

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

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

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Oktay KAPAN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. 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.

Prof. Dr. M. Said BERİLGİN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

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 Prof. Dr. M. Said BERİLGİN'e;

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında büyük katkıları olan Dr. Tuncay KULOĞLU'na ve özellikle tezimin başından sonuna her aşamasında beraber olduğum Dr. Hasan Hüseyin ÖZDEMİR'e

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

Burada olmamı tamamen kendilerine borçlu olduğum annem ve babama, gösterdikleri anlayış ve sabır ile bana destek olan sevgili eşim Seher'e biricik oğlum Baturalp ve kızım Neva'ya bana verdikleri güçten dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

İnme (stroke) tüm dünyada koroner kalp hastalığı ve kanserlerin ardından üçüncü sırada gelen ölüm nedenidir. İskemik inme ise inmelerin en sık görülen tipidir. İskemik inme; serebral kan akımının azalmasına sekonder olarak biyokimyasal ve immünolojik birçok reaksiyonun gerçekleştiği bir süreçtir. 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. Serebral iskemide hücre ölümüne uzanan olayları başlatan birçok faktör bulunmaktadır. Örneğin hücre içi kalsiyum artışı ve serbest radikallerin artışı, fosfalipazlar, proteazlar ve endonükleazlar gibi enzimlerin aktivasyonu apoptoza yol açan uyarılardandır. En önemli faktörlerin başında hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki aşırı artış gelmektedir. N-metilD-aspartat (NMDA) reseptörlerdeki iyon kanalları Ca^{+2} 'nın hücreye girişini artırarak hücre ölümüne neden olmaktadır. Bu durum spesifik gen transkripsiyonları ve protein sentezine neden olur. Bu yolun etkilerini azaltmak için birçok ajanla deneysel çalışmalar yapılmıştır. Örnek olarak askorbik asit, alfa tokoferol, N-asetilsistein verilebilir.

Klopidogrel, trombosit P2Y₁₂ reseptörlerinde ADP'nin etkisini inhibe ederek trombosit agregasyonunu bozan, kanama zamanını uzatan ve kan viskozitesini azaltan bir ön ilaçtır. Bununla beraber trombositlerin inflamatuvar özelliklerinin ortaya konması ve antitrombositler tedavinin inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkileri araştırma sebebi olmuştur. Bu çalışmada; iskemi-reperfüzyon oluşturulan ratlara işlem öncesi ve sonrasında 5 gün süre ile düzenli olarak klopidogrel molekülü uygulandı. Dekapite edilen ratların beyin dokularına histopatolojik incelemeler yapıldı, serumlarında ise oksidan ve antioksidan düzeyleri belirlendi. Klopidogrel uygulanan ratların antioksidan düzeylerinin ve histopatolojik incelemelerinin kontrol grubuna göre sonuçlarının daha anlamlı olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak bu çalışma ile klopidogrel'in iskemik inmenin etkilerini azaltmada etkili olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: İskemik inme, Klopidogrel, Rat

ABSTRACT

EXAMINATION OF THE PROTECTIVE EFFECTS OF CLOPIDOGREL USE IN RATS WITH EXPERIMENTALLY INDUCED CEREBRAL ISCHEMIA-REPERFUSION

In the list of causes for death stroke is the third rank following coronary heart diseases and cancers in all over the world. Ischemic stroke is the most common type of strokes. Ischemic stroke is a process accompanied by a variety of biochemical and immunological reactions secondary to the fall in cerebral blood flow. In the recent years major molecular, genetic, clinical and biochemical advances were recorded in ischemic stroke studies.

Apoptosis is one of the most significant mechanisms in the reperfusion and secondary injury of the brain parenchyma after ischemia. There are a number of factors that start the events leading to cellular death in cerebral ischemia. For instance, increase in the intracellular calcium and free radicals, activation of the enzymes such as phospholipases, proteases, and endonucleases are the stimulants leading to apoptosis. The most important factor is the excessive increase in the intracellular calcium concentration. The ion channels in N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors increases the amount of Ca^{2+} entering into the cell and results with cell death. This causes specific gene transcriptions and protein synthesis. To decrease the effects of this pathway a number of studies were conducted with a number of agents such as ascorbic acid, alphotocopherol, and N-acetylcystein.

Clopidogrel is a prodrug that disrupts platelet aggregation, prolongs bleeding time, and decreases blood viscosity by inhibiting the effect of ADP on the platelet P2Y₁₂ receptors. In addition, introduction of the inflammatory properties of platelets and effects of the anti-platelet treatment on the inflammation markers were investigated. In this study, clopidogrel molecule was regularly administered to rats with induced ischemia-reperfusion for 5 days before and after the operation. Histopathological examinations were conducted in the brain tissues and the levels of oxidants and antioxidants were determined in the serum samples of decapitated rats. It was determined that the results in the clopidogrel administered rats showed significant antioxidant levels and histopathological examinations when compared to the control group.

In conclusion, it is suggested that clopidogrel might be effective in decreasing the effects of the ischemic stroke.

Key words: Ischemic stroke, Clopidogrel, Rat

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. İskemik İnme	2
1.1.1. Tanım	2
1.1.2. İnmede Sınıflandırma Ve Etiyoloji	2
1.1.3. Risk Faktörleri	3
1.1.4. Etiyolojik Sınıflama:	8
1.1.5. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi	11
1.1.6. Fiziopatoloji	12
1.1.7. Etiyopatogenez	18
1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli).	19
1.1.7. 1. Geniş Arter Ateroskleroza:	19
1.1.7.2. Kardiyoembolizm	20
1.1.7.3. Küçük Damar Oklüzyonu (Laküner infarktlar)	20
1.1.7.4. Diğer Belirlenen Etiyolojiler	20
1.1.7.5. Sebebi Belirlenemeyenler	20
1.1.8. Klinik	20
1.1.8.1. Karotis Alanı İnfarktı	21
1.1.8.2. Orta Serebral Arter (OSA) Tıkanması	22

1.1.8.3. Anterior Serebral Arter (ASA) Tıkanması	22
1.1.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması	23
1.1.8.5. Laküner İnfarktlar	24
1.1.8.6. Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)	24
1.1.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları	24
1.1.8.8. Beyin Sapı İnfarktları	25
1.1.8.9. Baziller Arter Tıkanmaları	25
1.2. Klopidoğrel	25
1.3. Tunel Yöntemi	27
2. GEREÇ ve YÖNTEM	28
2.1. Gecici Fokal Serebral İskemi Modeli	28
2.2. Biyokimyasal Çalışma	29
2.2.1. Total Antioksidan Status	29
2.2.2. Total Oksidan Status	29
2.2.3. Oksidatif Stres İndeksi	29
2.3. TUNEL Metodu	29
2.4. İstatistiksel Analiz	31
3. BULGULAR	32
3.1. Biyokimyasal Bulgular	32
3.1.1. TAS, TOS VE OSI değerleri	32
3.2. Tunel Bulgular	32
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	40
6. ÖZGEÇMİŞ	50

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. TUNEL boyama prosedürü	30
Tablo 2. TUNEL boyanma yaygınlığının derecesi	31
Tablo 3. Beyin dokularındaki TAS, TOS ve OSI değerleri	32

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Aspirin ve Klopidoğrelın Etki Mekanizması	26
Şekil 2. Kontrol grubunda beyin korteksinde TUNEL pozitif hücre	33
Şekil 3. İskemi grubunda beyin korteksinde artmış TUNEL pozitif hücreler	33
Şekil 4. İskemi +klopidoğrel grubunda beyin korteksinde TUNEL pozitif hücreler	34
Şekil 5. TUNEL pozitif kontrol. Meme Dokusu.	34
Şekil 6. TUNEL negatif kontrol	35

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP	: Adenozindifosfat
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AOCC	: Agonist ile yönetilen kalsiyum kanalları
ASA	: Anterior Serebral Arter
ATP	: Adenintrifosfat
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C- Reaktif Protein
DM	: Diabetes Mellitus
ELİSA	: İmmunoabsorbant Assay
GA	: Glutamat
GİA	: Geçici İskemik Atak
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LAKİ	: Laküner İnfarktlar
MD	: Mitral kapak darlığı
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

SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVH	: Serebrovasküler hastalık
TADİ	: Total Anterior Dolaşım İnfarktı
TAS	: Total antioksidanoksidan status
TNF-α	: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TOS	: Total oksidan status
VSCC	: Voltaja duyarlı Ca^{+2} kanalları

1. GİRİŞ

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

İnme, dünya toplumlarında 3. ölüm nedeni, özürlülük yapmada ise birinci nedeni olup, gelişmiş ülkelerde hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur. Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i iskemik, %15'i hemoraji nedeniyle meydana gelmektedir. Serebrovasküler hastalıkların %85'ini oluşturan iskemik inme nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan gruptur. Öldürücülüğünün yanı sıra oluşturduğu sakatlıklar; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmasının yanı sıra, ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. Serebrovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, bu yönleriyle çok önemli bir halk sağlığı sorunudur (1).

İskemik inmede, serebral kan akımının azalmasına sekonder olarak biyokimyasal ve immünolojik birçok reaksiyon gerçekleşmektedir. 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. İskemik inme araştırmalarında son yıllarda moleküler, genetik, klinik ve biyokimyasal olarak önemli gelişmeler izlenmektedir (2).

Apoptozis, beyin parankiminin iskemik sonrası reperfüzyon ve sekonder zedelenmesindeki en önemli mekanizmalardan birisidir. Apoptozis mekanizmasını ortadan kaldırmak için birçok ajanla deneysel çalışmalar yapılmıştır.

Klopidoğrel bir tienopiridin türevidir ve Adenozindifosfat (ADP) ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır (2). Klopidoğrel, vasküler endotelial hasarlanmadan sonra trombosit adezyonunu inhibe etmektedir (3). Klopidoğrel'in son zamanlarda rat modellerinde akut iskemide oksidatif hasarı önlemede etkinliği araştırılmaya başlanmıştır (4).

Biz bu çalışmamızda deneysel serebral iskemik-reperfüzyon oluşturduğumuz ratlarda klopidoğrel'in koruyucu etkilerini incelemeyi amaçladık.

1.1. İskemik İnme

1.1.1. Tanım

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre inme; yirmidört saatten uzun süren, ölüme ya da nörolojik defisite yol açan, vasküler nedenler dışında bir sebep bulunamayan, beyin fonksiyonlarının fokal veya total kaybı ile karakterize tablodur (5). İskemik inme; beyni besleyen damarların çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması veya daralması ortaya çıkan tablolara denir. Bu patolojik süreçler serebrovasküler hastalıkları sadece trombüs, emboli, diseksiyon veya damar yırtılması gibi görünen patolojiler ile değil aynı zamanda aterosklerozis, arteritis, anevrizmal dilatasyon ve gelişimsel malformasyonlar gibi serebral arterlerin primer patolojileri olarak değerlendirir (5).

1.1.2. İnmede Sınıflandırma Ve Etyoloji

İnme etyolojisine yönelik ilk sınıflandırmalar lezyonun patolojisine göre yapılarak, “iskemik” ve “hemorajik” olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılmıştır (5). İnmede nöroradyolojik, kardiyolojik, hematolojik ve biyokimyasal tetkiklerin kullanılmasıyla, lezyonun patolojisi ile birlikte, lezyon lokalizasyonu ve meydana geliş mekanizması göz önüne alınarak yapılan sınıflamalar yapılmıştır. Buna göre inme alt gruplarının görülme sıklığı; subaraknoid kanama %3–4, intraparaknoid hemoraji % 10–15 ve serebral iskemi %60–80 şeklindedir (6). Batı Ülke toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i iskemi, %15'i hemoraji nedeniyle meydana gelmektedir (7). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 6.000.000 iskemik, 100.000 hemorajik serebrovasküler hastalık olguları görülmekte ve bunlarında 175.000 adedi ölümle sonuçlanabilmektedir (8). Türkiye'de ise inmenin prevalansı veya insidansına ait sağlıklı veriler henüz yoktur (9). Ülkemizde inme hastalarının genel özellik ve risk faktörlerinin araştırıldığı hastane tabanlı çok merkezli yapılan bir çalışmada; hemorajik inme %28, iskemik inme %72 oranında bulunmuştur (7). Hemorajik inme oranının batı toplumu oranlarından daha yüksek olmasının en önemli nedeni olarak majör risk faktörü hipertansiyonun doğru tanı almaması ve düzenli tedavi edilmemesi olarak kabul edilebilir (10).

Yaşlara göre yıllık inme insidansı; 55-64 arası yaşlarda 1,7-3,6/1000 kişi, 65-75 arası yaşlarda 4,9-8,9/1000 kişi, 75 yaştan sonra 13,5-17,9/1000 kişidir (11).

Kadınlarda 55-64 yaşları arası inme insidansı erkeklere göre 2-3 kat daha az olup 85 yaşına doğru bu fark azalmaktadır (12).

Ülkeden ülkeye değişmekle birlikte; 40–69 yaşları arası erkeklerde serebrovasküler hastalıklardan dolayı ölüm oranı 40 –250/100.000 ve bu oran kadınlarda 20 –160/100.000’dir. Doğu Avrupa ülkelerinde ve Japonya’da bu oranlar daha da yüksektir. Kuzey İskandinav ülkeleri, Hollanda, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İsviçre’de oranlar 100/100.000’ in altında olup diğer ülkelere oranla düşüktür (13).

1.1.3. Risk Faktörleri

Akut inme tedavisindeki büyük gelişmelere rağmen, inme nedenli ölümler birçok ülkede 3. sırada yer almakta ve inmeye bağlı özürlülük ise büyük ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu durumda, inme risk faktörlerinin epidemiyolojik çalışmalarla belirlenmesi ve önlenmesi önem kazanmaktadır (14). Bu bilgiler ışığında inme risk faktörleri aşağıda sınıflandırılmıştır (15).

I. Değiştirilemeyen risk faktörleri

1- Yaş: 55 yaşından sonraki her dekatta inme riskinin iki kat arttığı bilinmektedir(16).

2- Cins: İnme erkeklerde kadınlara göre daha fazla görülmekle birlikte ancak kadınlarda inme nedenli ölüm hızı daha yüksektir (16, 17).

3- Irk: Zencilerde beyazlara göre, Çinlilerde ve Japonlarda diğer ülkelere göre inme insidansı daha yüksektir (18).

4- Aile öyküsü: Aile öyküsünün risk faktörü oluşunda çeşitli etmenler rol oynamaktadır. Bunlar; benzer yaşam tarzları, beslenme alışkanlıkları ve bazı herediter özellikler olabilir (19). Monozigot ikizlerde inme riski, dizigot ikizlere göre daha yüksektir (20).

II) Değiştirilebilir Risk Faktörleri

1) Kesinleşmiş risk faktörleri:

Hipertansiyon (HT): Toplumda prevalansı en yüksek olan hipertansiyon, hem serebral infarkt, hem de intraserebral hemoraji için en önemli risk faktörüdür (15, 16). Atrial fibrilasyon (AF) ve yaş, gibi diğer risk faktörleri ile etkileşmesi ve kan basıncının düzeyi ile riskin artması nedeniyle, gerçek relatif risk değerinin belirlenmesi oldukça güçtür (16). Ondört randomize çalışmanın meta-analizinde,

diastolik kan basıncında 5–6 mmHg azalmanın dahi inme riskini %42 azalttığı gösterilmiştir (21). 70–84 yaşları arasındaki kişilerde yapılan ve antihipertansif tedavi ile plasebonun karşılaştırıldığı "Swedish Trial in Old Patients with Hypertension" (STOP) çalışmasında inme riskinde % 45 azalma saptanmıştır (22). "Systolic Hypertension in Europe" (Syst-Eur) çalışmasında 60 yaş üzerinde izole sistolik HT'si bulunan hastalarda, tedavi ile inme insidansında azalma oranı %42 olarak bulunmuştur (23).

Kalp Hastalıkları: İskemik inmelerin %15–20'si kardiyak embolizme bağlanmaktadır (15). Gençlerde emboliye neden olan kalp hastalıklarından sık görülenleri; AF ile birlikte veya izole mitral kapak darlığı (MD), kapak replasmanı, infektif endokardit, izole veya atriyal septal anevrizma ile birlikte olan patent foramen ovale mitral regürjitasyon veya AF ile birlikte olan mitral valv prolapsusu, dilate kardiyomiyopati, Libman-Sacks endokarditi ve kardiyak tümörlerdir (16). Orta yaş ve üzerindeki insanlarda en sık kardiyoembolik inme nedeni miyokart enfarktüsü(MI) iken; ileri yaşta en sık neden nonvalvüler AF'dir (16).

Diabetes mellitus: DM olanlarla olmayanlar karşılaştırıldığında, iskemik inme görülme riskinin diabetiklerde iki ile dört kat artığı bildirilmiştir. Diabet ile ateroskleroz arasında yakın bir ilişki olduğu, diabetiklerde aterosklerozun diabetik olmayan bir gruba göre daha sık görüldüğü bilinen bir gerçektir. DM inme sonrası morbidite ve mortaliteyi artırır. DM hastalarında makrovasküler hastalık hastalar arasındaki ölüm nedeninin en başta gelen nedenidir. DM'a sekonder inme mekanizması serebrovasküler ateroskleroz ve kardiyak embolizmle açıklanabilir. Yüksek insülin seviyesi ateroskleroz için riski artırır ve serebral küçük damar hastalığında patogenetik faktör olarak rol alabilir (24).

Hiperlipidemi: Hiperlipideminin, koroner arter hastalığı (KAH) için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (25). 450000 kişiyi kapsayan 45 çalışmada serum lipitleri ile inme arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (21). Bu durumun başlıca nedenleri; çalışmalarda değişik inme subtiplerinin ve intraserebral hemorajinin de değerlendirilmeye alınmasıdır. Buna karşılık "Multiple Risk Factor Intervention Trial" çalışmasında yüksek serum kolesterol seviyeli erkeklerde mortalite daha yüksek bulunmuştur. Serum kolesterol düzeyi 240–279 mg/dl değerlerinde inme riski 1.8, 280mg/dl üzerinde ise 2.6 olarak bulunmuştur (26).

"Honolulu Heart Program" çalışmasında kolesterol seviyesindeki artışın, KAH ve tromboembolik inme riskini arttırdığı gösterilmiştir (27). Son zamanlarda statin grubu ilaçlarla yapılan çalışmalarda iskemik inme riskinin % 32–50 arasında azaldığı gösterilmekle birlikte, bu çalışmaların aslında KAH olan ve sıklıkla geniş arter aterosklerozu olabilen hastalarda yapılması nedeniyle, sekonder koruma çalışmaları olarak kabul edilmeleri yönünde eleştiriler bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmalarda normal serum kolesterol seviyeli kişilerde de riskin azalması, statin grubu ilaçların antitrombotik ve nöroprotektif etkileri olduğunu düşündürmektedir (28, 29).

Lipoprotein(a) konsantrasyonunun KAH riskini arttırdığı gösteren çalışmalar olsa da, yapılan kontrollü çalışmalarda inme riski ile lipoprotein(a) arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilememiştir (30, 31).

Sigara: Sigara içenlerde iskemik inme riski içmeyenlere göre 2-3 kat artmaktadır (32). Sigaranın kan fibrinojen konsantrasyonunu yükselttiği, trombosit agresyonunu kolaylaştırdığı ve hematokrit düzeyini artırarak kanın akışkanlığını zorlaştırdığı gösterilmiştir. Sigara içimi koroner kalp hastalığı, inme ve periferik arter hastalıklarının majör risk faktörüdür. Sigara tarafından meydana gelen artmış aterogenezin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak kan oksijen kapasitesini azaltarak, kardiyak aritmilere neden olarak ve arteriyel spazm ve arteriyel trombozu tetikleyerek atherogeneze neden olduğu düşünülmektedir. Sigara içiminin bırakılmasından sonra inme riskinde azalma olabilmesi için en az 5 yıl geçmesi gerekmektedir (11, 24).

Asemptomatik karotis darlığı: Karotis arterde %50'den fazla darlığın görüldüğü asemptomatik hastalık, 65 yaş üzerindeki erkeklerde % 7–10, kadınlarda %5–7'dir. Çeşitli çalışmalarda bu vakalarda yıllık ipsilateral inme riski % 1–2 olarak bulunmuştur. Özellikle kararlı darlıklara göre, hızla progresyon gösteren kararsız darlıklarda bu risk daha yüksektir (33). Bu durumda, % 60–99 karotis darlığı olan ve beklenen yaşam süresi 5 yıldan fazla olan vakalara, cerrahi riskin %3'ün altında olduğu merkezlerde endarterektomi cerrahisi önerilmektedir (34).

Orak hücreli anemi: Otozomal dominant geçiş gösteren ve prevalansı düşük (zencilerde % 0,25) olan bir hastalıktır (30). Orak hücreli anemi hastalığına sahip hastalarda 20 yaşına kadar görülen inme prevalansı %11'dir (35).

Geçici iskemik atak (GİA): GİA daha sonra gelişebilecek olan inme için çok önemli bir risk habercisidir. GİA geçirenlerde yıllık inme riski %1-15 olup, bu risk ilk yıl içinde en yüksektir (24, 36).

2) Kesinleşmemiş risk faktörleri

Alkol kullanımı: Alkol tüketimi ile inme arasındaki ilişki oldukça kompleks olup, bu risk profili iskemik inme için "J" şeklinde kabul edilmektedir. Yüksek miktarlarda alkol tüketimi; HT, hiperkoagülabilité ve kardiyak aritmilere yol açarak, inme riskini arttırmaktadır (37). Ayrıca "Honolulu Heart Program" çalışmasında, sürekli ve fazla miktarda alkol tüketen kişilerde, anevrizmal ve nonanevrizmal intraserebral kanamalarda en az 3 kat artış olduğu tespit edilmiştir (38).

Obezite: Vücut kitle indeksinin 30 kg/m² üzerinde olması ile karakterize olan ve özellikle erkeklerde sık görülen abdominal obezitenin diğer risk faktörleri ile birlikteliğinin dışında, indeksteki artışa paralel olarak inme riskini 1,75–2,37 kat arttırdığı tespit edilmiştir (39).

Beslenme alışkanlıkları: Çeşitli çalışmalarda, diyetle C veya E vitaminlerinin eklenmesinin inme riskini düşürmediği ortaya çıkmıştır. Ancak Akdeniz diyeti en sağlıklı beslenme şeklidir. Sadece zayıflamak amaçlı değil, sağlıklı bir yaşam sürmek için de Akdeniz tipi beslenme önemli yer tutmaktadır. Akdeniz tipi beslenme genelde sebze ve meyve ağırlıklı bir beslenme şeklidir. Akdeniz diyetinin temelinde ise zeytinyağı, meyve, sebze, balık, tahıl ve fındık bulunmaktadır (40).

Hiperhomosisteinemi: Homosisteinin vasküler düz kas hücreleri için güçlü bir mitojen olduğu gösterilmiştir. Bazı araştırmacılar, hiperhomosisteinemisinin vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyonu indükleyerek ateroskleroza hızlandırdığını öne sürmektedir (41). Serebrovasküler, koroner ve periferik arter hastalığı olan hastalarda hiperhomosisteinemi prevalansı %12-47 arasında değişmektedir (42, 43). Hiperhomosisteinemi ile ilişkili aterosklerotik yatkınlığın endotel disfonksiyonu ve zedelenmesi ve bunu takip eden trombosit aktivasyonu ve trombüs formasyonuna bağlı olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (41). Sonuç olarak hiperhomosisteinemisinin iskemik inme ve trombotik olaylar için riski artırdığı gösterilmiştir (24, 41).

Fiziksel inaktivite: Çeşitli çalışmalarda düzenli fiziksel egzersizin inme riskini azalttığına ilişkin veriler mevcuttur (39). Bu azalma, bilinen diğer risk

faktörlerinde (obezite, HT, hiperglisemi vb.) gözlenen iyileşme, plazma fibrinojen düzeyinde azalma, plazma doku plazminojen aktivatör ve HDL kolesterol seviyelerindeki artışa bağlanmaktadır (39).

İlaç kullanımı ve bağımlılığı: Amfetamin, kokain ve eroin gibi bağımlılık yapan maddelerin kullanımının hem hemorajik, hem de iskemik inmeye yol açtığı bilinmektedir. Bir çalışmada, bu maddelerin kullanımı ile inme riskinin yaklaşık 7 kat arttığı bildirilmektedir. Bu maddelerin etkileri multifaktöriyel olup; ani olarak kan basıncını yükseltmeleri, vaskülit ve hematolojik bozukluklara yol açmaları bumaddelere bağlı inmelerin en önde gelen nedenleridir (45).

Hormon tedavisi: Menapozal dönemde östrojen replasman tedavisi inme riskini ve mortalitesini azaltır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda ise inme nadir görülür. Östrojen miktarı fazla olan oral kontraseptif preparatları kullanan 35 yaş üzerindeki kadınlarda, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara içimi de mevcutsa inme riski belirgin olarak artar (24,32).

Hiperkoagülabilité: Serebrovasküler hastalık riskini değerlendirmede hemostatik faktörler önemlidir. Yükselmiş hematokrit, hemoglobin konsantrasyonu ve artmış kan viskozitesi iskemik inme için risk belirteçleridir. Plazma fibrinojen düzeyinin yükselmesi serebral enfarkt gelişimi açısından bağımsız risk faktörüdür. Artmış plazma fibrinojen seviyesi ateroskleroz gelişimini yansıtabilir. Hiperkoagülabilité genellikle koagülasyon ve fibroniliziste rol oynayan proteinlerdeki konjenital veya familyal defektlere bağlıdır. Antitrombin III, trombinin ve diğer aktive pıhtılaşma faktörlerinin inhibitörüdür. Protein S, aktive protein C'nin enzimatik olmayan bir kofaktörü olarak hareket ederek, protein C'nin trombosit membranına bağlanmasını kolaylaştırır. Protein C, protein S ve Antitrombin III, gibi doğal antikoagülanların eksikliği ve bozuklukları ile hiperüriseminin inme riskini artırdıkları ileri sürülmektedir. Tekrarlayan derin ven trombozları, serebral ve pulmoner embolizm görülebilir (24, 32).

İnflamasyon: İntersellüler adezyon moleküllerinin aterosklerozlu bölgede endotel tarafından eksprese edilmesi ve endarterektomi preparatlarında aktive T lenfositler ve makrofajların bulunması, akut inflamatuvar cevabın, plak stabilizasyonunda bozulmaya neden olduğu ve semptomların ortaya çıkışını kolaylaştırdığını düşündürmektedir (45, 46) Sistemik inflamasyonun göstergesi olan

C-reaktif 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 (47).

Fibrinojen: 1984'te yapılan İsveç çalışması ve 1997'de Smith ve ark. (48)'nin yapmış olduğu bir çalışmada, fibrinojen yüksekliği inme risk faktörü olarak belirlenmiş olmasına karşın; 1999 yılında yapılan "Atherosclerosis Risk in Communities" (ARIC) çalışmasının analizinde bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmamıştır.

1.1.4. Etiyolojik Sınıflama

İnme etiyojisine yönelik ilk dönemlerde yapılan sınıflamalar genellikle lezyonun patolojisine göre yapılmıştır. Sonraları nöroradyoloji, kardioloji, 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 (11).

Serebrovasküler hastalıkların etyopatogeneze ve yaş gruplarına göre sınıflandırılması (49);

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 eritematozus), nekrotizan arteritis, wegner arteritisi, temporal arteritis, Takayasu hastalığı, aortanın granülomatöz veya dev hücreli anjitisi

7- Serebral tromboflebitis: kulak, paranasal sinüs, yüz enfeksiyonlarına sekonder gelişenler, menenjit ve subdural empiyem 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, trombositosis, 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 arter veya vertebrobasiller 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. Porencefali
- 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 odaklarYeni 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 eritematozis
- e. Orak hücreli anemi
- f. Mitokondriyal hastalıklar (MELAS)
- g. Homosistinüri ve Fabry's anjokeratozisi

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 tıkalıcı hastalık

- b. Embolik tıkalıcı hastalık
- c. Laküner infarktlar
- d. Beyin hemorajisi
- e. Vasküler demans
- f. Binswanger hastalığı
- g. Amiloid anjiyopati

1.1.5. Serebrovasküler Hastalıkların Vasküler Anatomisi

Beyin iki serebral hemisferden ve derindeki büyük yapıları (bazal ganglion ve talamusu, kortekse çıkan ve korteksten inen beyaz madde ve sıvı ile dolu ventriküler sistemi) saran serebral korteksten oluşur. Serebral korteks frontal, pariyetal, temporal ve oksipital loblara ayrılır. Serebrumun orta beyin, pons ve medullayı içeren derin yapıları beyin sapına bağlanır. Serebral hemisferler kanını internal karotis arterden alır. Sağ arteria karotis komminis brakioyosefalik gövdeden köken alır ve sol arteria karotis komminis arkus aortadan köken alır. Her iki arteria karotis komminis boyunda mandibula açısının hemen altında ikiye ayrılır ve beyine giden arteria karotis interna ile yüze giden arteria karotis eksternayı oluşturur. İnternal karotis arter petroz kemik ve kavernöz sinüsü geçerek oftalmik arteri oluşturup dallara ayrılarak göze doğru yol alır. Anterior korodial arter dalı orta serebral arter ve anterior serebral arterlere ayrıldığı yerden hemen önce internal karotis arterden köken alır. Anterior veya koroidal arter mediyal temporal loba kan sağlar. Orta serebral arter frontal, pariyetal ve temporal lobları içeren serebral hemisferlerin lateral yüzeyinin dolaşımını sağlar. Orta serebral arterin horizontal bölümünden gelen küçük dallar -lentikülostriat arterler- bazal ganglionun derindeki yapılarını ve internal kapsülüne kan sağlar; bu yapı korteks ve alttaki yapılar arasındaki beyaz maddeden oluşan ana bağlantı yoludur. Anterior serebral arter frontal, pariyetal ve temporal lobları içeren serebral hemisferlerin mediyal yüzeyine kan sağlar.

Beyin sapının beslenmesini her iki vertebral arter sağlar; bu arterler her iki tarafta da subklavyen arterlerden köken alır ve bunlar birleşerek baziller arteri oluştururlar. Posterior inferior serebellar arter proksimal intrakranyal vertebral arterden köken alarak inferior serebellum ve lateral medullanın beslenmesini sağlar. Anterior serebellar arter ve süperior serebellar arter baziller arterden köken alır ve baziller arterden çıkan küçük arterlerle beyin kökü ve serebellumun geri kalan

bölümüne kan sağlar. Baziller arterin uç dalları posterior serebral arterleri oluşturur ve bu arterler talamus ile birlikte pariyetal ve temporal lobların posterior bölümlerine ve oksipital loba kan sağlar. Majör bir damar tıkanıp zaman kollateral anastomozlardan oluşan yoğun bir ağ beyinin primer kan desteğinden yoksun alanlarını besler. Ana kollateral kanal beyinin tabanındaki Willis halkasından oluşur. İki karotis arter anterior komminis arterler boyunca birbirleri ile bağlantılar oluşturur.

Posterior serebral arterle birlikte iki karotis arter posterior komminis arterin de katılımıyla serebral ve vertebrobaziller dolaşım arasında kollateral bir yol oluşturur. İnternal karotis arter tıkanıp zaman eksternal karotis arter ve İnternal karotis arter arasında kollateral kanallar da oluşabilir. Eksternal karotis arterin supraorbital dalından gelen kan internal karotis arteri doldurmak için oftalmik arter boyunca geriye doğru akabilir ve eksternal karotis arterin meningeal dalları serebral arterlerin distal dalları ile anastomozlar yapabilir. Beyin dolaşımında hemisferlerin orta bölümündeki orta ve anterior serebral arter alanlarının birleşim yerinde serebral arterlerin distal dallarının ortak akım alanlarında ve posterior pariyetal lobda orta ve posterior serebral arterlerin birleşim alanında boşalma havzaları oluşur. Perfüzyondaki ani düşüşlerde bu alanlar iskemiye daha açık alanlardır (50).

1.1.6. Fizyopatoloji

Erişkin beyni, 1300-1400 gram ağırlığındadır ve beynin temel elemanları olan nöronlar ve glial hücreler metabolizmalarının normal işlevlerini sürdürebilmeleri için her dakikada 500-600 ml oksijen ve 75-100 mg glukoza gereksinim duyarlar. Bunlar kan dolaşımının devamlılığı ile sağlanır. Dinlenme halinde, her bir kardiyak kontraksiyonla yaklaşık 70 ml kan asendan aortaya yollanmaktadır. 10- 15 ml ise beyin için ayrılmaktadır. Her iki karotis arter dakikada 350 cc, vertebrobaziler sistem ise 150-200cc kanı beyine taşır. Birkaç dakikalık işlev bozukluğu sonucunda bile oksijen ve glikoz azalıp kritik seviyelere inebilir. Beyin dokusu bu maddeleri depolayamadığından ve metabolizması çok yüksek olduğundan serebral dolaşımda 6-10 saniyelik kritik düzeyde bir duraklama geriye dönüşümlü nöronal metabolik bozukluğuna ve bilinç yitimine neden olur. Serebral dolaşımda 30 saniyelik bir kesilme beyin metabolizmasında değişikliğe yol açarken, 5 dakika sonra irreversibl beyin dokusu yıkımı ve serebral enfarktla sonlanabilecek anoksi başlar(8, 51-54).

Serebral kan akımını etkileyen faktörler Tablo-1 'de gösterilmiştir (11).

Tablo 1. Serebral kan akımını etkileyen faktörler

-
1. Serebral metabolizma hızı
 2. Sistemik arteriyel kan basıncı
 3. Pa CO₂
 4. Pa O₂
 5. Viskozite
 6. Ateş
 7. İntrakranial basınçta değişme
 8. Barbitüratlar
 9. Vazoaktif ilaçlar
-

Arterioller, oksijen ve karbondioksit kısmi basınçlarının değişikliklerine aşırı duyarlıdır. PaO₂' nin ileri düzeyde düştüğünde ve PaCO₂ arttığında arterioller genişler ve serebral kan akımı artar. PaCO₂ azaldığında ve ekstrasellüler Ph arttığında arterioller kasılır ve kan akımı azalır. PaO₂ değişiklikleri zıt etkilidir.

Fokal serebral aktivite, ekstremitte hareketi olduğu zaman meydana gelmekte ve uygun bölgede metabolizma hızlanmaktadır, buna bağlı olarak lokal kan akımı da artmaktadır. Serebrovasküler patolojilerde bu kompensatuvar mekanizmalar ortadan kalkar. Kemoregülatuar faktörlerin dışında ateş, intrakranial basınç değişiklikleri, anestezi ajanları ve vazoaktif ilaçlar beyin kan akımını etkileyebilmektedir.

Vücut ısısındaki her 1 derecelik düşüş serebral metabolizma hızında %6-7' lik bir azalma ortaya çıkartmaktadır. Hipotermi, hem beynin elektrofizyolojik fonksiyonları için, hem de hücrelerin yapısal olarak bütünlüğünü devam ettirebilmeleri için gerekli olan enerji ihtiyacını azaltmaktadır. Vücut ısısının yaklaşık 20 dereceye yaklaştığı hipotermide EEG'de tam bir baskılanma durumu görülmektedir. Hipotermi'nin serebral fizyoloji üzerine etkisi hipotermi'nin tam tersidir. Vücut ısısının 42 dereceye kadar olan artmalarında hem serebral metabolizmayı hem de serebral kan akımını arttırmaktadır. 42 derecedeki ısı hipotermi'nin toksik etkisi için eşik değeri kabul edilir. 42 dereceden sonra enzimlerin fonksiyonlarında bozulma ve protein yıkımı görülebilmektedir.

İntrakranial basınç, serebral perfüzyon basıncını etkileyerek serebral kan akımında değişikliğe neden olur. İntrakranial basıncın yükselmesi serebral perfüzyon basıncını düşürmektedir. Barbitüratlarda, serebral metabolizma ve nöronal aktiviteyi azaltarak beynin enerji gereksinimini düşürürler ve sonrada serebral kan akımını azaltırlar (11).

Akut serebral iskemi, serebral kan damarlarının genellikle trombüs ve emboli ile oklüzyonu sonucu başlar. Rudolph Virchow'un triadına göre tromboz; damar duvarındaki değişikliklerden, kan akım paternindeki değişikliklerden, kanın içeriğindeki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. 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 net değildir (55).

İskemik kaskadın hücresel düzeyde açıklaması önemlidir. Nöronal düzeyde hücresel işlev bozukluğunun ortaya çıkmasında ve nekrozun başlangıcında Na/K pompasında yetersizlik, nöronal membranın depolarizasyonu, eksitator nörotransmitterlerin salınımı ve kalsiyum kanallarının açılması rol oynamaktadır. Kalsiyumun hücre içine girmesiyle nöronal metabolizma ve normal fonksiyonlarda zarar oluşmaktadır. Kalsiyum nöron içine girince, çeşitli voltaj duyarlı ve reseptörle ilişkili kanallar aktive olur. (örnek: N-Metil-D aspartat (NMDA) reseptörlerinde olduğu gibi) Eksitator nörotransmitterler (glutamat ve glisin gibi), bu kanallardan kalsiyumun daha fazla hücre içine girmesini sağlar. Bu durum farklı süreçlerle uzamış nöronal ölüm ortaya çıkarabilir (11).

Bir beyin damarında tıkanma oluşuktan 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 zincirini başlatır. İlk 24 saatte beyinde ödem, yumuşama ve akut nöronal nekroz başlar. Beyindeki su miktarı, enerji yetersizliği ve ATP kaybı nedeniyle hızla yükselir, ekstraselüler sıvı aralığı hacminde azalma gerçekleşir. Bu sitotoksik ödemdir. Sitotoksik ödem inmeyi takip eden, beyin herniasyon riskinin en yüksek olduğu zamanlar olan 24 ile 72. saatler arasında gelişmektedir. İkinci günden itibaren polimorf nüveli lökositler olay yerine gelir. Kan-beyin bariyeri bozulur,

beyin ödemi gelişir. Bu vazojenik bir ödemdir. Vazojenik ödem ilk beş günde maksimuma ulaşır. 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 (24, 36, 49, 55). Serebral kan akımı 30-35 ml/100 mgr/dak. düzeyine geldiğinde ekstrasellüler hidrojen iyon konsantrasyonunda artma olur (11). Membran yetmezliği için eşik kan akımı değeri 8 ml / 100 mgr / dak.dır. Bu eşik değerde adenozintrifosfat (ATP) belirgin azalırken hücre içinde kalsiyum, hücre dışında ise potasyum artışı olmakta ve hücre sel asidoz gelişmektedir. Böylece serebral nekrozun histopatolojik bulguları geri dönüşümsüz olarak yerleşmektedir (24).

Beyin kan akımındaki azalmanın en fazla olduğu çekirdek (core) bölge dakikalar içinde geri dönüşümsüz olarak zedelenir. Bu bölgenin çevresinde kollateral damarların kan akımını sağlaması dolayısı ile fonksiyon görmeyen, fakat hala canlı olan, biyokimyasal bütünlüklerini devam ettiren hücrelerin bulunduğu bölge ‘penumbra’ olarak adlandırılır. Penumbra, infarkt çevresindeki beyin bölgesinde nöronal fonksiyonun bozulduğu fakat potansiyel olarak kurtarılabilir bir bölge olarak tanımlanmıştır. Bu bölgedeki nöronlar fonksiyonlarını sürdüremezler ancak enerji kaynakları bazal metabolizmalarını sağlamaya yeterlidir. Devam eden azalmış perfüzyon sonucu iskemik penumbra da bu olaydan etkilenir. Kan akımı yeterli olmayıp daha da azalırsa infarktla sonuçlanır (32).

Serebral iskemik dokuda oluşan biyokimyasal kaskadın birçok kademeleri vardır. Nöron ölümüne yol açan başlıca dört fazın olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu fazlar;

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

1.Glutamat Eksitotoksisitesi: Beyindeki en önemli eksitatör nörotransmitter Glutamat (GA)’tir. İskemi ile ilgili yapılan birçok deneysel çalışma, akut fazda dakikalar içinde oluşan bir GA nörotoksisitesinin varlığını göstermiştir. Beyinde

iskemi ve birçok nörodejeneratif hastalıkta GA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu nöronal harabiyete ve nöronal ölümüne yol açar. Bu duruma GA eksitotoksitesi denmektedir (1, 49, 55).

Normal şartlarda GA'nın intrasellüler konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonundan çok daha yüksektir ve bunu sağlayan GA taşıyıcı sisteminin aktivitesidir. 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 açar (1, 8, 7). 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^{++} 'a bağımlı enzimlerin aktive olmasına yol açarak gecikmiş hücre ölümüne neden olur. Bahsedilen bu mekanizmalardan dolayı GA toksisitesinin iskemik penumbra alanının infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir (1).

2.Periinfarktüs 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 hücre depolarizasyona, nöroelektriksel aktivitenin baskılanmasına, glutamat salınımının artmasına, membran iyon gradiyentinin kaybına neden olur (56). Peri-infarktüs depolarizasyonlar, kortikal yayılan depresyonun bütün özelliklerini taşıyan spontan depolarizasyon dalgalarıdır. Fokal inmeyi takiben penumbraya doğru çoğalır. İskemik beyinde tekrarlayan peri-infarktüs depolarizasyonlar artan iskemik hasar ile ilişkilidir. Penumbra da tekrarlayan depolarizasyon, Ca^{++} 'ın nöronlarda birikmesine neden olarak doku hasarına aracılık eder. İskemik çekirdekten potasyum ve eksitator aminoasitlerin salınımının, periinfarktüs depolarizasyonlara neden olabileceği düşünülmektedir (56).

3.İnflamasyon: Son zamanlarda yapılan deneysel çalışmalar iskemik inmede zedelenen beyin dokusundan, saatler içinde inflamatuvar bir reaksiyonun tetiklendiğini ve bu durumun semptomların ortaya çıkışından sonraki günlerde de devam etmekte olduğunu göstermiştir (1, 17).

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. Sitokinler endotel hücreleri, lökositler ve plateletlerden adhezyon moleküllerinin salınımını artırıp iskemik doku harabiyetini daha fazla artırarak nöron ölümüne neden olurlar. Aynı zamanda, damar endoteline yapışan lökositlerin kan akım hızını yavaşlatması ve aktive lökositlerden salınımı artan proinflamatuvar sitokinler, Serbest oksijen radikalleri ile proteazlar iskemik doku harabiyetini daha da artırarak nöron ölümüne neden olabilirler (1, 55).

4.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. Apoptozun hücre içi sinyalleri mitokondriyal disfonksiyonla tetiklenirken, hücre dışı sinyaller ise ölü alanda aktive TNF süper aile reseptörlerinin ve kaspazların çalışması ile gerçekleşir (57). Hafif iskemik hasarlanma, nekroza ziyade apoptoz benzeri mekanizma ile hücre ölümüne neden olur. Çünkü iskemik penumbra hafif iskemiyi devam ettirip, ATP'yi sakladığı için apoptoz bu bölgede baskındır. Apoptozu, oksijen serbest radikalleri, ölü reseptör bağlanması, DNA hasarı, proteaz aktivasyonu ve iyonik dengesizlik tetikler. Dış mitokondriyal membrandan sitokrom c salınması iskemiyi cevaben 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 (56).

1.1.6.1. Serbest Radikaller Ve Oksidatif Stres

Oksijen serbest 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 ve zararlı etkilere karşı hücrel cevap sonucu oluşmaktadır (58).

Serbest radikaller, normal şartlarda tüm aerobik hücrelerde küçük miktarlarda üretilmektedir (55). Reaktif Oksijen Türlerinin zararlı etkileri ise yüksek konsantrasyonlarda olmaktadır. Lipitleri ve membranları, proteinleri ve nükleik asitleri içeren hücre yapısına zarar vermektedir (58). Serbest radikallerin zararlı etkileri, oksidatif stres ve nitrozatif stres diye adlandırılan biyolojik hasara neden olmaktadır. Bir yandan ROT/RNT'de aşırı üretim, diğer yandan enzimatik ve non-enzimatik antioksidan sistemlerdeki bozukluk buna neden olmaktadır (59).

Oksidatif stres, oksijeni kullanan metabolik reaksiyonlardan ve canlı organizmada denge halindeki prooksidan/antioksidan sistemin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Mitokondriyal elektron transportu, norepinefrin, dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin otooksidasyonu, hipoksi ve iskemiyi başlatan olaylar, oksidan oluşumunu ve bunu takiben doku hasarını tetiklemektedir. Oksidatif stres temel olarak süperoksit ve nitrik oksit üretimine dayanmaktadır (60).

İskemik dokunun reperfüzyonu iskemi sırasında meydana gelen bazı süreçleri geri çevirirken, yeniden oksijen sağlanması ile birlikte serbest radikal oluşumunu aşırı derecede artırarak kan-beyin bariyerini zedeleyip ödeme neden olur. Oluşan ödem fokal serebral kan akımını bozarak lökositler için kemotaktik etki gösterir. İskemik dokuda oluşan oksidatif stresin diğer bir kaynağında aktive olan lökositlerdir. İskemik beyinde hem parenkimde hem de vasküler endotelde serbest radikaller açığa çıkar (61).

Nitrik oksit (NO), vazodilatör ve hücre içi sinyal iletiminde etkili bir maddedir. Kan basıncı ve vasküler tonus düzenlenmesi, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi, permeabilite ve sinaptik transmisyon gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcuttur. Bir nörotransmitter olarak da değerlendirilir (62). 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 sitotoksisteye neden olur. Mitokondriyal DNA'nın sentez ve yapısını bozar (62).

1.1.7. Etyopatogenez

Serebral infarktlarda etyolojiye göre sınıflandırma, akut iskeminin tedavisi ve prognozunu yanı sıra, ikincil koruma açısından da çok önemlidir.

Bamford ve arkadaşları 1991 yılında klinik bulguları ön planda tutarak bir sınıflandırma yapmışlardır (63);

1. Total anterior sirkülasyon infarktları(TACI).
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları(PACI).
3. Posterior sirkülasyon infarktları(POCI).
4. Laküner infarktlar(LACI).

1993 yılında TOAST “The Trial of Org 10172 in Acute İschemic Stroke Treatment” çalışmasında kullanılan sınıflandırma ise, klinik bulguların yanı sıra etyolojiye de yer verilmiştir (64);

1. Geniş arter ateroskleroza (tromboz veya emboli).
2. Kardiyoembolizm.
3. Küçük damar oklüzyonu (lakün).
4. Diğer belirlenen nedenlere bağlı iskemik inme.
5. Nedeni belirlenemeyen iskemik inme.

1.1.7. 1. Geniş Arter Ateroskleroza:

Bu gruptaki hastalarda klinik ve görüntüleme ile ana beyin arterleri veya büyük kortikal dallarının birinde, ateroskleroza bağlı %50’nin üzerinde darlık veya tıkanma vardır. Klinik bulgular serebral kortikal hasarı gösteren afazi, ihmal, sınırlı motor defisit gibi bulgulardan veya beyin sapı/serebellar bulgulardan oluşur.

Hastaların kliniğinde kladikasyo intermittant, aynı damar alanında geçici iskemik atak (GİA), karotis üfürümü gibi benzeri bulgu ve belirtilerin varlığı tanıyı büyük ölçüde destekler. Bilgisayarlı tomografi veya Magnetik rezonansda kortikal ve serebellar infarkt 1,5 cm’den büyük beyin sapı ve subkortikal hemisferik infarktların varlığı büyük damar hastalığını destekleyen bulgulardır. Dopler ultrasonografi(DUS) veya anjiyografide uygun damarda %50’nin üzerinde darlık gösterilmesi de diğer tanı yöntemleri arasında sayılabilir. Kesin tanı için, kardiyojenik emboli kaynağı dışlanmalıdır. Darlık oranı %50’nin üzerinde, ancak diğer açıklayıcı nedenler ekarte edilememişse veya darlık %50’nin altında iken, aynı alanda GİA, üfürüm, hemodinamik infarkt veya en az iki risk faktörünün (50 yaş üstü, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara, yüksek kolesterol düzeyi) varlığında büyük damarlarda olası aterosklerotik inmeden sözedilir.

Ateroskleroza bağlı infarkt oluşumunda iki ana yol vardır. Birincisi büyük damarların bifurkasyon veya kıvrılma yerlerindeki plak bölgelerinde akut tromboz gelişmekte ve progresif stenoz ile lümeni daraltmaktadır. Sonuçta büyük arter tıkanmaları gelişmektedir (32).

1.1.7.2. Kardiyoembolizm

Tüm inmelerin %20'sini oluşturur. Bunlar kalpten kaynaklanan embolilerdir (65). Kardiyoembolik inmeler genellikle ağır ve tekrarlama eğilimindedir (66). Non valvüler atriyal fibrilasyon, kardiyoembolik inmelerin %45'inden sorumlu tutulurken, %15'lik kısmından ise akut miyokard infarktüsü sorumludur (65).

1.1.7.3. 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 (65). 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 (65).

1.1.7.4. Diğer Belirlenen Etyolojiler

SSS'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 (65).

1.1.7.5. 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 (11).

1.1.8. Klinik

Ülkemizde ve dünyada serebrovasküler hastalıkların tanı ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmektedir. Akut inmeli hastaya yaklaşımın en önemli basamaklarından biri, beyinde oluşan lezyona bağlı olarak gelişen semptom ve

bulguların iyi bir şekilde saptanmasıdır. Akut iskemik inme 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 azalması sağlanabilir (11, 24, 62).

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 bağlı olarak infarktların hem karotis hemde vertebrobaziller sistemde gelişebileceği gösterilmiştir (mikst infarktlar %3-5) (11, 24, 32).

1.1.8.1. 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 (32, 62). Tromboembolik mekanizma, vakaların 2/3'ünde, distal perfüzyon yetersizliği ise 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 bulgulara sık görülür. Bazen ciddi karotis darlıklarında aynı tarfta hem monoküler görme kaybı hemde hemisferik bulgular ortaya çıkabilir (optiko-serebral sendrom) (1, 32, 62).

1.1.8.2. Orta Serebral Arter (OSA) Tıkanması

Karotis sisteminin en büyük dalı orta serebral arter olup inme sendromlarında en sık tutulan arterdir (32, 62). 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 gruba ayrılarak incelenebilir. Ana dal oklüzyonu aterosklerotik veya embolik kaynaklıdır. Kollateral dolaşım olmadığı takdirde geniş bir alanda infarkt gelişir. Ana dal oklüzyonunda kontralateral motor ve duysal defisit, hemianopsi gibi görme alanı kayıpları, dominant hemisfer tutulumunda global afazi, nondominant hemisferde ise ihmal 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 duysal bulgular,
- b. Sol temporal veya temporookipital arter alanında infarkt varsa Wernicke afazisi, izole veya birlikte sağ hemianopsi,
- c. Sol presantral arter infarktı varsa, transkortikal motor afazi ve sağ proksimal ekstremité parezisi ve Luria'nın premotor sendromu (bir hareketten diğer bir motor harekete geçişte zorluk) görülür (11, 32, 65).

1.1.8.3. 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 korteksde 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 taktil 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 taktil 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. Meziyal frontal lob veya korpus kallozum hasarlarında yabancı el sendromu denilen elin istemsiz ve yabancı hareketleri tarzında bir bozukluğu ortaya çıkabilir (1, 32).

1.1.8.4. Posterior Serebral Arter (PSA) Tıkanması

Baziller arterin terminal kısmından Posterior Serebral Arter (PSA) çıkar ve oksipital uca kadar uzanır. PSA'nın yüzeyel dalları, oksipital ile temporal lobların lateral ve medial kısımlarını sular. PSA'dan çıkan küçük paramedian mezensefalik arterler ile talamik-subtalamik arterler mezensefalonun medial kısmını, talamusu ve lateral genikulat cismi sularlar. Bu bölgenin tıkanmaları genellikle kardiyak ve arteriyel kaynaklı embolilerle olur (1, 11, 62).

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 kortekste ki 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 (11, 62).

1.1.8.5. 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 oluştukları 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 hemiparezide 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, 11, 62).

1.1.8.6. 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 (62).

1.1.8.7. 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 (24, 32, 62).

Anterior inferior serebellar arter sendromunda; ipsilateral trigeminal duyusal kayıp, nükleer fasiyal paralizi ve horner sendromu, serebellar ataksi, dizartri, tinnitus, vertigo ortaya çıkar. Bununla birlikte bazı durumlarda hemiparezide olabilir (24, 32, 62).

Superior serebellar arter, serebellar hemisferlerin üstü ile süperior serebellar pedünkülü besler. Bu arterin tıkanmasında ipsilateral horner sendromu, ekstremiteler

ataksisi ve tremoru, kontralateral spinotalamik duyusal kayıp, santral tip fasiyal paralizi ile birlikte bazende 4. kraniyal sinir paralizisi görülebilir (24, 32, 62).

1.1.8.8. 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 Manyetik Rezonans Görüntülemesidir (MRG). Bu bölgenin infarktları sonucunda izole kraniyal sinir tutuluşları, vertigo, diplopi, ataksi, motor ve sensoriyel tutuluşlar ön plandadır (11, 62).

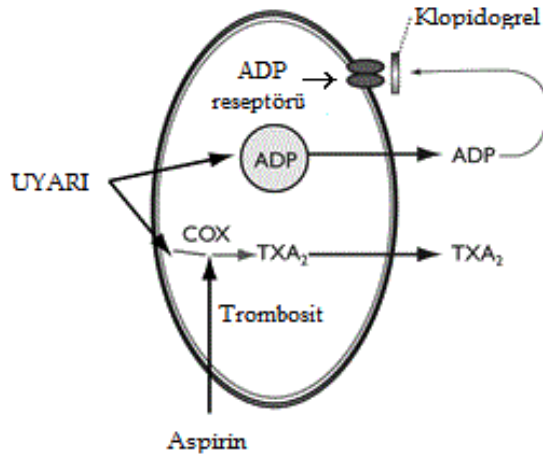
1.1.8.9. Baziller Arter Tıkanmaları

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, ptoz veya göz kapağı retraksiyonu, uyku bozuklukları, halüsinasyonlar, istemsiz hareketler ve amneziler saptanabilir (24, 32, 62).

1.2. Klopidoğrel

Klopidoğrel thienopyridin derivativesi olup trombosit ADP reseptör antagonistidir. Gp-IIb / IIIa kompleksinin ADP aracılığı ile gerçekleşecek olan aktivasyonunu engelleyerek etki göstermektedir (Şekil 1). Klopidoğrel trombosit P2Y₁₂ reseptörlerinde ADP'nin etkisini inhibe ederek trombosit agregasyonunu bozan, kanama zamanını uzatan ve kan viskozitesini azaltan bir ön ilaçtır. Trombosit P2Y₁₂ reseptörlerinin blokajı ADP'ye bağlı trombosit aktivasyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu yanında trombositlerin von Willebrand faktörü gibi diğer faktörlere bağlı aktivasyonunu da azaltır. Bu reseptörlerin inhibisyonu trombosit aktivasyonu üzerinde, ADP'ye bağlı trombosit agregasyonunun inhibisyonuna göre daha geniş ve önemli etkilere sahiptir (67).

Klopidogrel in vitro olarak inaktiftir. İn vivo ve ex vivo verilerde hepatik biyotransformasyon üzerinde aktivitesi mevcuttur.



Şekil 1. Aspirin ve Klopidogrelin Etki Mekanizması

Ratlarda yapılan çalışmalarda karaciğere perfüze olmakta trombosit agregasyonunu inhibe etmektedir (68, 69). Klopidogrel indirek olarak fibrinojen bağlanmasında etki ettiği rapor edilmiştir. Bu etki trombositlerin yaşam süreleri boyunca (yaklaşık 7 gün) devam etmektedir (70, 71). Klopidogrel 75 mg dozundaki oral uygulamaları takiben hızla emilmekte ve doz uygulamasından yaklaşık bir saat sonra kan dolaşımında bulunan başlıca metabolitin plazmadaki pik seviyelerine ulaşmaktadır. Klopidogrel ve metaboliti plazma proteinlerine geri dönüşümlü bir şekilde bağlanmakta, hızlı hidroliz sürecinden geçerek karboksilik asit türevine dönüşmektedir (71). Klopidogrel vasküler endotelial yaralanmalardan sonra trombosit adezyonunu azaltır. Günlük klopidogrel trombus volümünü insan kanında azaltır. Klopidogrel 50, 75, 100 mg/gün alan sağlıklı gönüllülerde 2. gün trombosit agregasyonunu önemli şekilde ADP üzerinde inhibe ettikleri görülmüştür. Bu inhibisyon 5- 7 günleri arası pik seviyelerine ulaşır. Rezidüel antiagregan aktivite tedavinin 14. Gün sonrasında 5 gün olarak rapor edilmiştir (72). Ratlarda klopidogrelin metabolik aktivitesi karaciğer enzimlerinden sitokrom-P450-1A tarafından olduğu, sitokrom- P450-2B ile de inaktif metabolitlere dönüştüğü rapor edilmiştir (73).

Klopidogrelin etki mekanizması araşidonik asit metabolizması ile ilişkisi olmayıp, aspirinin etki mekanizmasından bağımsızdır. Farklı yolları

etkilediklerinden birlikte kullanımlarının etki mekanizması açısından bir sakıncası yoktur (74). Klopidoğrel üstün güvenilirliğe sahip olup biyoyararlanımı besinle ve antiasit ilaçlar ile etkilenmemektedir (75). Heparin ve aspirin gibi ilaçlar ile etkileşimi olmamakta, hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (76).

1.3. 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 (77).

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 klopidoğrel 2mg/kg intraperitoneal yolla, oluşturulan travmanın 30. dakikasında ve takiben her gün aynı saatte, günde bir kez, 5 gün boyunca verildi (78).

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 intramusküler 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. Yüzeyel 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 klibi 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 2 mg/kg i.p. klopidoğrel 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 (79). Ölçümün sonuçları $\mu\text{mol Trolox equivalent/l}$ olarak birimlendirildi.

2.2.2. Total Oksidan Status

Total oksidan status (TOS) ölçümü Özcan Erel tarafından tanımlanan yöntemle yapıldı (80). Ölçümün sonuçları $\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$ olarak birimlendirildi.

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 Haris hematoksilin	1 dakika
19 Distile su	5 dakika
20 %80, %96 ve %100 etil alkol	1'er dakika
21 Xylol	2X5 dakika
22 Kapatma medyumunu kullanılarak lamel ile kapatma.	

Hazırlanan preparatlar araştırma mikroskopunda (Olympus BH-2) incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde Harris hematoksilin 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 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 Grup II ile kıyaslandığında anlamlı bir azalma vardı ($p<0.05$)(Tablo3)

Tablo 3. Beyin dokularındaki TAS, TOS ve OSI değerleri

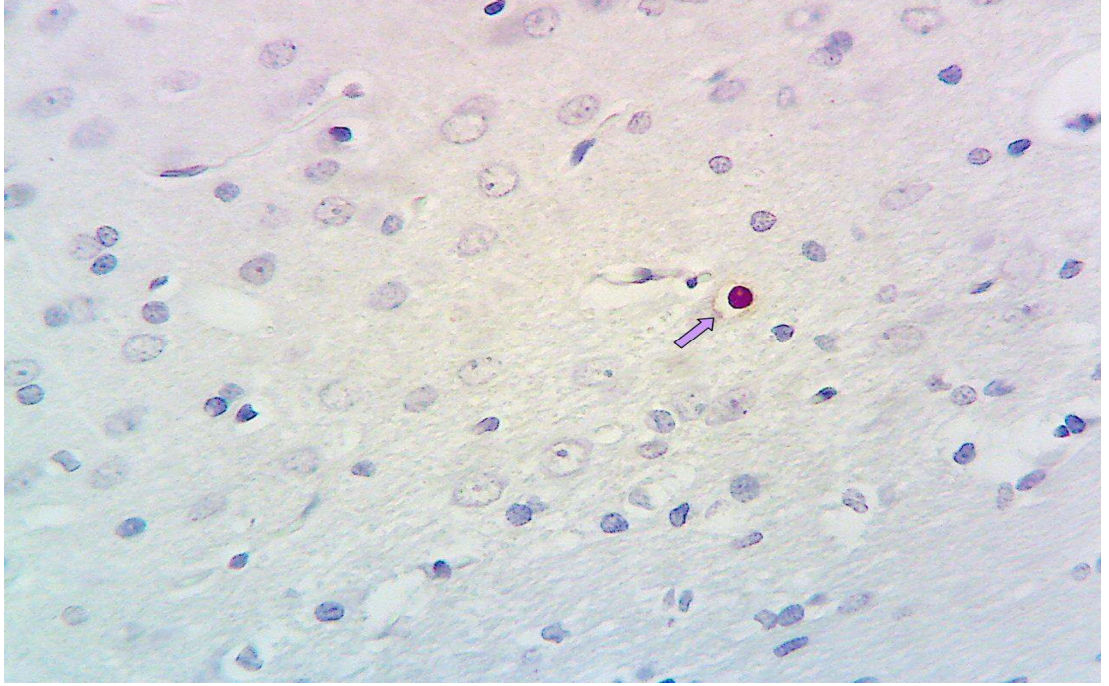
	Grup I (n=7)	Grup II (n=7)	Grup III (n=7)
TAS ($\mu\text{mol Trolox equivalent/l}$)	$0,32 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,04$	$0,31 \pm 0,007$
TOS ($\text{mmol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv./L}$)	$1,85 \pm 0,05$	$5,09 \pm 0,31^a$	$3,18 \pm 0,10^b$
OSI (Arbitrary Unit)	$5,83 \pm 0,31$	$8,72 \pm 0,47^a$	$1,02 \pm 0,49^b$

^a Kontrol grubuna (Grup I) göre karşılaştırıldığında, ($p<0.05$).

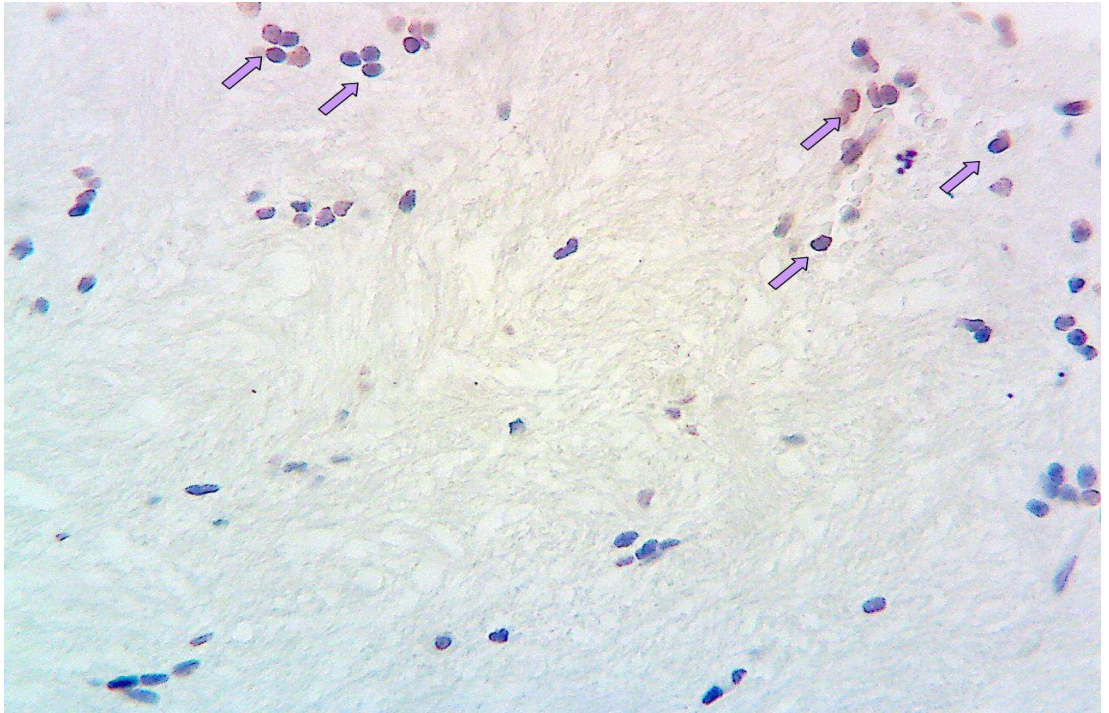
^b İskemi grubuna (Grup II) göre karşılaştırıldığında, ($p<0.05$).

3.2. Tunel Bulgular

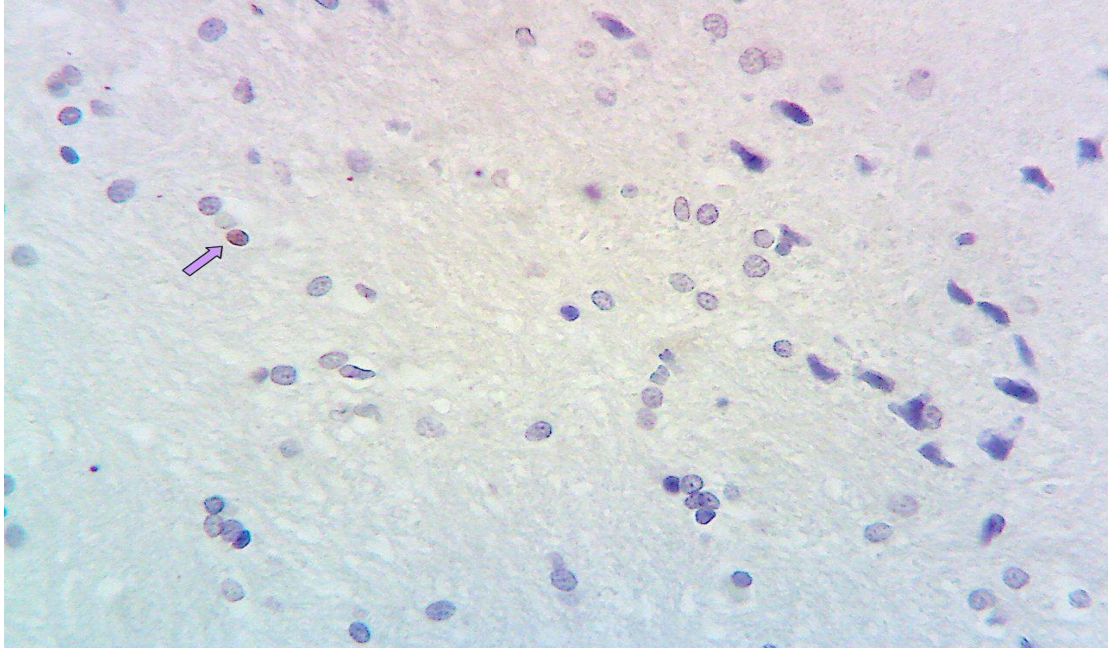
Apoptotik hücrelerin belirlenmesi için yapılan TUNEL boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; TUNEL pozitifliği kontrol grubunda +1 yaygınlığında gözlemlendi (Şekil 2). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında İskemi grubunda belirgin bir artış vardı ve +2 yoğunluğunda olduğu görüldü (Şekil 3). KLOPİDOGREL verilen tedavi grubunda ise İskemi grubuna göre belirgin azaldığı, kontrol grubuna yakın olduğu izlendi ve +1 olarak değerlendirildi (Şekil 4). Pozitif kontrol için meme dokusu (şekil 5) kullanıldı. Negatif kontrolde TUNEL pozitifliği saptanmadı (Şekil 6).



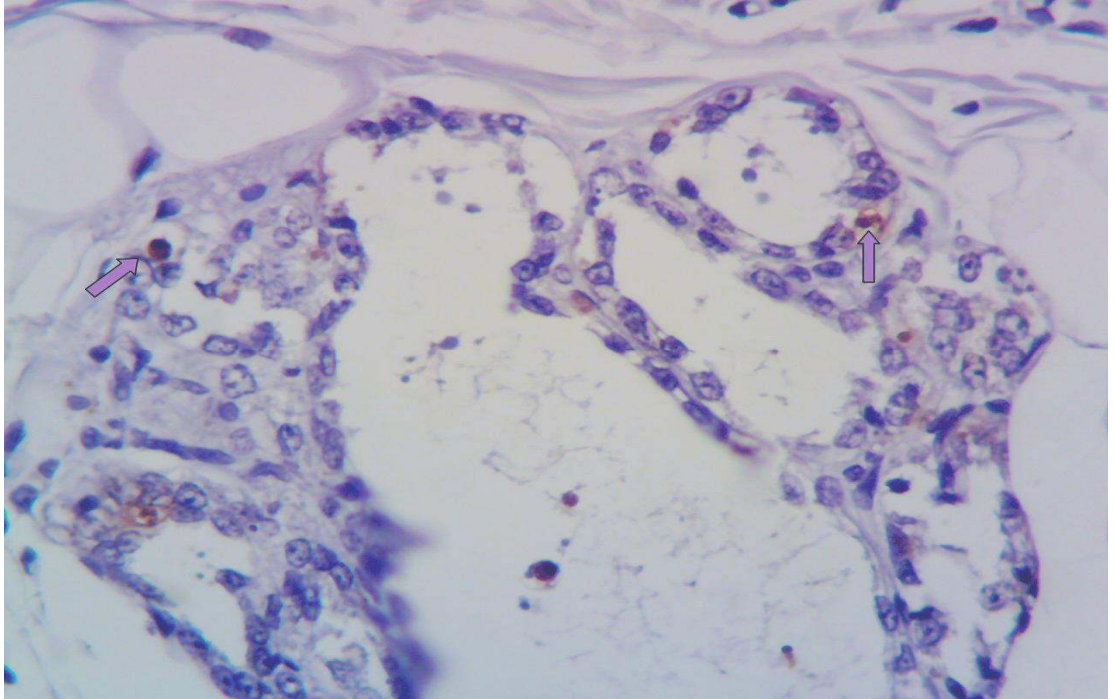
Şekil 2. Kontrol grubunda beyin kortexinde TUNEL pozitif hücre (→). X200



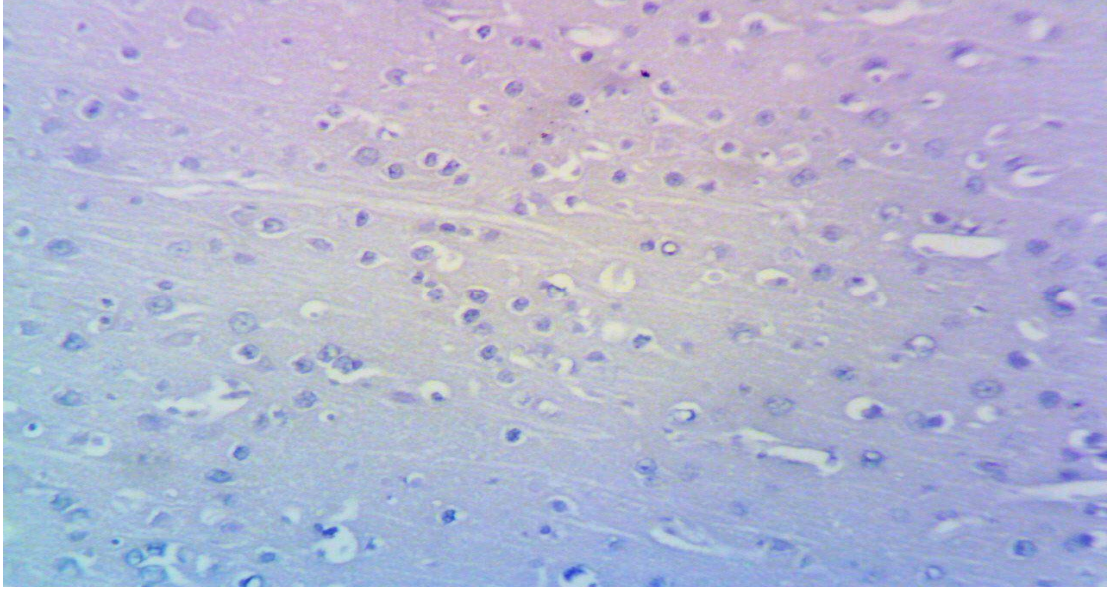
Şekil 3. İskemi grubunda beyin kortexinde artmış TUNEL pozitif hücreler (→) X200



Şekil 4. İskemi +klopidogrel 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. Yapılan çalışmalarda, serebral iskemi-reperfüzyon modeli oluşturmak için sıklıkla iki taraflı arteria carotis communis ligasyonu ve orta serebral arter ligasyonu kullanılmaktadır (81-83).

İnme, dünya toplumlarında üçüncü ölüm nedeni, özürlülük yapmada ise birinci nedeni olup, gelişmiş ülkelerde hastane başvurularında ve sağlık harcamalarında önemli bir yer tutan hastalık grubudur. Batı toplumlarında inmenin yaklaşık %85'i iskemi, %15'i hemoraji nedeniyle meydana gelmektedir. Serebrovasküler hastalıkların %85'ini oluşturan iskemik inme nörolojik hastalıklar içerisinde en sık görülen ve en çok ölüme neden olan gruptur. Öldürücülüğünün yanı sıra oluşturduğu sakatlıklar; kişi, aile ve toplum üzerinde psikososyal problemlere yol açmasının yanı sıra, ekonomik yönden de yük teşkil etmektedir. Serebrovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, bu yönleriyle çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Bu durum inmeyi batı toplumlarında iskemik kalp hastalığı ve kanserden sonra üçüncü ana ölüm nedeni yapmaktadır (1, 84, 85).

Çalışmamızda, tedavi amaçlı verilen klopidoğrel uygulamalarının iskemi oluşturulduktan sonra 5 gün süre ile verilmesinin planlanması ve deneklerin bu süre boyunca yaşamını devam ettirmesi gerektiğinden tek taraflı carotis arter ligasyonu tercih edildi.

Serebral iskemi beyin kan akımında azalma ile enerji açığının tetiklediği moleküler olayları başlatmaktadır. Glukoz metabolizmasında değişiklikler oluşur. ATP ve fosfokreatin gibi enerji metabolitlerinin düzeyi azalır, 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 (86, 87).

İskemi/reperfüzyon hasarı, yetersiz oksijen sunumu ile başlayan, serbest oksijen radikallerinin ve immun sistemin rol aldığı ikincil yangısal yanıtla genişleyen, karmaşık bir süreçtir. Dokunun hipoperfüzyonu ile oluşan hasarlanma,

ekstremitte iskemisi, serebrovasküler olay ve miyokard infarktüsünde görüldüğü gibi değişik dokularda farklı klinik sonuçlarla ortaya çıksa da hücresel düzeydeki patolojik süreçlerin evreleri benzerdir. İskemi-reperfüzyonun yol açtığı doku hasarının büyük kısmı reperfüzyon aşamasında oluşur. Doku hasarının oluşumunda reperfüze dokularda biriken nötrofillerin aktif rol oynadığını gösteren birçok kanıt mevcuttur. Nötrofillerin kemotaktik aktivitesinin başlatılmasında serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksitler sorumlu tutulmaktadır (88).

Penumbra bölgesinde bulunan hücreler saatlerce canlı kalabilmektedir. Tekrar yeterli perfüzyon sağlanamazsa buradaki hücrelerde ölüme gitmektedir. Apoptozis ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde bu alanın iskemiden kurtarılabilecek hedef bölge olduğu ortaya konmuştur (89, 90). 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 (91).

İskemik hasarın önlenbilmesi 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 (89).

Anti-eksitotoksik, antioksidan, anti-inflamatuar ve/veya anti-apoptotik olan SSS'ne rahatça geçebilen ve yan etkisi tolere edilebilir olan maddeler ideal noron koruyucu olarak kabul edilebilir. Ayrıca iskemik 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.

NMDA ve Glutamat reseptör antagonistleriyle, kalsiyum kanal blokörleriyle, serbest oksijen radikallerini yok edici ajanlarla, sitokinlerle, hipotermiyle ve bazen de bunların kombinasyonlarıyla yapılan birçok çalışma ile noron koruyucu olumlu sonuçlar elde edilmeye başlanmıştır (92-98).

Klopidoğrel bir tienopiridin türevidir ve ADP ile indüklenmiş trombosit agregasyonunu inhibe eden inaktif bir ön ilaçtır. Karaciğerde sitokrom P450 3A4

enzim sistemi ile aktif metabolitine dönüşmekte ve antitrombosit etkisini trombosit ADP reseptör alt tipi P2Y₁₂'yi yarışmasız olarak inhibe ederek göstermektedir (2). Aterotrombozun önlenmesinde klopidoğrel kullanılmaktadır. Aspirin ile birlikte kullanılan klopidoğrel'in klinikte göreceli olarak kısa süreli kullanımla yarar sağladığı çalışmalar bulunmaktadır (99).

İskemik damar hastalığı olan hastalarda (beyin damar, kalp damar, periferik damar) yapılan tüm antiplatelet tedavi çalışmaları dikkate alınarak oluşturulan tedavi önerilerinde oral antikoagülan tedavi endikasyonu olanlar dışında kalan iskemik inmeli hastalarda aspirin, klopidoğrel, aspirin ve yavaş salınımlı dipridamol kombinasyonu gibi antiplatelet ajanlardan birisi kullanılabilir. İskemik riskli hastalarda aspirine karşı klopidoğrel'in etkinliğini araştıran CAPRIE çalışmasında her yıl risk azalımı %0.51, relatif risk azalımı % 8.7 bulunmuştur (100). Klopidoğrel rekürren serebral iske mi proflaktik tedavisinde önerilen ilaçlar arasındadır (101).

Klopidoğrel'in son zamanlarda rat modellerinde akut iskemide oksidativ hasarı önlemede etkinliği araştırılmaya başlanmıştır (4). Ateroskleroz patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması ve özellikle moleküler düzeydeki yeni bulgular, tedavi rejimlerinde de değişime sebep olmaktadır. Bu çalışmamızda iske mi reperfüzyon modeli oluşturulan ratlarda klopidoğrel'in merkezi sinir sisteminde koruyucu etkilerini incelemeyi amaçladık. Trombositlerin inflamatuvar özelliklerinin ortaya konması ve trombosit ilişkili inflamatuvar yanıtın serebral damarları etkilediğinin düşünülmesi sonrası, antitrombositler tedavinin inflamasyon belirteçleri üzerindeki etkileri, araştırma sebebi olmuştur (4).

Çalışmamızda, ilk olarak tüm gruplara ait beyin dokularında TAS, TOS ve OSİ değerlerine bakıldı. Tüm gruplarda TAS değerlerinde bir değişiklik görülmezken TOS düzeylerinde ve OSİ de anlamlı değişiklikler bulundu. İske mi oluşturulan ratların beyin dokularında TOS düzeyleri kontrolle kıyaslandığında anlamlı şekilde artmıştı. Klopidoğrel grubunda ise değerler kontrole yakındı. OSİ ise iskemik kontrol grubunda artarken klopidoğrel grubunda kontrole yakındı. Ayrıca ratların beyin korteksinde apoptotik hücrelerin tespit edilmesinde kullanılan TUNEL boyamasının sonucunda iske mi reperfüzyon oluşturulan ratlarda TUNEL pozitif hücrelerde kontrole göre belirgin bir artış olduğu gözle ndi. Klopidoğrel verilen

tedavi grubumuzda ise iskemik kontrol gruba göre anlamlı bir azalma olduğu görüldü.

Kanko ve ark. nın (4) yaptıkları çalışmada extremitelerde oluşturdukları iskemi reperfüzyon modelinde klopidoğrelın oksidativ hasarı azalttığını göstermişlerdir. Klopidoğrelın muhtemelen inflamatuvar hücreler, trombositler ve endotel hücrelerine etkisi ile gerçekleştirdiğini öne sürmüşlerdir.

Son zamanlarda klopidoğrelın invitro çalışmalarda serebral iskemi-reperfüzyon üzerine etkileri çalışılmaya başlansa da kısıtlı sayıda çalışmalar bulunmaktadır. Ito ve ark. (102). yaptıkları çalışmada fototrombotik Arteria Cerebri Media trombozu oluşturdukları ratlarda aspirin cilastozol ve klopidoğrelın etkilerini karşılaştırmışlar ve klopidoğrel ile aspirinin infarkt volümünü azaltmadıklarını öne sürmüşlerdir. Lee ve arkadaşlarının fokal serebral iskemi modeli oluşturdukları ratlarda yine klopidoğrelın cilastozola göre daha az etkili olduğunu öne sürmüşlerdir (103).

Ayrıca yeni P2Y₁₂ inhibitörü olan prasugrel ile klopidoğrelın cerebral iskemi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada klopidoğrelın prasugrele göre daha az etkili olduğu görülmüştür (104).

Çalışmamızın birinci ve en önemli kısıtlılığı gerçek hasta insanlar üzerinde değil de ratlar üzerinde yapılmış olmasıdır. İlacımız sadece deneysel iskemik inme yapılan ratlar üzerinde denenmiştir. İnsanlarda meydana gelen iskemik inme DM, HT v.b. hastalıklar gibi ateroskleroz zemininde daha sık görülmektedir. Ek olarak çalışmamızın sadece 5 günlük süreci kapsayan bir takip süresinin olması diğer önemli kısıtlılıklarındandır.

Bu çalışmada iskemi reperfüzyon oluşturulan ratlarda beyinde korteks ve hipokampüste hücresel hasar oluşmakta ve iskemi sonucu oksidatif hasar ile lipid peroksidasyonu arttırmaktadır. İskeminin oluşturduğu oksidatif hasarı engellemek için verilen klopidoğrelın lipid peroksidasyonunu azalttığı ve hücreleri yapısal olarak apoptoziye karşı koruduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar serebral iskemide klopidoğrelın nöroprotektif bir ajan olduğunu göstermektedir. Fakat 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. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, Neer CJ, Horowitz K, Hopp AS, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107: 32-37.
3. Roald HE, Barstad RM, Kierulf P. Clopidogrel a platelet inhibitor which inhibits thrombogenesis in non- anticoagulated human blood independently of the blood flow conditions. *Thromb Haemost* 1994; 71: 655- 662.
4. Kanko M, Maral H, Akbas MH, Ozden M, Bulbul S, Omay O, et al. Protective effects of clopidogrel on oxidant damage in a rat model of acute ischemia. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 133-139.
5. Cerebrovascular disorders. Clinical and research classification: WHO ofset publ No: 43 Geneva, 1978: 82-83.
6. Whisnant JP. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676
7. 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.
8. Adams RD, Victor M, Ropper AH. (Eds): Principles of Neurology. Cerebrovascular Disease 6 th Edition, Mc Graw Hill Co 1997: 777-873.
9. Kumral E. İnme Epidemiyolojisi. ED. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. Ankara: Güneş Kitabevi, 2005: 39-56.
10. Kutluk K. İskemik inme, İzmir: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004: 1-4.
11. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 1.Baskı, Ankara: Öncü Basımevi, 2002:3-31.
12. Bonita R, Steward A, Beaglehole R. International trends in stroke mortality: 1970-1985. *Stroke* 1990; 21: 989-92,

13. Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987; 2: 1196–201.
14. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM, et al. American Heart Association Prevention Conference IV: prevention and rehabilitation of stroke: risk factors. *Stroke* 1997; 28: 1507–1517.
15. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke: the Willis Lecture. *Stroke* 1997; 28: 1840–1844.
16. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability-of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312–318.
17. Lindstrom E, Boysen G, Nyboe J. Lifestyle factors and risk of cerebrovascular disease in women: the Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1993; 24: 1468–1472.
18. Howard G, Anderson R, Sorlie P, Andrews V, Backlund E, Burke GL. Ethnic differences in stroke mortality between non- Hispanic whites, Hispanic whites and blacks: the National Longitudinal Mortality Study. *Stroke* 1994; 25: 2120–2125
19. Liao D, Myers R, Hunt S, Shahar E, Paton C, Burke G, et al. Familial history of stroke and stroke risk the Family Heart Study. *Stroke* 1997; 28: 1908–1912.
20. Hrubec Z, Robinette CD. The study of human twins in media T-research. *N Engl J Med* 1984; 310: 435–441.
21. Qizilbash N. Cholesterol, diastolic blood pressure and stroke: 13000 strokes in 450000 people in 45 prospective cohorts: prospective Studies Collaboration. *Lancet* 1995; 346: 1647–1653.
22. Hanson L. Results of the STOP-Hypertension–2 trial. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 17–20.
23. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, Bulpitt CJ. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757–764.

24. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. Neurology in Clinical Practice. Third Edition. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000: 1125-1168.
25. Wilson PW, Garrison RJ, Castelli WP, Feinleib M, McNamara PM, Kannel WB. Prevalence of coronary heart disease in the Framingham Offspring Study: role of lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1980; 46: 649–654.
26. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD. Serum cholesterol levels and six years mortality from stroke in 350977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904–910.
27. Benfante R, Yano K, Hwang LJ, Curb JD, Kagan A, Ross W. Elevated serum cholesterol is a risk factor for both coronary heart disease and thromboembolic stroke in Hawaiian Japanese men: implications of shared risk. *Stroke* 1994; 25: 814–820.
28. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969–1973.
29. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389
30. Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW. Lipoprotein (a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem* 1999; 45: 1039–1046.
31. Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischemic attacks and minor ischemic strokes. *BMJ* 1991; 303: 605–609
32. Kumral K, Kumral E. Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları, 1993: 4-446.
33. Inzitari D, Eliasziw M, Gates P, Sharpe BL, Chan RK, Meldrum HE, Barnett HJ. The causes and risk of stroke in patients with asymptomatic internal carotid artery stenosis. *N Engl J Med* 2000; 342:1693- 1700.
34. Goldstein LB, Moore WS, Robertson JT, Chaturvedi S. Complication rates for carotid endarterectomy: a call for action. *Stroke* 1997; 28: 889–890

35. Ohene-Frempong K, Weiner SJ, Sleeper LA, Miller ST, Embury S, Moohr JW, et al. Cerebrovascular accidents in sickle cell disease: rates and risk factors. *Blood* 1998; 91: 288–294.
36. Rowland LP. Vascular Diseases. Merritt's Neurology. Tenth Edition, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 217-256.
37. Palomaki H, Kaste M. Regular light to moderate intake of alcohol and the risk of ischemic stroke: is there a beneficial effect? *Stroke* 1993; 24: 1828–1832.
38. Donahue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Alcohol and hemorrhagic stroke: the Honolulu Heart Program. *JAMA* 1986; 255: 2311–2314.
39. Abbott RD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, Curb JD. Physical activity in older middle-aged men and reduced risk of stroke: The Honolulu Heart Program. *Am J Epidemiol* 1994; 139:881–893
40. Joshipura KJ, Ascherio A, Manson JE, Stampfer MJ, Rimm EB, Speizer FE, Fruit and vegetable intake in relation to risk of ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 1233–1239.
41. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: Homocysteine and Atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
42. Bushnell CD, Goldstein LB. Homocysteine testing in patients with acute ischemic stroke. *Neurology* 2002; 59: 1541-1546.
43. Hankey GJ, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
44. Sloan MA, Kittner SJ, Feaser BR, Gardner J, Epstein A, Wozniak MA Illicit drug-associated ischemic stroke in the Baltimore-Washington Young Stroke Study. *Neurology* 1998; 50: 1688–1693
45. DeGraba TJ, Sirén AL, Penix L, McCarron RM, Hargraves R, Sood S, et al. Increased endothelial expression of intercellular adhesion molecule–1 in symptomatic versus asymptomatic human carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 1998; 29,1405–1410

46. Jander S, Sitzer M, Schumann R, Schroeter M, Siebler M, Steinmetz H, Stoll G. Inflammation in high grade carotid stenosis: a possible role for macrophages and T cells in plaque destabilization. *Stroke* 1998; 29: 1652–1630
47. 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: 2575-9.
48. Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang CH, McGovern PG, Howard G. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9 year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort. *Stroke* 1999; 30: 736–743
49. Victor M. Ropper AH. Cerebrovaskuler Diseases. Adams and Victor's Principles of Neurology. Seventh Edition. Newyork: McGraw-Hill, 2001: 821-924
50. Weinberger J. Contemporary Diagnosis and Management of Stroke, 2. Baskı, Newtown, Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co. 2002: 6-10.
51. Brust JCM. Cerebral infarction. IN Rowland LP (ed). Merritt's textbook of Neurology (ninth edition) Baltimore, Williams&Wilkins, 1995: 246-256.
52. De'Graba TJ, Fisher M, Yatsu FM. Atherogenesis and strokes, Barnett HJP, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (ed.) Stroke Pathophysiology, Diagnosis and Management (second edition). New York: Churchill Livingstone, 1992: 29-48.
53. Ertekin C. Nöroloji'de Fizyopatoloji ve Tedavi. İzmir: Bilgehan Matbaası, 1987:627-695
54. Zenbilci N. Sinir Sistemi Hastalıkları 3. Baskı. İstanbul Tıp Fakültesi Basımevi, 1995: 325-358.
55. Warlov CP, Dennis MS, Van Gijn J, Sandercock PAG, Bamford JM, Wardlaw JM. Stroke: A Practical Guide to Management. Second Edition. Oxford: Blackwell Science, 2001; 18: 12-46.
56. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology* 2008; 55: 310-318

57. Leker RR, Shohami E. Cerebral ischemia and trauma-different etiologies yet similar mechanisms: neuroprotective opportunities. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 39: 55-73.
58. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 160: 1–40,
59. 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.
60. Warner DS, Sheng H, Batinic-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol* 2004; 207: 3221-3231.
61. Yemişci M, Gürer G, Dalkara T. İskemik inmede gelişen fizyopatolojik olaylar. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 22-30.
62. Kumral E. Akut İskemik İnme. İstanbul: Akal Ofset, 2001: 1-68.
63. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C, Classification and natural history of clinical subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337: 1521-1526
64. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle J, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE. The TOAST investigators. Classification of subtypes of acute ischemic stroke. Definition for use in multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35-41
65. Utku U, Çelik Y. İnmede etiyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. Ed: Balkan S, *Serebrovasküler Hastalıklar 2. Baskı Güneş Kitabevi* 2005: 57-71.
66. Ferro JM. Cardioembolic stroke: an update. *Lancet Neurology* 2003; 2: 177–188.
67. Schror K. Antiplatelet drugs: a comparative review. *Drugs* 1995; 50: 7-28
68. Herbert JM. Clopidogrel and antiplatelet therapy, expert opinion inverst. *Drugs* 1994; 3: 449- 455.
69. Savi P, Herbert JM, Pflieger AM. Importance of hepatic metabolism in the antiaggregeting activity of the thienopyridine clopidogrel. *Biochem Pharmacol* 1992; 44: 527- 532

70. Gachet C, Stierle A, Cazenave JP. The thienopyridine PCR4099 selectivity inhibits ADP induced platelet aggregation and fibrinogen binding without modifying the membrane glycoprotein IIb- IIIa complex in rat in man. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 229- 238.
71. Herbert JM, Tissiner A, Defreyn G, Maffrand JP. Inhibitory effect of clopidogrel on platelet adhesion and intimal profilesation after arterial injury in rabbits. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1171- 1179.
72. Forbes CD, Belch JJF, Bridges AB. Pharmacodynamic compatibility of clopidogrel with atenolol and nifedipine comedication in patients with atherosclerotic disease. *Eur Heart* 1996; 17: 160
73. Savi P, Combalbert J, Gaich C, Rouchon MC, Maffrand JP, Berger Y, Herbert JM. The antiaggregating activity of clopidogrel is due to a metabolic activation by the hepatic cytochrome P450-1A. *Thromb Haemost* 1994; 72: 313- 317
74. Klopidoğrelin etkinliği http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/2007thtk_07.pdf
75. Mc Even J, Strauch G, Perles P. Clopidogrel bioavailability is unaffected by food or antacids. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 856
76. Mark A Creager. Results of CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vascular Medicine* 1998; 3: 257- 260
77. Ulukaya E. Apoptozis Ders Notları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, 2008.
78. Huber R, Riepe MW. Improved posthypoxic recovery in vitro on treatment with drugs used for secondary stroke prevention. *Neuropharmacology*. 2005; 48: 558-565.
79. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112–119.
80. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103–1111.
81. Rabuffetti M, Scioratti C, Tarozzo G. Inhibition of Caspase-1-Like activity by Ac-Tyr-Ala-Asp-Cholromethyl Ketone Induces Long-Lasting Neuroprotection in cerebral

- Ischemia through Apoptosis Reduction and Decrease of Proinflammatory Cytokines. *J Neurosci* 2000; 20: 4398-4404
82. Simon L, Szilagyi G, Bori Z. (-)-D-Deprenyl attenuates apoptosis in experimental brain ischaemia. *Eur J Pharmacol* 2001; 430: 235–241
 83. Wolfe CDA. The impact of stroke. *Br Med Bull* 2000; 56: 275-86.
 84. Hatano S. Experience from a multicenter stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization* 1999; 54: 541-553.
 85. Hankey GJ. Stroke: how large a public health problem, and how can the neurologist help? *Arch Neurol* 1999; 56: 748-754.
 86. Castellanos M, Serena J. Applicability of biomarkers in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 24: 7-15
 87. Chan PH. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 2–14.
 88. Crack PJ, Taylor JM. Reactive oxygen species and the modulation of stroke. *Free Radical Biology & Medicine* 2005; 38: 1433–1444.
 89. Şahin S. Gecici fokal serebral iskemi uygulanan sıçanlarda, sitikolin ve hipoterminin noronal apoptozisdeki noron koruyucu etkileri. Uzmanlık Tezi. Bursa: Uludağ Üniversitesi Nöroloji Bölümü, 2008.
 90. Back T. Pathophysiology of the ischemic penumbra-revision of a concept. *Cell Mol Neurobiol* 1998; 18: 621-38
 91. 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.
 92. Cho S, Park EM, Febbraio M, Anrather J, Park L, Racchumi G. The class B scavenger receptor CD36 mediates free radical production and tissue injury in cerebral ischemia. *J Neurosci* 2005; 25: 2504-2512.

93. 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.
94. Childs AM, Evans RH, Watkins JC. The pharmacological selectivity of three NMDA antagonists. *Eur J Pharmacol* 1988; 145: 81-86
95. 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: 56-60.
96. Adibhatla RM, Hatcher JF. Cytidine 5'-diphosphocholine (CDPcholine)' in stroke and other CNS disorders. *Neurochem Res* 2005; 30: 15-23.
97. 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: 2171-2180.
98. 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.
99. Pfeffer MA, Jarcho JA. The charisma of subgroups and the subgroups of CHARISMA. *N Engl J Med* 2006; 354:1744-1746.
100. Mark A Creager. Results of CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vascular Medicine* 1998; 3: 257- 260.
101. Shimazawa M, Hara H. Novel situations of endothelial injury in Stroke mechanisms of stroke and strategy of drug development: protective effects of antiplatelet agents against stroke. *J Pharmacol Sci.* 2011; 116: 30-35.
102. Ito H, Hashimoto A, Matsumoto Y, Yao H, Miyakoda G. Cilostazol, a phosphodiesterase inhibitor, attenuates photothrombotic focal ischemic brain injury in hypertensive rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 2010; 30: 343-351

103. Lee JH, Park SY, Lee WS, Hong KW. Lack of antiapoptotic effects of antiplatelet drug, aspirin and clopidogrel, and antioxidant, MCI-186, against focal ischemic brain damage in rats. *Neurol Res* 2005; 27: 483-492.
104. Ogawa T, Hashimoto M, Niitsu Y, Jakubowski JA, Tani Y, Otsuguro K, Asai F, Sugidachi A. Effects of prasugrel, a novel P2Y(12) inhibitor, in rat models of cerebral and peripheral artery occlusive diseases. *Eur J Pharmacol* 2009; 612: 29-34.

6. ÖZGEÇMİŞ

06.04.1972 tarihinde Elazığ ilinin Sivrice ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'a tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 1996-2009 yılları arasında yaklaşık 13 yıl süreyle Elazığ ilinde sağlık ocakları, 112 acil yardım servisi ve Devlet hastanesi acil serviste tabiplik görevinde bulundum. 2008 yılı Eylül dönemi TUS sınavında başarılı olarak, 2 Mart 2009 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim.