

# Ratlarda Oluşturulan Global Serebral İskemi Reperfüzyon Modelinde Memantin Uygulamasının Oluşan Beyin Hasarı Üzerindeki Etkileri

## Effects of Memantine on Brain Injury in Global Cerebral Ischemia Reperfusion Model in Rats

Gül Meral Kocabeyoğlu<sup>1</sup>, Mustafa Kavutçu<sup>2</sup>, Hasan Kutluk Pampal<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Şehir Hastanesi, Yoğun Bakım Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Kardiyak arrest ve majör damar cerrahileri sırasında serebral kan akımının kesintiye uğramasıyla global serebral iskemi oluşmaktadır. Global serebral iskemide oluşan beyin hasarı, iskemi ve reperfüzyona ikincil; N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör aktivasyonu, hücre içi Ca<sup>2+</sup> homeostazisinde bozulma, oksidatif stresi içeren kompleks patofizyolojik süreçler sonucunda gelişmektedir. Ekstrasinaptik NMDA reseptör inhibitörü olan memantin, insanlarda yan etkilerinin az olmaları nedeniyle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanımı söz konusu olan bir moleküldür. Bu çalışmanın amacı, serebral iskemi reperfüzyon hasarında memantin etkilerini araştırmaktır.

**Yöntem:** Bu çalışmada 24 adet erkek Wistar-Albino ratlar rastgele 4 gruba ayrıldı; kontrol grubu (G K), iskemi grubu (G İ), iskemi-reperfüzyon grubu (G İR), memantin grubu (G M). Kontrol grubu haricindeki ratlarda serebral iskemi modeli Pulsinelli ve arkadaşları tarafından tarif edilen 4 damar oklüzyon modeli kullanılarak gerçekleştirildi. Dört grupta serum nöron spesifik enolaz (NSE) ve S-100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S-100 β) ile antioksidan parametrelerden süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), malonil di aldehyd (MDA) ve glutatyon S transferaz (GST) düzeyleri çalışıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile kıyaslandığında S-100 β ve NSE düzeyleri G İ ve G İR da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. S-100 β ve NSE düzeyleri G M'de, G İR'den istatistiksel olarak anlamlı derece düşük olduğu tespit edildi. Antioksidan parametrelerden SOD, CAT, MDA düzeylerinde G M'de G İR'den istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler tespit edildi.

**Sonuç:** Sonuç olarak, global serebral iskemide memantin uygulamasının iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar sözcükler:** Beyin iskemisi, reperfüzyon hasarı, nöron spesifik enolaz, S-100 kalsiyum bağlayıcı protein B, memantin

### ABSTRACT

**Objective:** Global cerebral ischemia occurs due to interruption of cerebral blood flow during cardiac arrest and major vascular surgeries. Brain damage occurring in global cerebral ischemia is secondary to ischemia and reperfusion; It develops as a result of complex pathophysiological processes including N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor activation, disruption of intracellular Ca<sup>2+</sup> homeostasis, and oxidative stress. Memantine, an extrasynaptic NMDA receptor inhibitor, is a molecule that can be used in the treatment of neurodegenerative diseases in humans due to its low side effects. The aim of this study is to investigate the effects of memantine on cerebral ischemia reperfusion injury.

**Methods:** In this study, 24 male Wistar-Albino rats were randomly divided into 4 groups; control group (G C), ischemia group (G I), ischemia-reperfusion group (G IR), memantine group (G M). Cerebral ischemia model in rats other than the control group was performed using the 4-vessel occlusion model described by Pulsinelli et al. Serum neuron specific enolase (NSE) and S-100 calcium binding protein B (S-100 β) and antioxidant parameters superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), malonyl dialdehyde (MDA) and glutathione S transferase (GST) levels were studied in four groups.

**Results:** Compared to G C, S-100 β and NSE levels were found to be statistically significantly higher in G I and G IR. S-100 β and NSE levels were found to be statistically significantly lower in GM than in G IR. Statistically significantly lower levels of antioxidant parameters SOD, CAT, and MDA were detected in G M than in G IR.

**Conclusion:** As a result, we think that memantine administration may be protective against ischemia reperfusion injury in global cerebral ischemia.

**Keywords:** Brain ischemia, reperfusion injury, neuron specific enolase, S-100 calcium binding protein B, memantine

Geliş tarihi/Received : 05.03.2025

Kabul tarihi/Accepted : 24.04.2025

Yayın tarihi : 30.04.2025

\*Yazışma adresi: Hasan Kutluk Pampal • kutlukpampal@yahoo.com

Gül Meral Kocabeyoğlu 0000-0002-7114-2431 / Mustafa Kavutcu 0000-0002-5135-8067

Hasan Kutluk Pampal 0000-0003-4664-391X

**Atf:** Kocabeyoğlu GM, Kavutçu M, Pampal HK. Ratlarda oluşturulan global serebral iskemi reperfüzyon modelinde memantin uygulamasının oluşan beyin hasarı üzerindeki etkileri. JARSS 2025;33(2):142-147.



Bu eser "Creative Commons Atıf-GayriTicari-4.0 Uluslararası Lisansı" ile lisanslanmıştır.

## GİRİŞ

İskemi reperfüzyon hasarı, cerrahi girişimler de dahil olmak üzere pek çok patolojik sürece ikincil olarak ortaya çıkar ve etkilediği dokuda ciddi hasar oluşturur (1). Hedef dokuda kan akımının yeniden sağlanması, iskemi sonrası temel tedavi olarak görülse de reperfüzyon, doku hasarının daha da artışı ile ilişkilidir (2). Serebral kan dolaşımının geçici süre ile kesildiği, aort anevrizması tamiri gibi majör damar cerrahilerinde, merkezi sinir sisteminin anoksiye hassas olması nedeniyle postoperatif nörolojik hasar gelişimi sık görülen ve korkulan bir komplikasyondur (3). Nörolojik hasar gelişiminde iskemi ve reperfüzyon olası potansiyel kaynaklardır (4). Global serebral iskemiden beyini korumak için, hipotermik arrest, selektif serebral perfüzyon ve retrograd serebral perfüzyon gibi yöntemler uygulanmaktadır (5). Ancak reperfüzyon ile oluşan serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonunda artış, doku hasarını daha fazla artırabilmektedir (6).

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü, kalsiyum ( $Ca^{++}$ ) geçişine izin veren bir hücre membran reseptörüdür. Sinaptik bağlantıların stabilizasyonu, nekrotik ve apoptotik nöronal ölüm gibi farklı sonuçların ortaya çıkmasını sağlayarak, intraselüler sinyal yollarının aktivasyonuna neden olan NMDA reseptör aktivitesi, hücre hasarına yol açan mekanizmaları da aktive edebilmektedir (7). Memantin (1-amino-3,5-dimetil amantadine hidroklorid) orta şiddetli Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan non-kompetitif, düşük afiniteli NMDA reseptör antagonistidir (8-10). Memantin bir "açık kanal blokeridir" ve etkisini NMDA reseptör kanalları açıkken, kanaldaki akımı bloke ederek gösterir. Memantin, NMDA reseptörlerinin fizyolojik fonksiyonlarını değiştirmez ancak patolojik aktivasyonu önler (11). Memantin, NMDA reseptör antagonistisi olarak Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalarda kullanılabilirliği gibi, nöroprotektif olarak iskemik serebral hasarlar ile kafa travmasında da kullanılabilir (12).

Bu çalışmanın amacı, ratlarda oluşturulan global serebral iskemide memantin uygulamasının iskemide ve reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerini, S-100 kalsiyum bağlayıcı protein B (S-100  $\beta$ ), nöron spesifik enolaz (NSE) ve antioksidan düzeylerini ölçerek araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışmanın etik kurul onayı Gazi Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu'ndan G.Ü.ET-17.037 kod numarası ile alınmış ve çalışma Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırmalar merkezinde gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen 24 adet erkek Wistar-Albino rat kullanıldı. Ratlar araştırma başlangıcına kadar 12 saat aydınlık 12 saat karanlık ortamda barındırılarak ortama adaptasyonları sağlandı. Denekler ışık ve sıcaklığı standardize edilmiş ortamda su ve yemek ulaşımları serbest

olacak şekilde bırakıldılar. Bu çalışma, National Institutes of Health, Laboratuvar Hayvanları Bakım ve Kullanım Kılavuzu (1986) rehberliğinde gerçekleştirildi.

Tüm işlemler ratlara intramusküler 40 mg  $kg^{-1}$  ketamin HCl ve 5 mg  $kg^{-1}$  xylasin HCl ile anestezi uygulaması sonrası yapıldı.

Kontrol grubu haricindeki hayvanlara serebral iskemide modeli uygulamak amacıyla Pulsinelli ve arkadaşları tarafından tarif edilen 4 damar okluzyon modeli kullanıldı (13). Bu model 24 saat ara ile gerçekleştirilen 2 cerrahi işlemi kapsamaktadır. İlk olarak ratlar prone pozisyonda mikroskop altına alınarak, alar foraminaller ve ilk vertebranın kemik gövdesinden elektrokoter ile ilerlenerek vertebral arterlerin seyrettiği hat koterize edildi. Vertebral arterlerin koterizasyonundan 24 saat sonra bu kez supin pozisyonda karotid arterlerin okluzyonu gerçekleştirildi. Bu amaçla mikroskop altında kommon karotid arterler diseksiyonla vasküler klemplerle oklude edildi.

Ratlar, rastgele olarak 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda (G K, n=6) ratlara sadece anestezi uygulanırken iskemide grubunda (G İ, n=6) anestezi sonrası 20 dakika boyunca serebral iskemide uygulandı. İskemi-Reperfüzyon (G İR, n=6) grubunda ratlara anesteziyi takiben 20 dakika iskemide uygulandıktan sonra karotid arterlerdeki klempler kaldırılarak 1 saat reperfüzyon için beklendi. İskemi-Reperfüzyon-Memantin grubunda (G M) ise ratlara benzer şekilde iskemide ve reperfüzyon uygulanırken reperfüzyonun başlangıcında tüm ratlara 20 mg  $kg^{-1}$  memantin HCl intraperitoneal olarak verildi.

Bu işlemler sonrasında tüm gruplarda ratlar intrakardiyak kan alınarak sakrifiye edildi ve sonrasında kraniyotomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı. Alınan serumda NSE ve S-100  $\beta$  düzeyleri çalışılırken, çıkarılan beyin dokusunda glutatyon S transferaz (GST), katalaz (CAT), malonaldehid (MDA) ve süperoksit dismutaz (SOD) düzeyleri çalışıldı.

Tanımlayıcı istatistiksel analizleri gerçekleştirmek için IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0 (Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Normal dağılıma ilişkin verileri değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis testi kullanıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren değişkenler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunuldu. P değeri <0,05 olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

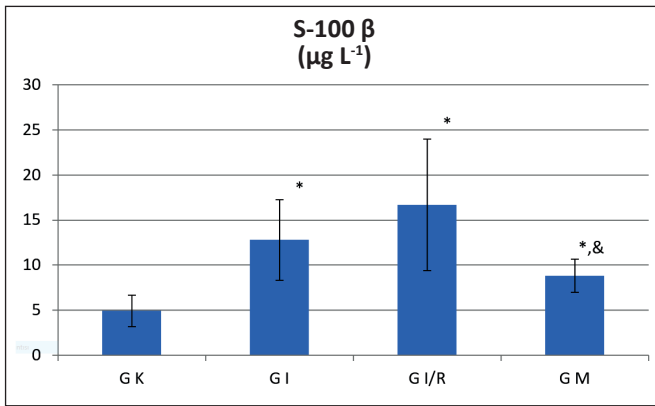
## BULGULAR

**Serum S-100  $\beta$  Düzeyleri:** Çalışma gruplarına ait Serum S-100  $\beta$  düzeyleri Şekil 1'de verilmiştir. Kontrol grubuyla kıyaslandığında, S-100  $\beta$  düzeyi, G İ ve G İR'de istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p=0,004$ ). Memantin grubunda, G İR'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük S-100  $\beta$  düzeyleri ölçülmüştür ( $p=0,045$ ).

**Tablo 1.** Grupların SOD, MDA, CAT ve GST Değerleri

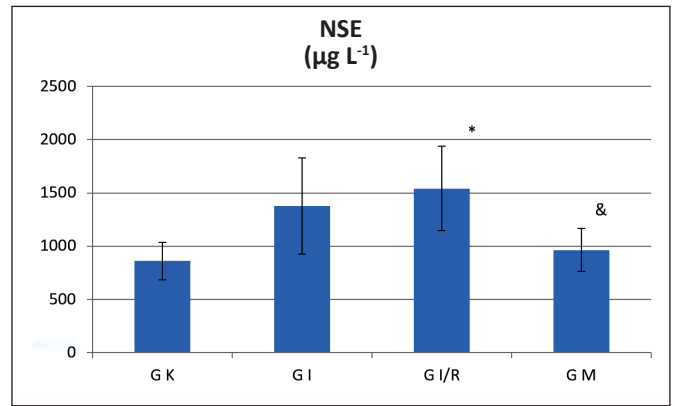
Gruplar	SOD (Umol mg <sup>-1</sup> protein) (mean ± SD)	MDA (nmol mg <sup>-1</sup> prot) (mean ± SD)	CAT (IU mg <sup>-1</sup> protein) (mean ± SD)	GST (mIU mg <sup>-1</sup> prot) (mean ± SD)
G K	4,71 ± 1,26	34,62 ± 11,44	3075,48 ± 2571	66,08 ± 9,40
G İ	10,43 ± 4,23*	54,11 ± 17,36*	9254,31 ± 7502,09	112,55 ± 30,52*
G İR	12,05 ± 4,90*	84,66 ± 19,98*	19158,08 ± 9414,47*	178,75 ± 119,06
G M	6,71 ± 2,37&	42,20 ± 16,08&	5326,83 ± 6036,17&	80,66 ± 14,09*, %

\*: p<0,05 Grup K ile karşılaştırıldığında, &: p<0,05 Grup İR ile karşılaştırıldığında, %: p<0,05 Grup İ ile karşılaştırıldığında, **G K**: Kontrol grubu, **G İ**: İskemi Grubu, **G İR**: İskemi-Reperfüzyon Grubu, **G M**: İskemi-Reperfüzyon-Memantin Grubu, **SOD**: Süperoksit dismutaz, **MDA**: Malonil dialdehit, **CAT**: Katalaz, **GST**: Glutatyon S Transferaz.



**Şekil 1.** S-100 β seviyeleri. **G K**: Kontrol grubu, **G İ**: İskemi Grubu, **G İR**: İskemi-Reperfüzyon Grubu, **G M**: İskemi-Reperfüzyon-Memantin Grubu.

\*: p<0,05 G K ile karşılaştırıldığında; &: p<0,05 G İR ile karşılaştırıldığında



**Şekil 2.** Nöron Spesifik Enolaz düzeylerinin gruplara göre dağılımı. **G K**: Kontrol grubu, **G İ**: İskemi Grubu, **G İR**: İskemi-Reperfüzyon Grubu, **G M**: İskemi-Reperfüzyon-Memantin, **NSE**: Nöron spesifik enolaz.

\*: p<0,05 Grup K ile karşılaştırıldığında; &: p<0,05 Grup İ/R ile karşılaştırıldığında

**Serum NSE Düzeyleri:** Çalışma gruplarına ait NSE düzeyleri Şekil 2'de verilmiştir. İskemi reperfüzyon grubunda G K'ya göre anlamlı NSE yüksekliği tespit edilmiştir (p=0,004). İskemi-Reperfüzyon-Memantin grubu, G İR'den daha düşük NSE düzeylerine sahip olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,025).

**Doku SOD Düzeyleri:** Çalışma gruplarına ait SOD düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. İskemi grubu ve G İR'de G K'ya göre anlamlı SOD yüksekliği saptanmıştır (sırasıyla p=0,02 ve p=0,01). İskemi-Reperfüzyon-Memantin grubu G İR'den daha düşük SOD düzeylerine sahip olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,037).

**Doku MDA Düzeyleri:** Çalışma gruplarına ait SOD düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. İskemi grubu ve G İR'de G K'ya göre anlamlı MDA yüksekliği saptanmıştır (sırasıyla p=0,02 ve p=0,01). Memantin grubu, G İR'den daha düşük MDA düzeylerine sahip olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,037).

**Doku CAT Düzeyleri:** Çalışma gruplarına ait CAT düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. İskemi reperfüzyon grubunda, G K'ya göre anlamlı CAT yüksekliği saptanmıştır (p=0,01). Memantin grubunda, G İR'ye göre anlamlı düşük CAT düzeyleri tespit edilmiştir (p=0,010).

**Doku GST Düzeyleri:** Çalışma gruplarına ait GST düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. İskemi grubunda, G K'ya göre GST düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunmuştur (p=0,006). İskemi-Reperfüzyon-Memantin grubu, G İ'den daha düşük GST düzeylerine sahip olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,037).

## TARTIŞMA

Ratlarda global serebral iskemi reperfüzyon hasarı üzerine memantin etkilerini araştırdığımız çalışmamızda, memantin uygulamasının iskemi reperfüzyon hasarını azaltmada etkin bir ajan olduğunu serum S-100 β, NSE ve doku antioksidan düzeylerini değerlendirerek tespit ettik.

Serebral iskemide çalışmalar, reperfüzyon hasarını önlemeyi amaçlayan ilaç ve tedavi yöntemlerine odaklanmaktadır (14). Ancak serebral hasar patogenezinde rol oynayan, eksitator aminoasit toksisitesi, inflamatuvar yolaklar,  $Ca^{+2}$  artışı, oksidatif stres gibi çok farklı mekanizmaların olması, etkin tedavilerin bulunmasını zorlaştırmaktadır. Bu reaksiyon yolları, nöral nekroz ve apoptozise neden olabildiği gibi, kan beyin bariyerinin bozulmasına da sebep olabilmektedir (15-18). Memantin, Alzheimer hastalığının tedavisinde NMDA antagonisti olarak kullanılan bir ajandır. Memantin, glutamat düzey artışının neden olduğu  $Ca^{+2}$  birikimini NMDA reseptörleri üzerinden bloke eder ve antioksidan etki oluşturur (19). Ayrıca kardiyak cerrahi sonrası postoperatif kognitif disfonksiyonu önlemek amacıyla memantin tedavisi uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre kognitif fonksiyonların daha iyi olduğu görülmüştür (20).

Ratlarda global serebral hasar durumunda memantin kullanımının incelendiği önceki çalışmalarda, ratların bilateral common carotid arterleri bağlanarak ratlar 10 ve 30 dakikalık süreçlerde iskemiyeye maruz bırakılmış, sonrasında memantin tedavisi uygulanarak tedavi etkinliği değerlendirilmiş ve özellikle 10 dakika iskemiyeye maruz bırakılan ratlarda memantin uygulanmayan gruba göre anlamlı düşük düzeyde pirimidil nöron hasarı olduğu tespit edilmiştir (21).

Çalışmamızda iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında S-100  $\beta$  düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiğini ve tedavi grubunda iskemi reperfüzyon grubuna göre anlamlı derecede gerilediğini tespit ettik. S-100 ailesi omurgalılarda bulunan EF-el tipi  $Ca^{+2}$  modüle proteinlerdendir. S-100  $\beta$ , S-100 ailesinin üyesi olup, 21 kDa molekül ağırlığında, 2 b alt ünitesine sahip homodimerik asidik bir proteindir. Özellikle astrosit ve Schwann hücrelerinde bulunur. S-100  $\beta$ 'nin sinirsel gelişim, farklılaşma ve beyin onarımında önemli bir faktör olduğu ve beyin hasarından sonraki ekstraselüler konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan ek hücre hasarlarının da nörodejeneratif hasar patofizyolojisinde rol aldığı öne sürülmektedir. Beyin hasarı sonrası S-100  $\beta$ 'nin beyin omurilik sıvısına (BOS) ve daha sonra kana geçtiği gösterilmiştir (22-24). Serebral hasarlanmadan sonra serum S-100  $\beta$  düzeyindeki artışın çok hızlı olduğu bilinmektedir (25,26). Ayrıca, devam eden S-100  $\beta$  artışının, birincil hasarı takip eden ikincil süreçlerle de ilişkili olduğunu ileri sürülmüştür (27, 28). Hermann ve ark. akut inme tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada S-100  $\beta$  ve glial fibriller asit protein kan düzeylerini değerlendirmişler ve her iki belirteçte saptanan artışın beyin tomografisinde saptanan serebral infarkt alanının boyutları ve hastanın klinik bulguları ile korale olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, bu bulgulardan yola çıkarak inme tedavisinin etkinliğinin değerlendirilmesinde bu belirteçlerin seviyelerinin takibinin kullanılabilceğini bildirmişlerdir (29). Ingebrigtsen ve ark. S-100  $\beta$ , düzeyinin serebral hasarla ilişkisini incele-

dikleri çalışmalarında, kafa travması geçiren hastalarda, bizim verilerimizle uyumlu şekilde farklı şiddette kafa travmasından sonra S-100  $\beta$  düzeylerinin Glaskow Koma Skalası (GKS) ve beyin tomografisi bulguları ile korale bir şekilde yükseldiğini tespit etmişlerdir (30). Çalışmamızda tedavi grubundaki düşük S-100  $\beta$  düzeyleri memantin tedavisi ile iskemi reperfüzyon hasarının şiddetinin azaltılabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda iskemi reperfüzyon grubunda NSE düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiğini ve tedavi grubunda iskemi reperfüzyon grubuna göre anlamlı derecede gerilediğini tespit ettik. Hipoksik serebral hasar, NSE düzeylerini artıran bir durumdur (31). Nöron spesifik enolaz, kardiyak arrest gibi global serebral iskemi yaratan durumlarda, hasarın gösterilmesi açısından önemli bir biyobelirteçtir ve uzun süre yüksek seyretmesi kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (32). Çeşitli serebral iskemi modelleri ve hayvan çalışmalarında geri dönüşümsüz beyin hasarından önce yükselen NSE düzeylerinin, nöroprotektif önlemlerin uygulanması için kılavuz olarak kullanılabilceği vurgulanmıştır (33-35). Uzan ve ark. yapmış olduğu çalışmada, total beyin hasarı modeli uygulanmış ratlarda BOS NSE düzeylerinin motor nöron hasarıyla, serum NSE düzeylerinden daha fazla korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (36). İnsanlarda yapılan çalışmalarda ise BOS ve serum NSE düzeylerinin birbirleriyle korale olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde BOS ve serum NSE düzeylerinin serebral infarktın boyutu ve şiddeti ile de korelasyon gösterdiği saptanmıştır (37). Araştırmamızda serum NSE düzeylerini kullanmış olsak da BOS ve serum NSE düzeylerinin birbirleriyle korele olduğunu gösteren çalışmalar, elde ettiğimiz verilerin klinik uygulamalarda da yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Oksidatif stres "pro-oksidan-antioksidan dengesinin pro-oksidanlar lehine bozulması" olarak tanımlanmıştır (38). Oksidatif stres tüm doku ve organları etkiler, özellikle beyin dokusunun oksidatif strese ve buna bağlı hasar oluşumuna yatkınlığı fazladır. Ayrıca beyin dokusu çeşitli metabolik yollar ile daha fazla serbest radikal üretimine sebep olan, dopamin, adrenalın ve noradrenalin gibi hormonların üretiminde önemli rol oynar (39). İskemi, hipoksi, travma gibi oksijenizasyonun bozulduğu patolojik süreçlerde beyin, antioksidan ajanların artışına ihtiyaç duyar. Bu antioksidan ajanlar, endojen salgılabildiği gibi reaktif oksijen metabolitlerinin üretimini inhibe eden veya oluşmuş metabolitleri deaktive eden ekzojen antioksidanlar da olabilir. İskemiyeye maruz kalan beyin dokusunda oksidanlara bağlı ikincil hasarın önlenmesi ile beyin normal fizyolojisine dönmesi mümkün olabilmektedir (40).

Çalışmamızda iskemi ve iskemi reperfüzyon gruplarında serum SOD ve MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiğini ve tedavi grubunda iskemi reperfüzyon grubuna göre anlamlı derecede gerilediğini tespit ettik. İskemi reperfüzyon hasarında SOD, pro-apoptotik aktivitesi

önemli bir biyobelirteçtir ve aşırı ekspresyonunun hasarı hafifletmede etkili olduğu düşünülmekteyse de iskemiye takip eden erken ve geç sürelerde değişiklik gösteren serum düzeyleri çalışmalarda farklı şekillerde yorumlanmıştır (41-43). Malonil di aldehid ise serebral iskemi reperfüzyon hasarında düzeyi artan bir lipid peroksidasyon ürünüdür (44-46). Her iki biyobelirteçin tedavi grubunda anlamlı düzeyde düşüşleri tedavinin hasar üzerindeki iyileştirici etkisi olarak yorumlanmıştır. Benzer şekilde iskemi reperfüzyon grubunda yükselen CAT düzeyinin tedavi grubunda iskemi reperfüzyon grubuna göre anlamlı derecede gerilemesi de tedavi etkinliği olarak yorumlanmıştır.

Ratlarda oluşturulan global serebral iskemi reperfüzyon hasarı üzerine memantin etkilerini araştırmayı amaçladığımız bu çalışmada serumda çalışılan biyobelirteçlerin, BOS düzeylerinin çalışılmamış olması ve iskemi reperfüzyon hasarı ve tedavi etkinliğinin histopatolojik olarak değerlendirilmemiş olması çalışmanın sınırlılıklarıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda memantin uygulamasının serebral iskemi reperfüzyon hasarını, nöroprotektif ve antioksidan mekanizmalar üzerinden azalttığı görülmüştür. S-100  $\beta$ , NSE, SOD, CAT, GST ve MDA düzeyleri üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, memantin serebral iskemi sonrası gelişen oksidatif stres ve nöronal hasar süreçlerinde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Ancak, bu etkinin klinik olarak daha net bir şekilde ortaya konulabilmesi için ileri prelinik ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı bünyesinde yürütülen, Gül Merat Kocabeyoğlu'na ait "Ratlarda Oluşturulan Global Serebral İskemi/Reperfüzyon Modelinde Memantin Uygulamasının Oluşan Beyin Hasarı Üzerindeki Etkileri" başlıklı tezden üretilmiştir.

#### YAZAR KATKILARI

**Çalışmanın fikri veya tasarımı:** GMK, HKP

**Veri toplama:** GMK

**Veri analizi ve yorumlama:** GMK, MK

**Makale taslağının hazırlanması:** GMK, HKP, MK

**Makalenin kritik revizyonu:** GMK, HKP

Tüm yazarlar (GMK, MK, HKP) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

#### KAYNAKLAR

- Pak O, Sydykov A, Kosanovic D, et al. Lung ischaemia-reperfusion İnjury: The role of reactive oxygen species. *Adv Exp Med Biol* 2017;967:195-225.
- Asgharzade S, Ahmadzadeh AM, Pourbagher-Shahri AM, Forouzanfar F. Protective effects of cedrol against transient global cerebral ischemia/reperfusion injury in rat. *BMC Complement Med Ther* 2025;25(1):83.
- Bhamidipati CM, Pal JD. Early results of a novel single-stage hybrid aortic arch replacement technique to reduce bypass and circulatory arrest duration. *Heart Surg Forum* 2020;23(2):E107-13.
- Li M, Tang H, Li Z, Tang W. Emerging treatment strategies for cerebral ischemia-reperfusion injury. *Neuroscience* 2022;507:112-24.
- Pagano D, Carey JA, Patel RL, et al. Retrograde cerebral perfusion: Clinical experience in emergency and elective aortic operations. *Ann Thorac Surg* 1995;59(2):393-7.
- Braugher JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989;6(3):289-301.
- Johnson JW, Kotermanski SE. Mechanism of action of memantine. *Curr Opin Pharmacol* 2006;6(1):61-7.
- Lipton SA. Failures and successes of NMDA receptor antagonists: Molecular basis for the use of open-channel blockers like memantine in the treatment of acute and chronic neurologic insults. *NeuroRx* 2004;1(1):101-10.
- Kim AY, Al Jerdi S, MacDonald R, Triggler CR. Alzheimer's disease and its treatment-yesterday, today, and tomorrow. *Front Pharmacol* 2024;15:1399121.
- Robinson DM, Keating GM. Memantine: A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* 2006;66(11):1515-4.
- Palmer GC. Neuroprotection by NMDA receptor antagonists in a variety of neuropathologies. *Curr Drug Targets* 2001;2(3):241-71.
- Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: Molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis* 2004;6(6):S61-S74.
- Pulsinelli WA, Buchan AM. The four-vessel occlusion rat model: method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. *Stroke* 1988;19(7):913-4.
- Uchiyama S, Sakai N, Toi S, et al. Final results of cilostazol-aspirin therapy against recurrent stroke with intracranial artery stenosis (CATHARSIS). *Cerebrovasc Dis Extra* 2015;5(1):1-13.
- Liu B, Zhang YH, Jiang Y, et al. Gadd45b is a novel mediator of neuronal apoptosis in ischemic stroke. *Int J Biol Sci* 2015;11(3):353-60.
- Nadjafi S, Ebrahimi SA, Rahbar-Roshandel N. Protective effects of berberine on oxygen-glucose deprivation/reperfusion on oligodendrocyte cell line (OLN-93). *Int J Prev Med* 2014;5(9):1153-60.
- Suzuki G, Okamoto K, Kusano T, Matsuda Y, Fuse A, Yokota H. Evaluation of neuronal protective effects of xanthine oxidoreductase inhibitors on severe whole-brain ischemia in mouse model and analysis of xanthine oxidoreductase activity in the mouse brain. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2015;55(1):77-85.

18. Zhong LL, Ding LS, He W, et al. Systolic hypertension related single nucleotide polymorphism is associated with susceptibility of ischemic stroke. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;21(12):2901-6.
19. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramarao P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders--memantine, a new hope. *Pharmacol Res* 2005;51(1):1-17.
20. Ghaffary S, Ghaeli P, Talasaz AH, et al. Effect of memantine on post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgeries: A randomized clinical trial. *Daru* 2017;25(1):24.
21. Gill R, Foster AC, Woodruff GN. Systemic administration of MK-801 protects against ischemia-induced hippocampal neurodegeneration in the gerbil. *J Neurosci* 1987;7(10):3343-9.
22. Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc Res Tech* 2003;60(6):540-51.
23. Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: Structure, functions and pathology. *Front Biosci* 2002;7:d1356-d1368.
24. Rothermundt M, Peters M, Prehn JH, Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc Res Tech* 2003;60(6):614-32.
25. Ilg EC, Schäfer BW, Heizmann CW. Expression pattern of S100 calcium-binding proteins in human tumors. *Int J Cancer* 1996;68(3):325-32.
26. Kahn HJ, Bauml R, Van Eldik LJ, Dunn RJ, Marks A. Immunoreactivity of S100 beta in heart, skeletal muscle, and kidney in chronic lung disease: Possible induction by cAMP. *Mod Pathol* 1991;4(6):698-701.
27. Raabe A, Grolms C, Keller M, Döhnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir (Wien)* 1998;140(8):787-92.
28. Raabe A, Menon DK, Gupta S, Czosnyka M, Pickard JD. Jugular venous and arterial concentrations of serum S-100 $\beta$  protein in patients with severe head injury: A pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):930-2.
29. Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, de Bruijn CH, Lamers KJ. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke: A comparative analysis of serum concentrations of protein S-100 $\beta$  and glial fibrillary acidic protein. *Stroke* 2000;31(11):2670-7.
30. Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, Langbakk B, Romner B. Traumatic brain damage in minor head injury: Relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery* 1999;45(3):468-76.
31. Floerchinger B, Philipp A, Camboni D, et al. NSE serum levels in extracorporeal life support patients-Relevance for neurological outcome? *Resuscitation* 2017;121:166-71.
32. Fugate JE, Wijdicks EF, Mandrekar J, et al. Predictors of neurologic outcome in hypothermia after cardiac arrest. *Ann Neurol* 2010;68(6):907-14.
33. Anand N, Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke: A systematic review. *Cerebrovasc Dis* 2005;20(4):213-9.
34. Horn M, Seger F, Schlote W. Neuron-specific enolase in gerbil brain and serum after transient cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26(2):290-7.
35. Steinberg R, Gueniau C, Scarna H, Keller A, Worcel M, Pujol JF. Experimental brain ischemia: Neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid as an index of neuronal damage. *J Neurochem* 1984;43(1):19-24.
36. Uzan M, Hanci M, Güzel O, et al. The significance of neuron specific enolase levels in cerebrospinal fluid and serum after experimental traumatic brain damage. *Acta Neurochir (Wien)* 1995;135(3-4):141-3.
37. Selakovic V, Raicevic R, Radenovic L. The increase of neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and plasma as a marker of neuronal damage in patients with acute brain infarction. *J Clin Neurosci* 2005;12(5):542-7.
38. Reddy VP. Oxidative stress in health and disease. *Biomedicines* 2023;11(11):2925.
39. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: A new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001;53(1):135-59.
40. Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats. Part II: Morphological characterization. *J Neurosurg* 1994;80(2):301-13.
41. Noshita N, Sugawara T, Hayashi T, Lewén A, Omar G, Chan PH. Copper/zinc superoxide dismutase attenuates neuronal cell death by preventing extracellular signal-regulated kinase activation after transient focal cerebral ischemia in mice. *J Neurosci* 2002;22(18):7923-30.
42. Saito A, Hayashi T, Okuno S, Ferrand-Drake M, Chan PH. Overexpression of copper/zinc superoxide dismutase in transgenic mice protects against neuronal cell death after transient focal ischemia by blocking activation of the Bad cell death signaling pathway. *J Neurosci* 2003;23(5):1710-8.
43. Kim GW, Kondo T, Noshita N, Chan PH. Manganese superoxide dismutase deficiency exacerbates cerebral infarction after focal cerebral ischemia/reperfusion in mice: Implications for the production and role of superoxide radicals. *Stroke* 2002;33(3):809-15.
44. Aras M, Altaş M, Meydan S, et al. Effects of ebselen on ischemia/reperfusion injury in rat brain. *Int J Neurosci* 2014;124(10):771-6.
45. Ono T, Tsuruta R, Fujita M, et al. Xanthine oxidase is one of the major sources of superoxide anion radicals in blood after reperfusion in rats with forebrain ischemia/reperfusion. *Brain Res* 2009;1305:158-67.
46. Shao A, Guo S, Tu S, et al. Astragaloside IV alleviates early brain injury following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Int J Med Sci* 2014;11(10):1073-181.