

## YENİDOĞAN SIÇANLARDA HİPOKSİK-İSKEMİK BEYİN HARABİYETİNDE DEKSAMETAZONUN NÖRON KORUYUCU ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Tülin ALKAN, Nevzat KAHVECİ, Zeynep KAHVECİ, Kasım ÖZLÜK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji ve Histoloji-Embriyoloji AD'ları, Bursa

### ÖZET

Yenidoğan sıçanlarda hipoksik-iskemik beyin harabiyetinden 6 saat önce dexametazon ile tedavinin nöron koruyucu olduğu hipoksiden 3 saat önce ya da hemen sonra ise etkisiz olduğu gösterilmiştir. 7 günlük, 12 gramdan büyük sıçan yavrularına eter anestezisini takiben sağ karotid arter oklüzyonu yapıldıktan sonra su banyosu içinde 37°C' de ısıyı regüle edilen 0.5 lt'lik cam fanus içinde 2 saat boyunca %8 O<sub>2</sub> ve %92 N<sub>2</sub>O karışımı solutuldu. Girişimden sonraki 7. günde sıçanlar dekapite edilerek bregmanın +2,-2 mm. referans noktalarından koronal kesitler alındı ve 2,3,5 trifeniltetrazolium chloride (TTC) ile boyandı. Denek grubundaki sıçanlara (n:11) 0.1 mg/kg dexametazon IP enjekte edildi. Kontrol grubuna (n:10) ise aynı dozda % 0.9 NaCl enjekte edildi. Normal gruptaki sıçanlara (n:9) ise hiçbir işlem yapılmadı, denek ve kontrol grubundaki sıçanların beyin alanlarının karşılaştırılmasında kullanıldı. Dexametazon uygulanan grupta, gross infarkt veya renk değişikliği saptanmadı. Kontrol grubunda sağ hemisferde korteks ve striatum boyunca belirgin infarkt ve nekroz sahaları, hemisferik yapıda parçalanma ve likuifikasyon gözlemlendi. I. koronal kesitte % 18.33 ve II. koronal kesitte %32.76'lık infarkt alanı saptandı. Histopatolojik olarak, kontrol grubunda nöronal dejenerasyonla birlikte yaygın nekroz mevcuttu. Dexametazon grubunda ise H&E ve Nissl boyamalarında hafif derecede nöronal iskemik değişiklikler ve çok az sahada infarkt gözlemlendi. Sonuç olarak dexametazonun neonatlarda hipoksik-iskemik beyin harabiyetinin önlenilmesinde etkin bir nöron koruyucu olabileceği kanısına varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Dexametazon, hipoksik-iskemik infarkt, yenidoğan sıçan.

### THE INVESTIGATION OF THE NEUROPROTECTIVE EFFECT OF DEXAMETHASONE IN HYPOXIC-ISCHEMIC BRAIN INJURY IN NEONATAL RATS.

It has been shown that pretreatment with dexamethasone up to 6 hours before hypoxia in 7-day old pups is protective against hypoxic-ischemic brain damage but it's not so 3 hours before or after the insult. 7 day old Sprague-Dawley rats were anesthetised with diethyl ether and the right common carotid artery was ligated and divided. Following the recovery period the animals were placed in 500 ml. airtight jar which was immersed in a water bath thermostatically regulated to 37°C and exposed 8% O<sub>2</sub> 92% N<sub>2</sub>O gas mixture for 2 hours. Cerebral pathological changes were assessed in animals surviving 7 days after hypoxic-ischemic insult. The brains were sectioned coronally +2, -2 mm from bregma and immersed in 2,3,5 triphenyltetrazolium chloride (TTC). The pups were randomly treated with either vehicle (n=10) or 0.1 mg/kg i.p. dexamethasone sodium phosphate (n=11). A separate group of pups (n=9) had no surgical or hypoxic procedures nor did they have drug administration and were used for in the comparison of the effect of the damage. In dexamethasone group no gross infarction or colour changings in TTC-stained slices were observed. In vehicle treated group there was a marked infarction or necrosis throughout cortex and striatum, disintegration of the structures of the hemisphere and liquefaction. In the I. coronal slice 18,33 % and II. coronal slices 32,76 % of infarct area was detected. Histopathologically, there was extensive necrosis areas with neuronal degeneration on the right. In dexamethasone treated group although there was no gross infarct, H&E and Nissl stainings showed mild degree of ischemic changes and much less infarcted areas than vehicle treated group. In conclusion, we suggest that dexamethasone could be an effective drug of choice in preventing hypoxic-ischemic brain damage in the neonate if given to the mother at the risk for fetal hypoxia.

**Key Words :** Dexamethasone, hypoxic-ischemic brain damage, neonatal rats

### GİRİŞ

Son yıllarda yapılan çalışmalar, yenidoğanlardaki hipoksik-iskemik beyin harabiyetinin yavru sıçanlarda benzer model yaratılarak, olayın fizyopatolojisinin anlaşılmasında ve lezyonun önlenilmesinde değişik nöron koruyucu ajanların etkisinin araştırılabileceğini göstermektedir (1 - 5).

Bu model kullanılarak iskemi ve serebral patoloji arasındaki ilişki daha önceden yapılan çalışmalarda araştırılmıştır. Kalitatif serebral kan akımı çalışmaları, serebral hasarın dağılımının arteriel beslenme ile ilgili ve ortaya çıkan harabiyetin esas olarak iskemi sonucu olduğunu

TTC: Triphenyltetrazolium chloride

ortaya koymuştur (6). Hipoksik periyodun 2 veya 3 saat olmasının bu modelde ortaya çıkan serebral kan akımındaki azalmayı değiştirmedeği otoradyografik çalışmalarla gösterilmiştir (7,8). Dexametazonun yenidoğan sıçanlarda 3 saatlik hipoksik-iskemik lezyondan 24 ve 6 saat önce verildiğinde etkisi olduğu, ancak 6 saatten daha önce veya lezyondan hemen sonra verildiği zaman infarktı önlemediği rapor edilmiştir (1,2). Dexametazonun zaman ve doz bağımlı olan bu etkisinin ortaya koyulabilmesi için hipoksi periyodunu 2 saate indirerek yaptığımız çalışmamızda ve dexametazonun iskemik

lezyondan 3 saat önce uygulanmasının etkisini araştırmayı amaçladık.

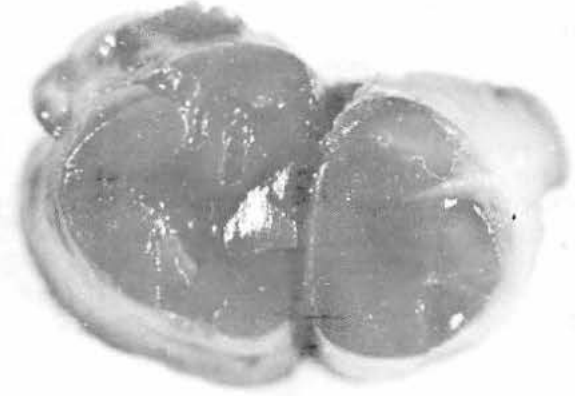
## GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda 7 günlük, 12 gramdan büyük sıçan yavruları (Sprague-Dawley) kullanıldı. Eter anestezisi altında orta hat boyun insizyonunu takiben sağ karotid arter ligasyonu yapıldıktan sonra arter koagüle edildi ve kesildi. Ligasyon sonrası sıçanlar 2-3 saat anne yanına iyileşme periyoduna bırakıldılar. Bu işlemle sıçanlarda iskemik infarkt meydana getirildi. Aynı sıçanlara 2 saat boyunca su banyosu içinde ısı regüle edilen 0,5 litrelik hava geçirmeyen cam fanusta %8 O<sub>2</sub> ve % 92 N<sub>2</sub>O karışımı solutularak, hipoksik infarkt iskemik infarkta eklendi. Bu işlemleri takiben anne yanına verilerek 7 gün süre ile yaşatıldılar. Denek grubundaki sıçanlara (n:11) hipoksik-iskemik infarktın 3 saat önce 0.1 mg/kg deksametazon IP enjekte edildi. Kontrol grubuna (n:10) ise aynı dozda % 0.9 NaCl enjekte edildi. Normal gruptaki sıçanlara (n:9) ise hiçbir işlem yapılmadı, denek ve kontrol grubundaki sıçanların beyin alanlarının karşılaştırılmasında kullanıldı.

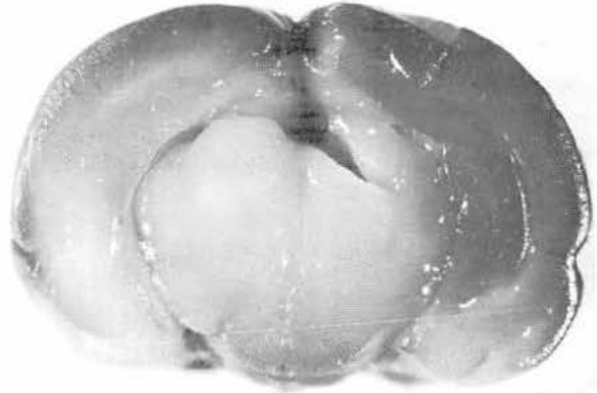
Tüm gruplardaki sıçanlar, infarkt oluşturulmasından 7 gün sonra dekapite edilerek beyinleri hızla çıkarıldı, bregmanın +2,-2 referans noktalarından koronal kesitler alındı. 2,3,5 Trifeniltetrazolium klorid (TTC) ile 37°C boyandı. infarkt alanının mevcut olup olmadığı TTC ile boyanan kesitlerde saptandı. Daha sonra renkli fotoğrafları çekilerek, (Kodachrome, ASA 100) deney gruplarını bilmeyen bir araştırıcı tarafından infarkt alanları saptandı. Değerlendirme kompüterize analiz yöntemi ile tüm koronal kesitteki infarkt alanı mm<sup>2</sup> olarak hesaplandı. Deneklerin histopatolojik çalışmaları da, değerlendirmeyi yapan histolog ve patologlar tarafından deneklerin hangi gruba ait olduğu bilinmeksizin yapıldı. Preparatlar, H&E (Hematoksilen-Eosin) ve Thionin metodu ile Nissl boyamaları yapılarak değerlendirildi. İstatiksel analizler varians analizi (ANOVA) ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Kontrol ve deksametazon ile tedavi edilen gruplarda mortalite benzer olarak bulundu (1/10 ve 2/11) (p>0.05). TTC ile boyanan kesitlerin gross patolojik incelenilmesinde deksametazonun karotid arter ligasyonu yapılan tarafta infarktın önlenilmesinde etkin olduğu saptandı. Bu kesitlerde gross infarkt veya renk değişikliği gözlenilmedi (şekil-1, şekil-2).



Şekil 1: Kontrol grubu I. Koronal keside TTC ile boyamada sağ hemisfer ile sol hemisfer arasındaki alan farkı ve ortaya çıkan infarkt alanı.

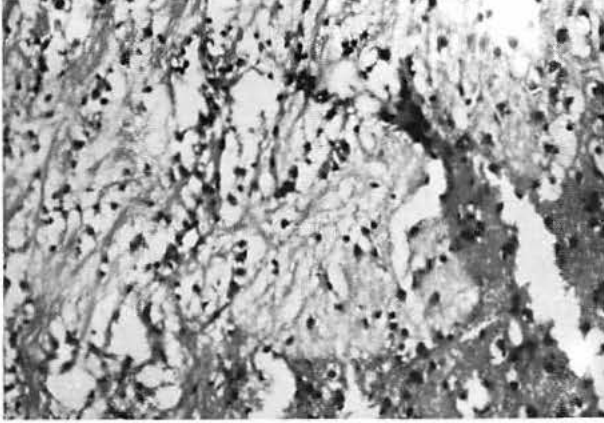


Şekil 2: Kontrol grubu II. Koronal keside TTC ile boyamada sağ hemisfer ile sol hemisfer arasındaki alan farkı ve ortaya çıkan infarkt alanı.

Kontrol grubunda ise serebral korteksin özellikle temporal, frontal, ve parietal bölümlerinde ileri derecede, striatum, talamus ve hipokampusun ise büyük bir kısmında belirgin infarkt ve likuifikasyon görüldü (şekil-3, şekil-4).

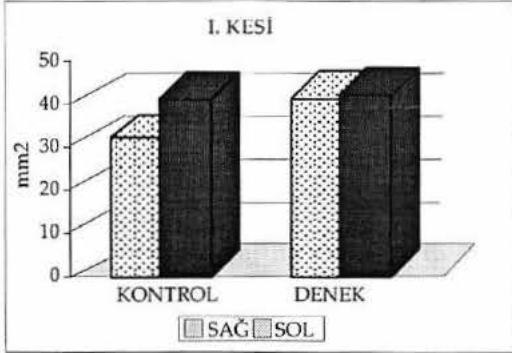


Şekil 3: Kontrol grubunun H&E boyama ile makroskobik görüntüsü.



Şekil 4: Kontrol grubu H&E boyama ile yaygın nöronal dejenerasyon, nöronların çekirdeklerinde büzülme, sitoplazmada kayıp, vakuolizasyonda artış ve glial hücre proliferasyonu(x200).

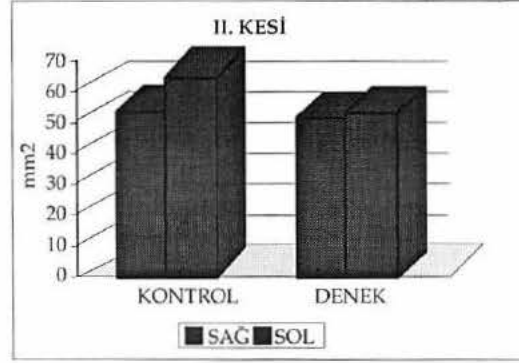
Kontrol grubu sıçanlarda kompüterize analiz yöntemi ile I. koronal keside %18.33, II. koronal keside %32.76 oranında infarkt olduğu saptandı. Denek grubunda ise infarkt görülmedi. I. koronal kesitte; sağ hemisfer sol hemisferden normal grupta  $0,56\pm0,6$  mm<sup>2</sup>, denek grubunda  $1,5\pm1,2$  mm<sup>2</sup> daha büyük, kontrol grubunda ise  $10,6\pm1,8$  mm<sup>2</sup> daha küçük bulunmuştur (Grafik-I).



Grafik I: Kontrol ve denek grubunun sağ ve sol hemisfer I. kesi alanlarının karşılaştırılması

Sağ ve sol hemisfer arası farkların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında; normal grup ile denek grubu arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Normal grup ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile denek grubu arasında ise anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,0001$ ,  $p<0,001$ ). II. koronal keside sağ hemisfer sol hemisferden normal grupta  $0,49\pm0,8$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubunda  $16,2\pm5,1$  mm<sup>2</sup> ve denek grubunda  $0,5\pm1,6$  mm<sup>2</sup> daha küçük bulunmuştur (Grafik-II).

Bu farkların karşılaştırılmasında; normal grup ile denek grubu arasında fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Normal grup ile kontrol grubu ve kontrol grubu ile denek grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0,001$ ,  $p<0,05$ ) (Tablo 1).



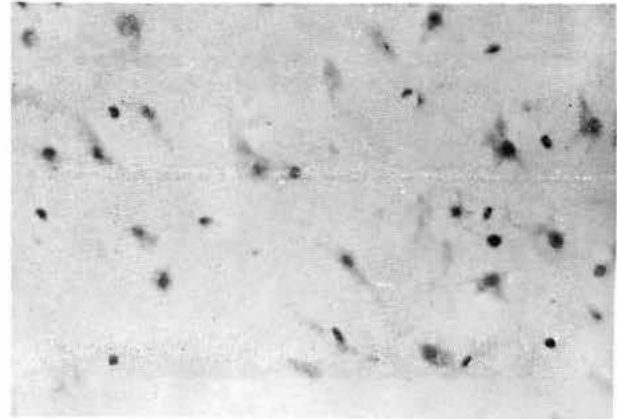
Grafik II: Kontrol ve denek grubunun sağ ve sol hemisfer II. kesi alanlarının karşılaştırılması

Tablo I: Grupların I. ve II. koronal kesitlerde sağ ve sol hemisferik alan farkları (Ortalama±SH).

	DENEY GRUPLARI			DEĞERLENDİRME		
	NORMAL (n: 9)	KONTROL (n: 10)	DENEK (n: 11)	P	P'	P''
I. KORONAL KESİT	0,56±0,6	10,6±1,8	1,5±1,2	p<0,0001	p<0,001	p>0,05
II. KORONAL KESİT	0,49±0,8	16,2±5,1	0,5±1,6	p<0,001	p<0,05	p>0,05

P Normal - Kontrol  
P' Kontrol - Denek  
P'' Normal - Denek

Histopatolojik olarak kontrol grubu sıçanlarda sağ ve sol hemisferler arasında belirgin farklılık saptandı (şekil-5).



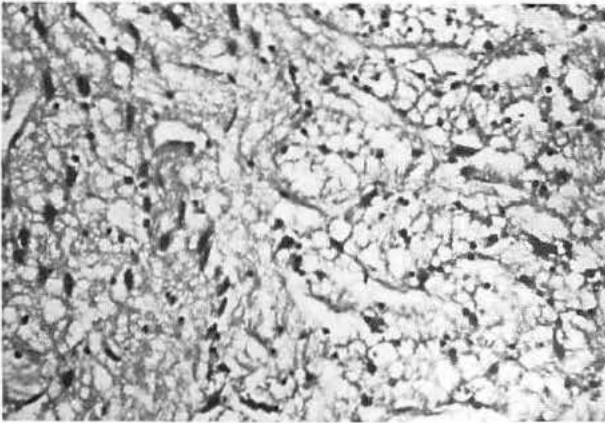
Şekil 5: Kontrol grubunun Nissl boyama ile Nissl granüllerinde azalma, nöronlarda büzülmüş çekirdekler ve yaygın sitoplazma kaybı(x400).

H&E ile boyamada sol hemisferde patoloji görülmezken, sağ hemisferde yaygın nekroz sahası ile birlikte nöron harabiyeti mevcuttu. Etkilenen nöronlarda nükleuslar küçülmüş, sitoplazma kaybolmuş, vakuolizasyon ve glial hücre proliferasyonunda artma mevcuttu (şekil-6).



Şekil 6: Denek grubunun H&E boyama ile makroskobik görüntüsü.

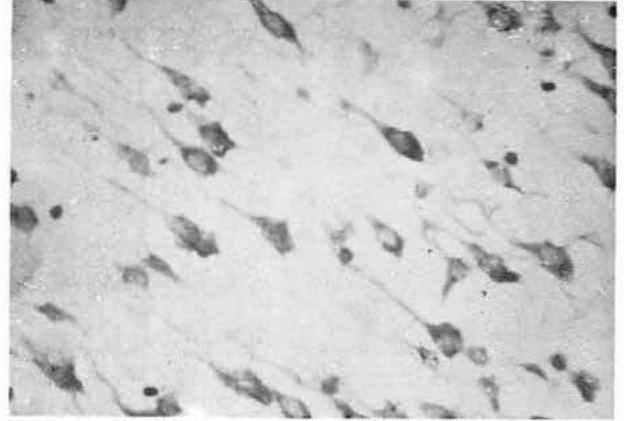
Nissl boyamasında Nissl granüllerinde azalma ile birlikte nükleus sitoplazmalarda küçülme saptandı (şekil-7).



Şekil 7: Denek grubu H&E boyamada doku bütünlüğünün korunduğunu, dağınık vakuolizasyon alanları ve minimal glial hücre artışı(x200)

Deksametazon verilen grupta TTC boyama ile gross patoloji mevcut değilse de H&E ve Nissl boyamaları ile hafif derecede iskemik değişiklikler ve kontrol grubuna oranla çok az bölgede mikroskobik infarkt alanları gözlemlendi. Nöronlar sağlam olmasına rağmen çok az derecede glial hücre proliferasyonu mevcuttu. Nissl boyamasında ise Nissl granüllerinde hafif azalma

mevcuttu (şekil-8, şekil-9, şekil-10).



Şekil 8: Denek grubu Nissl boyama ile Nissl granüllerinin kontrol grubuna kıyasla kısmen azalma(x400)

## TARTIŞMA

Yavru sıçanlarda deneysel iskemik-hipoksik infarktın yenidoğanlardaki hipoksik iskemik beyin harabiyetinin modeli olarak uygulanabileceği çeşitli yayınlarda gösterilmiştir (1,2,4,5,9). 7 günlük sıçanların tercih edilmesi embriyolojik olarak yenidoğanın tam beyin matürasyonuna benzerlik göstermesindedir (10).

Glukokortikoid tedavisinin, neonatlarda gelişen santral sinir sistemi üzerinde zararlı etkilerinin olduğunu gösterilmesi ayrıca erişkinlerde global veya fokal iskeminin önlenmesinde ve tedavisinde etkisiz kalması iskemik lezyonlarda kullanımını kısıtlamaktadır (7). Buna karşın Barks ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deksametazonun 0.001-0.005 mg/kg 3 gün boyunca veya travmadan 24 saat önce tek doz halinde verilmesiyle yenidoğan sıçanlarda hipoksik iskemik beyin harabiyetine bağlı infarkt olmadığı saptanmıştır. İlacın hipoksik iskemik olaydan sonra verilmesinin veya düşük dozlarının infarktı önlemediği bulunmuştur (1). Barbosa ve arkadaşlarının çalışmasında deksametazonun etkisinin doz bağımlı olduğu ve etkisinin ortaya çıkması için belli bir sürenin gerekli olduğu saptanmıştır (11). Chumas ve arkadaşlarının çalışmasında ise lezyondan 6 saat önce verilen deksametazonun infarktı önlediği görülmüştür (2). Bizim çalışmamızda deksametazonun, kontrol grubuna göre hemisferik infarktı önlediği ve TTC ile boyamada makroskobik infarkt olmadığı saptanmıştır. TTC ile boyama infarkt sahasının saptanmasında histolojik inceleme ile tam bir korelasyon göstermektedir (12). Bu durum çalışmamızda da görülmüştür.

Çalışmamızda hipoksik lezyon süresi

kısaltılmış ve buna karşın deksametazon 3 saat önce verilmiştir. Daha önceki çalışmalarda daha az süre ile hipoksi uygulayarak esas hadisenin hipoksiye ait değil fakat iskemiden kaynaklandığı belirtilmiştir (13,14). 2 veya 3 saatlik hipoksinin serebral kan akımında azalma meydana getirmediği ve her iki grupta da oklüzyon yapılan tarafta kan akımının %60-80 azaldığı gösterilmiştir (8). Bu makroskobik harabiyet, hipoksik iskemik yenidoğan modeli kullanan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda her ne kadar sağ ve sol hemisferler arasında deksametazonlu grupta farklılık saptanmışsa da bu farklılık normal grupla kıyaslandığında anlamlı bulunmamıştır. Buna karşın kontrol grubunda sağ ve sol hemisferler arasında anlamlı farklılık olduğu, normal ve denek grubuna göre ileri derecede atrofi olduğu gözlenmiştir. Bu durum 3 saat önce verilen deksametazonun da koruyucu etki yaptığını göstermektedir. Histolojik inceleme kontrol grubuna göre nöronlarda daha hafif derecede harabiyet olduğunu ve hücre yapısındaki değişimin de bu grupta görüldüğü kadar yoğun olmadığını göstermiştir. Bu değişiklik Tuor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da gözlenmiş, denek grubu sıçanlarda %1.5 oranında infarkt alanları olduğu fakat harabiyetin minimal olduğu saptanmıştır (8). Kalaycı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da travmadan 40 dakika önce verilen bolus prednizolondan sonra perivasküler ve perinöral ödem gözlenmiştir (15).

Steroidlerin birçok etkileri mevcuttur, buna karşın deksametazonun hipoksik-iskemik harabiyeti önleme mekanizması bilinmemektedir. Deksametazonun immatür beyinlerde hipoksik iskemik harabiyetin önlenmesinde muhtemel etki mekanizmalarından birinin büyümenin retardasyonu olduğu ileri sürülmüştür (1,16). Her ne kadar bu çalışmada 24 saat önce deksametazon verilen grupta deneklerin ağırlığında önemli farklılıklar olduğu saptanmışsa da (1), Chumas ve arkadaşlarının çalışmasında 6 saat önce deksametazon uygulanmasıyla sıçanların ağırlığında bir farklılık saptanmamış (2) ve ileri sürülen tez destek bulamamıştır.

Deksametazon tedavisinin nöron koruyucu etkisinin gösterilmesi için 3-6 saatlik bir zamanın gerekmesi protein sentezinde olaya karıştığını düşündürmektedir. Buna karşın kronik deksametazon verilmesi beyin ağırlığının, deoksiribonükleik asit içeriğinin ve gelişmekte olan sıçanlarda glial fibrillerin asidik protein içeriğinin ve myelinin baz proteininin gen ekspresyonunun azalmasına neden olur (17). Diğer bir etki mekanizmasının protein sentez inhibisyonu yoluyla olduğudur. Deksametazonla iskemik öncesi tedavi yenidoğan sıçanlarda kainik asitle ortaya çıkarılan epilepsileri önlemede etkili

olmadığından (18) ve ayrıca glukokortikoidler kainik asitle ortaya çıkarılan beyin harabiyetini arttırdıklarından (7), deksametazonun etkisinin  $Ca^{++}$  'un hücre içine girişi başlamadan önce olması daha büyük olasılıktır (2).

Glukokortikoidlerin hipoksik-iskemik harabiyeti azaltmadaki diğer bir etki mekanizması kan-beyin bariyeri üzerine olabilir. Birçok çalışmada glukokortikoidlerin, tümörler, serebral infarkt ve kainik asitle ortaya çıkarılan kan-beyin bariyerindeki bozulmayı azaltmadığı, aynı zamanda sağlam erişkin kan beyin bariyerindeki geçirgenliği de azalttığı gösterilmiştir (19 - 23). Yenidoğan veya prematür infantlarda deksametazon kan-beyin bariyerinin fonksiyonunu değiştirerek hipoksik-iskemi esnasında korunmayı da sağlayabilir.

Yenidoğanlardaki diğer bir etki mekanizması serebral enerji depolarının değişmesiyle de olabilir. Neonatal periyotta beyin sadece glukozla bağımlı olmadığı fakat ketonlar ve laktatlar gibi diğer metabolitleri de kullandığı bilinmektedir (5,17,24,25,26). Yenidoğan farelerde glukokortikoidlerin kronik kullanımı beyin glukoz, glikojen,  $\beta$ -hidroksibütrat ve depolanmış serebral enerji ile birlikte dekapitasyon sonrası ATP'nin etkisini uzatır (25). Hatta erişkin sıçanlarda deksametazonun daha önceden verilmesinin serebral iskemide esnasında ATP düzeylerini ve elektriksel aktiviteyi devam ettirdiği, fakat reperfüzyon periyodunda epilepsilere ve artmış serebral iskemiye neden olduğuna ait deliller de mevcuttur (27). Muhtemelen epilepsilere bağlı sekonder travma deksametazonun ortaya çıkarılabileceği faydayı maskeleyebilir. Eğer böyle ise glukokortikoid ile birlikte antikonvülsan verilmesi gerekebileceği öne sürülmüştür. Bu çalışmada deksametazon verilen grubun hipoksi süresinde kan glukoz düzeyinin hafif derecede arttığı gözlenmiştir. Buna karşın kontrol grubunda hipoglisemi oluşmuştur. Glukokortikoidlerin kullanılması belirgin glukoneogenezise neden olabilir. Hipoksiden 6 saat önce deksametazon verilmesinin hipoksi periyodu esnasında hafif derecede hiperglisemiye neden olduğu Chumas ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Buna karşın verilmeyen grupta hipoglisemi gözlenilmiştir (2). Ayrıca Reeves ve arkadaşları yüksek hipergliseminin yenidoğan beynini iskemik harabiyetten koruduğunu da göstermişlerdir (28).

Sonuç olarak; çalışmamızda hipoksik-iskemik harabiyetten 3 saat önce tek doz deksametazon verilmesinin serebral infarktın oluşumunu azalttığı saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

- 1- Barks JDE. Glucocorticoid does not exacerbate excitotoxic damage in the immature brain. Soc Neurosci Abstr 1991; 17:790

- 2- Chumas PD, Del Bigio MR. A comparison of the protective effect of dexamethasone to other potential prophylactic agents in a neonatal rat model of cerebral hypoxia-ischemia. *J Neurosurg* 1993; 79: 414-420
- 3- Hall ED. Neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1992 76:13-22
- 4- Trescher WH, Lehman RA, Vanucci RC. The influence of growth retardation on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Early Hum Dev* 1990; 21:165-173
- 5- Vanucci RC. Current and potentially new management strategies for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 1990; 85:961-968
- 6-Silverstein FS, Buchanan K, Johnston MV. Pathogenesis of hypoxic brain injury in perinatal rodent rat. *Neuroscience lett.* 1984; 49:271-277
- 7- Sapolsky RM, Pulsinelli WA. Glucocorticoids potentiate ischemic injury in neurons: therapeutic implications. *Science* 1985; 229:1397-1400
- 8- Tuor UI, Simone CS, Barks CD. Dexamethasone prevents cerebral infarction without affecting cerebral blood flow in neonatal rats. *Stroke* 1993; 24: 452-457
- 9- Silverstein FS, Buchanan K, Hudson C. Flunarizine limits hypoxia-ischemia induced by kainic acid seizures. *Neuroscience* 1986; 17:107-114
- 10- Dobbing J, Sand J. Comparative aspects of brain growth spurt. *Early Hum. Devel.* 1979; 3:79-83
- 11- Barbosa-Countinho LM, Hartman A, Hosmann KA. Effect of dexamethasone on serum protein extravasation in experimental brain infarcts of monkey: an immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1985; 65:255-260
- 12- Park CK, Mendelow AD, Graham DI. Correlation of triphenyltetrazolium chloride perfusion staining with conventional neurohistology in the detection of early brain ischemia. *Neuropathol and Applied Neurobiol.* 1988; 14:289-298
- 13- Vanucci RC, Lyons DT, Vasta F. Regional cerebral blood flow during hypoxia-ischemia in immature rats. *Stroke* 1988; 19(2):245-250
- 14-Rice JE, Vanucci RC, Brierley JB. The influence of immaturity on hypoxic-ischemic brain injury in the rat. *Ann Neurol* 1983 9:131-141
- 15-Kalaycı Ö, Cataltepe S, Cataltepe O. The effect of bolus methylprednisolone in prevention of brain edema in hypoxic-ischemic brain injury: an experimental study in 7 day old rat pups. *Brain Res.* 1992; 569:112-116
- 16- Vanucci RC, Musjce DJ. Effects of glucose on perinatal hypoxic-ischemic brain damage. *Biol Neonate* 1992; 62: 215-224
- 17- Tsuneishi S, Takada S, Motoike T. Effects of dexamethasone on the expression of myelin basic protein, proteolipid protein, and glial fibrillary acidic protein genes in developing rat brain. *Dev Brain Res* 1991; 61:117-123
- 18- Barks JDE, Post M, Tuor UI. Dexamethasone prevents hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rat. *Pediatr Res* 1991; 29:558-563
- 19- Jarden JO, Dhawan V, Poltarak A. Positron emission tomographic measurement of blood to brain transport of <sup>82</sup>Rb: The effect of dexamethasone and whole brain radiation therapy. *Ann Neurol* 1985; 18:636-646
- 20- Nakagawa H, Groothuis DR, Owens ES. Dexamethasone effects on 125 I albumin distribution in experimental RG-2 gliomas and adjacent brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7:687-701
- 21- Sapolsky RM. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus. Temporal aspects of synergy with kainic acid. *Neuroendocrinology* 1986; 43:440-444
- 22- Sztrihai JH, Joo F, Szerdanelyi P. Effects of dexamethasone on brain edema induced by kainic acid seizures. *Neuroscience* 1986; 17:107-114
- 23- Ziyilan YZ, Lefauconnier JM, Bernard G. Regional alterations in blood to brain transfer of a-aminoisobutyric acid and sucrose after chronic administration and withdrawal of dexamethasone. *J. Neurochem* 1989; 52: 684-689
- 24- Hawkins RA, Williamson DH, Krebs HA. Ketone-body utilisation by adult and suckling rat brain in vivo. *Biochem J* 1971; 122:13-18
- 25- Thurston JH, McDougal DB Jr. Effect of ischemia on metabolism of the brain of the newborn mouse. *Am J Physiol* 1969; 216:348-352
- 26- Vanucci RC, Duffy TE. Carbohydrate metabolism in fetal and neonatal rat brain during anoxia and recovery. *Am J Physiol* 1976; 230:1269-1275
- 27- Koide T, Wieloch TW, Siesjö BK. Chronic dexamethasone pretreatment aggravates ischemic neuronal necrosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 1986; 6:395-404
- 28- Reeves I, Majsce D, Vanucci RC. Extreme hyperglycemia (HG) protects the perinatal brain from hypoxic-ischemic brain damage. *Pediatr Res* 1992; 31: 352A (Abstract)