iskemi sırasında hipotermi hemen daima hidroksil radikallerini baskılar (82). Hipotermi, fokal iskemik rat korteksinde nitrik oksit sentaz aktivitesindeki artışı yok eder ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini süprese eder (108). Bu veriler hipotermik nöroproteksiyonun bir mekanizmasının da serbest radikal aktivitesinin baskılanması olduğunu destekler.

Hipotermi intraselüler bazı mediyatörleri üzerine etki ile nöroproteksiyon sağlayabilir. Intraselüler kalsiyum sinyallerinin nakledilmesinde görevli olan kalsiyum/kalmodülin bağımlı protein kinaz iskemi sırasında kalıcı olarak inaktive olur, orta derecede hipotermi (32°C) tarafından bu inaktivasyon önlenir (109). Nörotransmitter salınımı ve gen ekspresyonunu regüle ettiği düşünülen önemli bir enzim aktivatörü olan protein kinaz C'nin, iskemide inhibisyonu gözlenir, hipotermi bu inhibisyonu da azaltır (110).

• İskemi Sonrası Uygulanan Hipotermi

En çok araştırılan ve yanıt bulunmaya çalışılan sorulardan birisi iskemik olay sonrası hipotermi uygulanmasında fayda olup olmadığıdır. Araştırmalarda iskemi sonrası yapılan hipotermik tedavinin, başlangıç süresinin, uygulama zamanının nöroproteksiyonda önemli olduğu saptanmıştır. Erken başlangıç ve uygulama süresi hipokampus CA1 nöronlarını koruyucu etkiye sahiptir. Fakat bu nöroproteksiyon daha uzun takiple değerlendirildiğinde etkisini yitirmektedir (111, 112, 113). Bazı çalışmalarda da iskemiye maruz kalınan sürenin, iskemi sonrasında uygulan hipotermisinin koruyuculuğunu olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Tüm bulgular analiz edildiğinde çıkan sonuç, iskemi sonrası hipotermi uygulanmasıyla nöronal hasar gecikir ancak bu koruyuculuk uzun dönemde kalıcı değildir. Tedavinin etkinliği başlangıçtaki gecikmeye ve tedavi süresine göre değişmektedir.

2.7.2 Fokal Serebral İskemide Hipotermik Nöroproteksiyon

Hipotermiye bağlı nöroproteksiyon global serebral iskemi modellerinde yaygın olarak çalışılmakla birlikte, FSI modellerinde az sayıda çalışma yapılmıştır. İskemik penumbranın bozulması ve fokal infarktın gelişimine katkıda bulunan önemli bir mekanizmada, tekrarlayan kortikal depolarizasyon dalgalarıdır. İntra iskemik hipotermi (30°C) bu depolarizasyonları baskılar ve infarkt volümünü azaltır (80). Az sayıda çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, fokal iskemide hipotermisinin teropatik etkisi geçici oklüzyonda kalıcıdan belirgindir ve teropatik cevabın oluşumunu soğutmanın başlangıç zamanı, yoğunluğu ve süresi etkilemektedir (114, 115)

işaretlendi. Arteriotomi sırasında İKA'den ters akım nedeniyle ortaya çıkacak kanamanın önlenmesi için İKA ipek sütürle askıya alındı, ardından daha önce 3-0 ipek sütürle işaretlenmiş olan alandan KKA insizyonu yapıldı. OSA oklüzyonu oluşturmada kullanılacak olan 40 mm uzunluğundaki 3-0 monofilament naylon sütür (Ethilon, Ethicon) insizyon alanından KKA içine yerleştirildi ve İKA'e doğru itildi. Naylon sütür damar içinde yerleştikten sonra daha önce işaret için konulan 3-0 ipek sütür tek bir düğümle, arteriotomi alanından kanamayı önleyecek fakat naylon sütürün itilmesine izin verecek şekilde bağlandı. Daha önce kanamayı önlemek için askıya alınan İKA serbestleştirildi ve damar içindeki naylon sütür itilerek İKA'e, oradan da kafa içine ilerletildi. Naylon sütür, damar içindeki uç kısımdan bifurkasyona olan mesafe 17-22 mm olacak şekilde, hafif bir dirençle karşılaşıncaya kadar ilerletildi ve bu mesafede bırakıldı. Bu dirençle karşılaşıldığında sütür ucu ASA orjinindedir ve OSA kan akımını bloke etmiştir. Bu andan itibaren FSİ başlamış kabul edildi ve 90 dakika boyunca sütür aynı lokalizasyonda bırakıldı. Doksan dakikalık sürenin sonunda sütür tekrar geri çekilerek rekanalizasyon sağlandı ve İKA'den ters akım görülerek teyid edildi. Biz silikon kaplı sütür kullanmadık. Slikon kaplı sütürle daha geniş bir iskemi alanı elde edilir ve SAK riski azdır. Bununla birlikte rekanalizasyonda zorluğu vardır, sıyrılan slikon parçaları tam bir reperfüzyon oluşmasını engeller. Teropatik yaklaşımda fiziksel bariyer oluşturur ve yeni embolilere neden olabilir. Tüm bunlar göze alındığında geçici FSİ'de slikon kaplı sütür kullanılması çok uygun gözükmediği gibi, bizim tedavi uygulama tekniğimize ek zorluklar getirmekteydi. Bu nedenlerle biz çıplak, ucu ısı ile küntleştirilmiş naylon sütür kullanmayı tercih ettik.

Tüm ratlarda, cerrahi öncesinde sağ femoral arterden kanülasyonla (Braun Introcan-W 24G) sürekli arteriyel basınç monitorizasyonu (Astro-med. Inc Grass Instrument division) yapıldı. Bu şekilde cerrahi ve tedavi uygulandığı sırada arteriyel basınçlar kaydedildi (polyVIEW Reviewer). Kanülasyon alanından elde edilen arteriyel kanla, FSİ gerçekleştirildiği anda ve iskeminin birinci saatinde arteriyel kan gazları çalışıldı (Nova Biomedical. Stat profile M). Aynı örneklerden, kan gazları çalışıldığı sırada hematokrit, kan glukoz ve elektrolit düzeyleride bakılıp kaydedildi.

hemisferin tercih edilme nedeni, infarkt fizyopatolojisi ve inflamatuvar yanıtta olabilecek değişikliklerin önüne geçebilmektir.

3.3 Tedavi Protokolü

Damar içindeki naylon sütür geri çıkarıldıktan sonra kontrol grubunda (I. Grup) İKA'de bağlanıp (3-0 ipek) hemostaz sağlandı. Diğer gruplarda ise sütürün geri çıkarılmasını takiben aynı insizyon yerinden branül (Braun Introcan-W 24G) yerleştirilip İKA'ye doğru ilerletildi. Hava embolisine engel olmak için branülün ters akımla, kanla dolması beklendikten sonra, FSİ'nin uygulandığı karotis sisteme, gruplara göre sırasıyla 15°C (II. Grup), 23°C (III. Grup) ve 37°C (IV. Grup) ısıdaki serum fizyolojik, 2 ml/dakika hızla, toplam 6 ml olmak üzere enjekte edildi. Enjeksiyon sonrası branül geri çıkarıldı ve İKA bağlanarak hemostaz sağlandı.

3.4 Nörolojik Değerlendirme

Nörolojik değerlendirme Mezieres SA ve arkadaşlarının geliştirdiği muayene skalasına göre FSİ başlangıcından sonraki 24. saatte yapıldı. Diğer çalışmalarda bu skalanın infarkt boyutuyla korelasyonu gösterilmiştir (116). Nörolojik dercelendirme skalası tablo 3.4'de özetlenmiştir.

Tablo 3.4 Nörolojik durum derecelendirme skalası

Nörolojik muayene bulgusu	Nörolojik skor
Defisit yok	0
Ön bacağı uzatmada yetersizlik	1
Ön bacağın çekmeye direncinin azalması	2
Kuyruktan çekmeye yanıt olarak sola dönme	3
Spontan dönme	4
Ölüm	5

3.5 İnfarkt Hacmi

Operasyondan sonrası 24. saatte nörolojik değerlendirme yapıldı. Ardından tüm ratlar yüksek dozda kloral hidrat çözeltisi ile uyutulup, dekapite edildi. Beyinleri hızla çıkarılıp yarım saat derin dondurucuda bekletildi. Dondurucudan çıkarılan beyinler koronal düzlemde, önden arkaya doğru 2 mm kalınlığında olacak şekilde, 6 kesite ayrıldı. Alınan kesitler, her birinin caudal yüzü alta gelecek şekilde, serum fizyolojikle hazırlanan %2'lik TTC (Sigma) solüsyonunun bulunduğu petri kabına alındı. Su banyosu içinde, 37°C'de, 30 dakika boyunca bekletildi. Boyama işlemi sonrasında kesitler %10'luk formalin solüsyonu (Merck) ile fiksede edildi. Formalin solüsyonunda 24 saat bekletilen kesitler, bir cetvelle aynı düzleme yerleştirilerek fotoğrafları çekildi (Nikon Coolpix 995). Fotoğraflardan bazı örnekler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3.5). Bu fotoğraflar kişisel bilgisayara yüklendikten sonra bir görüntü analiz programı kullanılarak (UTHSCSA Image Tool, Version 3.00) analiz edildi. Analiz sırasında her bir kesit için sağ, sol hemisfer alanları, infarkt alanı, kortikal ve subkortikal infarkt alan değerleri hesaplandı. Aşağıdaki formül kullanılarak düzeltilmiş infarkt alanları bulundu

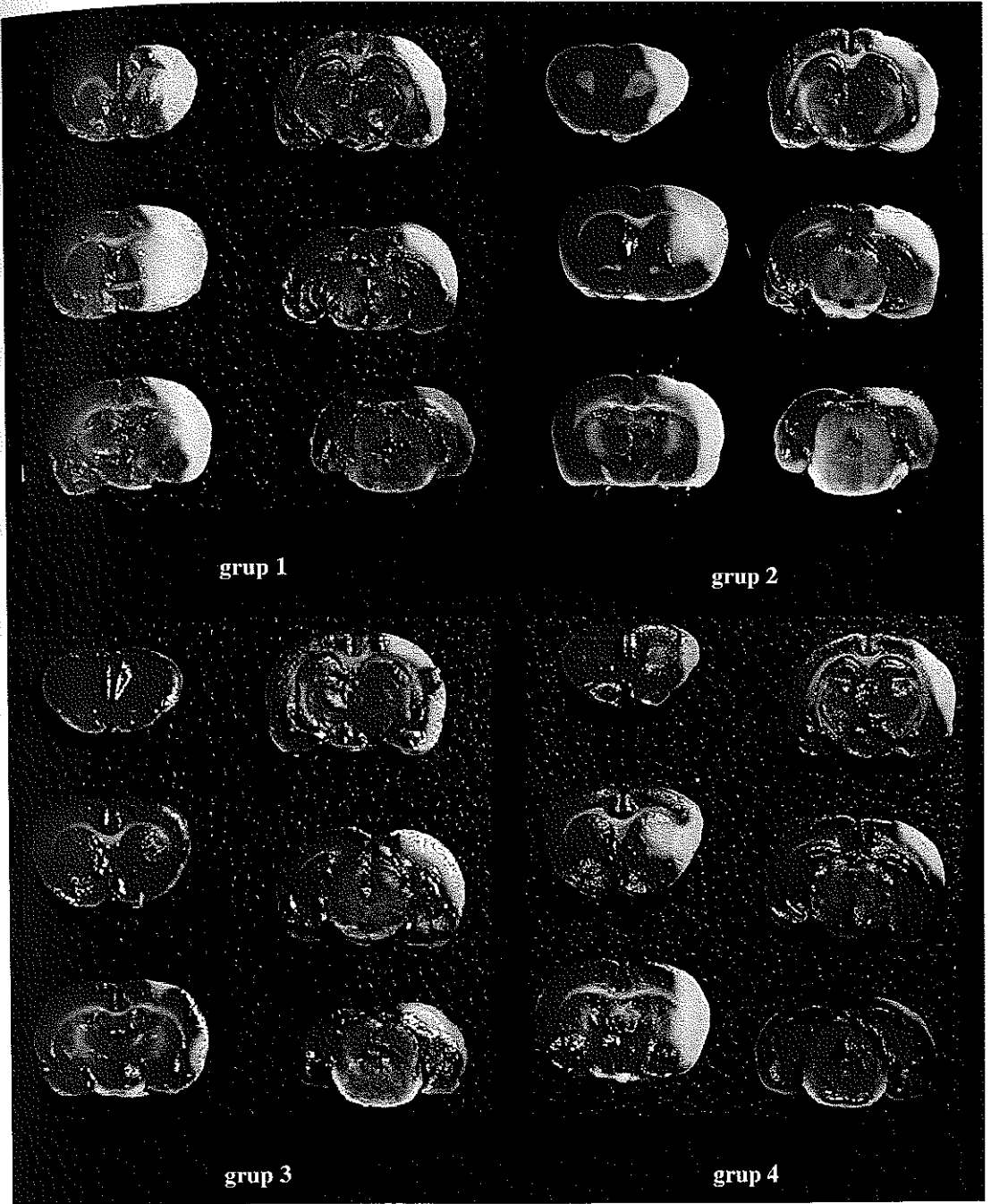
Düzeltilmiş infarkt alanı = sol hemisfer alanı - (sağ hemisfer alanı - infarkt alanı)

Alan değerleri kesit kalınlığı ile çarpılarak hacimler bulundu ve her kesit için hesaplanan hacimler toplanarak toplam hacim değerleri elde edildi.

3.6 Verilerin Değerlendirilmesi

Elde edilen verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis test kullanıldı. Post-Hoc Mann-Witney-U test kullanılarak farkın hangi gruplardan kaynaklandığı incelendi. Tüm testlerde $p < 0,05$ anlamlı değer olarak kabul edildi.

Grup II (15°C salin infüzyon grubu) bulgulara tartışılacağı üzere analizden çıkarıldı ve tüm analizler grup I, III, IV den elde edilen veriler üzerinden gerçekleştirildi.



Şekil 3.5 Kesitlerden çekilen fotoğraflara, her grup için birer örnek.

4. BULGULAR

Grup II'de (15°C infüzyonu) çalışılan ilk dört ratta erken ölüm görüldü. İkisi işlem sonrası anestezi etkisi geçip bilinç açılmaya başlarken, epileptik nöbetler geçimeye başladılar ve bilinçleri düzelmeden nöbet geçirerek 6. ve 12 saatte öldüler. Diğer ikisinde benzer tarzda nöbeti oldu, fakat şiddeti ve süresi daha az olup arada bilincin açık olduğu dönemler mevcuttu. Bu ratların ölüm saatleri net belirlenememekle birlikte 24 saatte ölü olarak bulundular. Hepsinin beyinleri çıkartılarak incelendi ve tümünde OSA arter sulama alanında infarkt dışında bulgu yoktu. Dört rattada benzer şekilde nöbetler ve erken ölüm olması kötü sonuç olarak değerlendirildi. Çalışma bu grup için sonlandırıldı ve denek sayısındaki azlık nedeniyle grup değerlendirilmeden çıkarıldı.

Vücut ağırlığı ortalamaları yapılan işlem öncesi sırasıyla; grup I'de 288 gr, grup III'de 276 gr ve grup IV'de 282 gram bulundu. Gruplar arasında cerrahi işlem öncesi tartıda anlamlı farklılık yoktu ($p=0,443$). Deney sonrasında, dekapitasyon öncesi ağırlık ortalamaları ise grup I 285 gr, grup III 270 gr ve grup IV 276 gr olarak bulundu ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,203$). Tüm gruplarda deney öncesi ve sonrasındaki ağırlık azalması benzer şekildeydi.

İnfarkt başlangıcında ve birinci saatin sonunda alınan arteriyel kandan çalışılan, pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3 ve hematokrit (Htc) değerlerinin ortalamaları hesaplandı. Gruplar arasında hem başlangıç, hem de birinci saat değerleri arasında istatistiksel fark yoktu. Ortalama değerleri ve istatistik sonuçları tablo 4 1' de özetlenmiştir.

Tablo 4. 1 Her grup için, 1 ve 60. dakikalardaki kan gazı çalışmasından elde edilen değerler

			GRUPLAR					
			I (n=7)		III (n=7)		IV (n=7)	
Kan gazları	1. dakika	60. dakika	1. dakika	60. dakika	1. dakika	60. dakika	1. dakika p	60. dakika p
pH	7,39± 0,04	7,39± 0,04	7,38± 0,03	7,36± 0,02	7,38± 0,03	7,35± 0,05	0,783	0,148
pO ₂ mmHg	89,62± 9,67	91,88± 10,12	94,5± 7,72	96,32± 8,73	100,4± 14,31	99,08± 15,61	0,427	0,647
pCO ₂ mmHg	34,27± 5,15	37,82± 6,08	36,71± 5,09	38,55± 3,79	38,48± 4,37	40,77± 5,77	0,320	0,514
HCO ₃ mmol/L	21,41± 3,90	22,54± 4,26	22,65± 2,89	22,7± 3,01	22,21± 3,01	23,71± 4,33	0,341	0,418
Htc %	40,14± 3,53	39± 4,16	39,42± 2,14	39,71± 1,88	39,57± 2,37	39,14± 1,86	0,515	0,812

*Ortalama değerler standart sapma ile verilmiştir Veriler Kruskal-Wallis test ile değerlendirildi p<0,050 anlamlı fark olarak kabul edildi Gruplar arası fark yoktu.

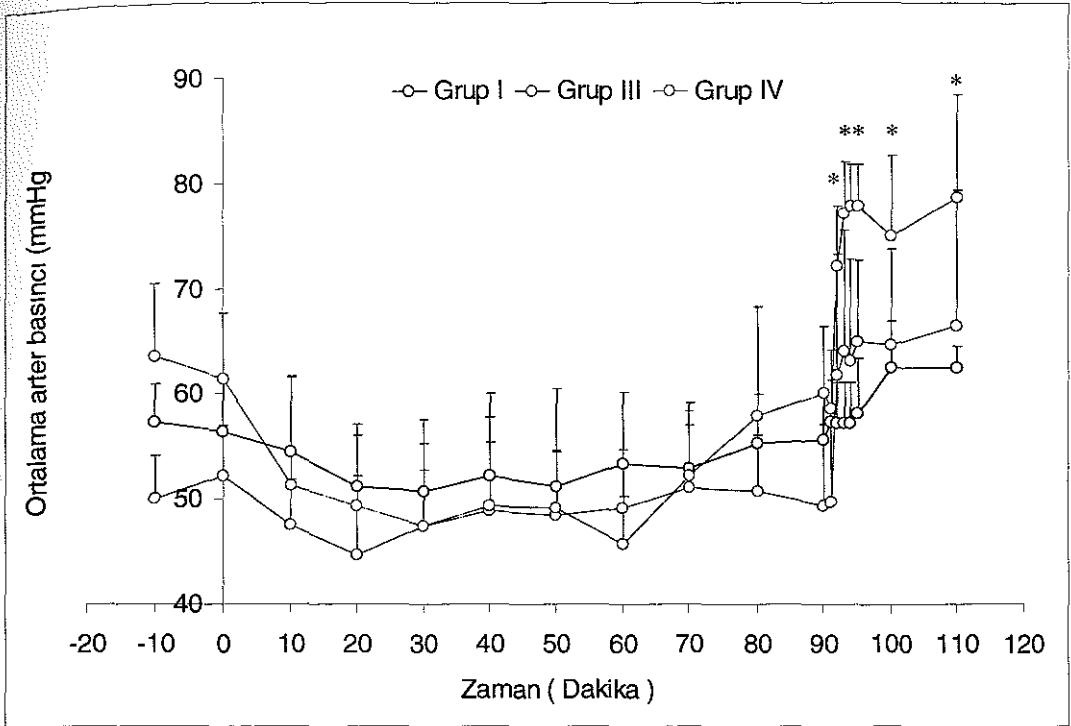
Tüm gruplarda cerrahi öncesinde başlayan, oklüzyonun devam ettiği sürece her 10 dakikada bir, salin infüzyonu sırasında dakikalık ve infüzyon sonrası 5 ve 10 dakikalarda ölçülen ortalama arter basınçları karşılaştırıldı. Oklüzyon öncesi ve süresinde ortalama arter basınçları arasında fark yoktu. Bununla birlikte gruplar arasında, salin infüzyonu ile başlayan ve infüzyon sonrası 10 dakikada ölçüm işlemi sonlanana kadar devam eden arteriyel basınç farkı bulundu. Salin infüzyonu 1. dakika p=0,004, 2. dakika p=0,001, 3. dakika p=0,0007. Post hoc analiz yapıldığında 1 dakikadaki fark, grup IV'ün I ve III'e göre farkından kaynaklanıyordu. Ortalama arter basıncı grup IV'de, I (infüzyon yapılmayan grup) ve III (23°C' lik grup)'e göre daha fazla artış gösterdi. I ve III gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu durum, infüzyonun 2 ve 3 dakikasında I ve III grup arasında fark eğilimi (I ve III 2. dakika p=0,079, 3. dakika p=0,061) görülmesi dışında son ölçüme kadar aynen devam etti. Arter

basınçlarının aritmetik ortalamaları ve gruplar arası karşılaştırma istatistik bilgileri tablo 4.2’de özetlenmiştir. Yine arter basınçları ortalamaları ve standart sapma değerlerinin zaman içindeki değişimi şekil 4.1’deki grafikte gösterilmiştir.

Tablo 4. 2 Ortalama arter basınçları ve istatistiksel analizi

Ortalama arter basıncı	GRUPLAR			P	Post-Hoc
	I (n=7) mmHg	III (n=7) mmHg	IV (n=7) mmHg		
İnfarkt öncesi	57±3	51±4	62±6	0,152	I=III=IV
İnfarkt	56±4	52±4	61±6	0,224	I=III=IV
10. dakika	54±7	47±4	51±10	0,206	I=III=IV
20. dakika	51±5	44±7	49±6	0,232	I=III=IV
30. dakika	50±6	47±5	47±7	0,481	I=III=IV
40. dakika	52±7	48±8	49±6	0,542	I=III=IV
50. dakika	51±9	48±6	49±5	0,838	I=III=IV
60. dakika	53±6	49±5	45±4	0,088	I=III=IV
70. dakika	52±6	51±7	52±4	0,738	I=III=IV
80. dakika	55±4	50±5	57±10	0,130	I=III=IV
90. dakika	55±4	59±7	60±6	0,125	I=III=IV
Rekanalizasyon	57±3	53±7	58±5	0,078	I=III=IV
Salin infüzyonu					
1. dakika (III, IV. gruplar)	57±3	61±11	72±5	0,004	I<IV, III<IV, I=III
2. dakika	57±3	64±11	77±4	0,001	I<IV, III<IV, I≤II
3. dakika	57±3	63±9	77±3	0,0007	I<IV, III<IV, I≤II
İnfüzyon sonrası	58±5	65±7	77±3	0,0008	I<IV, III<IV, I≤II
5. dakika	62±4	64±9	75±7	0,020	I<IV, III<IV, I=III
10. dakika	62±2	66±12	78±9	0,043	I<IV, III<IV, I=III

Ortalama arter basınç değerleri standart sapma ile verilmiştir. Veriler Kruskal-Wallis test ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar Post Hoc testle analiz edildi. $p<0,050$ anlamlı fark olarak kabul edilip ‘<’ ile 0,050-0,750 fark eğilimi olarak kabul edilip ‘≤’ ile 0,750 den büyük değerlerde fark olmadığı kabul edilip ‘=’ işareti ile gösterilmiştir.

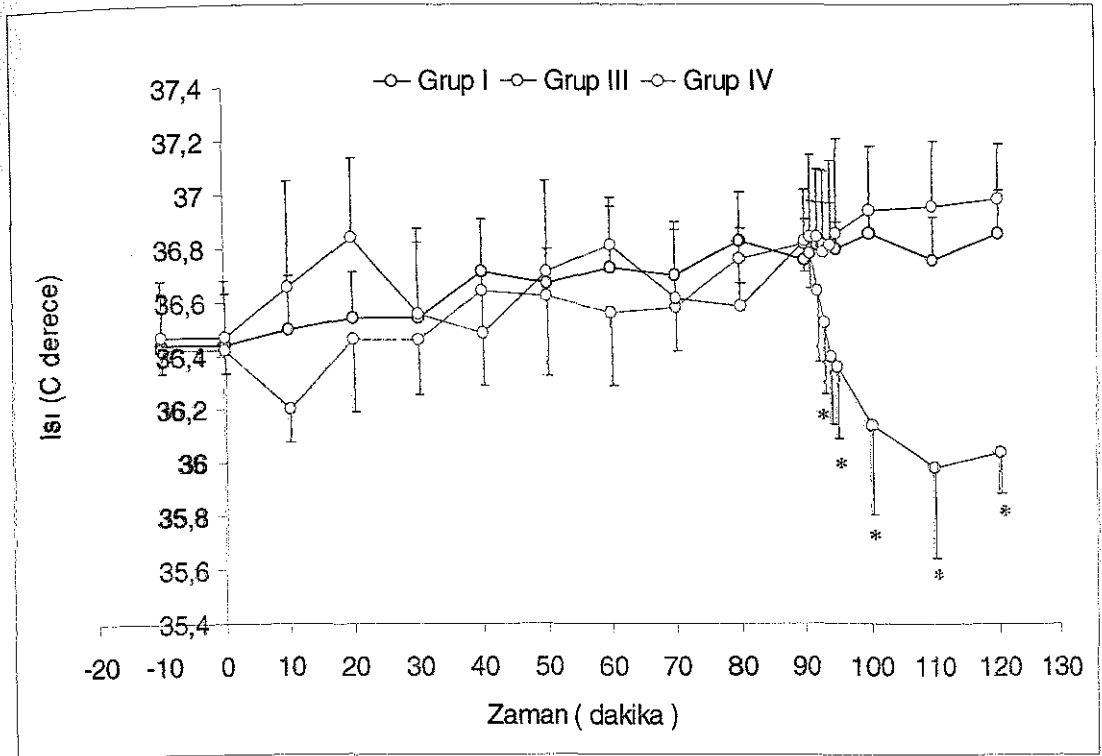


Şekil 4 1 Grupların ortalama arter basınçları ve standart sapmalarının zamana göre değişimlerini gösteren grafik.

*İnfüzyon sonrası basınç artışları dikkatî çekiyor, IV gruptaki artış I ve III'e oranla daha fazla ve istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,050$)

Tüm gruplarda cerrahi öncesinde başlayan, oklüzyonun devam ettiği sürece her 10 dakikada bir, salin infüzyonu sırasında dakikalık ve infüzyon sonrası 5, 10. ve 20. dakikalarda rektal proba ölçülen vücut ısıları karşılaştırıldı. Oklüzyon öncesi gruplar arasında fark yokken, oklüzyonun 10 ve 20. dakikasında fark bulundu (10. dakika $p = 0,005$, 20 dakika $p = 0,013$). Post hoc değerlendirme ile 10. dakikadaki farkın grup III, 20. dakikadaki farkın grup IV'den kaynaklandığı saptandı. İlk dakikalardaki bu fark ilerleyen oklüzyon süresince izlenmedi. Salin infüzyonu sonrasında 2. dakikada vücut ısılarında fark eğilimi ($p = 0,071$) varken, 3. dakikada başlayan ve infüzyonun sonlanmasından sonraki 20. dakikaya kadar devam eden, gruplar arasında anlamlı ısı farkı saptandı (İnfüzyon sonrası 3. dakika $p = 0,016$, 5-20. dakikalarda $p = 0,001$). Post hoc değerlendirmede 3. dakikadaki fark, III. grubun I ve IV. gruplara göre farkından kaynaklanıyordu (III vs I $p = 0,008$, III vs IV $p = 0,023$). I ve IV. grup arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Bu durum infüzyon sonrası işlemin sonlandığı 20.

dakikaya kadar aynen devam etti. İnfüzyonun 3. dakikasından başlayan ve işlem sonuna kadar devam eden gruplar arası ısı farkı III gruptaki vücut ısısı düşüşünden kaynaklandı ve III. grup diğerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde soğutulmuş oldu. Vücut ısısı ortalamaları ve istatistiksel değerlendirmeler tablo 4.3'de özetlenmiştir. Bulunan ortalama vücut ısı değerlerinin zamansal değişimi şekil 4.2'de grafik üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 4 2 Grupların ortalama rektal ısı değerleri ve standart sapmalarının zamana göre değişimlerini gösteren grafik.

*İnfüzyon sonrası III gruptaki ısı düşüşü dikkat çekmektedir ve infüzyonun 3. dakikasından itibaren izlem sonuna kadar düşüş istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0,050$)

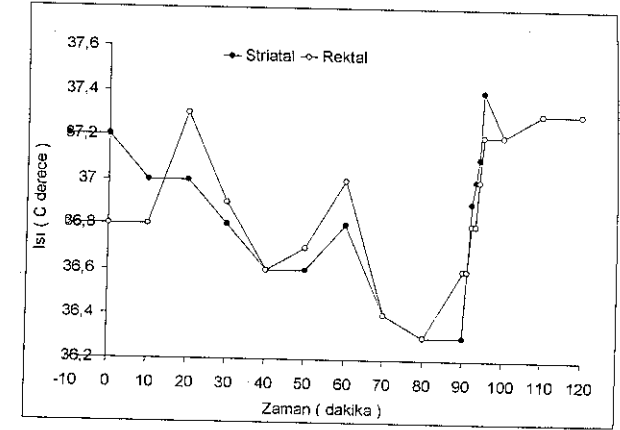
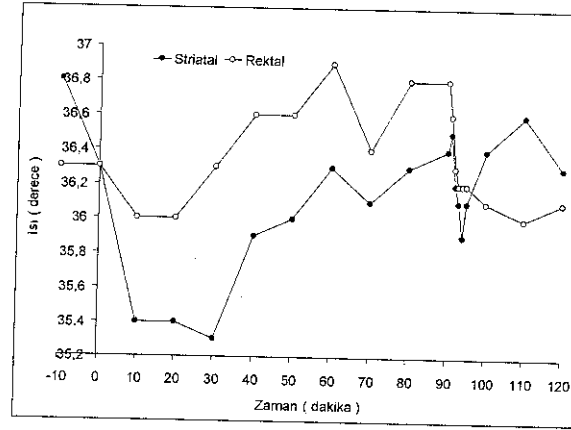
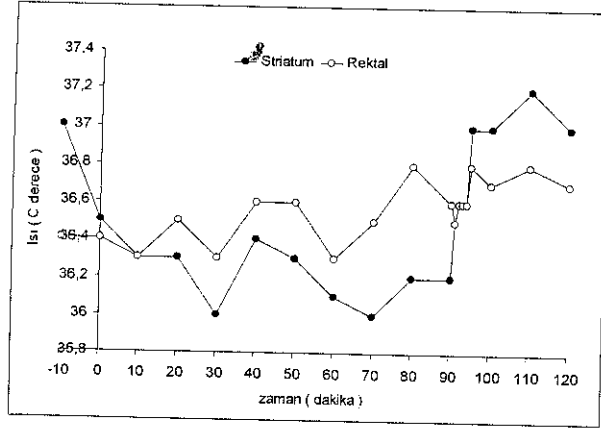
Tablo 4.3 Ortalama rektal ısı değerleri ve istatistiksel değerlendirilme

Rektal ısı	GRUPLAR			P	Post-Hoc
	I (n=7) °C	III (n=7) °C	IV (n=7) °C		
İnfarkt öncesi	36,4 ±0,1	36,4±0,0	36,4±0,2	0,963	I=III=IV
İnfarkt	36,4 ±0,1	36,4±0,0	36,4±0,2	0,963	I=III=IV
10. dakika	36,5±0,2	36,2±0,1	36,6±0,3	0,005	I<III, III<IV, I=IV
20. dakika	36,5±0,1	36,4±0,2	36,8±0,2	0,013	I<IV, III<IV, I=III
30. dakika	36,5±0,3	36,4±0,2	36,5±0,2	0,762	I=III=IV
40. dakika	36,7±0,1	36,6±0,3	36,4±0,2	0,190	I=III=IV
50. dakika	36,6±0,1	36,6±0,2	36,7±0,3	0,702	I=III=IV
60. dakika	36,7±0,2	36,5±0,2	36,8±0,1	0,374	I=III=IV
70. dakika	36,7±0,2	36,5±0,1	36,6±0,2	0,384	I=III=IV
80. dakika	36,8±0,1	36,7±0,0	36,5±0,2	0,162	I=III=IV
90. dakika	36,7±0,1	36,8±0,1	36,8±0,1	0,651	I=III=IV
Rekanalizasyon	36,8±0,1	36,7±0,1	36,8±0,3	0,905	I=III=IV
Salin infüzyonu					
1. dakika (III, IV. gruplar)	36,8±0,1	36,6±0,2	36,8±0,2	0,192	I=III=IV
2. dakika	36,8±0,1	36,5±0,2	36,7±0,3	0,071	I<III, I=IV, III ≤V
3. dakika	36,8±0,1	36,4±0,2	36,8±0,3	0,016	I<III, III<IV, I=III
İnfüzyon sonrası	36,8±0,1	36,3±0,2	36,8±0,3	0,012	I<III, III<IV, I=III
5. dakika	36,8±0,0	36,1±0,3	36,9±0,2	0,001	I<III, III<IV, I=III
10. dakika	36,7±0,1	35,9±0,3	36,9±0,2	0,001	I<III, III<IV, I=III
20. dakika	36,8±0,1	36,0±0,1	36,9±0,2	0,001	I<III, III<IV, I=III

Ortalama rektal ısı değerleri standart sapma ile verilmiştir. Veriler Kruskal-Wallis test ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar Post Hoc testle analiz edildi. $p < 0,050$ anlamlı fark olarak kabul edilip ' $<$ ' ile 0,050-0,750 fark eyilimi olarak kabul edilip ' $\leq$ ' ile 0,750 den büyük değerlerde fark olmadığı kabul edilip ' $=$ ' işareti ile gösterilmiştir.

Her gruptan iki hayvandan elde edilen striatal ısı değerleri denek sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel değerlendirmeye alınmadı. Oklüzyon öncesi striatal ısı değerleri, rektal proba ölçülen değerden ortalama 0,6°C daha yüksek ölçüldü. Bu yükseklik oklüzyonun yaklaşık 10. dakikasında ortadan kalkarken, 20. dakikadan itibaren striatal ısı değerleri rektal değerlere göre daha düşük derecelerde kaydedildi. Rekanalizasyona kadar bu şekilde devam eden ısı farkı oklüzyon ortadan kaldırıldıktan sonra eşitlendi (Şekil 4.3 a,b,c). Bundan sonra infüzyon yapılmayan birinci grupta, striatal ısı artarak 5. dakikada tekrar oklüzyon öncesi farkı yakaladı ve kayıt sonlandırılana kadar korudu (Şekil 4.3 a). III grupta 23°C'lik infüzyonla birlikte striatal ölçümlerde daha fazla olmak üzere ısılarda düşüş gözlemlendi. Infüzyon sonlandırıldıktan sonra striatal ölçümlerde 5. dakikadan başlayan ve sonraki ölçümlerde devam eden ısı artışı oldu ve rektal ölçümlerle oklüzyon öncesi farkı yakaladı (Şekil 4.3 b). Bununla birlikte rektal ısıda infüzyonla sağlanan düşme devam etti ve hem striatal ısı hem de rektal ısı I. gruptaki değerlere göre düşük seyretti. IV. grupta 37°C'lik infüzyonla birlikte hem striatal hem de rektal ısı ölçümlerinde artış gözlemlendi ve infüzyon sonrası sabit bir seyir gösterdi (Şekil 4.3 c). Her gruptan striatal ısı ölçümü yapılan birer örneğin değerlerinin zamansal değişimi ve rektal ısı ölçümleri ile birlikte şekil 4.3 a,b,c'deki grafiklerde gösterilmiştir.

İnfarkt hacimleri düzeltilmiş ve düzeltilmemiş olarak, her kesit için ve toplam olacak şekilde hesaplanıp ortalamaları alındı. Her kesit için ve toplam alanlar için elde edilen değerler gruplar arası fark açısından analiz edildi. Düzeltilmemiş infarkt hacimleri için ortalama değerler ve istatistik test sonuçları tablo 4.4'de, düzeltilmiş infarkt hacimleri için ortalama değerler ve istatistik test sonuçları tablo 4.5'de özetlenmiştir. Düzeltilmemiş infarkt hacimleri açısından gruplar karşılaştırıldığında kesit 2, 3, 4'deki infarkt hacimleri ve toplam infarkt hacminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Kesit 1 $p=0,044$, kesit 2 $p=0,004$, kesit 3 $p=0,021$ ve toplam infarkt $p=0,007$). Kesit 2'deki fark grup I'le III'ün farkından kaynaklanıyordu ve III'deki infarkt hacmi grup I'e göre küçük bulundu. Kesit 3 ve 4'deki fark grup I'in III ve IV'e göre farkından kaynaklanıyordu ve grup I'deki infarkt hacmi diğer iki gruptan anlamlı olarak büyüktü.



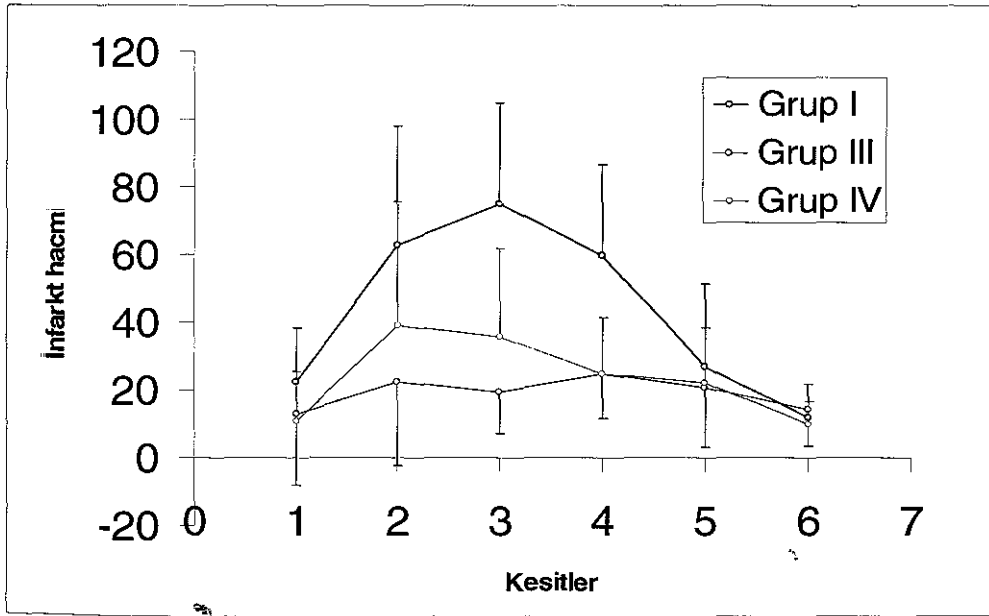
Şekil 4 3

a Grup I beş numaralı deneğin zaman, işlemlere göre rektal ve striatal ısı değişimlerini gösteren grafik. Oklüzyon sonrası striatal ısıda düşüş ve rekanalizasyonla tekrar yükselme görülüyor.

b Grup III 15 numaralı deneğin zaman, işlemlere göre rektal ve striatal ısı değişimlerini gösteren grafik.

c Grup IV 24 numaralı deneğin zaman, işlemlere göre rektal ve striatal ısı değişimlerini gösteren grafik.

Düzeltilmemiş toplam infarkt hacminin gruplar arasındaki farkı grup I'ın toplam hacminin diğer iki gruba göre büyük olmasından kaynaklandı. Grup III ile IV arasında düzeltilmemiş infarkt hacimleri arasında fark olmakla istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Düzeltilmiş infarkt hacimleri açısından gruplar karşılaştırıldığında düzeltilmemiştekine benzer şekilde kesit 2, 3, 4'deki infarkt alanları ve toplam infarkt hacminde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Kesit 1 $p=0,050$, kesit 2 $p=0,005$, kesit 3 $p=0,017$ ve toplam infarkt $p=0,012$). Kesit 2'deki fark grup I'la III'ün farkından kaynaklanıyordu, III'deki infarkt hacmi bire göre küçük bulundu. Bununla birlikte düzeltilmemişten farklı olarak grup I'la IV arasında fark eğilimi vardı ($p=0,084$). Kesit 3, 4 ve toplam düzeltilmiş infarkt hacimlerindeki fark grup I'ın III ve IV'e göre, farkından kaynaklanıyordu ve grup I'deki infarkt hacmi diğer iki gruptan anlamlı olarak büyüktü. Düzeltilmiş infarkt hacimleri açısından da düzeltilmemişte olduğu gibi grup III ve IV arasında fark olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Düzeltilmiş infarkt hacimlerinin kesitlere dağılımı gruplar açısından şekil 4.4'de gösterilmiştir. Hem düzeltilmiş hem de düzeltilmemiş infarkt hacimleri açısından farkın belirgin olduğu kesitler 2, 3, 4. kesitlerdi.



Şekil 4.4 Kesitlere göre düzeltilmiş infarkt hacimlerinin ortalama ve standart sapmaları.

Grup III ve IV'deki infarkt alanları grup I'e göre daha küçük. 2 ve 3. kesitte III ve IV. gruplar arasında fark görülmekle birlikte istatistiksel anlamı yok.

Tablo 4.4 Kesitlere göre ve toplam düzeltilmemiş infarkt hacimleri ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları.

Düzeltilmemiş infarkt hacmi	GRUPLAR			p	Post-Hoc
	I (n=7) mm ³	III (n=7) mm ³	IV (n=7) mm ³		
Kesit 1	33,86± 17,77	16,94± 10,91	15,39± 11,66	0,180	I=III, I=IV, III=IV
Kesit 2	75,37± 36,44	26,28± 18,48	51,43± 44,97	0,044	I < III, I=IV, III=IV
Kesit 3	85,83± 26,11	25,79± 16,65	45,04± 29,48	0,004	I<III, I<IV, III=IV
Kesit 4	65,70± 24,64	31,83± 14,66	32,64± 18,44	0,021	I<III, I<IV, III=IV
Kesit 5	36,14± 21,27	24,38± 17,86	32,21± 14,99	0,560	I=III, I=IV, III=IV
Kesit 6	18,34± 10,62	15,69± 12,13	15,90± 8,28	0,824	I=III, I=IV, III=IV
TOPLAM	315,26± 69,41	140,93± 39,80	192,63± 115,13	0,007	I<III, I<IV, III=IV

Ortalama hacim değerleri standart sapma ile verilmiştir. Veriler Kruskal-Wallis test ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar Post Hoc testle analiz edildi. $p < 0,050$ anlamlı fark olarak kabul edilip ' $<$ ' ile 0,050-0,750 fark eğilimi olarak kabul edilip ' $\leq$ ' ile 0,750 den büyük değerlerde fark olmadığı kabul edilip ' $=$ ' işareti ile gösterilmiştir.

Tablo 4.5 Kesitlere göre ve toplam düzeltilmiş infarkt hacimleri ortalamaları ve istatistiksel analiz sonuçları.

Düzeltilmiş infarkt hacmi	GRUPLAR			p	Post-Hoc
	I (n=7) mm ³	III (n=7) mm ³	IV (n=7) mm ³		
Kesit 1	22,36± 15,98	12,82± 20,89	10,87± 14,46	0,254	I=III, I=IV, III=IV
Kesit 2	62,76± 35,12	22,20± 24,60	39,11± 36,49	0,050	I < III, I ≤ IV, III=IV
Kesit 3	74,84± 29,83	19,43± 12,42	35,44± 26,35	0,005	I < III, I < IV, III=IV
Kesit 4	59,82± 26,54	24,68± 13,23	24,69± 16,77	0,017	I < III, I < IV, III=IV
Kesit 5	26,67± 24,65	20,80± 17,65	22,16± 16,28	0,891	I=III, I=IV, III=IV
Kesit 6	12,00± 9,83	14,19± 10,70	9,68± 7,09	0,681	I=III, I=IV, III=IV
TOPLAM	258,48± 74,68	114,15± 31,21	141,97± 88,92	0,012	I < III, I < IV, III=IV

Ortalama hacim değerleri standart sapma ile verilmiştir. Veriler Kruskal-Wallis test ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar Post Hoc testle analiz edildi. $p < 0,050$ anlamlı fark olarak kabul edilip ' $<$ ' ile 0,050-0,750 fark eğilimi olarak kabul edilip ' $\leq$ ' ile 0,750 den büyük değerlerde fark olmadığı kabul edilip ' $=$ ' işareti ile gösterilmiştir.

Kortikal ve subkortikal toplam infarkt hacimlerinin ortalamaları hesaplandı. Gruplar toplam kortikal ve subkortikal infarkt hacimleri açısından karşılaştırıldı. Toplam kortikal hacim için $p=0,038$, subkortikal hacim için $p=0,006$ olarak bulundu. Post-Hoc değerlendirmede toplam kortikal infarkt hacmi açısından, I'le III gruplar birbirinden farklı bulundu ($p=0,011$) ve I'le IV grup arasında da fark eğilimi vardı ($p=0,063$). Toplam infarkt hacimleri ortalamalarının gruplara göre dağılımı ve istatistiksel değerlendirme sonuçları tablo 4.6'da özetlenmiş ve şekil 4.5'de grafikte gösterilmiştir. III ile IV. grup arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Fark Grup I'deki toplam kortikal infarkt hacminin III. gruptakinden büyük olmasından kaynaklanıyordu. I ile IV grup arasında toplam kortikal infarkt hacimleri açısından benzer şekilde bir ilişki bulunamadı. Bu nedenle verilen serum fizyolojinin 23°C olması, 37°C olana göre

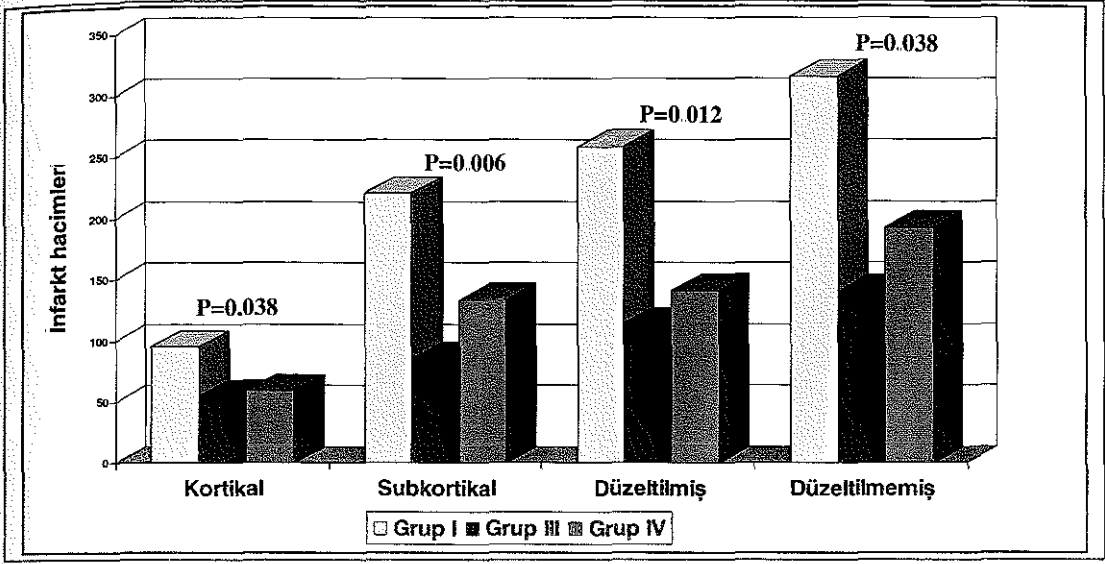
toplam kortikal infarkt hacmini daha etkili bir şekilde azaltmıştır. Toplam subkortikal hacimler açısından Post-Hoc değerlendirme yapıldığında fark, grup I'in III ve IV'e olan farkından kaynaklanıyordu ve grup III'le IV arasında fark yoktu. Fark grup I'deki toplam subkortikal infarkt hacimlerinin diğer gruplardan daha büyük olmasıdır.

24. Saatteki nörolojik muayeneden elde edilen skor açısından gruplar arasında fark bulundu ($p=0,010$). Bu fark III. grubun muayene bulgularının diğer iki gruba göre daha iyi olmasından kaynaklanıyordu. Grup IV'le I arasında muayene skoru açısından fark saptanmadı (Tablo 4.6). Bu nörolojik sonlanım açısından 23°C salin verilmesinin, 37°C saline göre daha iyi sonuç verdiğini göstermiştir.

Tablo 4.6 1 Toplam infarkt hacimlerinin ve nörolojik muayene skorlarının gruplara dağılımı ve istatistiksel değerlendirilmesi

		GRUPLAR			p	Post-Hoc
		I (n=7)	III (n=7)	IV (n=7)		
TOPLAM INFARKT HACİMLERİ	Kortikal mm ³	94,67± 21,94	55,72± 18,71	59,34± 34,78	0,038	I<III, I≤V, III=IV
	Subkortikal mm ³	220,58± 48,98	85,20± 26,17	133,29± 81,14	0,006	I<III, I<IV, III=IV
	Düzeltilmiş mm ³	258,48± 74,68	114,15± 31,21	141,97± 88,92	0,012	I<III, I<IV, III=IV
	Düzeltilmemiş mm ³	315,26± 69,41	140,93± 39,80	192,63± 115,13	0,007	I<III, I<IV, III=IV
NÖROLOJİK SKOR		3,7±0,4	2,2±0,7	3±0,8	0,010	I<III, I=IV, III=IV

Ortalama hacim değerleri standart sapma ile verilmiştir. Veriler Kruskal-Wallis test ile değerlendirildi. Gruplar arası farklılıklar Post Hoc testle analiz edildi. $p<0,050$ anlamlı fark olarak kabul edilip ' $<$ ' ile 0,050-0,750 fark eğilimi olarak kabul edilip ' $\leq$ ' ile 0,750 den büyük değerlerde fark olmadığı kabul edilip ' $=$ ' işareti ile gösterilmiştir.



Şekil 4.5 İnfarkt alanlarının gruplara dağılımını gösteren grafik

Bu çalışmada geçici FSI'de iskemik dallara salin infüzyonu ile infarkt hacimlerinde küçülme olduğunu gösterdik. 23 ile 37°C'lik infüzyon yapılan gruplar arasında ortalama infarkt hacimleri arasında fark olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nörolojik sonlanım açısından bakıldığında 23°C'lik grup diğer iki gruba göre daha iyi durumdadır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada; deneysel olarak oluşturulan geçici FSİ sonrası, iskemik dallara uygulanan salin tedavisi ile infarkt hacminde küçülme ve daha iyi bir nörolojik sonlanım sağladık. Daha düşük derecede (23°C) salin verilen grupta infarkt hacmindeki küçülme ve nörolojik durum 37°C'lik gruba göre daha iyiydi. Toplam düzeltilmiş infarkt hacminde, 37°C'lik grupta %46'lık bir azalma varken, 23°C'lik grupta %66'lık bir azalma sağlandı. Elde edilen bu bulgular literatürle benzerlik göstermektedir (117).

OSA oklüzyonu sonrası serebral infarkt alanında inflamasyonun olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir. Başlangıçta sitokinlerin salınımı iskemiye tetikler, inflamatuvar mediatörlerin artışı reperfüzyon sırasında kan kaynaklı inflamatuvar hücre adhezyon ve infiltrasyonunu katkıda bulunur. Sonuç olarak lökositler; iskemi sonrasında, reperfüzyon sırasında fiziksel olarak kapillerlerin tıkanması ve beyin parankimine geçtikten sonra sitotoksik ürünlerin salınımı ile beyin hasarını arttırmalar (7, 8, 9, 117, 118). İnfarkt alanındaki azalma hipotermi ve sıvı infüzyonunun yol açtığı inflamatuvar hücre, sitokinlerdeki dilüsyon ve mikrosirkulasyondaki düzelme ile ilgili olabilir. Çalışmamız özgül olarak nedeni belirlemekten ziyade tüm patofizyolojik sürecin bir sonucunu yansıtmaktadır.

Kesitlerin infarkt hacimleri tek tek karşılaştırıldığında, gruplar arasındaki anlamlı fark 2,3 ve 4.kesitteki infarkt hacminden kaynaklanmaktadır. Bunun nedeni OSA'in sulama alanının büyük bölümünü bu kesitlerin içermesidir.

Serebral iskemide iskemi sonrasında uygulanan hipotermimin nöroprotektif etkisi genel olarak global serebral iskemi modellerinde çalışılmıştır. Bir çalışmada normotermik ratlarda global iskemi sonrası 5. ve 30. dakikada başlayan hipotermimin nöropatolojiye etkisi araştırılmıştır. Olay sonrası 5. dakikada başlayan soğutma ile hipokampal CA1 nöronlarında %50 korunma saptandı. Oysa 30. dakikada başlayan hipotermide koruyuculuk bulunmadı (111). Başka bir çalışma da ise hipotermi uygulanan hayvanlar 3., 7. günlerde ve 2 ay sonra

incelendi. Uç gün yaşatılan hayvanların CA1 bölgesindeki nöronlarda anlamlı korunma görülürken, yedi gün yaşatılanlarda korunma azalmış ve iki ayın sonunda ise kaybolmuştur (112). Ayrıca iskemi sonrası hipotermi daha uzun dönemlerde uygulandığında (24 saat) CA1 nöronlarında %90 korunma ile sonuçlanmakta ve altı aylık takiplerde bile bu korunma %70 oranında devam etmektedir (113).

FSİ modellerinde selektif beyin ısını düşürmeye yönelik çalışmalar az sayıdadır. FSİ’de tüm vücuda uygulanan hipotermik tedavinin terapatik etkinliği iskeminin başlangıcında başlatılan ve birkaç saat devam eden geçici iskemi modellerinde gösterilmiştir (114). Kalıcı vasküler oklüzyon modelleri hipotermik nöroproteksiyona daha dirençlidir, fakat iskemi sonrası derin soğutmalı modellerde infarkt hacminde azalma bildirilmiştir (115). Bir çalışmada, proksimal OSA klips oklüzyonu ile geçici FSİ oluşturulan ratlarda, beyin ısı 30°C’ ye düşürüldü ve anlamlı nöroproteksiyon iki saatlik geçici iskemi uygulanan ratlarda saptandı. İskemi sırasında soğutma ile kortikal infarkt hacminde %70, striatal infarkt hacminde ise %50 azalma bulundu. (10). Bizim çalışmamızda hipotermi uygulanan grupta kortikal infarkt hacminde %42 küçülme saptandı ve bu istatikselsel olarak anlamlıydı. Normotermi grubunda ise kortikal infarkt hacminde %36’lık bir azalma bulundu, bu değer istatikselsel olarak anlamlı değildi ve fark eğilimi olarak kabul edildi ($p=0,063$). Subkortikal infarkt hacmi açısından bakıldığında her iki tedavi grubunda da, sıvı verilmeyen gruba göre anlamlı infarkt hacmi küçülmesi saptandı. Bu durum yukarıda bahsedilen çalışmadakine benzer şekilde, hipoterminin kortikal infarkt bölgesine nöroprotektif etkisinin, subkortikal alana göre daha fazla olduğunu destekler niteliktedir.

Rektal vücut ısı ölçümlerinde oklüzyon öncesi gruplar arasında fark yokken, oklüzyonun 10 ve 20. dakikasında fark bulundu. İlk dakikalardaki bu fark ilerleyen oklüzyon süresince izlenmedi. Bu durum invazif cerrahi işlemin yeni sonlandığı sırasındaki ısı ayarlanmasındaki güçlüğü bağli olabilir. Ayrıca elde edilen değerlerin birbirine yakın ve homojen olması, küçük farklılıkların ortaya çıkmasına neden olur. Oklüzyon sırasında kaydedilen diğer vücut ısı değerlerinin arasında farklılıklar olmaması ve ölçümlerin sık aralıklarla

tekrarlanması nedeniyle bu fark kabul edilebilir düzeydedir. Hipotermik salin infüzyonu uygulanan grupta, uygulama sonrasında rektal ısı kayıtlarında düşüş saptandı, fakat bu düşüş hiçbir zaman çalışmalarda kabul edilen orta dereceli hipotermi seviyesine ulaşmadı (En düşük ortalama rektal ısı infüzyon sonrası 10 dakikada $35,9 \pm 0,3$ °C'dür). Isıdaki azalma infüzyon sonrası 20 dakika da tekrar yükselme eğilimi gösterdi. Bu durum, düşük ısıdaki infüzyonun bitiminden sonra vücut ısısının tekrar regüle edilmeye başladığını düşündürür

Tüm gruplardan ikisi hayvanın, infarkt alanının karşı hemisferindeki striatumdan direkt olarak beyin ısı kayıtlarını aldı. Bulgular kısmında da belirtildiği üzere beyin ısı kayıtları infarkt öncesindeki dönemde, rektal ısıya göre ortalama 0,5°C yüksek ölçüldü. Fokal iskemi başlangıcını izleyen ilk dakikalarda rektal ısı ile aynı değere geldi, ardından rekanalizasyon oluşturulduğu döneme kadar bazı hayvanlarda rektal ısı ile aynı derecelerde seyrederken, genelinde rektal ısısında altında bir değerde seyretti. FSİ sırasında beyin ısı düşmesi ve rektal ısı ile arasındaki fark literatürdeki çalışmalarda benzer şekilde bulunmuştur (119). Beyin ısısının rektal ısıya göre yüksek ölçülmesi olağan bir durumdur. FSİ başlangıcından itibaren beyin ısıdaki düşüş ise; sütür ASA orijinine geldiğinde sağ sistem tamamen bloke olmakta ve buna ek olarak sağ hemisferin ASA tarafından sulanan kısmında sol karotid sistem beslemektedir. Bu birim hacim başına düşen kan miktarında azalmaya yol açar, akım bloke olduktan sonraki beyin ısıdaki düşüş bununla açıklanabilir. FSİ ile yapılan çalışmalarda infarkt sonrası hipertermiden bahsedilmekte ve bu durum hipotalamusun iskemik hasarı ile ilişkili bulunmuştur (120). Hipertermi infarkt sonrası ilk saatlerde görülür biyokimyasal ve inflamatuvar mekanizmalara bağlanılabilecekken, ısıdaki düşme dakikalar içinde olur ve olasılıkla mekanik nedenle, kan akımının azalmasına bağlıdır. Bunun objektif olarak ortaya konulması Laser Doppler Flowmetri (LDF) gibi kan akımını gösterebilecek araçların kullanılması ile test edilebilir (121). Salin verilmeyen kontrol grubundaki hayvanlarda ise rekanalizasyon sağlandıktan sonra, beyin ısısında yine ilk dakikalar içinde artış olmakta ve rektal ısı ile oklüzyon öncesi farkı yakalamaktadır. Tedavi gruplarında 23°C'lik grupta beyin ısısında artış olmadan tersine düşüş sağlanmakta, 37°C grupta ise kontrol grubundakine benzer bir gidiş gözlenmektedir. Bu durum rekanalizasyon

nedeniyle ortaya çıkan hipereminin yol açtığı beyin ısı artışının, hipotermik sıvı verilmesiyle önlenebilirliğini gösterir. Dolayısıyla hiperterminin yolaçaacağı nöronal hasar azaltılabilir. Biz, serebral dokunun hava ve yabancı cisimle teması nedeniyle ortaya çıkabilecek olan infarkt sürecindeki fizyopatolojik değişiklikler ve artan mortalite nedeniyle tüm deneklerde invaziv beyin ısı ölçümü yapmadık.

Sıvı tedavisi uygulanan her iki grupta da, uygulama esnasında ve uygulama sonrası ilk dakikalarda ortalama arter basıncında yükselme oldu. Fakat hipotermik sıvı verilen gruptaki yükselme, normotermik sıvı verilen gruba göre daha azdı ve sıvı verilmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı değildi. Infarkt hacminde en fazla küçülme bu grupta saptandı. Salin infüzyonu yapılan iki grup arasındaki ortalama arter basınçları arasındaki fark soğuk uygulamanın hipotansiyona yol açan etkisine bağlanabilir. Ortalama arter basıncının daha yüksek olduğu 37°C'lik grupta ise infarkt hacminde ki küçülme daha sınırlı bulundu. Bu infarkt hacmindeki azalmanın uygulanan tedavinin yol açtığı ortalama arter basıncındaki artıştan ziyade hipotermik proteksiyonla ilgili olabileceğini gösterir. Daha önceki çalışmalarda sistemik olarak verilen salinin infarkt hacminde değişikliğe yol açmadığı bulunmuştur (117)

Çalışmanın yürütülmesi sırasında, erken ölümlerin görülmesi nedeniyle çalışmadan çıkarılan ikinci grupta tedavi için 15°C'lik salin verilmişti. Deneklerin ikisi bilinçleri düzelmeden epileptik nöbetler geçirerek öldüler. Diğer iki denekse bilinçlerinde açılmanın ve arada nöbetlerin olduğu bir dönemi takiben ölü bulundular. Hepsinin beyinleri çıkartılarak incelendi ve tümünde OSA arter sulama alanında infarkt dışında bulgu yoktu. Deneklerin elektroensefalografik (EEG) kayıtları yoktu, bu nedenle soğuk uygulamanın mevcut infarkt alanında epileptik deşarj ya da eksitabiliteyi mi artırdığı veya jeneralize deşarjlara mı yol açtığı saptanamadı. Bununla birlikte, özellikle bilincinde açılma olan iki denegin izleminde, bazen ani duraklamalar-donup kalmayı takip eden arınma davranışı, bazen de başta versiyon-tonik kasılma ardından tonik klonik kasılmalar gözlemlendi. Hipotermik uygulamanın nöbet oluşumu üzerine etkisi serebral iskemi yapılmayan bir modelde çalışılarak infarkt alanında eksitabilitenin mi arttığı, yoksa jeneralize bir deşarjın mı olduğu ayırt edilebilir. Bu şekilde tedavi sırasında

uygulanacak sıvının ısısı açısından bir güvenlik aralığı saptanabileceği gibi, yeni bir hayvan epilepsi modeli de ortaya konabilir.

Sonuç olarak, bu modelle geçici FSI oluşturulan alana reperfüzyon sırasında salin infüzyonu ile infarkt hacminde azalma sağlanmıştır (23°C’de daha belirgin). Teropatik etki inflamatuvar olayların azalması ve serebral mikrosirkülasyonun düzelmesi ile ilişkili olabilir. Bu model, farmakolojik ve mekanik trombolizle rekanalizasyondan sonra, iskemik alana lokal infüzyonun kombine edilmesi şeklinde tedavide kullanılabilir. Biz iskemiden hemen sonra uygulanan fokal hipotermi ile infarkt hacminin küçülebileceğini gösterdik. Bizim modelimize, tüm vücudun intraiskemik ve postiskemik soğutma işleminin eklenmesi ile tedavi etkinliği ve nöroproteksiyon artırılabilir. Ayrıca hipotermi ile sağlanan nöron korunması, farmakolojik nöroproteksiyon için bir zaman kazandırır ve teropatik bir pencere sağlayabilir.

ÖZET

Bu çalışmada; geçici serebral iskemi modelinde, iskemik dallara serum fizyolojik enjeksiyonu ile fokal olarak beyin ısısının düşürülmesi ve infarkt hacminin azaltılması planlandı.

Çalışmada 28 adet ratta intralüminal suture kullanılarak geçici orta serebral arter oklüzyonu yapıldı. Rekanalizasyon sonrası birinci grupta (n=7) tedavi uygulanmazken, diğer gruplara sırasıyla 15°C (n=7), 23°C (n=7) ve 37°C'lik (n=7) salin verilerek tedavi uygulandı. Tedavinin 24. saatinde nörolojik skorlama yapıldıktan sonra beyin kesitleri çıkarılarak infarkt hacimleri hesaplandı.

Çalışma sırasında 15°C salin enjeksiyonu yapılan grupta prematüre ölümler görülmesi üzerine çalışmanın bu ayağı sonlandırıldı ve verilerin değerlendirilmesinde diğer gruplar kullanıldı. Salin enjeksiyonu yapılan gruplarda infarkt hacimlerinde küçülme saptandı (p=0,012). Enjeksiyonun 23°C olduğu grupta kortikal infarkt alanındaki küçülme anlamlı iken (p=0,011), 37°C olan grupta fark etilimi (p=0,063) saptandı. Yine 23°C'lik enjeksiyon yapılan grubun nörolojik skoru diğer gruplara göre daha iyi bulundu (p=0,10).

Anahtar kelimeler: Serebral iskemi, infarkt, hipotermi, reperfüzyon hasarı

KAYNAKLAR

1. Öge E. Nöroloji İçinde: Çoban O. (ed): Serebrovasküler hastalıklar Nobel Kitabevi, İstanbul, 2004 S. 193
2. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: review of population-based studies of incidence, prevalence, and case fatality in the late 20th century. *Lancet* 2003; 2: 43-53
3. Bonita R, Stewart A, Beaghole R. International trend in stroke mortality, 1970-1985. *Stroke*, 1993; 21: 982-992
4. Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; 352 (suppl 3): 1-4
5. Önal MZ, Fisher M. A Clinical Overview: Thrombolytic and cytoprotective therapies for acute ischemic stroke. *Drugs of Today*, Vol.32, No 7, 1996;573-592
6. Aronowski J, Strong R, Grotta JC. Reperfusion injury: demonstration of brain damage produced by reperfusion after transient focal ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17: 1048-1056
7. Arvin B, Neville LF, Barone FC, Feuerstein GZ. The role of inflammation and cytokines in brain injury. *Neurosci Biobehav Rev* 1996; 20: 445-452
8. Becker KJ. Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 45-45
9. Clark WM, Zivin JA. Antileukocyte adhesion therapy: preclinical trials and combination therapy. *Neurology* 1997; 49: 32-38
10. Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, Duncan RC, Kraydieh S, Globus MY-I, Busto R. The significance of brain temperature in focal cerebral ischemia: histopathological consequences of middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12: 380-389
11. Ralph L Sacco: Risk factors, outcomes and stroke subtypes for ischemic stroke. *Neurology* 1997; 49 (suppl.4): 39-44
12. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: The Framingham study. *Stroke* 1993; 24: 1366-1371

- 13 Collins R, Peto R, Mac Mahon S, et al Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part-2, short term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838
14. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, et al Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part-1, prolonged differences blood pressure: prospective observational studies correct for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774
- 15 Dahlöf B, Lindholm L, Hansson L, et al Morbidity and mortality in the Swedish trial in old patients with Hypertension (STOP-Hypertension) *lancet* 1991; 338: 1281-1286
16. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertension drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the systolic hypertension in the elderly program. *JAMA* 1991; 265: 983-988
17. Wolf PA, Abott RD, Kannel WB. Atrial fibrilasyon as an independent risk factor for stroke: Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-988
18. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, et al. For the Asymtomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis an cardiovascular events *Circulation* 1994; 90: 1679-1687.
19. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of choşesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389
20. Whisnant JP, Hamer D, ingall TJ, Baker HL, O'Fallon WM, Wiewer DO. Duration of cigarette smoking is the strongest predictor of severe extracranial carotid artery atherosclerosis. *Stroke* 1990; 21: 707-714
21. Norris JW, Zhu CZ, Bornstein NM, Chambers BR. Vascular risks of asymtomatic carotid artery stenosis. *Stroke* 1991; 22: 1485-1490
22. Executive Comitee for the Asymtomatic Carotid Atherosclerosis study. Endarterectomy for asymtomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; 273: 1421-1428

23. Ohene -Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288-294
24. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, et al. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986; 255: 2311-2314
25. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. İçinde: Balkan S (ed): Serebral vasküler anatomi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2002 S 9
26. Özdemir G. İskemik strokta tedavi ilkeleri. Beyin damar hastalıkları derneği, yayın no: 2, 1995
27. Fleschi C, Di Pierro V, Lenzi G et al. Pathophysiology of ischemic brain disease. *Stroke* 1990; 21: 9-11
28. Hayakawa T, Waltz AG, Hansen T. Relationship among intracranial pressure and superficial cerebral vasculature after experimental occlusion of one middle cerebral artery. *Stroke* 1987; 8: 426-432
29. Heiss WD, Hayakawa T, Waltz AG. Patterns of changes of blood flow and relationships between infarction in experimental cerebral ischemia. *Stroke* 1986; 7: 454-4559
30. Nedergaard M. Mechanisms of brain damage in focal cerebral ischemia. *Acta Neurol Scand* 1993; 77: 81-101
31. Austrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemic penumbra. *Stroke* 1981; 12:723-725
32. Furlan M, Marchal G, Viader F, Deierlön JM, Baron JC, Spontaneous neurological recovery after stroke and the fate of the ischemic penumbra. *Ann Neurol* 1996; 40:216-226
33. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke* 1992; 23:1668-11672
34. Ginsberg MD, Pulsinelli WA. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke. *Ann Neurol* 1994; 36:353-354
35. Koroshetz WJ, Moskowitz MA. Emerging treatments for stroke in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1996; 17:227-233
36. Hirsch I, Marchetti P, Susin SA, Dallaporta B, Zamzami N, Marzo I, Geuskens M, Kroemer G. The apoptosis-necrosis paradox. Apoptogenic

- proteases activated after mitochondrial permeability transition determine the mode of cell death *Oncogene* 1997; 15:1573-1581
37. Nicotera P, Leist M, Manzo I. Neuronal cell death a demise with different shapes. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20:46-51
 38. MacManus JP, Iinnik MD. Gene expression induced by cerebral ischemia: an apoptotic perspective. *J Cereb Blood Flow Metab* 1997; 17:815-832
 39. Oğul E. Klinik nöroloji. İçinde: Balkan S (ed): Serebral vasküler anatomi. Nobel ve Güneş Tıp Kitabevleri, Bursa 2002; S. 11
 40. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994; 35:17-21
 41. Small DL, Buchan AM. NMDA antagonists: their role in neuroprotection. *Int Rev Neurobil* 1997; 40:137-171
 42. Silver IA, Erecinska M. Intracellular and extracellular changes of $[Ca]$ in hypoxia and ischemia in rat brain in vivo. *J Gen Physiol* 1990; 95:837-866
 43. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987; 7:369-379
 44. Stys PK, Waxman SG, Ransom BR. Ionic mechanisms of anoxic injury in mammalian CNS white matter: role of Na channels and Na(+)-Ca exchanger. *J Neurosci* 1992; 12:430-9.
 45. Zhang L, Andou Y, Masuda S, Mitani A, Kataoka K. Dantrolene protects against ischemic, delayed neuronal death in gerbil brain. *Neurosci Lett* 1993; 158:105-8
 46. Kristian T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke* 1998; 29:705-18.
 47. Harman AW, Maxwell MJ. An evaluation of the role of calcium in cell injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995; 35:129-44.
 48. Yang G, Chan PH, Chen J, Carlson E, Chen SF, Weinstein P, Epstein CJ, Kamii H. Human copper-zinc superoxide dismutase transgenic mice are highly resistant to reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 1994; 25:165-70.

49. He YY, Hsu CY, Ezrion AM, Miller MS. Polyethylene glycol- conjugated superoxide dismutase in focal cerebral ischemia- reperfusion. *Am J Physiol* 1993; 265:252-6.
50. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Blood Flow Metab* 2001; 21:2-14.
51. Gürsoy-Özdemir Y, Bolay H, Saribas O, Dalkara T. The role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31:1974-81.
52. Dawson VL, Kizushi VM, Huang PL, Snyder SH, Dawson TM. Resistance to neurotoxicity in cortical cultures from neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J Neurosci* 1996; 16:2479- 87.
53. Dawson VL, Dawson TM, London ED, Brecht DS, Snyder SH. Nitric oxide mediates glutamate neurotoxicity in primary cortical cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88:6368-71.
54. Beckman JS. The double-edged role of nitric oxide in brain function and superoxide- mediated injury. *J Dev Physiol* 1991; 15:53-9.
55. Elibol B, Söylemezoglu F, İnal I, Fujü M, Hirt L, Huang PL, Moskowitz MA, Dalkara T. Nitric oxide is involved in ischemia- induced apoptosis in brain: a study in neuronal nitric oxide synthase null mice. *Neuroscience* 2001; 105:79-86.
56. Iadecola C, Xu X, Zhang F, el-Fakahany EE, Ross ME. Marked induction of calcium-independent nitric oxide synthase activity after focal cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 1995; 15:52-9.
57. Morikawa E, Moskowitz MA, Huang Z, Yoshida I, Irikura K, Dalkara T. L-arginine infusion promotes nitric oxide dependent vasodilation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat. *Stroke* 1994; 25:429-35.
58. Yamada M, Huang Z, Dalkara T, Endres M, Laufs U, Waeber C, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Endothelial nitric oxide synthase dependent cerebral blood flow augmentation by L- arginine after chronic statin treatment. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20:709-17.
59. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang P, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA

- reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998; 95:8880-85.
60. Endres M, Hirt L, Moskowitz MA. Apoptosis and cerebral ischemia. In: *Apoptosis: Role in Disease, Pathogenesis and Prevention*. Eds. MP Mattson, S Estus, VM Rangnekar. Elsevier Science, Amsterdam, 2001: 137-167.
 61. Yamashima T. Implication of cysteine proteases calpain, cathepsin and caspase in ischemic neuronal death of primates. *Prog Neurobiol* 2000; 62:273-95.
 62. Syfred D, Yuxia H, Zheng Z, day N, Moin K, Rempel S, Sloane B. Cathepsin B and middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Neurosurgery* 1997; 87:716-23.
 63. Matsuo Y, Onodera H, Shiga Y, Nakamura M, Ninomiya M, Kihara T, Kogure K. Correlation between myeloperoxidase-quantified neutrophil accumulation and ischemic brain injury in the rat. Effects of neutrophil depletion. *Stroke* 1994; 25:1469-75.
 64. Zhang RL, Chopp M, Jiang N, Tang WX, Probstak J, Manning AM, Anderson DC Q. Anti-intercellular adhesion molecule-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient but not permanent middle cerebral artery occlusion in the Wistar rat. *Stroke* 1995; 26:1438-42; discussion 1443.
 65. Selman WR, Lust WD, Pundik S, Zhou Y, Ratcheson RA. Compromised metabolic recovery following spontaneous spreading depression in the penumbra. *Brain Res.* 2004 Mar 5;999(2):167-74
 66. Bushnell CD, Philips-Bute BG, Laskowitz DT, Lynch JR, Chilukuri V, Borel CO. Survival and outcome after endotracheal intubation for acute stroke. *Neurology* 1999; 52: 1374-81.
 67. Adams HP, Adams RJ, Brott I, del Zoppo GJ, Furlan A, Golstein LB, Grubb RL, Higashida R, Kidwell C, Kwiatkowski IG, Marler JR, Hademenos GL. Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke. A Scientific Statement From the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 1056-83.

68. European Stroke Initiative Executive Committee and Writing Committee. The European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311- 8.
69. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome: a metaanalysis of studies in patients. *Stroke* 2000; 31: 410-4.
70. Schellinger PD, Kaste M, Hacke W. An update on thrombolytic therapy for acute stroke. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 69-77.
71. Bogousslavsky J, Leclerc JR. Platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists for acute ischemic stroke. *Neurology* 2001; 57: 53-57.
72. The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-escalation study. *Stroke* 2000; 31: 601-9.
73. Davis SM, Lees KR, Albers GW, Diener HC, Markabi S, Karlsson G, Norris J. Selfotel in acute ischemic stroke: Possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke* 2000; 31: 347-54.
74. Lees KR, Asplund K, Carolei A, Davis SM, Diener HC, Kaste M, Orgogozo JM, Whitehead J. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: A randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 1949- 54.
75. Diener HC, Cortens M, Ford G, Grotta J, Hacke W, Kaste M, Koudstaal PJ, Wessel T. Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment. A double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. *Stroke* 2000; 31: 2543-51.
76. Lyden P, Shuaib A, Ng K, Levin K, Atkinson RP, Rajput A, Wechsler L, Ashwood T, Claesson L, Odergren I, Salazar- Grueson E. Clomethiazole Acute Stroke Study in Ischemic Stroke (CLASS-I). Final results. *Stroke* 2002; 33: 122-9.
77. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R. Oral citicoline in acute ischemic stroke. An individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 2002; 33: 2850-7.

78. Onal MZ, Li F, Tatlisumak T, Locke KW, Sandage BW, Fisher M. Synergistic effects of citicoline and MK-801 in temporary experimental focal ischemia in rats. *Stroke* 1997; 28: 1060-1065
79. Lampl Y, Gilad R, Geva D, Eshel Y, Sadeh M. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: a randomized double-blind study. *Clinical Neuropharmacology*. 2001; 24(1): 11-5.
80. Chen Q, Chopp M, Bodzin G, Chen H. Temperature modulation of cerebral depolarization during focal cerebral ischemia in rats: Correlation with ischemic injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 389-394
81. Graf R, Matsumoto K, Risse F, Rosner G, Heiss W-D. Effect of mild hypothermia on glutamate accumulation in cat focal cerebral ischemia. *Stroke* 1992; 23: 150-158
82. Kil HY, Zhang J, Piantadosi CA. Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 1250-1296
83. Huh PW, Belayev L, Zhao W, Koch S, Busto R, Ginsberg MD. Comparative neuroprotective efficacy of prolonged moderate intransischemic and postischemic hypothermia in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2000; 92: 91-9.
84. Belayev L, Liu Y, Zhao W, Busto R, Ginsberg MD. Human albumin therapy of acute ischemic stroke. Marked neuroprotective efficacy at moderate doses and with a broad therapeutic window. *Stroke* 2001; 32: 553-60.
85. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-81.
86. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1641-9
87. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, Xie JX, Warlow C, Peto R. Indications of early aspirin use in acute ischemic stroke. A combined analysis of 40 000 randomized patients from the

- Chinese Acute Stroke Trial and the International Stroke Trial. *Stroke*. 2000; 31: 1240-9.
- 88 Kay R, Wong KS, Yu YL, Chan YW, Tsoi IH, Ahuja AT, Chan FL, Fong KY, Law CB, Wong A, Woo J. Low-molecular- weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1588-93.
 89. Caplan LR. Resolved. Heparin may be useful in selected patients with brain ischemia. *Stroke* 2003; 34: 230-I
 90. Broderick JP, Hacke W. Treatment of acute ischemic stroke. Part II: Neuroprotection and medical management. *Circulation* 2002; 106: 1736~10.
 91. Macrae IM. New models of focal cerebral ischemia. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 302-308
 92. Hsu CY. Criteria for valid preclinical trials using animal stroke models. *Stroke* 1993; 24: 633-636
 - 93 Zoppo GJ, Poeck K, Pessin MS. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78-86
 94. Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drugs development. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR). *Stroke* 1999; 30: 2752-2758
 - 95 Coyle P. Arterial patterns of the rat rhinencephalon and related structures. *Exp Neurol* 1975; 49: 671-690
 96. Yamori Y, Horie R, Handa H. Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone Spontaneously hypertensive rats and humans. *Stroke* 1976; 7: 46-53
 97. Ginsberg MD, Busto R. Rodents models of cerebral ischemia. *Stroke* 1989; 20: 1627-1642
 98. Koizumi J, Yoshida Y, Nakazawa T. Experimental studies of ischemic brain edema: 1. A new experimental model of cerebral embolism in rats in which recirculation can be introduced in the ischemic area. *Japan Stroke Journal* 1986; 8: 1-8
 - 99 Hossmann K-A. Animal models of cerebral ischemia. 1. Review of literature. *Cerebrovasc Dis* 1991; 1(suppl 1): 2-15

100. Russel SA, van Bruggen N, King MD. Monitoring the initial expansion of focal ischemic changes by diffusion-weighted MRI using a remote controlled method of occlusion. *NMR Biomed* 1994; 7: 21-28
101. Swanson RA, Morton MT, Tsao-Wu G. Asemiautomated method for measuring brain infarct volume. *J Cerebr Blood Flow Metab* 1990; 10: 290-293
102. Bederson JB, Pitts LH, Germano SM. Evaluation of 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride as a stain for detection and quantification of experimental cerebral infarction in rats. *Stroke* 1986; 17: 1304-1308
103. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol* 1954; 179: 85-88
104. Hagerdal M, Harp J, Nilsson L, Siesjö BK. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J Neurochem* 1975; 24: 311-316
105. Busto R, Dietrich WD, Globus MY-I, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD. Small differences in intraischemic brain temperature critically determine the extent of ischemic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 729-738
106. Globus MY-I, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Effect of ischemia on the in vivo release of striatal dopamine, glutamate, and gamma-aminobutyric acid studied intracerebral microdialysis. *J neurochem* 1988; 51: 1455-1464
107. Globus MY-I, Busto R, Dietrich WD, Martinez E, Valdes I, Ginsberg MD. Intraischemic extracellular release of dopamine and glutamate is associated with striatal vulnerability to ischemia. *Neurosci Lett* 1988; 91: 36-40
108. Kader A, Frazzini VI, Baker CJ, Solomon RA, Trifiletti RR. Effect of mild hypothermia on nitric oxide synthesis during focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1994; 35: 272-277
109. Churn SB, Taft WC, Billingsley MS, Blair RE, DeLorenzo RJ. Temperature modulation of ischemic neuronal death and inhibition of calcium/calmodulin-dependent protein kinase II in gerbils. *Stroke* 1990; 21: 1715-1721

110. Cardell M, Boris-Möller F, Wieloch T. Hypothermia prevents the ischemia-induced translocation and inhibition of protein kinase C in the rat striatum. *J Neurochem* 1991; 56: 1227-1235
111. Busto R, Dietrich WD, Globus MY-I, Ginsberg MD. Postischemic moderate hypothermia inhibits CA1 hippocampal ischemic neuronal injury. *Neurosci Lett* 1989; 101: 299-304
112. Dietrich WD, Busto R, Alonso O, Globus MY-I, Ginsberg MD. Intraischemic but not postischemic brain hypothermia protects chronically following global forebrain ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13: 541-549
113. Colbourne F, Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: A six-month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci* 1995; 15: 7250-7260
114. Xue D, Huang Z-G, Smith KE, Buchan AM. Immediate or delayed mild hypothermia prevents focal cerebral infarction. *Brain Res* 1992; 587: 66-72
115. Baker CJ, Onesti ST, Solomon RA. Reduction by delayed hypothermia of cerebral infarction following middle cerebral artery occlusion in the rat: A time course study. *J Neurosurg* 1992; 77: 438-444
116. Menzies SA, Hoff JT, Betz L. Middle cerebral artery occlusion in rats: a neurological and pathological evaluation of a reproducible model. *Neurosurgery* 1992; 31: 100-107
117. Ding Y, Li J, Rafols J, Phillis JW, Diaz FG. Prereperfusion saline infusion into ischemic territory reduces inflammatory injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke* 2002; 33: 2492-2498
118. Becker KJ. Inflammation and acute stroke. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 45-49.
119. Maier CM, Ahern KB, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia. *Stroke* 1998; 29: 2171-2180
120. Li F, Omae T, Fisher M. Spontaneous hyperthermia and its mechanism in the intraluminal suture middle cerebral artery occlusion model of rats. *Stroke* 1999; 30: 2464-2471

121. Dirnagl U, Kaplan B, Jacewicz M, Pulsinelli W Continuous measurement of cerebral cortical blood flow by laser-Doppler flowmetry in a rat stroke model. J Cereb Blood Flow Metab. 1989;9:589-596.

A. DENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ