

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SEREBRAL İSKEMİ-REPERFÜZYON
OLUŞTURULMUŞ RATLARDA MEMANTİN KULLANIMININ
KORUYUCU ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Hasan Hüseyin ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Said BERİLGİN**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. M. Said BERİLGEN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Bülent MÜNGEN

Prof. Dr. Serpil BULUT

Doç. Dr. M. Said BERİLGEN

TEŐEKKÖR

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent MÜNGEN, Prof. Dr. Serpil BULUT, Yrd. Doç. Dr. Caner F. DEMİR ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. M. Said BERİLGEN'e;

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük katkıları olan Dr. Tuncay KULOĞLU'na, istatistik aşamasında bilgilerinden faydalandığım Dr. Selçuk İLHAN'a;

Tez çalışmama maddi destek sağlayan Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine; Nöroloji Anabilim dalında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve personeline;

Gösterdikleri anlayış ve sabır ile bana destek olan sevgili eşim Özden'e ve hayatımda bana olan desteklerinden dolayı aileme teşekkür ederim.

ÖZET

İnme (stroke) koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sırada gelen ölüm nedenidir. En sık görülen inme tipi iskemik inmedir.

Hipoksi-iskemi ve reperfüzyon sonrasında gelişen apoptozisin şiddeti beyin hasarının bir göstergesidir. Serebral iskemide hücre ölümüne uzanan olayları başlatan birçok faktör bulunmaktadır. En önemli faktörlerin başında hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki aşırı artış gelmektedir N-metilD-aspartat (NMDA) reseptörlerdeki iyon kanalları Ca^{+2} 'nin hücreye girişini artırarak hücre ölümüne neden olmaktadır.

Memantin, NMDA reseptörünün fenilsiklidin bölgesine bağlanan nonkompetitif eksitatör aminoasid blokörüdür. İskemi öncesi veya sonrası memantin uygulamasının nöronal hasarı azalttığını ileri süren invitro ve invivo çalışmalar yayınlanmıştır. Memantin molekülünün iskemi sonrası, özellikle penumbra alanındaki apoptoz ile sonuçlanan nöronal hasarı azaltıcı etkisi olabileceği varsayımı ile bu çalışma yapıldı. Deneysel araştırma her grup da 7 rat bulunan üç grupta yapıldı. Kontrol grubuna hiçbir işlem yapılmadı ve normal beyin dokusunun değerlendirilmesi amacıyla kullanıldı. İskemi ve iskemi-ilaç grubundaki ratların sağ kommon karotis arteri kleplenerek geçici fokal serebral iskemi oluşturuldu. İskemi-ilaç grubuna iskemiden 30 dakika sonrasında ve 5 gün boyunca 10 mg/kg intraperitoneal memantin uygulandı. Deney sonunda tüm ratlar sakrifiye edildi. Beyin dokularında antioksidan ve oksidan düzeylerinin ölçümü yapıldı. Tüm örnekler immunohistokimyasal olarak TUNEL yöntemiyle boyanıp apoptotik hücreler belirlendi. Memantin uygulanan grup iskemi grubu ile karşılaştırıldığında, beyin dokusunda ki apoptotik hücreleri azalttığı ve oksidan düzeylerinde de belirgin iyileşme sağladığı görüldü ($p<0.05$).

Sonuç olarak bu çalışma memantin uygulamasının deneysel serebral iskemik dokuda oluşan nöronal hasarı azaltmada etkili olabileceğini düşündük.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, Memantin, Rat

ABSTRACT

PROTECTIVE EFFECT OF MEMANTIN INDUCED BY CEREBRAL ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY IN RATS

Stroke is the third leading cause of death after coronary heart disease and cancers. Ischemic stroke is the most common type of stroke.

The severity of apoptosis developing after hypoxia-ischemia and reperfusion is an indicator of cerebral injury. In cerebral ischemia, there are many factors initiating the events progressing to cell death. The most common leading cause is excessive increase in intracellular calcium concentration. Ion channels in N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors cause cell death by increasing Ca^{+2} entries into the cell.

Memantine is non-competitive excitatory amino acid blocker binding to phenylcyclidine binding site of NMDA receptor. In vitro and in vivo studies suggesting administration of memantine before and after ischemia decreasing the neural injury have been published. This study was conducted with the hypothesis of memantine molecule could have decreasing effect on neuronal injury resulting in apoptosis especially in penumbra region after ischemia. Experimental study was performed in three groups each of them including 7 rats. No procedure was performed in control group and it was used for evaluation of the normal brain tissue. Transient focal cerebral ischemia was performed by clamping the right common carotid arteries of the rats in ischemia and ischemia-drug groups. Ten mg/kg intraperitoneal memantine was administered in ischemia-drug group 30 minutes after ischemia and for 5 days. All of the rats were sacrificed after the experiment. Antioxidant and oxidant levels of the cerebral tissues were measured. Apoptotic cells were determined by immunohistochemically staining with TUNEL method. When the group administered memantine was compared with ischemia group, it was observed that memantine decreased apoptotic cells in the brain tissue and provided evident improvement in oxidant levels ($p < 0.05$).

In conclusion, in this study, we considered that memantine administration could be effective in decreasing neuronal injury occurring in experimental cerebral ischemic tissue.

Keywords: Ischemic stroke, Memantine, Rat

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Serebrovasküler Hastalıklar	1
1.1.1. Tanım	1
1.2. İskemik İnme	2
1.2.1. Tanım	2
1.2.2. Epidemiyoloji	2
1.2.3. Risk Faktörleri	3
1.2.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	3
1.2.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	4
1.2.4. Etyolojik Sınıflama	6
1.2.5. Serebral Vasküler Anatomi	10
1.2.5.1. Karotis Sistemi	10
1.2.5.2. Vertebrobaziller Sistem	10
1.2.5.3. Willis Poligonu	11
1.2.5.4. Watershed Alanlar	11
1.2.6. Fizyopatoloji	12
1.2.6.1. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres	17
1.2.7. Etyopatogenez	18
1.2.7.1. TOAST Sınıflaması	19
1.2.7.1.1. Geniş Arter Ateroskerozu	19

1.2.7.1.2. Kardiyoembolizm	20
1.2.7.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)	20
1.2.7.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler	20
1.2.7.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler	20
1.2.8. Klinik	20
1.2.8.1. Karotis Alanı İnfarktı	21
1.2.8.2. Orta Serebral Arter (OSA) Tıkanması	22
1.2.8.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması	22
1.2.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması	23
1.2.8.5. Laküner İnfarktlar	24
1.2.8.6. Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)	24
1.2.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları	24
1.2.8.8. Beyin Sapı İnfarktları	25
1.2.8.9. Baziller Arter Tıkanmaları	25
1.3. N-metil-D-aspartat Reseptörleri	25
1.3.1. Eksitatör Aminoasitler ile Oluşturulan Eksitotoksisite ve Hücre Hasar Mekanizması	27
1.3.2. Memantin	28
1.4. TUNEL Yöntemi	31
2. GEREÇ ve YÖNTEM	32
2.1. Gecici Fokal Serebral İskemi Modeli	32
2.2. Biyokimyasal Çalışma	33
2.2.1. Total Antioksidan Status	33
2.2.2. Total Oksidan Status	33
2.2.3. Oksidatif Stres İndeksi	33
2.3. TUNEL Metodu	33
2.4. İstatistiksel Analiz	35
3. BULGULAR	36
3.1. Biyokimyasal Bulgular	36
3.1.1. TAS, TOS VE OSI değerleri	36
3.2. TUNEL Bulgular	36
4. TARTIŞMA	40

5. KAYNAKLAR

44

6. ÖZGEÇMİŞ

53

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. TUNEL boyama prosedürü	34
Tablo 2. TUNEL boyanma yaygınlığının derecesi	35
Tablo 3. Beyin dokularındaki TAS, TOS ve OSI değerleri	36

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. ME'nin kimyasal formülü	29
Şekil 2. Kontrol grubunda beyin kortexinde TUNEL pozitif hücre	37
Şekil 3. İskemi grubunda beyin kortexinde artmış TUNEL pozitif hücreler	37
Şekil 4. İskemi + memantin grubunda beyin korteksinde TUNEL pozitif hücreler	38
Şekil 5. TUNEL pozitif kontrol. Meme Dokusu	38
Şekil 6. TUNEL negatif kontrol	39

KISALTMALAR LİSTESİ

AF	: Atriyal Fibrilasyon
AOCC	: Agonistle yönetilen kalsiyum kanalları
ASA	: Anterior Serebral Arter
ATP	: Adenin Tri Fosfat
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
ELİSA	: İmmunoabsorbant Assay
GİA	: Geçici İskemik Atak
GA	: Glutamat
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LAKİ	: Laküner İnfarktlar
MI	: Myokard İnfarktüsü
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NMDA	: N-Metil D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentetaz
OSA	: Orta Serebral Arter
PADİ	: Parsiyel Anterior Dolaşım İnfarktları
PDİ	: Posterior Dolaşım İnfarktları
PSA	: Posterior Serebral Arter
RNT	: Reaktif Nitrojen Türleri
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SKA	: Serebral Kan Akımı
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
SS	: Santral Sinir Sistemi
SVH	: Serebrovasküler hastalıklar
TADİ	: Total Anterior Dolaşım İnfarktı
TAS	: Total antioksidanoksidan status

TOS : Total oksidan status
TNF- α : Tumor Nekrotizan Faktör Alfa
VSCC : Voltaja duyarlı Ca⁺² kanalları

1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar (SVH); santral sinir sisteminde (SSS) lezyon oluşturan veya oluşturabilecek, arteriyel ya da venöz dolaşım sistemlerinin ya da bu damarların içinden geçen kana ait bozuklukların meydana getirdiği hastalıklardır (1). İnme (stroke), koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sırada gelen ölüm nedenidir.

İskemik inmede, serebral kan akımının azalmasına sekonder olarak biyokimyasal ve immünolojik birçok reaksiyon gerçekleşmektedir (2). İskemi sonrası dinamik bir süreç olup, çeşitli moleküller ve immün hücreler arasında komplike ilişkiler izlenmektedir. Akut iskemik inmenin fizyopatolojisinde iyon değişiklikleri, eksitotoksinite, serbest radikaller, nitrik oksit hasarı ve postiskemik inflamatuvar reaksiyonlar rol almaktadır (2). İskemik inme araştırmalarında son yıllarda moleküler, genetik, klinik ve biyokimyasal olarak önemli gelişmeler izlenmektedir.

Apoptozis, beyin parankiminin iskemi sonrası reperfüzyon ve sekonder zedelenmesindeki en önemli mekanizmalardan birisidir (2). Bu yolun aktivasyonu ile ortaya çıkan olumsuz etkileri kaldırmak için birçok ajan ile deneysel çalışmalar yapılmıştır (3). N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistleri ile yapılan serebral incelemelerde iskemi-reperfüzyon yolağında önemli koruyucu ve apoptozisi önleyici etkisinin olduğu bildirilmiştir (4).

Biz bu çalışmamızda deneysel serebral iskemi-reperfüzyon oluşturduğumuz ratlarda NMDA antagonistisi olan memantin beyin dokusu üzerine koruyucu etkilerini incelemeyi amaçladık.

1.1. Serebrovasküler Hastalıklar

1.1.1. Tanım

Serebrovasküler hastalıklar (SVH) beyni besleyen damarların çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması, daralması veya damarın yırtılarak kanın damar dışına çıkması sonucunda oluşan klinik tablolara denir (1).

Damar duvarının herhangi bir lezyonu veya geçirgenlik değişikliği, damarların rüptürü, lümenin emboli veya trombus ile tıkanması, kan viskozitesinde artış veya kan içeriğindeki diğer değişiklikleri, ateroskleroz, hipertansif

aterosklerotik değişiklikler, anevrizmal dilatasyon, arterit, gelişimsel malformasyonlar gibi durumlar sonucunda SVH meydana gelmektedir (5).

Dünya sağlık örgütüne göre inme; vasküler nedenler dışında kanıtlanabilir nedenler olmaksızın, fokal bazende global serebral fonksiyon bozukluğuna ait bulguların ani yerleşmesi ile 24 saatten daha uzun süren ve ölüme neden olabilen bir klinik sendrom olarak tanımlanmıştır (6).

1.2. İskemik İnme

1.2.1. Tanım

İskemik inme; beyni besleyen damarların çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması veya daralması ortaya çıkan tablolara denir.

1.2.2. Epidemiyoloji

İnme, dünya toplumlarında 3. ölüm nedeni, özürllük yapmada ise birinci nedeni olup, gelişmiş ülkelerde hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur (7). Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i is kemi, %15'i hemoraji nedeniyle meydana gelmektedir (8). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 6.000.000 is kemik, 100.000 hemorajik SVH olgu görülmekte ve bunlarında 175.000'i ölümlle sonuçlanmaktadır (5). Türkiye'de inmenin prevalansı veya insidansına ait sağlıklı veriler yoktur (7). Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı hastane tabanlı çok merkezli bir çalışmada; hemorajik inme %28, is kemik inme %72 oranında bulunmuştur (8). Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni, majör risk faktörü hipertansiyonun iyi tanınmaması ve tedavisinin düzenlenmemesinin iyi olmaması ileri sürülmüştür (9).

Yaşlara göre yıllık inme insidansı; 55-64 yaşlarında 1,7-3,6/1000 kişi, 65-75 yaşlarında 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13,5-17,9/1000 kişidir (10). Kadınlarda 55-64 yaş arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha az olup 85 yaşına doğru bu farkın azaldığı bildirilmiştir (11).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte; 40-69 yaş arası erkeklerde SVH' dan dolayı ölüm oranı 40-250/100.000 ve kadınlarda 20-160/100.000'dir (12). Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya'da bu oranlar daha yüksektir. Kuzey İskandinav

ülkeleri, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İsviçre’de oranlar 100/100.000’ in altında olup diğer ülkelere göre düşüktür (12).

1.2.3. Risk Faktörleri

İskemik inme için risk faktörleri değiştirilemeyen ve değiştirilebilen risk faktörleri olmak üzere iki gruba ayrılır (13);

1- Değiştirilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- İrk, etnik köken
- Aile hikayesi
- Genetik

2- Değiştirilebilen risk faktörleri

- Arteriyel hipertansiyon
- Kalp hastalıkları
- Geçici iskemik atak
- Asemptomatik karotis üfürümü ve stenozu
- Arkus aorta ateromatosisi
- Diabetes mellitus (DM)
- Dislipidemi
- Sigara içimi
- Alkol kullanımı
- Fibrinojen yüksekliği
- Hiperhomosisteinemi
- Düşük serum folat seviyesi
- Artmış antikardiolipin antikor seviyesi
- Hormon tedavisi
- Obezite

1.2.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Yaş; inme için en kuvvetli risk faktörüdür. Yaşla birlikte insidans artar (13).

75 yaşına kadar iskemik inme erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (13).

Siyah ırkta inme insidansı daha yüksektir (%38). Siyah popülasyonunda hipertansiyon, obezite ve diyabetin fazla olması, bu durumdan sorumlu tutulmuştur (13).

İskemik inme alt tiplerinin genetik komponentlerini araştıran bir çalışmaya göre aile öyküsü; büyük damar ateroskerozu ve küçük damar hastalığı için anlamlı bir risk faktörüdür. Kardiyembolik ve nedeni belirlenemeyen inme gruplarında ise böyle bir korelasyon gözlenmemiştir (14).

1.2.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

Hipertansiyon; yaş faktöründen sonra inme için en kuvvetli ve en önemli düzeltilebilen risk faktörüdür (7). Hipertansiyonun, endotel disfonksiyonu meydana getirerek ve endotelin lipoproteinlere geçirgenliğini artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (13). Ayrıca kalp hastalığı gelişimini hızlandırarak inme riskini üç ile dört kat artırmaktadır (13). On dört randomize çalışmanın metaanalizine göre diastolik kan basıncında 5,8 mm Hg'lık bir düşme, inme riskini %42 oranında azalttığı bildirilmiştir (15). İnme insidansı; hem sistolik hem diastolik hipertansiyonla artar. Diastolik basınç artışının eşlik etmediği izole sistolik hipertansiyon yaşlılarda önemli inme risklerinden biridir (16).

Kalp hastalıkları iskemik inme için önemli bir risk oluşturmaktadır. Özellikle atrial fibrilasyon, miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, sol atrial hipertrofi ve mitral kapak prolapsusu iskemik inme riskini artıran başlıca kalp hastalıklarındandır. Ayrıca, erkeklerde iskemik kalp hastalığına eşlik eden sol ventrikül hipertrofisini gösteren EKG bulgusu da iskemik inme için majör bir risk faktörüdür (6, 7, 13, 16-19). Gençlerde en önemli embolijenik kalp hastalıkları AF ile birlikte veya yalnız olarak görülen mitral stenozdur (13). Ayrıca kapak replasmanı yapılması ve hastalarda sık görülen infektif endokardit, atriyal septal anevrizma, patent foramen ovale, dilate kardiyomyopati ve AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusunda gençlerde inme etyolojisinde suçlanmaktadır (13, 17). Orta yaşta en sık emboli kaynağı MI'dır (6, 17). MI'da en sık anterior tutulum gösteren tipi daha fazla emboli kaynağıdır. Bunuda sol ventrikül disfonksiyonu meydana getirerek özellikle ilk 2 haftada daha sık emboli riski yüksektir. İleri yaşta en önemli emboli kaynağı non valvüler AF'dir (6, 10, 17).

Diabetes mellitusu olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, iskemik inme görülme riskinin diabetiklerde iki ile dört kat artığı bildirilmiştir (13).

Fazla miktarda alkol alımının kan basıncını, kan trigliserit düzeyini, paroksizmal atrial fibrilasyon ve kardiyomiyopatiyi artırarak inme riskini artırdığı, az miktarda alkol alımının ise inme için bir risk faktörü olmadığı hatta riski azaltabileceği bildirilmiştir (6, 10, 13, 16).

Sigara içenlerde iskemik inme riski içmeyenlere göre 2-3 kat artmaktadır (6, 13, 16, 20). Sigaranın kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agresyonunu kolaylaştırdığı ve hematokriti artırarak kan viskozitesini artırdığı gösterilmiştir (10, 13).

Geçici iskemik atak (GİA) daha sonra gelişebilecek olan inme için çok önemli bir risk faktörüdür. GİA geçirenlerde yıllık inme riski %1-15 olup, bu risk ilk yıl içinde en yüksektir (13, 16).

İnme ile yüksek kolesterol seviyesi arasındaki ilişki koroner arter hastalıklarındaki gibi net değildir. fakat yükselmiş serum total kolesterol ile düşük dansiteli lipoprotein düzeyleri ateroskleroz ile korelesyon gösterdiği bildirilmiştir (20).

Çeşitli çalışmalarda karotis stenozu inme etyolojisinde sorumlu tutulmuştur (21). Stenozun derecesinin artması ile birlikte inme riski de paralel olarak artmaktadır. Eğer eşlik eden hipertansiyon, diabet, veya koroner kalp hastalığı varsa riskin daha fazla olduğu görülmektedir (6). Karotis arter stenozu iskemik beyin hastalıklarının %20-30'undan sorumludur (22). Endarterektomi yapılan hastalarda, medikal tedavi görenlere göre 5 yıllık risk azalması % 5.9'dur (23).

Menapozal dönemde östrojen replasman tedavisi inme riskini ve mortalitesini azaltır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise inme nadir görülür (6). Östrojen miktarı fazla olan oral kontraseptif preparatları kullanan 35 yaş üzerindeki kadınlarda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içimi de mevcutsa inme riski rölatif olarak artar (6, 13).

Homosisteinin vasküler düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen olduğu gösterilmiştir (24). Bazı araştırmacılar hiperhomosisteineminin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek aterosklerozu hızlandırdığını öne

sürmüşlerdir (24). Serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansı %12-47 arasında değişmektedir (25, 26). Hiperhomosisteinemi ile ilişkili aterosklerotik yatkınlığın endotel disfonksiyonu, zedelenmesi ve bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonuna bağlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (24). Hiperhomosisteinemisinin iskemik inme ve trombotik olaylar için riski artırdığı gösterilmiştir (6, 13, 24).

Protein C protein ve S Antitrombin III, gibi doğal antikoagülanların eksikliği ve bozuklukları ile hiperüriseminin inme riskini artırdıkları ileri sürülmektedir (6). Antitrombin III, trombinin ve diğer pıhtılaşma faktörlerinin inhibitörüdür. Protein S, aktive protein C'nin enzimatik olmayan bir kofaktörü olarak hareket ederek, protein C'nin trombosit membranına bağlanmasını kolaylaştırır (6, 13).

Antifosfolipid antikorları 50 yaşından daha genç hastalarda GİA ve inme riskini artıran diğer bir risk faktörüdür (13). Antifosfolipidler belirli fosfolipidlere karşı oluşan poliklonal antikordur. Sağlıklı kişilerde antifosfolipid antikorlarının prevalansı %0-2 arasındadır. Ancak iskemik inmeli genç hastalar arasında prevalans yüksektir (13).

Sistemik inflamasyonun göstergesi olan C-reakif protein (CRP) akut faz reaktanı olup inme, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi aterotrombotik hastalıklarda yeni bir plazma belirteçidir. CRP, inflamasyona cevabın bir parçası olarak karaciğerde sentezlenir (27).

Plazma fibrinojen düzeyi ile kan viskozitesindeki artış ve hemoglobin ile hematokrit konsantrasyonlarındaki artış iskemik inme için risk belirteçleri olabilir (10). Plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesi serebral infarkt gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Kan viskozitesindeki artış ile platelet agregasyonu hızlanır, trombüs oluşumu kolaylaşır ve serebral iskemi meydana gelir (13).

1.2.4. Etiyolojik Sınıflama

İnme etiyojisine yönelik ilk dönemlerde yapılan sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Sonraları nöroradyoloji, kardiyoloji, hematoloji ve biyokimya alanlarında ortaya çıkan gelişmiş teknolojik cihazların kullanımı ve bu alanlardaki bilgilerin artmasıyla sınıflamalar yeniden düzenlenmiştir.

Bu sınıflamalar, lezyonun patolojisi, lokalizasyonu ve oluş mekanizması gibi özellikler kullanılarak yapılmıştır (10).

Serebrovasküler hastalıkların etyopatogeneze ve yaş gruplarına göre sınıflandırılması (28).

Arter ve venlerdeki değişiklikler ile ortaya çıkan serebral anormalliklerin nedenleri:

- 1- Aterosklerotik trombozis
- 2- Geçici iskemik atak
- 3- Embolizm
- 4- Hipertansif hemoraji
- 5- Rüptüre olmuş veya olmamış sakküler anevrizma veya arteriovenöz malformasyon
- 6- Arteritis
 - a- Meningovasküler sifiliz, piyojenik ve tüberküloz menenjitte sekonder arteritis, diğer nadir enfektif tipler (tifüs, şistozomiazis, malarya, mukormikozis vs.)
 - b- Bağ doku hastalıkları (poliarteritis nodoza, lupus eritamatozus), nekrotizan arteritis, wegener arteritisi, temporal arteritis, Takayasu hastalığı, aortanın granüloamatöz veya dev hücreli anjitisi
- 7- Serebral trombofilebitis: kulak, paranasal sinüs ile yüz enfeksiyonlarına sekonder gelişenler, menenjit ve subdural ampiyem ile birlikte olanlar, postpartum, postoperatif, kalp yetmezliği, hematolojik hastalıklar (polisitemi, orak hücreli anemi) sonucu gelişenler.
- 8- Hematolojik bozukluklar: antikoagülanlar ve trombolitikler, pıhtılaşma faktör bozuklukları, polisitemi, orak hücreli anemi, trombotik trombositopenik purpura, trombositozis, intravasküler lenfoma vs.
- 9- Karotid ve baziller arterin travma ve diseksiyonları
- 10- Amiloid anjopati

- 11- Aortik anevrizma diseksiyonu
- 12- Arteriyografi komplikasyonları
- 13- Persistan defisitli komplike migren
- 14- Sınıflandırılmayan tipler;
 - a- Fibromusküler displazi
 - b- Karotis arter, orta serebral veya vertebrobaziller arterin fokal diseksiyonları ile birlikte
 - c- Kapalı kafa travmasında izah edilemeyen orta serebral arter infarktı ve rüptüre olmamış sakküler anevrizmanın basıları
- 15- Çocuklarda ve genç erişkinlerde belirlenemeyen nedenler, moyamoya hastalığı ve diğerleri.

Yaş grupları için karakteristik serebrovasküler hastalıklar:

- 1- Prenatal sirkülasyon bozukluklarına sebep olanlar
 - a. Porensfali
 - b. Hidransefali
 - c. Hipoksik-iskemik hasar
 - d. Unilateral serebral infarkt
- 2- Perinatal ve postnatal dolaşım bozuklukları
 - a. Kardiyorespiratuar yetmezlik ve jeneralize iskemi
 - b. Periventriküler infarktlar
 - c. Prematür ve infantlarda matriks hemorajileri ve iskemik odaklar
 - d. Yeni doğanın hemorajik hastalığı
- 3- İnfant ve çocukluk çağının aşağıdaki durumlar ile ilişkili vasküler hastalıkları
 - a. İskemik inmeler
 - b. Konjenital kalp hastalığı ve paradoksal embolizm
 - c. Moyamoya hastalığı
 - d. Bakteriyel endokardit, romatizmal ateş, lupus eritamatozis
 - e. Orak hücreli anemi

- f. Mitokondriyal hastalıklar (MELAS)
 - g. Homosistinüri ve Fabry's anjokeratozis
- 4- Adolesan ve erişkin yaşam: vasküler oklüzyon ve hemoraji ile birlikte olanlar
- a. Hamilelik ve lohusalık
 - b. Östrojen ile ilişkili inme
 - c. Migren
 - d. Vasküler malformasyonlar
 - e. Prematüre aterosklerozis
 - f. Arteritisler
 - g. Valvüler kalp hastalığı
 - h. Orak hücreli anemi
 - i. Antifosfolipit arteriopati, plazma protein-C yetmezliği
 - j. Moyamoya, Takayasu hastalığı
 - k. Arteriyel diseksiyonlar
 - l. Amiloid anjiyopati
- 5- Orta yaş
- a. Aterosklerotik tromboz ve embolizm
 - b. Kardiyojenik embolizm
 - c. Primer serebral hemoraji
 - d. Rüptüre sakküler anevrizma
 - e. Arteriyel diseksiyonlar
 - f. Fibromusküler displazi
- 6- İleri erişkin dönem
- a. Aterosklerotik trombotik tıkaçıcı hastalık
 - b. Embolik tıkaçıcı hastalık
 - c. Laküner infarktlar
 - d. Beyin hemorajisi
 - e. Vasküler demans
 - f. Binswanger hastalığı
 - g. Amiloid anjiyopati

1.2.5. Serebral Vasküler Anatomi

Beyin iki çift arteriyel sistemden beslenir Boyun önünde internal karotid arterler ve arkada yer alan vertebral arterlerdir. Vertebral arterler baziller arteri oluşturmak üzere birleşirler. Bu arterler beynin ön kısmında ‘‘karotis sistemini’’, arka kısmında ise ‘‘vertebrobaziler sistemi’’ oluştururlar.

1.2.5.1. Karotis Sistemi

İnternal karotis arter:

Petröz parça: Orta kulak ön kısmını besler.

Kavernöz parça: Hipofiz, trigeminal ganglion, kranial fossa tabanı, oftalmik sinir, retina, frontal ve etmoid sinüsleri besler (1).

Suprakilionid parça:

Anterior koroidal arter: Optik traktus, koroid pleksus, serebral pedinkül, lateral genikulat cisim, internal kapsül arka bacağına 2/3’ü, hipokampus, kaudat nükleusun kuyruğu, amigdalayı besler (1).

Posterior komünikan arter: Talamus, subtalampus, internal kapsül, mamiller cisimler, optik kiazmayı besler (1).

Terminal parça:

Anterior serebral arter: Anterior komünikan arter ile optik kiazma ve hipotalamusu besler. Heubner’in rekürren arteri ile globus pallidus, rostral putamen, orbitofrontal korteks arkası, kaudat nükleusun baş kısmı, internal kapsül ön bacağına; diğer dalları ile frontal lobun orbital ve medial yüzleri, singulat girus, parasantral lobül, korpus kallosum, parietal lobda preküneal girusu besler (1).

Orta serebral arter: Kaudat nükleus, putamen, internal kapsül, globus pallidum ve talamusun major kısımları, insula, frontal lob ön kısmı, parietal lob arkası ve temporal lobu besler (1).

1.2.5.2. Vertebobaziller Sistem

Vertebral arter:

Her iki vertebral arter ponsun ön yüzü üzerinde orta hatta bulunan baziller sulkusun kaudal ucunda birleşerek baziller arteri oluştururlar. Bu birleşmeden önce vertebral arterin verdiği dallar;

Posterior spinal arter: Medulla ve spinal kord arka yüzünü besler.

Anterior spinal arter: Medullanın piramidleri ve spinal kordun 2/3 ön yüzünü besler. Posterior inferior serebellar arter ise medullanın dorsolateral yüzü, serebellum alt yüzü, 4. Ventrikülün koroid pleksusunu ve serebellar nükleusları besler.

Baziller arter:

Pontin dallar: Ponsu besler.

Oditer dallar: 7. Ve 8. Kraniyel sinirler ile iç kulağı besler.

Anterior inferior serebellar arter: Serebellum ön ve alt yüzünü besler.

Süperior serebellar arter: Serebellumun üst ve orta pedinkülünü, pineal bezi besler.

Posterior serebral arter:

Baziller arterin sonlandığı yerden çıkar, kortikal dalları ile oksipital lob, temporal lobun alt-iç yüzü, parietal lobülün üst yüzünü besler. Diğer dalları ile talamus lateral ve medial yüzünü, 3. Ventrikül koroid pleksusunu ve orta beyini besler (10).

1.2.5.3. Willis Poligonu

İnterpedünküler sisterna içerisinde internal karotid arter ve baziller arterin dalları ve bunlar arasındaki anastomozların meydana getirdiği poligondur (1). Willis poligonu önde her iki anterior serebral arter ile bunlar arasında anastomozu sağlayan anterior kommunikan arter ile arkada her iki internal karotid arterleri posterior serebral arterler ile birleştiren posterior kommunikan arter ve posterior serebral arterlerden oluşur (1).

1.2.5.4. Watershed Alanlar

Serebral arterlerin terminal dallarının birbirleriyle anastomoz yaptıkları iskemiye hassas ortak sulama alanlarıdır. Bu alanlar global iskemiye maruz kaldığında çok kısa sürede kalıcı hasar (infarkt) oluşmasına hassas bölgelerdir (1). Bu alanların beyindeki lokalizasyonları şunlardır:

a. Hemisferlerin üst kısmında anterior ve orta serebral arterlerin terminal dalları arasında

b. Parietal ve oksipital lobda orta ve posterior serebral arterlerin terminal dalları arasında

c. Hemisferlerin medial kısmında posterior ve anterior serebral arterlerin terminal dalları arasında

1.2.6. Fizyopatoloji

İnme fizyopatolojisinde, hücre ve doku hasarın ortaya çıkmasında serbest radikallerin önemli bir katkısı vardır. Beyinde iskemik veya hemorajik hasar olduğunda serbest radikallerde artış, biriken serbest radikalleri uzaklaştıran fizyolojik sistemde ise bozukluk görülür. Serbest radikallerdeki bu artış DNA, lipid ve proteinler gibi hücresel bileşenlere zarar verir (29).

Normal şartlarda beyindeki kan akımını birkaç durum etkilemektedir. Beyin kaidesindeki serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve kanın vizkozitesi ve intrakranial damar çaplarının durumuna göre oluşan serebrovasküler rezistans durumudur. SPB, kanın serebral sirkülasyona yollanmasını sağlayan arteryel basınç ile venöz basınç farkıdır (1). Serebral damarlar beyin içinde değişen fizyolojik şartlara göre çaplarını değiştirebilme özelliğine sahiptir ve buna otoregülasyon denir. Otoregülasyon sistemi iki şekilde çalışır. Birincisi serebral damarlar ve dokulardaki karbondioksit ve oksijen basınçları ile pH değişimlerine göre oluşan otoregülasyon (kemoregülasyon) mekanizmasıdır. İkincisi ise sistemik kan basıncı değişimlerine göre oluşan otoregülasyon mekanizmasıdır. Yaş ilerledikçe otoregülasyon mekanizmalarının etkisi azalır (1).

Serebral iskemi ve infarktüs, beyin kan akımının azalması veya kesilmesi ile oluşur (30). Beyine dakikada 750 ml kan gitmektedir. Bu kanın 500 ml'si karotid arterler, 250 ml'si ise vertebrobaziler sistemden sağlamaktadır (31). Yüz gram beyin dokusu bir dakikada ortalama 50-55 ml kan almaktadır (20). Bu miktar, fonksiyonel aktivitenin arttığı bölgelerde fazlalaşmaktadır. Bu değer 30 ml'ye indiği durumlarda, serebral otoregülasyon mekanizmalarının devreye girmesi sonucu herhangi bir nörolojik iskemik semptom oluşmaz. Kanlanmanın 20-30 ml'ye düşmesi geçici iskemik ataklar, 20 ml altına düşmesi ise kalıcı iskemi dediğimiz infarkt ile sonuçlanır (32). Serebral Kan Akımı (SKA)'nın 4 ile 10 dakika süreyle tamamen kesildiği durumlarda beyin dokusunun ölümü gerçekleşir (30). Beyin enerji

depolayamadığından, fonksiyonel yapısal bütünlüğünü devam ettirmek için, sürekli ve yeterli miktarda glukoz ve oksijen içeren kan akımına ihtiyaç duyar (20).

Akut serebral iskemi, serebral kan damarlarının genellikle trombüs ve emboli ile oklüzyonu sonucu başlar. Rudolph Virchow trombozun; damar duvarında, kan akım paterninde ve kanın içeriğindeki değişikliklerden kaynaklandığını ileri sürmektedir (20). Endoteldeki bozuklukların en sık nedeni aterosklerozdur. Aterosklerotik plakların başlangıcı, ilerlemesi ve olgunlaşması hakkında yeterince bilgi olmasına karşılık, uyuyan aterosklerotik plağı neyin tetikleyip semptomatik hale getirdiği açık değildir (20).

Serebral iskemi, SKA'daki dikkat çekici azalma sonucunda oluşmaktadır. SKA'da azalma kardiyak arrest, sinir dokularının kanlanmasını sağlayan serebral oklüzyonu veya uzamış hipotansiyon atakları sonrası görülebilmektedir. SKA'daki ağır veya uzamış azalmalar, oksijen ve glukozun taşınmasını bozarak toksik maddelerin yapımına neden olur. Sinir hücreleri alternatif enerji kaynaklarını depolayamadıklarından bu hemodinamik değişiklikler ATP gibi metabolitlerin azalmasına neden olur. Bu durum metabolik stres, enerji açığı, iyonik dengesizlik ve iskemik hasara neden olur. Ağır iskemi altındaki hücreler dakikalar içinde ölebilirler. Reperfüzyon ne kadar çabuk olursa metabolik bozukluk ve iyon dengesizliği o kadar çabuk düzelebilir ve hücre canlılığı devam eder (33).

Bir beyin damarında tıkanma oluştuğundan sonra beyinde bir dizi makroskopik ve mikroskopik değişiklikler meydana gelmektedir. Beyin kan akımının 30 saniye süreyle kesintiye uğraması ile beyin metabolizmasında değişimler başlar, bir dakika sonra nöronal fonksiyonlar durur. Beş dakika sonra anoksi, serebral infarkt ile sonuçlanacak olaylar zinciri başlar. İlk 24 saatte beyinde şişme, yumuşama ve akut nöronal nekroz başlar. Beyindeki su miktarı enerji yetersizliği ve ATP kaybı nedeniyle hızla yükselir ve ekstraselüler sıvı aralığı hacminde azalma olur. Bu sitotoksik ödemdir (13). Sitotoksik ödem inmeyi takip eden 24 ile 72. saatler arasında gelişmektedir. Bu saatler beyin herniasyon riskinin en yüksek olduğu zamanlardır. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir. Kan-beyin bariyeri bozulur, beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödemdir (13). Vazojenik ödem ilk beş günde maksimuma ulaşır (13, 15, 18). 3-5. günlerde beyaz cevherde reaktif aksonal şişme görülür. 5-7. günlerde nekroz alanı çevresinde

makrofajlar görülmeye başlar ve 2-3. haftada infarkt alanında fagositozla görevli lipid yüklü makrofajlar ile gemistositik astrositler yer alır. 3 ay sonra ise nekrotik doku artıkları ile fibriler astrositlerin çevrelediği kistik kavite, infarkt alanının yerini alır (13,15, 20, 28). Serebral kan 100 gram beyin dokusu için 30-35 ml düzeyine geldiğinde ekstrasellüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur (10). Membran yetmezliği için eşik kan akımı değeri 100 gram beyin dokusu için 8 ml'dir. Bu eşik değerde adenin tri fosfat (ATP) belirgin azalır. Hücre içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olmakta ve hücre sel asidoz gelişir. Böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşmektedir (13).

Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölge dakikalar içinde geri dönüşümsüz olarak zedelenir. Bu bölgenin çevresinde kollateral damarlar tarafından kan akımı sağlanan ama fonksiyonel olarak iş görmeyen, fakat hala canlılığını ve biyokimyasal bütünlüklerini devam ettiren hücrelerin bulunduğu bölge 'penumbra' olarak adlandırılır (34). Penumbra anatomik bir alan değildir. İskeminin şiddetine ve süresine bağlı olarak infarktüse doğru ilerlerken dinamik sürecin yaşandığı bir bölgedir. Eğer reperfüzyon zamanında sağlanırsa bu bölge kurtulabilir (34).

Serebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Yapılan çalışmalarda nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu bildirilmiştir. Bu fazlarda rol oynayan majör mediatörler; intrasellüler sitozolik kalsiyumun kontrolsüz yükselişi, serbest radikallerin artışı ve asidoz durumunun ortaya çıkışıdır (1, 20).

Bu fazlar;

1. Eksitoksisite (dakikalar içinde)
2. Periinfarkt depolarizasyon (dakikalar, saatler içinde)
3. İnflamasyon (saatler, günler içinde)
4. Apoptoz, nekroz (günler içinde)

Glutamat Eksitotoksitesisi: Beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitter Glutamat (GA)'dır. İskemi ile ilgili yapılan birçok deneysel araştırma, akut fazda dakikalar içinde oluşan bir GA nörotoksitesisinin varlığını göstermiştir (20). Beyinde

iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöron ölümüne yol açar. Bu duruma GA eksitotoksitesisi denmektedir (1, 20, 28).

Normal şartlarda GA'nın intrasellüler konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonundan çok daha yüksektir ve bunu sağlayan GA taşıyıcı sisteminin aktivitesidir (1). GA ekstrasellüler mesafeden astrositler ve nöronlar içine GA taşıyıcı sistemiyle sodyuma bağımlı olarak taşınır. İskemide ise dakikalar içinde ATP azalması ile birlikte oluşan nöronal membran depolarizasyonu GA taşıyıcı sistemini etkileyerek GA'nın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açtığı bildirilmiştir (5, 8). Ekstrasellüler GA artışı, N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. Normal şartlarda voltaja bağlı NMDA reseptör kanalı magnezyum ile bloke durumdadır. İskemi oluştuğunda ise bloke olan NMDA reseptör kanalı açılarak nöron içine Na^+ , Cl^- ve su girmesine sebep olur ve hücrede şişme meydana gelir. NMDA reseptör aktivasyonunun uzun sürmesi durumunda ise nöron içine Ca^{++} girişi başlar ve Ca^{+2} 'a bağımlı enzimlerin aktive olmasına yol açarak gecikmiş hücre ölümüne neden olur. Bahsedilen bu mekanizmalardan dolayı GA toksitesinin iskemik penumbra alanının infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (1).

İskemi ile tetiklenen depolarizasyon NMDA reseptör aktivasyonu için uygun ortam hazırlarken, hücre ve doku asiditesi ise bu reseptörlerin aşırı aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (20, 35).

Peri-infarktüs depolarizasyonu: Kortikal yayılan depresyon, sağlam beyinde kortikal dokuya doğru ilerleyen, kendiliğinden artan elektrokimyasal dalgadır ve normal kanlanan beyinde hücre ölümüne neden olmamaktadır. Kortikal yayılan depresyon, sürekli hücresel depolarizasyona, nöroelektriksel aktivitenin baskılanmasına, glutamat salınımının artmasına, membran iyon gradiyentinin kaybına neden olduğu bildirilmiştir (36). Peri-infarktüs depolarizasyonlar, kortikal yayılan depresyonun bütün özelliklerini taşıyan spontan depolarizasyon dalgalarıdır (36). Fokal inmeyi takiben penumbraya doğru çoğalır. İskemik beyinde tekrarlayan peri-infarktüs depolarizasyonlar artan iskemik hasar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir

(36). Penumbra da tekrarlayan depolarizasyon, Ca'nın nöronlarda birikmesine neden olarak doku hasarına aracılık eder. İskemik çekirdekten potasyum ve eksitatör aminoasitlerin salınmasının, periinfarktüs depolarizasyonlara neden olabileceği düşünülmektedir (36).

İnflamasyon: Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar iskemik inmede zedelenen beyin dokusunda, saatler içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu göstermiştir (1, 20).

Lökositler tarafından infiltre edilen iskemik dokuda, mikroglia ve astrositlerden inflamatuvar cevabın önemli bir göstergesi olan tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlökin-1A (İL-1A) gibi sitokinler açığa çıkar. Sitokinlerin endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden adhezyon moleküllerinin salınımını artırdığı ve bunun sonunda iskemik doku harabiyetinin fazlalaştırarak nöron ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (20). Aynı zamanda, damar endoteline yapışan lökositler kan akım hızını yavaşlatır Aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikalleri ile proteazlar iskemik doku harabiyetini daha da artırarak nöron ölümüne neden olabilirler (1, 20).

Apoptozis: Beyin iskemisi sonrası hücreler ölmektedir. İskemideki hücre ölümlerinin bir kısmından apoptoz sorumludur. Bu mekanizmayı çalıştıran hem hücre dışı hem de hücre içi sinyaller tanımlanmıştır (36). Apoptozun hücre içi sinyalleri mitokondriyal disfonksiyonla tetiklenir. Hücre dışı sinyaller ise ölü alanda aktive TNF süper aile reseptörlerinin ve kaspazların çalışması ile gerçekleşir (37). Hafif iskemik hasarlanma, nekrozdan ziyade apoptoz benzeri mekanizma ile hücre ölümüne neden olur (36). Çünkü iskemik penumbra hafif iskemiye devam ettirip, ATP'yi sakladığı için, apoptoz bu bölgede baskındır (36). Apoptozu, oksijen serbest radikalleri, ölü reseptör bağlanması, DNA hasarı, proteaz aktivasyonu ve iyonik dengesizlik tetikler. Dış mitokondriyal membrandan sitokrom c salınması iskeminin sonucu olarak ortaya çıkan apoptozu aracılık eder. Sitokrom c, iyonik dengesizlik, mitokondriyal sisme ve dış mitokondriyal membranda por oluşumu nedeni ile salınmaktadır. Bu por oluşumunda Bcl-2 gen ailesinin rolü vardır (36).

1.2.6.1. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikalleri, yani reaktif oksijen türleri (ROT) ve reaktif nitrojen türleri (RNT), normal hücrel metabolizmanın ürünleridir. Bu türler hem zararlı hem de faydalı olabilirler. ROT'un yararlı etkileri, düşük konsantrasyonlarında gözlenmektedir. Ayrıca; zararlı etmenlere karşı hücrel cevap sonucu oluşmaktadır (38).

Serbest radikaller, normal şartlarda tüm aerobik hücrelerde küçük miktarlarda üretilmektedir (20). ROT'un zararlı etkileri ise yüksek konsantrasyonlarda oluşmaktadır. Yüksek konsantrasyonları lipitleri ve membranları, proteinleri ve nükleik asitleri içeren hücre yapısına zarar vermektedir (35). Serbest radikallerin zararlı etkileri, oksidatif stres ve nitrozatif stres diye adlandırılan biyolojik hasara neden olmaktadır (38). Bir yandan ROT/RNT'de aşırı üretim, diğer yandan enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemlerdeki bozukluk buna neden olmaktadır (39).

Oksidatif stres, oksijeni kullanan metabolik reaksiyonlardan ve canlı organizmada denge halindeki prooksidan/antioksidan sistemin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Hipoksi ve iskemiye başlatan olaylar; mitokondriyal elektron transportunun bozulmasına, norepinefrin ve dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin otooksidasyona sebep olmaktadır. Sonuç olarak, oksidan oluşumu ve bunu takiben doku hasarını tetiklenmektedir. Oksidatif stres temel olarak süperoksit ve nitrik oksit üretimine dayanmaktadır (40).

İskemik dokunun reperfüzyonu iskemi sırasında meydana gelen bazı süreçleri geri çevirir. Yeniden oksijen sağlanması ile birlikte oluşan serbest radikallerinin miktarı aşırı derecede artırarak kan-beyin bariyerini zedeleyerek ödeme neden olur (34). Oluşan ödem fokal serebral kan akımını bozarak lökositler için kemotaktik etki gösterir (34). İskemik dokuda oluşan oksidatif stresin diğer bir kaynağında aktive olan lökositlerdir. İskemik beyinde hem parankimde hem de vasküler endotelde serbest radikaller açığa çıkar (34).

Nitrik oksit (NO) vazodilatör ve hücre içi sinyal iletiminde etkili bir moleküldür (35). Kan basıncı ve vasküler tonus düzenlenmesinde, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesinde, permeabilite ve sinaptik transmisyonun

sağlanmasında da rol oynayan bir nörotransmitter olarak da değerlendirilir (35). Serebral iskeminin ilk saatlerinde fizyolojik sınırlarda salınımı kan akımını artırarak infarkt alanını sınırlar. Yüksek oranda NO salınımı ise mitokondriyal solunumu inhibe eder, glikolizi baskılar ve hücre içi glutatyon düzeyini azaltarak sitotoksositeye neden olur. Mitokondriyal DNA'nın sentez ve yapısını bozar (35).

1.2.7. Etyopatogenez

Kan akımı bozulan damar ve bunun suladığı beyin bölgesinin disfonksiyonuna bağlı olarak farklı nörolojik sendromlarla serebral infarktlar kendini gösterirler. Temel nörolojik bulgular değerlendirilerek infarkt yerini ve genişliğini yansıtan infarkt subtiplerinin belirlenmesi ve dolayısı ile prognoz tahmin edilmesi mümkün olabilmektedir. İkincil korunma açısından da etyopatolojik sınıflandırma önemlidir.

Bamford ve ark. (41) tarafından 1991 yılında, klinik bulguları ön planda tutan bir sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırmaya göre iskemik inmeler ;

1. Total anterior dolaşım infarktları: Akut gelişen hemiparezi veya hemipleji (duyu kusuru ile birlikte veya değil), yüksek serebral işlev bozuklukları (disfazi, diskalkuli, görsel ve uzaysal defisitler) ve homonim hemianopsi görsel alan defektleri gibi bulguların bir arada olduğu bir tabloyu ifade eder. Böylesine geniş bir infarkt a. serebri media'nın proksimal oklüzyonu yada a. karotis interna oklüzyonu sonucu gelişir.

2. Parsiyel anterior dolaşım infarktları: Afazi, diskalkuli gibi yüksek serebral fonksiyon bozukluğu, bir kola veya yüz ve ele sınırlı motor veya duysal defisit ve homonim görme alanı defektlerinin olduğu bir klinik tabloyu ifade eder. Erken dönem prognoz görece iyi olup rekürrens oranı yüksektir. Daha sınırlı bir tablodur. Bu tablodan genellikle a.serebri media dallarından biri, nadiren anterior serebral arter tıkanması sorumludur.

3. Posterior dolaşım infarktları: Vertebrobasiller arteriel sistemin suladığı oksipital loblar, beyin sapı bulguları ve serebellar bulguların değişik kombinasyonlarının görülmesiyle tanınırlar. İpsilateral kranial sinir paralizisi ve kontralateral motor ve/veya duysal defisit, bilateral motor ve/veya duysal defisit,

konjuge göz hareket bozukluğu, uzun traktus bulgusu olmaksızın serebellar bozukluk ve izole homonim görme alanı defektleri şeklinde klinik tablolar ile ortaya çıkar.

4. Laküner infarktlar: Penetran arterlerden birinin tıkanıklığına bağlı küçük, derin infarktlardır. Kortikal bulgular ve hemianopsinin olmadığı; motor ve/veya duyuşsal bulguların yüz, kol ve bacağıın hepsini yada en azından ikisini içeren durumlardır. Pür motor inme, pür sensorial inme, sensorimotor inme, ataksik hemiparezi ve dizartri beceriksiz el sendromu şeklinde kendini gösterebilir.

İskemik inmeler trombotik, embolik ve hemodinamik mekanizmalar sonucu gelişir. İnfarkt mekanizmasının belirlenmesi klinikte çoğunlukla pratik değildir. Bunun yerine iskemik inmeleri değişik yaklaşım-tedavi gerektiren etyolojik subtiplere ayırarak sınıflamak klinik pratikte daha yararlıdır.

İskemik inme alt tipini belirlemek için günümüzde yaygın olarak kullanılan sınıflamalardan biri, TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) sınıflamasıdır. Araştırmacılar tarafından, iskemik inme tipini ayırmak için geliştirilen bu sistem, başlıca etyolojiye dayanmaktadır. Klinik özellikler ve yardımcı inceleme bulguları, hastanın hangi gruba gireceğini belirler (6, 10, 20, 42).

1.2.7.1. TOAST Sınıflaması

1. Geniş arter ateroskleroðu (tromboz veya emboli)
2. Kardiyoembolizm
3. Küçük damar oklüzyonu
4. Diğer belirlenen nedenler
5. Sebebi belirlenemeyenler

1.2.7.1.1. Geniş Arter Ateroskleroðu

Tüm iskemik inmelerin %50'sinden sorumludur. Özellikle ekstrakraniyal, daha az olarak da intrakraniyal damarlar ve bunların kesişme bölgelerinde, yıllar içinde gelişen aterom plaklarının bozulması ile ortaya çıkan trombozlardan kaynaklanırlar. Aterotrombotik lezyon, damar stenozu (proksimal arterin %70-80 ve üzeri darlıkları söz konusudur) veya oklüzyonuna yol açabildiği gibi hemodinamik

mekanizmalarla da distal-sınır bölgelerde (watershed area) infarktlara yol açabilir (43).

1.2.7.1.2. Kardiyoembolizm

Tüm inmelerin %20'sini oluşturur. Kalpten kaynaklanan embolilerdir (43). Kardiyoembolik inmeler genellikle ağır ve tekrarlama eğilimindedir (44). Non valvüler atriyal fibrilasyon, kardiyoembolik inmelerin %45'inden sorumlu tutulurken, %15'lik kısmından ise akut miyokard infarktüsü sorumludur (43).

1.2.7.1.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)

Küçük damar oklüzyonu olarak da isimlendirilebilir. Tüm inme tiplerinin %25'ini oluşturur. Genellikle Hipertansiyon veya diyabeti olan yaşlı hastalarda ortaya çıkmaktadır (43). Nöroradyolojik olarak 1,5 cm.den küçük, derin infarktların gözlenmesi tanı koydurur. Bazı olgularda görüntüleme yöntemleri negatif kalabilir. Laküner infarktlar asemptomatik olabilir. Bununla birlikte kortikal bulgu, görme alanı defektleri ve bilinç kaybı yapmadan pür motor inme, pür sensoriyal inme, ataksik hemiparezi, dizartri-beceriksiz el sendromu gibi klasik laküner sendromlara da yol açabilirler.

1.2.7.1.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler

Santral Sinir Sistemi'nin primer ve sekonder vaskülitleri, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birlikte görülen otozomal dominant serebral arteriyopati, serebral amiloid anjiyopati gibi nadir küçük damar hastalıkları, konjenital damar hastalıkları, travma ve diseksiyon ile kan hastalıkları yer alır. Tüm iskemik inmelerin %5'inden daha azını oluştururlar (43).

1.2.7.1.5. Sebebi Belirlenemeyenler

Yeterince incelenemeyen veya ayrıntılı tetkiklere rağmen nedeni saptanamayan; ayrıca iki ya da daha fazla olası nedeni içinde bulunduran inmeler bu grupta yer alır (10).

1.2.8. Klinik

Ülkemizde ve dünyada serebrovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmektedir. Akut inmeli hastaya yaklaşımın en önemli

basamaklarından biri, beyinde oluşan lezyona bağılı olarak gelişen semptom ve bulguların iyi bir şekilde saptanmasıdır. Akut iskemik inmeli hastada ilk adım iskemik ve hemorajik inmeyi birbirinden ayırmaktır. Akut inmeyle başvuran hastaya, erken dönemde klinik tanıya en çok yardımcı olan inceleme, bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) yöntemidir. Periferik arteriyel hastalık, geçici iskemik atak GİA, hiperlipidemi ve atriyal fibrilasyon gibi nedenler, önceden tanı konulur ve gerekli tedavileri yapılırsa iskemik inmenin ortaya çıkmasının azakması sağlanır (10, 13, 35).

Akut iskemik inmede etkin tedaviyle, inmeden dolayı ortaya çıkacak zararın en aza indirilebilmesi için erken topografik ve etyolojik tanı önemlidir. Bilinen tipik nörolojik sendromlara rastlanamayabileceğinden hastada afazi veya ihmal sendromunun olup olmadığına, motor bozukluğun paternine, göz devinimlerinin özelliklerine mutlaka bakılmalıdır. Sistemik embolizasyonlara bağılı olarak infarktların hem karotis hemde vertebrobaziller sistemde gelişebileceği gösterilmiştir (mikst infarktlar, %3-5) (6, 10, 13).

1.2.8.1. Karotis Alanı İnfarktı

Karotis arterde gelişen aterosklerotik lezyonlar veya diseksiyonlardan sonra akut olarak ipsilateral hemisferde infarktlar oluşur. Karotisin tam tıkanmasında aynı hemisferde yaklaşık %80 oranında infarkt bildirilmiştir. Karotis interna tıkanmaları sonucunda iki mekanizma ile serebral fonksiyon bozukluğu ortaya çıkabilir. Birincisi, tıkanan yerden kalkan tromboemboli orta veya ön serebral arterlerde tıkanmanın ortaya çıkabilmesidir. İkincisi, karotis internada oluşan tıkanma sebebiyle distal perfüzyon yetersizliği sonucu watershed (border-zone) infarktların oluşmasıdır (6, 35). Tromboembolik mekanizma, vakaların 2/3'ünde, distal perfüzyon yetersizliği 1/3'ünde etkili olmaktadır. Etkilenen hemisfere göre klinik tablo değişkenlik gösterir. Nörolojik bozukluklar geçici veya kalıcı olabilir. Klinik olarak kontralateral hemiparezi-hemipleji, ipsilateral görme kaybı görülür. Nörolojik tabloya hemihipoestezi, homonim hemianopsi, afazi ve agnoziler eşlik edebilir. Amorozis fugaks, santral retinal arter tıkanması ve iskemik optik nöropati gibi oftalmolojik bulgularda sık görülür. Bazen ciddi karotis darlıklarında aynı tarfta hem

monoküler görme kaybı hemde hemisferik bulgular ortaya çıkar (optiko-serebral sendrom) (1, 6, 35, 45).

1.2.8.2. Orta Serebral Arter (OSA) Tıkanması

Karotis sisteminin en büyük dalı orta serebral arter olup inme sendromlarında en sık tutulan arterdir (6, 35). Bu alandaki infarktlar, tam kökünden tıkanma (ana dal oklüzyonu), derin perforan arterlerin (lentikülostriat arterler) tıkanması, kortikal dallarının tıkanması veya uç (medullar) dallarının tıkanması şeklinde dört ana guruba ayrılarak incelenebilir. Ana dal oklüzyonu aterosklerotik veya embolik kaynaklıdır. Kollateral dolaşım olmadığı takdirde geniş bir alanda infarkt gelişir. Ana dal oklüzyonunda kontralateral motor ve duyuşal defisit, hemianopsi gibi görme alanı kayıpları, dominant hemisfer tutulumunda global afazi, nondominant hemisferde ise ihmial ve dikkat azalması gibi majör bozukluklar oluşur. Ayrıca OSA'nın kök tıkanması sıklıkla serebral herniasyona yol açabilmektedir. Lateral lentikülostriat arter tıkanması da genellikle motor ağırlıklı olup, yüzü ve tüm ekstremiteleri hemen hemen eşit tutan bir hemipareziye neden olur. Lezyon solda ise subkortikal tipte afazi, sağda ise sol uzaysal dikkat bozukluğu, söndürme fenomeni (aynı anda iki taraftan verilen görsel, işitsel, dokunsal uyarılardan birini algılama bozukluğu) gibi bulgular ortaya çıkar. Sağ veya sol OSA dallarına göre değişik sendromlar ortaya çıkabilir. Bunlar;

- a. Sol anterior pariyetal arter infarktı varsa duyuşal bulgular,
- b. Sol temporal veya temporooksipital arter alanında infarkt varsa Wernicke afazisi, izole veya birlikte sağ hemianopsi,
- c. Sol presantral arter infarktı varsa, transkortikal motor afazi ve sağ proksimal ekstremitte parezisi ve Luria'nın premotor sendromu (bir hareketten diğer bir motor harekete geçişte zorluk) görülür (6, 10, 35).

1.2.8.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması

Anterior Serebral Arter'in proksimal tıkanmaları, karşı taraf ASA'dan anterior kommunikan arter aracılığı ile doku beslenmesi sağlandığı için iyi tolere edilir. Distal tıkanmalarında ise parasantral lob tutulmasına bağlı olarak kontralateral bacak distalinde belirgin olan motor güç kaybı görülür. Bacağın proksimali primer

sensorimotor kortekste temsil edildiği için fazla etkilenmez. Eğer infarkt konveksiteye doğru yayılırsa, kolda da güç kaybı, hafif duyu bozuklukları, üriner inkontinans, yakalama refleksi ve frontal rijidite (gegenhalten) görülebilir. İnfarkt Heubner arteri alanına doğru yayılırsa, kapsüla interna'nın ön bacağı tutulacağından yüz ve kolda motor kusur meydana gelebilir. İnfarkt alanı korpus kallosumun anterioruna uzanırsa taktıl anomi, solda ideomotor apraksi ve agrafi, spleniuma doğru yayılırsa pür aleksi görülebilir (1).

Bilateral ASA infarktları görülürse; mutlaka anterior kommunikan arterde lokalize bir anevrizma araştırılmalıdır. Bu durumda hastada uyanıklık kusuru, akinetik mutizm, anksiyete, ajitasyon, solda anomi, agrafi ve aleksi, vizüel ve taktıl ihmal ile konuşma bozuklukları şeklinde ağır klinik tablolar gözlenebilir. Bu hastalarda barsak ve mesane sfinkterlerinin kortikal kontrolü de ortadan kalkabilir. Burada görülen paraparezileri spinal kord lezyonlarının ayırıcı tanısında dikkate almak gerekir. Mesial frontal lob veya korpus kallozum hasarlarında yabancı el sendromu denilen elin istemsiz ve yabancı hareketleri tarzında bir bozukluğu ortaya çıkar (1, 6, 45).

1.2.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması

Baziller arterin terminal kısmından Posterior Serebral Arter çıkar ve oksipital uca kadar uzanır. PSA'nın yüzeysel dalları, oksipital ile temporal lobların lateral ve medial kısımlarını sular. PSA'dan çıkan küçük paramedian mezensefalik arterler ile talamik-subtalamik arterler mezensefalunun medial kısmını, talamusu ve lateral genikulat cismi sularlar. Bu bölgenin tıkanmaları genellikle kardiyak ve arteriyel kaynaklı embolilerle olur (1, 10, 35).

Posterior Serebral Arter'in unilateral oklüzyonunda hem derin, hem de süperfisiyal alan tutulduğunda kontrlateral hemihipoestezi, hemipleji, hemianopsi ve davranış değişiklikleri, horner sendromu ve kontralateral hiperhidrozis kliniği ortaya çıkar (1). Bu son iki belirti talamus ve hipotalamusunda tutulduğunu gösterir. Çoğunlukla baziller bifurkasyonda tromboemboli veya kardiyak arrest sonrası gelişen bilateral PSA infarktlarında kortikal körlük gelişir. Hasta görmediğinin farkında değildir. Oksipital korteksteki görme alanları hariç diğer optik sistem yolları normaldir. Direk ve indirekt ışık refleksinin alındığı bu tabloya Anton sendromu adı

verilir (1). Oksipital korteksin etkilenmesinden dolayı hemianopsiler, görsel agnozi, renkler (akromatopsia) ve hareketler (akinetopsi) ile mesafeyi ve biçimleri algılamada bozukluk gibi kompleks görme alanı defisitleri ortaya çıkabilir (10, 35).

1.2.8.5. Laküner İnfarktlar

Özellikle talamus, kapsula interna, bazal gangliyonlar ve beyin sapında lokalize olan ve derin perforan arterlerin tıkanması sonucu oluşan küçük nekrotik kaviter lezyonlardır. 1,5 cm'den küçük infarktlar olup hem karotis hemde vertebrobaziller sistemin sulama alanında gelişebilirler. Diabetes mellitus ve hipertansiyon laküner infarktlarda en sık rastlanan risk faktörleridir. Laküner infarktlar oluştuğu yerin anatomik fonksiyonuna göre selektif klinik belirti verirler. Laküner infarktların en sık görülen klinik formu pür motor hemiparezidir. Ayrıca pür sensoriyal hemiparezi ve ataksik hemiparezilerde tanımlanmıştır. Ataksik hemiparezi de bir ekstremitede ataksi yanında piramidal bulgular ve güçsüzlük vardır. Üst ekstremitede beceriksizlik yanında dizartri varsa dizartri-beceriksiz el sendromu düşünülmelidir. Lakün sendromlarının prognozu genellikle iyidir (1, 10, 35, 45).

1.2.8.6. Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)

Büyük arter hastalıklarında, hemodinamik bozukluklarda (kardiyak arrest ve blok gibi) veya embolizasyon sonucunda gelişebilir. Özellikle ASA ile OSA sulama alanları arasında veya OSA ile PSA tarafından beslenen alanlar arasında gelişen infarktlardır. Anterior alanda gelişen infarktlarda genelde ayakta belirgin parezi, posterior alanda gelişen infarktlarda görme alanı defektleri veya nöropsikolojik bozukluklar ön planda olacak şekilde ortaya çıkabilir (35).

1.2.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları

Posterior inferior serebellar arterin tıkanması ile Wallenberg sendromu (lateral medullar sendrom) gelişir. Bu sendrom ipsilateral Horner sendromuna, yüzde ağrı ve ısı duyu kaybına, vokal kordlar, farinks ve palatal arklarda güçsüzlüğe neden olur. Ayrıca, serebellar atakside gözlenmektedir. Lezyonun karşısındaki vücut yarısında dokunma ve ısı duyu kaybı saptanır (6, 13, 35).

Anterior inferior serebellar arter sendromunda; ipsilateral trigeminal duyuusal kayıp, nükleer fasiyal paralizi ve horner sendromu, serebellar ataksi, dizartri, tinnitus,

vertigo ortaya çıkar. Bununla birlikte bazı durumlarda hemiparezide olabilir (6, 13, 35).

Superior serebellar arter, serebellar hemisferlerin üstü ile süperior serebellar pedünkülü besler. Bu arterin tıkanmasında ipsilateral horner sendromu, ekstremitate ataksisi ve tremoru, kontralateral spinotalamik duysal kayıp, santral tip fasiyal paralizi ile birlikte bazende 4. kranial sinir paralizisi görülebilir (6, 13, 35, 45).

1.2.8.8. Beyin Sapı İnfarktları

Mezensefalon, pons ve bulbusdaki infarktlar aynı arteriyel sistemden kan alırlar. İzole veya kombine beyinsapı sendromları olarak klinik bulgu verebilirler. Bu bölgedeki lokalizasyonda en iyi tanı aracı kranial MRG'dir. Bu bölgenin infarktları sonucunda izole kranial sinir tutuluşları, vertigo, diplopi, ataksi, motor ve sensoriyel tutuluşlar ön plandadır (10, 35).

1.2.8.9. Baziller Arter Tıkanmaları

Baziller arterlerin tamamen tıkanması ölümcül olabilir. Ancak rekanalizasyon oluştuğunda veya karotis sisteminden retrograd akım ile arteriel beslenme sağlandığında minör defisitler bırakan sekelleri ile hastalar yaşamlarını sürdürebilirler. Bu durum oldukça nadir görülür. Baziller arterin orta hat delici arterlerinin tıkanması genellikle klasik laküner sendromlarının ortaya çıkmasına yol açar. Ventral pontin bölge lezyonlarında kilitlenme sendromları ortaya çıkar. Rostral baziller arterin tıkanmasında ise baziller tepe sendromu gelişir. Burada rostral beyin sapının bilateral iskemisinden dolayı, pupil yanıtlarında bozukluk, vertikal bakışın supranükleer paralizisi, pitoz veya göz kapağı retraksiyonu, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, istemsiz hareketler ve amneziler saptanabilir (6, 13, 35).

1.3. N-metil-D-aspartat Reseptörleri

Bu reseptörler beyin korteksi, hipokampus, striatum, septum ve amigdala'da fazla sayıda bulunur ve nöronlar üzerinde postsinaptik yerleşmişlerdir (46). Duysal ileti ve iletinin integrasyonu ile motor fonksiyon ve aktivitenin koordinasyonu ve programlanmasında rol almaktadırlar. Bu reseptörler voltaja bağımlıdır ve istirahat potansiyelinde düşük bir iletkenliğe sahiptirler. Aynı sinapta N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri yanında kainat ve AMPA reseptörleri de bulunur. Bu iki

reseptör türü sinaptik membranın hızlı depolarizasyonunu sağlar ve yavaş aktive edilen NMDA reseptörünün çalışmasını kolaylaştırır. AMPA reseptör aracılı depolarizasyon NMDA reseptör kanalından Mg^{+2} 'un ayrılmasına neden olur. Böylece NMDA reseptörleri aktif hale gelmektedir.

N-metil-D-aspartat reseptörü nörotransmitter aracılı ligand kapılı iyon kanalları arasında hem kimyasal hem de voltaja bağlı açılabilen tek kanaldır. NMDA reseptörleri üzerlerinde de katyon kanalları bulunmaktadır. Ancak AMPA ve kainat reseptörlerindeki Na^+ ve K^+ geçişlerinden farklı olarak Ca^{+2} moleküllerinin de geçişine olanak sağlarlar (46).

Diğer iyonotropik reseptörlere kıyasla Ca^{+2} 'a karşı en az 5 kez daha fazla geçirgen olduğu gösterilmiştir.

Bu reseptör başlıca 6 bölge içerir:

1. NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesi; NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girer. Reseptör içindeki iyon kanalının açılmasını sağlayarak normal eksitator etkinin oluşmasını sağlar. Uyarının sürmesi halinde ise patolojik eksitotoksik etki ortaya çıkar.

2. Katyon bağlanma bölgesi; kanal içinde yer alır. Buraya Mg^{+2} bağlanır ve membran boyunca olan iyon akımını bloke eder. Mg^{+2} 'un etkisi agonist ve voltaj bağımlıdır. Yani iyon kapısı olarak işleyen reseptörü istirahat membran potansiyeli (-70mV) durumunda bloke eder. Reseptörün tekrarlayan, uzun süreli uyarılarda (NMDA tanıma bölgesine sürekli bağlanan agonistlerin varlığında) depolarize edilmeye başlaması ve membran potansiyeli -30 mV düzeylerine ulaşması ile Mg^{+2} 'un etkisi kaybolur böylece iyon kapısı açılır.

3. Glisin bağlanma bölgesi; santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olarak çalışan glisin paradoksal olarak NMDA reseptörünün etkinliğini, dolayısıyla da eksitator iletiyi güçlendirir.

4. Poliamin bağlanma bölgesi; endojen poliaminlerden spermin ve spermidinin bağlanma yeri olan bu bölgenin işlevi, glisin gibi reseptörün aracılık ettiği yanıtı arttırmaktır. Buna karşılık her iki bölge de istirahat halinde iken tam olarak aktif değildir.

5. Çinko bağlanma bölgesi; bu bölge inhibitör etki gösterir. Zn^{+2} blokajı da voltaj bağımlıdır.

6. Kanal antagonist bağlanma bölgesi; reseptör kanal kompleksinin alt bölümünde yer alır. Eksitotoksik etkiyi antagonize edebilecek farmakolojik manüplasyonlara açık bir bölgedir. Bu bölgeye bağlanacak antagonistin bağlanma yerine ulaşabilmesi için kanalın açık olması gerekir. Bunun için reseptörün NMDA, glutamat veya benzeri agonistlerce uyarılmış ve Mg^{+2} 'un kanal kapatıcı etkisinin de ortadan kaldırılmış olması gerekmektedir. Bu etki agonist bağımlı olmakla birlikte nonkompetitiftir. Bağlanma yeri için agonistlerle yarışmaz, aksine onların açtığı kanala girerek kanalın kapanmasını sağlar. Postsinaptik membran reseptörünün uyarılması arttıkça bu bölgeye yapışan non-kompetitif antagonistlerin etkinliği de artar (47).

NMDA reseptörleri moleküler heterojenite göstermektedir. NMDA reseptörleri üzerindeki yoğun çalışmalar yakın zamanda birçok alt tipinin ortaya konulmasını sağlamıştır (48). Bu alt tipler değişik beyin bölgelerinde daha yoğun konsantrasyonlarda yer almakta ve canlılığın gelişim evresine göre de farklılıklar gösterebilmektedir (48). Ayrıca kullanılan agonist veya antagonistler bu alt tipleri ayırt edebilme yeteneğine sahip değildir. Günümüzde tanımlanmış 3 çeşit NMDA reseptör alt birimi vardır. Bu 3 alt birimin de pek çok varyantının olması, beyinde değişik lokalizasyonlarda pek çok farklı NMDA reseptör izoformlarının bulunmasına yol açmaktadır. Glisin bağlayıcı bölge olan NR1 alt birimi tek tiptir ve reseptörlerin tümünde mevcuttur. Glutamat bağlayıcı NR2 alt biriminin 4 alt tipi mevcuttur ve reseptör bunlardan birini her zaman içerir (NR2A-D). Reseptör kompleksi bazı beyin bölgelerinde iki NR1 ve iki NR2 alt biriminden oluşan bir 'tetramer'dir. Bazı durumlarda glisin bağlayabilen NR3 alt birimi de (NR3A ve NR3B) bulunabilir (48).

1.3.1. Eksitatör Aminoasitler ile Oluşturulan Eksitotoksisite ve Hücre Hasar Mekanizması

Eksitatör aminoasitlerin toksisitesi akut şişme ve geç dejenerasyon olmak üzere başlıca iki fazdan oluşur (49). Akut değişiklikler hemen daima nöronun depolarizasyonu ile başlar.

Depolarizasyon değişik patolojilere bağlı olabilir (travma, iskemi, hipoglisemi, epilepsi vs.). Sonuçta olarak hücre dışı Cl^- hücre içine girer. İyon dengesinin devam ettirilmesi için hücre içerisine katyon (sıklıkla Na^+) girişi izler.

Olay hücre şişmesi ile sonlanır. Eksitotoksitenin bu hızlı fazında özellikle AMPA reseptörleri etkindir (49, 50).

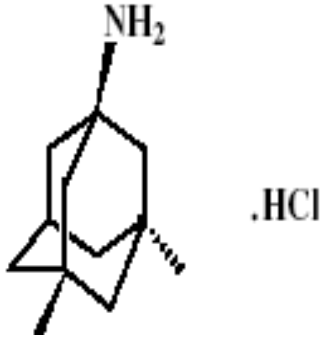
İkinci faz hücre içine aşırı Ca^{+2} girişidir. Normal seviyede hücre içi Ca^{+2} metabolik düzenlemede ve nörotransmitter salınımında rol oynar. Ayrıca hücre içinde ikinci mesajcı olarak da fonksiyon görür. Bu nedenle nöron içindeki Ca^{+2} dengesi hayati önem taşır. 1980'li yılların başında hipoksi-iskemi, hipoglisemi ve status epileptikusta hücre içi Ca^{+2} yükselmesi ve buna bağlı gelişen nöron ölümünün, dendritik membran üzerinde yerleşmiş voltaja duyarlı Ca^{+2} kanalları (VSCC) yoluyla oluştuğu düşünülmekteydi. Günümüzde Ca^{+2} 'un hücre içine birçok giriş yolu olduğu, en önemlilerinden birinin de glutamat ve diğer eksitatör aminoasitlerin etkisiyle açılan 'agonistle yönetilen kalsiyum kanalları' (AOCC) olduğu anlaşılmıştır (48). En önemli AOCC, eksitatör aminoasitler tarafından aktive edilen NMDA reseptörüdür. Bu temel olarak NMDA kanalları ile yürütülür ve hücre içi depolardan da Ca^{+2} salınımını tetikler. Hücre içi Ca^{+2} artışı lipolitik ve proteolitik enzimleri aktive eder. Proteolitik enzimler plazma membranını ve hücre iskeletini oluşturan maddeleri ve zincirleri yıkar (50-52). Lipolitik enzimlerin aktivasyonu ise nöron membranındaki fosfolipidlerden araşidonik asit salınımına, diğer bir deyişle araşidonik asit döngüsünün başlamasına neden olur. Bu durum serbest radikal ve lipid hidroksiperoksidlerin yapımını takip eder ve nöronun ölümüyle sonuçlanır (53). Lizise uğrayan hücreden daha fazla glutamat salgılanır. Bu durum progresif hücre ölümüyle sonuçlanan saatler hatta günler süren bir kaskadı başlatır. Diğer tip reseptörlerin (muskarinik M1 ve M2, Alfa 1-adrenerjik ve histamin H1) aşırı uyarılması da hücre içi Ca^{+2} 'nda geçici artışa neden olacaktır. Ancak bu Ca^{+2} hücre içi depolardan gelir ve hiçbir zaman NMDA reseptörünün aşırı uyarılmasında olduğu kadar yüksek seviyelere ulaşamaz (54).

Günümüzde hücre hasar mekanizmasında EAA'lerin öneminin ortaya konulması eksitotoksositeye bağlı oluşan birçok hastalığın tedavisinde EAA reseptör antagonistleri ile ilgili çalışmalara da hız verilmesini sağlamıştır.

1.3.2. Memantin

Kimyasal adı 1-amino-3,5-dimetil-admantan hidroklorid olan memantin, bir amantadin türevidir (Şekil 1) (55). Yapısındaki $-NH_3$ fizyolojik koşullarda pozitif

yüklüdür. Memantin, güçlü voltaj-bağımlılığı, hızlı açma/kapama kinetiği ve orta derecede afiniteye sahip kompetitif olmayan NMDA reseptör antagonistedir (56, 57). Yapılan çalışmalar memantin NMDA reseptöründe iyon kanalı içinde Mg^{+2} 'un bağlandığı bölgeye veya bu bağlanma bölgesinin yakınında bir bölgeye bağlanarak etki ettiğini göstermiştir (57).



Şekil 1. ME'nin kimyasal formülü

Gastrointestinal sistemden tam olarak emilmektedir (58). Doruk plazma konsantrasyonuna oral alımdan 6-8 saat sonra tekrarlayan uygulamalarda ise 21 günde ulaşmaktadır (58). Denekler üzerindeki çalışmalara göre 10-40 mg dozlarında linear farmakokinetik göstermektedir (58).

Normal sinaptik aktivite gerçekleşirken NMDA içerisindeki kanal sadece bir kaç milisaniye açık kalır ve bu durumda memantin kanal içerisine girip bağlanamaz, böylece sinaptik aktivite bozulmadan devam eder. Ancak reseptörün aktivasyon süresinin uzadığı durumlarda (exitotoksisite de olduğu gibi) memantin kanal içine girip bağlanarak etki göstermektedir. Bu özelliğinden dolayı normal sinaptik iletimi ve uzun süreli güçlenmeyi (LTP) olumsuz yönde etkilemez (58).

Memantin, yüksek glutamat konsantrasyonlarında NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonunu inhibe ederek, nöronal kalsiyumun aşırı yüklenmesine karşı korumakta olduğunu ve normal reseptör iletimi fonksiyonlarını düzelttiği gösterilmiştir (59). Striatal lezyon yoğunluğunu ise striatal apoptozisi azaltarak düşürdüğü gösterilmiştir. Ayrıca Bax (özellikle hücre membranlarında bulunan proapoptotik protein) seviyesini azaltırken, Bcl - xl (özellikle mitokondri membranında bulunan antiapoptotik protein) seviyesini arttırdığı bunun yanı sıra kalpain aktivasyonunu ve huntingtinin parçalanmasını inhibe ettiği ve kaspaz aktivitesini de azalttığı saptanmıştır (60). Nedeni bilinmemekle birlikte kalpainlerin

kaspazları azalttığı düşünülmektedir. Kalpain birçok nekrotik ve apoptotik durumlarda aktive olurken, kaspaz-3 sadece nöronal apoptoziste aktive olmaktadır (61).

Memantin, substantia nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronlarda, nöronal hiperpolarizasyonu doza bağımlı olarak K bağımlı ATP kanallarını açarak azaltmaktadır (62). Ayrıca nöroprotektif etkisinin neokortikal ya da striatal nöronlardan çok hipokampal alanlarda etkili olduğu gösterilmiştir (63). Limbik kortekste BDNF'nin seviyelerini attırdığı da gösterilmiştir. Bu da nöroprotektif etkisinden beyindeki BDNF üretimindeki artışın sorumlu olabileceğini düşünülmektedir (64). Memantin, yüksek dozlarda uzun süren potansiyalizasyonu inhibe ederken, daha düşük konsantrasyonlarda NMDA reseptörlerini inhibe edebilmektedir. Nöronal nikotinik asetilkolin reseptörleri, memantinle antagonize olmuştur. Memantin Mg⁺²'den daha uzun diğer NMDA reseptör antagonistlerinden daha kısa blokaj oluşturması fizyolojik fonksiyonları azaltmadan nöroprotektif etki göstermesini sağlar (64).

Nörodejeneratif hastalıklardaki enerji metabolizmasındaki bozukluk, nöronal depolarizasyona ve voltaj bağımlı Mg⁺² 'un NMDA reseptörleri blokajının ortadan kalkmasına neden olmaktadır (65). Mitokondri fonksiyonları üzerinde memantin etkinliği, oksijen tüketiminin artması ve yüksek dozlarda kompleks I aktivitesinin artışı şeklinde gerçekleşmektedir. Daha yüksek dozlarda ise sitokrom oksidaz ve sitrat sentaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Bu da memantin irritan olabileceğini düşündürmüştür. Artan oksijen tüketimi, oksidatif fosforilasyonun azalmasına yol açan memantine ilişkin toksik bir etki olarak ortaya çıkar. İlacın akut ve kronik uygulamaları arasında farklı mitokondriyal değişikliklere yol açtığı saptanmıştır (66).

İskemik ve hipoksik beyin hasarları, travma, epilepsi, alzheimer hastalığı, parkinson hastalığı, HIV ile ilişkili demans, multipl sklerozis, amiyotropik lateral skleroz ve huntington koresi gibi nörodejeneratif hastalıklar farklı mekanizmalarla oluşsa da sonuçta NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılması ile nöron dejenerasyonuna neden olan benzer bir yola girerler. Bu patolojik durumlarda, açık olan NMDA reseptörlerine bağlanıp inaktive edebilme potansiyelinden dolayı memantin iyi bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür. Memantin normal sinaptik aktiviteyi ve

LTP'yi olumsuz yönde etkilememesi, deney hayvanları ile yapılan bazı çalışmalarda ise LTP süresini uzattığının bildirilmesi reseptöre bağlanma ve ayrılma kinetiğinin hızlı olması klinik olarak kullanılabilme potansiyelini artırmaktadır (67-69).

Memantin alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca parkinson hastalığı tedavisinde dopaminerjik etkiyi arttırdığı için yardımcı ilaç olarak kullanılabilir (55, 70).

Plasebo ve ME alan hastalarla yapılmış çalışmalarda sık görülen yan etkiler sırasıyla halüsinasyon, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, yorgunluk, nadir görülen yan etkiler ise anksiyete, hipertoni, kusma, sistit ve libido artışıdır (71-73).

1.4. TUNEL Yöntemi

Apoptozisin belirlenmesinde kullanılan histokimyasal yöntemlerden birisidir. DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağlar. Parafin bloklar, donmuş kesitler, kültürü yapılmış solüsyon halindeki veya "plate"lere ekilmiş, ya da lameller üzerinde büyütülmüş hücrelerde apoptozisin varlığı bu metodla saptanabilir (74).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafınca deneysel çalışmamızın etik onayı alındıktan sonra Fırat Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen herbirinde rastgele seçilmiş 7 rat olan üç deney grubu oluşturuldu;

Grup 1 (K): İskemi yapılmayan kontrol grubu (N=7)

Grup 2 (İK): 5 gün yaşatılan iskemi-reperfüzyon kontrol grubu (N=7)

Grup 3 (İM):5 gün yaşatılan iskemi-reperfüzyon ilaç grubu (N=7)

Kontrol grubundaki sağlıklı ratlara sadece deri altı kesi yapılarak 5. gün sonunda sakrifiye edildi. Diğer iki gruba ise iskemi oluşturmak ve sakrifiye etmek için aynı cerrahi prosedürler uygulandı. Daha önceki çalışmalar göz önünde tutularak ilaç gruplarına memantin 10mg/kg/gün intraperitoneal yolla, oluşturulan travmanın 30. dakikasında ve takiben her gün aynı saatte, günde bir kez, 5 gün boyunca verildi (75).

2.1. Gecici Fokal Serebral İskemi Modeli

200-220 gr ağırlıktaki 21 adet erkek Wistar cinsi albino ratlar, deney gününe kadar sıcaklığı 21°C olan bir odada ve gün ışığı 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık kontrollü olarak, 4 tanesi bir kafeste olacak şekilde, su ve yem alımları serbest bırakılarak tutuldular.

Hayvanlarda genel anestezi intramuskuler yolla 10mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul/Türkiye) ve 50mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, İstanbul/Türkiye) ile sağlandı. Anestezi derinliği her 15 dakikada bir kuyruktan ağrı verilerek değerlendirildi. Ratların vücut sıcaklığı rectal termometre ile ölçülerek 37°C civarında tutuldu. Tüm cerrahi uygulamalar mikroskop (Opmi 99, Carl Zeiss, Almanya) altında gerçekleştirildi.

İkinci ve 3. gruptaki ratlar supin pozisyonda operasyon masasına sabitlendi ve boyun orta hattı traş edildi. Operasyon bölgesi dezenfekte edildikten sonra, orta hat insizyonu yapıldı. Yüzeysel mikrodisseksiyon yapıldıktan sonra derin mikrodisseksiyon ile sağ kommon karotis artere doğru ilerlendi. Trakea görülüp, paratrakeal kaslar disseke edilerek kommon karotis artere ulaşıldı. Karotis bifurkasyonun 1 cm ile 3 cm proksimalden, kommon karotis arteri üzerine proksimal

ve distal kontrolü sağlamak amacıyla iki adet Yaşargil aneurizma klipi yerleştirildi. 10 dk. boyunca klipler kapalı tutuldu. Birinci gruptaki ratlara ise sadece deri altı kesi yapıldı arter ligasyonu yapılmadı. Tüm ratların açılan kesileri 10 dk. sonra sütürlendi. Birinci gruptaki ratlara herhangi bir işlem uygulanmadı. İkinci gruptaki ratlara klipler açıldıktan 30 dk. sonrasında ve 5 gün boyunca %0.9 salin 10 mg/kg intraperitoneal uygulandı. Üçüncü gruptaki ratlara ise klipler açıldıktan 30 dk. sonrasında ve 5 gün boyunca 10 mg/kg i.p. memantin uygulandı. Tüm ratlara 5. gün sonunda ketamin hidroklorür 100 mg/kg ve 10 xylazine mg/kg intraperitoneal verildikten sonra dekapite edildi ve beyin dokuları alındı.

2.2. Biyokimyasal Çalışma

2.2.1. Total Antioksidan Status

Total antioksidan status (TAS) ölçümü Özcan Erel tarafından tanımlanan total antioksidan aktivite metodu kullanılarak yapıldı (76). Ölçümün sonuçları $\mu\text{mol Trolox equivalent/l}$ olarak birimlendirilmiştir.

2.2.2. Total Oksidan Status

Total oksidan status (TOS) ölçümü Özcan Erel tarafından tanımlanan yöntemle yapıldı (77). Ölçümün sonuçları $\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ olarak birimlendirilmiştir.

2.2.3. Oksidatif Stres İndeksi

Oksidatif Stres İndeksi (OSI) değeri TAS ve TOS değerlerinin % oranı olarak kabul edildi. Öncelikle TAK değerleri mmol/L ye çevrildi. OSI değeri Formula yöntemine göre hesaplandı (10). $\text{OSI (Arbitrary Unit)} = \text{TOS (mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L)} / \text{TAK (mmol Trolox Equiv./L)}$.

2.3. TUNEL Metodu

Parafin bloklardan 5 μm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon, cat no: S7101, USA) kullanılarak apoptoza giden hücreler belirlendi. Boyama metodu aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1. TUNEL boyama prosedürü

İşlem	Süre
1 60°C etüv	Bir gece
2 Xylol	3X15 dakika
3 %100, %96, %80, %70 etil alkol	3'er dakika
4 PBS	5 dakika
5 Kesitlerin çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizilir.
6 1:500 dilüsyondaki Protinaz K solüsyonu	20 dakika
7 PBS	3X5 dakika
8 Endojen peroksit blokajı (% 3 H ₂ O ₂)	3 dakika
9 PBS	3X5 dakika
10 Equilibration tampon solüsyonu	10 dakika
11 Çalışma solüsyonu (%70 µl Reaction Buffer + %30 TdT Enzyme) 37°C'de	60 dakika
12 Stop/Wash Buffer (2ml) +Distile su (68ml) Oda sıcaklığında	10 dakika
13 Anti-Digoxigenin-Peroxidase	30 dakika
14 PBS	3X5 dakika
15 DAB Dilution Buffer + DAB Substrate	5-10 dakika
16 PBS	3X5 dakika
17 Distile su	5 dakika
18 Harris hematoksilen	1 dakika
19 Distile su	5 dakika
20 %80, %96 ve %100 etil alkol	1'er dakika
21 Xylol	2X5 dakika
22 Kapatma medyumu kullanılarak lamel ile kapatma.

Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus BH-2) incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde Harris hematoksilen ile maviye boyanmış çekirdekler normal, kahverengi nükleer boyanma gösteren hücreler apopitotik olarak değerlendirildi.

TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde boyanmanın yaygınlığı esas alındı. TUNEL boyamanın yaygınlığı 0'dan +3'e kadar sayı ile semi-kantitatif olarak skorlandı (Tablo 2).

Tablo 2. TUNEL boyanma yaygınlığının derecesi

Derece	Anlamı
0	Yok
+1	Az
+2	Orta
+3	Şiddetli

2.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler ortalama \pm standart hata olarak belirlendi. Elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri student t ve ANOVA testi ile belirlendi. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

3. BULGULAR

3.1. Biyokimyasal Bulgular

3.1.1. TAS, TOS VE OSI değerleri

Beyin dokularında TAS ve TOS miktarları ve OSI nin değerlendirilmesi için yapılan biyokimyasal çalışmada; gruplar arasında TAS için herhangi anlamlılık yoktu. TOS ve OSI de ise Grup I ile kıyaslandığında Grup II’de anlamlı bir artış vardı ($p<0.05$). Grup III’de ise TOS değerleri açısından Grup II ile kıyaslandığında anlamlı bir azalma vardı ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Beyin dokularındaki TAS, TOS ve OSI değerleri

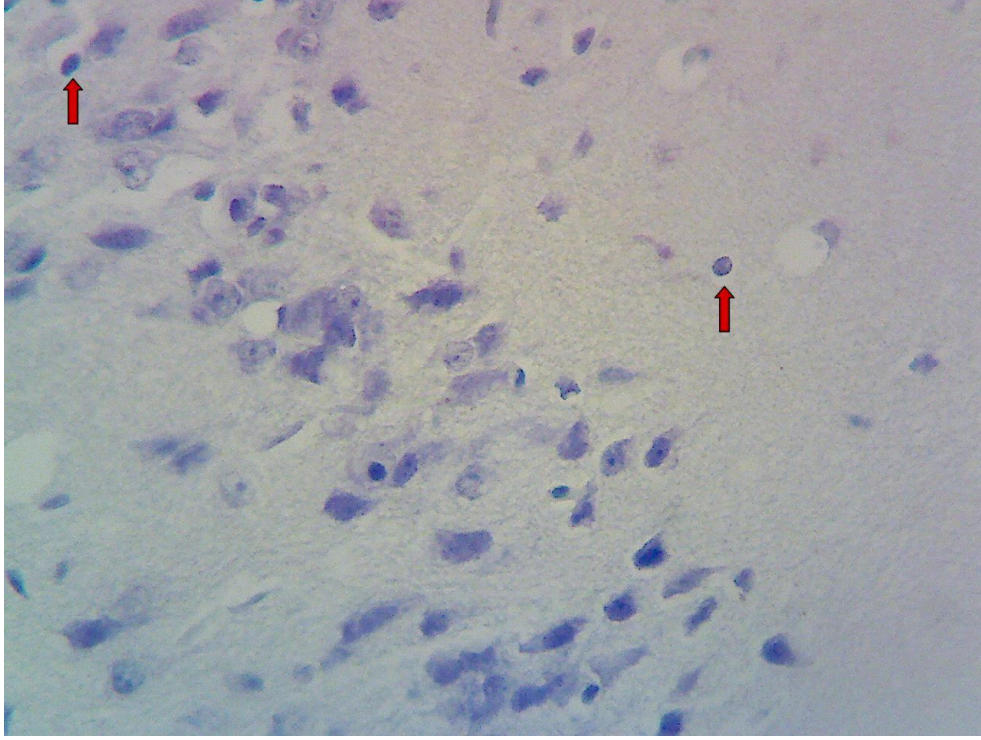
	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)
TAS ($\mu\text{mol Trolox Equivalent/l}$)	0,39 \pm 0,03	0,48 \pm 0,03	0,45 \pm 0,03
TOS (mmol H ₂ O ₂ Equivalent/l)	1,75 \pm 0,07	4,08 \pm 0,21 ^a	2,64 \pm 0,08 ^b
OSI (Arbitrary Unit)	4,55 \pm 0,35	8,59 \pm 0,56 ^a	6,02 \pm 0,38 ^b

^a Kontrol grubuna (Grup I) gre karşılaştırıldığında, ($p<0.05$).

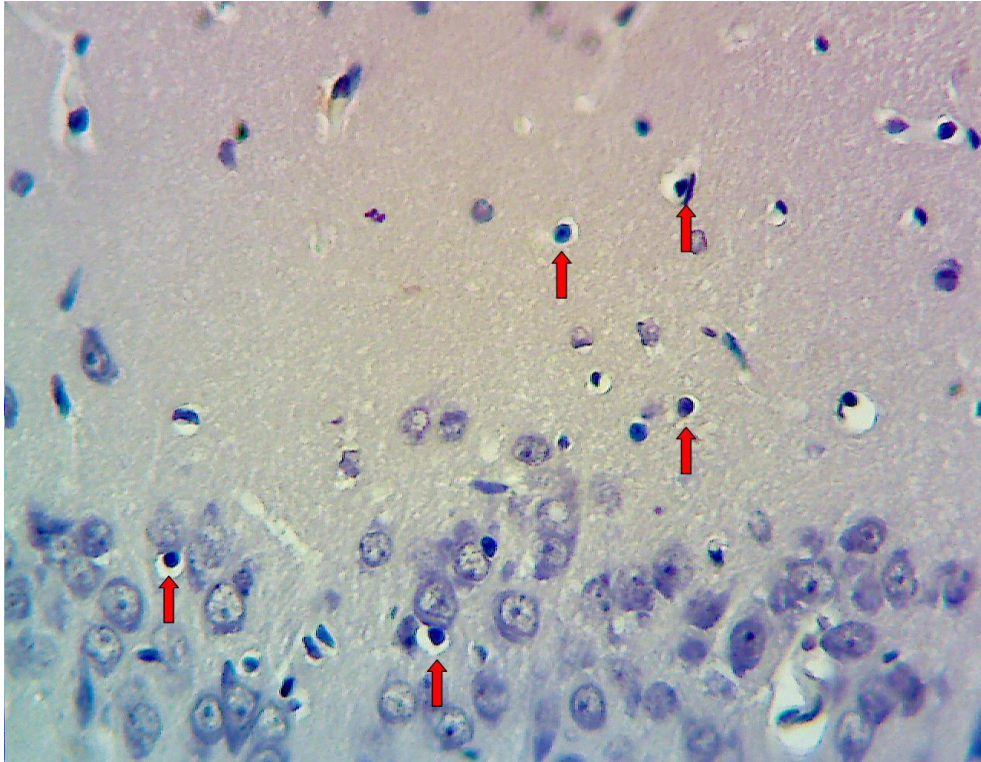
^b İskemi grubuna (Grup II) göre karşılaştırıldığında, ($p<0.05$).

3.2. TUNEL Bulgular

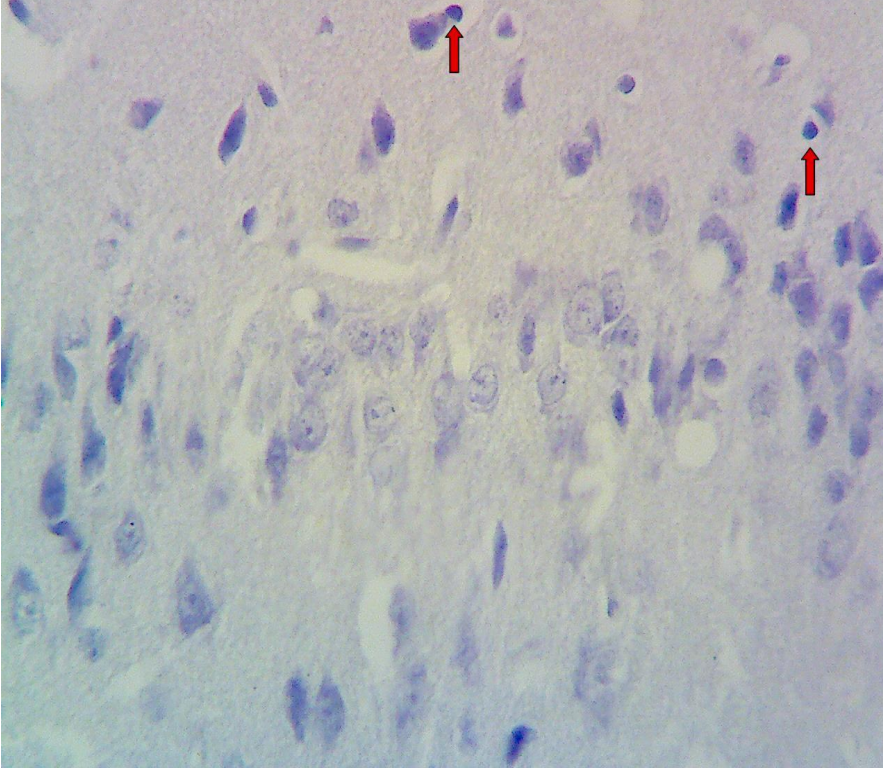
Apopitotik hücrelerin belirlenmesi için yapılan TUNEL boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi yapıldı. TUNEL pozitifliği kontrol grubunda +1 yaygınlığında gözlendi (şekil 1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İskemi grubunda belirgin bir artış vardı ve +2 yoğunluğunda olduğu görüldü (şekil 2). Memantin verilen tedavi grubunda ise İskemi grubuna göre belirgin azaldığı, kontrol grubuna yakın olduğu izlendi ve +1 olarak değerlendirildi (şekil 3). Pozitif kontrol için meme dokusu (şekil 4) kullanıldı. Negatif kontrolde TUNEL pozitifliği saptanmadı (şekil 5).



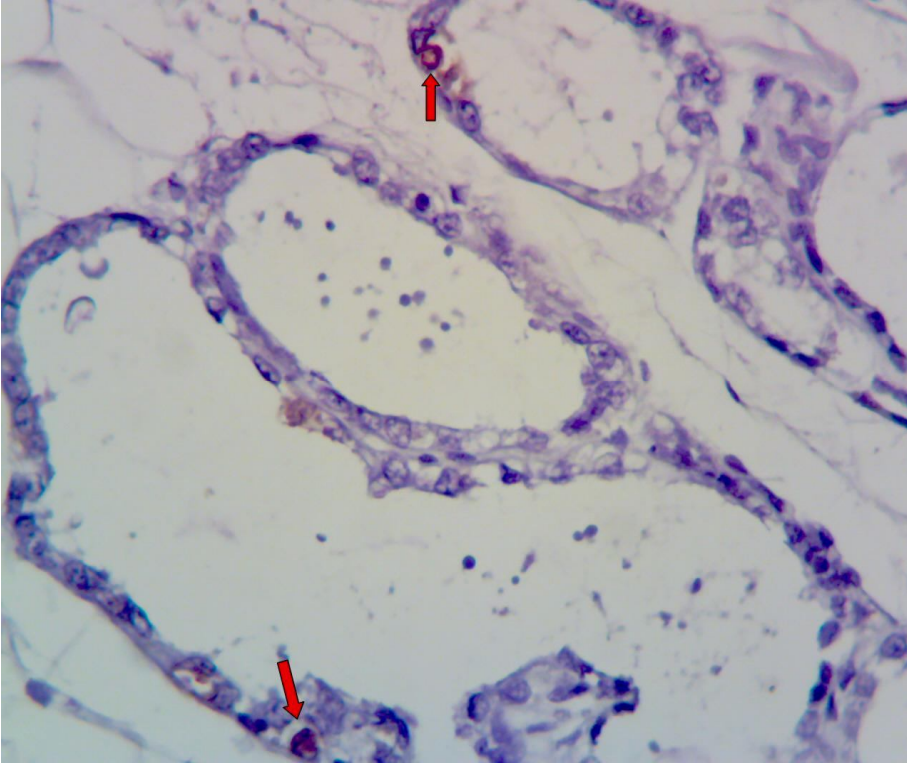
Şekil 2. Kontrol grubunda beyin korteksinde TUNEL pozitif hücre (→) X200.



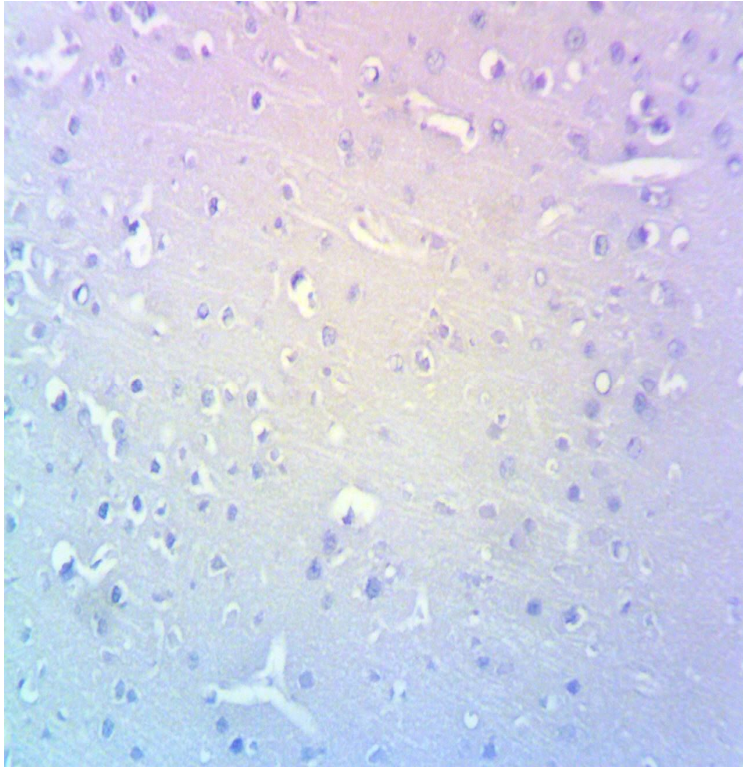
Şekil 3. İskemi grubunda beyin korteksinde artmış TUNEL pozitif hücreler (→) X200.



Şekil 4. İskemi + memantin grubunda beyin korteksinde TUNEL pozitif hücreler (→) X200.



Şekil 5. TUNEL pozitif kontrol. Meme Dokusu (→) X200.



Şekil 6. TUNEL negatif kontrol (→) X200.

4. TARTIŞMA

İskemik inme günümüzde yüksek mortalite ve morbidite nedeni ile önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. İnme sonrası yaşayanların yarısından fazlası günlük aktivitelerinde başkasına bağımlı hale geldiğinden, erişkinlerde uzun dönem nörolojik sakatlığın en sık nedenidir (78). İnmeden dolayı her yıl 666 milyon kişi ölmektedir. Bu oran inmeyi batı toplumlarında iskemik kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır (79, 80).

Serebral iskemi beyin kan akımında azalma ile enerji açığının tetiklediği moleküler olayları başlatmaktadır. Glukoz metabolizmasında değişiklikler oluşur ATP ve fosfokreatin gibi enerji metabolitlerinin düzeyi azalar, laktat düzeyleri ise artar. Bunun sonucunda metabolik dengesizlik meydana gelir. ATP deki azalma membran depolarizasyonuna ve geçirgenliğinde bozulmaya yol açarak hücre içinde sodyum, kalsiyum, klor, hücre dışında ise potasyum seviyelerinde artmaya neden olur. Böylece hücre dışına glutamat, glisin ve GABA salınır (81, 82). Glutamat, NMDA kanallarını aktive ederek hücre içi kalsiyum artışına neden olur. Hücre içi kalsiyum birikimi de NO oluşumuna neden olan NOS yolunun aktivasyonu ile serbest radikal oluşumunu uyarır NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu da apoptozise giden olayları başlatmaya katkıda bulunur (83-85).

Penumbra bölgesinde bulunan hücreler saatlerce canlı kalabilmektedir. Tekrar yeterli perfüzyon sağlanamazsa buradaki hücrelerde ölüme gitmektedir. Apoptozis ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde bu alanın iskemiden kurtarılabilir hedef bölge olduğu ortaya konmuştur (86, 87). Deneysel çalışmalarda birçok ilaçla bu apoptotik süreci azaltılmak veya yavaşlatmak, reperfüzyonla da bir kısım fonksiyonların tekrar kazanılması hedeflenmiştir. Çeşitli ilaçlarla reperfüzyonun bazı fonksiyonları düzeltilmesine rağmen, tam tersine serbest oksijen radikallerinin oluşup hasarın ilerlemesine de neden olabilmektedir (88).

İskemik hasarın önlenmesi amacıyla, farklı mekanizmalarla etki gösteren birçok ilaç veya cerrahi yöntem geçmişte denenmiş ve günümüzde de denenmektedir. Denenen birçok ilaç, bu fizyopatolojik mekanizmaların biri veya birkaçı üzerinden etkili olmakta, çok karmaşık ve multifaktöryel olan bu olaylar zincirini tam manasıyla çözememekte, kısmi fayda oluşturmaktadır (86).

Anti-inflamatuar, anti-eksitotoksik, antioksidan ve/veya anti-apoptotik olan, SSS'ne rahatça geçebilen ve yan etkisi tolere edilebilir olan maddeler ideal noron koruyucu olarak kabul edilebilir. Ayrıca iskemi oluşumundan 4-6 saat geçtikten sonra bile kullanıldığında etkisi olabilmeli, diğer noron koruyucu maddelerle de olumsuz etkileşimi olmamalıdır. Henüz bu şartları karşılayan ideal madde veya yöntem bulunamamıştır.

Glutamat reseptör antagonistleriyle, kalsiyum kanal blokörleriyle, serbest oksijen radikallerini yok edici ajanlarla, sitikolinle, hipotermiyle ve bazen de bunların kombinasyonlarıyla yapılan birçok çalışma ile noron koruyucu olumlu sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (88-94).

Memantin orta ve şiddetli alzheimer hastalığının tedavisinde NMDA antagonisti olarak kullanılmaktadır. NMDA reseptörlerini non-kompetitif olarak bloke ederek yükselmiş glutamat düzeylerinin neden olduğu intraselüler kalsiyum birikimini azaltarak tedavide etkili olur (70). Alzheimer hastalığının tedavisi dışında başka kullanım alanları da vardır. Parkinson hastalığı tedavisinde dopaminerjik etkiyi arttırdığı için yardımcı ilaç olarak kullanılır. Ayrıca serebral iskemi modellerinde iskemik hasar üzerine ekileri araştırılmaya başlanmıştır.

Biz bu çalışmamızda iskemi reperfüzyon modeli oluşturulan ratlarda memantinın merkezi sinir sisteminde koruyucu etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda, ilk olarak tüm gruplara ait beyin dokularında TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakılmıştır. Tüm gruplarda TAS değerlerinde bir değişiklik görülmezken TOS düzeylerinde ve OSİ de anlamlı değişiklikler bulunmuştur. İskemi oluşturulan ratların beyin dokularında TOS düzeyleri kontrole kıyaslandığında anlamlı şekilde artmıştı. Memantin grubunda ise değerler kontrole yakındı. OSİ ise iskemik kontrol grubunda artarken memantin grubunda kontrole yakındı. Ayrıca ratların beyin korteksinde apoptotik hücrelerin tespit edilmesinde kullanılan TUNEL boyamasının sonucunda iskemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda TUNEL pozitif hücrelerde kontrole göre belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Memantin verilen tedavi grubumuzda ise iskemik kontrol gruba göre anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür.

Anoksik hipoksik nöronal kültür çalışmalarında sinaptik aralığa salınan EAA'lerin nörotoksik seviyelere ulaştığı saptanmıştır. Bu hasar hem kompetitif hem

de nonkompetitif NMDA antagonistleri ile azaltılabilmektedir (95, 96). Global iskemi modelleri üzerine NMDA antagonistleri ile yapılan çalışmalar genellikle cesaret kırıcıdır. Fakat fokal iskemide umut verici sonuçlar elde edilmiştir (97). Fokal iskeminin fizyopatogenezi global iskemiden tamamen farklıdır. Burada infarktlı dokunun bulunduğu merkez, çevresinde ise tam olarak hasarlanmamış penumbra bölümü mevcuttur. Merkezde kan akımı sıfır iken, çevrede değişik dereceldedir ve bu bölge tedavideki esas hedefi oluşturur.

Fokal serebral iskemi modellerinde NMDA antagonistleri ile iskemik hasar alanını yaklaşık %50 azaltmak mümkün olmuştur. Koruma korteksde maksimum, striatumda ise minimaldir. Bu durum korteksde striatumdan daha fazla NMDA reseptörü olması veya striatumdaki hasarın korteksden daha yoğun olması ile açıklanabilir. Özellikle NMDA reseptör antagonistlerinin altın standardı haline gelen yüksek affiniteli non-kompetitif EAA antagonisti dizocilpin (MK-801) ile çok yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Dizocilpin ile sıçanlarda orta serebral arter tıkanmasının hemen öncesi uygulandığı zaman iskemik alan volümü yaklaşık %76 oranında küçülmüştür. Kan beyin bariyer geçirgenliğini ve iskemik ödemi azaltmıştır (98).

Görgülü ve ark. (99) yaptıkları çalışmada sıçanlarda lümen içi iplik yöntemi ile fokal serebral iskemi oluşturulmuş ve iskeminin 15. dakikasında memantin (10 mg/kg, i.p.) ve dizocilpine (1 mg/kg, i.p.) uygulanmıştır. Üç saatlik iskemi periyodu sonrası ipek geri çekilerek reperfüzyon sağlanmıştır. Memantin, etkileri dizocilpin'den az olmakla beraber penumbra alanında iskemik ödemi ve kan beyin bariyeri geçirgenliğini azaltmıştır. İnfarkt volümü de dizocilpine ile % 55, memantin ile % 63 oranında küçülmüştür.

Aluclu ve ark. (100) ratlarda oluşturdukları orta serebral arter oklüzyon ve reperfüzyon modelinde memantin (30 mg/kg) uygulanan ratların kontrol grubuna göre beyin beyin sapı ve beyinciklerindeki iskemi alanlarının daha az olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda literatürdeki çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Lorrio ve ark. (101) gerbillerde oluşturdukları serebral iskemi reperfüzyon modelinde ise galantamin, memantin ve iki ilacın kombinasyon tedavilerinin etkilerini değerlendirmişlerdir. TUNEL metoduna göre apoptotizisi değerlendirdiklerinde memantin, galantamin ve kombinasyon gruplarında

apoptozisi azalttıklarını görmüşlerdir. Fakat memantinin spasyal hafıza üzerine galantamine göre etkisinin daha az olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca kombinasyon tedavisinin galantaminin etkisinin tek uygulanmasına göre daha az olduğunu vurgulamışlardır (101).

Bu çalışmada iskemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda beyinde korteks ve hipokampüste hücrel hasar oluşmakta ve iskemi sonucu oksidatif hasar ile lipid peroksidasyonu arttırmaktadır. İskeminin oluşturduğu oksidatif hasarı engellemek için verilen memantin lipid peroksidasyonunu azalttığı ve hücreleri yapısal olarak apoptozise karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar serebral iskemide memantin nöroprotektif bir ajan olduğunu gösterse de klinik çalışmalarla bu etkinin değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Oğul E. Beyin Damar Hastalıkları. Klinik Nöroloji. 1. Baskı, İstanbul: Motif Basım, 2002: 1-28.
- 2- Bielewicz J, Kurzepa J, Łagowska-Lenard M, Bartosik-Psujek H. The novel views on the patomechanism of ischemic stroke. *Wiad Lek* 2010; 63: 213-220.
- 3- Morris DC, Chopp M, Zhang L, Lu M, Zhang ZG. Thymosin beta4 improves functional neurological outcome in a rat model of embolic stroke. *Neuroscience* 2010; 169: 674-82.
- 4- Back T, Otto D, Kittner D, Schöler OG, Hennerici MG, Mennel HD. Failure to improve the effect of thrombolysis by memantine in a rat embolic stroke model. *Neurol Res* 2007; 29: 264-269.
5. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease. 6 th Ed, Mc Graw Hill Co, 1997: 777-873.
6. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi Yayınları, 1993: 440-446.
7. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. Balkan S (editör). Serebrovasköler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 39-56.
8. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye’de beyin damar hastalıkları için majör risk faktörleri. Türk çok merkezli stroke çalışması. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2000; 6: 31-35.
9. Kutluk K. İskemik İnme. 1. Baskı, İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1-4.
10. Balkan S. Serebrovasköler Hastalıklar. 1. Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2002: 3-31.
11. Bonita R, Steward A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 1990; 21: 989-992.
12. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987; 2: 1196-201.

13. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. Third Ed, Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-66.
14. Jerrard-Dunne P, Cloud G, Hassan A, Markus HS. Evaluating the genetic component of ischemic stroke subtypes. A family history study. Stroke 2003; 34: 1364–1369.
15. Collins R, Peto R, Macmahon S, Herbert P, Fiebach N, Eberlein K. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827 –38.
16. Rowland LP. Vascular Diseases. Merritt's Neurology. Tenth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 217-56.
17. Kutluk K. İskemik İnme, İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 37-38.
18. Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: a randomized trial. Stroke 1983; 14: 668-676.
19. Kittner SJ, Sharkness CM, Price TR, Plotnick GD, Dambrosia JM, Wolf PA, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINCDS Stroke Data Bank: historical features. Neurology 1990; 40: 281-84.
20. Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlow JM. A practical guide to management. Stroke 2001; 724-27
21. Zuber M, Mass JL. Epidemiologie des accidents vasculaires cerebreaux. Rev Neurol 1992; 148: 245-255
22. Kumral E, Kumral K. İnme risk faktorleri. Noropsikiyatri Arşivi 1985; 28: 55-58.
23. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, Meyers PM, Lempert TE, Dowd CF, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique, and current status. Radiology 2000; 217: 26–41.
24. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998; 338: 1042-50.
25. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. Neurology 2002; 59: 1541-6.

26. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
27. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient attack: the Framingham study. *Stroke* 2001; 32: 2575-2579.
28. Victor M, Ropper AH. Cerebrovascular Diseases. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. Seventh Edition, Newyork: McGraw-Hill, 2001: 821-924.
29. Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med* 2005; 39: 51-70.
30. Frizzell JP. Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *AACN Clin Issues* 2005; 16: 421-40.
31. Fieschi C, Di Piero V, Lenzi GL, Pantano P, Giubilei F, Buttinelli C, et al. Pathophysiology of ischemic brain disease. *Stroke* 1990; 21: 9-11.
32. Özdemir G. Serebrovasküler hastalıklardan stroka yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 1-14.
33. Bramlett HM, Dietrich WD. Pathophysiology of cerebral ischemia and brain trauma: similarities and differences. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004; 24: 133-150.
34. Yemişçi M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 22-30.
35. Kumral E. Akut İskemik İnme. İstanbul: Akal Ofset, 2001: 1-68.
36. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 2008; 55: 310-318.
37. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 39: 55-73.
38. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40,

39. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
40. Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207: 3221-3231.
41. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526.
42. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biler J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute stroke treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
43. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Balkan S (editör). *Serebrovasküler Hastalıklar*. 2. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005; 57-71.
44. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology* 2003; 2: 177-188.
45. Gilroy J. *Cerebrovascular Disease. Basic Neurology. Third Edition*, New York: McGraw-Hill, 2000: 225-277.
46. Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and glutamate. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 633-648.
47. Görgülü A, Kırıs T, Eksitator aminoasitler ve eksitotoksisite. *Türk Nörosirürji Dergisi* 2005; 15: 33-38.
48. Hara MR, Snyder SH. Cell Signaling and neuronal death. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2006; 47: 117-141.
49. Osterholm JL, Frazer GD: Pathophysiologic consequences of brain ischemia. Wilkins RH, Rengachary SS (editör). *Neurosurgery*. 2. Baskı, McGraw-Hill, 1996: 2033-2037.
50. Choi DW. Calcium mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *TINS* 1988; 11: 465-469.

51. Siesjö BK. Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit C Med* 1988; 16: 954-963.
52. Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988; 1: 623-634.
53. Farooqui AA, Horrocks LA. Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res Rev* 1991; 16: 171-91.
54. McMillan M, Pritchard GA, Miller LG. Characterisation of Ca⁺² mobilizing excitatory amino acid receptors in cultured chick cortical cells. *Eur J Pharmacol* 1990; 189: 253-266.
55. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantin is a clinically well tolerated N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. *Neuro Pharmacology* 1999; 38: 735–67.
56. Chen HS, Lipton SA. Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells: uncompetitive antagonism. *J Physiol* 1997; 15499: 27-46.
57. Parsons CG, Gruner R, Rozental J, Millar J, Lodge D. Patch clamp studies on the kinetics and selectivity of N-methyl-D-aspartate receptor antagonism by memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantan). *Neuropharmacology* 1993; 32: 1337-1350.
58. Kornhuber J, Quack G. Cerebrospinal fluid and serum concentrations of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist memantine in man. *Neurosci Lett* 1995; 195: 137-39.
59. Chen HSV, Pellegrini JW, Aggarwal SK, Lei SZ, Warach S, Jensen FE, et al. Open-channel block of N-methyl-D-aspartate(NMDA) responses by memantin: therapeutic advantage against NMDA receptor-mediated neurotoxicity. *The J Neurosci* 1992; 12: 4427–36.
60. Lee ST, Chu K, Park JE, Kang L, Ko S-Y, Jung KH, Kim M, et al. Memantine reduces striatal cell death with decreasing calpain level in 3- nitropropionic model of Huntington's disease. *Brain Research* 2006; 1118: 199–207.
61. Gafni J, Ellerby LM. Calpain activation in Huntington's disease. *The J Neurosci* 2002; 22: 4842–49.

62. Giustizieri M, Cucchiaroni ML, Guatteo E, Bernardi G, Mercuri NB, Berretta N, et al. Memantine Inhibits ATP-Dependent K⁺ conductances in Dopamine Neurons of the Rat Substantia Nigra Pars Compacta. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 721–729.
63. Rammes G, Danysz W, Parson CG. Pharmacodynamics of Memantine: an update. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 55–78.
64. Chen H-SV, Wang OYF, Rayudu QPV, Edgecomb P, Neill JC, Segal MM, et al. Neuroprotective concentrations of the n-methyl-d-aspartate open-channel blocker memantine are effective without cytoplasmic vacuolation following post-ischemic administration and do not block maze learning or long-term potentiation. *Neuroscience* 1998; 86: 1121-32.
65. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Ann Neurol* 2005; 58: 495.
66. McAllister J, Ghosh S, Berry D, Park M, Sadeghi S, Wang KX, et al. Effects of memantine on mitochondrial function. *Biochemical Pharmacology* 2008; 75: 956-964.
67. Barnes CA, Danysz W, Parsons CG. Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur J Neuro* 1996; 8: 565-571.
68. Zajackowski W, Quack G, Danysz W. Infusion of (+) MK-801 and memantine contrasting effects on radial maze learning in rats with entorhinal cortex lesion. *Eur J Pharmacol* 1996; 5: 239-246.
69. Winblad B, Mobius HJ, Stoffler A. Glutamate receptors as a target for Alzheimer's disease are clinical results supporting the hope? *J Neural Transm Suppl* 2002; 62: 217-225.
70. Sonkusare SK, Kaul CL, Ramaro P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: memantine, a new hope. *Pharmacological Research* 2005, 51: 1-17.
71. Jarvis B, Figgitt DP. Memantine. *Drugs Aging* 2003; 20: 465-76.

72. Rx list the internet drug index, <http://www.rxlist.com/cgi/generic3/namenda-cp.htm>. Erişim: 04.01.2006.
73. Advers of memantine. <http://www.medscape.com/druginfo/monograph>. Erişim: 04.01.2006.
74. Ulukaya E. Apoptozis Ders Notları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 2003; 15-26.
75. Back T, Otto D, Kittner D, Schüler OG, Hennerici MG, Mennel HD. Failure to improve the effect of thrombolysis by memantine in a rat embolic stroke model. *Neurol Res* 2007; 29: 264-9.
76. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112–119.
77. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103–1111.
78. Wolfe CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000; 56: 275-86.
79. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bull World Health Organ* 1999; 54: 541-553.
80. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999; 56: 748-754.
81. Castellanos M, Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 7-15
82. Chan PH. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 2–14.
83. Faden AI, Lemke M, Simon RP. N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats. Behavioral, anatomic and neurochemical studies. *J Neurotrauma* 1988; 5: 33-45.
84. Faden AI, Simon RP. A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 1988; 23: 623- 626.

85. Faden AI, Ellison JA, Noble LJ. Effects of competitive and non-competitive NMDA receptor antagonists in spinal cord injury. *Eur J Pharmacol* 1990; 175: 165-174.
86. Şahin S. Gecici fokal serebral iskemi uygulanan sıcanlarda, sitikolin ve hipoterminin noronal apoptozisdeki noron koruyucu etkileri. Uzmanlık Tezi, Bursa: Uludağ Üniversitesi, Nöroloji Bölümü, 2008.
87. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra-revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18: 621-38.
88. Cho S, Park EM, Febbraio M, Anrather J, Park L, Racchumi G, et al. The class B scavenger receptor CD36 mediates free radical production and tissue injury in cerebral ischemia. *J Neurosci* 2005; 25: 2504-2512.
89. LeBlanc MH, Li XQ, Huang M, Patel DM, Smith EE. AMPA antagonist LY293558 does not affect the severity of hypoxic-ischemic injury in newborn pigs. *Stroke* 1995; 26: 1908-1914.
90. Childs AM, Evans RH, Watkins JC. The pharmacological selectivity of three NMDA antagonists. *Eur J Pharmacol* 1988; 145: 81-86.
91. Franke CL, Palm R, Dalby M, Schoonderwaldt HC, Hantson L, Eriksson B, et al. Flunarizine in stroke treatment (FIST): a double-blind, placebocontrolled trial in Scandinavia and the Netherlands. *Acta Neurol Scand* 1996; 93(1): 56-60.
92. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDPcholine)' in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res* 2005; 30: 15-23.
93. Maier CM, Ahern K, 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.
94. Alkan T, Kahveci N, Buyukuysal L, Korfali E, Ozluk K. Neuroprotective effects of MK 801 and hypothermia used alone and in combination in hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Arch Physiol Biochem* 2001; 109: 135-144.

95. Boast CA, Gerhardt SC, Pastor G, Lehmann J, Etienne PE, Liebman JM. The N-methyl-D-aspartate antagonists CGS 19755 and CPP reduce ischemic brain damage in gerbils. *Brain Res* 1988; 442: 345-348.
96. Happel RD, Smith KP, Banik NL. Ca⁺⁺ accumulation in experimental spinal cord trauma. *Brain Res* 1981; 211: 476-479.
97. Gill R, Foster AC, Woodruff GN. Systemic administration of MK-801 protects against ischemia-induced hippocampal neurodegeneration in gerbil. *J Neurosci* 1987; 7: 3343-3349.
98. Yang G, Chan PK, Chen SF, Babuna OA, Simon RP, Weinstein PR. Reduction of vasogenic edema and infarction by MK-801 in rats after temporary focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 1994; 34: 339-345.
99. Görgülü A, Kiriş T, Çobanoğlu S, Ünal F, İzgi N, Yanık B, Kucuk M. Reduction of edema and infarction by Memantine and MK-801 after focal cerebral ischemia and reperfusion in rat. *Acta Neurochir* 2000; 142: 1287-92.
100. Aluclu MU, Arslan S, Acar A, Guzel A, Bahceci S, Yaldiz M. Evaluation of effects of memantine on cerebral ischemia in rats. *Neurosciences (Riyadh)* 2008; 13: 113-116.
101. Lorrio S, Negredo P, Roda JM, García AG, López MG. Effects of memantine and galantamine given separately or in association, on memory and hippocampal neuronal loss after transient global cerebral ischemia in gerbils. *Brain Res* 2009; 1254: 128-137.

6. ÖZGEÇMİŞ

12.07.1982 tarihinde Kahramanmaraş'ta doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kahramanmaraş'ta tamamladım. 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2006-2008 yılları arasında yaklaşık 1.5 yıl süreyle Bingöl ili Merkez Uydukent Sağlık ocağı tabipliği görevinde bulundum. 2008 yılı Eylül dönemi TUS sınavında başarılı olarak, 18 Ocak 2008 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim.