Hypothermia and Stroke: Pros and Cons

Firoozeh Alavian*

Department of Basic Sciences, Farhangian University, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **19 Sep 2018** ***Revised:*** **28 Nov 2018** ***Accepted*****: 28 Jan 2019**

ABSTRACT

Introduction: Stroke is one of the main causes of mortality worldwide. Stroke survivors suffer from pain and a variety of physical disabilities as well as mood disorders, such as depression. More than 25% of stroke survivors permanently disabled and lose daily independence activities; thus, effective treatment is essential. For a long time, researchers have tried to find ways to reduce the brain damage following stroke. Trying to find Pharmaceutical ways in spite of the huge economic investment has failed. In addition to pharmacological treatments, rehabilitation of stroke is important. It is likely that molecular changes are crucial for spontaneous recovery. The purpose of this systematic review was to evaluate the effectiveness of hypothermia for reducing mortality and morbidity after stroke. This is a quantitative research to achieve the objectives using of the previous study analysis. ***Conclusion:*** Empirical work and clinical observation have shown the relationship between temperature and brain damage in stroke; in which stroke with fever is associated with a significant increase in mortality. Prevention of temperatures rising in the early stages of stroke has been advised. Although stroke rehabilitation is beneficial, significant achievements occurs within the first hours and days after the stroke. Understanding of the protective role of hypothermia may improve the efforts to reduce the brain injuries following stroke.

Key words:

1. Stroke
2. Hypothermia
3. Therapeutics

***Corresponding Author:** Firoozeh Alavian

E-mail: *F.Alavian@cfu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

هایپوترمی و سکتهٔ مغزی: مزایا و معایب

فیروزه علویان*

گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۸ شهریور ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۷ آذر ۱۳۹۷ **تاریخ پذیرش:** ۸ بهمن ۱۳۹۷

چـــــکیده

مقدمه: سکتهٔ مغزی یکی از علل اصلی مرگ و میر در سرتاسر جهان است. بازماندگان سکتهٔ مغزی، از درد و انواع معلولیت‌های جسمی و همچنین اختلالات خلقی مانند افسردگی رنج می‌برند. بیش از ۲۵ درصد از بازماندگان سکتهٔ مغزی به‌طور دایم ازکارافتاده و استقلال انجام فعالیت‌های روزمره را از دست می‌دهند، به این ترتیب درمان مؤثر ضروری است. برای مدت طولانی، محققان سعی در پیدا کردن راه‌های کاهش آسیب مغزی پس از سکتهٔ مغزی نموده‌اند. تلاش جهت پیدا کردن راه‌های دارویی با وجود سرمایه‌گذاری عظیم اقتصادی با شکست مواجه شده است. علاوه بر درمان‌های دارویی، توان‌بخشی سکتهٔ مغزی نیز مهم است. این احتمال وجود دارد که تغییرات مولکولی برای بهبود خودبخودی حیاتی باشند. هدف از این مطالعهٔ سیستماتیک، ارزیابی اثربخشی هایپوترمی برای کاهش مرگ و میر و ناتوانی پس از سکتهٔ مغزی بود. این یک تحقیق کمی برای دستیابی به اهداف با استفاده از تجزیه و تحلیل مطالعات قبلی است. ***نتیجه‌گیری:*** کارهای تجربی و مشاهدات بالینی، ارتباط بین دما و آسیب مغز در سکتهٔ مغزی را نشان داده‌اند؛ به طوری که سکتهٔ مغزی همراه با تب با افزایش قابل توجه در مرگ و میر همراه است. جلوگیری از افزایش درجه حرارت در مراحل اولیهٔ سکتهٔ مغزی توصیه شده است. در حالی که توان‌بخشی سکتهٔ مغزی مفید است، دستاوردهای قابل توجه در ساعات و روزهای اول پس از سکتهٔ مغزی رخ می‌دهد. درک نقش محافظتی هایپوترمی ممکن است تلاش برای کاهش آسیب‌های مغزی پس از سکتهٔ مغزی را بهبود بخشد.

کلید واژه‌ها:

۱. سکتهٔ مغزی
۲. هایپوترمی
۳. درمان

* **نویسنده مسئول:** فیروزه علویان

آدرس الکترونیکی: *F.Alavian@cfu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

مقدمه

سکتهٔ مغزی یکی از علل اصلی ناتوانی طولانی‌مدت است. به دنبال سکتهٔ مغزی و توقف جریان خون مغزی، وضعیت انرژی و هموستازی یون‌های بدن تضعیف می‌شود. این وقایع منجر به تخلیهٔ فسفات پرانرژی، دپلاریزاسیون غشاء، جریان خارج سلولی پتاسیم سلولی، هجوم سدیم و کلر و آب به داخل سلول و ادم و فشارهای ناشی از آن به بافت مغزی و آسیب است (۱، ۲). به دنبال این وقایع، بیماران درجات مختلفی از انواع اختلالات عصبی مغزی مانند اختلالات شناختی، یادگیری و حافظه؛ پاسخ‌های التهابی؛ اختلالات حرکتی و نقص‌های عملکردی در اندام‌های مختلف، به‌خصوص در فعالیت‌های روزمره مانند خوردن، آشامیدن، نوشتن و غیره را نشان می‌دهند (۱۰-۳).

ارتقاء مراقبت از سکتهٔ مغزی، احتمال بقا را بیشتر کرده است؛ اما بیش از ۵۰ درصد از بازماندگان دارای معلولیت مزمن هستند و حدود ۳۳ درصد بستری می‌باشند و اکثر آن‌ها همچنان مجبور به تحمل نقص‌های حرکتی و شناختی هستند که این محدودیت‌ها با کیفیت زندگی آن‌ها تداخل دارد (۱۲، ۱۱). امروزه، اکثر روش‌های درمانی به کار رفته در آزمایشگاه‌ها بر روی حفاظت سلول‌های عصبی از مکانیسم اصلی بیماریزایی آسیب سکتهٔ مغزی؛ مانند سمیت سلولی، استرس اکسیداتیو، التهاب و مرگ برنامه‌ریزی شده، متمرکز هستند (۱۵-۱۳). با این وجود، اغلب روش‌های درمانی تجربی کلینیکی با شکست مواجه شده‌اند. علی‌رغم پیشرفت در درک مکانیسم‌های سلولی مولکولی و پاتوفیزیولوژی سکتهٔ مغزی در طی چند دههٔ گذشته، درمان ترومبولیتیک با پلاسمینوژن بافتی (tPA)[1] و کانول گذاری داخل عروقی تنها روش‌های درمانی تأیید شده توسط FDA[2] برای سکتهٔ مغزی حاد هستند که با توجه به محدودیت درمانی و خطر هموراژی در tPA، تنها ۴ درصد از این بیماران می‌توانند از درمان ترومبولیتیک بهره‌مند شوند (۱۶)؛ بنابراین، لزوم توسعهٔ روش‌های درمانی دیگری که بیماران با سکتهٔ مغزی بتوانند از آن‌ها بهرهٔ بیشتری ببرند، احساس می‌شود.

در جامعهٔ پزشکی، هایپوترمی به‌عنوان یک روش جایگزین محافظت عصبی مطرح است؛ به طوری که ممکن است یک روش درمانی قوی برای بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی حاد باشد. مطالعات تجربی و مشاهدات بالینی، ارتباط بین دما و میزان آسیب مغز در افراد مبتلا به سکتهٔ مغزی را نشان داده‌اند؛ به طوری که وقتی سکتهٔ مغزی همراه با تب باشد، با افزایش قابل‌توجه در مرگ‌ومیر همراه است. بنابراین، در مراحل اولیهٔ سکتهٔ مغزی بایستی مانع از افزایش دما شد (۱۷). با توجه به اینکه در حیوانات آزمایشگاهی، سکتهٔ مغزی توسط هایپرترمی بدتر می‌شود و از طریق هایپوترمی بهبود می‌یابد، به نظر می‌رسد هایپوترمی می‌تواند در کاهش آسیب ناشی از ایسکمی مؤثر باشد (۱۸).

بر خلاف روش‌های سنتی درمانی، محافظت نورونی القاشده با روش هایپوترمی، متکی بر برنامه‌های عصبی-عروقی هماهنگ است که از جریان خونی مغزی حمایت می‌کنند و به کاهش اثرات مضر ایسکمی مغزی و ترویج ترمیم بافت تأکید دارد (۱۹). استفاده از هایپوترمی عمیق به‌عنوان یک روش درمان عصبی در دههٔ ۱۹۵۰ برای حفظ عملکرد مغز در جراحی قلب باز بزرگسالان آغاز شد؛ اما این کار به علت اثرات جانبی و مزایای نامطمئن متوقف شد. علاقهٔ جدید به استفاده از هایپوترمی در دههٔ ۱۹۸۰ ایجاد شد، چرا که اطلاعات جدیدی در مورد بقای قربانیان غرق‌شده که در طول دوره‌های طولانی، بدون آسیب‌های عصبی پایدار در آب سرد فرو رفته بودند، حاصل شد. علاوه بر این، اطلاعات جدید حاصل از مطالعات حیوانی و اثرات حفاظت عصبی هایپوترمی خفیف در حال پیشرفت است (۲۰). امروزه نیز هایپوترمی خفیف همچنان برای کاهش آسیب مغزی بیماری‌هایی همچون سکتهٔ مغزی مورد استفاده است؛ به طوری که هایپوترمی به‌عنوان یکی از فعال‌ترین روش‌های محافظت عصبی شناخته شده است و عملکرد عصبی را در بازماندگان ایست قلبی بهبود می‌بخشد. با این حال، توانایی‌های عصبی محافظت از هایپوترمی به مدت طولانی پس از سکتهٔ مغزی ایسکمی، مشکوک است (۲۲، ۲۱). در مدل‌های حیوانی ایسکمی کانونی دایمی، هایپوترمی اثرات حفاظت نورونی متوسطی را نشان می‌دهد. با این حال، پس از ایسکمی موقت، هایپوترمی منجر به درمان‌های احتمالی دیگر در کاهش سایز ناحیهٔ آسیب‌دیدهٔ ناشی از انسداد در مسیر خونرسانی و بهبود نتایج رفتاری می‌شود (۲۳، ۲۲). اثر هایپوترمی پس از ایسکمی مغزی گسترده یا گلوبال بستگی به مدت زمان ایسکمی و زمان بین ایسکمی و شروع هایپوترمی دارد. در مدل‌های تجربی، ۵ دقیقه پس از ایسکمی گذرا، هایپوترمی سبب حفاظت نورون‌های قشر و هیپوکامپ شد و آغاز خنک‌سازی ۳۰ دقیقه پس از ایسکمی در حفاظت عصبی مؤثر نبود (۲۵، ۲۴). در حال حاضر هیچ دستورالعمل ثابتی برای هایپوترمی درمانی وجود ندارد و حرارت ۲۵ تا ۳۲ درجه به‌عنوان درجه حرارت متوسط، بالینی و یا هایپوترمی جراحی در نظر گرفته می‌شود (۲۲، ۱۷).

اگرچه عملکرد دقیق آسیب‌شناسی نورونی در هایپوترمی شناخته نشده است، احتمالاً اثرات چندگانه و سینرژیک بر متابولیسم مغزی دارد (۲۶). به طور خلاصه، هایپوترمی ممکن است آسیب‌های سمیت عصبی،

[1] Tissue plasminogen activator
[2] Food and drug administration

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

التهاب، شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد و نکروز را کاهش دهد. این امر می‌تواند منجر به بقای بیشتر نورون‌ها و بهبود جریان خون، از طریق روش‌هایی همچون ترومبولیز شود. همچنین ممکن است ادم و خطر خونریزی پس از ایسکمی کاهش یابد (۲۷). امید است که معرفی این روش موجب بروز و پیاده‌سازی اقدامات حفاظتی شود، تلاش جهت درمان سکتهٔ مغزی را ارتقاء داده و درک ما از فرایندهای اساسی بهبود عملکرد حسی -حرکتی این بیماران را توسعه دهد.

روش‌های هایپوترمی (سطحی در مقابل داخل عروقی)

گزینه‌های زیادی برای خنک‌کنندگی سیستمیک و ناحیه‌ای وجود دارد. روش‌های سیستمیک شامل خنک‌کننده‌های سطحی، داخل عروقی و فارماکولوژی هستند؛ از جمله، پتوهای هدایت‌کنندهٔ هوا، تشک‌های آبی، حمام الکل، کت‌های خنک‌کننده و بسته‌بندی یخ است. این روش‌ها برای سال‌ها در درمان تب و حفاظت عصبی استفاده شده است. بیماران در این شرایط معمولاً خوابیده‌اند و داخل نای آن‌ها لوله‌گذاری شده است و تهویه می‌شوند. مزایای خنک‌کنندهٔ سطحی این است که نیازی به تجهیزات پیشرفته و یا تخصص در قرار دادن کاتتر نیست و ریسک مربوط به قرار دادن کاتتر ورید مرکزی را از بین می‌برد. با این حال، خنک کردن با روش‌های سطحی، زمان زیادی را برای رسیدن و حفظ دمای زیر ۳۵ درجهٔ سانتی‌گراد نیاز دارد (۲ تا ۸ ساعت) و در اغلب موارد، برای جلوگیری از ناراحتی و لرز، استفاده از آرام‌بخش و شل کننده ضروری است. استفاده از شل کننده و آرام‌بخش نیاز به لوله‌گذاری داخل نای دارد که به نوبهٔ خود با خطرات قابل‌توجهی از جمله پنومونی مرتبط با تهویه، عفونت ریه و اختلال در انعقاد خون همراه است (۳۰-۲۸). ارزیابی عصبی و تشخیص زوال عصبی بیمارانی که از آرام‌بخش استفاده می‌کنند در طول دورهٔ خنک‌کاری تقریباً غیرممکن است. علاوه بر این، خنک کردن پوست منجر به تحرک‌پذیری و انقباض عروق و افزایش فشار و کاهش تبادل گرما در این بیماران می‌شود که کنترل دما را بسیار دشوار می‌کند (۳۱). دستگاه‌های جدید خنک‌کنندهٔ سطح، مانند پدهای پوستی انتقال‌دهندهٔ انرژی، ممکن است کاهش زمان رسیدن به درجه حرارت موردنظر و کنترل دمای بهتر را نشان دهند (۳۲).

تلاش‌های قبلی برای خنک‌سازی داخل عروقی به علت نیاز به حجم زیادی از سالین سرد و عوارض ترومبوز دستگاه مبادله‌گر گرمایشی محدود می‌شد. در برخی از این آزمایش‌ها، اثرات ناخواستهٔ هایپوترمی کامل بدن در دوره‌های طولانی‌مدت درمان هایپوترمی، از جمله ترومبوسیتوپنی، برادی‌کاردی و پنومونی گزارش شده است؛ بنابراین، علاقمندی به راهبردهای در حال توسعه که ممکن است هایپوترمی درمانی را به طور محلی در مناطق خاصی از مغز یا نخاع انجام دهند وجود دارد (۳۳، ۳۴). امروزه، خنک‌سازی داخل عروقی از طریق کاتترهای تولید شده که دارای پوشش آنتی‌ترومبوتیک هستند، امکان‌پذیر است (۳۵). خنک‌کننده‌های داخل عروقی اجازهٔ تبادل سریع گرما و سرد شدن سریع‌تر به سمت دمای مورد نظر را می‌دهند. این خنک‌کننده‌ها اجازه می‌دهند تا گرم شدن پوست، در ضمن خنک شدن آن نیز صورت گیرد و به نوبهٔ خود، لرزش را کاهش می‌دهد تا مبادلهٔ حرارتی کارآمدتر باشد و کنترل دما بیشتر شود. با این وجود، لرز تا حدودی از طریق گیرنده‌های پوستی ایجاد می‌شود. این باعث می‌شود که از افزایش بیش از حد دما و گرمازدایی که می‌تواند منجر به افزایش ادم مغزی و فشار داخل جمجمه‌ای شود، جلوگیری شود (۳۶).

القاء هایپوترمی ناشی از فارماکولوژی (PIH)[3] به مراکز گرماسنجی مغز و حسگرهای دمای محیطی نیز امکان‌پذیر است. این رویکرد جدید می‌تواند روش‌های خنک‌کنندهٔ امن‌تر خنک‌سازی را ارائه دهد. در میان عواملی که می‌توانند برای PIH استفاده شوند، آگونیست‌های گیرندهٔ نوروترانسین ۱ (NTR1)[4]؛ با تمایل بالا به گیرندهٔ NTR1 هستند که قادر به عبور از سد خونی -مغزی (BBB)[5] می‌باشند و می‌توانند وابسته به دوز به کاهش تنظیم شدهٔ دمای بدن و دمای مغز دست یابند (۳۷)؛ به طوری که کاربرد حاد و تأخیری برخی از این داروها، اثرات حفاظتی در برابر آسیب مغزی پس از سکتهٔ مغزی و بهبود عملکرد حرکتی دارد (۳۸، ۳۹).

آگونیست‌های NTR1 که به طور مرکزی عمل کنند، سبب القاء خنک‌کنندگی کارآمد و قابل کنترل و گرمایش مجدد می‌شوند (۳۸). ترکیبات آگونیست آزمایش شدهٔ NTR1، پارامترهای فیزیولوژیک پایه شامل فشارخون، قندخون و pH خون را تغییر نمی‌دهند؛ هرچند ضربان قلب افزایش می‌یابد. همچنین، این ترکیبات در برابر آسیب‌های اتوفاژی، نکروز، آپوپتوز، نفوذپذیری سد خونی -مغزی و ادم نقش حفاظتی دارند (۳۸، ۳۹، ۴۰). با توجه به محدودیت‌های خنک‌کنندگی سیستمیک، به خنک‌سازی منطقه‌ای نیز توجه زیادی شده است؛ مانند سرد کردن انتخابی سر یا گردن (۴۱). با این حال، به طور کامل مشخص نیست که کدام یک از سیگنال‌های آسیب‌پذیر و مکانیسم‌های سلولی ممکن است توسط هایپوترمی ایجاد شده توسط

[3] Pharmacological induced hypothermia
[4] Neurotensin receptor 1
[5] Blood brain barrier

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

هر دو روش‌های دارویی و فیزیکی تنظیم شوند.

محدودهٔ دمایی و پارامترهای مطلوب هایپوترمی درمانی

اگرچه دمای مطلوب و طول مدت هایپوترمی در انسان دقیقاً مشخص نیست، اکثر آزمایش‌های فعال سعی در شروع خنک کردن در سطوح خفیف و متوسط و نزدیک‌ترین فاصله از شروع سکتهٔ مغزی دارند. سطوح مختلف هایپوترمی تعریف شده است؛ خفیف (بین ۳۲ تا ۳۴ درجهٔ سانتی‌گراد)، متوسط (بین ۳۲-۲۸ درجهٔ سانتی‌گراد)، عمیق (۲۸-۲۰ درجهٔ سانتی‌گراد)، بسیار عمیق (۲۰-۵ درجهٔ سانتی‌گراد) و فوق‌العاده (کمتر از ۵ درجهٔ سانتی‌گراد). اگرچه دمای هدف برای ایست قلبی ۳۲ تا ۳۴ درجهٔ سانتی‌گراد است، اما دمای مطلوب برای محافظت عصبی شناخته نشده است. این سؤال در موش‌ها توسط Kollmar و همکاران آزمایش شد. آن‌ها در فاصلهٔ دمایی ۳۲ تا ۳۴ درجهٔ سانتی‌گراد، کاهش قابل‌توجهی در اندازهٔ حجم سکتهٔ مغز موش‌ها مشاهده کردند (۴۲، ۴۳).

در عمل بالینی، هایپوترمی خفیف تا متوسط (کاهش ۷-۳ درجهٔ سانتی‌گراد) بی‌خطر است و برای درمان آنسفالوپاتی ایسکمی هیپوکسیک نوزاد، سکتهٔ مغزی و آسیب هموراژ مغزی به کار می‌رود (۳۸، ۳۹). از طرف دیگر، سرد شدن اجباری معمولاً واکنش‌های دفاعی بدن مانند لرز و تحریک عروق را ایجاد می‌کند و باعث می‌شود فرایند خنک‌کنندگی و کنترل دمای دقیق بسیار دشوار باشد؛ در نتیجه، همزمان با تغییر دما، آرام‌بخش بیهوشی عمومی یا آرام‌بخش عضلانی باید مورد استفاده قرار گیرد که خطر عوارض جانبی مانند عفونت ریه کاهش یابد (۴۴).

مدت زمان مطلوب هایپوترمی برای درمان سکتهٔ مغزی به طور کامل تعریف نشده است و داده‌های مطالعات حیوانی و انسانی به طور قابل‌توجهی متفاوت است. تحقیقات بر روی مدل‌های سکتهٔ مغزی جوندگان نشان داده است که ۲ تا ۳ ساعت هایپوترمی خفیف از زمان شروع سکته، برای محافظت عصبی کافی است (۴۵). در برخی مطالعات، هایپوترمی خفیف به مدت ۰/۵ ساعت بسنده می‌کند؛ اما زمانی که شروع خنک شدن به تأخیر می‌افتد، ممکن است این نیاز طولانی‌تر باشد (۴۶). در مطالعات بالینی بیماران سکتهٔ مغزی، معمولاً هایپوترمی برای مدت ۱ تا ۲ روز یا حتی تا ۱۴ روز استفاده می‌شود؛ این موضوع عمدتاً با در نظر گرفتن این نکته که ممکن است برای چند روز پس از سکتهٔ مغزی تب ادامه یابد و یا اینکه بیشتر بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی چند ساعت پس از حمله به بیمارستان برسند، در نظر گرفته می‌شود. این در حالی است که استفاده از هایپوترمی بلافاصله پس از سکته و به مدت ۶-۱۰ ساعت، با اثرات حفاظتی و نتایج بهتر، به همراه اثرات جانبی کمتر و افزایش هوشیاری بیماران همراه است (۳۹).

ممکن است که مدت زمان مطلوب در درمان هایپوترمی به عوامل متعددی مانند شدت ایسکمی، انواع سکتهٔ مغزی (ایسکمی و هموراژیک)، وقوع مجدد سکته و تأخیر در شروع حملهٔ سکتهٔ مغزی بستگی داشته باشد. اگرچه زمان خنک شدن طولانی به نظر منطقی می‌رسد، اما اثرات درمانی آن ممکن است با افزایش عوارض روش‌های خنک‌کنندهٔ طولانی‌مدت همراه باشد. به طور خاص، هایپوترمی بالینی معمولاً تحت شرایط آرامش و با استفاده از داروهای آرام‌بخش، ضد درد؛ به‌منظور مبارزه با واکنش‌پذیری و لرز انجام می‌شود که به‌احتمال زیاد، عوارض و خطرات اضافی ایجاد می‌کند و نظارت عصبی را دشوار می‌کند (۳۹، ۴۷).

سازوکارها و نتایج فیزیولوژیکی هایپوترمی

وقایع مولکولی اولیه

شواهد تجربی نشان داده است که هایپوترمی از طریق چندین مکانیسم با آسیب ناشی از سکتهٔ مغزی مقابله می‌کند؛ دقایق و ساعاتی پس از سکتهٔ مغزی، جریان خون در ناحیهٔ مرکزی آسیب کاهش می‌یابد، هموستازی یونی دستخوش تغییر شده؛ Ca^{2+} وارد سلول می‌شود و ناقلین عصبی[6] تحریکی مانند گلوتامات آزاد می‌شوند. با افزایش Ca^{2+} داخل سلولی و خروج K^{+}، اسکلت سلولی نورون‌ها تخریب می‌شود، عملکرد میتوکندری دستخوش اختلال شده و نیتریک اکساید سنتتاز فعال می‌شود که باعث تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[7] و گونه‌های فعال نیتروژن است (۴۸). تولید رادیکال‌های آزاد سبب پراکسیداسیون و به هم خوردن چربی‌های غشا می‌شود. هایپوترمی در طول برقراری جریان خون مجدد بعد از ایسکمی مغزی، به حفظ هموستازی کلسیم و پتاسیم کمک کرده، مانع از تولید رادیکال‌های آزادی همچون هیدروکسیل و نیتریک اکساید شده و از فروپاشیدگی بعدی ساختار سلولی ممانعت می‌کند (۱۷، ۴۹، ۵۰).

در زمان سکته، غلظت ATP سقوط می‌کند و تخلیهٔ انرژی همچنان ادامه می‌یابد. رابطهٔ بین دمای مغز و میزان سوخت و ساز مغزی و جریان خون آن به خوبی شناخته شده است؛ به طوری که با کاهش یک درجه از حرارت بدن، حدود ۶ تا ۱۰ درصد از سرعت متابولیسم بدن کاهش می‌یابد و مصرف اکسیژن و تولید CO_2 نیز به همان میزان کاهش می‌یابد. هایپوترمی نیاز به اکسیژن را کاهش می‌دهد، ذخایر انرژی را حفظ می‌کند و با

[6] Neurotransmitter
[7] Reactive oxygen species

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

کاهش سرعت سوخت و ساز و تحریک مصرف گلوکز، مانع از تولید لاکتات و اسیدوز می‌شود. همچنین، هایپوترمی از آزادشدن اسیدآمینهٔ تحریکی گلوتامات جلوگیری کرده و سبب کاهش بیان ناقل گلوتامات در آستروسیت‌ها می‌شود که نتیجهٔ آن کاهش اثرات تحریکی گلوتامات است (۲۶، ۱۷). به نظر می‌رسد که زیر واحد گیرندهٔ گلوتامات (GluR2)[8] مربوط به(AMPA)[9] محدود کنندهٔ نفوذ کلسیم باشد. سرکوب GluR2 طی ایسکمی باعث افزایش ورود کلسیم می‌شود که به نوبهٔ خود باعث آسیب‌های عصبی می‌شود. برخی از محققان بر این باورند که مکانیسم نفوذی هایپوترمی این است که می‌تواند نورون‌ها را توسط تنظیم‌کننده‌های گیرندهٔ GluR 2 از جذب تأخیری کلسیم نجات دهد (۵۱). همچنین، ثابت شده است که هایپوترمی، از طریق یک گیرندهٔ حساس به کلسیم (CaSR)، به طور منظم افزایش نفوذ کلسیم ناشی از ایسکمی را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد CaSR به تغییرات سطح کلسیم خارج سلولی حساس باشد، اما همچنین به نظر می‌رسد که CaSR گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک (GABA)[10] را به طور غیرمستقیم کاهش می‌دهد. با توجه به اینکه گیرنده‌های گابا مهاری هستند، تون مهار به این شکل کاهش می‌یابد. ایسکمی مغزی بیان CaSR را افزایش می‌دهد و سبب مهار بیان GABA-B-R1 می‌شود و هایپوترمی خفیف مانع از این امر می‌شود؛ بنابراین، CaSR ممکن است به‌عنوان هدف بالقوهٔ درمان سکتهٔ مغزی مورد مطالعه قرار گیرد. همچنین، انتقال‌دهنده‌های عصبی اگزوتوکسیک در اوایل سکتهٔ مغزی آزاد می‌شوند. مشخص شده است که آنتاگونیست‌های انتقال‌دهندهٔ گلوتامات دارای یک محدودهٔ درمانی با زمانبندی ۲-۱ ساعته؛ حتی در مدل‌های انسداد شریان مغزی گذرا (MCAO)[11] هستند. از آنجایی‌که خنک شدن اولیه نسبت به خنک شدن تأخیری برتری دارد، ممکن است برخی از اثرات حافظتی هایپوترمی را بر این اساس توضیح داد. با این حال، اگر پس از افزایش گلوتامات ناشی از سکتهٔ مغزی، خنک شدن اعمال شود، هنوز هم حفاظت عصبی مشاهده می‌شود که اشاره به مکانیسم‌های اضافی حفاظتی دارد (۵۳، ۵۲).

بعد از سکتهٔ مغزی، التهاب و استرس اکسیداتیو در بافت آسیب‌دیده منجر به اختلال در سد خونی -مغزی و آسیب مویرگ‌ها شده که به نوبهٔ خود منجر به آسیب مغزی هستند (۵۵، ۵۴). نشان داده شده که چندین ساعت پس از سکته، هایپوترمی اختلال در BBB را با کاهش نفوذپذیری این سد، کاهش می‌دهد. همچنین، هایپوترمی می‌تواند بیان کانال آبی AQP4 که یکی از عوامل ادم مغزی در زمان سکته است را سرکوب نماید؛ در نتیجه از آسیب ثانویهٔ مغز توسط ادم مغزی و خونریزی جلوگیری می‌شود (۵۶، ۲۷). علاوه بر این، هایپوترمی میزان فشار داخل جمجمه را با کاهش التهاب، کاهش ادم و افزایش دفع ادرار و به دنبال آن کاهش حجم خون، کاهش می‌دهد؛ به طوری که، کاهش فشار داخل جمجمه در دمای ۳۵ تا ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد شدیدتر است، اما در دمای زیر ۳۵ درجهٔ سانتی‌گراد، تفاوت چندان معنی‌دار نیست (۵۸، ۵۷). از سوی دیگر، در سکتهٔ مغزی مزمن (هفته‌ها و ماه‌ها پس از سکته)، بهبود عصبی درون‌زاد و ترمیم غالب می‌شود که منجر به نورون‌زایی[12]، افزایش ارتباطات عصبی، رگ‌زایی و ساخت سلول‌های گلیای جدید است. مطالعات تجربی متعددی اثرات سودمند هایپوترمی بر ارتقاء نورون‌زایی بعد از ایسکمی را نشان داده‌اند؛ به طوری که مطالعات آزمایشگاهی بر روی موش‌ها بیانگر اثر هایپوترمی در افزایش بیان ژن‌های درگیر در سازمان‌دهی سیناپس و ارتباطات نورونی در مدل آسیب مغزی است. هایپوترمی خفیف نیز رگ‌زایی را افزایش داده و تعداد سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیت درکشت اولیهٔ مغز جنینی موش‌ها را افزایش می‌دهد (۵۹).

هایپوترمی و بیان ژن‌های درگیر در پاسخ استرسی

اثر هایپوترمی بر روی بیان ژن‌های درگیر در پاسخ استرسی نیز مورد مطالعه قرار گرفته است؛ از جمله بیان پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP)[13] مورد بررسی قرار گرفته است. HSP ها در فرایندهای متعددی همچون چین خوردن پروتئین‌ها، تجمع و انتقال آن‌ها تحت شرایط فیزیولوژیک و استرسی نقش مهمی دارند. بیان پروتئین‌های HSP به واسطهٔ عوامل استرس‌زای متعددی همچون تب، التهاب، استرس اکسیداتیو، جراحت و نکروز القاء می‌گردد. برخی از محققان نشان داده‌اند که Hsp70 توسط مدل سکتهٔ مغزی ایسکمی تنظیم می‌شود و با هایپوترمی، بیان آن افزایش می‌یابد؛ هرچند که هایپوترمی در مدل غیر ایسکمی بیان Hsp70 را افزایش نمی‌دهد که این موضوع ممکن است به اثرات حفاظت عصبی آن مربوط باشد (۶۰). همچنین، MicroRNAs (miRNAs)زیرمجموعه‌ای از RNA های غیر کدکننده هستند که موضوع تحقیقات اخیر مدل‌های آسیب مغزی بوده‌اند. نشان داده شده است که بیان آن‌ها ۲ ساعت بعد از شروع ایسکمی افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد این miRNA ها نقش مهمی را در خاموش کردن mRNA داشته باشند و در تنظیم مسیرهای مختلف پیام‌رسانی نقش مهمی ایفاء کنند. بیان miRNA می‌تواند تحت تأثیر کاهش دما قرار گیرد. بیان چند miRNAs ازجمله miR-874 و miR-451 با خنک‌سازی کاهش می‌یابد. افزایش بیش از

[8] Ionotropic glutamate receptor 2
[9] α-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
[10] Gamma-aminobutyric acid
[11] Middle cerebral artery occlusion
[12] Neurogenesis
[13] Heat shock protein

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

حد بیان miR-451 و miR-874 در نورون‌های کشت‌شده نیز نشان می‌دهد که این miRNA ها سبب افزایش آسیب‌پذیری سلولی به آسیب کششی هستند و این نشان می‌دهد که هایپوترمی ممکن است از طریق کاهش بیان آن‌ها وارد عمل شود (۶۰).

هایپوترمی و کنترل گلوکز خون

افزایش گلوکز خون در طیف گسترده‌ای از عادت‌های معمولی زندگی رخ می‌دهد. دمای پایین باعث کاهش ترشح انسولین و افزایش مقاومت به انسولین می‌شود. گلوکز خون باید حداقل یک ساعت یک‌بار در طول هایپوترمی، به‌ویژه در بیمارانی که انسولین وریدی دریافت می‌کنند و در صورت گرم شدن مجدد، زمانی که گلوکز می‌تواند به‌سرعت سقوط کند، اندازه‌گیری شود. با توجه به این نگرانی‌ها، تا زمانی که سطح گلوکز خون بیش از ۲۰۰ میلی‌گرم / میلی‌لیتر باشد، هایپرگلیسمی به طور معمول نیاز به درمان ندارد؛ اما در مقادیر بالاتر که نیاز به تزریق انسولین وریدی است، به محض اینکه سطح گلوکز خون به کمتر از ۲۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر برسد، لازم است تزریق انسولین وریدی را متوقف کرد؛ مگر اینکه بیمار مبتلابه دیابت نوع اول باشد (۲۱).

هایپوترمی و سطوح الکترولیت‌های سرم

تغییرات داخل سلولی ناشی از هایپوترمی منجر به افزایش دفع الکترولیت‌ها از کلیه می‌شود؛ به طوری که می‌تواند منجر به تخلیهٔ منیزیم، پتاسیم و فسفات شود. این اختلالات الکترولیتی می‌تواند خطر آریتمی و سایر عوارض بالقوهٔ مضر را افزایش دهد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد منیزیم می‌تواند در کاهش انواع آسیب‌های مغزی نقش داشته باشد (۶۱). هایپوفسفاتمی نیز با مشکلات تنفسی و افزایش خطر عفونت ارتباط دارد (۶۲، ۶۳) همچنین، هایپوترمی سطح پتاسیم سرم را پایین می‌آورد که در درجهٔ اول با افزایش ورود پتاسیم به داخل سلول این کار را انجام می‌دهد؛ هرچند هایپوترمی، باعث القای دیورز ملایم با هدر رفتن الکترولیت هم می‌شود. در این شرایط، الکترولیت‌های سرم باید در فواصل منظم (هر ۶-۴ ساعت) اندازه‌گیری شوند و سطوح الکترولیت‌ها باید در محدودهٔ متعادلی در حین و پس از هایپوترمی درمانی حفظ شوند. همچنین، مراقبت‌های بیشتری نیز باید در زمان گرم شدن دوباره انجام شود؛ زیرا با گرمادهی مجدد، به علت معکوس شدن جهت حرکت پتاسیم، هایپرکالمی اتفاق می‌افتد و سطح سرمی آن افزایش می‌یابد (۵۸، ۶۴، ۶۵).

هایپوترمی و سطوح گازهای خونی

مقادیر گاز خون وابسته به دما هستند و اگر نمونه‌های خون قبل از آنالیز در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد گرم شوند، فشار O2 و فشار CO2 بیش از حد (به افزایش بیش از حد CO2 هایپرکاپنی گویند) افزایش می‌یابد و pH آن‌ها کمتر از حد معمول خواهد بود. تمام بیماران تیمار شده با هایپوترمی نیاز به تهویهٔ مکانیکی با اکسیژن شریانی ۹۴ درصد تا ۹۶ درصد دارند. FiO2 یا درصد اکسیژن هوای دمی باید در اسرع وقت کاهش یابد تا از اشباع طولانی‌مدت اکسیژن ۱۰۰ درصد جلوگیری شود؛ زیرا ممکن است باعث تولید اکسیژن واکنش‌دهنده و آسیب‌های عصبی شود (۲۷). البته ذکر این نکته ضروری است که هایپوکاپنی بیش از حد می‌تواند حجم ایسکمی را در ناحیهٔ آسیب‌دیدهٔ مغز افزایش دهد، در حالی که هایپرکاپنی بیش از حد می‌تواند ادم مغزی را افزایش دهد؛ بنابراین هر دو حالت می‌توانند موجب آسیب بیشتر مغز شوند. برای اصلاح درجه حرارت دقیق، نمونه‌های خون باید در دمای واقعی بیمار مورد تجزیه و تحلیل قرار گیرند (۶۶، ۲۷).

هایپوترمی و پاسخ‌های التهابی

ساعت‌ها یا روزها پس از سکتهٔ مغزی، التهاب نورونی اتفاق می‌افتد. حوادث پس از سکتهٔ مغزی مانند استرس، سمیت اکسیداتیو و تولید گونه‌های آزاد اکسیژن واکنش‌دهنده منجر به پاسخ التهابی می‌شوند. در واقع، التهاب نوعی پاسخ فیزیولوژیک طبیعی به آسیب است که برای ترمیم و حفاظت بافت آسیب‌دیده در برابر پاتوژن‌ها سازگار شده است (۱۴). با این حال، التهاب در شرایط سکتهٔ حاد و مزمن می‌تواند آسیب مغز را تشدید کند و زیان‌آور باشد (۶۷). طی ایسکمی، التهاب با تولید سایتوکین‌های التهابی مختلف مانند TNF-α، IL-1β، IL-6، تجمع نوتروفیل‌ها و فعالسازی میکروگلیاها در مغز مجروح مشخص می‌شود. هایپوترمی می‌تواند بیان عوامل التهابی را سرکوب کند، فعالسازی میکروگلیاها و مهاجرت آن‌ها را کاهش دهد و سبب تحریک بهبود عملکرد مغز پس از سکته شود. پیشنهاد می‌شود که اثرات ضدالتهابی جامع هایپوترمی نقش مهمی در حفاظت از مغز، پس از سکته دارد (۳۹). میکروگلیا یک سلول بسیار تغییرپذیر با فنوتیپ‌های متنوع قطبی M1 و M2 است که می‌تواند در پاسخ به سیگنال‌های محیطی خاص، مفید یا مضر باشد (تصویر ۱). فنوتیپ M1 نوعی پروتئین پیش -التهابی است که می‌تواند ترکیبات مختلفی از جمله، TNF-α، پروتئین شیمیایی منوسیت (CCL2 / MCP-1) و نیتریک اکساید سنتاز القائی (iNOS)[14] را ترشح کند. آن‌ها همچنین IL-1β، IL-18 و IL-23 را به وسیلهٔ فعالسازی عوامل التهابی، بیان می‌کنند. نوع M2 در حفاظت عصبی و ترمیم پس از آسیب، با افزایش بیان IL-4، IL-13 و IL-10 و عوامل پیش -آنژیوژنز در تحریک حفاظت عصبی نقش دارد (۳۹، ۶۸، ۶۹). هایپوترمی از

[14] Induced Nitric oxide syntetase

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

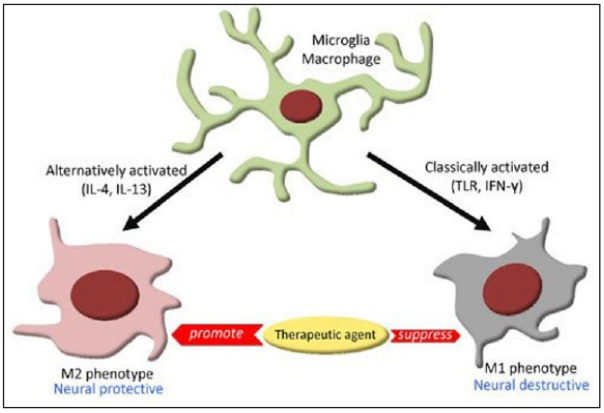
طریق مهار شکل M1 و کاهش بیان فاکتورهای التهابی، وارد عمل می‌شود. از طرف دیگر، باعث افزایش فنوتیپ M2 و تشکیل واسطه‌های حفاظت نورونی آن می‌شود. هایپوترمی از مهاجرت میکروگلیاها جلوگیری کرده و به بهبودی پس از سکته کمک می‌کند (۳۹).

در واقع، سرکوب التهاب عصبی مضر یکی از مکانیسم‌هایی است که از طریق آن هایپوترمی ممکن است اثرات حفاظت عصبی داشته باشد؛ نزول این مکانیسم حفاظتی، خطر ابتلا به عفونت را افزایش می‌دهد. همچنین، وقوع هایپوترمی (تصادفی) در محیط جراحی می‌تواند به افزایش خطر ابتلا به عفونت تنفسی منجر شود. بر این اساس، علایم عفونت بیماران، در طول مدیریت دما درمانی باید به دقت تحت نظارت قرار گیرد. برخی علایم عادی عفونت در حین هایپوترمی وجود ندارد یا سرکوب می‌شوند. بدیهی است که توسعهٔ تب نیز ممکن است اتفاق افتد، یا ممکن است به افزایش سطح پروتئین واکنش‌دهندهٔ C (پروتئینی که در کبد در پاسخ به فاکتورهای آزادشده از ماکروفاژها و سلول‌های چربی تولید می‌شود و مقادیر آن در مواردی همچون التهاب در خون افزایش می‌یابد) نیز منجر شود. یکی از علایم هشداردهندهٔ عفونت، افزایش ناگهانی در «حجم کار» دستگاه خنک‌کننده است؛ به‌عنوان مثال، افزایش سطح سروصدای دستگاه که برای خنک کردن بیمار استفاده می‌شود. چنین افزایشی در قدرت خنک‌کننده ممکن است نشان‌دهندهٔ لرزش یا تلاش بدن برای ایجاد تب به علت عفونت باشد. کشت روزانهٔ خون برای نظارت حضور باکتری یکی از پروتکل‌های درمانی است. آستانهٔ درمان آنتی‌بیوتیک نیز باید کم باشد. در بیماران مبتلابه عفونت پس از درمان با هایپوترمی، بایستی تب درمان شود تا از جراحات عصبی جدید یا اضافی جلوگیری شود (۷۰، ۲۷).

خطر بروز عفونت‌های زخمی ممکن است با افزایش انقباض عروقی ناشی از هایپوترمی افزایش یابد. همین امر به احتمال زیاد به علت سرکوب سیستم ایمنی و بی‌حرکتی کامل بیمار به پیشرفت آلودگی منجر خواهد بود. به طور کلی در بیماران تیمار شده با هایپوترمی طولانی‌مدت، به دلیل سرکوب ایمنی سلولی و آنتی‌بادی، عفونت امری شایع است؛ بنابراین، بیمارانی که هایپوترمی دریافت می‌کنند بایستی تحت نظر باشند و اگر مشکوک به عفونت باشند، آنتی‌بیوتیک مناسب دریافت نمایند. پرستاران و پزشکان باید از این خطرات اضافی آگاه باشند، اقدامات احتیاطی بیشتری را انجام دهند و توجه بیشتری نیز باید به محل تزریق کاتتر داشته باشند؛ زیرا عفونت‌های موضعی بیشتر در این محل‌ها رخ می‌دهند (۲۷).

هایپوترمی و آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده)

آپوپتوز و تغییرات DNA نیز مراحل بسیار مهم با تأخیر در مرگ نورون‌ها بعد از سکته هستند. اختلال در ساختار و عملکرد غشا، سمیت سلولی و استرس‌های اکسایشی سبب آسیب سلولی غیرقابل برگشت و حتی نکروز نورونی یا آپوپتوز هستند. مطالعات متعددی تأثیر هایپوترمی بر روی مرگ سلولی از طریق آپوپتوز را بررسی کرده‌اند. به طور کلی دو مسیر اصلی برای آپوپتوز وجود دارد: مسیر طبیعی که درون‌سلولی است و در سطح میتوکندری اتفاق می‌افتد و مسیر بیرونی که از طریق گیرنده‌های سطح سلولی است (۷۱). هایپوترمی، آپوپتوز را از طریق هر دو مسیر متوقف می‌کند، اما اینکه آیا خنک‌سازی بر روی بقای نورون‌ها تأثیر می‌گذارد، بستگی به این دارد که آیا آپوپتوز در یک مدل یا پارادایم معین رخ می‌دهد یا خیر. در مدل‌های ایسکمی مغزی گسترده، هایپوترمی می‌تواند بر روی بیان اعضای خانوادهٔ Bcl-2 اثر داشته باشد، به‌عنوان مثال با کاهش بیان Bax که نوعی فاکتور آپوپتوتیک است و افزایش همزمان تولید درون‌زاد پروتئین آنتی‌آپوپتوز Bcl-2 نقش حفاظتی خود را اعمال می‌کند. همچنین نشان داده شده است که هایپوترمی سبب کاهش آزادسازی سیتوکروم C و کاهش فعالیت کاسپاز که عوامل مخرب سلولی هستند، می‌شود. این فعالیت‌ها در مجموع سبب کاهش اثرات منفی آسیب‌های سکتهٔ مغزی است (۷۱، ۷۲). به نظر می‌رسد که مسیرهای آپوپتوزی خارجی نیز توسط ایسکمی مغزی فعال می‌شوند. گیرنده‌ها و لیگاندهایی که به طور گسترده مورد مطالعهٔ آپوپتوز هستند، لیگاند Fas (FasL) و گیرندهٔ Fas هستند. اتصال Fas به FasL سبب آغاز آبشار پیام‌رسانی درون‌سلولی است که در نهایت به کاسپاز آغازکنندهٔ مرگ سلولی خاتمه می‌یابد. همچنین به نظر می‌رسد Fas نقش مهمی در



تصویر ۱- میکروگلیاها / ماکروفاژها نقش دوگانه اما متضادی در پیشرفت پاسخ‌های التهابی سکتهٔ مغزی دارند. در مرحلهٔ اولیه هیپوکسی/آنوکسی، میکروگلیاها / ماکروفاژها اغلب به فنوتیپ M2 تمایز می‌یابند (شکل محافظ عصبی). با گذشت زمان، میکروگلیاها / ماکروفاژها به‌تدریج به فنوتیپ آسیب‌زنندهٔ عصبی M1 تبدیل می‌شوند. فنوتیپ M1 به طور کلاسیک از طریق گیرنده‌های toll-like (TLR) یا اینترفرون-γ فعال می‌شود، در حالی که فنوتیپ M2 به طور متناوب توسط اینترلوکین ۴ یا اینترلوکین ۱۳ فعال می‌شود. تحقیقات نشان داده، عوامل درمانی جدیدی همچون هایپوترمی که تمایز ماکروفاژها به فنوتیپ M2 را ترغیب می‌کنند و تبدیل ماکروفاژها به فنوتیپ M1 را مهار می‌کند، در درمان التهاب پس از سکتهٔ مغزی مؤثرند (IL-۴، ((interleukin 4; IL-13, interleukin 13; TLR, toll-like receptor; IFN-γ, interferon-γ)-(۶۹).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

آسیب مغزی ایجاد شده به دنبال سکتهٔ مغزی داشته باشد. مطالعات قبلی نشان داده است که هایپوترمی از طریق کاهش FasL می‌تواند اثر حفاظت نورونی اعمال نماید (۷۲).

ارتباط هایپوترمی با اتوفاژی و حفاظت عصبی

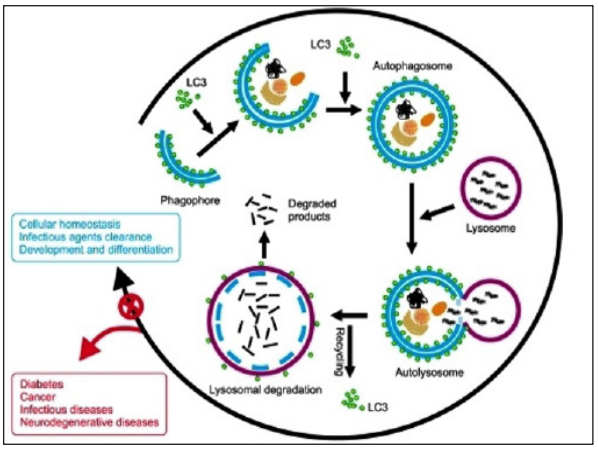
اتوفاژی یا خودخواری نقش کلیدی در بقای سلول، تمایز، تکامل و هموستازی دارد. مطالعات متعدد نشان داده است که مرگ سلولی اتوفاژی با وقوع بسیاری از بیماری‌ها مرتبط است. در واقع، اتوفاژی همچون شمشیری دو لبه با پتانسیل زنده ماندن یا مرگ در آسیب مغزی مرتبط است. به نظر می‌رسد، فعالیت مناسب و کنترل شدهٔ اتوفاژی در بقا مؤثر باشد و افزایش بیش از حد فعالیت اتوفاژی می‌تواند سبب پیشرفت مرگ و یا ایجاد تومور باشد (۷۳، ۷۴).

به طور کلی، سلول‌های بدن به طور مداوم در معرض تولید و تخریب پروتئین هستند تا حالت پایدار بدن حفظ شود. در این میان، اتوفاژی در پروسهٔ تخریب پروتئین‌ها ضمن گرسنگی و یا تغییر و تحولات درون سلولی نقش مهمی دارد (۷۵). دو مسیر اصلی تجزیهٔ پروتئین در سلول‌های یوکاریوتی وجود دارد، یکی از این مسیرها شامل پروتئازهای لیزوزومی است (۷۶). در مسیر دیگر، یوبی کوئیتین‌ها درگیر می‌شوند. این مسیر دارای نقشی کلیدی در تجزیهٔ پروتئین‌ها است؛ خصوصاً مربوط به تخریب پروتئین‌های با چین‌خوردگی نامناسب و آنزیم‌های تنظیمی است که دارای نیمه عمر کوتاهی هستند (۷۷، ۷۸). پروتئین‌های غیرطبیعی ابتدا در پروتئازوم‌ها یوبی کوئیتینه شده و سپس با ورود به اتوفاگوزوم و اتصال این مجموعه به لیزوزوم، توسط آنزیم‌های لیزوزومی تخریب می‌شوند (۷۹).

مطالعات نشان داده که هایپوترمی سبب افزایش بیان LC3II (میکروتوبول مرتبط با پروتئین ۲ زنجیرهٔ سبک ۳)[15] نسبت به LC3I (میکروتوبول مرتبط با پروتئین یک زنجیرهٔ سبک ۳) می‌شود. LC3، میکروتوبول مرتبط با پروتئین زنجیرهٔ سبک ۳ است (تصویر ۲) که نوعی پروتئین سیتوپلاسمی است و سریعاً به LC3I تبدیل می‌شود. سپس، LC3I توسط فسفولیپیدهای غشا به LC3II تبدیل می‌شود. LC3II مولکول کلیدی است که به گسترش غشا و شکل‌گیری وزیکول‌ها کمک می‌کند. همچنین، هایپوترمی سبب کاهش سطوح Beclin1 می‌شود. Beclin1 پروتئین مهمی است که سبب القاء روند اتوفاژی است و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده را با مهار مسیر آپوپتوزی میتوکندریایی، کاهش می‌دهد و به حفاظت عصبی کمک می‌کند (۸۰-۸۲).

هایپوترمی و لرز

سیستم گرمایشی بدن، دقیقاً دمای بدن را در حدود



تصویر ۲- اتوفاژی تنظیم نشده مسئول انواعی از بیماری‌های انسان است. اتوفاژی به حفظ هموستازی بدن کمک می‌کند و در طیف گسترده‌ای از فرایندهای فیزیولوژیکی طبیعی بدن، نقش حیاتی دارد (LC3: میکروتوبول مرتبط با پروتئین زنجیره سبک ۳)-(۸۲).

۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد کنترل می‌کند. دفاع در برابر هایپوترمی شامل لرز و انقباض عروق پوستی است. لرز، یک واکنش طبیعی به سرما است که در بیشتر بیماران دریافت‌کنندهٔ هایپوترمی رخ می‌دهد. انقباض عروق پوستی، انتقال حرارت از طریق پوست را کاهش می‌دهد. لرز نیز انرژی و حرارت را از طریق انقباضات عضلانی تکراری تولید می‌کند (۸۳). لرز باید سریع تشخیص داده شود و به‌شدت مورد درمان قرار گیرد، زیرا باعث افزایش میزان متابولیسم و جلوگیری یا تأخیر در دستیابی به دمای هدف می‌شود. معمولاً لرز در هنگام تغییر دما؛ بین ۳۵ تا ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد رخ می‌دهد. به‌منظور خنک‌سازی مؤثر بیماران، باید از لرز اجتناب شود. لرز را می‌توان در طول درمان هایپوترمی داخل عروقی، از طریق گرم کردن پوست (به‌خصوص دست‌ها، پاها و صورت)، فعال کردن حسگرهای دمای پوست و سپس به واسطهٔ مرکز تنظیم حرارت هیپوتالاموس، کاهش داد. سولفات منیزیم نیز ممکن است آستانهٔ لرز را افزایش دهد (۸۵، ۸۴، ۲۱).

به طور کلی، تمام بیماران دریافت‌کنندهٔ هایپوترمی باید از دوز کم آرام‌بخش و یک داروی ضد درد برای جلوگیری از هرگونه حساسیت یا ناراحتی بالقوه و سرکوب لرز استفاده کنند. مپریدین مهم‌ترین داروی بالینی است که مانع از نوسان در پاسخ‌های تنظیم حرارتی می‌شود. عمل ضد لرز مپریدین می‌تواند در سطوح خونی ایجاد شود؛ به طوری که باعث سرکوب شدید تنفسی یا آرام‌بخشی نشود. دوز کم مپریدین بر هوشیاری یا عملکرد تنفسی تأثیر نمی‌گذارد و آستانهٔ لرز را تا ۲ درجهٔ سانتی‌گراد کاهش می‌دهد. در مجموع، اولویت باید به داروهای با نیمه‌عمر کوتاه داده شود؛ زیرا هایپوترمی، کلیرنس بسیاری از آرام‌بخش‌ها، مسکن‌ها و داروهای مسدودکنندهٔ عصبی را کاهش می‌دهد. این راهبرد، ارزیابی‌های عصبی را پس از بازگشت به دمای معمولی، تسهیل می‌کند (۸۶، ۳۴).

[15] Microtubule-associated protein light chain 3

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

هایپوترمی و کلیرنس داروها

سرعت اکثر واکنش‌های آنزیمی وابسته به دما است و سرعت این واکنش‌ها با هایپوترمی به میزان قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. کاهش میزان متابولیسم دارو توسط کبد نیز یکی از عواقب هایپوترمی است (۸۸، ۸۷). اثر خالص هایپوترمی بر روی عملکرد داروها ممکن است پیچیده‌تر از افزایش غلظت متابولیت‌های فعال آن‌ها باشد. دما می‌تواند به طور مستقیم بر روی پاسخ بدن به دارویی خاص اثر کند. برای مثال، اثر داروهای وازواکتیو، مانند اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین بر فشارخون، می‌تواند به‌آرامی تحت فشار هایپوترمی قرار گیرد و در اکثر موارد اثر هایپوترمی، افزایش سطح دارو در خون خواهد بود؛ که در نتیجه افزایش مدت اثر دارو، اثر آن نیز افزایش می‌یابد. از دیدگاه تجربی، در مورد داروهایی با نیمه‌عمر نسبتاً کوتاه که از طریق کبد متابولیزه می‌شوند (مثلاً میدازولام)، بهتر است در زمان مصرف آرام‌بخش یا لرز، بجای دوز نگه‌دارنده از دوزهای بولوس استفاده کرد. داروهای با نیمه‌عمر طولانی (به‌عنوان مثال آمیودارون) از این مکانیسم‌ها به مراتب کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرند؛ چرا که مقادیر حذف شده در ۲۴ ساعت بدون در نظر گرفتن درجه حرارت بدن، پایین است؛ بنابراین اثرات آمیودارون کمتر وابسته به دما است و ترشح آن در شرایط هایپوترمی تنها به میزان کمی کاهش می‌یابد (۲۷).

هایپوترمی و ترومبولیز

یکی از جنبه‌های مهم هموستازی، تعادل ظریف بین تشکیل لخته و لیز آن است. مطالعات نشان داده که با هایپوترمی، حجم پلاسما و سلول به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد، در حالی که خونریزی و زمان تشکیل لخته به طور قابل‌توجهی بیشتر است. ترکیب هایپوترمی با روش‌های درمانی بازگرداندن جریان خون به وضعیت نرمال؛ مانند ترومبولیز، ممکن است راهبرد امیدوارکننده‌ای برای استفادهٔ درمانی از هایپوترمی در انسان باشد (۶۵). با این حال، بسیاری از پروتئازهای سرین تحت تأثیر دما هستند و فعالیت tPA در هایپوترمی کاهش می‌یابد. تجزیه و تحلیل محیط‌های زنده نشان می‌دهد که سرد شدن ۳۰ تا ۳۳ درجهٔ سانتی‌گراد، فعالیت tPA را ۲ تا ۴ درصد کاهش می‌دهد (۸۹). در حالی که ترومبولیز با دمای پایین کاهش می‌یابد، دیگر جنبه‌های انعقاد و عملکرد پلاکت‌ها نیز تحت تأثیر هایپوترمی قرار می‌گیرند؛ هایپوترمی خفیف (۳۵ درجهٔ سانتی‌گراد) بر روند انعقاد تأثیر نمی‌گذارد و می‌تواند با خیال راحت، حتی اگر خطر خونریزی نیز زیاد باشد، استفاده شود. دمای ۳۳ تا ۳۵ درجهٔ سانتی‌گراد تنها بر عملکرد پلاکت‌ها اثر می‌گذارد و می‌تواند سبب کاهش شدید پلاکت‌ها شود. اگر جراحی تحت شرایط هایپوترمی انجام شود، ممکن است تزریق خون پلاکتی در نظر گرفته شود. عوامل انعقادی بجز پلاکت‌ها، مانند ساخت آنزیم‌های درگیر در تشکیل لختهٔ خون و بازدارنده‌های پلاسمینوژن فعال، تنها زمانی تحت تأثیر قرار می‌گیرند که دما پایین‌تر از ۳۳ درجهٔ سانتی‌گراد باشد (۸۷، ۶۵، ۲۷، ۲۲). با این حال، نتایج نورولوژیکی در بیماران تحت درمان با هر دو تیمار ترومبولیتیک و هایپوترمی، حتی در افرادی که عوارض خونریزی داشته باشند، مناسب‌تر است (۹۰).

اینکه آیا هایپوترمی عوارض خونریزی پس از سکته را تحت تأثیر قرار می‌دهد، ناشناخته است. می‌توان اثرات متضاد را فرض کرد. از یک طرف، خنک کردن می‌تواند خونریزی پس از سکته را با کاهش فعالیت‌های ماتریکس متالوپروتئیناز کاهش دهد. از سوی دیگر، خنک کردن ممکن است فعالیت مهارکننده‌های tPA نوترکیب، مانند فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱ را کاهش دهد، به طوری که اثر لیتیک tPA نوترکیب افزایش می‌یابد و خونریزی‌های بیشتری ایجاد می‌شود (۹۱، ۷۲، ۳۶).

ارتباط هایپوترمی با پمپ‌های یونی و سمیت عصبی

شواهد زیادی نشان می‌دهند که هایپوترمی، فرایندهای تحریک‌پذیری مضر در سلول‌های مغز را در طی ایسکمی -جریان خون مجدد مهار می‌کند. زمانی که اکسیژن مغز قطع می‌شود، سطوح متابولیت‌های با انرژی بالا مانند ATP و فسفوکراتین در عرض چند ثانیه کاهش می‌یابد. تجزیهٔ ATP و سوئیچ متابولیسم داخل سلولی به گلیکولیز بی‌هوازی منجر به افزایش سطوح داخل سلولی فسفات معدنی، لاکتات و هیدروژن می‌شود که منجر به بروز اسیدوز داخل و خارج سلولی و هجوم کلسیم به داخل سلول است. فقدان آدنوزین تری فسفات و اسیدوز، مکانیسم‌هایی را که معمولاً با کلسیم بیش از حد داخل سلولی ارتباط دارند، مهار می‌کنند و سبب افزایش میزان کلسیم بین سلولی و داخل سلولی می‌شوند. این وقایع سبب نقص در عملکرد پمپ Na-K و کانال‌های سدیمی، پتاسیمی و کلسیمی و هجوم کلسیم به داخل سلول است. کلسیم بیش از حد نیز در عملکرد میتوکندری اختلال ایجاد می‌کند و تعداد بی‌شماری از آنزیم‌های داخل سلولی مانند کینازها و پروتئازها را فعال می‌کند. علاوه بر این، ژن‌های اولیه فوری فعال می‌شوند و با انتشار مقادیر زیادی از ناقل عصبی گلوتامات تحریک‌کننده به فضای خارج سلولی، دپلاریزاسیون غشاهای سلول‌های عصبی رخ می‌دهد. این امر منجر به فعال شدن طولانی‌مدت و بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات غشایی و تحریک بیشتر کانال‌های کلسیمی و نفوذ بیشتر کلسیم به داخل سلول از طریق چرخه‌ای معیوب است. در شرایط عادی، نورون‌ها تنها به میزان مختصر در معرض گلوتامات قرار می‌گیرند؛ قرار گرفتن طولانی‌مدت

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

در معرض گلوتامات باعث ایجاد حالت تحریک‌پذیری بیش از حد نورون‌ها (آبشار سمیت سلولی) می‌شود که می‌تواند سبب آسیب بیشتر و مرگ سلولی شود. علاوه بر این، سطوح بالای گلوتامات می‌تواند نوروتوکسیک باشد؛ به‌ویژه در سلول‌های محروم از انرژی این اثر بیشتر مشاهده می‌شود. فعال شدن گیرندهٔ گلوتامات می‌تواند برای مدت زمانی پس از جریان خون مجدد، حتی زمانی که سطح گلوتامات به حالت عادی بازگشته است، ادامه یابد؛ این موضوع ممکن است یکی دیگر از واسطه‌های مهم مرگ سلول‌های مغزی باشد. آزمایش‌های متعدد حیوانی و انسانی به وضوح نشان داده‌اند که فرایندهای کلیدی مخرب آبشار نورونی می‌توانند از طریق هایپوترمی مهار شوند (۶۵، ۹۲).

گرم کردن مجدد

گرم کردن مجدد، ۲۴-۱۲ ساعت پس از هایپوترمی آغاز می‌شود. مهم‌ترین خطرات پس از گرمادهی شامل افت فشارخون، هیپوکالمی و هیپوگلیسمی است. حرارت دادن باید آهسته و هر ساعت ۰/۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد باشد؛ تا زمانی که دمای بدن بیمار به نورموترمی (۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد) برسد که تقریباً ۱۲ تا ۱۶ ساعت طول می‌کشد. با رسیدن به نورموکسی، هدف درمان حفظ درجه حرارت ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد و جلوگیری از هایپرترمی است. معمولاً تب پس از سکتهٔ مغزی آسیب‌رسان است و اثرات عصبی ناگواری را به دنبال دارد. استفاده از پدهای خنک‌کننده برای جلوگیری از هایپرترمی در این شرایط مناسب است. مراقبت‌های پس از احیای کارآمد، به ابتکارات بیمارستان، همکاری بین‌رشته‌ای و برنامه‌های مکرر جهت آموزش و بهبود کیفیت بستگی دارد. همچنین، کیفیت هایپوترمی و گرمادهی مجدد بایستی با استفاده از دستورالعمل‌های مراقبت؛ قالب‌های استاندارد و چک‌لیست‌ها تنظیم شوند.

نتیجه‌گیری

راهبردهای حفاظت عصبی بعد از سکتهٔ مغزی، زمینه‌ای امیدوارکننده برای محرک‌های درمانی می‌باشند و هایپوترمی یکی از قوی‌ترین روش درمانی در این مسیر است. پیشرفت در ارائهٔ هایپوترمی با استفاده از مبادله‌گرهای حرارتی داخل عروقی و پروتکل‌های ضد لرزش جدید، استفادهٔ کلینیکی از هایپوترمی در درمان سکتهٔ مغزی را هموار ساخته است. پیشرفت‌های بعدی شامل ترکیب هایپوترمی با ترومبولیز و سایر راهبردهای حفاظت عصبی است. با این وجود، مشکلات زیادی در استفاده از حداکثر کارایی هایپوترمی درمانی وجود دارد؛ به‌خصوص اگر درمان طولانی‌مدت برای بهبود و نتیجهٔ مطلوب لازم باشد. درک مکانیسم‌هایی که اثرات محافظتی هایپوترمی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، آگاهی از فیزیولوژی خنک‌کننده و دانستن و درک عوارض جانبی بالقوه، از جمله عوامل کلیدی در استفادهٔ مؤثر از این راهبرد درمانی هستند. راهبردهای مدیریت دما به احتمال زیاد نقش مهمی در مراقبت از بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی دارد. با توجه به برنامه‌های کاربردی بالقوهٔ متعدد برای هایپوترمی یا نورموترمی کنترل شده، آگاهی پزشکان و پرستاران از این برنامه‌ها، اهمیت فوق‌العاده‌ای دارد.

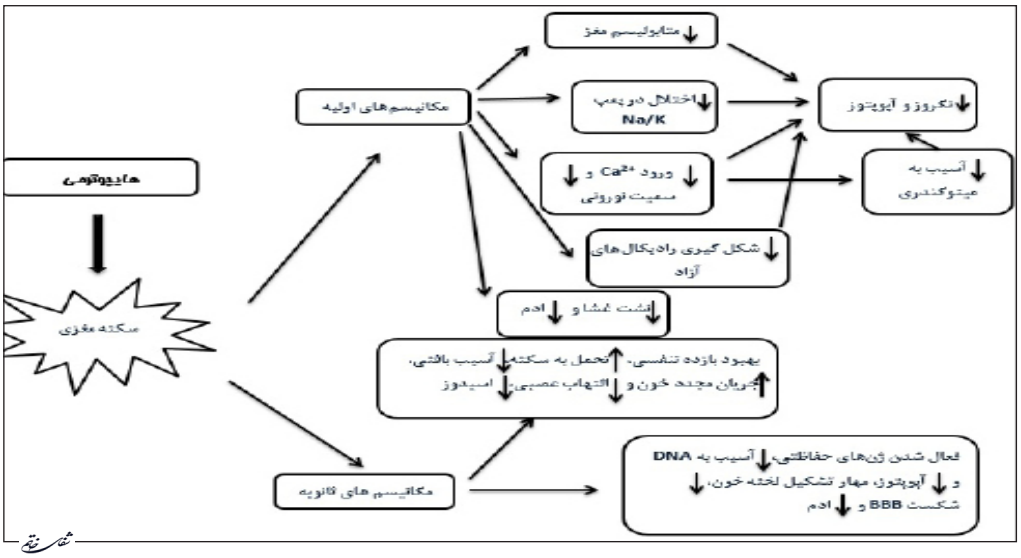
اگرچه هایپوترمی به‌عنوان روش درمانی امیدوارکننده برای سکتهٔ مغزی معرفی شده است، اما همچنان مسائل مهمی وجود دارند که قبل از کاربرد بالینی بایستی برطرف شوند. مدل‌های حیوانی ایسکمی و روش‌های خنک‌کننده‌ای که در آزمایشگاه استفاده می‌شوند بسیار متفاوت از شرایط بالینی هستند. خنک کردن بدن انسان نیاز به مراقبت و پروتکل ویژه و نظارت دقیق دارد. علاوه بر این، عوارضی مانند لرز و عفونت که در انسان‌های بیمار قابل تحمل نیستند و معمولاً در آزمایشگاه نادیده گرفته می‌شوند، باید برطرف شوند؛ بنابراین، فاکتورهای مؤثر بر اثرات حفاظت نورونی هایپوترمی، در برابر عوارض جانبی نامطلوب آن در انسان بایستی در نظر گرفته شوند. درک مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای پیام‌رسانی که هایپوترمی از طریق آن‌ها سیستم‌های بدن؛ به‌ویژه مغز را تحت تأثیر خود قرار می‌دهند، نیز مهم است (تصویر ۳)، زیرا ممکن است ضمن آن، هدف‌های جدید بالقوهٔ درمان و حفاظت عصبی شناسایی شوند. این امر نیازمند همکاری بین محققان و پزشکان، ارزیابی چندمرحله‌ای مطالعات و کنترل هایپوترمی و عواقب آن در بیماران مبتلا به سکتهٔ مغزی ایسکمی است و تحقیقات جامع‌تر آزمایشگاهی ممکن است راه‌حل‌هایی را برای استفادهٔ بهتر و گسترده‌تر از هایپوترمی درمانی در کلینیک ارائه دهد.

تشکر و قدردانی

از مشاوره و راهنمایی علمی جناب آقای دکتر مانی استاد برجستهٔ دانشگاه لندن تشکر و قدردانی می‌شود.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]



تصویر ۳- مکانیسم‌های حفاظتی هایپوترمی بر روی سکتهٔ مغزی. فلش به سمت بالا معرف افزایش و فلش به سمت پایین نشان‌دهندهٔ کاهش است.

منابع

1. Hajizadeh S, Javan M, Bigdeli M, Alavian F. Evaluation of HIF expression in ischemic tolerance induced by intermittent normobaric hyperoxia in the rat model of stroke. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2012; 19(3): 287-95.

2. Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia-the ischemic penumbra. stroke.1981; 12(6): 723-5.

3. Hosseini SV, Rahnema M, Bigdeli MR. Effect of pre-nutrion of flax seed oil (linum usitatissimum) on the amount of cerebral ischemic lesion and motor nerve disorders in animal model rat. Armaghan-e-Danesh.2015; 20(7): 558-71.

4. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Bayat GR, Javan M. Evaluation of UCP 2 expression in the phenomenon of ischemic resistance induced by alternating normobaric hyperoxia in a rat model of stroke. J Physiol Pharmacol. 2012; 16(1): 54-61.

5. Patel MD, Tilling K, Lawrence E, Rudd AG, Wolfe CDA, McKevitt C. Relationships between long-term stroke disability, handicap and health-related quality of life. Age Ageing. 2006; 35(3): 273-9.

6. Rahnema M, Ghasemloo E, Foroozandeh M. The neuroprotective effect of hydroalcoholic extract of satureja hortensis on infarct volume and neurologic deficits in rat stroke model. Armaghan-e-Danesh. 2015; 20(9): 799-810.

7. Mohebbi S, Ghabaee M, Ghaffarpour M, Meisami Ap, Shahsiah R, Mousavi Mirkola M, et al. C-reactive portein predicting role for mortality after ischemic stroke. Shefaye Khatam. 2013; 1(3): 6-11.

8. Sahraeian S, Edalatmanesh MA. The neuroprotective effect of sodium butyrate on short-term memory and serum level of b-cell lymphoma 2 in a rat model of cerebral hypoxic-ischemia. Shefaye Khatam. 2018; 6(1): 34-40.

9. Alavian F, Haizadeh S. Cognitive disorders resulting from stroke. Advances in Cognitive Science. 2018; 20(3): 15-33.

10. Alavian F, Ghiasvand S. Protective effects of jujube extract against permeability of blood-brain barrier, and the activity of glutathione peroxidase and catalase in stroke model. Journal of Isfahan Medical School. 2018; 36(475): 379-85.

11. Delbari A, Salman-Roghani R, Tabatabae SS. Stroke rehabilitation: principles, advances, early experiences, and realities in iran. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences. 2012; 19(2): 96-108.

12. Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, Reeves MJ, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic strokeclinical perspective. Circulation. 2012; 123(7): 750-8.

13. Alavian F, Hajizadeh S, Javan M, Mazloom R. Evaluation of ERK activity on ischemic tolerance-induced by preconditioning with intermittent normobaric hyperoxia in the rat model of stroke. Arak Medical University Journal (AMUJ). 2017; 20(123): 53-41.

14. Alavian F, Hajizadeh S, Javan M, Bigdeli MR. Effects of preconditioning with intermittent normobaric hyperoxia on TNFR 1 and TNFR 2 expression in the rat brain. J Physiol Pharmacol. 2017; 21(2): 110-9.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

15. Naderi S, Ali Mohammadi R, Shamsi Zadeh A, Mobini M, Amin F, Allahtavakoli M. The effect of exercise preconditioning on stroke outcome in an experimental mice model. Shefaye Khatam. 2015; 3(3): 45-53.

16. Shobha N, Buchan AM, Hill MD; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). Thrombolysis at 3-4.5 hours after acute ischemic stroke onset–evidence from the canadian alteplase for stroke effectiveness study (CASES) registry. Cerebrovasc Dis. 2016; 31(3): 223-8.

17. Lyden PD, Krieger D, Yenari M, Dietrich WD. Therapeutic hypothermia for acute stroke. Int J Strok. 2006; 1(1): 9-19.

18. Reith J, Jorgensen HS, Pedersen PM, Nakamaya H, Jeppesen LL, Olsen TS, et al. Body temperature in acute stroke: relation to stroke severity, infarct size, mortality, and outcome. Lancet. 1996; 347(8999): 422-5.

19. Iadecola C, Anrather J. Stroke research at a crossroad: asking the brain for directions. Nat Neurosci. 2011; 14(11): 1363-8.

20. Merrill L. Therapeutic hypothermia to treat hypoxic ischemic encephalopathy in newborns. Nurs Womens Health. 2012; 16(2): 126-34.

21. Sidhu SS, Schulman SP, McEvoy JW. Therapeutic hypothermia after cardiac arrest. Journal of Current Treatment Options In Cardiovascular Medicine. 2016; 18(5): 1-12.

22. Poblete R, Sung G. Hypothermia for acute ischemic stroke. Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease: Springer; 2017; p. 477-99.

23. Wu T-C, Grotta JC. Hypothermia for acute ischaemic stroke. Lancet Neurol. 2013; 12(3): 275-84.

24. Goossens J, Hachimi-Idrissi S. Combination of therapeutic hypothermia and other neuroprotective strategies after an ischemic cerebral insult. Curr Neuropharmacol. 2014; 12(5): 399-412.

25. Ikonomidou C, Mosinger JL, Olney JW. Hypothermia enhances protective effect of MK-801 against hypoxic/ischemic brain damage in infant rats. Brain Res. 1989; 487(1): 184-7.

26. Wang D, Zhao Y, Zhang Y, Zhang T, Shang X, Wang J, et al. Hypothermia protects against oxygen-glucose deprivation-induced neuronal injury by down-regulating the reverse transport of glutamate by astrocytes as mediated by neurons. Neuroscience. 2013; 237: 130-8.

27. Polderman KH. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. Crit Care Med. 2009; 37(7): S186-S202.

28. 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(12): 2461-6.

29. Polderman KH, Noc M, Beishuizen A, Biermann H, Girbes ARJ, Tully GW, et al. Ultrarapid induction of hypothermia using continuous automated peritoneal lavage with ice-cold fluids: final results of the cooling for cardiac arrest or acute ST-elevation myocardial infarction trial. Crit Care Med. 2015; 43(10): 2191-201.

30. Dae MW, Gao DW, Ursell PC, Stillson CA, Sessler DI. Safety and efficacy of endovascular cooling and rewarming for induction and reversal of hypothermia in human-sized pigs. Stroke. 2003; 34(3): 734-8.

31. Krieger DW, Michael A, Abou-Chebl A, Andrefsky JC, Sila CA, Katzan IL, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. Stroke. 2001; 32(8): 1847-54.

32. Song SS, Lyden PD. Overview of therapeutic hypothermia. Curr Treat Options Neurol. 2012; 14(6): 541-8.

33. Sessler DI. Complications and treatment of mild hypothermia. Anesthesiology. 2001; 95(2): 531-43.

34. Lyden PD, Hemmen TM, Grotta J, Rapp K, Raman R. Endovascular therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ICTuS 2/3 protocol. Int J Stroke. 2014; 9(1): 117-25.

35. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. N Engl J Med. 2015; 372(11): 1009-18.

36. Hemmen TM, Lyden PD. Induced hypothermia for acute stroke. Stroke. 2007; 38(2): 794-9.

37. Orwig KS, Lassetter MR, Hadden MK, Dix TA. Comparison of N-terminal modifications on neurotensin(8-13) analogues correlates peptide stability but not binding affinity with in vivo efficacy. J Med Chem. 2009; 52(7): 1803-13.

38. Lee JH, Wei L, Gu X, Wei Z, Dix TA, Yu SP. Therapeutic effects of pharmacologically induced hypothermia against traumatic brain injury in mice. J Neurotrauma. 2014; 31(16): 1417-30.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

39. Lee JH, Wei ZZ, Cao W, Won S, Gu X, Winter M, et al. Regulation of therapeutic hypothermia on inflammatory cytokines, microglia polarization, migration and functional recovery after ischemic stroke in mice. Neurobiol Dis. 2016; 96: 248-60.

40. Gu X, Wei ZZ, Espinera A, Lee JH, Ji X, Wei L, et al. Pharmacologically induced hypothermia attenuates traumatic brain injury in neonatal rats. Exp Neurol. 2015; 267: 135-42.

41. Faridar A, Bershad EM, Emiru T, Iaizzo PA, Suarez JI, Divani AA. Therapeutic hypothermia in stroke and traumatic brain injury. Front Neurol. 2011; 2: 80. doi: 10.3389/fneur.2011.00080.

42. Kollmar R, Blank T, Han JL, Georgiadis D, Schwab S. Different degrees of hypothermia after experimental stroke: short- and long-term outcome. Stroke. 2007; 38(5): 1585-9.

43. Tahir RA, Pabaney AH. Therapeutic hypothermia and ischemic stroke: a literature review. Surg Neurol Int. 2016; 7(14): S381-6.

44. Oddo M, Crippa IA, Mehta S, Menon D, Payen J-F, Taccone FS, et al. Optimizing sedation in patients with acute brain injury. Crit Care. 2016; 20(1): 128. doi: 10.1186/s13054-016-1294-5.

45. Maier CM, Sun GH, Kunis D, Yenari MA, Steinberg GK. Delayed induction and long-term effects of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: neurological outcome and infarct size. J Neurosurg. 2001; 94(1): 90-6.

46. Krieger DW, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: what do laboratory studies teach us? Stroke. 2004; 35(6): 1482-9.

47. Marion D, Bullock MR. Current and future role of therapeutic hypothermia. J Neurotrauma. 2009; 26(3): 455-67.

48. GonzÃ¡lez-Ibarra FP, Varon J, LÃ³pez-Meza EG. Therapeutic hypothermia: critical review of the molecular mechanisms of action. Front Neurol. 2011; 2: 4. doi: 10.3389/fneur.2011.00004.

49. Pulsinelli W. Pathophysiology of acute ischaemic stroke. Lancet. 1992; 339(8792): 533-6.

50. Bach A. Targeting oxidative stress in stroke. Neuroprotective Therapy for Stroke and Ischemic Disease. 2017; p. 203-50.

51. Colbourne F, Grooms SY, Zukin RS, Buchan AM, Bennett MVL. Hypothermia rescues hippocampal CA1 neurons and attenuates down-regulation of the AMPA receptor GluR2 subunit after forebrain ischemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003; 100(5): 2906-10.

52. 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(2): 195-201.

53. Kim JY, Ho H, Kim N, Liu J, Tu CL, Yenari MA, et al. Calcium-sensing receptor (CaSR) as a novel target for ischemic neuroprotection. Ann Clin Transl Neurol. 2014; 1(11): 851-66.

54. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. The role of protein kinase C in ischemic tolerance induced by hyperoxia in rats with stroke. EXCLI J. 2012; 11: 188-97.

55. Alavian F, Hajizadeh S, Bigdeli MR, Javan M. Effect of intermittent normobaric hyperoxia and protein kinase C activity on blood-brain barrier permeability. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2012; 14(3): 40-50.

56. Dai DW, Wang DS, Li KS, Mao Y, Zhang LM, Duan SR, et al. Effect of local mild hypothermia on expression of aquaporin-4 following intracerebral hemorrhage in rats. Europe PMC plus. 2006; 86(13): 906-10.

57. Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, Yamaguchi S, Ishikawa K, Shigemori M. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. Neurosurgery. 2003; 52(1): 102-12.

58. Polderman KH, Peerdeman SM, Girbes ARJ. Hypophosphatemia and hypomagnesemia induced by cooling in patients with severe head injury. Journal of Neurosurgical Anesthesiology. 2001; 94(5): 697-705.

59. Feng J-f, Zhang K-m, Jiang J-y, Gao G-y, Fu Xa, Liang Y-m. Effect of therapeutic mild hypothermia on the genomics of the hippocampus after moderate traumatic brain injury in rats. Neurosurgery. 2010; 67(3): 730-42.

60. Kurisu K, Yenari MA. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. Neuropharmacology. 2018; 134: 302-9.

61. Long S, Romani AMP. Role of cellular magnesium in human diseases. Austin J Nutr Food Sci. 2014; 2(10): 1051.

62. Btaiche I. Fluid, electrolytes, and nutrition in trauma

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

patients. Encyclopedia of Trauma Care. 2015; 637-43.

63. Saito Y, Aoki Y, Takeshita E, Saito T, Sugai K, Komaki H, et al. Hypophosphatemia is a common complication in severely disabled individuals with neurological disorders and is caused by infection, refeeding and fanconi syndrome. Brain and Development. 2014; 36(10): 878-83.

64. Buse S, Blancher M, Viglino D, Pasquier M, Maignan M, Bouzat P, et al. The impact of hypothermia on serum potassium concentration: a systematic review. Resuscitation. 2017; 118: 35-42.

65. Han Z, Liu X, Luo Y, Ji X. Therapeutic hypothermia for stroke: where to go? Experimental Neurology. 2015; 272: 67-77.

66. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical considerations, side effects, and cooling methods. Crit Care Med. 2009; 37(3): 1101-20.

67. Gu LJ, Xiong XX, Ito T, Lee J, Xu BH, Krams S, et al. Moderate hypothermia inhibits brain inflammation and attenuates strokeâ€-induced immunodepression in rats. CNS Neurosci Ther. 2014; 20(1): 67-75.

68. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. Nat Rev Immunol. 2011; 11(11): 723-37.

69. Huang Y-c, Feng Z-p. The good and bad of microglia/macrophages: new hope in stroke therapeutics. Acta Pharmacol Sin. 2013; 34(1): 6-7.

70. Polderman KH. Induced hypothermia and fever control for prevention and treatment of neurological injuries. Lancet. 2008; 371(9628): 1955-69.

71. McKeownA M, Guerriero J, Letai A. Anti-tumor (M1) Macrophages Secrete Cytokines that Prime Breast Cancer Cells for Apoptosis. Undergraduate Research at the Swanson School of Engineering. 2017; 61-5.

72. Kim JY, Yenari MA. Hypothermia for treatment of stroke. Brain Circulation. 2015; 1(1): 14-25.

73. Fleming A, Vicinanza M, Renna M, Puri C, Ricketts T, Füllgrabe J, et al. Neurodegenerative diseases and autophagy. The Molecular and Cellular Basis of Neurodegenerative Diseases. 2018; p. 299-343.

74. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal cell death. Physiol Rev. 2018; 98(2): 813-80.

75. Delorme-Axford E, Klionsky DJ. Secretory autophagy holds the key to lysozyme secretion during bacterial infection of the intestine. Autophagy. 2018; 14(3): 365-7.

76. Halliwell B. Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? Trends Biochem Sci. 2006; 31(9): 509-15.

77. Shaid S, Brandts C, Serve H, Dikic I. Ubiquitination and selective autophagy. Cell Death Differ. 2013; 20(1): 21-30.

78. Grumati P, Dikic I. Ubiquitin signaling and autophagy. J Biol Chem. 2018; 293(15): 5404-13.

79. Wei K, Wang P, Miao AD-E. A double-edged sword with therapeutic potential: an updated role of autophagy in ischemic cerebral injury. CNS Neurosci Ther. 2012; 18(11): 879-86.

80. Kaur J, Debnath J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. Nat Rev Mol Cell Biol. 2015; 16(8): 461-72.

81. Tanida I, Ueno T, Kominami E. LC3 and Autophagy. Autophagosome and Phagosome. 2008; 445: 77-88.

82. Jing K, Lim K. Why is autophagy important in human diseases? Experimental & molecular medicine (EMM). 2012; 44(2): 69-72.

83. Cheung SS, Lee JKW, Oksa J. Thermal stress, human performance, and physical employment standards. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2016; 41(6): S148-S64.

84. Doufas AG, Lin C-M, Suleman M-I, Liem EB, Lenhardt R, Morioka N, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. Stroke. 2003; 34(5): 1218-23.

85. Gozdemir M, Usta B, Demircioglu RI, Muslu B, Sert H, Karatas OF. Magnesium sulphate infusion prevents shivering during spinal anaesthesia: a randomised double blinded controlled study. J Clin Anesth. 2010; 22(3): 184-9.

86. Hemmen TM, Lyden PD. Hypothermia after acute ischemic stroke. J Neurotrauma. 2009; 26(3): 387-91.

87. Karnatovskaia LV, Wartenberg KE, Freeman WD. Therapeutic hypothermia for neuroprotection: history, mechanisms, risks, and clinical applications. Neurohospitalist. 2014; 4(3): 153-63.

88. Pokorna P, Wildschut ED, Vobruba V, van den Anker JN, Tibboel D. The impact of hypothermia on the pharmacokinetics of drugs used in neonates and young

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]

infants. Curr Pharm Des. 2015; 21(39): 5705-24.

89. Yenari MA, Palmer JT, Bracci PM, Steinberg GK. Thrombolysis with tissue plasminogen activator (tPA) is temperature dependent. Thromb Res. 1995; 77(5): 475-81.

90. Hemmen TM, Raman R, Guluma KZ, Meyer BC, Gomes JA, Cruz-Flores S, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L). Stroke. 2010; 41(10): 2265-70.

91. Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. Stroke. 2002; 33(3): 831-6.

92. Takata K, Takeda Y, Sato T, Nakatsuka H, Yokoyama M, Morita K. Effects of hypothermia for a short period on histologic outcome and extracellular glutamate concentration during and after cardiac arrest in rats. Crit Care Med. 2005; 33(6): 1340-5.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.29252/shefa.7.2.83]