



İnme ve Terapötik Hipotermi Stroke and Therapeutic Hypothermia

Özlem Özkan Kuşcu¹, Dilek Özcengiz²

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yoğun Bakım Eğitim Programı, Adana, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Stroke is significant cause of morbidity and mortality caused by disruption of blood flow. Neural injury occurs with two stage; while primary neural injury occurs with disruption of blood flow, after days and hours with metabolic processes secondary injury develops in tissues which is non injured in the first stage. Therefore it is important to prevent and treat the secondary injury as much as preventing and treating the primary neural injury. In this article developing pathophysiological changes after stroke, mechanisms of therapeutic hypothermia, application methods, the factors that determine the effectiveness, side effects and complications were reviewed.

Key words: Stroke, therapeutic hypothermia, neural injury.

ÖZET

İnme, beyin kan akımının bozulmasıyla meydana gelen önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnmede nöral hasar iki aşamada oluşur; akımın bozulmasıyla primer nöral hasar meydana gelirken, saatler ya da günler sonra gelişen metabolik süreçlerle de ilk aşamada zedelenmeyen dokuda sekonder nöral hasar oluşur. Dolayısıyla primer hasarın önlenmesi ve tedavisi kadar, sekonder nöral hasarın önlenmesi ve tedavisi de önemlidir. Bu derlemede, inme sonrası gelişen patofizyolojik değişiklikler ile terapötik hipotermi'nin etki mekanizmaları, uygulama yöntemleri, etkinliğini belirleyen faktörler, yan etkileri ve komplikasyonları incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: İnme, terapötik hipotermi, nöral hasar.



Giriş

'Terapötik hipotermi' terimi, vücut ısısını belirli stratejiye göre düşürmek olarak tanımlanmaktadır. 1930 ve 1940'larda hipotermik boğulma vakalarında uzun süreli asfiksiden sonra başarılı resüsitasyon uygulanmasıyla terapötik hipotermi gündeme gelmiştir. Hipoterminin klinik uygulanmasıyla ilgili ilk bildirimler ciddi kafa travması olan vaka serisinin 1945'te yayınlanmasıyla yapılmıştır¹. Daha sonra 1950'de intraserebral anevrizma cerrahisinde^{2,3} ve total sirkülatuar arrest sırasında serebral koruma için kullanılmıştır^{4,5}. Terapötik hipoterminin kullanımı, hipoksik iskemik ensefalopatili çocuklarda ve kardiyak arrest sonrası hipoksik iskemik ensefalopati gelişmiş hastalarda geniş kabul görmüştür. İnme geçiren hastalarda ise laboratuvar çalışmaları ile etkinliği gösterilmiş olsa da kullanımı için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır⁶. Bu derlemede terapötik hipoterminin inme geçirmiş hastalarda kullanımının potansiyel faydalarına dikkat çekmek amacıyla inme patofizyolojisi ve terapötik hipoterminin etki mekanizması gözden geçirilmiştir.

İnme

Epidemiyoloji

Tüm insanların 1/6 sı hayatı boyunca en az bir kez inme geçirir⁷. İnme nedeniyle ölüm sıklığı yaklaşık %9'dur ve tüm dünyada ölümlerin iskemik kalp hastalığından sonra ikinci sebebiyken, uzun dönem maluliyetin de önemli sebeplerindendir⁸. Gelişmiş ülkelerde primer ve sekonder korunma yöntemleri ile inme mortalitesi azaltılsa da rehabilitasyon ve uzun dönem bakım ihtiyacı olan hasta sayısının 2030'da yaklaşık %24 artması beklenmektedir⁹.

Alt Tipleri

İnme, iskemik veya hemorajik olmak üzere iki farklı tipte olabilir. İki alttipin tedavisinin birbirinden oldukça farklı olması nedeniyle ayrımı hızlıca yapılmalı ve tedavi yönetimi için tanı ivedilikle konulmalıdır.

Hemorajik İnme

Hemorajik inmenin en sık nedeni, hipertansiyon nedeniyle küçük damarlarda oluşan anevrizmaların rüptürüdür¹⁰. Hemorajik inmeli vakalarda, terapötik hipoterminin hematom çevresi ödemi azaltarak fonksiyonel sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir¹¹.

İskemik İnme

Tüm inmelerin yaklaşık % 80'i iskemik nedenlidir¹². İskemik inme tedavisinde, rekanalizasyon ve nöroproteksiyon olmak üzere iki önemli yaklaşım geliştirilmiştir. Rekombinan doku plazminojen aktivatörünün (r-tPA) semptomlar başladıktan sonra ilk 4.5 saat içinde kullanımı ise 'Food and Drug Administration' (FDA) tarafından kabul görmüş tek akut tedavi yöntemidir¹³.

Geçici İskemik Atak

İnme semptomlarının 24 saatten kısa sürdüğü ve tamamen iyileştiği vakalardır ancak bu hastalar, ilk birkaç günde inmenin tekrarı açısından yüksek riske sahiptirler¹⁴.

İnme Sonrası Gelişen Patofizyolojik Değişiklikler ve Hipoterminin Etki Mekanizması

Terapötik hipoterminin nöroprotektif mekanizması çok yönlü ve karmaşık bir yapıya sahiptir.

Enerji Yetersizliği

Beynin enerji deposunun olmaması nedeniyle, kan akımının azaldığı durumlarda oksidatif fosforilasyon yerine anaerobik glikoliz olur. Böylece laktat artışı ve asidoz meydana gelirken, serbest radikal oluşumu artar, protein sentezi azalır^{15,16}. Enerji yetersizliğinde $Na^+ / K^+ -ATPaz$ ve $Ca^{+2} H-ATPaz$ pompaları düzensiz çalışır, iyon homeostazının bozulmasıyla (hücre içi Na^+ , Ca^{+2} , Cl^- ve ekstraselüler K^+ artışı), sitotoksik ödem¹⁷, mitokondri hasarı ve hücre ölümü gerçekleşir¹⁶.

Serebral metabolik hızın azaltılmasıyla istenmeyen bu değişikliklerin gelişimi de önlenmiş olur. Vücut sıcaklığındaki $1^\circ C$ düşüş serebral metabolik hızı yaklaşık %6–%7 azaltır^{18,19}. Böylece terapötik hipotermi oksijen ihtiyacını azaltarak laktat ve inorganik fosfat, oluşumunu azaltır, bu durum hipoterminin olası koruyucu etkileri arasında yer alır²⁰⁻²².

Ekzitotoksisite

Enerji yetersizliği nedeniyle membran potansiyeli azalır, nöronlar ve glia depolarize olur²³, glutamat gibi ekzitotoksik amino asitler, ekstraselüler kompartmana salınır ve ödemi artırır²³⁻²⁷. Hipotermi, ekzitotoksik aminoasitlerin salınımını^{28,29}, nitrik oksit sentezini, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör fosforilasyonunu baskılar³⁰.

Depresyonun yayılımı

İnsan deneylerinde gösterilmesiyle ilgili eksiklikler olmakla birlikte depresyon benzeri depolarizasyonun nedeni iskemik alanlarda hücre dışı potasyumun, iskemik alan ve çevresinde ise glutamatın artmış olması olabilir³¹⁻³³.

İntraselüler Ca⁺² artışı

İntraselüler Ca⁺² artışı iskemik patofizyolojide önemli rol oynamaktadır (protein kinaz C, fosfolipaz A2, C, siklooksijenaz, nitrik oksit sentaz gibi Ca⁺² bağımlı enzim aktivasyonu). Serbest radikal ve lökotrienler gibi sitotoksik ürünler geri dönüşümsüz mitokondriyal hasara yol açar. İnflamasyon, apoptoz ve nekroz, intraselüler Ca⁺² artışıyla tetiklenir³⁴⁻³⁶.

Serbest Radikal Oluşumu

Serebral iske mi ve reperfüzyonla, siklooksijenaz-bağımlı araşidonik asit prostanoidlere ve hipoksantine dönüşür^{37,38}. Pro-oksidan enzimlerin^{39,40} ve mitokondriyal permeabilitenin artması, serbest oksijen radikallerini artırır, proapoptotik moleküllerin salınımla⁴¹ hücre sel komponentlerde geri dönüşümsüz hasar meydana gelir. Bu durum inflamasyon ve apoptozu tetikler²³. Terapötik hipotermi ile serbest radikal oluşumu azalır ve oksidatif hasardan korunma sağlanır⁴²⁻⁴⁴.

İnflamasyon

Oklüzyondan kısa süre sonra proinflamatuvar genlerde upregülasyon olur, inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile gelişen mikrovasküler obstrüksiyon iskemiyi kötüleştirir²³. Hipotermi ile astrosit ve mikroglial aktivasyonu dolayısıyla inflamatuvar hasar azaltılır⁴⁵⁻⁴⁹.

Kan Beyin Bariyerinin Bozulması

Terapötik hipotermi reperfüzyon sonrası matris metalloproteinazları (MMP) baskılar, endojen MMP inhibitörü ekspresyonunu artırır^{6,50,51}, aquaporin 4 ekspresyonunu azaltır^{52,53} ve böylece iskemik hasardan sonra kan beyin bariyerini korunmuş olur.

Apoptoz

İske mi sonrası gelişen değişikliklerle, nöroinflamasyon ve özellikle penumbranın içinde apoptoz tetiklenir^{37,41,54,55}. Bu da kan beyin bariyerini bozarak ödeme neden olur. Apoptozun kendisi de enerji tüketen bir süreç olması nedeniyle hücre sel enerjiyi kullanarak

reperfüzyon sonrası apoptozu potansiyalize eder⁵⁶. İskemi sonrası proapoptotik sinyallerle kaspaz aktivasyonu olur⁵⁷. Aktive kaspazlar protein yapısını bozar, DNA sarmalında ayrışmayla hücre çekirdeğinde ve yapısında bozulma meydana gelir. İnme ve apoptozla ilgili sadece birkaç insan çalışması olsa da⁵⁸⁻⁶⁰ birçok çalışma hipotermimin intrinsik, ekstrinsik ve stres nedenli apoptoz yolaklarını inhibe ettiğini göstermiştir.

Nöroenez

İnmenin geç safhalarında nöroenez, anjiogenez ve gliogenez olur⁶¹. Birçok deneysel çalışmada hipotermimin nöroenez ve gliogenez üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir⁶²⁻⁶⁴. Fokal serebral iskemi oluşturulan hayvan deneylerinde, hafif hipotermimin anjiogenez ve oligodendrosit öncü hücrelerin arttığı gösterilmiştir^{17,65}.

İnmenin Prognozu

İnme için üç aylık sağkalımda en iyi belirleyiciler; ilk nörolojik defisit, yaş, kan şekeri kontrolü, vücut ısısı ve daha önceki inme öyküsüdür⁶⁶. Ateş, meta-analizlerde nörolojik hasarın kaynağından bağımsız olarak (iskemik, hemorajik veya travmatik) olumsuz sonuçlarla ilişkilendirilmiştir^{67,68}.

Terapötik Hipotermi Uygulama Yöntemleri

Hipotermimin optimal tekniği, başlama ve idamesi ile ilgili kesin sınırlar belirlenmemiş olmakla birlikte bu konuyla ilgili araştırmalar devam etmektedir. Kor ısısının monitörizasyonu, feed back ile kontrolü, hipotermimin sınırlarının belirlenmesi açısından önemlidir⁶⁹. Isının kontrolü için özofagus ve mesane probu ile ölçüm önerilmektedir⁷⁰.

Farmakolojik Yöntemler

İnfeksiyona yanıt olarak lökositlerden salınan endojen pirojenler, ilaçlar, kan ürünleri veya serebral prostaglandin-E sentezini etkileyen faktörler hipotalamik ısı düzeyini (set point) arttırarak ateşe neden olurlar⁷¹. İskemik inme modellerinde, kannabinoid reseptör agonistleri, opioid reseptör agonistleri, vanilloid 1 agonistleri, nörotensin analogları, tiroksin türevleri, dopamin reseptör aktivatörleri, helyum, adenozin ve adenin nükleotidleri hipotermiyi indükler^{72,73} ancak metabolizma üzerine başkaca etkileri olduğundan koruyucu etkiyi sadece hipotermiyle ilişkilendirmek mümkün olmamaktadır. Bu ajanların farmakodinamisi üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Farmakolojik Olmayan Yöntemler

Eksternal Soğutma Yöntemleri

Eksternal soğutma, vücut ısısını hipotalamik ısı düzeyini etkilemeden düşürür. Buharlaştırma (örn:su spreyi); ısı iletimi (örn:buz paketi, su sirkülasyonlu soğutma battaniyeleri); ısı yayma (örn: hava sirkülasyonlu battaniyeler); ısıya (örn: vücudun örtülmemesi) gibi yöntemlerle soğuma sağlanır⁷⁴. Teknolojik gelişmeler yüzey soğutmanın daha etkin ve güvenilir bir şekilde uygulanmasını sağlayacaktır.

Endovasküler Soğutma

Son birkaç yılda vücut ısısını düşüren intravasküler araçlar geliştirilmiştir. Soğuma inferior vena kavaya yerleştirilen kataterin etrafındaki balon veya kanalların içinde soğuk salinin dolanımıyla sağlanır, bu yöntemde salinin kanla direk teması yoktur⁷⁵⁻⁷⁹. Kataterler antitrombotik ajanlarla kaplı olsa da tromboz oluşumu potansiyel bir komplikasyondur⁸⁰.

İntravasküler Soğuk Sıvı İnfüzyonu

İskemik inme hastalarında bu yöntemle olumlu sonuçlar alınmıştır^{81,82}. Uygulama açısından basit ve ucuz bir tekniktir. Klinik çalışmalar intravasküler +4 °C, 30-40 ml/kg Ringer laktat veya salin infüzyonu ile yapılmıştır. Ringer laktatın 30 ml/kg infüzyonuyla pulmoner ödem olmadan kor ısısında 1.6° C düşüş sağlanmıştır⁸³. Hızlı salin infüzyonunun, pethidin veya buspiron ile birlikte uygulandığında önemli bir yan etki olmadan vücut ısısını düşürebileceği gösterilmiştir⁸¹. Terapötik hipotermi idamesinin yapılamaması ve ısınmanın kontrollü olmayışı bu tekniğin önemli dezavantajlarıdır.

İntranazal Soğutma

İntranazal soğutma, nazal pasajda katater yardımıyla, inert soğutucu bir volatil ile soğuma sağlayan cihazlarla yapılır. Beynin hedef ısıya çabuk ulaştırılması bu yöntemin olumlu yönüdür ancak hipotermi idamesinde bu yöntemin kullanımı önerilmemektedir⁸⁴.

Ekstrakorporeal Sistemler

Postresüsite kardiyak arrest vakalarında ekstrakorporeal venövenöz soğutmanın, hafif terapötik hipotermi için, hızlı ve güvenilir indüksiyon sağladığı gösterilmiştir⁸⁵.

Terapötik Hipoterminin Etkinliğini Belirleyen Faktörler

Hipotermiye Başlama ve Hipotermi Uygulama Süresi

İskemik süreçten sonra terapötik hipotermiye hızlıca başlamak, terapötik hipoterminin etkinliği açısından önemlidir^{86,87}. Hipoterminin optimal uygulama süresi net belirlenememiş olmakla birlikte, bununla ilgili çalışmalar yapılmıştır. Kardiyak olmayan arrest vakalarında, terapötik hipotermi için hızlı indüksiyon ve 12-36 saat veya klinik iyileşme görülene kadar hipotermi ve kontrollü ısınma önerilmektedir⁸⁸. Geçici serebral iskemi oluşturulan rat modellerinde, intraskemik hipotermi için optimal sürenin 1 ila 2 saat olması gerektiği gösterilmiştir⁴⁹. İskemik hasarda terapötik hipotermi için 14 saatlik indüksiyon ve 72 saatlik idame süreciyle, intrakraniyal basınç ve mortalitenin belirgin azaldığı (44%) gösterilmiştir⁸⁹. Bu bulgular daha uzun süre soğutmanın daha iyi koruma sağladığını göstermektedir⁹⁰.

Hipotermi Derinliği

Terapötik hipotermi, hafif (34°C–35.9°C), orta (32°C–33.9°C), orta-derin (30°C–31.9°C), ve derin (<30°C) hipotermi olarak tanımlanmaktadır. Çalışmalarda hafif ve orta hipotermi, yan etkiler açısından daha güvenli, nöroprotektif etki açısından da daha etkin saptanmıştır^{49,89,91}.

Yeniden Isınma

Isınma aktif ya da pasif olabilir. Gözlemsel bir çalışmada iki yöntemin birbirine üstünlüğü gösterilememiştir⁹². Masif enfarktları olan hastalarda ve intrakraniyal basıncın yüksek olduğu hastalarda ise yavaş ve kontrollü ısınma önerilmektedir⁹³⁻⁹⁵.

Terapötik Hipoterminin Diğer Tedavi Yöntemleriyle Birlikte Kullanımı

Rekanalizasyon

DeneySEL olarak geçici ve kalıcı orta serebral arter tıkanıklığının yapıldığı, sonrasında reperfüzyonun sağlandığı rat çalışmalarında, terapötik hipoterminin etkili olduğu⁹⁶⁻⁹⁸, orta derecede hipotermiyle de r-tPA'nın yan etkilerinin ve serebral hemoraji olasılığının azaldığı gösterilmiştir^{99,100}. Terapötik hipotermi, farmakolojik veya mekanik rekanalizasyonla klinik olarak daha etkin hale getirilebilir ancak medikal tromboliz ve hipoterminin etkileşimleri klinik olarak da ortaya konmalıdır.

Dekompresyon Cerrahisi

Randomize kontrollü bir çalışmada dekompresyon cerrahisi ve terapötik hipotermi uygulanmasının, tek başına dekompresyon cerrahisine göre daha iyi klinik sonuç verdiği gösterilmiştir¹⁰¹.

Yan Etkiler

Titreme

Titreme metabolizmayı hızlandırır ve sedasyon gereksinimini artırır bu nedenle tedavi edilmesi önemlidir. Bu amaçla Yatakbaşı Titreme Değerlendirme Ölçeği geliştirilmiştir¹⁰². Klinisyenler terapötik normotermi başlangıcında daha az sedasyona neden olan yöntemler ya da ajanlar tercih etmektedir. Yüzeysel ısıtma, buspiron, magnezyum belirgin yan etki ya da sedasyona neden olmadan, hipotalamik ısı kaybı mekanizmalarını aktive eder¹⁰³⁻¹⁰⁵. Başlangıç uygulamaları etkisiz olduğunda daha etkili ancak daha fazla sedasyona neden olan ajanlar tercih edilir. Deksmetomidin, gönüllü deneklerde titreme eşiğini başarılı bir şekilde düşürmüş ve buspironla sinerjistik etki göstermiştir¹⁰⁶. Titremeyi en etkin şekilde azaltan farmakolojik ajan kappa reseptör aktivitesi üzerinden etki gösteren meperidindir^{105,107}. Alfentanil, klonidin, propofol ve volatil anestezikler vazokonstriksiyonu azaltarak etki gösterirken meperidin termoregülatuar inhibisyonla etki göstermektedir^{108,109}.

Kanama

İskemik ya da hemorajik inmelere ateş düşürücü olarak kullanılan nonsteroid antiinflamatuarlar antiplatelet etkileri nedeniyle kanama olasılığını arttırabilirler^{110,111}. Bir meta analizde terapötik hipotermi uygulanan hastalarda istatistiksel anlamlı fark olmamakla birlikte kanamaya eğilimin arttığı, majör kanamalarda ise belirgin farkın olmadığı saptanmıştır¹¹².

Enfeksiyon

Yoğun bakımda terapötik hipotermi uygulanan hastaların çoğu entübe ve kateterle takip edildiğinden artmış enfeksiyon riskine sahiptirler. Randomize kontrollü bir çalışmada, terapötik hipotermi uygulanan hastalarda diğer enfeksiyonların prevalansının değişmediği ancak pnömoni riskinin arttığı gösterilmiştir¹¹³, başka bir çalışmada ise terapötik hipotermi

lökosit migrasyonunu ve fagositozu inhibe ederek, sonuçları olumsuz etkilemese de, artmış enfeksiyonla ilişkili olduğu saptanmıştır¹⁹.

Hiperglisemi

Kardiyak arrest sonrası terapötik hipotermi uygulanan hastalarda insülin direncinin mortalite üzerine bağımsız bir risk faktörü olduğu ve glukoz kontrolünün standart olarak yapılması gerektiği saptanmıştır^{114,115}. Tekrar ısınma sürecinde ise insülin direnci kalkacağından hipoglisemi açısından dikkatli olmak gerekmektedir.

Soğuk Diürezisi

Terapötik hipotermiyle renal tübül fonksiyon azalır, soğuk diürezisi ve poliüri meydana gelir¹¹⁶. Bu sırada potasyum, magnezyum, kalsiyum ve fosfor vb elektrolitlerin yakın takibi gerekmektedir.

Kardiyovasküler Yan Etkiler

Terapötik hipotermi, myokardiyal kontraktileti ve kalp hızını azaltır, PR aralığını uzatır, düzeltilmiş QT değerini arttırır, QRS aralığının ise kısalmasına neden olur^{19,117,118}.

Sonuç

Ateş (vücut ısısı >38.3°C) nörolojik hasarı olan hastalarda, hasar sonrası iki hafta içinde %70 insidansla görülebilir¹¹⁹. Ateşin insidansının yüksek olması ve prognozu kötüleştirilmesi terapötik hipotermiye önemine daha çok dikkat çekmektedir. Birçok çalışma akut inme hastalarında vücut ısısı ile prognozu ilişkilendirilse¹²⁰⁻¹²² de, hipotermiye nöroprotektif etkisini ya da hipertermiye olumsuz etkisini göstermek için insanlarda yapılmış yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Fay T. Observations on generalized refrigeration in cases of severe cerebral trauma. *Assoc Res Nerv Ment Dis Proc.* 1945;24:611-9.
2. Botterell E, Lougheed W, Scott J, Vandewater S. Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1956;13:1-42.

3. Selker R, Wolfson S, Maroon J, Steichen F. Preferential cerebral hypothermia with elective cardiac arrest: resection of "giant" aneurysm. *Surg Neurol.* 1976;3:173-9.
4. Bigelow W, Callaghan J, Hopps J. General hypothermia for experimental intracardiac surgery: the use of electrophrenic respirations, an artificial pacemaker for cardiac standstill, and radio-frequency rewarming in general hypothermia. *Ann Surg.* 1950;132:531.
5. Bigelow W. Methods for inducing hypothermia and rewarming. *Ann N Y Acad Sci.* 1959;80:522-32.
6. Nagel S, Papadakis M, Hoyte L, Buchan AM. Therapeutic hypothermia in experimental models of focal and global cerebral ischemia and intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother.* 2008;8:1255-68.
7. Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, et al. The lifetime risk of stroke estimates from the Framingham Study. *Stroke.* 2006;37:345-50.
8. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1436-42.
9. Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol.* 2007;6:182-7.
10. Auer RN, Sutherland GR. Primary intracerebral hemorrhage: pathophysiology. *Can J Neurol Sci.* 2005;32:3-12.
11. Kollmar R, Staykov D, Dörfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2010;41:1684-9.
12. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes initial findings from the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke.* 2001;32:1732-8.
13. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317-29.
14. Rothwell PM, Buchan A, Johnston SC. Recent advances in management of transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Lancet Neurol.* 2006;5:323-31.
15. Siesjö B, Siesjö P. Mechanisms of secondary brain injury. *Eur J Anaesthesiol.* 1996;13:247-68.
16. Wood AJ, Brott T, Bogousslavsky J. Treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2000;343:710-22.
17. Xie YC, Li CY, Li T, Nie DY, Ye F. Effect of mild hypothermia on angiogenesis in rats with focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett.* 2007;422:87-90.
18. Rosomoff HL, Holaday DA. Cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during hypothermia. *Am J Physiol.* 1954;179:85-8.
19. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. *Crit Care Med.* 2009;37:186-202.

20. Zhao Q-J, Zhang X-G, Wang L-X. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury. *J Crit Care.* 2011;26:311-5.
21. Wang Q, Li A, Zhi D, Huang H. Effect of mild hypothermia on glucose metabolism and glycerol of brain tissue in patients with severe traumatic brain injury. *Chin J Traumatol.* 2007;10:246-9.
22. Erecinska M, Thoresen M, Silver IA. Effects of hypothermia on energy metabolism in Mammalian central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2003;23:513-30.
23. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci.* 1999;22:391-7.
24. Khanna A, Kahle KT, Walcott BP, Gerzanich V, Simard JM. Disruption of ion homeostasis in the neuroglial unit underlies the pathogenesis of ischemic cerebral edema. *Transl Stroke Res.* 2014;5:3-16.
25. Lai TW, Zhang S, Wang YT. Excitotoxicity and stroke: identifying novel targets for neuroprotection. *Prog Neurobiol.* 2014;115:157-88.
26. Leng T, Shi Y, Xiong Z-G, Sun D. Proton-sensitive cation channels and ion exchangers in ischemic brain injury: New therapeutic targets for stroke? *Prog Neurobiol.* 2014;115:189-209.
27. Song M, Yu SP. Ionic regulation of cell volume changes and cell death after ischemic stroke. *Transl Stroke Res.* 2014;5:17-27.
28. Kim JY, Kim N, Yenari MA, Chang W. Mild hypothermia suppresses calcium-sensing receptor (CaSR) induction following forebrain ischemia while increasing GABA-B receptor 1 (GABA-B-R1) expression. *Transl Stroke Res.* 2011;2:195-201.
29. Nakashima K, Todd MM. Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke.* 1996;27:913-8.
30. Mueller-Burke D, Koehler RC, Martin LJ. Rapid NMDA receptor phosphorylation and oxidative stress precede striatal neurodegeneration after hypoxic ischemia in newborn piglets and are attenuated with hypothermia. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26:67-76.
31. Takano K, Latour LL, Formato JE, Carano RA, Helmer KG, Hasegawa Y, et al. The role of spreading depression in focal ischemia evaluated by diffusion mapping. *Ann Neurol.* 1996;39:308-18.
32. Dijkhuizen RM, Beekwilder JP, van der Worp HB, van der Sprenkel JWB, Tulleken KA, Nicolay K. Correlation between tissue depolarizations and damage in focal ischemic rat brain. *Brain Res.* 1999;840:194-205.
33. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain.* 2006;129:3224-37.

34. Globus MYT, Busto R, Lin B, Schnippering H, Ginsberg MD. Detection of free radical activity during transient global ischemia and recirculation: effects of intransischemic brain temperature modulation. *J Neurochem.* 1995;65:1250-6.
35. González-Ibarra FP, Varon J, López-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. *Front Neurol.* 2011;2.
36. McIlvoy LH. The effect of hypothermia and hyperthermia on acute brain injury. *AACN Adv Crit Care.* 2005;16:488-500.
37. Seifert HA, Pennypacker KR. Molecular and cellular immune responses to ischemic brain injury. *Transl Stroke Res.* 2014;5:543-53.
38. Yenari MA, Han HS. Neuroprotective mechanisms of hypothermia in brain ischaemia. *Nature Rev Neurosci.* 2012;13:267-78.
39. Tang XN, Zheng Z, Giffard RG, Yenari MA. Significance of marrow-derived nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2011;70:606-15.
40. Lo EH, Dalkara T, Moskowitz MA. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature Rev Neurosci.* 2003;4:399-414.
41. Mergenthaler P, Dirnagl U, Meisel A. Pathophysiology of stroke: lessons from animal models. *Metab Brain Dis.* 2004;19:151-67.
42. Horiguchi T, Shimizu K, Ogino M, Suga S, Inamasu J, Kawase T. Postischemic hypothermia inhibits the generation of hydroxyl radical following transient forebrain ischemia in rats. *J Neurotrauma.* 2003;20:511-20.
43. Ji X, Luo Y, Ling F, Stetler RA, Lan J, Cao G et al. Mild hypothermia diminishes oxidative DNA damage and pro-death signaling events after cerebral ischemia: a mechanism for neuroprotection. *Front Biosci.* 2007;12:1737-47.
44. Maier CM, Sun GH, Cheng D, Yenari MA, Chan PH, Steinberg GK. Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxide dismutase expression, and activity following transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis.* 2002;11:28-42.
45. Xiong M, Yang Y, Chen GQ, Zhou WH. Post-ischemic hypothermia for 24h in P7 rats rescues hippocampal neuron: association with decreased astrocyte activation and inflammatory cytokine expression. *Brain Res Bull.* 2009;79:351-7.
46. Deng H, Han HS, Cheng D, Sun GH, Yenari MA. Mild hypothermia inhibits inflammation after experimental stroke and brain inflammation. *Stroke.* 2003;34:2495-501.
47. Gu LJ, Xiong XX, Ito T, Lee J, Xu BH, Krams S, et al. Moderate hypothermia inhibits brain inflammation and attenuates stroke-induced immunodepression in rats. *CNS Neurosci Ther.* 2014;20:67-75.

48. Han HS, Qiao Y, Karabiyikoglu M, Giffard RG, Yenari MA. Influence of mild hypothermia on inducible nitric oxide synthase expression and reactive nitrogen production in experimental stroke and inflammation. *J Neurosci*. 2002;22:3921-8.
49. Maier CM, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK. Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke*. 1998;29:2171-80.
50. Nagel S, Su Y, Horstmann S, Heiland S, Gardner H, Koziol J et al. Minocycline and hypothermia for reperfusion injury after focal cerebral ischemia in the rat-effects on BBB breakdown and MMP expression in the acute and subacute phase. *Brain Res*. 2008;1188:198-206.
51. Lee JE, Yoon YJ, Moseley ME, Yenari MA. Reduction in levels of matrix metalloproteinases and increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in response to mild hypothermia therapy in experimental stroke. *J Neurosurg*. 2005;103:289-97.
52. Dai D, Wang D, Li K, Mao Y, Zhang L, Duan S, et al. [Effect of local mild hypothermia on expression of aquaporin-4 following intracerebral hemorrhage in rats]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2006;86:906-10.
53. Xiao F, Arnold TC, Zhang S, Brown C, Alexander JS, Carden DL, et al. Cerebral cortical aquaporin-4 expression in brain edema following cardiac arrest in rats. *Acad Emerg Med*. 2004;11:1001-7.
54. Sugawara T, Fujimura M, Noshita N, Kim GW, Saito A, Hayashi T et al. Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *NeuroRx*. 2004;1:17-25.
55. Ceulemans AG, Zgavc T, Kooijman R, Hachimi-Idrissi S, Sarre S, Michotte Y. The dual role of the neuroinflammatory response after ischemic stroke: modulatory effects of hypothermia. *J Neuroinflammation*. 2010;7:74.
56. Schaller B, Graf R. Cerebral ischemia and reperfusion; the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy. *Journal Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24:351-71.
57. Phan TG, Wright PM, Markus R, Howells DW, Davis SM, Donnan GA. Salvaging the ischaemic penumbra: more than just reperfusion? *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2002;29:1-10.
58. Guglielmo MA, Chan PT, Cortez S, Stopa EG, McMillan P, Johanson CE et al. The temporal profile and morphologic features of neuronal death in human stroke resemble those observed in experimental forebrain ischemia: the potential role of apoptosis. *Neurol Res*. 1998;20:283-96.
59. Love S, Barber R, Wilcock G. Neuronal death in brain infarcts in man. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2000;26:55-66.
60. Sairanen T, Karjalainen-Lindsberg ML, Paetau A, Ijäs P, Lindsberg PJ. Apoptosis dominant in the periinfarct area of human ischaemic stroke-a possible target of antiapoptotic treatments. *Brain*. 2006;129:189-99.
61. Yenari MA, Han HS. Influence of therapeutic hypothermia on regeneration after cerebral ischemia. *Front Neurol Neurosci*. 2013;32:122-8.

62. Silasi G, Colbourne F. Therapeutic hypothermia influences cell genesis and survival in the rat hippocampus following global ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31:1725-35.
63. Silasi G, Klahr AC, Hackett MJ, Auriat AM, Nichol H, Colbourne F. Prolonged therapeutic hypothermia does not adversely impact neuroplasticity after global ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32:1525-34.
64. Xiong M, Cheng GQ, Ma SM, Yang Y, Shao XM, Zhou WH. Post-ischemic hypothermia promotes generation of neural cells and reduces apoptosis by Bcl-2 in the striatum of neonatal rat brain. *Neurochem Int.* 2011;58:625-33.
65. Imada S, Yamamoto M, Tanaka K, Seiwa C, Watanabe K, Kamei Y et al. Hypothermia-induced increase of oligodendrocyte precursor cells: Possible involvement of plasmalemmal voltage-dependent anion channel 1. *J Neurosci Res.* 2010;88:3457-66.
66. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol.* 2002;249:888-95.
67. Greer DM, Funk SE, Reaven NL, Ouzounelli M, Uman GC. Impact of fever on outcome in patients with stroke and neurologic injury a comprehensive meta-analysis. *Stroke.* 2008;39:3029-35.
68. Schwarz S, Häfner K, Aschoff A, Schwab S. Incidence and prognostic significance of fever following intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2000;54:354-61.
69. Merchant RM, Abella BS, Peberdy MA, Soar J, Ong ME, Schmidt GA et al. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: unintentional overcooling is common using ice packs and conventional cooling blankets. *Crit Care Med.* 2006;34:490-4.
70. Haugk M, Krizanac D, Stratil P, Grassberger M, Weihs W, Testori C et al. Comparison of surface cooling and invasive cooling for rapid induction of mild therapeutic hypothermia in pigs-effectiveness of two different devices. *Resuscitation.* 2010;81:1704-8.
71. Mackowiak PA. Concepts of fever. *Arch Int Med.* 1998;158:1870-81.
72. Leaf-nosed bat. *Encyclopædia Britannica: Encyclopædia Britannica Online;* 2009.
73. Deng J, Lei C, Chen Y, Fang Z, Yang Q, Zhang H et al. Neuroprotective gases—fantasy or reality for clinical use? *Prog Neurobiol.* 2014;115:210-45.
74. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the intensive care unit. *Int Care Med.* 2004;30:757-69.
75. Schmutzhard E, Engelhardt K, Beer R, Brössner G, Pfausler B, Spiss H et al. Safety and efficacy of a novel intravascular cooling device to control body temperature in neurologic intensive care patients: a prospective pilot study. *Crit Care Med.* 2002;30:2481-8.
76. Diringner MN, Group NCFRT. Treatment of fever in the neurologic intensive care unit with a catheter-based heat exchange system. *Crit Care Med.* 2004;32:559-64.
77. Badjatia N, O'Donnell J, Baker JR, Huang D, Ayata C, Greer DM et al. Achieving normothermia in patients with febrile subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2004;1:145-56.

78. De Georgia M, Krieger D, Abou-Chebl A, Devlin T, Jauss M, Davis S et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID) a feasibility trial of endovascular cooling. *Neurology*. 2004;63:312-7.
79. Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R, Schwab S. Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke first results of a novel approach. *Stroke*. 2001;32:2550-3.
80. Mack WJ, Huang J, Winfree C, Kim G, Oppermann M, Dobak , et al. Ultrarapid, convection-enhanced intravascular hypothermia a feasibility study in nonhuman primate stroke. *Stroke*. 2003;34:1994-9.
81. Kollmar R, Schellinger PD, Steigleder T, Köhrmann M, Schwab S. Ice-cold saline for the induction of mild hypothermia in patients with acute ischemic stroke a pilot study. *Stroke*. 2009;40:1907-9.
82. Polderman KH, Rijnsburger ER, Peerdeman SM, Girbes AR. Induction of hypothermia in patients with various types of neurologic injury with use of large volumes of ice-cold intravenous fluid*. *Crit Care Med*. 2005;33:2744-51.
83. Bernard S, Buist M, Monteiro O, Smith K. Induced hypothermia using large volume, ice-cold intravenous fluid in comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest:: a preliminary report. *Resuscitation*. 2003;56:9-13.
84. Castrén M, Nordberg P, Svensson L, Taccone F, Vincent J-L, Desruelles D, et al. Intra-arrest transnasal evaporative cooling a randomized, prehospital, multicenter study (PRINCE: Pre-ROSC IntraNasal Cooling Effectiveness). *Circulation*. 2010;122:729-36.
85. Testori C, Holzer M, Sterz F, Stratil P, Hartner Z, Moscato F, et al. Rapid induction of mild therapeutic hypothermia by extracorporeal veno-venous blood cooling in humans. *Resuscitation*. 2013;84:1051-5.
86. Kuboyama K, Safar P, Radovsky A, Tisherman SA, Stezoski SW, Alexander H. Delay in cooling negates the beneficial effect of mild resuscitative cerebral hypothermia after cardiac arrest in dogs: a prospective, randomized study. *Crit Care Med*. 1993;21:1348-58.
87. Colbourne F, Corbett D. Delayed postischemic hypothermia: a six month survival study using behavioral and histological assessments of neuroprotection. *J Neurosci*. 1995;15:7250-60.
88. Vanden Hoek T, Morrison L, Shuster M. American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation*. 2010;122:829-61.
89. Steiner T, Ringleb P, Hacke W. Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology*. 2001;57:61-8.
90. Yenari M, Kitagawa K, Lyden P, Perez-Pinzon M. Metabolic Downregulation a key to successful neuroprotection? *Stroke*. 2008;39:2910-7.
91. Kawai N, Okauchi M, Morisaki K, Nagao S. Effects of delayed inraischemic and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 2000;31:1982-9.

92. Bouwes A, Robillard LB, Binnekade JM, de Pont A-CJ, Wieske L, den Hartog AW et al. The influence of rewarming after therapeutic hypothermia on outcome after cardiac arrest. *Resuscitation*. 2012;83:996-1000.
93. Schwab S, Georgiadis D, Berrouschot J, Schellinger PD, Graffagnino C, Mayer SA. Feasibility and safety of moderate hypothermia after massive hemispheric infarction. *Stroke*. 2001;32:2033-5.
94. Wu T-C, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2013;12:275-84.
95. Schwab S, Schwarz S, Spranger M, Keller E, Bertram M, Hacke W. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*. 1998;29:2461-6.
96. Morikawa E, Ginsberg MD, Dietrich WD, Duncan RC, Kraydieh S, Globus MYT et al. 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;12:380-9.
97. Ridenour TR, Warner DS, Todd MM, McAllister AC. Mild hypothermia reduces infarct size resulting from temporary but not permanent focal ischemia in rats. *Stroke*. 1992;23:733-8.
98. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke what do laboratory studies teach us? *Stroke*. 2004;35:1482-9.
99. Tang XN, Liu L, Koike MA, Yenari MA. Mild hypothermia reduces tissue plasminogen activator-related hemorrhage and blood brain barrier disruption after experimental stroke. *Ther Hypothermia Temp Manag*. 2013;3:74-83.
100. Kallmünzer B, Schwab S, Kollmar R. Mild hypothermia of 34°C reduces side effects of rt-PA treatment after thromboembolic stroke in rats. *Exp Transl StrokeMed*. 2012; 4:3.
101. Els T, Oehm E, Voigt S, Klisch J, Hetzel A, Kassubek J. Safety and therapeutical benefit of hemicraniectomy combined with mild hypothermia in comparison with hemicraniectomy alone in patients with malignant ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2006;21:79-85.
102. Badjatia N, Strongilis E, Prescutti M, Fernandez L, Fernandez A, Buitrago M, et al. Metabolic benefits of surface counter warming during therapeutic temperature modulation. *Crit Care Med*. 2009;37:1893-7.
103. Kranke P, Eberhart LH, Roewer N, Tramer MR. Pharmacological treatment of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2002;94:453-60.
104. Zweifler RM, Voorhees ME, Mahmood MA, Parnell M. Magnesium sulfate increases the rate of hypothermia via surface cooling and improves comfort. *Stroke*. 2004;35:2331-4.
105. De Witte J, Sessler DI. Perioperative shivering physiology and pharmacology. *Anesthesiology*. 2002;96:467-84-84.
106. Badjatia N, Kowalski RG, Schmidt JM, Voorhees ME, Claassen J, Ostapkovich ND et al. Predictors and clinical implications of shivering during therapeutic normothermia. *Neurocrit Care*. 2007;6:186-91.

107. Ikeda T, Kurz A, Sessler DI, Go J, Kurz M, Belani K et al. The effect of opioids on thermoregulatory responses in humans and the special antishivering action of meperidine. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;813:792-8.
108. Kurz A, Go JC, Sessler DI, Kaer K, Larson MD, Bjorksten A. Alfentanil slightly increases the sweating threshold and markedly reduces the vasoconstriction and shivering thresholds. *Anesthesiology.* 1995;83:293-9.
109. Kurz A, Ikeda T, Sessler DI, Larson MD, Bjorksten AR, Dechert M, et al. Meperidine decreases the shivering threshold twice as much as the vasoconstriction threshold. *Anesthesiology.* 1997;86:1046-54.
110. Group ISTC. 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.
111. Chen ZM. CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20 000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997;349:1641-9.
112. Stockmann H, Krannich A, Schroeder T, Storm C. Therapeutic temperature management after cardiac arrest and the risk of bleeding: systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2014;85:1494-503.
113. Geurts M, Macleod MR, Kollmar R, Kremer PH, van der Worp HB. Therapeutic hypothermia and the risk of infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2014;42:231-42.
114. Kim SH, Choi SP, Park KN, Lee SJ, Lee KW, Jeong TO et al. Association of blood glucose at admission with outcomes in patients treated with therapeutic hypothermia after cardiac arrest. *Am J Emerg Med.* 2014;32:900-4.
115. Pri AS, Chase JG, Pretty CG, Shaw GM, Preiser JC, Vincent JL et al. Evolution of insulin sensitivity and its variability in out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) patients treated with hypothermia. *Crit Care.* 2014;18:586.
116. Raper JD, Wang HE. Urine output changes during postcardiac arrest therapeutic hypothermia. *Ther Hypothermia Temp Manag.* 2013;3:173-7.
117. Lam DH, Dhingra R, Conley SM, Kono AT. Therapeutic hypothermia-induced electrocardiographic changes and relations to in-hospital mortality. *Clin Cardiol.* 2014;37:97-102.
118. McGinniss J, Marshall P, Honiden S. Novel uses of targeted temperature management. *Clin Chest Med.* 2015;36:385-400.
119. Diringer MN, Reaven NL, Funk SE, Uman GC. Elevated body temperature independently contributes to increased length of stay in neurologic intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2004;32:1489-95.

120. Reith J, Jorgensen H, Pedersen P, Nakamaya H, Jeppesen L, Olsen T et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. *Lancet*. 1996;347:422-5.
121. Castillo J, Martinez F, Leira R, Prieto J, Lema M, Noya M. Mortality and morbidity of acute cerebral infarction related to temperature and basal analytic parameters. *Cerebrovasc Dis*. 1994;4:66-71.
122. Azzimondi G, Bassein L, Nonino F, Fiorani L, Vignatelli L, Re G et al. Fever in acute stroke worsens prognosis: A prospective study. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996;8:169.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Özlem Özkan Kuşcu
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yoğun Bakım Bilim Dalı, Adana, Turkey
e-mail: ozlemozkankuscu@gmail.com

Geliş tarihi/ Received: 23.12.2015**Kabul tarihi/Accepted:** 19.01.2016