

# Geçici orta serebral arter oklüzyonu ile oluşturulan serebral iskemi modeli

## Cerebral ischemia model created by transient middle cerebral artery occlusion

Güven AKÇAY<sup>1</sup> (ID)

### ÖZET

Beynimiz ortalama 1500 g ağırlığında olup toplam vücut ağırlığımızın yaklaşık %2'sine karşılık gelmesine rağmen kardiyak debinin yaklaşık olarak %20'sini kullanmaktadır. Serebral kan akımı beyin beslenmesinde en önemli yeri oluşturmakta ve seçilmiş bir beyin bölgesinde veya tüm beyinde oluşan serebral kan akımındaki azalma sonucu beyin iskemisi gerçekleşmektedir. Serebral iskemi, beyni besleyen damarlarda veya kanın özelliklerine bağlı olarak damarların tıkanması ya da kanaması sonucu oluşmaktadır. Dünyada yılda yaklaşık olarak 17 milyon inme vakası görülmekte ve ülkemizde ise yılda yaklaşık 132.000 vaka görülmektedir. İnme vakaları her geçen yıl daha da arttığından dolayı gelecekte sağlıkla ve ekonomiyle ilgili sorunlara neden olacağı tahmin edilmekte, inmenin önlenmesi ve etkin tedavilerin uygulanması büyük önem arz etmektedir. Serebral iskemi tedavisi araştırmalarında yeni ajanların keşfedilmesi ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için deneysel hayvan modelleri tercih edilmektedir. İnsanlardaki serebral iskemik hastalıkların fizyopatolojisinin araştırılmasında sıklıkla sıçan ve fare gibi kemirgenler üzerinde yapılan geçici global serebral iskemi, geçici fokal serebral iskemi ve geçici ön beyin iskemi modelleri

### ABSTRACT

Our brain weighs an average of 1500 g and uses approximately 20% of the cardiac output, although it corresponds to approximately 2% of our total body weight. Cerebral blood flow constitutes the most important place in the nutrition of the brain and cerebral ischemia occurs as a result of a decrease in cerebral blood flow in a selected brain region or the whole brain. Cerebral ischemia occurs as a result of blockage or bleeding in the vessels feeding the brain or depending on the characteristics of the blood. There are approximately 17 million stroke cases per year in the world, and approximately 132.000 cases are seen annually in our country. Since stroke cases are increasing every year, it is predicted that it will cause health and economic problems in the future, and the prevention of stroke and the application of effective treatments are of great importance. Experimental animal models are preferred for discovering new agents and developing new treatment protocols in cerebral ischemia treatment research. Transient global cerebral ischemia, transient focal cerebral ischemia and transient forebrain ischemia models are mostly used in rodents such as rats and mice to investigate the pathophysiology of cerebral ischemic diseases in humans. The most common type of ischemia

<sup>1</sup>Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Ana Bilim Dalı, Çorum



İletişim / Corresponding Author : Güven AKÇAY

İkbalkent Kampüsü Ulukavak Mah. Çiftlik Çayırı Cad. No: 45 Çorum - Türkiye

E-posta / E-mail : guvenakcayibu@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 29.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted : 26.01.2021

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2021.73693

Akçay G. Geçici orta serebral arter oklüzyonu ile oluşturulan serebral iskemi modeli  
Türk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(2): 205 - 218

kullanılmaktadır. Klinikte en fazla karşılaşılan iskemi tipi, fokal serebral iskemi olup en önemli nedenleri internal karotis arter veya onun en büyük dalı olan orta serebral arterin oklüzyonudur. Geçici serebral iskemi hayvan modelleri karotis ve/veya vertebral arter oklüzyonu ile insanlarda oluşan iskemiyi çok güzel taklit etmektedir. Geçici orta serebral arter oklüzyonu ile oluşturulan iskemi modeli, inmenin patofizyolojisini araştırmada en yaygın kullanılan modellerden biridir. Bu derlemede; serebral iskeminin epidemiyolojisi, patofizyolojisi ve deneysel serebral iskemi hayvan modelleri arasında en çok kullanılan orta serebral arter oklüzyon yöntemi ile ilgili bilgiler sunulmuştur. Bu bilgiler ışığında, serebral iskemi tedavisi çalışmalarında sıklıkla tercih edilen geçici orta serebral iskemi modeli oluşturulmasında dikkat edilmesi gereken konular hakkında önemli bilgiler edinilmiş olunacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Serebral iskemi, orta serebral arter oklüzyonu, geçici serebral iskemi, iskemi reperfüzyon hasarı

encountered in the clinic is focal cerebral ischemia and the most important causes are occlusion of the internal carotid artery or its largest branch, the middle cerebral artery. Transient cerebral ischemia animal models (with carotid and / or vertebral artery occlusion) mimic very well human ischemia. The ischemia model created by transient middle cerebral artery occlusion is one of the most widely used models in investigating the pathophysiology of stroke. In this review; information on the epidemiology, pathophysiology of cerebral ischemia and middle cerebral artery occlusion method, which is the most used animal models of experimental cerebral ischemia, are presented. In light of this information, cerebral ischemia treatment studies often preferred model of transient middle cerebral ischemia important information about the issues to be considered in the creation will be acquired.

**Key Words:** Cerebral ischemia, middle cerebral artery occlusion, transient cerebral ischemia, ischemia reperfusion injury

## GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar beyni besleyen damarlarda veya kanın özelliklerinde oluşan değişikliklere bağlı olarak damarların tıkanması ya da kanaması sonucu görülen merkezi sinir sistemi hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Serebrovasküler hastalıklar, hastanede tedavi gerektiren nörolojik hastalıkların %80'inden fazlasını meydana getirmekte ve bu hastalıkların % 87'sini iskemik, %13'ünü ise hemorajik inme oluşturmaktadır. Ülkemizde her yıl 132.000 inme vakasının olduğu rapor edilmiştir (1). Gelişmiş ülkelerde tanı ve tedavi yöntemlerinin ilerlemesi, inmenin sebep olduğu ölüm oranlarında azalmayı da beraberinde getirmektedir. Bu nedenle inme hastalığında, iskemi sonrası reperfüzyon hasarını önleyerek, hastaların iyileşmesini hızlandıracak

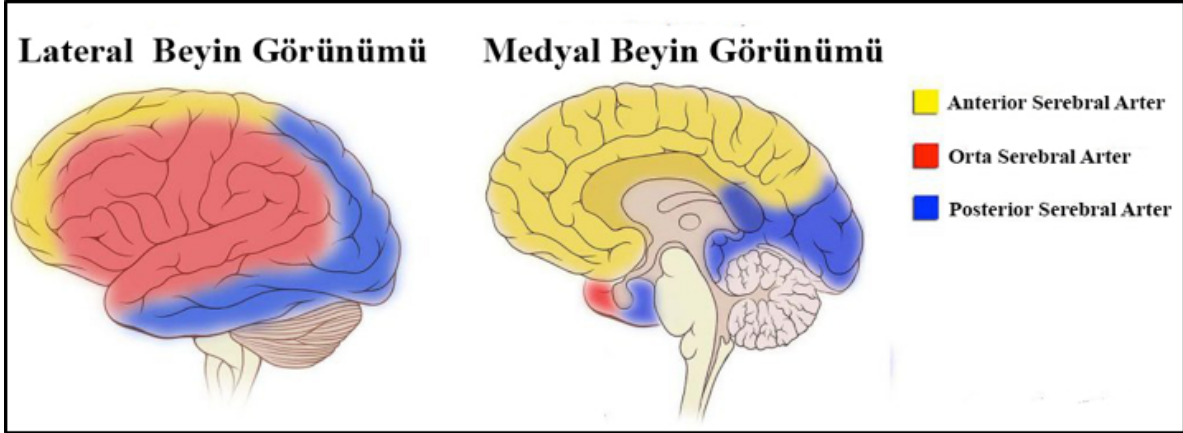
tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi esastır. İnme tedavisindeki asıl amaç, iskemik alandaki perfüzyonu tekrar sağlayarak, iskemi sonrası oluşabilecek ikincil hasarları önleyip vakaların iyileşmesini hızlandıracak ve mortaliteyi azaltacak tedavi yaklaşımlarını ortaya koymaktır. İskemi reperfüzyonun tedavisi için yeni ajanların keşfedilmesi ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için deneysel hayvan modelleri sıklıkla kullanılmaktadır (2-6).

## SEREBRAL VASKÜLER ANATOMİ

Beynimiz, vücudumuzda metabolik olarak en aktif organlarımızdan biridir ve bu aktiviteyi gerçekleştirebilmesi için toplam kalp debisinin yaklaşık % 20'sini kullanmaktadır. Beyin arteriyel kan

akımını, ikisi internal karotis arter ve ikisi vertebral arter olmak üzere dört arter aracılığı ile sağlamaktadır (7). Beyni besleyen arterler, internal karotis arterin ikiye dallanması ile oluşan anterior ve orta serebral arterler ve baziller arterin ikiye dallanması ile de

posterior serebral arterlerdir (Şekil 1.) (7). Beyin sapı, serebellum, oksipital lob ve talamusu vertebral arterler ve dalları beslerken, geriye kalan serebral hemisferlerin kan akımını ise karotis internanın dalları beslemektedir (7)).



Şekil 1. Beyni besleyen arterler [2]

### SEREBRAL KAN AKIMI (SKA)

Beyin, uyku, uyanıklık, bilişsel ve fiziksel aktiviteler gibi fizyolojik fonksiyonları yerine getirebilmek için yeterli düzeyde oksijene ve enerjiye ihtiyaç duymaktadır. Erişkin bir insan beyninin ortalama ağırlığı 1350 gram olup, toplam vücut ağırlığının yaklaşık % 2'sine karşılık gelmesine rağmen, her bir atım ile kalpten fırlatılan kanın % 20'si beyin tarafından kullanılmaktadır (8). Fizyolojik koşullarda SKA 45-55 mL/100g/dk'dır ve gri cevherdeki serebral kan akımı ve metabolizma hızı beyaz cevherden dört kat daha fazladır (Tablo 1). Beynimizdeki enerjinin yaklaşık % 40'ı hücrel homeostaziste kullanılırken, geriye kalan % 60'lık kısmı da sinaptik transmisyonunda kullanıldığından SKA'nın % 80 kadarı gri cevheri, % 20 kadarı da beyaz cevheri kanlandırmaktadır (7). Beynimiz vücuttaki toplam oksijenin % 20'sini ve glikozun da % 25'ini tüketmektedir (8). Beynin normal fizyolojik koşullarda oksijen metabolizma hızı 1,3-1,8  $\mu\text{mol/g/dk}$  olup, beyindeki hücrelerin ihtiyacına göre bu değer değişkenlik göstermektedir (9, 10).

Tüm vücudumuzda olduğu gibi beynimizdeki nöronların da birincil enerji kaynağı Adenozin 3- trifosfattır (ATP) Beyindeki nöronlar glikojen depolayamadıkları için sürekli olarak glikoza ihtiyaç duymaktadırlar (11). Beyin glikozun % 80'ini enerji üretiminde kullanırken, % 20'sini nötransmitter, protein ve lipid sentezinde kullanmaktadır (12). İskemi ya da hipoksi sonrası mitokondride aerobik solunum durarak, anerobik solunum sürdüğünden, ilk yanıt anaerobik glikoliz olmaktadır (13). İnfarkt bölgesinde ATP'nin azalması, Adenozin monofosfat (AMP) artışına sebep olmakta ve Fosfofruktokinaz (PFK) enziminin aktive olmasıyla, glikojenden ATP üretimi için anaerobik glikoliz devreye girmektedir (13). Parsiyel oksijen basıncı ( $\text{PaO}_2$ ), 0,1 mmHg'nin altına düştüğünde aerobik solunum (36 mol ATP) durarak, anaerobik glikoliz başlayıp 18 kat daha düşük yani 2 mol ATP üretilmektedir (14). Anaerobik glikoliz ile ATP üretimi en çok dört-beş kat arttırılabildiğinden nöronlar için gerekli enerji karşılanamamaktadır (15).

Tablo 1. Fiziyojik serebral kan değerleri (2)

Fiziyojik Serebral Kan Değerleri	
SKA	
Global	45-55 mL/100g/dk
Kortikal (Gri Cevher)	75-80 mL/100g/dk
Subkortikal (Beyaz Cevher)	20 mL/100g/dk
SMHO <sub>2</sub>	3-3.5 mL/100g/dk
SVR	1.5-2.1 mm Hg/100g/dk/mL
Serebral Venöz PO <sub>2</sub>	32-44 mm Hg
Serebral Venöz SO <sub>2</sub>	% 5-70
İKB	8-12 mm Hg
Serebral kan akımı (SKA); Oksijen serebral metabolizma hızı (SMHO <sub>2</sub> ); Serebral vasküler rezistans (SVR); Parsiyel oksijen basıncı (PO <sub>2</sub> ); Oksijen satürasyonu (SO <sub>2</sub> ); İntrakraniyel basınç (İKB).	

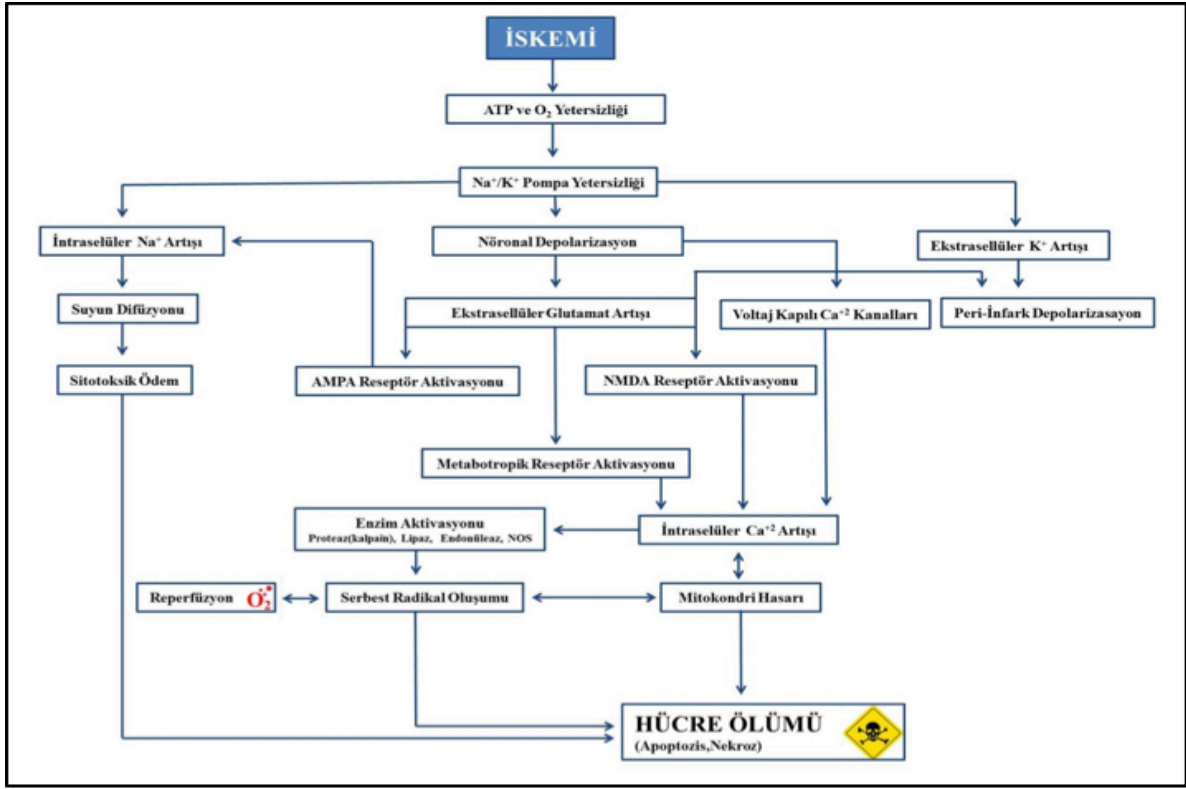
Beyinde iskemiye bağlı ATP eksikliği, Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz pompa aktivitesinin ve iyon dengesinin bozulması, membran potansiyelinin değişmesine yol açar, nöronlar ile glial hücrelerin depolarize olmasına ve nöronlardan nörotransmitterlerin salınmasına neden olmaktadır (11). Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPaz pompasının yetersizliği hücre içine sodyum, hücre dışına potasyum geçişine ve aynı zamanda izoosmotik su birikimi ile hücresel şişmeye neden olmaktadır (11). Glikoz, anaerobik glikoliz ile laktata metabolize olmakta, laktik asit ve hidrojen iyonu birikmekte ve bu da pH'yi düşürerek, hücrenin asidoza gitmesine neden olup serbest radikal üretimi artmaktadır (7, 16, 17). Sonuç olarak, geri dönüşümsüz iskemik hasar süreci başlamakta, kan beyin bariyeri bozulması iskemiden dakikalar/saatler sonra sitotoksik ödem ve 24-72 saat sonra vazojenik ödem başlayarak hücre ölümü gerçekleşmektedir (17, 18).

İskemiyi takiben dakikalar içerisinde presinaptik uçtaki akson terminallerinden ekstrasellüler aralığa aşırı miktarda glutamat gibi eksitator aminoasitlerin salınımı artmakta ve bu aminoasitlerin geri alınımı düşürerek, postsinaptik reseptörlerine bağlanan eksitator aminoasitler hücre içine aşırı kalsiyum girişine neden olmaktadır (2, 19-21). Sinaptik aralıkta artan glutamat, postsinaptik glutamat reseptörlerini,

özellikle N-metil D-aspartik asit (NMDA) reseptörlerinin aşırı uyarılmasına sebep olmaktadır (21). NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu, daha fazla kalsiyum iyonlarını hücre içine alarak proteaz, nükleaz, kaspaz gibi enzimleri aktive edip postsinaptik kısımda nöron ölümünü gerçekleştirmektedir (21). Kalsiyum-bağımlı enzimler, hücre ve dokuda protein yıkımına, nitrik oksit (NO) ve peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşumuna sebep olmaktadır (Şekil 2.) (11).

### SEREBRAL İSKEMİK ALAN BÖLGELERİ

İskemik inme, beyni besleyen damarların bir bölümünün veya tamamının tıkanması sonucu oluşmaktadır. İskemik alan üç bölgeden meydana gelmektedir (Şekil 3). Birinci bölge, kan akımının 10 mL/100g/dk'nın altına düştüğü ve iskemik bölgenin merkezini oluşturan "kor" bölgesidir (7). İskeminin kor bölgesinde ATP eksikliği ile kaspazlar inaktive olurken, hücre iyon dengesi bozulmakta, bol miktarda NO ve serbest radikaller üretilmektedir (22-25). Bunun yanı sıra kor bölgesinde, glutamat, sitotoksik sitokinler gibi eksitotoksinler aşırı miktarda artmakta (26, 27), sodyum ve kalsiyumun hücre içine girişi ile birlikte klorun hücre dışına çıkışı nöronal hücrelerde ve dendritte nekroz oluşturmaktadır (28). Bu süreç iskemiden hemen sonra başlamakta ve yaklaşık olarak beş gün sürmektedir (29). Kan akımının çok düşük



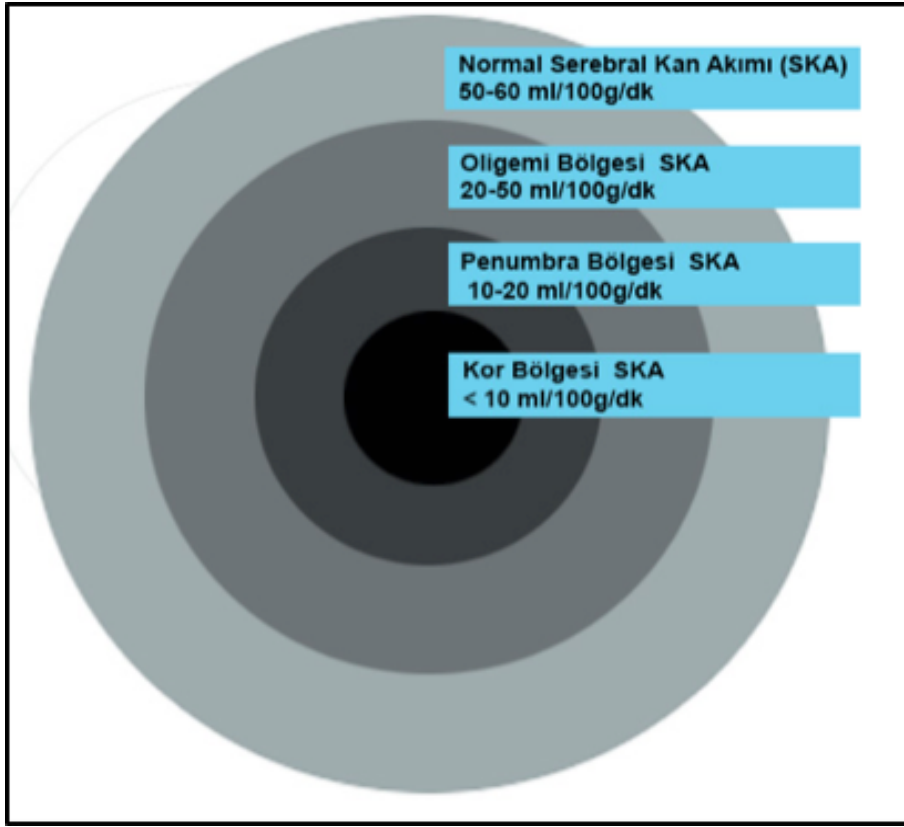
Şekil 2. İskemik hasar oluşum mekanizmaları (2)

olduğu bu kor bölgesinde hücrelerde geri dönüşümsüz hasar, nekroz ve hücre ölümü gerçekleşmektedir. Kor bölgesinin yakın çevresini oluşturan ve “Penumbra” bölgesi olarak adlandırılan ikinci bölgede ise, serebral kan akımı (SKA) 10-20 mL/100g/dk civarındadır (7). Penumbra alanında gözlenen apoptozis, aktif ve enerji bağımlı bir süreçtir. Penumbra alanında kan akımının azalması ve elektriksel potansiyellerin oluşmamasına rağmen hücreler membran potansiyellerini ve iyon dengesini koruyabilmektedirler (30). Bu nedenle penumbra alanındaki hücreler, yaklaşık dört-altı saat canlılığını sürdürebilmektedirler (27). Bu bölgede reperfüzyonun tekrar sağlanması ile kalıcı hasar önlenilmekte, eğer kısa sürede bu bölgeye kan akımı tekrar yeterli düzeyde sağlanamaz ise penumbra bölgesinde de geri dönüşümsüz hasar oluşup iskemik alanın kor bölgesine dönüşerek

nekroz gerçekleşmektedir (27). Bundan dolayı inme vakalarının tedavisinde asıl amaç, penumbra alanını kurtarmaya yönelik protokollerin geliştirilmesidir.

Üçüncü bölge ise “Oligemi” bölgesidir ve SKA 20-50 mL/100g/dk’dır (7). Oligemi bölgesi, kan akımının normalin altında olup, infarkt riskinin olmadığı penumbra’nın çevresindeki alandır (31).

İskemi sonrası nörolojik ve fonksiyonel iyileşmelerin özellikle ilk haftalarda olduğu ve bu iyileşmenin penumbra alanının geri kazanılması ile olduğu bilinmektedir (7). İskemi sonrası kor bölgesindeki hücre ölümü penumbra bölgesine göre daha hızlı gerçekleşmektedir, çünkü eksitotoksik ajanlar (glutamat ve kalsiyum), serbest radikaller ve apoptotik yollar doku hasarına yol açmaktadır (7, 32).



Şekil 3. İskemik alanın bölgeleri (2)

İskemiden dokunun nasıl etkileneceği, hücre hasarının geri dönüşümünün olup olmayacağı yani hücrenin apoptozis veya nekroza uğrayıp uğramayacağı, iskemiyin süresine, şiddetine ve kollateral kan akımına bağlıdır (33). SKA 5 mL/100g/dk olduğunda infarkt 30 dakika sonra meydana gelmekte, 10 mL/100g/dk olduğunda üç saat sonra, 15 mL/100g/dk olunca 3.5 saat sonra, 18 mL/100g/dk olduğunda ise dört saat sonra infarkt meydana gelmektedir (34). SKA'nın oligemik düzey olan 20-50 mL/100g/dk'da olduğunda ise infarkt gelişmeden, hücre fonksiyonları uzun süre devam edebilmektedir (7, 31). Eğer oligemik bölgede reperfüzyon hızlı bir şekilde tekrar sağlanırsa infarkt alanının azalması mümkün olmaktadır (31). Arteriyel kan basıncındaki ani azalma iskemik penumbra alanının hızla iskemik

kor bölgesine dönüşmesine yol açmaktadır (35). SKA'nda oluşan azalmaların hücrelerde meydana getirdiği hasarın boyutu Tablo 2'de özetlenmiştir.

İskemiden sonra SKA'nın azalmasına bağlı olarak oksijen eksikliği ile beraber 10 sn içerisinde önce kişide bilinç kaybı, iki-dört dakika içerisinde de glikoz eksikliği görüldüğü bilinmektedir (32, 36, 37). Bu süreci takiben beşinci-altıncı dakika ATP azalmaya başlamakta ve enerjinin yaklaşık %50'si ile %75'i tükendiğinden, iyon pompaları işlev göremez hâle gelmekte, hücre içine sodyum ve kalsiyum girişi, hücre dışına potasyum çıkışı gerçekleşmektedir (36, 37). İskemiyin şiddetine bağlı olarak altıncı-sekizinci dakikalarda iskemiyin kor bölgesinde kalıcı nöronal hasar başlamakta iken penumbra bölgesinde ise nöronlar canlılığını sürdürmektedir (32).

**Tablo 2.** Patolojik serebral kan akımı değerleri (2)

Patolojik Serebral Kan Akımı Değerleri	
45-55 mL/100g/dk	Normal koşullar
20 mL/100g/dk	Bilinç kaybı, EEG dalgalarında azalma
18 mL/100g/dk	İyonik hemostaziste bozulma ve nöronlarda anerobik yaşam
10 mL/100g/dk	Hücre membran bütünlüğünün tamamen bozulması, Ca <sup>2+</sup> hücre içine girişi, geri dönüşsüz hücre hasarı

### İSKEMİ REPERFÜZYON HASARININ MEKANİZMASI

İskeminin sonlanarak reperfüzyon ile kan akımının tekrar sağlanması, iskemik bölgeye daha fazla hasar vermektedir. Bu hasara “Reperfüzyon Hasarı” denilmekte ve hasarın şiddetini iskeminin süresi belirlemektedir (16). Perfüzyonun tekrar sağlanması hücre içerisine moleküler oksijen girişine yol açarak serbest radikal üretiminin hızlı artışına neden olmaktadır (16). Fizyolojik koşullar altında antioksidan sistemler ile serbest radikaller arasında denge söz konusudur. Fakat hipoksi, iskemi gibi durumlarda serbest radikaller çok hızlı arttığından serbest radikaller artık antioksidanlar tarafından dengelenemez hâle gelmektedir (38). Artan serbest radikaller lipid, protein, ve nükleik asitlerin yapısını bozarak, doğrudan nöron hasarına yol açtığı gibi beyinde apoptotik, nekrotik ve ekzitotoksik yolları aktifleştirerek de hücre ölümüne neden olmaktadır (39, 40). Sivenius ve ark. (41) gecikmiş reperfüzyonun beyin dokusunda iskemiden daha fazla hasara neden olduğunu rapor etmişlerdir. İskemi/reperfüzyon hasarının, iskeminin ikinci ve altıncı saatinde başlayıp, reperfüzyonun 24. saatinde en yüksek seviyeye ulaştığı bilinmektedir (42). İskemi esnasında oksijen ve glukoz eksikliğine bağlı olarak, nöronlarda ATP seviyeleri önemli ölçüde düşer ve iyonik denge bozulur (21). İlk kez 1981 yılında Granger ve ark. (43) tarafından iskemi sonrası perfüzyonun tekrar sağlanması aşamasında serbest radikallerin olduğu ortaya atılmıştır. Perfüzyondan sonra artan serbest radikallerin doku hasarına yol açmanın yanı sıra, hücrel kalsiyum homeostazisini de bozarak sitozolik ve mitokondriyal kalsiyum artışına neden

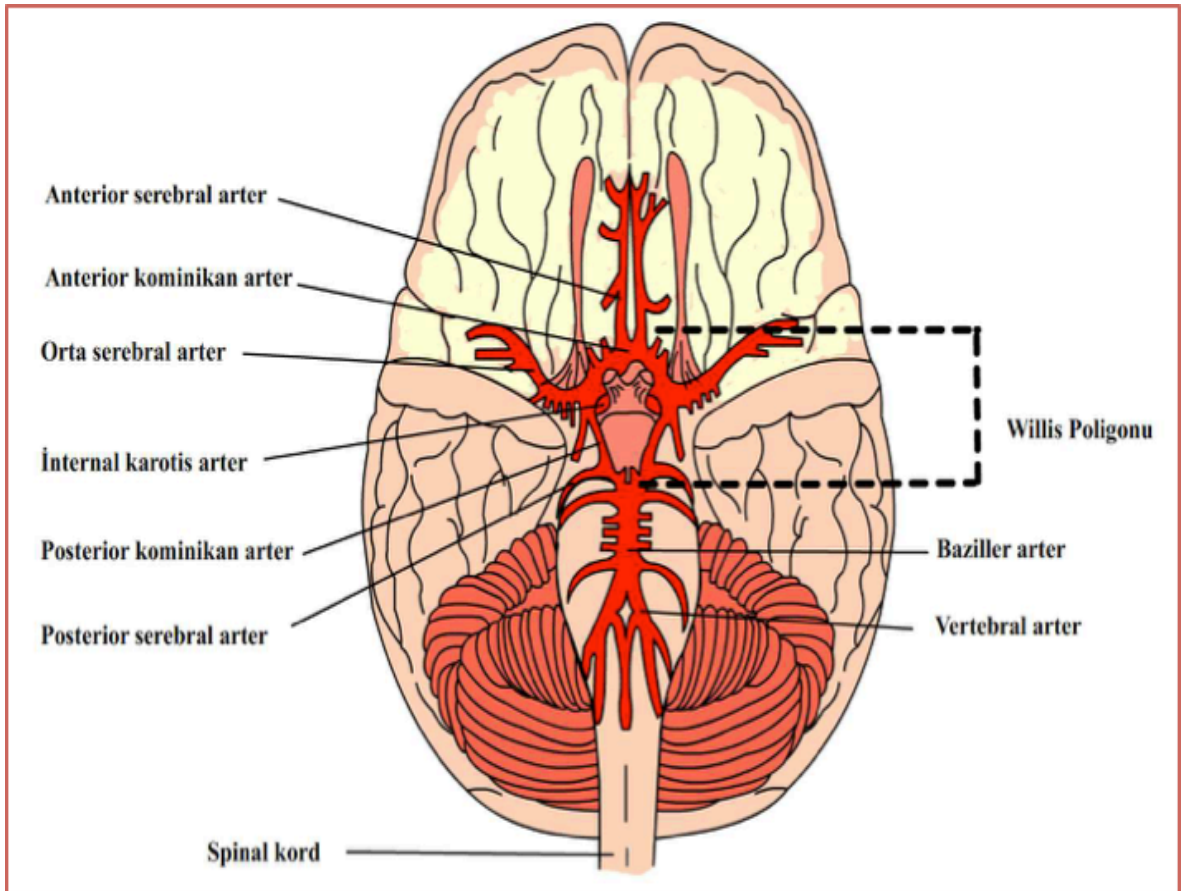
olduğu bilinmektedir. Bu durum mitokondriyal hasara sebep olup, hücreyi ölüme götüren enzim yollarını aktifleştirerek geri dönüşsüz hücre hasarına yol açıp hücrenin ölümü ile sonuçlanmaktadır (44, 45).

### DENEYSEL İSKEMİ REPERFÜZYON MODELLERİ

İnsanlardaki serebral iskemik hastalıklarda yeni tedavi yaklaşımlarının araştırılması için en çok sığın ve fare gibi kemirgenler üzerinde yapılan global serebral iskemi, fokal serebral iskemi ve ön beyin iskemi modelleri kullanılmaktadır (Tablo 3) (2-4). Global veya fokal serebral iskemi modelleri, deney hayvanlarında arterlerden bir veya birkaçının mekanik ligasyonu veya arter lümeninin bir cisim ile tıkanmasıyla oluşturulmaktadır. Fokal iskemi ile global iskemi arasındaki en önemli fark, global iskemide kollateral akım yokken, fokal iskemide kollateral dolaşım ile iskemik alanın etrafında az da olsa kan akımının mevcut olması ve bu bölgedeki dokuların yaşamlarını belli bir süre devam ettirebilmeleridir (32). Klinikte en fazla karşılaşılan iskemi tipi, fokal serebral iskemi olup, bu iskemi türünün en önemli nedenleri internal karotis arter veya onun en büyük dalı olan orta serebral arterin oklüzyonudur (5). Deneysel serebral iskemi reperfüzyon modeli olarak en çok iki taraflı karotis arter ve orta serebral arter (OSA) oklüzyonları kullanılmaktadır (3, 4, 6). İnmelerin büyük çoğunluğu internal karotis arterin en büyük dalı olan OSA'nın beslediği beyin bölgesinde gelişmektedir (Şekil 4). Bu bölgede gerçekleşen lezyonların yaklaşık % 33'ü derin orta serebral arterde, % 10'u hem derin hem de yüzeysel dallarda, % 57'si ise sadece yüzeysel dallarda gerçekleşmektedir (7).

Tablo 3. Deneysel serebral iskemi hayvan modelleri (2)

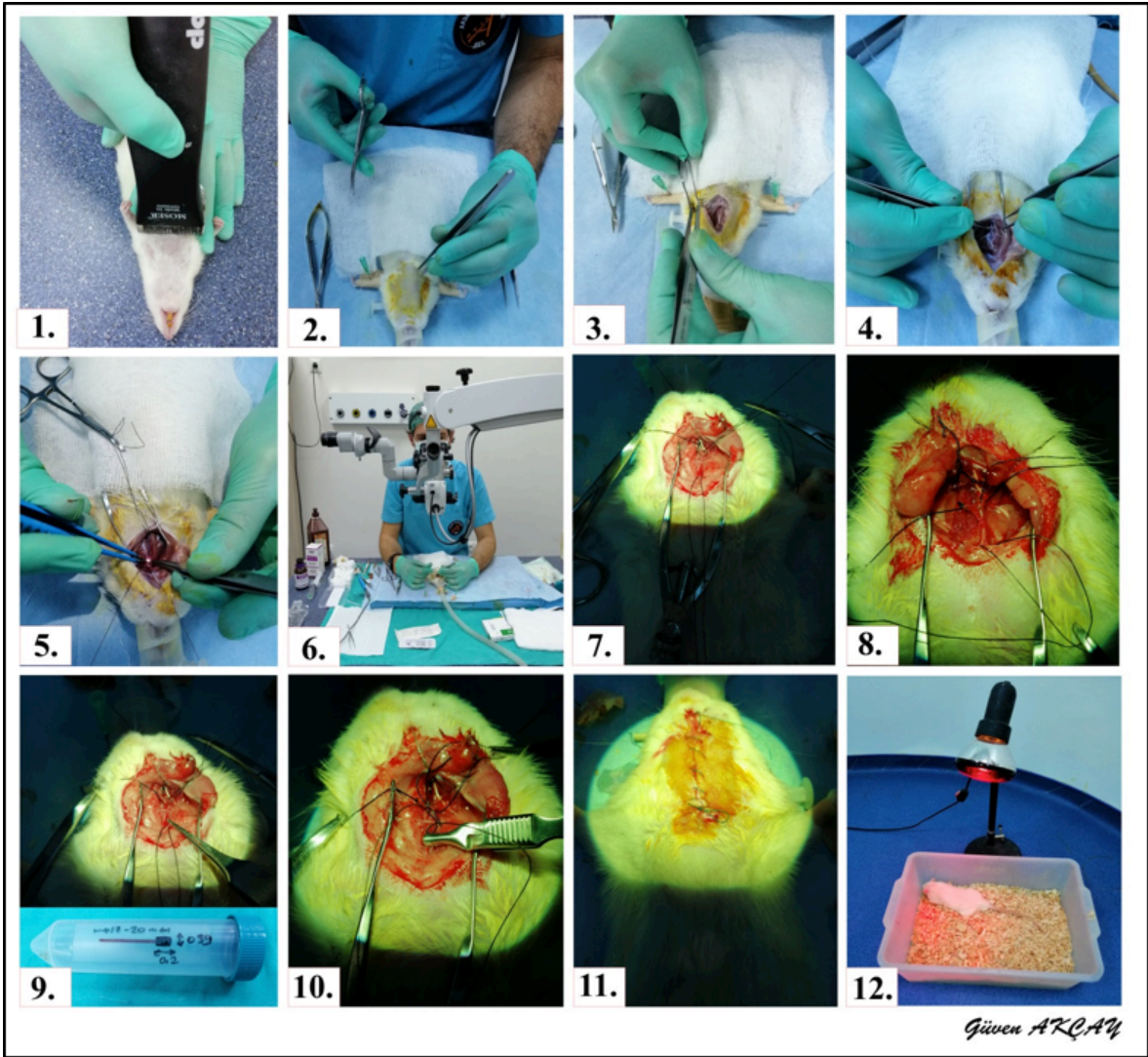
Deneysel Serebral İskemi Hayvan Modelleri		
Fokal Serebral İskemi Modelleri	Global Serebral İskemi Modelleri	Ön Beyin İskemisi Modelleri
Kalıcı veya geçici modeller Kalıcı emboli ve tromboz modelleri	Resüsitasyonsuz kardiyak arrest modeli Kardiyak arrest ve resüsitasyon modeli Derin sistemik hipotansiyon modeli Büyük damarların cerrahi tıkanması	İki taraflı AKK tıkanması Dört damar oklüzyon modeli Yüksek tansiyonlu sıçanlarda iki taraflı AKK tıkanması İki taraflı AKK oklüzyonu ile birlikte hipotansiyon oluşturulması



Şekil 4. Willis poligonu (2)







*Güven AKÇAY*

**Şekil 6.** OSA iske mi/reperfüzyon cerrahi işlemleri. Şekil 6.1. Cerrahi işlem öncesi boyun traşlanması, Şekil 6.2-5. Komon karotis arter diseksiyonu ile internal ve eksternal karotis arterlerin ortaya çıkarılması. Şekil 6.7-9. OSA'nın sütüre ile tıkanması. Şekil 6.10-12. İske mi sonrası sütürün çıkartılarak reperfüzyonun başlatılması

Sonuç olarak Serebral iske mi sonrası motor fonksiyon, öğrenme ve hafıza bozukluğu meydana geldiği bilinmektedir (48-51). Bu fonksiyon bozukluklarının patofizyolojisini araştırmak için deneysel global ve fokal iske mi modelleri sıklıkla tercih edilmektedir (26, 52-55). Özellikle geçici OSA oklüzyonu, bozulan öğrenme ve hafızanın moleküler

mekanizmasının aydınlatılmasında araştırmacılar için büyük önem arz etmektedir (26, 49-55). Reperfüzyondan sonra önemli bir gecikmiş nöron ölümü meydana geldiğinden dolayı inmenin patofizyolojisinin araştırmasında kalıcı iske mi modeline kıyasla geçici serebral iske mi modeli en yaygın kullanılan modellerden biri olmaktadır (56, 57). Serebral

iskemi, tüm dünyada yaygın nörolojik hastalıkların başında gelmekte ve her yıl binlerce kişi inmeden dolayı yaşamını yitirmektedir. Serebral iskemi de asıl hasarı reperfüzyon aşaması oluşturmakta ve tedavi yöntemleri reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik olmalıdır. Serebral iskeminin tedavi yöntemlerinin gelişmesinde özellikle deneysel çalışmalar büyük katkı sağlamaktadır. Yapılan deneysel patofizyolojik çalışmaların çoğu iskemi sonrası reperfüzyon hasarını önlemek, hastaların iyileşmesini hızlandıracak tedavi

yöntemlerin geliştirilmesi üzerine yapılmaktadır. İskemi reperfüzyonun tedavisi için yeni ajanların keşfedilmesi ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi için deneysel geçici serebral iskemi hayvan modelleri sıklıkla tercih edilmektedir. Bu nedenle deneysel geçici orta serebral oklüzyon modeli serebral iskemi araştırmalarında hayati önem arz etmekte ve yeni tedavi yöntemleri için daha fazla deneysel araştırmalar yapılmalıdır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. Kablan Y. İnme: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri. 2018; ; 1-19.
2. Akçay G. Deneysel Serebral İskemi Modeline Bağlı Öğrenme ve Hafıza Değişikliklerine Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonunun Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü 2020.
3. Akçay G, Aslan M, Derin N. Serebral İskemi Sonrası Motor Fonksiyonların Tedavisinde Transkraniyal Doğru Akım Stimülasyonu Etkileri. 18. Ulusal Sinirbilim Kongresi. Kasım, 6-9 Ankara-Türkiye2020.
4. Akçay G, Derin N. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Learning and Memory Changes after Experimental Cerebral Ischemia. in 4th International Congress of Turkish Neuroendocrinology Society (4th TNED Congress). November, 26-28 Istanbul-Turkey,2020.
5. Gupta YK, Briyal S. Animal models of cerebral ischemia for evaluation of drugs. Indian J Physiol Pharmacol, 2004; 48 (4); 379-94.
6. Singh DP, Chopra K. Verapamil augments the neuroprotectant action of berberine in rat model of transient global cerebral ischemia. Eur J Pharmacol, 2013;720 (1-3); 98-106.
7. Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. İkinci Baskı Güneş Tıp Kitapevleri, 2011.
8. Kaya D, Özdemir YG Serebral Kan Akımı ve Metabolizması, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. İkinci Baskı Güneş Kitapevleri, 2011,191-202.
9. Astrup J. Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. J Neurosurg, 1982; 56 (4); 482-97.
10. Siesjo BK, Bengtsson F. Calcium fluxes, calcium antagonists, and calcium-related pathology in brain ischemia, hypoglycemia, and spreading depression: a unifying hypothesis. J Cereb Blood Flow Metab, 1989; 9 (2);127-40.

11. Oğul E. Klinik Nöroloji. Birinci Baskı Nobel ve Güneş Kitapevi, 2002.
12. Sahan M, Satar S, Koç AF, Sebe A. İskemik İnme ve Akut Faz Reaktanları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2010; 19 (2); 85-140.
13. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. The Glycolytic Pathway Is Tightly Controlled. 5th edition Biochemistry, 2002.
14. Sims NR, Muyderman H. Mitochondria, oxidative metabolism and cell death in stroke. Biochim Biophys Acta, 2010;1802 (1); 80-91.
15. Yager JY, Brucklacher R, Vannucci RC. Cerebral energy metabolism during hypoxia-ischemia and early recovery in immature rats. Am J Physiol, 1992; 262 (3 Pt 2);672-7.
16. Zhang Y, Chen Z, Girwin M, Wong T. Remifentanyl mimics cardioprotective effect of ischemic preconditioning via protein kinase C activation in open chest of rats. Acta Pharmacol Sin, 2005; 26 (5); 546-50.
17. Simard JM, Tarasov KV, Gerzanich V. Non-selective cation channels, transient receptor potential channels and ischemic stroke. Biochim Biophys Acta, 2007; 1772 (8); 947-57.
18. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. Stroke, 1988; 19 (9);. 1083-92.
19. Liang D, Dawson TM, Dawson VL. What have genetically engineered mice taught us about ischemic injury? Curr Mol Med, 2004; 4(2); 207-25.
20. Shalak L, Perlman JM. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. Early Hum Dev, 2004; 80 (2); 125-41.
21. Xing, C, Arai K, Lo EH, Hommel M. Pathophysiologic cascades in ischemic stroke. Int J Stroke, 2012; 7(5);378-85.
22. Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. Stroke, 1996; 27(6); 1124-9.
23. Simonian NA, Coyle JT. Oxidative stress in neurodegenerative diseases. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1996; 36; 83-106.
24. Nicotera P, Lipton SA. Excitotoxins in neuronal apoptosis and necrosis. J Cereb Blood Flow Metab, 1999; 19(6); 583-91.
25. Yamashita T. Implication of cysteine proteases calpain, cathepsin and caspase in ischemic neuronal death of primates. Prog Neurobiol, 2000; 62(3);273-95.
26. Hillered L, Hallström A, Segersvärd S, Persson L, Ungerstedt U. Dynamics of extracellular metabolites in the striatum after middle cerebral artery occlusion in the rat monitored by intracerebral microdialysis. J Cereb Blood Flow Metab, 1989; 9(5);607-16.
27. Davalos A, Shuaib A, Wahlgren NG. Neurotransmitters and pathophysiology of stroke: evidence for the release of glutamate and other transmitters/mediators in animals and humans. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2000; 9(6 Pt 2); 2-8.
28. Lee JM, Grabb MC, Zipfel GJ, Choi DW. Brain tissue responses to ischemia. J Clin Invest, 2000; 106(6); 723-31.
29. Yamashita T, Tonchev AB, Tsukada T, Saido TC, Imajoh-Ohmi S, Momoi T. Sustained calpain activation associated with lysosomal rupture executes necrosis of the postischemic CA1 neurons in primates. Hippocampus, 2003; 13(7); 791-800.
30. Memezawa H, Smith ML, Siesjo BK. Penumbra tissues salvaged by reperfusion following middle cerebral artery occlusion in rats. Stroke, 1992; 23(4); 552-9.

31. Salford LG, Plum F, Brierley JB. Graded hypoxia-oligemia in rat brain. II. Neuropathological alterations and their implications. *Arch Neurol*, 1973; 29(4);234-8.
32. Kirdajova DB, Kriska J, Tureckova J, Anderova M. Ischemia-Triggered Glutamate Excitotoxicity From the Perspective of Glial Cells. *Front Cell Neurosci*, 2020; 14; 51.
33. Ghosh A, Sarkar S, Mandal AK, Das N. Neuroprotective role of nanoencapsulated quercetin in combating ischemia-reperfusion induced neuronal damage in young and aged rats. *PLoS One*, 2013; 8(4); e57735.
34. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatouros P, Young HF. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg*, 1992; 77(3); 360-8.
35. Suarez JI. Outcome in neurocritical care: advances in monitoring and treatment and effect of a specialized neurocritical care team. *Crit Care Med*, 2006; 34(9 Suppl);S232-8.
36. Yuan HJ, Zhu XH, Luo Q, Wu YN, Kang Y, Jiao JJ, et al. Noninvasive delayed limb ischemic preconditioning in rats increases antioxidant activities in cerebral tissue during severe ischemia-reperfusion injury. *J Surg Res*, 2012; 174(1);176-83.
37. Li MH, Inoue K, Si HF, Xiong ZG. Calcium-permeable ion channels involved in glutamate receptor-independent ischemic brain injury. *Acta Pharmacol Sin*, 2011; 32(6); 734-40.
38. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 2005; 12(10); 1161-208.
39. Ward JD, Becker DP, Miller JD, Choi SC, Marmarou A, Wood C. Failure of prophylactic barbiturate coma in the treatment of severe head injury. *J Neurosurg*, 1985; 62(3); 383-8.
40. Xiong L. Neuroanesthesia and neuroprotection: where are we now? *Chinese Medical Journal*, 2006; 119(11);. 883-886.
41. Sivenius J, Tuomilehto J, Immonen-Räihä P, Kaarisalo M, Sarti C, Torppa J, et al. Continuous 15-year decrease in incidence and mortality of stroke in Finland: the Finstroke study. *Stroke*, 2004; 35(2); 420-5.
42. Gasche Y, Fujimura M, Morita-Fujimura Y, Copin JC, Kawase M, Massengale J, et al. Early appearance of activated matrix metalloproteinase-9 after focal cerebral ischemia in mice: a possible role in blood-brain barrier dysfunction. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1999; 19(9); 1020-8.
43. Granger DN, Rutili G, McCord JM. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterology*, 1981; 81(1); 22-9.
44. Perlman JM. Intervention strategies for neonatal hypoxic-ischemic cerebral injury. *Clin Ther*, 2006; 28(9); 1353-65.
45. Wyatt J. Applied physiology: brain metabolism following perinatal asphyxia. *Current Paediatrics*, 2002; 12(3);227-231.
46. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*, 1989; 20(1); 84-91.
47. Lee S, Hong Y, Park S, Lee SR, Chang KT, Hong Y. Comparison of surgical methods of transient middle cerebral artery occlusion between rats and mice. *J Vet Med Sci*, 2014; 76(12); 1555-61.
48. Yang WJ, Wen HZ, Zhou LX, Luo YP, Hou WS, Wang X, et al. After-effects of repetitive anodal transcranial direct current stimulation on learning and memory in a rat model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Learn Mem*, 2019; 161; 37-45.
49. Sharifi ZN,, Abolhassani F, Hassanzadeh G, Zarrindast MR, Movassaghi SNeuroprotective Treatment With FK506 Reduces Hippocampal Damage and Prevents Learning and Memory Deficits After Transient Global Ischemia in Rat. *Archives of Neuroscience*, 2013; 1; 35-40.

50. Schmidt HL, Vieira A, Altermann C, Martins A, Sosa P, Santos FW, et al. Memory deficits and oxidative stress in cerebral ischemia-reperfusion: neuroprotective role of physical exercise and green tea supplementation. *Neurobiol Learn Mem*, 2014;. 114;. 242-50
51. Braun R, Klein R, Walter HL, Ohren M, Freudenmacher L, Getachew K et al. Transcranial direct current stimulation accelerates recovery of function, induces neurogenesis and recruits oligodendrocyte precursors in a rat model of stroke. *Exp Neurol*, 2016; 279;. 127-136
52. Pascual JM, Carceller F, Roda JM, Cerdán S. Glutamate, glutamine, and GABA as substrates for the neuronal and glial compartments after focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 1998; 29(5); 1048-56; discussion 1056-7
53. Pulsinelli,WA. The therapeutic window in ischemic brain injury. *Curr Opin Neurol*, 1995; 8(1);3-5
54. Krzyżanowska W, Pomierny B, Filip M, Pera J. Glutamate transporters in brain ischemia: to modulate or not? *Acta Pharmacol Sin*, 2014; 35(4); 444-62
55. Hu Y, Zhan Q, Zhang H, Liu X, Huang L, Li H. Increased Susceptibility to Ischemic Brain Injury in Neuroplastin 65-Deficient Mice Likely via Glutamate Excitotoxicity. *Front Cell Neurosci*, 2017; 11; 110
56. Chen JC, Hsu-Chou H, Lu JL, Chian YC, Huang HM, Wang HL et al. Down-regulation of the glial glutamate transporter GLT-1 in rat hippocampus and striatum and its modulation by a group III metabotropic glutamate receptor antagonist following transient global forebrain ischemia. *Neuropharmacology*, 2005; 49(5); 703-14
57. Shahjouei S, Cai PY, Ansari S, Shariffar S, Azari H, Ganji S, et al., Middle Cerebral Artery Occlusion Model of Stroke in Rodents: A Step-by-Step Approach. *J Vasc Interv Neurol*, 2016; 8(5); 1-8