



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA DENEYSEL SEREBRAL İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARI MODELİNDE RANOLAZİN'İN FARKLI DOZLARDAKİ
NÖROPROTEKTİF POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. ABDULKADİR KANKILIÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2025



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA DENEYSEL SEREBRAL İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARI MODELİNDE RANOLAZİN'İN FARKLI DOZLARDAKİ
NÖROPROTEKTİF POTANSİYELİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. ABDULKADİR KANKILIÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2025

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../2025

Abdulkadir KANKILIÇ

İmza

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm ve asistanlık eğitimim boyunca her türlü desteğini sunan tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim BAŞAR hocama teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince tecrübelerini bizden esirgemeyen, karşılaşabileceğimiz zorluklarla baş etmemizi aşılayan bölüm başkanımız sayın Prof.Dr. Tefik YILMAZ hocama teşekkür ederim. Beraber çalıştığım cerrahi teknik, beceri ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. Adnan CEVİZ, Doç.Dr. Yahya TURAN, Doç.Dr. Hüseyin ÖZEVREN ve Doç.Dr. Abdurrahim TAŞ’a teşekkür ederim.

Spinal cerrahiye bakışımı değiştiren ve çok değerli deneyimlerinden istifade etmeme imkan veren saygın hocamız Prof.Dr. Ali Fahir ÖZER’e teşekkür ederim.

Birlikte çalışma imkânı bulduğum, ekibin bir parçası olmaktan onur duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Tezimin histolojik ve farmakolojik incelemesini değerli zamanını ayırarak yapan ilgi ve özverisini esirgemeyen Doç.Dr. Ulaş ALABALIK ve Dr.Öğr. Üyesi Selim KARAHAN’a teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemi sağlayan her zaman maddi manevi desteklerini sunan, dualarını esirgemeyen değerli anneme, rahmetli babama ve kardeşlerime;

Yıpratıcı ve yorucu asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan yol arkadaşım sevgili eşime, kızım Zehra ve Elif’e tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Abdulkadir KANKILIÇ, DİYARBAKIR 2025

Bu tez Dicle Üniversitesi BAP Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

(Proje No: TIP.24.010)

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
RESİMLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET.....	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. İskemik İnmenin Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. İnme Patofizyolojisi.....	6
2.4. Etiyoloji ve Sınıflandırma.....	9
2.4.1. Büyük damar ateroskleroza.....	10
2.4.2. Kardiyoembolizm.....	10
2.4.3. Küçük damar oklüzyonu.....	11
2.4.4. Nedeni bilinmeyen iskemik inme.....	11
2.4.5. Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme.....	11
2.4.6. Serebral venöz tromboz.....	12
2.5. İskemik İnmede Risk Faktörleri.....	12
2.5.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri.....	12
2.5.1.1. Yaş.....	12
2.5.1.2. Cinsiyet.....	13
2.5.1.3. İrk.....	13
2.5.1.4. Aile hikayesi ve genetik.....	13
2.5.2. Değiştirilebilir risk faktörleri.....	13
2.5.2.1. Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörleri.....	13
2.5.2.1.1. Hipertansiyon (HT).....	13
2.5.2.1.2. Sigara.....	14
2.5.2.1.3. Diabetes Mellitus.....	14
2.5.2.1.4. Kalp hastalıkları.....	14
2.5.2.1.5. Dislipidemi.....	14
2.5.2.1.6. Orak hücreli anemi.....	14
2.5.2.1.7. Asemptomatik karotis arter stenoza.....	15
2.5.2.1.8. Obezite.....	15
2.5.2.1.9. Diyet ve beslenme.....	15
2.5.2.1.10. Düşük ekonomik aktivite.....	15
2.5.2.1.11. Postmenopozal hormon tedavisi.....	15

2.5.2.2.	Kesinleşmemiş değiştirilebilir risk faktörleri.....	16
2.5.2.2.1.	Alkol	16
2.5.2.2.2.	Homosistein ve fibrinojen artışı	16
2.5.2.2.3.	Madde bağımlılığı.....	16
2.5.2.2.4.	Oral kontraseptif kullanımı	16
2.5.2.2.5.	Migren.....	16
2.5.2.2.6.	Enfeksiyon.....	16
2.5.2.2.7.	Uykuda solunum bozuklukları	16
2.6.	Klinik Bulgular ve Glasgow Koma Skalası (GKS)	17
2.6.1.	Glasgow koma skalası	18
2.7.	Tanı	19
2.7.1.	Bilgisayarlı tomografi (BT).....	19
2.7.2.	BT anjiyo.....	20
2.7.3.	Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	20
2.8.	Komplikasyonlar.....	20
2.8.1.	Pulmoner komplikasyonlar	21
2.8.2.	Kardiyak komplikasyonlar	21
2.8.3.	Gastrointestinal komplikasyonlar	22
2.8.4.	Genitoüriner sistem komplikasyonları.....	23
2.8.5.	Venöz tromboemboli	23
2.8.6.	Kas iskelet sistemi komplikasyonları	24
2.8.7.	Depresyon	24
2.8.8.	Yorgunluk	24
2.8.9.	Ateş	24
2.8.10.	Dekübit yaralar	24
2.9.	İskemik İnmenin Tedavisi	24
2.9.1.	Trombolitik tedavi	25
2.9.2.	İntraarteriyel tromboliz ve trombektomi.....	28
2.9.3.	Diğer tedaviler	28
2.10.	Serebrovasküler Anatomi	29
2.10.1.	İntrakraniyal serebral arterlerin anatomik segmentleri	30
2.10.2.	Anterior dolaşım.....	31
2.10.2.1.	İnternal karotid arter (ICA)	31
2.10.2.2.	Ön serebral arter (ACA).....	33
2.10.2.3.	Orta serebral arter (MCA).....	34
2.10.2.4.	Posterior dolaşım vertebral arter (VA)	34
2.10.2.5.	Baziler arter (BA)	36
2.10.2.6.	Eksternal karotis (ECA)	36
2.11.	Serebral Arteriyel Dolaşım ve Otoregülasyon.....	37
2.11.1.	Otoregülasyon mekanizmaları.....	38
2.11.2.	Kan akışı ve serebral metabolizma ilişkisi.....	39
2.11.3.	Serebral kan akımının (CBF) düzenlenmesi	40

2.11.4.	Endotel	41
2.11.5.	Astrositler	41
2.12.	İskemik İnmede Patofizyoloji Mekanizmaları	42
2.12.1.	İskemik çekirdek ve penumbra.....	42
2.12.2.	Hipoperfüzyona bağlı enerji yetersizliği.....	42
2.12.3.	Oksidatif stres.....	43
2.12.4.	Eksitotoksisite	44
2.12.5.	Kan beyin bariyer fonksiyon bozukluğu	44
2.12.6.	Hiperkoagülasyon ve trombosit aktivasyonu	45
2.12.7.	Mikrovasküler hasar	45
2.12.8.	İnflamasyon.....	46
2.12.9.	Hücre ölümü	47
2.12.10.	Reperfüzyon hasarı.....	48
2.13.	Patofizyoloji.....	49
2.14.	DeneySEL Serebral İskemi Modelleri	49
2.14.1.	Fokal serebral iskemik inme modelleri.....	51
2.14.1.1.	İntraluminal suture MCAO modeli	51
2.14.1.2.	Endotelin-1 modeli	52
2.14.1.3.	Kraniyektomi modeli	53
2.14.2.	Global serebral iskemik inme modelleri	53
2.14.2.1.	Ventriküler fibrilasyon modeli	53
2.14.2.2.	Boyun turnike modeli	54
2.14.2.3.	2 damar oklüzyon modeli (2-VO)	54
2.14.2.4.	4 damar oklüzyon modeli (4VO).....	54
2.14.2.5.	Kafa içi basıncı yükseltilmesi modeli.....	55
2.15.	Ranolazin	55
2.15.1.	Kimyasal yapısı	55
2.15.2.	Tedavide kullanımı	55
2.15.3.	Farmakolojik veriler	56
2.15.4.	İlgili çalışma ve araştırmalar	57
2.16.	SIRT1.....	57
2.17.	APELİN 13 (APL13)	59
2.18.	APELA (ELABELA).....	60
3.	MATERYAL VE METOD.....	62
3.1.	Deney Hayvanları	62
3.2.	DeneySEL Gruplar ve İlaç Uygulamaları.....	62
3.3.	Cerrahi Öncesi (Preoperatif) Anestezi ve Hazırlıklar	63
3.4.	İntraluminal Orta Arter Serebral Oklüzyonu (MCAO)	65
3.5.	Sakrifikasyon	70

3.6.	Rutin Histolojik Takip.....	71
3.7.	ELISA Protokolü	72
4.	BULGULAR.....	74
4.1.	Hematoksilen & Eosin Bulguları.....	74
4.2.	Histolojik Skorelama Bulguları	79
4.3.	ELISA Bulguları	80
4.4.	İstatistiksel Yöntem	82
5.	TARTIŞMA.....	84
6.	SONUÇ	89
7.	REFERANSLAR.....	90
8.	EKLER	102
8.1.	Etik Kurul Onay Belgesi.....	102
8.2.	İntihal Raporu	103

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Serebral arterler	29
Resim 2: Anterior serebral arterin segmentleri	30
Resim 3: Orta serebral arterin segmentleri	31
Resim 4: İnternal carotid arterin segmentleri.	33
Resim 5: Anterior serebral arterin dalları	34
Resim 6: Otoregülasyonda basınç akım ilişkisi	39
Resim 7: Serebrovasküler kontrolde değişik mekanizmalar (80)	41
Resim 8: Ranolazin'in kimyasal yapısı	55
Resim 9: Cerrahi prosedürler esnasında kullanılan anestezi ajanları ve Ranolazin e Dihydrochloride	64
Resim 10: Deneyde kullanılan cerrahi aletler	64
Resim 11: Deneyde kullanılan mikrocerrahi mikroskopu (Haag-streit surgical microscope, Almanya)	65
Resim 12: Cerrahi pozisyon ve sabitleme ve Cerrahi alanın %10'luk Povidone İodine ile temizlenmesi.....	66
Resim 13: Submandibüler vertikal kesi yapılarak cilt ve cilt altı dokuların keskin disseksiyonu.	67
Resim 14: Vasküler yapılar carotis communis, eksternal carotis ve internal carotis. Resimde eksternal carotis ipek sütür ile oklode edilmiş. Carotis communis ve internal carotis geçici klip ile kapatılmış.	68
Resim 15: Filamentin eksternal carotisten carotis communise yönlenecek şekilde ilerletilip eksternal carotisin proksimal ucunda ipek sütür ile kapatılması. Resimde klipler carotis communis ve internal carotiste durmakta.	68
Resim 16: Carotis communis, eksternal ve internal arterin mikrocerrahi mikroskop okülerinden görünüşü.....	69
Resim 17: Carotis communis ve internal carotise takılan klip ve eksternal carotisten carotis communise yönlendirilen filament.	69
Resim 18: Filamentin internal carotisten MCA ya yönlendirilmesi aşamasının mikroskop okülerinden görünümü. İnternal carotid arter klipi çıkarılıp, filamentin ipek sütüre kadar geri çekilip carotis communisten ICA'ye yönlendirilmesi.	70
Resim 19: Sıçanın 90 dakika boyunca MCAO iskemisi altında bekletilmesi	70
Resim 20: Üst, alt ve sagittal planda sıçan beyninin görünümü	71
Resim 21: Eppendorf tüplerindeki serum örnekleri	72
Resim 22: SIRT1, AP13 (apelin 13), APELA (ELABELA) ELISA kitleri	73
Resim 23: Sham Operasyonu grubundaki bir sıçanın olağan morfolojide nöronlar (oklar) içeren normal beyin dokusu (H&E, 200X).....	74
Resim 24: MCAO grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince oklar) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları (H&E, 200X); (B) hemosiderin yüklü makrofajlar (oklar) ile karakterize eski kanama odakları (H&E, 100X).	75
Resim 25: MCAO10 grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince oklar) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları içeren beyin dokusu	

(H&E, 200X); (B) normal beyin dokusunun (ok) yanı sıra ödemli ve çok sayıda histiosit içeren odaklar (yıldız) (H&E, 100X).	76
Resim 26: MCAO30 grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince ok) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları içeren beyin dokusu (H&E, 200X); (B) hemosiderin yüklü makrofajlar (ince oklar) ve eritrositler içeren (yıldız) eski/yeni kanama alanları (H&E, 100X).	77
Resim 27: MCAO50 grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince oklar) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları içeren beyin dokusu (H&E, 200X); (B) normal beyin dokusunun (ok) yanısıra ödemli ve çok sayıda histiosit içeren odaklar (yıldız) (H&E, 100X); (C) kalsifikasyon odakları (oklar) (H&E,100X).	78
Resim 28: Apoptotik hücre sayısı bulguları, tüm grupların beyin dokularında apoptotik hücre sayılarının istatistiksel olarak karşılaştırılması. * $p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.	79
Resim 29: Nöronal dejenerasyon derecesi bulguları, tüm grupların beyin dokularında nöronal hasarın istatistiksel olarak karşılaştırılması. * $p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.	80
Resim 30: APELA bulguları, tüm grupların beyin dokularında APELA düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması. * $p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.	81
Resim 31: APL13 bulguları, tüm grupların beyin dokularında APL13 düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması. * $p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.	81
Resim 32: SIRT 1 bulguları, tüm grupların beyin dokularında SIRT 1 düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması. & $p<0.05$ tedavi grupları MCAO grubu ile karşılaştırıldığında.	82

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Doku hasarı ve nöroproteksiyon ile ilişkili çeşitli mekanizmalar.....	7
Tablo 2: Glasgow Koma Skalası (GKS) (62).....	19
Tablo 3: Trombolitik tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları	27
Tablo 4: Deney grupları ve uygulanan dozlar	63
Tablo 5: Histolojik parametreler ve ELISA sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması. * $p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında; & $p<0.05$ tedavi grupları MCAO grubu ile karşılaştırıldığında.	83

KISALTMALAR

2-VO - 2 Damar Oklüzyon Modeli
4-VO - 4 Damar Oklüzyon Modeli
AcomA - Anterior Kommunikan Arter
AHA - Amerikan Kalp Derneği
AICA - Anterior Inferior Serebellar Arter
Aİİ - Akut İskemik İnme
APL 13 - apelin 13
ASA - Amerikan İnme Derneği
ATP - Adenozin Trifosfat
BA - Baziler Arter
BT - Bilgisayarlı Tomografi
CBF - Serebral Kan Akımı
CCA - Common Carotid Arter
DAMP - Hasarla İlişkili Moleküler Pattern
DSÖ - Dünya Sağlık Örgütü
DÜHADEK - Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
DÜSAM - Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi
DVT - Derin Venöz Tromboz
DWI - Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
ECA - Eksternal Karotid Arter
f-las - Foramen laserum
GİS - Gastrointestinal Sistem
GKS - Glasgow Koma Skalası
KBB - Kan Beyin Bariyeri
ICA - İnternal Karotid Arter
iMCAO - İntroluminal Orta Arter Serebral Oklüzyonu
İİ - İskemik İnme
İK - İnternal Kapsül
İR - İskemi Reperfüzyon
İYE - İdrar Yolu Enfeksiyonu
MAPK - Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz
MCA - Orta Serebral Arter
MCAO - Orta Serebral Arter Oklüzyonu
MI - Miyokard İnfarktüsü
MMP - Matris Metalloproteinazlar
MMP-9 - Matrix Metalloproteinase-9
MPO - Miyeloperoksidaz

MRG - Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS - Merkezi Sinir Sistemi
NAD⁺ - Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH - Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NO - Nitrik Oksit
NOX - NADPH Oksidaz
PCA - Posterior Serebral Arter
PcomA - Posterior Kommunikan Arter
PICA - Posterior İnferior Serebellar Arter
PKC - Protein Kinaz C
r-tPA - Rekombinant Doku Plazminojen Aktivatörü
ROS - Reaktif Oksijen Türlerinin
SCA - Superior Serebellar Arter
SIRT - Sirtuin
SNAP-25 - Sinaptosomal-İlişkili Protein 25
TIA - Geçici İskemik Atak
TNF - Tümör Nekroz Faktörü
VA - Vertebral Arter

ÖZET

Sıçanlarda Deneysel Serebral İskemi Reperfüzyon Hasarı Modelinde Ranolazin'in Farklı Dozlardaki Nöroprotektif Potansiyelinin İncelenmesi.

Abdulkadir KANKILIÇ, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır

Giriş ve Amaç: Serebral iskemi, beyne giden kan akımının azalması veya tamamıyla kesilmesine ikincil olarak nöral dokunun yeterli oksijenizasyonun sağlanamaması, metabolik ihtiyaçlarının temin edilememesi ve toksik metabolitlerin uzaklaştırılmasının durmasıdır. İskemik inme morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. İskemik inmelerin çoğunluğunu orta serebral arterden (MCA) beslenen alanlarda meydana gelir. Mekanik trombektomi ve doku plazminojen aktivatörü kullanımlarının sınırlı olması sebebiyle yeni tedavi protokollerinin genişletilmesi üzerinde çalışılmaktadır. Bu amaçla, İntraluminal Orta Arter Serebral Oklüzyon (iMCAO) yöntemi ile iskemi reperfüzyon (IR) hasarı oluşturulmuş sıçanlarda antianjinal bir ilaç olan Ranolazin'in farklı dozlarda nöroprotektif etkisinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmamızda 250 ± 20 gr ağırlıkları olan 47 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçanlar kullanıldı (n=10). Sıçanlar rastgele 5 gruba ayrıldı: Sham Opere, MCAO, MCAO+RAN10, MCAO+RAN30 ve MCAO+RAN50. MCAO modeli yapılan gruplarda 90 dakika iskemi oluşturulduktan sonra reperfüzyon sağlandı. Ranolazin uygulamalarının ilk dozları reperfüzyon sağlandıktan sonra, diğer dozlar ise 24 saat arayla toplam 21 gün intraperitoneal olacak şekilde uygulandı. Deney sonunda sıçanlar intrakardiyak kan alımı ile kurban edildikten sonra serum ve beyin dokuları elde edildi. Beyin dokularından elde edilen kesitler Hematoksilen&Eosin ile boyanarak MCA sulama alanında IR hasarına sekonder meydana gelen değişiklikler değerlendirildi. Kesitlerdeki hasar; apoptotik hücre sayısı, nöronal dejenerasyon şiddeti olarak skorlandı. Aynı zamanda ELISA yöntemi ile serum APELA, APL 13 ve SIRT 1 düzeyleri incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda kurban edilen sıçan serebrumunda yapılan histopatolojik

incelemede Sham Opere grubunda normal nöroglial doku ve düşük sayıda apoptotik hücre izlendi. İskemi yapılan grupta hemoraji, nörodejenerasyon, apoptotik hücre artışı ve kronik döneme ait distrofik kalsifikasyon izlendi; ilaç uygulama gruplarında ise - özellikle MCAO+RAN50 grubunda- nörodejeneratif hasar daha da şiddetli idi. SIRT1, APELA, APL13 serum seviyeleri histopatolojik incelemeler ile korele edilip istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmıştır. Histopatolojik veriler ile serum ELISA sonuçları karşılaştırılmış anlamlı korelasyon görülmüştür.

Sonuç: Serebral iskemik inme reperfüzyon hasarında Ranolazin'in etkisi araştırıldığı bu çalışmada bütün sonuçlar değerlendirildiğinde, Ranolazin'in nöroprotektif etkisi görülmemiş olup; yüksek dozlarda daha fazla dejenerasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: MCAO, Ranolazin, SIRT1, APELA, APL13

ABSTRACT

Investigation of the Neuroprotective Potential of Ranolazine at Different Doses in an Experimental Cerebral Ischemia Reperfusion Injury Model in Rats.

Abdulkadir KANKILIÇ, Dicle University, Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Diyarbakır

Introduction and Aim: Cerebral ischemia is defined as the inability to provide sufficient oxygenation to neural tissue, meet its metabolic demands, and remove toxic metabolites due to a reduction or complete cessation of blood flow to the brain. Ischemic stroke is a significant cause of morbidity and mortality. The majority of ischemic strokes occur in regions supplied by the middle cerebral artery (MCA). Due to the limited use of mechanical thrombectomy and tissue plasminogen activator, efforts are being made to expand new treatment protocols. In this context, we investigated whether Ranolazine, an antianginal drug, has neuroprotective effects at different doses in rats subjected to ischemia-reperfusion (IR) injury induced by the Intraluminal Middle Cerebral Artery Occlusion (iMCAO) model.

Materials and Methods: In this study, 47 male Sprague Dawley rats weighing 250 ± 20 g were used (n=10). The rats were randomly divided into 5 groups: Sham Operated, MCAO, MCAO+RAN10, MCAO+RAN30, and MCAO+RAN50. In the groups subjected to the MCAO model, ischemia was induced for 90 minutes, followed by reperfusion. The first doses of Ranolazine were administered after reperfusion, and subsequent doses were given intraperitoneally at 24-hour intervals for a total of 21 days. At the end of the experiment, the rats were sacrificed via intracardiac blood collection to obtain serum and brain tissues. Sections obtained from the brain tissues were stained with Hematoxylin & Eosin, and changes that occurred secondary to IR injury in the MCA irrigation area were evaluated. The damage in the sections was scored as the number of apoptotic cells and the severity of neuronal degeneration. Additionally, serum levels of APELA, APL13, and SIRT1 were analyzed using ELISA method.

Results:

In our study, histopathological examination of the cerebrum of sacrificed rats revealed normal neuroglial tissue and a low number of apoptotic cells in the Sham Operated group. Hemorrhage, neurodegeneration, increased apoptotic cells and chronic dystrophic calcification were observed in the ischemia group. In the treatment groups, particularly in the MCAO+RAN50 group, neurodegenerative damage was more severe. SIRT1, APELA, and APL 13 serum levels were correlated with the histopathological findings and statistically evaluated. A significant correlation was observed between the histopathological data and the serum ELISA results.

Conclusion: The effects of Ranolazine on cerebral ischemia-reperfusion injury were investigated, and all results were evaluated. No neuroprotective effects of Ranolazine were observed; instead, it was found to cause greater degeneration at higher doses.

Key words: MCAO, Ranolazin, SIRT1, APELA, APL13

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik inmenin temel patolojik nedeni, tromboz veya emboli nedeniyle serebral kan akımının (CBF) kesintiye uğramasıdır (1). İnme, dünya genelinde yıllık ortalama 5,5 milyon ölümle ikinci en büyük ölüm nedeni olup, hayatta kalanların %50'sinin kronik engelli kalmasına yol açarak engelliliğin başlıca sebebi olarak öne çıkmaktadır (2).

Bu tıkanıklık, ilgili damarın beslediği beyin bölgesine yeterli kan ve oksijen ulaşamamasına neden olur ve böylece serebral iskemi gelişir. Serebral iskeminin risk faktörleri ikiye ayrılır: değiştirilemeyen risk faktörleri (yaş, cinsiyet, genetik özellikler ve etnik köken gibi kontrol edilemeyen faktörler) ve değiştirilebilen risk faktörleri (sigara içme, alkol kullanma, yüksek tansiyon, aşırı kilo, diyabet ve beslenme şekli gibi kontrol edilebilir faktörler) (3).

İskemik inme, karmaşık bir patolojik süreç izler ve serebral arterin tıkanması ile arterin beslediği beyin bölgesinde hücrelerin yeterli oksijen ve besin maddelerini alamamasıyla başlar. Beyin enerjisini neredeyse tamamen oksidatif fosforilasyon yoluyla elde ettiği için, bu durum hücrelerin aerobik solunumunu engeller. Sonuç olarak, ATP üretimi yetersiz hale gelir ve bu enerji eksikliği hücreleri anaerobik solunuma zorlar. ATP seviyelerinin düşmesiyle birlikte hücrelerdeki iyon pompaları işlevlerini kaybeder. Bu durum, hücre içine sodyum, klor ve kalsiyumun girişini artırırken, potasyumun hücre dışına çıkmasına neden olur ve böylece nöronlar ve glial hücreler depolarize olur. Enerji eksikliği eksitator nörotransmitterlerin, özellikle glutamatın, salınımını tetikler. Hücre dışındaki glutamat, reseptörlerine bağlanarak hücre içine daha fazla sodyum, klor ve kalsiyum girmesine yol açar, bu da depolarizasyonu daha da şiddetlendirir (4). Hücre içindeki kalsiyum artışı birçok enzim sistemini aktive ederek serbest oksijen radikallerinin üretimine, mitokondri ve endoplazmik retikulumda hasara, DNA'nın zarar görmesine, hücre zarı bozulmasına ve hücrenin şişmesine neden olur. Sonuç olarak hücre ölümü gerçekleşir ve bu ölüm nekroz veya apoptozis şeklinde olabilir (5).

İskemik serebral inmede, hasar görmüş dokularda inflamatuvar bir süreç başlar ve ilk 24 saat içinde penumbra olarak adlandırılan, kurtarılabılır bölgenin çevresinde bağışıklık hücreleri birikmeye başlar. Hücrelerin iskemik hasara uğramasını önlemek

veya bu hasarı yavaşlatmak amacıyla yapılan müdahaleler nöroproteksiyon olarak adlandırılır ve bu stratejinin ana hedefi penumbra bölgesidir (6).

Nöroprotektif ajanlar, deneysel hayvan çalışmalarında etkili sonuçlar göstermiş olmasına rağmen, insanlarda aynı başarıyı sağlayamamıştır. Bu nedenle, henüz standart olarak kabul edilen bir nöroprotektif ajan geliştirilememiştir. Hücre ölüm sürecinin basamakları, nöroprotektif tedavilerin odaklandığı başlıca hedeflerdir. Ranolazin hidroklorür Ocak 2006 ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından stabil anjina tedavisi için kullanılmak üzere onaylanmıştır. Avrupa ve Kuzey Amerika kılavuzlarında kronik stabil anjina için ikinci basamak antianjinal ilaç olarak uzun süredir yer almaktadır (7,8). Ranolazin, bazı deneysel çalışmalarla kalp ve pankreas adacık hücrelerinde hücre koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın temel başlangıç noktası, hücre hasar mekanizmaları üzerinde etkili olan intraselüler elektrolit dengesizliklerine yönelik tedavi edici bir ilaç olan Ranolazin'in potansiyel faydalarını araştırmaktır. Bu araştırmada sıçanlarda, iskemi reperfüzyon (IR) hasarı oluşturulmuş ve ardından 21 gün boyunca Ranolazin uygulanarak Ranolazin'in nöroprotektif etkisi olup olmadığı histopatolojik, klinik ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu sayede, Ranolazin tedavisinin beyin dokusu üzerindeki koruyucu etkileri hakkında önemli bilgiler elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.İskemik İnmenin Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1970 yılında inmeyi, “24 saatten uzun süren veya ölüme yol açan, vasküler nedenin dışında belirgin bir nedeni olmayan, fokal (veya global) beyin fonksiyonu bozukluğunun hızla gelişen klinik belirtileri” olarak tanımlamıştır (9). DSÖ’nün tanımı hala yaygın olarak kullanılmasına rağmen büyük ölçüde klinik semptomlara dayanmaktadır. İnmenin ve inme benzeri durumların doğası, zamanlaması, klinik olarak tanınması ve güncellenmiş bir tanımlama gerektiren görüntüleme bulguları konusunda kaydedilen önemli ilerlemeler nedeniyle artık Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve Amerikan İnme Derneği (ASA) tarafından güncelliğini yitirmiş kabul edilmektedir (10).

İnme, klasik olarak serebral enfarktüs, intraserebral kanama ve subaraknoid kanama dahil olmak üzere vasküler bir nedenden dolayı merkezi sinir sisteminin (MSS) akut fokal hasarına atfedilen nörolojik bir eksiklik olarak tanımlanır ve dünya çapında önemli bir sakatlık ve ölüm nedenidir. Küresel etkisine rağmen, "inme" terimi klinik uygulamada, klinik araştırmalarda veya halk sağlığı değerlendirmelerinde tutarlı bir şekilde tanımlanmamıştır. Nöropatoloji ve nöroradyoloji alanındaki gelişmeler beyin ile ilgili kanama ve iskemik olaylarının tanımlanmasını iyileştirmiştir. Bu durum yeniden tanımlama ve daha kapsamlı tanımla ihtiyacı ortaya çıkarmıştır. AHA/ASA İnme Konseyi yeniden tanımlama için bildiri yayımlamıştır (11). Yeni tanımlamada iskemik inme; tromboz veya emboli nedeniyle CBF’nın kesintiye uğramasıdır (1).

İnme, dünya genelinde yıllık ortalama 5,5 milyon ölümlle ikinci en büyük ölüm nedeni olup, hayatta kalanların %50’sinin kronik engelli kalmasına yol açarak engelliliğin başlıca sebebi olarak öne çıkmaktadır (2). İnme, iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmaktadır. Bu vakaların yaklaşık %88’i iskemik inme kaynaklıdır (12). İskemik inmelerin de çoğu orta serebral arterin (MCA) tıkanıklığına bağlı olarak meydana gelir (13).

2.2.Epidemiyoloji

DSÖ verilerine göre Akut İskemik İnme (Aİİ), dünya genelinde iskemik kalp hastalığından sonra ikinci en sık ölüm nedeni olup, erişkin yaş grubunda ise en sık görülen morbidite nedenidir (14). Epidemiyolojik olarak iskemik ve hemorajik (parankimal ve subaraknoidal kanamalar dahil) inmeler serebrovasküler hastalık olarak sınıflandırıldığında inmelerin neredeyse büyük çoğunluğu (yaklaşık %87) iskemik inmelere dolaylı meydana gelmektedir (12).

İnme riskini artıran faktörler arasında hipertansiyon, diyabet, atriyal fibrilasyon, yüksek kolesterol ve lipid seviyeleri, sigara veya tütün kullanımı, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme, böbrek hastalığı ve aile öyküsü yer alır. Ayrıca, genel kardiyovasküler hastalık geçmişi veya genetik yatkınlık da rapor edilen risk faktörleri arasındadır (12).

ABD'de, inme prevalansı 20 yaş ve üzeri kişilerde (toplam 7,2 milyon kişi) yaklaşık %2,7'dir ve yaşla birlikte 60 ve 80 yaş üstü kişilerde sırasıyla %6 ve %13'e yükselir. Teşhis ve tedavideki ilerlemeler sayesinde son birkaç on yılda felç ölüm oranları düşmüş olsa da dünyada hala yılda 140 binden fazla insan ölmektedir. Küresel olarak, inme prevalansı ve yıllık insidansı sırasıyla 42 milyon ve 16 milyondan fazladır. İnme, yıllık 6,3 milyon ölümden sorumlu olan ikinci önde gelen ölüm sebebidir (12).

Türkiye'de 2000 yılında gerçekleştirilen Çok Merkezli İnme Çalışması'na göre, 3100 hasta üzerinde yapılan araştırmada iskemik inme oranı %71,2, hemorajik inme oranı ise %28,8 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları, mortalite oranını da %24 olarak belirlemiştir (15).

2019 itibarıyla Türkiye'nin resmi nüfusunun 83429615 olduğu belirlenen daha güncel bir çalışmada; aynı yıl "Kombine" inme insidansı 125345 (yüz binde 154), prevalansı ise 1080380 (%1,3) olarak kaydedilmiştir. İnme nedeniyle ölenlerin sayısı 48947 olarak tahmin edilmiş ve inmeye bağlı ölüm ile engellilik nedeniyle kaybedilen yaşam yılları 993082 yıl olarak hesaplanmıştır. İnme vakalarının %17,4'ü 50 yaş altındayken, %58,5'i 70 yaş altında ve %54,3'ü kadınlarda görülmüştür. İnme sonrası hayatta kalan hastaların yaklaşık %25'i 50 yaş altındadır, %66'sı 70 yaş altındadır ve

%56,8'i kadındır. İnme sonrası yaşamını yitirenlerin %4,1'i 50 yaş altındayken, %24,5'i 70 yaş altındadır ve %55'i kadınlardır. Ölüm ve engellilik nedeniyle kaybedilen yaşam yıllarının %13,4'ü 50 yaş altındakileri, %49,1'i 70 yaş altındakileri ve %52'si de kadınları etkilemektedir (16).

Türkiye'nin inme ile ilgili verileri değerlendirildiğinde, global ölçekteki aralık içinde yer aldığı görülmektedir. 2019 yılında Türkiye'de yaklaşık 81500 yeni Aİİ vakası tespit edilmiştir. İskemik inme, tüm inme vakalarının %65,1'ini oluşturmaktadır. İskemik inme geçiren hastaların %14,1'i 50 yaş altındadır, %55,7'si 70 yaş altındadır ve %54,3'ü kadınlardan oluşmaktadır (16).

2019 yılında Türkiye'de iskemik inme (İİ) prevalansı yaklaşık 838000 olarak belirlenmiştir. Bu vakaların %20,9'u 50 yaş altında, %63,2'si ise 70 yaş altındadır. Kadınlarda iskemik inme prevalansı %57,2 ile daha yüksektir ve global düzeydeki oranlarla benzerlik göstermektedir. Aynı yıl Türkiye'de yaklaşık 30000 kişi İİ nedeniyle hayatını kaybetmiştir. İskemik inme sonucu ölenlerin %1,2'si 50 yaş altındadır, %14'ü ise 70 yaş altındadır. Türkiye'de 2019 yılında İİ nedeniyle yaşamını yitirenlerin %55'i kadındır; global ölçekte ise bu oran yaklaşık %49'dur. 2019'da Türkiye'de iskemik inme kaynaklı ölüm ve engellilik nedeniyle 500000 yıldan fazla sağlıklı yaşam yılı kaybedilmiştir (16).

İskemik inme sonrası ölüm sayısı, Türkiye'de 1990'dan sonraki on yıl içinde %3,2 artarak 2000 yılında 11400'e ulaşmış, ardından sonraki on yılda %131,4'lük bir artışla 2010 yılında 26378'e çıkmıştır. Sonraki on yılda ise %14,6 artış göstererek 2019 yılında 30.216'ya yükselmiştir. Aİİ kaynaklanan ölüm sıklığı, 1990 yılında 18,5/100000 iken, on yıl içinde %10,8 azalarak 2000 yılında 16,5/100000'e düşmüştür. Ancak sonraki on yılda %115,2 artışla 2010 yılında 35,5/100000'e çıkmıştır. 2010'dan sonra artış hızı yavaşlamış ve on yılda sadece %4,5 artarak 2019 yılında 37,1/100000 seviyesine ulaşmıştır. Mortalite oranı cinsiyetten bağımsız olarak, yaş ilerledikçe artış göstermektedir (16).

2.3.İnme Patofizyolojisi

İnsan beyni, vücut kütlelerinin %3'ünden daha az bir orana sahip olmasına rağmen, istirahat durumunda vücuttaki oksijenin yaklaşık %20'sini ve glukozun yaklaşık %25'ini tüketmektedir. Bu yüksek metabolik ihtiyaçlar ve kan akımı, elektriksel impulsların iletiminde ve hücre zarları arasındaki iyon gradyanlarının korunmasında gerekli olan enerjinin sağlanabilmesi için yeterli substratların temin edilmesi açısından kritik öneme sahiptir (17).

Beyin, dakikada 750 ml kan ihtiyacına sahip olup, bu kanın 500 ml'si karotid arterler aracılığıyla, 250 ml'si ise vertebrobasiler sistem yoluyla sağlanmaktadır. Beyindeki basınç değişikliklerine rağmen kan akımını sabit tutmak için serebral otoregülasyon adı verilen bir düzenleyici mekanizma bulunmaktadır. Yüz gram beyin dokusunun dakikada ortalama 54 ml kan akımına ihtiyaç duyduğu göz önüne alındığında, bu miktardaki 30 ml'ye kadar olan düşüşlerde serebral otoregülasyon mekanizmaları devreye girer ve bu durum nörolojik iskemik semptomların ortaya çıkmasını engeller. Ancak bu miktarın 20-30 ml'ye kadar düşmesi geçici iskemik ataklara, 20 ml'nin altına düşmesi ise kalıcı iskemiyi tetikleyen infarktüs ile sonuçlanabilir. Kan akımının dakikada 8 ml'ye düştüğü durumlarda nöronal hücre ölümü meydana gelir (18).

İskemik inme, trombotik inme (büyük damar ve küçük damar trombozu), embolik inme (bilinen kardiyak ve/veya arteriyel faktörlerden kaynaklansın ya da kaynaklanmasın), sistemik hipoperfüzyon veya venöz tromboz şeklinde gelişebilir. Sebebi ne olursa olsun, akut inmelerin büyük çoğunluğunda (%85-90) beyne zarar veren temel mekanizma, vasküler tedarikin bozulmasıdır. Düşük solunum rezervi ve aerobik metabolizmaya tamamen bağımlılık, beyin dokusunu iskemik etkilerine karşı özellikle savunmasız hale getirir. Kollateral dolaşımın varlığı nedeniyle, etkilenen beyin bölgesinde genellikle farklı şiddet derecelerinde hasar gözlemlenir. Bu nedenle, beyin parankimi aniden ölüme uğrayabilirken, diğer bölgeler kısmen zarar görebilir ve iyileşme potansiyeli taşıyabilir (penumbra) (19).

İskemi, iskemik kaskadı tetikleyerek beyin hasarına yol açar. Bu süreç, yerel oksijen ve glikoz tükenmesine yol açar ve adenozin trifosfat (ATP) gibi yüksek enerji

fosfat bileşiklerinin sentezinde başarısızlıkla sonuçlanarak enerji bağımlı süreçlerin olumsuz etkilenmesine neden olur. Sonuç olarak, bu durum, hücrenin hayatta kalması için gerekli olan enerji bağımlı mekanizmaları olumsuz yönde etkiler ve hücrenel yaralanma ve ölümle sonuçlanan bir dizi bağlantılı olayı tetikler. Hasarın derecesi, süresi, şiddeti ve iskeminin konumu ile doğrudan ilişkilidir. Nöronlar, impuls iletimindeki kritik rolleri nedeniyle membranlarındaki iyonik gradyanları korumak için sürekli olarak glikoz ve oksijen teminine ihtiyaç duyar; bu nedenle, hipoksik değişikliklere en duyarlı hücrelerdir (5). Doku hasarı ve nöroproteksiyon ile ilişkili çeşitli mekanizmalar Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: Doku hasarı ve nöroproteksiyon ile ilişkili çeşitli mekanizmalar

• Mitokondri yetmezliği nedeniyle hücrenel enerji depolarının tükenmesi • Membran iyon pompası fonksiyonunun kaybının zararlı etkileri: Sitotoksik ödeme neden olur. ○ Uyarıcı Nörotransmitterlerin Salınımı: ▪ Glutamat; iskemik kaskat, beyinde uyarıcı nörotransmitterlerin, özellikle glutamat ve aspartatın salınımını uyarır. ○ Sinaptosomal-İlişkili Protein 25 (SNAP-25) ▪ Çalışmalar, SNAP-25’in iskemik inmede farklı düzenlendiğini, inmede sonra ilk 6 günde SNAP- 25 mRNA seviyelerinde artış olduğunu göstermiştir. ○ Astrositlerin Glutamat Salınımının Kalsiyum Bağımlı Kontrollü Ekzositoz Mekanizması • Oksijen Serbest Radikalleri ve Diğer Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Üretimi • Apoptoz • Nöroproteksiyon: İskemik kaskat aynı zamanda apoptotik ve nekrotik hücre ölümüne karşı bir savunma olarak çeşitli nöroprotektif mekanizmaları aktive eder. Bunlar şunları içerir: ▪ Isı Şok Protein 70 (HSP70) ▪ Bcl-2 Gen Ailesi ▪ Prion Protein (PrPc) ▪ Nörotrofin-3 (NT-3) ▪ Interleukin-10 (IL-10) ▪ Granülosit-Koloni Stimüle Edici Faktör (G-CSF)
--

İskemiye maruz kalan serebrovasküler dokunun iki ana tabakası bulunmaktadır. Kan akımının %10-25’in altında olduğu ciddi iskeminin iç çekirdeği hem nöronal hem de destekleyici glial hücrelerin nekrozu ile karakterizedir. Daha az ciddi iskeminin (penumbra) dış tabakası ise kollateral dolaşımdan beslenir ve zamanında uygulanan terapötik müdahale ile korunabilecek hücreleri içerir (6,20).

Bir iskemik olay sonrası, çekirdek bölgesi 10-12 ml/100 g/dk veya daha düşük bir perfüzyona sahiptir; çevresindeki iskemik alan (penumbra ile çevrili) ise kritik bir

seviyede, 18-20 ml/100 g/dk'nın altında bir perfüzyona sahiptir ve saatler içinde ölüm riski taşır. Buna karşın, penumbra yaklaşık 60 ml/100 g/dk civarında daha yüksek bir perfüzyona sahip olup, bu bölgedeki hücrelerin ölme olasılığı daha düşüktür. Penumbra içindeki nöronlar genellikle işlevsizdir, ancak zamanında reperfüze edilirse iyileşme potansiyeline sahiptirler. Bu durum, tıkanmış damarın erken farmakolojik müdahale ile rekanalizasyonunu teşvik eden mevcut protokollerin temelini oluşturur. Zira bu yaklaşım, sadece penumbradaki nöronal ve glial hücreleri kurtarmakla kalmaz, aynı zamanda merkezi iskemik çekirdek bölgesindeki glial hücreleri de koruyarak infarkt dokusunun boyutunu belirgin bir şekilde sınırlar (21,22).

Serebral ödem, ölüm ve sakatlığın önemli bir kısmından sorumlu olduğu için başlıca bir endişe kaynağıdır. Temel mekanizmanın anlaşılması büyük önem taşımaktadır; zira yıllar boyunca tedavi yaklaşımları, genellikle nedeni hedeflemekten ziyade etkilerle başa çıkmayı amaçlamıştır. Bu durum, muhtemelen nörojenik inflamasyonun etkilerine, özellikle de Substance P gibi nöropeptidler aracılığıyla atfedilebilir. Klatzo, ödemi şu şekilde sınıflandırmıştır (23):

1. Sitotoksik/Hücrel Ödem: Dakikalar içinde ortaya çıkar ve potansiyel olarak geri döndürülebilir. Bu durum, beynin tüm hücrel bileşenlerinin—nöronlar, glial hücreler ve endotel hücreleri—ATP'ye bağımlı iyon (sodyum ve kalsiyum) taşıma işlevinin bozulması ve oksijen kaynaklı serbest radikallerin salınımı sonucu meydana gelen şişme ile karakterizedir.
2. Vazojenik Ödem: Saatler ve günler içinde gelişir ve geri dönüşümsüzdür. Bu durum, beyin kapillerinin endotel hücrelerinin makromoleküler serum proteinlerine (örn. albumin) artan geçirgenliğine yol açar; bu da ekstraselüler sıvı hacminin ve intrakraniyal basıncın artmasına neden olur. Sonuç olarak, bu durum beyin yarım küresinin yerinden oynamasına veya beyin bölmelerinden birinin kaymasına neden olabilir ve bu da nöronlar, sinir lifleri ve serebral arterlerin sıkışmasına yol açar. Sürekli basınç artışı, kalıcı

iskemi, beyin hücrelerine geri dönüşümsüz hasar ve eğer şiddetli olursa serebral herniasyona ve potansiyel olarak ölüme neden olabilir.

Akut hipoksi başlangıçta sitotoksik ödem oluşumuna neden olur ve bu süreç infarktüsün ilerlemesiyle birlikte vazojenik ödem gelişimine dönüşür. Bu durum, endotel hücre fonksiyonunda ve damar geçirgenliğinde meydana gelen bozuklukların ortaya çıkabilmesi için belirli bir süreye ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir (24).

İskemi, beyinde hipoksi nedeniyle beyin hücrelerine zarar vermenin yanı sıra, beyin dokusu ve kan damarlarının yapısal bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Bu bozulma, matris metalloproteazlar gibi proteazların salınımı aracılığıyla gerçekleşir. Vasküler yapısal bütünlüğün kaybı, koruyucu kan beyin bariyerinin (KBB) bozulmasına neden olur ve bu durum, serebral ödemle birlikte ikincil beyin yaralanmasının ilerlemesini gösterir. Araştırmalar, iskemik inme bölgelerinde vasküler endotelin reseptör (VER) ekspresyonunun değişiklikler olduğunu ortaya koymuştur. Artmış VER ekspresyonunun hem protein kinaz C (PKC) hem de mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) yolları aracılığıyla gerçekleştiği ve bu durumun, infarktüs hacmini sınırlamak için PKC ve MAPK inhibitörleriyle yapılan tedavilerin temelini oluşturduğu düşünülmektedir (25).

Penumbra bölgesinde nöral yapılar elektriksel olarak sessiz durumdadır, ancak henüz iskemik depolarizasyon meydana gelmemiştir. Bu bölgedeki nöronlar, birkaç saat daha hayatta kalabilme potansiyeline sahiptir ve eğer bu süre içinde tekrar kan akımı sağlanırsa (reperfüzyon), geri kazanılabilirler. Aİİ tedavisindeki ana hedefimiz, penumbra alanını korumak ve bu bölgedeki hasarı en aza indirmektir (26).

2.4.Etiyoloji ve Sınıflandırma

İnme, temel olarak iskemik ve hemorajik olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır. İskemik inmeler, trombotik ya da embolik olaylar sonucu meydana gelen vakaların %87'sini oluşturur. Kalan vakalar ise %10 oranında intraserebral hemoraji ve %3 oranında subaraknoid hemoraji gibi diğer kanama nedenlerine bağlı olarak gelişir (27).

Dünyada genel geçer kabul gören sınıflama sistemi TOAST (Akut İnme Tedavisinde Organon Denemesi) olup, 5 alt başlıkta incelenir (28):

1. Büyük arter ateroskleroza (%15-40)
2. Kardiyoembolik (%15-30)
3. Küçük damar hastalığı veya lakün (%15-30)
4. Kriptojenik (nedeni bilinmeyen iskemik inme) (%40)
5. Diğer (%5)

2.4.1. Büyük damar ateroskleroza

Bu hastalar, büyük olasılıkla ateroskleroz nedeniyle, önemli (> %50) daralma veya büyük bir beyin arteri veya dal kortikal arterinin tam tıkanıklığını gösteren klinik ve beyin görüntüleme bulguları sergileyecektir. Klinik bulgular arasında serebral kortikal bozulma semptomları (örn. afazi, ihmal veya sınırlı motor fonksiyon) veya beyin sapı veya serebellum disfonksiyonu yer alabilir. Aralıklı kladikasyon öyküsü, aynı vasküler bölgede geçici iskemik ataklar, karotis üfürümü veya zayıflamış nabızların varlığı klinik tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile gözlenen, çapı 1,5 cm'den büyük korteks, serebellum, beyin sapı veya subkortikal hemisferik enfarktüslerdeki lezyonlar, potansiyel büyük arter aterosklerotik kökenini gösterir. İlgili intrakraniyal veya ekstrakraniyal arterde %50'den fazla stenoz olduğunu gösteren dopler görüntüleme veya arteriyografi yoluyla ek destekleyici kanıt gereklidir. Tanısal değerlendirmeler kardiyojenik emboli için olası kaynakları dışlamalıdır. Büyük arter aterosklerozuna atfedilen inme tanısı, dopler veya arteriografik çalışmalar normal görünüyorsa veya yalnızca minimal değişiklikler gösteriyorsa belirlenemez (29).

2.4.2. Kardiyoembolizm

Bu grup, kalp nedenli bir emboli nedeniyle arteriyel tıkanıklıkları olan hastaları içerir. Kardiyak kaynaklar, emboli eğilimlerine göre yüksek riskli ve orta riskli gruplara ayrılır. Kardiyoembolik inme olası veya muhtemel tanısını değerlendirmek için en az bir kardiyak emboli kaynağı tanımlanmalıdır. Klinik ve beyin görüntüleme bulguları, büyük arter aterosklerozu için tanımlananlara benzer. Daha önce geçici iskemik atak (TIA) veya 1'den fazla vasküler bölgede inme veya sistemik emboli kanıtı, kardiyojenik inme klinik tanısını destekler. Tromboz veya embolinin olası büyük arter aterosklerotik kaynakları

ekarte edilmelidir. Orta riskli kardiyak emboli kaynağı olan ve başka açıklayacak inme nedeni olmayan bir hastada meydana gelen inme, olası kardiyomembolik inme olarak değerlendirilir (30).

2.4.3. Küçük damar oklüzyonu

Bu kategori, diğer sistemlerde laküner enfarktüs olarak sınıflandırılan inme geçiren hastaları kapsar. Bu gruptaki hastalar tipik klinik laküner sendromlardan birini göstermeli ve serebral korteks disfonksiyonu belirtileri göstermemelidir. Diyabet veya hipertansiyon öyküsü klinik tanıyı destekler. Ek olarak, hastaların normal BT taraması veya MRI bulguları olmalı veya <1,5 cm çapında ilgili bir beyin sapı veya subkortikal hemisfer lezyonu göstermelidir. Emboli için potansiyel kardiyak kaynakların olmaması beklenir ve majör ekstrakraniyal arterlerin değerlendirilmesi aynı taraftaki bir arterde >%50 stenoz ortaya çıkarmamalıdır (31).

2.4.4. Nedeni bilinmeyen iskemik inme

Birçok hastada, inme nedenini belirlemek zor olabilir. Bazı hastalarda kapsamlı bir değerlendirmeye rağmen inmenin nedeni ortaya konamaz. Bu kategori ayrıca iki veya daha fazla olası inme geçiren hastaları da kapsar ve bu da hekimlerin kesin bir tanıya ulaşmasını zorlaştırır. Örneğin, orta riskli bir kardiyak emboli kaynağı ve başka bir olası inme nedeni ile gelen bir hasta, nedeni bilinmeyen inme olarak sınıflandırılır. Benzer şekilde, atriyal fibrilasyonu ve %50 tek taraflı karotis darlığı olan bir hasta veya geleneksel laküner sendromu ve %50 tek taraflı karotis darlığı olan bir hasta bu kategoriye girer (32).

2.4.5. Diğer bilinen nedenlere bağlı iskemik inme

Bu grup, nonaterosklerotik vaskülopatiler, hiperkoagülabilité durumları veya hematolojik bozukluklar gibi nadir görülen inme nedenleri olan hastalardan oluşur. Bu kategorideki hastalar, lezyonun boyutu veya yerinden bağımsız olarak Aİİ'yi gösteren klinik semptomlar ve BT veya MR bulguları göstermelidir. Kan testleri veya arteriyografi gibi tanı testleri, bu sık görülmeyen inme nedenlerinden birini ortaya çıkarmalıdır. Kardiyak emboli nedenleri ve büyük arter aterosklerozunu ekarte etmek için başka tetkikler yapılmalıdır (33).

2.4.6. Serebral venöz tromboz

Serebral venöz tromboz, serebral venöz damarların tıkanıklığı ile karakterizedir ve klinik olarak hemorajik veya iskemik inme belirtileriyle ortaya çıkabilir. Çeşitli nörolojik hastalıkların belirtileriyle karışabileceği için tanısı zor olabilir. En sık görülen semptom baş ağrısıdır. Afazi, ihmal, hemianopsi, nistagmus, kraniyal sinir felçleri, görme alanı kaybı, işitme kaybı, duyu kaybı, hemipleji ve hemiparezi gibi fokal nörolojik bulgular da ortaya çıkabilir. Özellikle parankimal hemoraji, infarkt veya ödem varlığında bu bulgular daha belirgindir. Derin serebral venlerin veya sinüs rektusun trombozu durumunda, beyin sapı ve talamusun etkilenmesine bağlı olarak koma ve bellek bozuklukları gelişebilir. 60 yaş üzerindeki bireylerde asemptomatik sinüs ven trombozu görülme olasılığı %1-11 arasında değişmektedir. Hastaların yaklaşık %20-30'unda belirgin bir neden saptanamazken, arteriyel sistemin etyolojik faktörleri de serebral venöz tromboz için risk oluşturabilir. Tanı için BT, BT venografi, kontrastlı beyin MR, MR venografi ve dijital subtraksiyon anjiyografi gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır. En sık etkilenen yapılar süperior sagital sinüs ve transvers sinüslerdir, vakaların üçte birinde birden fazla sinüs tutulumu görülür. Ayrıca, vakaların %30-40'ında kortikal ve serebellar venler de etkilenir. Tedavi genellikle trombolitik ajanlar ve heparin ile yapılır (34).

2.5.İskemik İnmede Risk Faktörleri

Aİİ'nin tedavisinde yıllar içinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, günümüzde hala en etkili yaklaşım primer korunmadır. Bazı risk faktörlerinin değiştirilmesi mümkün olmasa da bazıları tıbbi tedavi veya müdahalelerle kontrol altına alınabilir. Hipertansiyon hem iskemik hem de hemorajik inme için en güçlü risk faktörü olarak kabul edilmektedir (18).

2.5.1. Değiştirilemeyen risk faktörleri

2.5.1.1.Yaş

İnmelerin %50'si 75 yaş ve üzerindeki bireylerde görülmekte olup, ileri yaş tek başına en güçlü risk faktörünü oluşturmaktadır. Yaş arttıkça inme insidansı da yükselir ve 55 yaşından sonra her on yılda bir inme riski iki katına çıkmaktadır (35).

2.5.1.2.Cinsiyet

İnme, erkeklerde daha yaygın olarak görülür ve özellikle 45-75 yaş aralığında daha sık rastlanır. Diğer yaş gruplarında ise kadınlarda daha yaygındır. Kadınların inme sonrası mortalite oranları erkeklere göre daha yüksektir (36).

2.5.1.3.Irk

Siyah ırkta inme görülme sıklığı, beyaz ırka göre iki kat daha fazladır ve Hispanik ırkta da inme oranları yüksektir. Siyah ve Hispanik bireyler arasında inme sıklığının artmasının nedeni, diabetes mellitus ve arteriyel hipertansiyon gibi risk faktörlerinin bu gruplarda daha yaygın olmasıyla ilişkilendirilebilir (35).

2.5.1.4.Aile hikayesi ve genetik

Birinci derece akrabalarında inme öyküsü bulunan kişilerde inme riski artmaktadır. Genetik faktörlerin iskemik inme gelişiminde rol oynadığı düşünülse de bu duruma neden olan genetik varyantlar henüz tam olarak belirlenememiştir. Sturge-Weber, Marfan, Ehlers-Danlos, Osler-Weber-Rendu sendromları, ailesel atriyal miksomalar ve kalıtsal kardiyomiopatiler gibi durumlar non-aterosklerotik nedenler arasında yer alabilirken, dislipoproteinemiler ateroskleroz yatkınlığı ile inmeye zemin hazırlayabilir. Ayrıca, hematolojik genetik hastalıklar, örneğin protein C veya S eksiklikleri, inme etyolojisinde rol oynayabilir (35).

2.5.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

2.5.2.1.Kesinleşmiş değiştirilebilir risk faktörleri

2.5.2.1.1. Hipertansiyon (HT)

Hipertansiyon, arter basıncının 140/90 mmHg'nın üzerinde olması olarak tanımlanır ve tüm inme türlerinde önemli bir risk faktörüdür (37). Hipertansif bireylerde, normotansif bireylere kıyasla inme görülme sıklığı daha yüksektir. Sistemik hipertansiyon yetişkinlerde yaklaşık %25 oranında yaygındır. İnme alt tipleri arasında, iskemik inmelere %62,7 oranında eşlik ederken, hemorajik inmelere ise %72,9 oranında eşlik etmektedir. Antihipertansif tedavilerin inme insidansını azalttığı gösterilmiştir (38).

2.5.2.1.2. Sigara

Sigara kullanımı, inme için önemli risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalar, sigara içmenin inme riskini artırdığını göstermektedir (39).

2.5.2.1.3. Diabetes Mellitus

Diyabetli hastalarda inme sonrası mortalite ve morbidite oranları daha yüksektir. İnsülin yüksekliği ve glukoz intoleransı bulunan diyabetik bireylerde, normal bireylere göre inme riski artış göstermektedir. Ayrıca, hipertansiyon ile diyabetin birlikte varlığı, inme riskini daha da artırmaktadır (40).

2.5.2.1.4. Kalp hastalıkları

Kardiyoembolizm, sıklıkla tekrarlayıcı inmelerin etiyolojik nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Tedavi edilebilir olması, bu durumun etiyolojik açıdan önemini artırmaktadır (41). Miyokard infarktüsü (MI) sonrasında, her iki cinsiyette de inme insidansının arttığı tespit edilmiştir (42). Kalp kapak hastalıkları ve atriyal fibrilasyon gibi ritim bozuklukları, tüm yaş gruplarında kardiyoembolik inmeler için en önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır. Atriyal fibrilasyon, inme riskini beş kat artırmaktadır (43). Atriyal fibrilasyon tanısı olan bireylerde, varfarin tedavisi ile antikoagülan uygulamanın yanı sıra INR değerinin 2-3 aralığında tutulması, inme sıklığını yaklaşık %67 oranında azaltmaktadır (44).

2.5.2.1.5. Dislipidemi

Düşük LDL kolesterol düzeyleri, büyük arterlerde ateroskleroz gelişimini önleyici bir etkiye sahipken, küçük damarlardaki ateroskleroz ve kardiyoembolik inme gelişiminde koruyucu değildir. Düşük trigliserid seviyeleri de inme riskini azaltmada etkili olmayabilir. Yüksek HDL düzeyleri, küçük damarlarda ateroskleroz gelişimini önleyici bir rol oynasa da büyük arterlerde ateroskleroz ve kardiyoembolik inme açısından koruyucu bir etki göstermez (45).

2.5.2.1.6. Orak hücreli anemi

Otozomal resesif olarak kalıtılan ve β zincirinde yapısal değişiklik gösteren

anormal hemoglobinin bulunduğu bir hastalıktır. Düşük prevalansına rağmen, inme etiyojisinde risk artışına katkıda bulunur (46).

2.5.2.1.7. Aseptomatik karotis arter stenozu

Aseptomatik karotis arter stenozu, %50'nin üzerinde daralma olan 65 yaş ve üzeri hastalarda erkeklerde %7, kadınlarda %5 oranında görülmektedir. Stenoz derecesinin %75-99 olduğu grupta ise bu oran, erkeklerde %1,2'ye, kadınlarda ise %1,1'e düşmektedir (47). Stenoz oranı %50-99 arasında olan aseptomatik bireylerde yıllık inme riski yaklaşık %1 ile %3,4 arasında değişmektedir. Statin grubu ilaçların ise plak stabilizasyonunu sağladığı ve karotis arterdeki ateroskleroza azalttığı gösterilmiştir (48).

Plak yapısı, inme riskini belirlemede daha önemli bir faktör olabilir. Hipoekoik, ülseratif yapıda, kalsifiye olmayan ve yumuşak bileşenler içeren heterojen plaklar, emboli riski açısından yüksek riskli ve stabil olmayan plaklar olarak kabul edilir.

2.5.2.1.8. Obezite

Abdominal obezite, eşlik eden risk faktörleri düzeltildikten sonra bile iskemik inme için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (49).

2.5.2.1.9. Diyet ve beslenme

Meyve ve sebze tüketiminin artırılması ve düşük yağ içeren bir diyet uygulanması, inme riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir (50). Sodyum açısından yüksek bir diyetin iskemik inme riskini artırdığı, buna karşılık potasyum açısından zengin bir diyetin ise iskemik inme riskini azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (51).

2.5.2.1.10. Düşük ekonomik aktivite

Düzenli fiziksel aktivitenin, inmenin önlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (52).

2.5.2.1.11. Postmenopozal hormon tedavisi

Yapılan çalışmalarda, hormon replasman tedavilerinin tromboembolizme katkıda bulunduğu gösterilmiştir (53).

2.5.2.2. Kesinleşmemiş değiştirilebilir risk faktörleri

2.5.2.2.1. Alkol

İnme riski, MI olduğu gibi doz bağımlıdır. Aşırı alkol tüketimi, inme riskini ve mortalite oranlarını artırmaktadır (54).

2.5.2.2.2. Homosistein ve fibrinojen artışı

Total homosistein düzeyindeki artışın, inme tekrarlama sıklığını artırdığı bildirilmiştir (55). Yüksek fibrinojen düzeylerinin, minör iskemik inme ve TIA riskini artırdığı kanıtlanmıştır (56).

2.5.2.2.3. Madde bağımlılığı

İlaç ve madde kötüye kullanımı ile bağımlılığın, inme riskiyle ilişkili olduğu ve bu riski artırdığı bildirilmektedir (39).

2.5.2.2.4. Oral kontraseptif kullanımı

İçerdikleri estradiol miktarıyla ilişkili olarak, 50 mikrogramdan fazla estradiol içeren birinci jenerasyon ilaçlarda bu riskin daha yüksek olduğu belirtilmektedir (39).

2.5.2.2.5. Migren

Auralı migreni olan genç kadın bireylerde iskemik inme riskinin arttığı, ancak hemorajik inme riskinin artmadığı tespit edilmiştir (57).

2.5.2.2.6. Enfeksiyon

Bakteriyel ve viral ajanlar, inme için risk faktörü olarak rol oynayabilmektedir. Klamidya, *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae* gibi bakteriler; sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüsü ve herpes simpleks virüsü gibi viral ajanlar ile Tripanozomiyazis (Chagas hastalığı) ve nörosistiserkozis (*Taenia solium*) gibi parazitlerin aterosklerotik plak oluşumuyla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (58).

2.5.2.2.7. Uykuda solunum bozuklukları

Obstrüktif uyku apne sendromunun hipertansiyon gibi diğer majör risk faktörleri

ile birlikte görülmesi nedeniyle, inme etiyojisi açısından kesinleşmiş bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışılmaktadır (59).

2.6.Klinik Bulgular ve Glasgow Koma Skalası (GKS)

İskemik inmede klinik bulgular etkilenen vasküler yapıya göre değişir. Bamford ve arkadaşları (60) inmelerin vasküler kaynağını sınıflandırarak kaynaklarına göre 4'e ayırmışlardır. Bunlar;

- Laküner İnfarktlar
- Total Ön Sirkülasyon İnfarktları
- Parsiyel Anterior Sirkülasyon İnfarktları
- Posterior Sirkülasyon İnfarktları

İnternal karotid arter (ICA) ve MCA kök oklüzyonlarında, karşı tarafta hemipleji, hemihipoestezi ve homonim hemianopsi gelişir. Oklüzyon dominant hemisferde meydana geldiğinde (genellikle sol), global afazi görülür; dominant olmayan hemisferde ise (genellikle sağ taraf) ihmal belirtileri ortaya çıkar. Konfüzyon hali ve gözlerin aynı tarafa deviasyonu, infarktın geniş hacimli olduğunu gösterir. Bu tip lezyonlarda, serebral ödem genellikle ilk 24 saatten sonra başlar ve 3. güne doğru pik yapar, ardından herniasyon gelişebilir. Tedavi edilmezse, mortalite oranı %80'e kadar çıkabilmektedir (61).

MCA'nın kök kısmından sonraki horizontal segmenti, bazal ganglion yapılarını besleyen ve anastomoz oluşturmeyen terminal perforan arterler niteliğindeki lentikülostriat dallarını verir. Bu dalların verilmesinin ardından, bifurkasyondan hemen önce MCA embolisi sıklıkla görülür. Bu bölgede oluşan tıkanma, kök tıkanmasına benzer bir klinik tablo oluşturmakla birlikte, kontralateral hemiparezinin yüz ve kolda (brakiyofasiyal) belirgin olması ve uyluğun nispeten korunması ile ayırt edilir. Eğer yalnızca lateral striat arterler infarkt nedeniyle etkilenmişse, putamen ve kapsula interna infarktı gelişir ve klinik olarak kortikal bulguların eşlik etmediği hemiparezi ve/veya hemihipoestezi görülür. MCA, daha sonra süperior ve inferior ana dallara ayrılır. Süperior dal infarktında, kontralateral brakiyofasiyal hemiparezi ve hemihipoestezi oluşurken, hemianopsi görülmez. Oklüzyon sol tarafta ise motor afazi (Broca), sağ tarafta ise motor ihmal gelişir. İnterior dal infarktlarında motor bulgular hafif olabilir veya hiç olmayabilir.

Kalıcı duyuşsal kayıplar nadir olup, sol hemisferde duyuşsal afazi (Wernicke) ve kortikal duyuşsal kayıplar (astereognozi, agrafestezi gibi) gözlenirken, sağı hemisferde duyuşsal ihmal görülür. MCA'nın 12 kortikal dalı, divizyonlarından ayrılarak geniş hemisfer alanlarını besler. Bu dalların ayrı ayrı tutulması, embolik olayları düşündürür ve klinik olarak fraksiyone defisitlerle (el ve kolda motor güç kaybı, Broca afazisi ile yüz felci, Wernicke afazisi, agrafi gibi) karakterizedir (61).

ACA oklüzyonunda, alt ekstremit ve distal bölgelerde belirgin hemiparezi, inkontinans ve bazen hemihipoestezi görölmektedir. Afazi genellikle transkortikal motor tipte olup (tekrarlama normaldir), nadiren kontralateral yakalama refleksi de izlenebilir. Özellikle bilateral tıkanmalarda daha sık ve belirgin olmak üzere, ACA alanında meydana gelen inmelerde klinik olarak bilişsel ve motor fonksiyonlarda yavaşlama (abuli) görölebilir (61).

Posterior (Vertebrobaziler) sirkülasyon, her iki vertebral arter (VA) ve bunların birleşimiyle oluşun baziler arter (BA) yapısını kapsar. Serebellumu besleyen posterior inferior serebellar arter (PICA) genellikle vertebral arterin bir dalı olarak çıkar, diğ er serebellar arterler olan anterior inferior serebellar arter (AICA) ve superior serebellar arter (SCA) ise genellikle BA'nın dallarıdır. BA'nın terminal dalı olan posterior serebral arter (PCA), talamus, mezensefalon ve oksipital korteksin beslenmesinden sorumludur. Serebellar arterlerin tıkanması durumunda vertigo, ataksi, dizartri ve nistagmus gibi semptomlar ortaya çıkar. Beyin sapını besleyen ve BA'dan çıkan perforan arterlerin oklüzyonunda ise ipsilateral kraniyal sinir felci ile kontralateral motor/duyuşsal kaybın bir arada göröldüğü çapraz sendromlar olarak adlandırılan klinik tablolar oluşur. PCA tıkanması, kontralateral homonim hemianopsiye neden olur. BA tıkanmaları ani koma veya ölüm, bilateral motor ve duyuşsal defisitler ile kraniyal sinir bulgularına yol açabilir. Tedavi edilmezse BA tıkanması yüksek mortalite oranıyla seyreder. Vertebrobaziler sistem oklüzyonlarında, erken dönemde bilinç düzeyinde azalma daha sık gözlemlenmektedir (61).

2.6.1. Glasgow koma skalası

Bilinç düzeyinin değ erlendirilmesinde, 1974 yılından bu yana tüm dünyada yaygın

olarak kullanılan Glasgow Koma Skalası (GKS), beyin fonksiyonlarının ve koma şiddetinin belirlenmesinde geçerli bir skorlama sistemidir ve üç farklı reaksiyona dayalı olarak değerlendirilir (Tablo 2) (62).

Tablo 2: Glasgow Koma Skalası (GKS) (62)

Glasgow Koma Skalası (GKS)					
Göz Yanıtı(E)		Motor Yanıt (M)		Sözel Yanıt(V)	
- Spontan	(4)	- Komutlara uyuyor	(6)	- Oryante	(5)
- Sözel uyararla	(3)	- Uyaranı lokalize ediyor	(5)	- Konfüzyonel	(4)
- Ağrılı uyararla	(2)	- Ağrılı uyarandan kaçınma (normal fleksiyon)	(4)	- Kelimeler	(3)
- Yanıt yok	(1)	- Ağrılı uyarana global fleksör yanıt	(3)	- Sesler	(2)
- Test edilemez	(NT)*	- Ağrılı uyarana global ekstansör yanıt	(2)	- Yanıt yok	(1)
		- Yanıt yok	(1)	- Test edilemez/entübe (NT)*	
		- Teste dilemez	(NT)*		
*Lokal yaralanma, ödem ya da değerlendirilemeyen durumlar için 'Test Edilemez (NT)' işaretlenmelidir.		*Sedasyon/paralizi ya da değerlendirilemeyen durumlar için 'Test Edilemez (NT)' işaretlenmelidir.		*Entübasyon ya da değerlendirilemeyen durumlar için 'Test Edilemez (NT)' işaretlenmelidir.	

2.7.Tanı

2.7.1. Bilgisayarlı tomografi (BT)

Kısa sürede çekim yapılabilmesi ve kolay ulaşılabilir bir radyolojik görüntüleme yöntemi olması nedeniyle BT hem tanı hem de tedavi sürecinde zaman kaybını önleyerek büyük kolaylık sağlar. BT, inmenin tanısında temel ve öncelikli radyolojik inceleme olarak kabul edilir. Kontrastsız BT, hemorajik inmeyi ve diğer intrakraniyal yer kaplayan lezyonları hızla dışlamak için en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ayrıca, BT erken iskemik inme bulgularını gösterebilir; ancak bu bulguların sensitivitesi düşük, spesifitesi ise yüksektir. Beyin iskemisinin erken BT bulguları arasında sitotoksik ödem nedeniyle hipodansite, gri-beyaz cevher farklılığının kaybolması, damardaki trombüs nedeniyle hiperdens damar bulgusu ve ödem nedeniyle sulkusların silinmesi yer alır (63).

2.7.2. BT anjiyo

BT anjiyografi (BTA), vasküler tıkanıklıkları saptamada büyük bir öneme sahip olup, endovasküler tedavi için adayları seçmek amacıyla kapsamlı inme merkezlerinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Enfarkt alanını göstermesinin yanı sıra, vasküler yapılarda diseksiyonu, anevrizmayı ve kollateral dolaşımı da değerlendirebilir. Akut beyin enfarktüsünü saptamak için azalmış parankimal kontrast artışını (hipoattenüe alanlar) inceler. Erken iskemik değişiklikleri saptamada duyarlılığı %65'e kadar artırabilir (64).

2.7.3. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

İnme teşhisinde altın standart olarak kabul edilen MR, DWI (Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme) sekansı ile erken dönemde iskemik inmeyi tespit etmede yüksek sensitivite (%91-100) ve spesifiteye (%86-100) sahiptir. MR'da, bazı sekansların birlikte değerlendirilmesi (DWI/ADC/GRE/FLAIR), inmenin şiddeti ve kronikliği hakkında daha net ve ayrıntılı bilgi sağlar. DWI, moleküler harekete bağlı olarak dokudaki su miktarını ölçer ve ADC'nin azalmasına bağlı olarak arteriyel oklüzyonu birkaç dakika veya saat içinde iskemik dokudaki farklılıkları hiperintens olarak gösterir. ADC'deki azalmanın, temel olarak iyonik membran homeostazının bozulması ve sitotoksik ödem ile ilişkili intraselüler alanda ortaya çıktığı bilinmektedir. Radyolojik olarak, DWI'de sinyal artışı ve ADC'de sinyal azalması şeklinde izlenen bu bulgular, geri dönüşümsüz iskemiye işaret eder. DWI'de lezyonun boyutu ve görünümü önemli bir prognostik ve terapötik belirteçtir. Ayrıca DWI'nin görüntü özellikleri, inmenin etyolojisi hakkında ipuçları sağlar (65,66).

2.8. Komplikasyonlar

İskemik inme sonrasında çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Hemorajik transformasyon, epileptik nöbetler, üriner sistem enfeksiyonları, aspirasyon pnömonisi, pulmoner emboli, beyin ödemi ve dekübit yaraları bu komplikasyonlardan sadece birkaçıdır. Bu komplikasyonları önlemek amacıyla hastaların yakından izlenmesi büyük önem taşımaktadır (67).

2.8.1. Pulmoner komplikasyonlar

İskemik enfarkt sonrası en sık görülen komplikasyonlardan biri pnömonidir. Enfarkt sonrasındaki ilk 2 gün içinde gelişen ateşin en yaygın nedeni pnömonidir. Pnömoni, inme sonrası gelişen komplikasyonlar arasında en yüksek mortalite oranına sahip olup, mortalite riskini üç kat artırmaktadır (68). İnme sonrası gelişen pnömoninin en sık nedeni aspirasyondur, en önemli risk faktörü ise 65 yaşından büyük olmaktır (69).

Beyin sapı gibi yaşamsal fonksiyonların yer aldığı kritik bölgelerdeki enfarktlar, mekanik ventilasyon bağımlılığını artırarak pnömoni sıklığında artışa neden olmaktadır. Enfarkt sonrası gelişen diğer pulmoner komplikasyonlar arasında desatürasyon ve apne yer alır. Enfarkt sonrasındaki ilk 48 saatte her üç hastadan ikisinde oksijen saturasyonunda düşüş gözlenmektedir (70).

Bu saturasyon düşüklüğü, penumbra bölgesindeki hücrelerin hayatta kalabilmesi için gerekli olan oksijenizasyonu olumsuz etkiler. Beyindeki solunum düzenleyici sistemlerin fonksiyon bozukluğu, uyku apnesi veya kas güçsüzlüğüne yol açarak hipoksiye neden olabilir. Akciğer fonksiyonlarını bozan her durum, oksijen seviyesinin düşmesine ve bu da beynin penumbra bölgesini olumsuz yönde etkileyerek hücresel hasarı artırabilir.

2.8.2. Kardiyak komplikasyonlar

İskemik inme ile iskemik kalp hastalığının benzer risk faktörleri bulunmaktadır. Çoğunlukla iskemik inme yaşlı bireylerde görüldüğü için, bu hastalarda kardiyak sorunların da yaygın olması patofizyolojik süreci ayırt etmeyi zorlaştırmaktadır (71).

Kalp kapak hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon, iskemik inme riskini artıran faktörlerdir. Öte yandan, iskemik inme de kalbin otonom kontrolünü bozarak kardiyak patolojilere yol açabilir. Otonomik kontrolün bozulması ve fizyolojik stresle birlikte, iskemik inme sırasında MI ile ilişkili yapılan tetkiklerde değerler yüksek bulunabilir (67).

İskemik inmede, nöral sistemler tarafından indüklenen miyokard hasarı (myositolizis) meydana gelir. Yapılan araştırmalar, özellikle sağ insulada gelişen

enfarktlar sırasında miyokardiyal iske­miyi gösteren enzim artışlarının göz­lendiğini ortaya koymuştur. Troponin seviyesindeki artışın, inme sonrası mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (72).

İskemik inme sonrası gelişen bir diğer kardiyak komplikasyon ise aritmilerdir. Bu aritmiler arasında supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon, ventriküler taşikardi ve ventriküler ekstra sistoller yer alır. Limbik sistem ve diğer otonom sistemlerle bağlantılı olan insulada meydana gelen enfarkt­lar, anormal kardiyak repolarizasyona neden olabilir. Özellikle sağ insulada gelişen enfarkt­lar, QT uzaması ve sol dal bloğu ile birlikte görüldüğünde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (73).

İskemik inmede mortalitenin en önemli nedenlerinden biri konjestif kalp yetmezliğidir. Hipertansiyon, preload yük artışı, MI ve aritmiler konjestif kalp yetmezliğine katkıda bulunur. İskemik inme sırasında geçici ST yükselmesi ve T dalgası negatifliği gözlemlenebilir. İskemik inmede, MI'dan farklı olarak BNP (Beyin Natriüretik Peptid) seviyeleri artış gösterir.

2.8.3. Gastrointestinal komplikasyonlar

İskemik inme sonrası gelişen disfaji, %37 ile %78 oranında görülmektedir (74). Disfaji, iskemi sonrası aspirasyon pnömonisi gelişiminin en önemli risk faktörlerinden biridir. Yutmanın merkezi beyin sapının alt kısmında yer alsa da disfaji genellikle tek taraflı hemisferi etkileyen iskemik inmelerde daha sık görülür. Bu tür hastaların beslenmesi nazogastrik sonda veya perkütan endoskopik gastrotomi yardımıyla sağlanır. İskemik inme sonrası gastrointestinal sistemde (GİS) kanama oranı ise %1,5 olarak tespit edilmiştir (75).

H2 reseptör antagonistleri, sukralfat ve antiasitler GİS kanamalarının tedavisinde uygun görülmüştür. Ancak, H2 antagonistleri pnömoni riskinde artışa neden olabilmektedir. Bir diğer GİS komplikasyonu ise fekal inkontinanstır. Akut iskemi sonrası fekal inkontinans görülme sıklığı %30 ile %56 arasında değişmektedir. İleri yaş, bilinç değişiklikleri ve büyük enfarkt alanı, fekal inkontinans için predispozan faktörler arasında yer alır. Ayrıca, antikolinergik ilaçların kullanımı fekal inkontinans riskini artırmaktadır

(76).

2.8.4. Genitoüriner sistem komplikasyonları

İnme sonrası idrar yolu enfeksiyonu (İYE), sık görülen bir komplikasyondur. İleri yaş, kadın cinsiyet ve enfarktın genişliği, İYE gelişme eğilimini artıran faktörlerdir. Antimikrobiyal kateterlerin kullanılması ve idrar kültür sonuçlarına uygun şekilde antibiyotik tedavisine başlanması, İYE riskini azaltabilir. Enfarkt sonrası ayrıca idrar inkontinansı da ortaya çıkabilir. Bu durum, kortikospinal yolların etkilenmesi sonucu detrusor kaslarının tonusunun artmasıyla ilişkilidir ve sonuç olarak enfarkt sonrası idrar inkontinansı gelişebildiği bildirilmiştir (77).

2.8.5. Venöz tromboemboli

Enfarkt sonrası, özellikle alt ekstremitelerinde güçsüzlük bulunan hastalarda derin venöz tromboz (DVT) sıklıkla görülebilir. DVT, enfarkt sonrası ilk hafta içinde daha yüksek oranda ortaya çıkar (78).

İleri yaş ve enfarktın geniş alanı, emboli riskini artıran önemli faktörlerdendir. DVT, genellikle asemptomatik olabileceği gibi, alt ekstremitelerde ödem, ağrı, hassasiyet, ateş ve pulmoner emboliye işaret eden klinik bulgular da görülebilir. Enfarkt sonrası erken dönem mortalitenin önde gelen nedenlerinden biri pulmoner embolidir. Pulmoner emboli riski, enfarktın 2. ve 4. haftaları arasında belirgin şekilde artar. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve standart heparin (SH) profilaksisi, DVT ve pulmoner emboliye karşı etkili bir koruma sağlarken, kanama riskini de artırabilir. Yüksek doz SH (günlük 15.000 IU), pulmoner emboli riskini azaltırken intrakraniyal kanama riskini artırma potansiyeline sahiptir. Buna karşın, düşük doz SH (günlük 15.000 IU'nun altında), DVT'ye karşı koruma sağlarken, pulmoner emboli ve intrakraniyal kanama üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı belirtilmektedir. Yüksek doz DMAH (>6000 iu günlük) pulmoner emboli ve DVT için koruma sağlarken intrakraniyal kanama riskini yükseltir. Düşük doz DMAH (<6000 iu günlük) pulmoner emboli ve DVT için koruma sağlarken intrakraniyal kanama riskini değiştirmez (79).

2.8.6. Kas iskelet sistemi komplikasyonları

İskemik inme sonrası immobilité osteoporoz için risk faktörü olabileceği gibi, felç gibi sonuçlar kırık ile sonuçlanabilen düşmelerde neden olabilmektedir. Bu durum iskemi sonrası morbidite ve mortaliteye katkı sağlar (80).

2.8.7. Depresyon

İnme sonrası depresyon derecesine ilişkin veriler kesin olmamakla birlikte, birçok hastada belirgin olmayan depresif semptomlar görülebilmektedir (81).

2.8.8. Yorgunluk

Anemi, hipotiroidi, enfeksiyon, adrenal yetmezlik ve depresyon, yorgunluğa predispozan faktörler arasında yer alır. Ayrıca, iskemik enfarkt sonrası yorgunluk yaygın bir komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir (82).

2.8.9. Ateş

İskemik enfarkt sonrası ilk 3 günde hastalarda %60 oranında görülür (83). Geniş infarktlarda ateş daha sık görülebilir.

2.8.10. Dekübit yaralar

Özellikle yatalak hastalarda dekübit yaraları sıkça gelişir. Hastanın erken mobilizasyonu, 2 saatte bir pozisyon değıştirilmesi, havalı yatak kullanılması ve topuk altına yastık yerleştirilmesi, dekübit yaralarını önlemek için uygulanabilecek önemli önlemler arasındadır (84).

2.9.İskemik İnmenin Tedavisi

İskemik inme, acil müdahale gerektiren tıbbi acillerden biridir. Tedavinin temel amacı, morbidite ve mortaliteyi azaltmak, fonksiyonel iyileşmeyi sağlamaktır. Bu doğrultuda, inmenin hızlı bir şekilde tanısının konulması ve tedaviye derhal başlanması büyük önem taşır (85).

Hiperakut dönemde, Aİİ'nin tedavisi rekanalizasyon, nöroproteksiyon, erken sekonder olaylara karşı profilaksi ve komplikasyonları önlemeye yönelik müdahaleleri

kapsar. Rekanalizasyon yöntemleri farmakolojik ve mekanik olmak üzere ikiye ayrılır. Farmakolojik tromboliz intravenöz veya intraarteriyel yolla uygulanabilirken, mekanik yöntemler trombektomi veya stentleme işlemlerini içerir. Nöroproteksiyon amacıyla rutin kullanıma giren bir ilaç tedavisi henüz bulunmamaktadır. Nöroproteksiyon sağlamak amacıyla arteriyel basınç, kan glukoz düzeyi, vücut ısı, oksijenizasyon ve diğer kan parametrelerinin optimal düzeyde tutulması hedeflenir (86).

İskemik inme geçiren hastalarda, en erken dönemde sekonder profilaksi sağlamak amacıyla farmakolojik tedavi veya revaskülarizasyon yöntemleri uygulanmalıdır. İskemi sonrası akut dönemde gelişebilen akut serebral ödemin kitle etkisi, kafa içi basınç artışı ve bunlara bağlı herniasyon, dikkat edilmesi gereken başlıca ölüm ve sakatlık nedenlerindendir. Artan kafa içi basıncını düşürmek amacıyla uygulanan antiödem farmakolojik tedaviler ve dekompresif kraniektomi, bu dönemde mortaliteyi azaltmada etkili yöntemlerdir (87).

2.9.1. Trombolitik tedavi

AIİ'de trombolitik tedavinin temel prensibi, vasküler yapıda kan akışını engelleyen fibrinin plazmin aracılığıyla eritilmesidir. Trombolitik tedavide kullanılan plazminojen aktivatörleri, plazminojeni plazmine dönüştürerek fibrini parçalar, böylece kan akımı yeniden sağlanır ve dokunun reperfüzyonu gerçekleştirilir, özellikle penumbra dokusunun korunması hedeflenir. Fibrinolitik tedavide kullanılan streptokinaz ve ürokinaz, birinci kuşak plazminojen aktivatörleri olup nonselektif etki gösterirler. Tedavide kullanılan rekombinant doku plazminojen aktivatörü (r-tPA) ise fibrine bağlı plazminojene selektif olarak etki eder (88).

ASA ve AHA kılavuzlarına göre, intravenöz r-tPA tedavisi, iskemik inme semptomlarının başlamasından sonraki ilk 3 saat içinde hastaneye başvuran hastalara uygulanması önerilmektedir. Uygun hastalar için bu süre 4,5 saate kadar uzatılabilir. İskemik inme ile başvuran hastaların en az yarısının, ilk 60 dakika içinde bu tedaviden faydalanması hedeflenmelidir (89,90).

İntravenöz r-tPA tedavisi, 0,9 mg/kg (maksimum 90 mg) dozunda uygulanır;

dozun %10'u 1 dakika boyunca bolus şeklinde verildikten sonra kalan kısmı 60 dakika içinde infüzyon yoluyla uygulanır. IV r-tPA tedavisinin başlıca komplikasyonları arasında intrakraniyal kanama (%6), anjiyoödem (%5) ve majör sistemik kanama (%2) yer alır (91).

Tedavi sonrası hastalar, en az 24 saat boyunca inme ünitesinde izlenmelidir. Vital bulgular ve nörolojik muayene, tedaviden sonraki ilk 2 saatte her 15 dakikada bir, sonraki 6 saate kadar her 30 dakikada bir ve ardından her saatte bir olacak şekilde düzenli olarak takip edilmelidir. Trombolitik tedavinin endikasyonları ve kontrendikasyonları ise bir Tablo 3'te verilmiştir (92).

Tablo 3: Trombolitik tedavi endikasyonları ve kontrendikasyonları

Trombolitik tedavi uygulama kriterleri • Ölçülebilir nörolojik defisite neden olan iskemik inme tanısı • Semptomların tedavinin başından en fazla 3saat önce başlamış olması • 18 yaşından büyük olması • r-TPA uygulamasından 3 ile 4,5 saat önce semptomların başlamış olması (yaş≤80, inme ve DM öyküsü olmaması, NIHSSskoru≤25, oral antikoagülan kullanılmaması, MCA bölgesinin üçte birinden daha fazlasını içeren iskemik hasarın beyin görüntüleme kanıtının olmaması)
Mutlak dışlama kriterleri • Son iyilik hali zamanının 3veya 4,5saatten uzun olması • Görüntülemelerde herhangi bir tip akut kanama (intracerebral, subaraknoid, subdural) veya öyküsü • BT’de demarke ve büyük alanda hipodansite • 3ay içinde önceki iskemik inme veya şiddetli kafa travması • Son 3 ayda intrakraniyal/ intraspinal cerrahi • 21günü içinde GI malignitesi veya GI kanaması • Akut hastane içi dönemde ortaya çıkan akut travma sonrası beyin enfarktüsü • Tedaviye rağmen sistolik kan basıncı>185 mmHg veya diyastolik kan basıncı>110 mmHg olması • Trombositopeni (<100.000) • INR>1,7, aPTT>40 sn veya Protrombin zamanı >15 sn • Önceki 48 saat içinde DMAH kullanımı • Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinin kullanımı • Güncel enfektif endokardit • Bilinen veya şüphelenilen aortik ark diseksiyonu • İntraaksiyal, intrakraniyal neoplazm • Kan glikoz<50 mg/dL (öncesinde düzeltilmeli)
Göreceli dışlama kriterleri • Kompres edilemeyen arterlerin son7gün içinde ponksiyonu • Arteriovenöz malformasyon • Dural ponksiyon • Göz kanaması • Önceki14 gün içinde majör cerrahi veya majör travma (baş dahil değil) • Malignite • Menstrüasyon • Miyokardiyal enfarktüs • Diğer kardiyak durumlar • Gebelik • Başlangıçta nöbet • Kanamasız intrakraniyal anevrizma

2.9.2. İntraarteriyel tromboliz ve trombektomi

İntraarteriyel tromboliz, genellikle intravenöz r-tPA uygulanamayan hastalarda, kanama riski nedeniyle ikinci seçenek olarak tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Bu işlemde, düşük doz trombolitik ajan, trombüsün içine veya yakınına lokal infüzyon şeklinde verilir. Özellikle intravenöz r-tPA'nın tek başına başarı şansının düşük olduğu ve girişimsel olarak lezyona ulaşmanın kolay olduğu durumlarda (örneğin MCA, BA gibi intrakraniyal arter lezyonları veya karotis interna distal tıkanıklıkları), intraarteriyel tromboliz, r-tPA tedavisine eklenerek olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir (93).

Mekanik tedavi yaklaşımları, trombüsün parçalanarak çıkarılması ve r-tPA'nın trombüs içine daha iyi nüfuz etmesinin sağlanması prensiplerine dayanır. Trombüs, farklı yöntemlerle tutulup çıkarılabilir, aspire edilebilir veya stent yardımıyla müdahale edilerek revaskülarizasyon sağlanabilir. Akut anterior dolaşım iskemik inmesi olan ve son iyi sağlık durumu 6-24 saat önce tespit edilen hastalar, mekanik trombektomiden fayda görebilir. Endovasküler girişim planlanan hastalarda kontrendikasyon yoksa intravenöz r-tPA uygulanmasında sakınca bulunmamaktadır (94).

2.9.3. Diğer tedaviler

Antikoagülan ilaçlar (DMAH veya heparin gibi antikoagülan ajanlar), akut inme tedavisinde, özellikle atriyal fibrilasyon kaynaklı iskemik olayların erken dönemde tekrarlamasını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Ancak, bu ilaçların neden olduğu komplikasyonlar nedeniyle kullanımları giderek azalmaktadır. Yapılan çalışmalar, DMAH tedavisinin erken dönemde kanama riskini artırdığını göstermiştir (95).

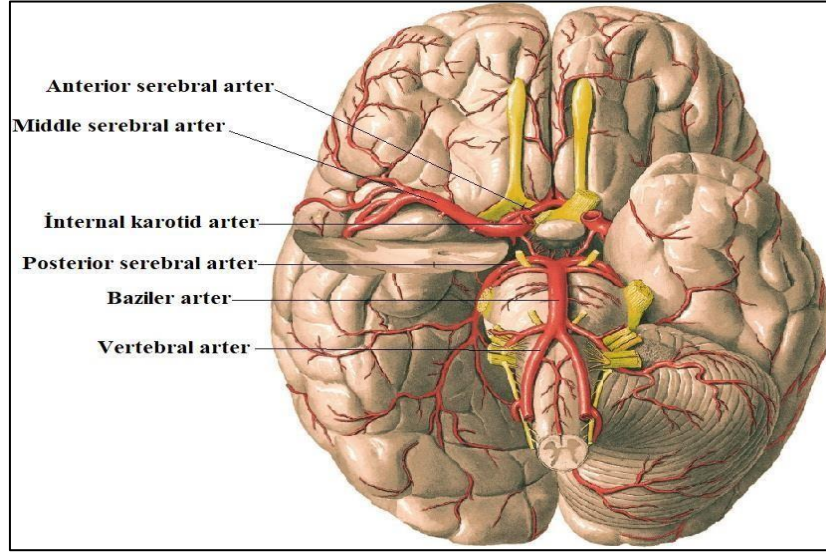
Antiagregan tedavide kullanılan ajanlar arasında aspirin, tiklopidin, klopidoğrel, dipiridamol ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri bulunmaktadır. Aİİde en çok araştırılan antiagregan ajanlardan biri aspirindir. Kontrendikasyon olmadığı ve beyin tomografisi (BT) ile hemorajik inme dışlandığı durumlarda, aspirinin tüm hastalarda kullanılması önerilmektedir. Çalışmalar, aspirinin başlangıç dozunun 160 ile 326 mg arasında olmasının benzer sonuçlar verdiğini göstermiştir. İntravenöz r-tPA uygulandıktan sonraki ilk 24 saat içinde aspirin kullanımı kontrendikedir. Klopidoğrel ile aspirinin birlikte

verilmesi, tek başına kullanımına göre daha etkili bulunmuş, ancak kanama riskini artırdığı tespit edilmiştir (96,97).

Fransa Nörovasküler Topluluğu, MCA ve ICA oklüzyonları gibi proksimal oklüzyonlarda, mekanik trombektomiye intravenöz tromboliz ile birlikte tamamlayıcı bir tedavi olarak önermektedir. Büyük damar tıkanıklığı olan ve intravenöz r-tPA kontrendikasyonu bulunan hastalarda ise mekanik trombektomi önerilmektedir (96).

2.10. Serebrovasküler Anatomi

Beynin arteriyel kan akımı, arkus aortadan köken alan dört ana arter aracılığıyla sağlanır. Bu arterler, beynin anterior bölgesinde sağ ve sol ICA'ler aracılığıyla internal karotid sistemini, posterior bölgesinde ise sağ ve sol vertebral arterler aracılığıyla vertebrobaziller sistemi oluşturur. Hemisferlerin kanlanması anterior serebral arter, MCA ve posterior serebral arterler aracılığıyla sağlanmaktadır (Resim 1). Serebellumun kanlanması ise PICA, süperior serebellar arter ve AICA aracılığıyla sağlanmaktadır (98,99).

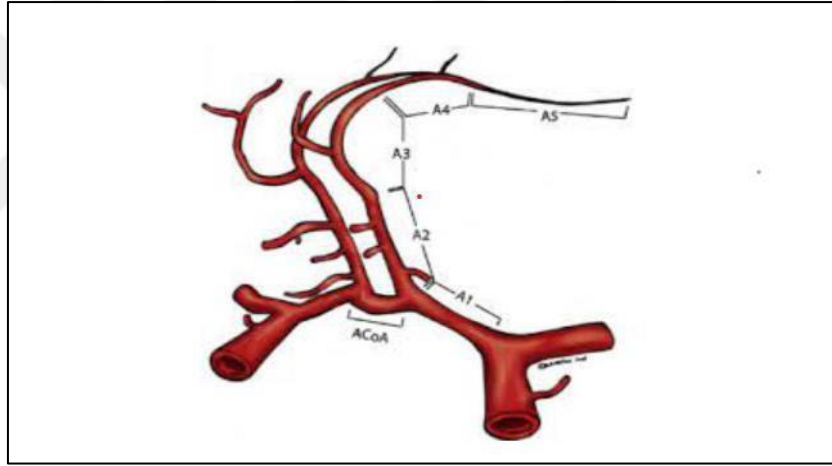


Resim 1: Serebral arterler

2.10.1. İntrakraniyal serebral arterilerin anatomik segmentleri

Anterior serebral arter (ACA) 5 segmentten oluşur (Resim 2):

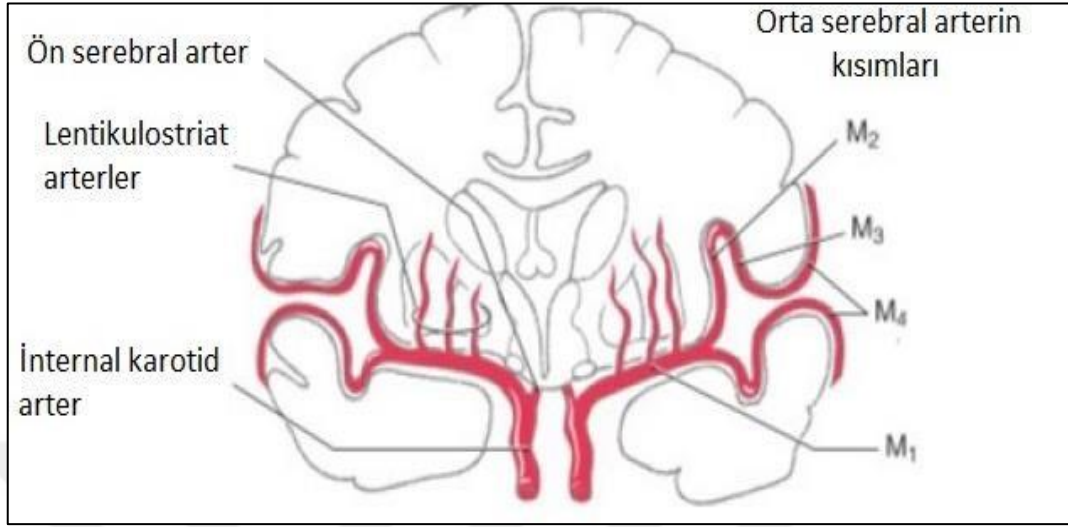
- A1: Bu segment, ICA'den başlayarak her iki ACA'yı birbirine bağlayan anterior kommunikan arter (AcomA) bileşkesine kadar olan kısımdır.
- A2: AcomA'dan kallozomarginal arterin dallandığı noktaya kadar olan ACA segmentidir. Bu segmentten çıkan en önemli yapı, Heubner'in rekürren arteridir. Ayrıca, bu segmentten orbitofrontal ve frontopolar arterler olmak üzere iki önemli arter daha çıkar.
- A3: Kallozomarginal arterin dallanma noktasından, korpus kallozumun üst yüzeyine ve genu'nun 3 cm posterioruna kadar uzanan segmenttir.
- A4: Perikallosal arterin yer aldığı segmenttir.
- A5: ACA'nın terminal dallarını içeren segmenttir (100)



Resim 2: Anterior serebral arterin segmentleri

MCA dört segmentten oluşur (Resim 3):

- M1 (sfenoidal segment): MCA'nın başlangıç noktasından bifurkasyona kadar uzanan, horizontal seyreden segmenttir.
- M2 (insular segment): Bifurkasyondan başlayarak Sylvian fissürden çıkışa kadar olan MCA segmentidir.
- M3 (operkuler segment): Bu segment, insulanın sirküler sulkusundan başlar ve Sylvian fissür içinde operkulumda sonlanır.
- M4 (kortikal segment): Lateral konveksite üzerinde bulunan kortikal dalları oluşturur (100).



Resim 3: Orta serebral arterin segmentleri

PCA dört segmentten oluşur:

- P1 (mezensefalik, prekomünikan, sirküler, pedünküler, baziler segment): Bu segment, PCA'nın başlangıç noktasından posterior kommunikan artere (PcomA) kadar uzanır. Bu segmentten uzun ve kısa sirkumfleks arterler ile talamoperforan arterler çıkar.
- P2 (ambient, postkomünikan, perimezensefalik segment): PcomA'nın başlangıcından inferior temporal arterlerin başlangıcına kadar olan segmenttir. P2, ambient sistemi çaprazlar. Hipokampal, anterior temporal, pedünküler perforan ve medial posterior koroideal arterler bu segmentten köken alır.
- P3 (kuadrigeminal segment): Inferior temporal dalların çıkışından PCA'nın terminal dallarının başlangıcına kadar olan segmenttir. P3, kuadrigeminal sistern içinden geçer.
- P4: Parieto-okspital ve kalkarin arterlerin başlangıcından sonraki segmenttir. PCA'nın kortikal dalları bu segmentte yer alır (101,102).

2.10.2. Anterior dolaşım

2.10.2.1. İnternal karotid arter (ICA)

Tek taraflı karotid arterin ani kapatılması insanların %15-20'sinde inmeye (stroke) yol açar (Resim 4). ICA'nın segmentleri ve dalları (103).

- C1 (servikal): karotid bifurkasyonundan başlar. Karotid kılıf içinde internal juguler ven (IJV) ve vagus siniri ile birlikte seyrederek. Çevresi postgangliyonik sempatik sinirler (PGSS) ile sarılıdır. Eksternal karotid arterin (ECA) posterior ve medialinde yer alır. Dalı yoktur.
- C2 (petröz): hala PGSS ile çevrilidir. Foramen lacerumun (f-las) arka köşesinde sonlanır (Meckel oluşunda bulunan Gasser ganglionunun inferomedialinde)
- C3 (laserum): f-las'un üstünden (içinden değil) geçerken Lateral yayı oluşur. f-las'un

kanaliküler parçasında jukstasellar pozisyona yükselir, petrolingual ligamenti geçerken durayı deler ve kavernöz segmente dönüşür. Buradaki dalları (genellikle anjiyografide görülmezler):

- karotikotimpanik (her zaman görülmez) = timpanik kaviteye
- pterigoid (vidian) dal: f-las'dan geçer, %30 oranında görülür, pterigoid kanal arteri olarak devam edebilir.

C4 (kavernöz): sinüsü döşeyen vasküler membran ile örtülüdür ve çevresinde hala PGSS ağı bulunur. Önce öne, sonra süperomediale doğru ilerler, arkaya kıvrılır (medial loop), horizontal olarak seyrederek ve anterior klinoid proses'e doğru öne kıvrılır (anterior loop). Petrolingual ligamentten başlar Proksimal dural halkada sonlanır (ICA'ı çevresel olarak kısmen sarar). Pek çok dalı vardır. Ana dalları;

- meningohipofiziyal trunkus (en büyük ve en proksimalde)
 - tentoryal arter (Bernasconi ve Cassinari arteri)
 - dorsal meningeal arter
 - inferior hipofiziyal arter (= hipofizin posterior lobu): tıkanması doğum sonrası gelişen Sheehan nekrozuna neden olur, ancak stalk korunduğu için diabetes insipidus nadirdir.
- anterior meningeal arter.
- kavernöz sinüsün inferior parçasına giden arter (%80 oranında bulunur)
- kapsüller arter (McConnel'in- %30 oranında bulunur): hipofiz kapsülünü besler (104).

C5 (klinoid): Proksimal ve distal dural halka arasında seyreden kısımdır. ICA'nın tamamen intradural kampartmana geçtiği distal dural halkada sonlanır (ICA'nın çevresini tamamen sarar)

C6 (oftalmik): distal dural halkada başlar, PcomA çıkışından hemen önce sonlanır.

oftalmik arter: ICA'dan çıkışı %89 oranında kavernöz sinüs distalindendir (%8 intrakavernöz çıkışlıdır ve %3 oranında bulunmaz). Optik kanaldan geçerek orbitaya ilerler. Lateral anjiyografide tipik bayonete benzeyen "kıvrım" görünümü vardır.

süperior hipofiziyal arter: dalları = hipofizin ön lobunu ve stalkı besler (supraklinoid ICA'nın ilk dalıdır).

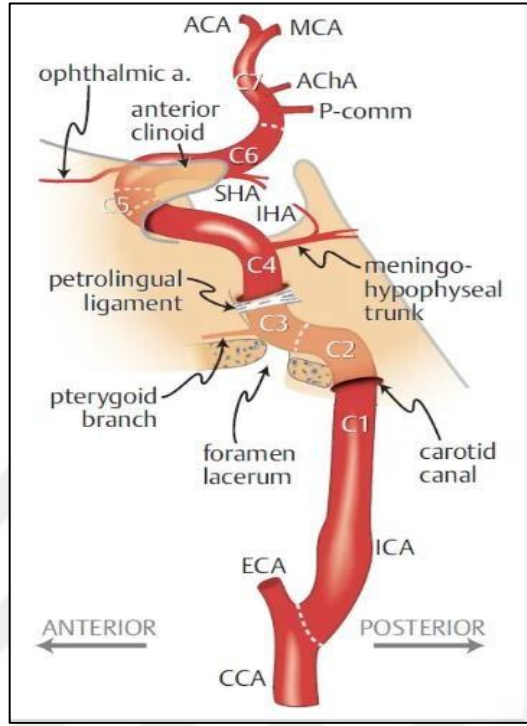
posterior komünikan arter (PcomA)

anterior koroideal arter: PcomA'nın 2-4 mm distalinden ayrılır (değişkenlik gösterir)= optik traktüsün bir kısmını, globus pallidusun medialini, internal kapsülün (İK) genusunu (%50 oranında), İK'nun arka bacağının alt yarısını, unku, retolenriküler lifleri (optik radyasyon), lateral genikulat cismi (105).

pleksal segment: temporal hornun suprakornual resesine girer, = koroid pleksusun yalnızca buradaki kısmını besler

sisternal segment: krural (crunal) sisternden geçer

C7 (komünikan): PcomA çıkışının hemen proksimalinden başlar, II. ve III. kranial sinirlerin arasında seyrederek, ACA ve MCA'ya ayrıldığı yer olan anterior perforan bölgenin (anterior perforated substance) hemen altında sonlanır.

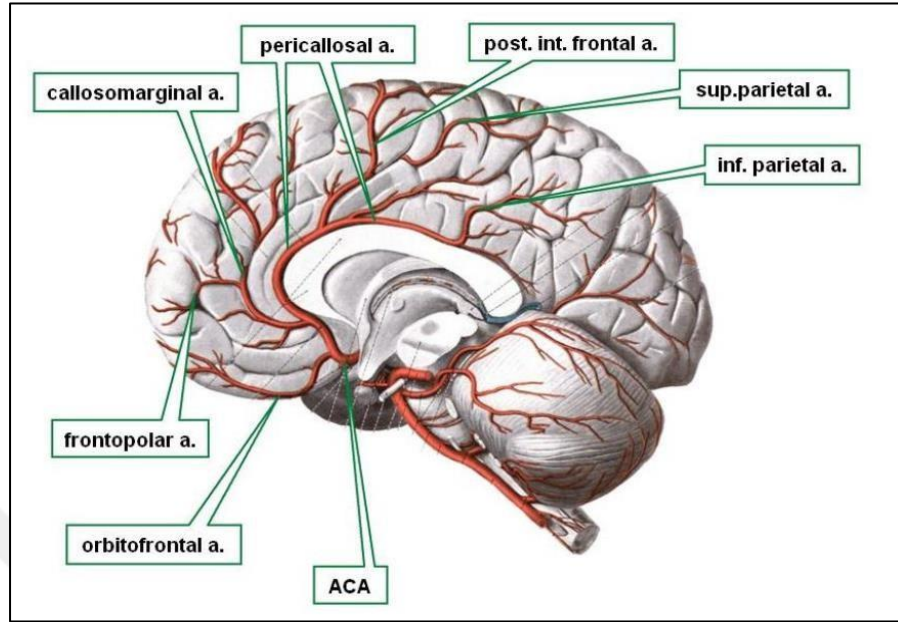


Resim 4: İnternal carotid arterin segmentleri.

2.10.2.2. Ön serebral arter (ACA)

Dalları (Resim 5):

1. rekürren arter (Heubner'in rekürren arceri): %80 A1'den köken alır (kaudat başı, putamen ve IK)
 2. medial orbitofrontal arter
 3. frentopolar arter
 4. kallozomarginal arter
- A. internal frontal dallar
1. anterior
 2. orta
 3. posterior
- B. parasantral arter
5. Perikallosal arter (ACA'nin devamıdır)
- A. üstün iç parietal (prekuneus) arter
- B. alt iç parietal arter



Resim 5: Anterior serebral arterin dalları

2.10.2.3. Orta serebral arter (MCA)

Dalları kişiden kişiye oldukça değişiklik gösterir. En sık karşılaşılan 10 tanesi şunlardır:

- medial (her bir tarafta 3-6 tane) ve lateral lentikülostriat arterler
- anterior temporal
- posterior temporal
- lateral orbitofrontal
- asendan frontal (mum alevi)
- presantral (prerolandik)
- santral (rolandik)
- anterior parietal (postrolandik)
- posterior parietal
- angüler

2.10.2.4. Posterior dolaşım vertebral arter (VA)

VA subklavian arterin ilk ve genellikle de en büyük dalıdır. Varyasyonu: sol VA %4 olguda arkus aortadan çıkar. Çapı 3mm. ortalarına kan akımı 150 ml/dk. Sol VA %60 oranında dominanttır. Sağ VA %10, sol VA %5 hipoplastik. VA atrezisi ve BA ile bağlantısının olmaması durumu solda %3, sağda %2 oranında görülür.

Dört kısmı:

- İlk segment: süperior ve posrerior doğrultuda ilerler ve genellikle 6. vertebra korpusunun gövdesinin transvers foramenine girer
- İkinci segment: servikal vertebraların Transvers foramenlerinin içinde vertikal olarak yükselir, bu sırada çevresinde sempatik lif ağı (stellat gangliondan) ve venöz pleksus vardır. Aksisin transvers çıkıtısı içinde laterale döner
- Üçüncü segment: aksisin forameninden çıkar ve atlasın üst yüzeyinde bulunan olukta posterior ve mediale kıvrıldıktan sonra foramen magnuma girer.
- Dördüncü segment: durayı deler ve subaraknoid mesafeye girer. Ponsun alt sınırında yerleşen vertebral konfluens'de karşı taraf VA ile birleşir ve BA oluşturur.

Dalları:

Anterior meningeal: C2 vertebra korpusu bazısında çıkar, kordoma veya foramen magnum menenjiyomlarını besleyebilir, damar tıkanmalarında kollateral olarak işlev görebilir

Posterior meningeal

Meduller (bulber) arterler

Posterior spinal

PICA (en büyük dalı): VA'nın intradural mesafeye girdiği noktanın 10 mm distalinden ve vertebrobaziler bileşkenin 15 mm proksimalinden çıkar (%5-8 oranında PICA çıkışı ekstraduraldır)

5 segmente ayrılır (106,107) (bazı sistemler yalnızca 4 segment tanımlar). Cerrahi sırasında ilk 3 segment mutlaka korunmalıdır. Son 2 segment minimal nörolojik kayıpla kapatılabilir (108).

- anterior meduller: PICA orjininden inferior olivar çıkıntıya kadar olan segment. 1 veya 2 kısa meduller sirkumfleks dal = ventral medullayı besler
- lateral meduller: IX. X. ve XI. KS'lerin çıkış noktalarına kadar olan segment. Beyin sapını besleyen ve sayıları 5'e ulaşan dalları verir.
- tonsillomeduller: tonsillerin orta kısmına kadar (anjiyografideki kaudal loop (kıvrım) bu segmenttedir)
- telovelotonsiller (supratonsiller): tonsillomeduller fissürde yükselen segment (anjiyografide kraniyal loop (kıvrım) bu segmenttedir)
- kortikal segmentler: 3 dala ayrılır.
 - koroideal arter (DAL 1) kraniyal loop'dan çıkar (koroideal nokta), = 4. Ventrikülün koroid pleksusunu besler
 - terminal dallar:
 - tonsillohemisferik (DAL 2)
 - inferior vermiyan (DAL 3) inferiora bükülme = anjiyografide kopular (copular) nokta
 - anterior spinal

2.10.2.5. Baziler arter (BA)

İki vertebral arterin birleşimi sonucu oluşur. Dalları:

- AICA: BA'in alt kısmından çıkar, VI., VII. ve VIII. KS'lerin önünden posterolaterale doğru ilerler. Sıklıkla internal akustik kanal içine uzanan bir yay oluşturur ve bu yayda labirintin arteri verir. Serebellumun anteroinferior yüzünü besler ve ardından PICA ile anastomoz yapar.

- Internal odituar arter (labirintin)

- pontin dalları

- SCA

-süperior vermiyan arter

- posterior serebral (PCA): dallanmalarından "1 cm sonra PcomA'ler aracılığı ile birleşiler (PcomA %15 oranında PCA'nın esas kaynağıdır ve bu durumda "fötal dolaşım" adı verilir, bu durum %2 bilateral görülür). Çevresindeki sisterne göre adlandırılan 3 kısmı vardır. Segmentleri ve dalları:

- pedinküler segment (P1)

- mezensefalik perforan arterler (= rekrum, serebral pedinküller ve bunların çekirdeklerini besler: Edinger-Wesrphal, okülomoror ve rröklear)

- inrerpedinküler talamoperforanlar (2 grup posrerior talarnoperforan arterlerin 1. grubu)

- medial post. koroideal (çoğu P1 veya P2'den çıkar)

- ambient segment (P2)

- lateral post. koroideal (çoğu P2'den)

- talamogeniküler talamoperforanlar (2 grup posrerior ralamoperforan anerlerin 2. grubu)= gen.ikülat cisimler + pulvinar'ı besler

- anterior temporal (MCA'in anterior temporal dalı ile anasromoz yapar)

- posterior temporal

- parieto-oksipital

- kalkarın

- kuadrigeminal segment (P3)

- kuadrigeminal ve genikülat dallar = kuadrigeminal plak (plate)

- post. perikallosal (splenial) (ACA'in perikallosal dalı ile anastomoz yapar).

2.10.2.6. Eksternal karotis (ECA)

süperior tiroid: ilk ön dalıdır

asendan faringeal

lingual

fasiyal: dalları oftalmik arter ile anastamoz yapar (kollareral akım için önemli)

aksipiral

posterior auriküler

süperfişiyal temporal

frontal dal

parietal dal

maksiller- başlangıçta parorid bez içinde seyreder

orta meningeal

aksesuar meningeal

inferior alveolar

infra-orbital

diğer: orbira içinde ofralkmik arterin dalları ile anastomoz yapabilen distal dallar (107).

2.11. Serebral Arteriyel Dolaşım ve Otoregülasyon

Beyin, vücut ağırlığının yaklaşık %2-3'ünü oluşturmaya rağmen, metabolik olarak en aktif organlardan biridir. Nöron ve glia hücreleri, aksoplazma üretimi, nörotransmitter sentezi, membran potansiyellerinin sürekliliğini sağlama, nörotransmitter depolanması ve hasar görmüş yapıların sürekli yenilenmesi gibi işlevleri yerine getirmek zorundadır. Bu sebeple, beyin diğer organlarla kıyaslandığında daha fazla oksijen ve enerjiye ihtiyaç duyar (109).

Beynin yüksek metabolik aktivitesinin devamlılığı için optimal kan akışı hayati öneme sahiptir. Kalp debisinin yaklaşık %15'ini alan beyin, vücuda gönderilen oksijenin yaklaşık %20'sini tüketir. Bu nedenle, beynin yeterli düzeyde beslenmesi ve oksijenlenmesi, fonksiyonlarını sürdürebilmesi için kritik önemdedir (110).

Beyne giden kan akımı miktarı, 100 gram beyin dokusu üzerinden hesaplanır. Ortalama beyin kan akımı, 100 gram beyin dokusu için dakikada yaklaşık 50 ml'dir. Beyaz cevherde CBF yaklaşık 20 ml/100 gr/dakika iken, gri cevherde bu değer yaklaşık 70-80 ml/100 gr/dakika arasında değişmektedir (111). Aynı zamanda, 100 gram beyin dokusu dakikada yaklaşık 3.5 ml oksijen tüketir.

Beynin ana enerji kaynağı glukozdur ve enerji ihtiyacının yaklaşık %90'ını glukozdan sağlar. 100 gram beyin dokusu dakikada yaklaşık 5,5 mg glukoz tüketir, bu da vücudun toplam glukoz tüketiminin %25'ine denk gelir. Glukoz, glikoliz yoluyla piruvata parçalanır; piruvat, oksijen varlığında Asetil CoA'ya dönüştürülür. Asetil CoA, Krebs döngüsüne girer ve yeterli oksijen varlığında 1 mol glukozdan 38 mol ATP üretilir. Ancak oksijen yetersiz olduğunda, glikoliz süreci bozulur ve piruvattan laktat oluşur (112).

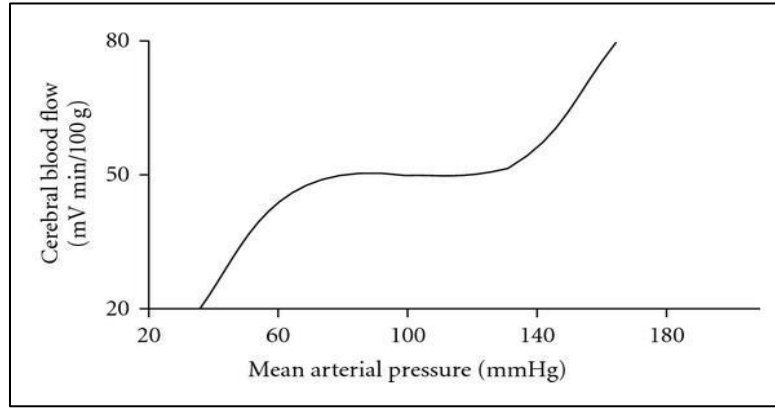
Oksijen yetersiz olduğunda, anaerobik glikoliz yoluyla 1 mol glukozdan 2 mol ATP üretilir. Hipoksi durumunda enerji ihtiyacı arttığı için daha fazla glukoza ihtiyaç duyulur. Bu nedenle, hipoksik koşullarda glukoz tüketimi de artar. Yetersiz oksijen varlığında nöronlarda anaerobik glikoliz gerçekleşir ve bunun sonucunda toksik bir metabolit olan laktik asit birikir. Bu durum, serebral fonksiyonların korunabilmesi için yeterli serebral kan akışının hayati önem taşıdığını gösterir. Beyne giden kan akışının basıncı belirli bir aralıkta tutulmaya çalışılır; bu mekanizmaya serebral otoregülasyon denir. CBF'nın otoregülasyonu, ortalama arteriyel basıncın 70-160 mmHg aralığında olması durumunda işlevseldir (113).

CBF, serebral otoregülasyon mekanizmalarıyla dengede tutulmaya çalışılmaktadır. İnsan beynindeki kan akışı ve otoregülasyon, çeşitli karmaşık mekanizmalar aracılığıyla düzenlenmektedir. Son yıllarda bu alanda önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, özellikle mikrosirkülasyon düzeyinde yapılan araştırmalar halen devam etmektedir (110).

Serebral kanın düzenleyen üç ana mekanizma bulunmaktadır: otoregülasyon mekanizmaları, nörojenik kontrol ve kan akımı-serebral metabolizma ilişkisidir. Bu süreçlerde endotel hücreleri ve astrositler önemli roller üstlenir ve bu düzenleyici mekanizmaların işleyişinde temel görevi yaparlar.

2.11.1. Otoregülasyon mekanizmaları

Serebral arterlerin, özellikle arteriollerin, değişken serebral perfüzyon basıncına karşı beyin kan akımını kontrol etme sürecine serebral otoregülasyon denir. Serebral perfüzyon basıncının 50-150 mmHg aralığında olması durumunda, beyne olan kan akışı sabit kalır. Bu basınç aralığında serebral otoregülasyon korunur. Ancak bu aralığın dışındaki perfüzyon basınç değerlerinde CBF'nda önemli değişiklikler meydana gelir (Resim 6).



Resim 6: Otoregülasyonda basınç akım ilişkisi

Serebral basınç otoregülasyon mekanizması, vasküler düz kaslar, endotel ve perivasküler sinirlerle ilişkilendirilmiş olmakla birlikte, tam olarak aydınlatılamamıştır. Artan kan akış hızının, transmural basınçtan bağımsız olarak vazokonstriksiyonu tetiklediği bildirilmiştir ve bu süreçte endotel kritik bir rol oynar. Endotel, vazomodülatör birçok molekülün dinamik kaynağını oluşturur ve mekanoreseptörlere sahiptir. Yapılan araştırmalar, damar endoteli çıkarıldığında kan akış hızına karşı verilen vazokonstriktif yanıtın zayıfladığını göstermiştir. Ayrıca, başka bir çalışma, vazokonstriksiyonda vasküler kas hücrelerindeki depolarizasyonun önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur (110).

2.11.2. Kan akışı ve serebral metabolizma ilişkisi

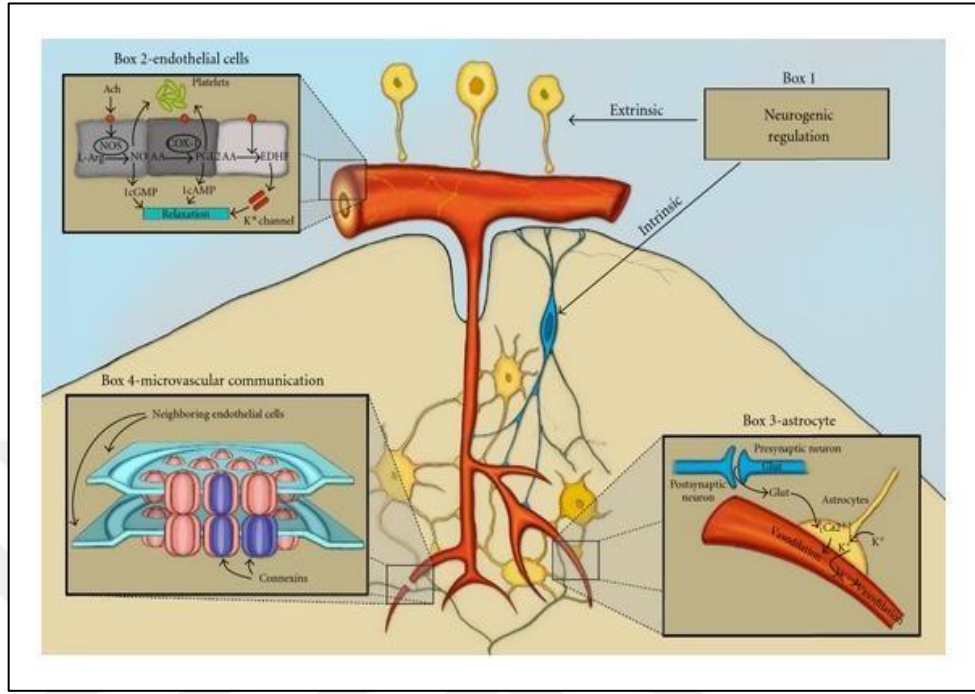
Beyindeki nöronal aktivitedeki yerel artışlar, kan damarlarının genişlemesine ve bölgesel CBF'nin artmasına yol açar. Hücre dışı potasyum konsantrasyonundaki artışın, serebral arteriyollerin genişlemesini tetiklediği bilinmektedir. Son çalışmalar, aktif nöronlar tarafından salınan potasyumun astrosit glial hücreler aracılığıyla taşındığını ve bu hücrelerin uç ayaklarından kan damarlarına salındığını göstermiştir. Beyindeki potasyum dinamiklerine yönelik bilgisayar simülasyonlarının sonuçları, potasyumun astrosit uç ayaklarından salınmasının, perivasküler potasyum konsantrasyonunu, potasyumun hücre dışı boşluktan difüzyonuna kıyasla çok daha hızlı ve yüksek seviyelere çıkardığını göstermektedir, özellikle bu artış damar duvarından belirli bir mesafede olduğunda. Bu bulgulara dayanarak, astrosit uç ayaklarından potasyum salınmasının,

nöronal aktivite değişikliklerine yanıt olarak bölgesel CBF'nın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir (114).

2.11.3. Serebral kan akımının (CBF) düzenlenmesi

Yapılan birçok çalışmada, perivasküler sinirlerin CBF'nın kontrolünde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Perivasküler sinirler, endotel hücreleri ve astrositler, CBF'nın düzenlenmesinde karmaşık bir ilişki içinde bulunan ve nörovasküler bir üniteyi oluşturan başlıca yapılar olarak görev yapar. Perivasküler sinirler farklı kökenlere ve çeşitli nörotransmitterlere sahiptir ve ekstrasik ve intrinsik olmak üzere iki yapıda bulunurlar. Ekstrasik perivasküler innervasyon, parankimin dışındaki perivasküler sinirleri ifade eder ve bu innervasyonun üç ana kaynağı vardır: trigeminal ganglion, superior servikal ganglion ve sfenopalatin ganglion. Bu ganglionlar sırasıyla duyusal, sempatik ve parasempatik lifler taşır. Sempatik sistem, kan basıncını serebral otonöregülasyon mekanizmasının üst sınırının altında tutmaya çalışırken, parasempatik sistem daha çok patolojik durumlarda görev alır. Trigeminal vasküler sistem ise esas olarak ağrı rol oynar ve aynı zamanda güçlü bir vazodilatör ajan olan kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) kaynağıdır (115).

Vasküler yapılar parankime girip Virchow-Robin boşluklarını geçtikten sonra, ekstrasik innervasyonlarını kaybederler ve intrinsik innervasyon devreye girer (116,117). İntrinsik perivasküler sinirler, vasküler yapılarla doğrudan temas etmezler, ancak astrosit ayakçılarıyla bağlantı halindedirler. Bu sinirler, innervasyona bağlı olarak CBF'nı artırabilir veya azaltabilirler (118) (Resim 7).



Resim 7: Serebrovasküler kontrolde değişik mekanizmalar (80)

2.11.4. Endotel

Serebrovasküler endotel, serebral kan akışının kontrolünde temel bir rol oynar. Günümüzde endotel, vasküler düz kaslar ile vasküler lümen arasında köprü görevi gören dinamik bir yapı olarak kabul edilmektedir. Endotel, CBF'nı NO, endotelin, eikosanoitler ve endotelden türetilmiş hiperpolarizasyon faktörü gibi moleküller aracılığıyla düzenler (119).

2.11.5. Astrositler

Astrositler, serebral kan akışının düzenlenmesinde oldukça önemli bir rol oynarlar. Vasküler yapılara ayakçılarıyla tutunarak serebral mikrovasküler yapılar arasında bağlantı sağlarlar. Önceden, astrositlerin hücre dışı potasyumu tamponladıkları düşünülmektedir; ancak son in vitro çalışmalar, astrositlerin ayrıca vasküler yapılar ile nöronlar arasındaki iletişimde de rol aldıklarını göstermiştir. Astrositlerin serebral kan akışını düzenleme mekanizması ile ilgili eski çalışmalar, bu sürecin potasyuma bağlı olduğunu öne sürmektedir. Ancak, Zonta ve arkadaşlarının (120) yaptığı bir çalışmada, astrositlerin, hücre içi kalsiyum (Ca^{++}) artışı ile sonuçlanan bir glutamat reseptör alt tipini

eksprese ettikleri ve bu nedenle astrosit ayakcıklarının sinaptik uyarıları algılayarak temas ettikleri vasküler yapılarda vazodilatasyona neden oldukları ortaya konulmuştur (118).

2.12. İskemik İnmede Patofizyoloji Mekanizmaları

İskemik inme, çeşitli mekanizmaların bozulması sonucunda meydana gelir. Bu patolojik süreçler iskemik çekirdek ve penumbra bölgesi, hipoperfüzyon kaynaklı enerji yetersizliği, oksidatif stres, eksitotoksisite, KBB bozukluğu, mikrovasküler bozukluklar, hiperkoagülasyon ve trombosit aktivasyonu, inflamatuvar yanıt, hücre ölümü, reperfüzyon hasarını içerir (121)

2.12.1. İskemik çekirdek ve penumbra

İskemik inmede, kan akımının 10 mL/100 gr. doku/dk'nın altına düştüğü bölgeler "iskemik çekirdek" (core) olarak adlandırılır. Bu bölgede bulunan hücreler, inmenin başlamasından birkaç dakika sonra fonksiyonlarını kaybeder. Kan akışı 100 gr. doku için dakikada <25 mL olduğunda, bu seviye iyon kanallarının işlevini sürdürebilecek kadar yeterlidir, ancak elektriksel aktivitenin devamı için yetersizdir. Bu bölgeye "penumbra" denir. Penumbra bölgesi yapısal olarak sağlam olsa da işlevsel olarak disfonksiyoneldir. Eğer bu bölgenin kan akışı ve perfüzyonu düzeltilirse, penumbradaki hücreler fonksiyonlarını yeniden kazanarak hücre ölümünden kurtulabilirler. Bu nedenle, iskemik inme tedavisinde ana hedef penumbra bölgesidir. Hipoperfüzyon düzeltilmezse, enfarkt alanı iskemik çekirdekten penumbraya doğru genişler ve bu bölgede kurtarılmayı bekleyen hücreler de kaybedilir. İskemik çekirdek ve penumbra ayrımı, perfüzyon MRG, difüzyon MRG, PET, SPECT ve perfüzyon CT gibi radyolojik tetkiklerle yapılabilir (122).

2.12.2. Hipoperfüzyona bağlı enerji yetersizliği

Serebral iskemik inme, beyne giden kan akışının azalması sonucu meydana gelen nörolojik hasardır. En sık nedeni tromboz veya embolidir. Bunun dışında arterit, hematolojik bozukluklar, küçük damarların ani oklüzyonu (laküner enfarkt), arteriyel diseksiyon ve çeşitli genetik hastalıklar da hipoperfüzyona yol açabilir. Beyin, enerjisinin büyük bir kısmını oksidatif fosforilasyon yoluyla sağlar. Bu nedenle, ATP düzeyinin

azalması durumunda iyon pompalarının fonksiyonları bozulur ve nöronlar ile glial hücrelerde depolarizasyon gelişir. Oksidatif fosforilasyonun yetersiz olduğu durumlarda anaerobik metabolizma artar ve laktat birikir. Laktat birikimi, enfarktın genişlemesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir (123).

2.12.3. Oksidatif stres

İnflamatuvar hücreler, çeşitli enzim sistemleri aracılığıyla ROS üretir. Süperoksit; COX, ksantin dehidrogenaz, ksantin oksidaz ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz (NOX), enzimleri aracılığıyla üretilirken, miyeloperoksidaz (MPO) ve monoamin oksidaz hipokloröz asit ve H₂O₂ üretiminden sorumludur. Orta serebral arter oklüzyonu (MCAO) sonrasında beyin dokusundaki en önemli oksidanlardan biri süperoksit anyonudur; bu anyon, iskemik beyne doğrudan zarar verir veya nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek peroksinitrit oluşumuna yol açar (124).

NOX, gp91 ve p22 adlı iki zarla bağlı alt birim, üç sitozolik alt birim (p67, p47 ve p40) ve küçük bir GTPaz olan Rac'tan oluşur. Özellikle NOX2 (fagositik NOX) üzerinde yoğunlaşmıştır. Uyarıldığında, sitozolik alt birimler zar alt birimleriyle etkileşime girer ve NADPH'den oksijene elektron aktararak süperoksit oluşturur. NOX2'nin eksik olduğu farelerin daha küçük enfarktüs alanlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, mikroglianın iskemik beyne NOX2 aracılığıyla süperoksit üreterek KBB'ne zarar verdiği bulunmuştur (125).

MPO, lökositlerde bulunan ve inflamasyonla ilişkili bir enzimdir. Bakterilere karşı öldürücü etki gösterir ve MPO aktivitesi nötrofil infiltrasyonunun göstergesi olarak kullanılır. MPO eksikliği olan farelerde fokal serebral iskemi sonrası enfarktüs boyutunun arttığı gözlemlenmiştir, bu da MPO'nun koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. MPO'nun bu koruyucu etkisinin, ROS aracılı doku hasarını sınırlandırma potansiyeline bağlı olabileceği öne sürülmektedir (126).

Beyinden üretilen matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) yerine periferik inflamatuvar hücre, iskemik beyin hasarına önemli ölçüde arttırabilir; çünkü MMP-9 eksikliği olan farelerden alınan kemik iliği nakledilen fareler, sağlam MMP-9 içeren kemik iliği

nakledilen farelere göre daha az hasar ve daha az KBB bozulması yaşarlar (127).

2.12.4. Eksitotoksisite

Ölmekte olan hücrelerden anormal miktarda eksitatör nörotransmitterlerin salınması ve bu nörotransmitterlerin neden olduğu ikincil hasara eksitotoksisite denir. ATP'nin azalmasıyla birlikte Na/K ATPaz pompasının işlevi bozulur ve hücrelerde depolarizasyon meydana gelir. Na/K ATPaz pompasının bozulması sonucunda hücre içine sodyum ve klor girerken, hücre dışına potasyum çıkar. Aynı zamanda, kalsiyum taşınmasında rol oynayan pompaların bozulması, hücre içi kalsiyum birikimine yol açar (128).

Enerji yetersizliği olan hücrelerde eksitatör nörotransmitterlerden olan glutamat birikimi artar ve hücre dışında glutamat birikmeye başlar. Hücre dışında artan glutamat, AMPA, NMDA ve Kâinat reseptörlerine bağlanarak kalsiyum, klor ve sodyum taşınımını düzenler. Bu süreç, nöronların daha fazla depolarize olmasına yol açar. Hücre içi kalsiyum artışı, fosfolipaz, endonükleaz, siklooksijenaz, kalpain, adenosin trifosfataz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimlerin aktivasyonunu tetikler. Bu mekanizmalar, hücre membranında, mitokondri ve endoplazmik retikulumda hasara, DNA hasarına, serbest radikal oluşumuna, NO üretimine, hücre şişmesine ve hücre ölümüne neden olur. Eksitotoksisite ayrıca iskemiye takiben inflamasyona yatkınlığı artırır (129).

2.12.5. Kan beyin bariyer fonksiyon bozukluğu

KBB, nöronlar, bazal lamina, astrositler, endotelial hücreler, hücre dışı matriks ve perisitlerden oluşan kompleks bir yapıdır. İskemi başladıktan 2 saat sonra endotelial bazal membranın fonksiyonu kaybolmaya başlar (130). Bu süreç, KBB geçirgenliğinde artışa yol açar. Erken reperfüzyon, KBB'deki değişiklikleri geçici olarak hafifletebilir, ancak trombolitik tedavi ve geç reperfüzyon uygulamaları endotel hasarını daha da şiddetlendirebilir. KBB, matriks metalloproteinazlar (MMP), trombin, vasküler endotelial büyüme faktörü ve bradikinin birikmesi sonucu bozulur. Oksidatif stres de KBB fonksiyon bozukluğuna neden olabilir ve nöronlar, endotelial ve glial hücrelerden MMP salınımını indükler. İnfarkttan 24-72 saat sonra KBB'nin bozulmasının ikinci aşaması

başlar ve lökosit infiltrasyonu meydana gelir, bu da daha fazla doku kaybına neden olur. KBB bozukluğu sonucunda beyin parankim dokusuna sızıntılar olur. Sızan büyük moleküller suyu ekstrasvasküler alana çekerek vazojenik ödem oluşumuna yol açar (131).

2.12.6. Hiperkoagülasyon ve trombosit aktivasyonu

Tromboz ve trombosit aktivasyonu, iskeminin patofizyolojisinde önemli bir rol oynar. Endotel hasarı sonucu ortaya çıkan doku faktörü, faktör VIIa ve fosfolipitlerle birlikte faktör IX ve faktör X'u aktive eder. Aktive olan faktör X, protrombinaz kompleksi yardımıyla protrombini trombine dönüştürür. Trombin, fibrinojenden fibrin oluşumunu sağlarken aynı zamanda faktör XIII'ü de aktive eder (132).

Fibrin molekülleri bir araya gelerek pıhtı oluştururken, eritrositleri, pıhtılaşma faktörlerini ve trombositleri yakalar. Fibrin, integrin reseptörü $\alpha\text{IIb}\beta 3$ yoluyla trombositlere yapışır. İskemide trombositler aktive olur ve aktive trombositler, 120 dakika içinde hasarlı vasküler yapılarda birikmeye başlar. Trombositlerden çeşitli biyokimyasal mediatörler salınır. Hasarlı bölgeye salınan serbest oksijen radikalleri ve tromboksan A₂, geçici vazospazma neden olur. Bu serbest oksijen radikalleri ve tromboksan A₂, lökosit migrasyonunu sağlayan kemotaktik mediatörlerle birlikte inflamasyonu daha da şiddetlendirir (133).

2.12.7. Mikrovasküler hasar

İskemi sonrası hipoperfüzyona yol açan mekanizmalar hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Global serebral iskemiye takiben kedilerde yapılan intravasküler basınç ve segmental vasküler direnç ölçümleri, IR sürecinin hem ekstrakranial hem de intrakranial arterlerde serebrovasküler dirençte bir artışla sonuçlandığını göstermiştir. Vasküler dirençteki bu artış, geçici fokal iskemiye takiben sıçanlarda yapılan korozyon kalıplarının taramalı elektron mikroskobu çalışmalarında öne sürüldüğü gibi, kısmen mikrovasküler kompresyon ve vazospazmdan kaynaklanıyor olabilir Bu çalışmada mikrodamarlar daralmış, sıkışmış ve kısıtlanmış olarak gözlemlenmiştir; bu etkilerin muhtemelen iskemik beyinden salgılanan vazokonstriktörler nedeniyle oluşan ödem, kanama ve vazospazma bağlı olduğu düşünülmüştür (İskemi sonrası hipoperfüzyonun

diğer olası nedenleri arasında azalmış metabolik talep, parankimal ve endotelial vazoaktif ajanların azalması, trombositler ve lökositlerin neden olduğu intravasküler tıkanıklık yer alabilir. Güçlü bir vazodilatör olan NO eksikliği, bu süreçte belirleyici görünmemektedir, çünkü NO sentezinin inhibisyonu CBF daha da azaltır. Bu durum, NO üretiminin iskemi sonrası artan vasküler direnci dengelemeye yardımcı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, prostasiklin uygulaması iskemi sonrası kan akımını normalleştirmez, bu da hipoperfüzyonun endotel kaynaklı prostasiklin eksikliğinden kaynaklanmadığını düşündürmektedir (134).

2.12.8. İnflamasyon

İnmenin patogeneğinde farklı mekanizmalar rol oynamakla birlikte, akut dönemde inflamasyonun hasarın ilerlemesinden sorumlu olduğu yönünde güçlü kanıtlar bulunmaktadır (135). Fokal serebral iskemi sonrası, beyin dokusunda periferik lökosit akışı ve endojen mikrogliya aktivasyonu ile karakterize güçlü bir inflamatuvar yanıt gelişir. Beyne giden kan akışının durması, enerji tükenmesine ve nekrotik nöron ölümüne yol açarak inflamatuvar hücre aktivasyonu ve infiltrasyonunu tetikleyen bağışıklık tepkilerini başlatır (136).

Tıkalı damarların yeniden açılması, kollateral dolaşım ya da terapötik rekanalizasyon yoluyla oksijenli kanın tekrar beyne ulaşması, ROS oluşumuna neden olur. Bu ROS, iskemik nöronları ve diğer hücreleri inflamatuvar sitokinler ve kemokinler salgılamaya teşvik eder; bu süreç serebral damarlarda ve periferik lökositlerin alımında adezyon moleküllerinin artışına yol açar (136).

Aktive edilen inflamatuvar hücreler, sitokinler, MMP'ler, NO ve daha fazla ROS gibi çeşitli sitotoksik ajanlar salgılayarak hücre hasarını ve KBB bozulmasını artırır. Bu maddelerin salınımı, daha fazla hücre hasarına ve hücre dışı matrisin tahribatına yol açarak inflamatuvar süreci şiddetlendirir (136).

KBB'nin bozulması, serum bileşenleri ve kanın beyin dokusuna girmesine neden olarak sekonder iskemik hasara katkıda bulunur. Sekonder hasar, beyin ödemi, iskemi sonrası mikrovasküler staz ve hipoperfüzyon ile inflamasyonun artmasına yol açan

vazomotor ve hemodinamik eksikliklerin bir sonucu olarak gelişir. Bu süreçte mikroglia aktivasyonu ve periferik inflamatuvar hücrelerin beyin dokusuna göçü artar (137).

Periferik lökositlerin beyne bu tür göçü, inflamatuvar sinyal kaskadını amplifiye ederek hasarın büyümesine neden olabilir. Özellikle reperfüzyon sırasında, tıkalı damarların açılması sonucu hasarlı beyne yüksek miktarda ROS ve lökosit akışı olduğunda bu durum belirginleşir. Deneysel çalışmalarda inflamatuvar kaskadın çeşitli bileşenlerinin blokajının inmeden kaynaklanan hasarı azalttığı gösterilmiştir (138). Tüm bu deneysel inflamasyon yanıtlarının klinik düzeyde doğrulanması gerekmektedir (139).

2.12.9. Hücre ölümü

İskemiden sonra beyin dokusunun hipoperfüzyonu oksijen, ATP ve glikozda azalmaya yol açar ve bu da zamanla hücre ölümüne neden olur. İskemik doku işlevsel olarak geri döndürülemez şekilde hasar görmüş enfarktüslü çekirdek doku ve periferik iskemik penumbra dokusu olarak ayrılabilir. Enfarktüs çekirdeği ölü veya ölmekte olan dokulardan oluşur ve enfarktüs alanının merkezi bölgesinde yer alır. Penumbra bu tükenme hücresel fizyolojik işlevi engeller ancak geri döndürülemez bir değişikliğe neden olmaz. İskemik inmede nöronal ölüm çeşitli hücre ölüm yollarını içerir. Apoptoz, piroptoz, nekroptoz ve panoptoz dört temel hücre ölüm şeklidir (140).

Piroptozis, kaspaz-1 aracılığıyla düzenlenen bir tür düzenleyici nekroz biçimidir ve esas olarak iskemik penumbra da görülür. Piroptozis, inflamatuvar ve non-inflamatuvar olarak ikiye ayrılabilir (141).

İnflamatuvar yol ana yoldur; klasik inflamatuvar yol kaspaz-1 tarafından, klasik olmayan inflamatuvar yol ise kaspaz-11 tarafından aracılık edilir. Piroptozisin inflamatuvar yolu, inflamazomların bir araya getirilmesi ve aktivasyonundan sonra iskemik inmede pro-inflamatuvar yolların güçlü bir indükleyicisidir (142).

İskemik inmeden sonra, iskemik çekirdek bölgesindeki nekrotik hücreler tarafından salgılanan hasarla ilişkili moleküler patternler (DAMP'ler) PRR'ler tarafından tanınır ve ardından prokaspaz-1, otokrin sinyal ile parçalanmış kaspaz-1 üretir. Parçalanmış kaspaz-1, IL-1 ve IL-18 gibi çok sayıda pro-inflamatuvar faktörün

salınmasıyla mikrogial piroptozu aracılığıyla nöronal ölüme neden olur (143).

Apoptozis, çok hücreli organizmalarda en sık görülen programlanmış hücre ölümü biçimidir ve hiçbir inflamatuvar yanıtı neden olmaz. İskemik inmeden sonra nöronal kaybın ana mekanizmasıdır ve intrensek veya ekstresek yol aracılığıyla tetiklenebilir. İntrensek yol, DNA hasarı veya endoplazmik retikulum stresi tarafından oluşturulur ve ekstresek yol, ölüm reseptörü ailesi üyelerinin aktivasyonu tarafından aracılık edilir (144).İntrensek yol, reseptör aracılı olmayan bir sinyalleme kaskadı içerir (145). Bu kaskadın en sonunda, kaspazın aktivasyonu nükleer DNA'nın bozulmasına yol açar ve böylece hücre apoptozunu tetikler (146). Ekstresek hücre apoptoz yolu, dış uyaranlar sırasında hücre yüzeyindeki tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi ölüm reseptörlerinin bağlanmasıyla tetiklenir (147).

Nekroptoz iltihaplanmaya neden olma yeteneğine sahip litik programlanmış bir hücre ölümü olan nekroptoz, kaspaz iletiminden bağımsızdır. Apoptoza benzer şekilde, nekroptoz, spesifik ölüm ligandlarının TNF ailesi ölüm reseptörlerine bağlanması veya pro-kaspaz inhibitörleri tarafından tetiklenir (148).

Panoptozis; pirotozis ve apoptozis, her ikisi de kaspaz proteaz ailesinin üyelerinin aktivasyonunu içerir. Çalışmalar, kaspaz-1 aktivasyonunun pirotozis ve apoptozu tetiklediğini bulmuştur (149).

2.12.10. Reperfüzyon hasarı

İnme sonrası reperfüzyon hasarı, iskemik beyin dokularına kan akışının yeniden sağlanmasıyla hücresel işlev bozukluğu ve hücre ölümünün daha da kötüleşmesini ifade eder. Küresel olarak ciddi bir sağlık yükü oluşturan inme, mortalite ve sakatlığa önemli katkılarda bulunur ve yaklaşık %2,5'lik bir yaygınlığa sahiptir. Trombus veya emboli nedeniyle beyne kan akışının kesilmesi iskemik inme ile sonuçlanır. İskemik dokuların geçici olarak kan akışının kesilmesi ve ardından tekrar sağlanmasıyla ortaya çıkan iskemik reperfüzyon hasarı, klinik uygulamada önemli bir zorluk oluşturur (150).

Reperfüzyon, hipoksik dokuları kurtarmayı amaçlasa da paradoksal olarak doku hasarını şiddetlendirir ve organ fonksiyonunu olumsuz etkiler. Beyin dahil birçok organda

görülen bu olay, karmaşık moleküler ve hücrel mekanizmalarla ilerleyerek doku tahribatına yol açar. Bu nedenle, reperfüzyon hasarının patofizyolojik mekanizmalarını, klinik sonuçları üzerindeki etkilerini ve nöroprotektif stratejilerini anlamak önemlidir (150).

2.13. Patofizyoloji

Uzun süreli serebral iskemide beyin hücreleri enerji yetersizliği ile karşılaşır ve hücre ölümü gerçekleşir. İskemi sırasında hücrel metabolizma, Na^+/K^+ ATPaz gibi iyon pompalarının işlevini kaybetmesiyle anaerobik hale döner ve Na^+ ve Ca^{2+} aşırı yüklenmesi sonucu hücrel organel hasarı artar. Bu süreçte oksidatif stresin artması, lökositlerin toplanması ve KBB bozulması gibi faktörler reperfüzyon hasarını oluşturur (151).

Reperfüzyon sonrası oksijen varlığıyla ROS üretimi hızlanır. Bu türler, hücre zarlarının peroksidasyonuna yol açarak hücreleri doğrudan zarar verir. ROS, inflamatuvar tepkileri artırarak yeni lökositlerin toplanmasını tetikler ve doku hasarını daha da kötüleştirir (150).

Özetle, inme sonrası reperfüzyon hasarı karmaşık oksidatif stres, inflamatuvar yanıt ve KBB bozulması mekanizmalarıyla ilerleyerek beyin dokularında ciddi hasara neden olur ve klinik sonuçları kötüleştirir. Bu süreçlerin anlaşılması, tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir (150).

2.14. Deneysel Serebral İskemi Modelleri

İnme, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir ve inmelerin yaklaşık %88'i iskemik inme olarak tanımlanmaktadır. İnsanlarda gelişen serebral iskemiyi en iyi şekilde taklit edebilmek amacıyla çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir. Bu modeller, iskemik beyin hasarında meydana gelen patofizyolojik değişiklikleri anlamamıza olanak sağladığı gibi, yeni nöroprotektif tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de katkı sağlayabilir. Deneysel çalışmalarda kullanılacak iskemi modelleri, insanlarda görülen serebral iskemi patofizyolojisini, klinik bulguları ve biyokimyasal belirteçleri en iyi şekilde yansıtacak şekilde seçilmelidir (152).

İnme, oldukça değişken bir klinik durumdur. Sendromun yeri, nedeni, şiddeti, geri

döndürülebilirliği ve hastada önceden var olan sistemik hastalıklar, sonuçlardaki değişkenliğe katkıda bulunarak hastalığın evrimini yorumlamayı zorlaştırabilir. Kontrol edilemeyen bu değişkenler, aynı zamanda inme tedavisinin istatistiksel değerlendirmesini ciddi şekilde engeller ve büyük hasta gruplarına ihtiyaç duyulmasına neden olur. Hayvan modelleri kullanılarak bu değişkenlerin çoğu ortadan kaldırılabilir. Hayvan modellerinin avantajları şunlardır: 1) eş zamanlı hastalığı olmayan ve tek tip serebrovasküler anatomiye sahip standart hayvan türlerinin kullanımı, 2) iskeminin şiddeti ve süresi üzerinde tam kontrol sağlanması, 3) biyokimyasal analiz ve kantitatif histopatoloji için dokuların optimum şekilde işlenmesi, böylece iskeminin patogenezi ve doku enfarktüsünün derecesinin daha basit analiz ve değerlendirmesine olanak tanınmasıdır. Bundan dolayı serebral iskemide hayvan modelleri iki temel amaca hizmet eder: Birincisi, iskeminin patofizyolojisini araştırmak, ikincisi ise anti-iskemik ilaçların genel etkinliğini değerlendirmek. Hayvan çalışmaları, son yıllarda iskemik hasarın evrimi ve felç tedavisine yönelik farmakoterapi alanındaki anlayışımıza önemli katkılar sağlamıştır. Beyin iskemisini incelemek için küçük kemirgenlerden büyük primatlara kadar çeşitli hayvan türleri kullanılmaktadır ve deneylerin çoğu artık sıçanlarla yürütülmektedir. Sıçanlar, kranial dolaşımlarının anatomik benzerlikleri nedeniyle (153), özellikle gerbil, kedi ve köpek gibi alternatif deneysel türlerle karşılaştırıldığında, serebral iskemi araştırmaları için en uygun türlerden biri olarak kabul edilmektedir (154).

Son yıllarda, hayvan modellerinin kullanılması inmenin patofizyolojik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına olanak sağlamıştır. İnmeyi incelemek için birçok hayvan türü kullanılmıştır. Fareler ve sıçanlar en sık kullanılan türler olmakla birlikte, tavşanlar ve insan olmayan primatlar gibi daha büyük türlerin kullanımı da hastalığı ve tedavi yöntemlerini daha iyi incelemek amacıyla artmaktadır. Ancak, hayvanlarda elde edilen sonuçların insan hastalıklarının tedavisine uygulanabilirliği, özellikle nöroproteksiyon alanında sınırlı kalmıştır.

Nöroproteksiyon, bazen ilaç uygulamalarını içeren ve iskemik kaskadın hücre içi mekanizmalarını doğrudan etkileyerek inme çevresindeki alanı koruyan bir müdahaledir. Nöroproteksiyon, akut iskemik süreçten sonra risk altındaki alanın boyutunu azaltabilir.

Çeşitli farmakolojik ajanlar hayvan modellerinde etkili bulunmuş olmasına rağmen, insanlarda bu etkiler gösterilememiştir (155).

Çoğu değişken laboratuvar deneylerinde sıkı bir şekilde kontrol edilse de, bu durum insan popülasyonunda inmeye katkıda bulunan faktörleri yansıtmayabilir. Laboratuvarlarda hayvanlar, inme oluşturulduktan sonra katı bir protokole göre tedavi edilirken, insanlarda iskemik süreç geçiren bir hasta semptomlarını hemen fark etmeyebilir veya tıbbi yardım almakta gecikebilir. Bu nedenle, semptomların kesin ve hızlı bir şekilde tanımlanması, iyileştirilmiş tedavi seçenekleri ve sonuçları sağlar (156).

Hayvan modelleri ile insanlar arasındaki bir diğer önemli fark, kullanılan hayvanların homojenliğidir. Özellikle kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, genellikle aynı cinsiyetten, yaş grubundan, genç, sağlıklı ve genetik olarak benzer hayvanlar kullanılır. Ancak, insan popülasyonunda böyle bir homojenlik bulunmaz. Tipik bir inme hastası yaşlıdır, birçok risk faktörüne sahiptir ve diyabet, hipertansiyon veya koroner kalp hastalığı gibi ek komplikasyonlar gösterir. Yaş, inme patolojileri için birincil risk faktörüdür, ancak bu faktör genellikle hayvan çalışmalarında göz ardı edilir. Daha yaşlı hayvanların kullanılması, felç kaynaklı hasar ve iyileşme süreçleri hakkında, genç hayvan modellerinde yeterince temsil edilmeyen önemli bilgiler sağlayabilir (156). Fokal ve global iskemi modelleri olarak 2 gruba ayrılır.

2.14.1. Fokal serebral iskemik inme modelleri

2.14.1.1. İntraluminal suture MCAO modeli

Fokal iskeminin en sık kullanılan in vivo modeli olan intraluminal suture orta serebral arter tıkanıklığı (iMCAO), penumbra oluşumu, KBB hasarı, hücre ölüm yolları ve serebral iskemi ile ilişkili inflamatuvar süreçler gibi serebral iskeminin patofizyolojisini anlamamızı sağlamıştır (157). İlk olarak sıçanlarda gerçekleştirilen bu model, %88-100 oranında başarılı enfarktüs oluşturmuştur (158). Longa ve arkadaşları tarafından modifiye edilerek farelerde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu modelde common carotid arter (CCA) yerine ECA'den girilerek iskemi oluşturulmuştur (159).

iMCAO'nun indüksiyonu, esnek bir monofilamentin CCA veya ECA yoluyla

yerleştirilmesiyle sağlanır. Filament, ICA'e ve MCA'in çatallanma noktasına ilerletilir. MCA'in kökeninde filament yerleştirildiğinde, MCA bölgesine kan akışı kesilir ve iskemi süresince bu pozisyonda kalır. Bu model, tıkanıklık süresinin tam olarak kontrol edilmesine olanak tanıyarak kalıcı iskemi veya geçici iskemi modellerinin uygulanmasını sağlar. iMCAO modelinde kraniotomi gerektirmeden damar erişimi elde edilir, bu da kraniotomi ile ilişkili kraniyal hasarın önlenmesini sağlar. iMCAO, hem striatum hem de korteksi etkileyen geniş enfarktüs hacimlerine neden olabilir (160).

Bu modelin bir avantajı, tıkanıklık süresi ve reperfüzyon kontrolünün kolay olması ve insanlarda görülen serebral iskemiyi taklit eden bir penumbra alanının gelişmesidir. Ancak, dezavantajları arasında yetersiz oklüzyon veya subaraknoid hemoraji riski sayılabilir. Filament seçimi bu modelde önemli bir rol oynar, çünkü uygun olmayan filament seçimi yetersiz tıkanmaya ve arteriyel yırtılma nedeniyle filament kaynaklı subaraknoid kanamaya neden olabilir. Bu nedenle, silikon kaplı filamentler ve lazer doppler akış ölçümü gibi teknikler daha yaygın hale gelmiştir (160).

iMCAO modeli, tromboliz tedavisini doğrudan değerlendirmek için uygun olmamakla birlikte, MCA tıkanıklığını klinikte yaygın görülen bir durum olan tromboembolik felçle tekrarlar. Bununla birlikte, bu model tam tıkanmayı simüle eder, oysa insanlarda felç genellikle tam tıkanıklık olmadan da meydana gelebilir ve kendiliğinden reperfüzyon gibi olayları tekrarlamaz. Yine de endovasküler tromboektominin klinik uygulamalarda yaygınlaşmasıyla birlikte iMCAO modeli önem kazanmıştır, çünkü bu modelin mekanizmaları, damarların ani rekanalizasyonunu ve hızlı reperfüzyonunu taklit eder (160).

Sonuç olarak, iMCAO ve diğer inme modelleri, serebral iskemi araştırmalarında önemli bir rol oynar ve yeni tedavi stratejilerinin test edilmesine olanak tanır (160).

2.14.1.2. Endotelin-1 modeli

İskemi endotelin modelleri, damar tıkanıklığını indüklemek için güçlü ve uzun süreli bir vazokonstriktör olan Endotelin-1 peptidini kullanır (161). Peptit genellikle stereotaksik (162) enjeksiyon yöntemleri veya kraniotomi (163) yoluyla uygulanır ve

doğrudan hedeflenen serebral damara verilir.

Enjeksiyonun ardından, damar daralması nedeniyle CBF 22 saate kadar azalır ve ardından kademeli olarak reperfüzyon başlar. Hasarın şiddeti ve süresi, peptidin konsantrasyonuna göre ayarlanabilir. CBF'deki bu sürekli azalma ve ardından gelen kademeli reperfüzyon, klinik felcin evrimine benzer şekilde lezyon gelişimini sağlar. Ancak, peptidin topikal uygulaması, tutarlı difüzyon sağlamadaki zorluklar nedeniyle bu modelde bir değişkenlik kaynağı olabilir (164).

2.14.1.3. Kraniektomi modeli

İlk transkranial MCA oklüzyon modeli 1981 yılında sıçanlarda uygulandı (165). Bu modelin birkaç avantajı vardır. İlk olarak hem kortikal hem de subkortikal bölgeleri içeren bir enfarktüs alanı üretir, böylece nörolojik eksiklikler kolayca değerlendirilebilir. İkinci olarak, bu modelde hem geçici hem de kalıcı iskemik inme indüklenebilir. Özellikle, geç reperfüzyonu taklit etmek için uzatılmış bir iskemik süre uygulanabilir. Örnek bir çalışmada 6 saatlik MCAO başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Üçüncü olarak, kollateral kan temini ve reperfüzyon için PcomA'ye minimum güven duyulması, inme şiddetindeki değişkenliği azaltır. Son olarak, yaşlı fareler dahil olmak üzere neredeyse tüm fareler, uzun vadeli fonksiyonel çalışmalar için sağ kalabilir (166).

Dikkat edilmesi gereken bazı sınırlamalar da mevcuttur. İlk olarak, bu inme modeli yüksek düzeyde mikrocerrahi beceri gerektirir. Her hayvanda MCA aynı düzeyden bağlanması gerekir. İskeminin ve reperfüzyonun lazer doppler ile doğrulanması gerekir. Bu yöntem iskemi süresinin uzunluğu, teknik ihtiyaç ve deneyim gerektirmesi nedeniyle uygulanmasında zorluklar barındırmaktadır (167).

2.14.2. Global serebral iskemik inme modelleri

2.14.2.1. Ventriküler fibrilasyon modeli

Bu model ilk olarak Planta ve ark. tarafından uygulandı (168). Bu model kardiyak arrest ile oluşan inmeleri taklit etmek ve bu modelde oluşan nöronal hasarın düzeyini tespit etmek için kullanıldı. Bu modelde oluşan nöronal hasara yönelik nöroproteksiyon ilaç denemeleri için kullanımı öngörülmüştür (169).

2.14.2.2. Boyun turnike modeli

Sıçanlarda global iskemi oluşturmak için boyun turnikesi kullanımı uzun yıllardır kullanılmaktadır, ancak bu teknik venöz konjesyon ve vagal sinir sıkışması gibi karmaşık faktörler nedeniyle değişken iskemik sonuçlar üretebilir. Boyun manşeti şişirilerek tam beyin iskemi oluşturma yöntemi, büyük hayvanlarda da kullanılabilir. Ancak, vertebral arterlerin omurlarla kaplı olması nedeniyle, bu arterlerin ayrı ayrı kapatılması gerekir. Kısa süreli şişirme bilinç kaybına neden olabilirken, daha uzun süreli iskemi kalıcı nörolojik defisitlere yol açabilir. Bu tekniğin bir modifikasyonu, manşet şişirilmeden önce arteriyel kan basıncında bir düşüş sağlamayı içerir, ancak vertebral ve spinal arterler yoluyla kan akışı nedeniyle iskemi tam olmayabilir. Bu modelde beyin sapı yaralanmaları oluşabilir (170).

2.14.2.3. 2 damar oklüzyon modeli (2-VO)

Bu model sistemik hipotansiyon ve bilateral karotid arter ligasyonu yoluyla ön beyinde iskemi oluşturmak için ilk kez Eklof and Siesjö tarafından gerçekleştirildi (171). 2 damar oklüzyon modelinin (2-VO), 4 damar oklüzyon modeline (4-VO) göre ön beyin iskemisini üretmedeki başlıca avantajları şunlardır: 2-VO modeli, daha basit cerrahi hazırlık gerektirir, reperfüzyonun kolayca gerçekleştirilmesine olanak tanır ve kronik sağkalım çalışmaları için daha uygun bir modeldir. Ancak, bu modelde hipotansiyonun anestezi ve ilaçlarla sağlanması gerektiği için, bu durum veri yorumlamasında karışıklığa yol açabilir (170).

2.14.2.4. 4 damar oklüzyon modeli (4VO)

Bu yöntem ilk olarak Pulsinelli ve ark. tarafından her iki karotid arterin kapatılması ve her iki vertebral arterler foramen de elektrokoagülasla kapatılarak uygulanmıştır (172). Karotid ve vertebral arterlerin oklüzyonuna rağmen beyin kan akışının sürdüğü durumlar bildirilmiştir. Bunun nedeni, patent vertebral arterler veya anterior spinal arter ile servikal ve paravertebral kaslardaki kollateral arterler yoluyla devam eden kan akışı olabilir. Bu sorunu çözmek için, 1983 yılında basit bir modifikasyon geliştirilmiştir. Bu modifikasyonda, sıçanın boynuna cerrahi ip yerleştirilerek boyun

kaslarındaki kollateral damarlar oklüde edilir. İp, trakea, özofagus, dış juguler venler ve karotis arterlerinin arkasından geçirilir, ancak servikal ve paravertebral kasların önünden geçer. İp sıkıca bağlanarak kollateral damarlar kapatılır, ancak hayvanın solunumu etkilenmeyecek şekilde ayarlanır. Bu modifikasyon, tam bilinç kaybı sağlanmasına olanak tanır (173).

2.14.2.5. Kafa içi basıncı yükseltilmesi modeli

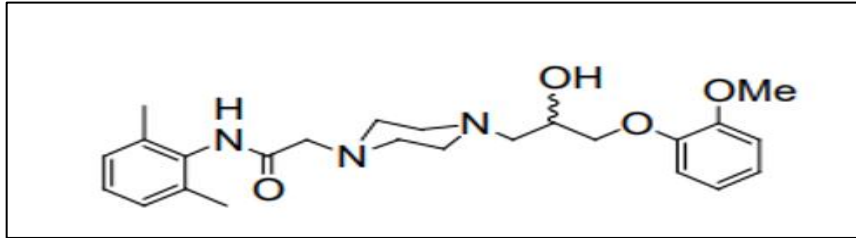
Bu modelde kafa içi basınç artışı sağlanarak geçici iskemi oluşturmaya dayanıyor. Ancak oluşan hasarın iskemiden ziyade NMDA reseptör aracılı nörotoksitenin aracılık ettiğine yönelik veriler elde edilmiştir (174).

2.15. Ranolazin

Ranolazin hidroklorür Ocak 2006 FDA tarafından stabil anjina tedavisi için kullanılmak üzere onaylanmış bir ilaç olup Avrupa ve Kuzey Amerika kılavuzlarında kronik stabil anjina için ikinci basamak antianjinal ilaç olarak yer almaktadır (175,176).

2.15.1. Kimyasal yapısı

Ranolazin e Hidroklorür ($C_{24}H_{33}N_3O_4$, PubChem CID: 56959) (Resim 8) (177)



Resim 8: Ranolazin'in kimyasal yapısı

2.15.2. Tedavide kullanımı

Ranolazin 500 mg ve 1000 mg'lık uzun salınım tabletleri olan antianjinal olarak kullanılan piperazin türevi bir ilaçtır. Oral tablet formda olan bu ilaç alımdan sonra 2-5 saatte pik yapar. Yarılanma ömrü 2 saattir. Karaciğerde metabolize olur, böbrekten elimine olur (178,179).

Ranolazin'in onaylanmasından sonra sadece anjina değil aynı zamanda aritmi,

diyastolik fonksiyon bozukluğu, pulmoner hipertansiyon, kemoterapiye bağlı kardiyotoksisite tedavisi ve diyabet tedavisinde faydalarının olduğu tespit edilmiştir (180).

2.15.3. Farmakolojik veriler

Antianginal olarak kullanılan Ranolazin'in ilkinde bir immün modölatör olarak etki ettiğine yönelik çalışmalar olmuştur (181). Kardiyak iskemide geç Na^+ kanallarının artan aktivasyonu, sitozolik Na^+ seviyelerinde bir artışa yol açar. Artan sitozolik Na^+ , Na^+ - Ca^{+2} değişim pompası aracılığıyla hücre içi Ca^{+2} seviyelerinde bir artışa neden olur. Bu durum, sol ventrikül gevmemesinin bozulmasına ve diyastol sırasında sol ventrikül duvar geriliminin artmasına yol açar. Sonuç olarak, mevcut iskemik miyokardda koroner kan akışı bozulur ve iskemi daha da kötüleşir (182). Artan miyokardiyal sitozolik Ca^{+2} ayrıca hücre membranının stabilitesini bozarak uyarılabilirliğin artmasına ve aritmilere yatkınlığa neden olur (183).

Miyokard iskemisi sırasında ATP'nin azalması, kasılma-gevşeme döngüsünde rol oynayan proteinlere sağlanan enerjinin yetersiz kalmasına neden olur. Bu proteinler, hücre içi iyon dengesini sağlayan pompalarla ilişkilidir. Enerji eksikliği, hücre içi sodyum ve kalsiyum artışına yol açar. Hücre içi sodyum artışı, depolarizasyonun ilk evresinde hızlı sodyum kanalları aracılığıyla gerçekleşse de geç sodyum kanallarının daha uzun süreli ve belirgin açılması, hücre içi sodyum artışının ana kaynağı olabilir. Artan sodyum, dolaylı olarak kalsiyum artışına da neden olur. Devam eden enerji eksikliği, hücre içi kalsiyum seviyesini azaltan mekanizmalardan biri olan sarkoplazmik retikulumun işlevini bozarak kalsiyum seviyesinin düşürölememesine yol açar. Ranolazin, bu geç sodyum kanallarını bloke ederek bu kısır döngüyü kırar. Ayrıca, Ranolazin'in geç sodyum kanallarını bloke etmesi sonucunda H_2O_2 seviyelerini azalttığı da gösterilmiştir (184).

Ranolazin'in güncel etki mekanizması, iskemiyeye duyarlı kardiyak miyositlerde oksijen arz ve talebi arasındaki dengesizliğin yol açtığı iyon dengesizliğini hedef alır. Bu süreçte, geç Na^+ kanallarının uzun süreli açık kalması hücre hasara katkıda bulunur ve bu durum, Ranolazin'in etki gösterdiği bir hedef noktası olarak kabul edilir (185). Güncel durum Ranolazin'in geç sodyum kanallarını bloke ederek etki etmesidir (182). Bu blokaj

sonucunda, sitozolik Na^+ artışı doğrudan, sitozolik Ca^{+2} artışı ise dolaylı olarak engellenir. Böylece bozulmuş diyastolik gevşeme, azalmış koroner kan akımı, iskemi ve anjina gibi mekanik etkiler ile aritmi gibi elektrofizyolojik etkiler inhibe edilir. Bu sayede koroner kan akımı iyileşir ve iskemi şiddeti azalır (180).

2.15.4. İlgili çalışma ve araştırmalar

Sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, testis torsiyonu modeli kullanılarak intraperitoneal ve peroral olarak verilen Ranolazin'in testiküler doku üzerinde koruyucu etkisi histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Torsiyone testis dokusunun detorsiyone edildikten sonra kullanılabileceği yönünde anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (186).

Ranolazin'in geç Na^+ kanallarını bloke edici etkisi yalnızca kardiyak kas hücreleriyle sınırlı değildir. Ranolazin'in pankreas alfa hücrelerindeki Na^+ kanallarını bloke ederek glukagon salınımını engellediği ileri sürülmüştür. Bu durumun, antianjinal etkisine benzer bir mekanizma ile antidiyabetik etki gösterdiği hipotezi öne sürülmüştür. Ayrıca, Ranolazin'in pankreas beta hücreleri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu da bulunmuştur (187).

Ranolazin'in etki mekanizması, mevcut çalışmalarda iyon dengesindeki değişikliklere bağlı sekonder etkiler şeklinde tanımlanmıştır. Çeşitli deneysel çalışmalarda, Ranolazin verilen hayvanlarda apoptozis, inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres düzeylerinde azalma gözlemlenmiştir. Bu hücre koruyucu mekanizmaların yalnızca kardiyak hücreler için değil, aynı zamanda doksorubisin ile hasar gören pankreas adacık hücreleri ve nöronlar üzerinde de koruyucu etkileri olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (188).

2.16. SIRT1

Sirtuinler (SIRT), nikotinamid adenin dinükleotid (NAD^+) bağımlı tip III histon deasetilazlardır (189). Farklı metabolik yolları, hedefleri ve bulunduğu hücre içi konumu açısından sirtuin 1'den (SIRT1) SIRT7'ye kadar tanımlanmış yedi memeli sirtuin tanımlanmıştır (190).

SIRT1 ve SIRT2 çekirdekte ve sitoplazmada, SIRT3-SIRT5 mitokondride

bulunur. SIRT1, SIRT6 ve SIRT7 histonları deasetilleyerek gen ekspresyonu sağladığı için nükleusta lokalizedir. SIRT1 sitoplazmada spesifik transkripsiyon ve enzimlerinde deasetile eder. SIRT3, SIRT4 ve SIRT5 mitokondride metabolik enzimlerin aktivitelerini ve oksidatif stresi düzenler (191).

Sirtuinler hücre yaşam döngüsü, proliferasyon, yaşlanma, apoptozis, DNA tamiri, kalori kısıtlaması gibi birçok biyolojik süreçte rol alır. Sirtuinler tip II diyabet, romatoid artrit, kanser ve diğer yaşlanmayla ilişkili hastalıklar gibi süreçlerde rol alan enzimlerin modülatörü olabileceğinden; nörodejeneratif, neoplastik ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil birçok hastalığın tedavisinde etkili olabileceği düşünülüyor (192).

SIRT1, ilk tanımlanan sirtuindir ve nükleus ve sitoplazmada deasetilaz olarak fonksiyon görür. Sirtuinlerin içinde hakkında en çok bilgi bulunanıdır. Nörodejeneratif hastalıklar ve akut miyeloid lösemi (AML), melanom, glioma, akciğer adenokarsinomu, kolon, prostat, yumurtalık, meme kanseri ile ilişkili olabileceğine dair veriler mevcuttur (193).

SIRT1 aktivitesinin Parkinson Hastalığı ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi patolojilerde nörodejeneratif hastalığın ilerlemesini yavaşlatmada nöroprotektif bir rol oynadığı da gösterilmiştir (194).

SIRT1'in ayrıca p53 ilişkili nörodejeneratif hastalıklarda p53'ü inhibe etmek için umut verici bir terapötik hedef olduğu da gösterilmiştir (195).

İnsan SIRT1 geni, 747 amino asitlik protein üreten, dokuz ekzon ve sekiz introna sahip 10q22.1 kromozomunda bulunur (196).

Sirtuinler metabolik ve DNA transkripsiyonu ve hücre döngüsünün düzenlenmesinde rol alan bir histon deasetilazdır. Bu döngülerde rol almasından dolayı çeşitli nörodejenaratif hastalık ve malignite ile ilişkilendirilmiştir. SIRT1 in p65 in deasetilasyon yolu ile NF- κ B'yi inhibe ederek nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olabileceği ve inflamasyonu azaltabileceği gösterilmiştir. SIRT1 p53 aktivitesini azaltarak apoptozis inhibisyonu yoluyla çeşitli nörodejeratif hastalıkların ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Resveratrol gibi SIRT1 aktivatörleri çeşitli nörodejeneratif hastalıklar için

umut verse de bu aktivatörlerin SIRT1 artışı ile ilişkili tümör olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (197).

SIRT1, anti-apoptotik etkisi nedeniyle iskemik inmeye karşı endojen nöroproteksiyonda önemli bir rol oynar (198). Sıçanlar üzerinde yapılan MCAO fokal IR modelinde SIRT1 düzeyinin kontrol grubuna göre iskemi grubunda azaldığı görülmüştür (199).

SIRT1 ile ilgili yapılmış çalışmalar NF- κ B, p53 gibi önemli yolakları ve transkripsiyon faktörleri ile nöroproteksiyon etkisi olabileceği yönünde veriler mevcuttur. Çalışmamızda Ranolazin'nin SIRT1 düzeyini hangi yönde etkilendiğini ve histopatolojik korelasyonunun araştırmayı planladık.

2.17. APELİN 13 (APL13)

1993 yılında ilk olarak anjotensin II reseptörüne %31 oranında benzer, 377 amino asitli yedi transmembran protein içeren APJ reseptörü keşfedildi. Daha sonra bu reseptörü uyaran peptid yapıda apelin ligadı bulundu. APJ reseptörü Apelin Reseptörü olarak yeniden adlandırıldı. Bu reseptör ve ligand periferik dokular ve MSS gibi birçok dokuda var olduğu görüldü. Daha sonra APJ reseptörünün ELABELA olarak adlandırılan başka bir peptid tarafından da uyarıldığı bulundu (200).

Apelin 77 amino asitten oluşan bir propeptid olarak salınır. Çeşitli enzimatik ve non-enzimatik modifikasyonlar ile farklı boyda peptid yapıda ligandlar meydana gelir. Bu yeni ligandlar apelin 36, apelin 17, apelin 13 gibi adlandırılır. Bu ligandların reseptör için farklı afinitede olduğu bulunmuştur (201). Apelin 13 en sık tespit edilen izoform olup, ekzopeptidazlara dirençli N-terminal glutamatının translasyon sonrası modifikasyonunu içerir (202).

Akut iskemik tanılı hastalar prospektif olarak takibe alınması ve serum Apelin 13 düzeyinin ölçülmesi sonucu, hastalık olanlarda sağlıklı olanlara göre Apelin 13 seviyesinin düşük olduğu ve serum Apelin 13 seviyesinin düşük olanlarda iskeminin şiddetli seyrettiği; yüksek olanlarda daha iyi nörolojik duruma sahip olduğu görülmüş. Takipte olan hastalarda yüksek Apelin 13 seviyesine sahip olan hastalarda inme

insidansının daha düşük olduğu görülmüştür (203).

Apelin birçok dokuda oksidatif stresi düzenler. Apelin miyokard hücrelerinde mitokondriyal oksidatif hasarı ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek oksidatif hasara karşı koruma sağlar ve IR hasarını azaltır (204). Böbrek dokusunda Apelin13 tedavisi doz bağımlı olarak antioksidan enzimlerin aktivitesini artırır. IR hasarı sonucu oluşan sonra böbrek fonksiyonlarını iyileştirir (205).

Apelin13 sıçanlar üzerinde MCAO modelinde nöroprotektif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda Apelin 13 ligandının verilenlerin verilmeyenlere göre belirgin nörolojik fonksiyonların düzeldiği gözlemlenmiştir (206). Sıçanlarda deneysel olarak yapılan subaraknoid hemorajide Apelin 13'ün kortikal nöronlarda dejenerasyona gidişi azalttığı, apoptozis inhibisyonu yolu ile nöronal kaybı azalttığı ve nöroprotektif etkisi olduğu bulunmuştur (207).

Başka bir çalışmada oluşturulan MCAO modelinde, iskemi sonrası oluşan nöron kaybı için apoptotik mekanizmalar suçlanmış ve Apelin 13'ün ekzojen verilmesinden sonra çeşitli yollara etki ederek nöron kaybını azalttığı gösterilmiştir (208).

2.18. APELA (ELABELA)

APELA (ELABELA), apelin ile benzer özellikler sergileyen bir molekül olup; angiogenez, sıvı homeostazı, hücre yenilenmesi ve büyümesi süreçlerinin üzerinde etki gösterir. Böbrek dokusunda apoptotik, inflamasyon, fibrozis ve otofajiyi inhibe ederek koruyucu mekanizmalar oluşturur. Bu antiapoptotik etkisinin beyin üzerinde gösterilmiştir (209).

APELA böbrek IR hasarından sonra azaldığı ve APELA peptidinin hasar verilen böbrek dokusunda antiapoptotik ve diğer bazı yollar ile renoprotektif etki gösterilmiştir (210).

APELA peptid yapıda olup APJ reptörünün yanısıra başka yollar içinde ligand olabileceği yönünde bilgiler mevcuttur. APELA'nın angiogenesiz gibi mekanizmalar üzerinde etkili olabileceği düşünülüyor. Fetal dönemde çeşitli hücre göçleri üzerinde kontrol rolü olduğu yönünde veriler vardır. Yapılan sıçan çalışmalarında bazı yollar ile

MCAO modelinde nöroprotektif etkileri bulunmuştur (211).

Başka bir çalışmada sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen fokal serebral MCAO modelinde APELA düzeyinin iskemiyi takip eden ilk 24 saat içinde arttığı ve kontrol grubuna göre yaklaşık 16 kat daha fazla olduğu tespit edilmiş. Sonraki ölçümlerde 24 saatten sonra sürekli azalma gösterdiği ortaya konulmuştur. Ekzojen APELA verilerek ferroptosis inhibisyonu ile nöroprotektif etki gösterilmiştir (212).



3. MATERYAL VE METOD

3.1.Deney Hayvanları

Çalışma protokolü Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (DÜHADEK) tarafından DÜHADEK/2024-04 sayılı etik onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden (DÜSAM) 250 ± 20 gr. ağırlığında Sprague Dawley cinsi erkek 60 adet sağlıklı erkek sıçan içinden rastgele seçilerek 47 hayvan teslim alındı. Deneysel çalışmaların hepsi Dicle Üniversitesi Prof. Dr. Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Deneylerin yapıldığı süre boyunca sıçanlar ideal ve uygun laboratuvar şartlarında, sessiz ortamda, havalandırma imkânı olan, 24 ± 2 derece sıcaklıkta 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü uygulanan bir odada yem ve suya erişimleri serbest olacak (*ad libitum*) şekilde barındırıldılar. Sıçanlar ideal ölçü ve boyutlardaki kafeslerde gruplar halinde; cerrahi müdahaleler sonrasında ise 2'şerli veya 3'erli olacak şekilde barındırılarak kafesler düzenli ve belli aralıklarla temizlendi.

Yaptığımız deneysel çalışmada hayvanların vücut ağırlıkları belirlenerek vücut ağırlıkları birbirine yakın olacak şekilde rastgele gruplara ayrıldı. İlk grup 7, diğer gruplar 10 hayvan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. Grup içi adaptasyonu sağlamak amacıyla deneysel prosedürler başlayıncaya kadar (yaklaşık 1 hafta) aynı kafeslerde ve odada tutuldu.

3.2.Deneysel Gruplar ve İlaç Uygulamaları

Deneysel süreçte hayvanlar 5 grupta deneysel prosedürlere ve ilaç uygulamalarına maruz kaldı. Deney protokolünde bulunan gruplar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4: Deney grupları ve uygulanan dozlar

Gruplar	Grup Adı	Hayvan Sayısı (n)	Cerrahi Prosedür	İlaç Uygulaması
Grup 1	Sham Opere	7	İskemi yapılmaksızın cerrahi işlem yapılmıştır.	Serum Fizyolojik (ip, 21 gün) uygulaması yapılmıştır.
Grup 2	MCAO	10	MCAO işlemi yapılmıştır.	Serum Fizyolojik (ip, 21 gün) uygulaması yapılmıştır.
Grup 3	MCAO+RAN10	10	MCAO işlemi yapılmıştır.	10 mg/kg Ranolazin (ip, 21 gün) uygulaması yapılmıştır.
Grup 4	MCAO+RAN30	10	MCAO işlemi yapılmıştır.	30 mg/kg Ranolazin (ip, 21 gün) uygulaması yapılmıştır.
Grup 5	MCAO+RAN50	10	MCAO işlemi yapılmıştır.	50 mg/kg Ranolazin (ip, 21 gün) uygulaması yapılmıştır.

Kullanılacak olan ilaç dozları, Ranolazin'in daha önce beyin IR modelinde test edilmemiş olmasından dolayı nöropatik ağrı çalışmalarında kullanılan dozlar esas alınarak belirlenmiştir (213). Uygun anestezi koşullarında Sham Opere grubundaki hayvanların boyunlarında ön orta hat boyunca 3 cm'lik bir kesi yapıldı ve sağ karotid arterler ortaya çıkarıldı. Aynı deneysel süre uygulanarak ECA'de kesi yapılmadan ve monofilament sütür takılmadan diğer gruplarla aynı deney prosedürüne tabi tutuldu. Sham Opere grubu dışındaki diğer gruplarda ise hayvanların boyunlarında ön orta hat boyunca 3 cm'lik bir kesi yapıldı ve sağ karotid arterde monofilament yardımıyla 90 dk. boyunca orta serebral arter oklüzyonu gerçekleştirildi. Daha sonra monofilament çıkarılarak reperfüzyon sağlandı. Tüm gruplar 21 gün boyunca takip edildi. Cerrahi işlemleri takiben MCAO+RAN10, MCAO+RAN30 ve MCAO+RAN50 gruplarına uygun dozlarda (sırasıyla 10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg) 21 gün boyunca Ranolazin (Ranolazin e Dihydrochloride, Product Number: R0112, 5 gr, TCI: Tokyo chemical Industry Co. Ltd. Tokyo, JAPAN) i.p. yoldan uygulandı (213). Sham Opere ve MCAO grubundaki hayvanlara ise 21 gün boyunca Serum Fizyolojik i.p. yoldan uygulandı.

3.3.Cerrahi Öncesi (Preoperatif) Anestezi ve Hazırlıklar

Cerrahi işlem öncesi aspirasyonun neden olduğu komplikasyonları önlemek için preoperatif 4 saat oral stop bekletildi. Sıçanlara 100 mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketax®; Vem, İstanbul, Türkiye) + 10 mg/kg Ksilazin Hidroklorid (Ksilazol®; Provet, İstanbul,

Türkiye) ile kombine anestezi uygulandı (Resim 9) (197). Anestezi sonrası profilaktik olarak 50 mg/kg dozunda Sefazolin intramüsküler yoldan uygulandı. Aynı zamanda cerrahi sonrası sıvı kayıplarının ikamesi ve postoperatif bakım amacıyla 3 cc serum fizyolojik i.p. yoldan uygulandı. Deneyde kullanılan cerrahi aletler ve mikrocerrahi mikroskobu Resim 10’da gösterilmektedir.



Resim 9: Cerrahi prosedürler esnasında kullanılan anestezik ajanlar ve Ranolazine Dihydrochloride



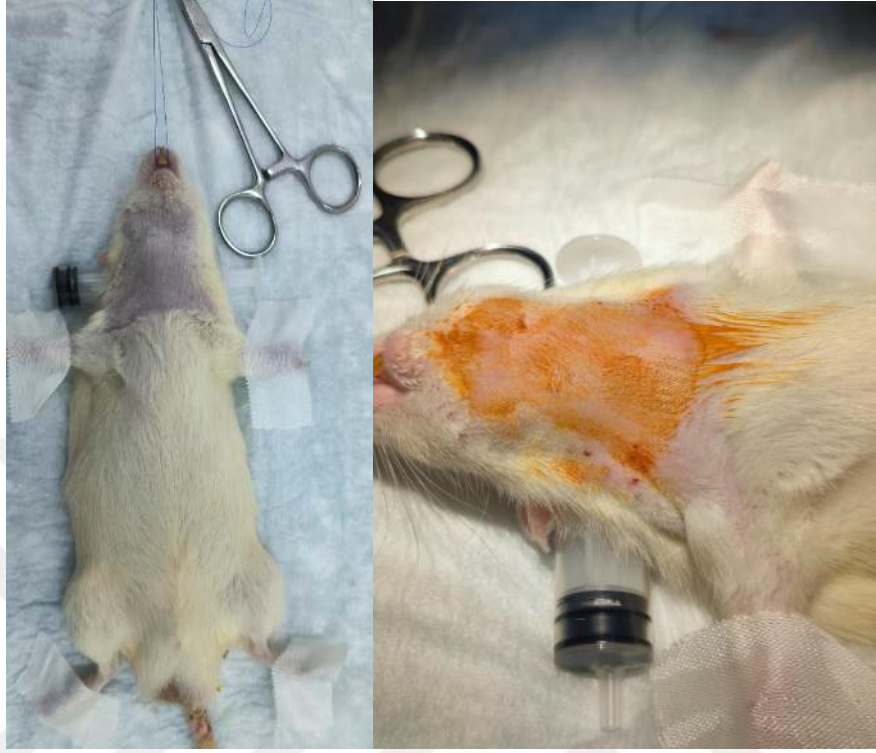
Resim 10: Deneyde kullanılan cerrahi aletler



Resim 11: Deneyde kullanılan mikrocerrahi mikroskobu (Haag-streit surgical microscope, Almanya)

3.4.İntraluminal Orta Arter Serebral Oklüzyonu (MCAO)

Anesteziye alınan sıçanlar anesteziye derinliği sağlandıktan sonra cerrahi alan tıraş edildi. Her bir sıçan, operasyon masasında uygun cerrahi pozisyon ve solunum yolu açık olacak şekilde boyun ekstansiyonda masaya sabitlendi (Resim 12). Cerrahi alan %10'luk Povidone İdine (Batticon®; Adeka, Samsun, Türkiye) ile temizlendi.



Resim 12: Cerrahi pozisyon ve sabitleme ve Cerrahi alanın %10'luk Povidone İdine ile temizlenmesi

Ardından submandibüler vertikal kesi ile cilt açıldı. Keskin disseksiyon ile cilt altı dokular ve fasya açıldı. Glandüler doku ve boyun kasları görüldü. Glandüler doku 5,0 mm ipek sütür yardımı ile mediale alındı (Resim 13). Glandüler doku ve kas dokusu arasındaki anatomik boşluktan karotis komminis ve karotid bifurkasyon görüldü. Karotis komminis, ECA ve ICA işleme uygun hale gelecek şekilde mikroskop altında disseke edilip komşu dokulardan izole edildi. Vasküler yapılar ortaya konulduktan sonra ECA distali 5.0 mm ipek sütür ile sıkıca kapatıldı. Karotis kommuni ve internal karotis geçici klip ile kapatıldı (Resim 14). Ardından ECA bifurkasyona yakın yerden ipek sütür ile kaptılmaya hazır olacak şekilde hazırlandı. Mikro makas yardımı ile ECA distalde bağlanan noktaya yakın olacak şekilde parsiyel olarak kesildi. Bu şekilde arter lümeni görüldü. Hazır halde bekletilen filament sütür ECA lümeninden karotis komminis lümeni proksimaline ilerletildi. Bu pozisyonda ECA proksimalinde bağlanmaya hazır bekletilen sütür bağlandı (Resim 15, Resim 16). Vasküler kan kaçağı olmadığından emin olunduktan sonra geçici klipler çıkarıldı. ECA karotis komminise yönlendirilmiş olan filament sütür geri çekilerek ucunun karotis bifurkasyona gelindiği görülüp, filament sütür eksternal karotisten

internal karotise yönlendirildi (Resim 17). Dikkatlice ve nazıkçe filament suture ilerletildikten sonra direnç ile karşılaşılan noktada pozisyon sabitlendi (Resim 18) (214).

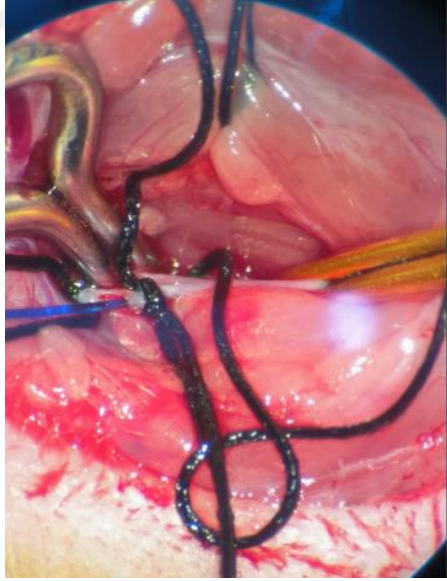


Resim 13: Submandibüler vertikal kesi yapılarak cilt ve cilt altı dokuların keskin disseksiyonu.

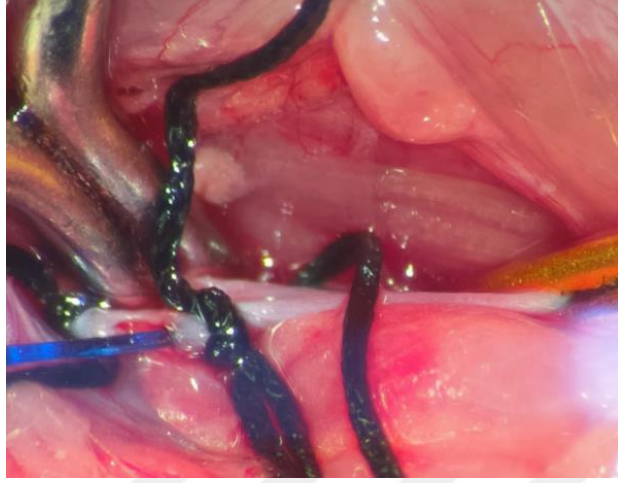
Cerrahi alana serum fizyolojik ile nemlendirilen pamuk bırakılıp dokuların kuruması önlendi. 90 dakika boyunca iskemi altında bırakıldı (Resim 19). İskemi işlemi bittikten sonra filament yavaş ve zorlanmayacak şekilde geri çekilip ucu karotid bifurkasyonda görüldü. İnternal karotis ve karotis komminise tekrar geçici klip takıldı. ECA bifurkasyondaki ipek suture gevşetilip filament tamamıyla çıkarıldı. ECA'da bulunan gevşek ipek suture bu defa sıkıca kapatıldı. Geçici klipler çıkarıldıktan sonra vasküler yatakta kan akışının olduğu görüldü. Cilt suture ile kapatıp ilk doz Ranolazin uygulandıktan sonra anesteziden çıkması için tekli kafese konuldu.



Resim 14: Vasküler yapılar carotis communis, eksternal carotis ve internel karotis. Resimde eksternal karotis ipek suture ile oklude edilmiş. Karotis komunis ve internal karotis geçici klip ile kapatılmış.



Resim 15: Filamentin eksternal karotisten karotis komunise yönlenecek şekilde ilerletilip eksternal karotisin proksimal ucunda ipek suture ile kapatılması. Resimde klipler karotis komunis ve internal karotiste durmakta.



Resim 16: Karotis komminis, external ve internal arterin microcerrahi mikroskop okülerinden görünüşü.



Resim 17: Karotis komminis ve internal karotise takılan klip ve esktenal karotisten karotis komminise yönlendirilen filament.



Resim 18: Filamentin internal karotisten MCA ya yönlendirilmesi aşamasının mikroskop okülerinden görünümü. İnternal karotid arter klipi çıkarılıp, filamentin ipek suture kadar geri çekilip karotis komministen ICA'e yönlendirilmesi.



Resim 19: Sıçanın 90 dakika boyunca MCAO iskemisi altında bekletilmesi

3.5.Sakrifikasyon

21 gün sonunda, sıçanlara 100 mg/kg Ketamin Hidroklorid (Ketax®; Vem, İstanbul, Türkiye) + 10 mg/kg Ksilazin Hidroklorid (Ksilazol®; Provet, İstanbul, Türkiye) ile kombine anestezi uygulandı. Anestezi altında 20 cc'lik enjektör ile ksifoidten girilerek

transtorasik kardiyak kan alınıp santifürüj işlemine gönderildi. Ardından dekapitasyon işlemi yapıldı. Makas yardımı ile beyin dokusuna zarar verilmeden kraniyektomi yapıldı. Mikrodissektör ve mikromakas yardımı ile beyin dokusu bir bütün olarak çıkarıldı (Resim 20). Çıkarılan beyin dokuları rutin histolojik takip için %10 'luk formaldehit içerisinde fikse edildi. Ardından mikrotom bıçakları ile eşit kalınlıkta koronal kesitler alındı.



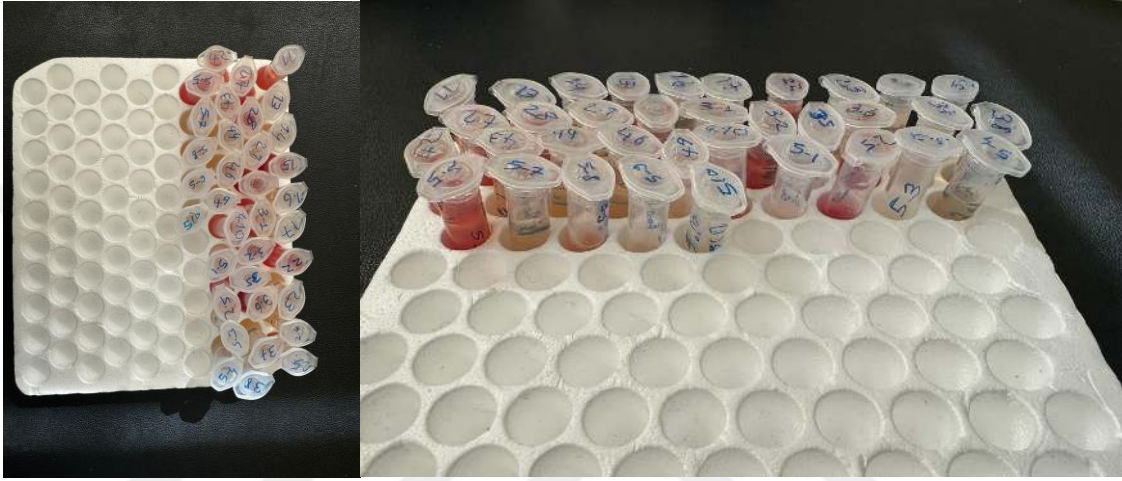
Resim 20: Üst, alt ve sagittal planda sıçan beyninin görünümü

3.6.Rutin Histolojik Takip

21 günlük kronik Ranolazin ve serum fizyolojik uygulamaları sonrası sakrifiye edilen sıçanlardan alınan beyin doku örnekleri koronal eşit kalınlıkta kesitler alındıktan sonra %10'luk Formaldehit solüsyonuna konularak 48 saat süre boyunca fiksasyon gerçekleştirildi. Bu süre sonunda fikse edilen beyin doku örnekleri bir gece boyunca akar çeşme suyu altında yıkanarak formaldehit den arındırıldı. Bu işlem tamamlandıktan sonra alınan doku örneklerinin takibi tam otomatik doku takip cihazında (Sakura, Japonya) yapıldı. Daha sonra doku örnekleri parafin bloklara gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan mikrotom cihazı (Leica, Almanya) kullanarak 5 µm kalınlığında kesitler alınıp 56°C sıcaklığa ayarlanmış su banyosuna (Denmak, Türkiye) konuldu ve pozitif şarjlı lamlara alındı. Doku örnekleri daha sonra suyun uzaklaştırılması ve parafin depolimerizasyonu için 56 °C sıcaklığa ayarlanmış inkübatörde bir saat boyunca bekletildi. Lamlar tam otomatik boyama cihazı vasıtasıyla (Sakura, Japonya) hematoksilin eozin ile boyandı.

3.7.ELISA Protokolü

APELA, APL 13 ve SIRT 1 testleri için 5 cc kan örnekleri düz biyokimya tüplerine alınıp ve 1500 g de 20 dk santrifüj edilerek elde edilen serumlar testler çalışılana kadar -80 °C’de derin dondurucuda eppendorflarda saklandı (Resim 21).



Resim 21: Eppendorf tüplerindeki serum örnekleri

Serumlar çalışma günü oda sıcaklığına getirilip eritildikten sonra APELA, APL 13 ve SIRT 1 testleri ticari olarak elde edilen enzim-linked immunosorbent assay-ELISA yöntemi kullanılarak kit içeriğine (Rat APELA ELISA; Catalogue No:201-11-2091, Rat APL 13 ELISA; Catalogue No:201-11-21771, Rat SIRT 1 ELISA; Catalogue No:201-11-1498. Sunred Biological Technology, Shanghai, China) (Resim 22) uygun olarak BioTek ELx50 Microplate Washer ve BioTek ELx800 Microplate Reader (BioTek Instruments, Inc. USA) cihazları kullanılarak ölçümleri yapıldı. Serum APELA, APL 13 düzeyleri pg/mL, SIRT 1 için ng/mL olarak verildi.

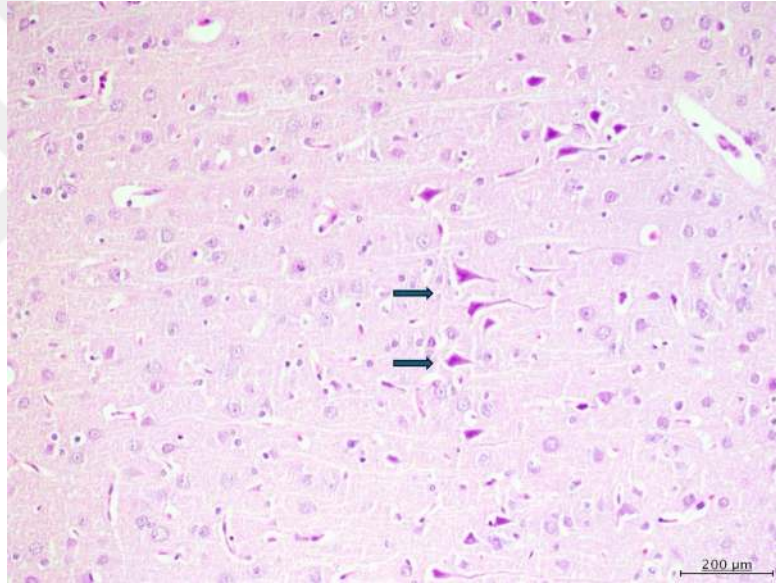


Resim 22: SIRT1, AP13 (apelin 13), APELA (ELABELA) ELISA kitleri

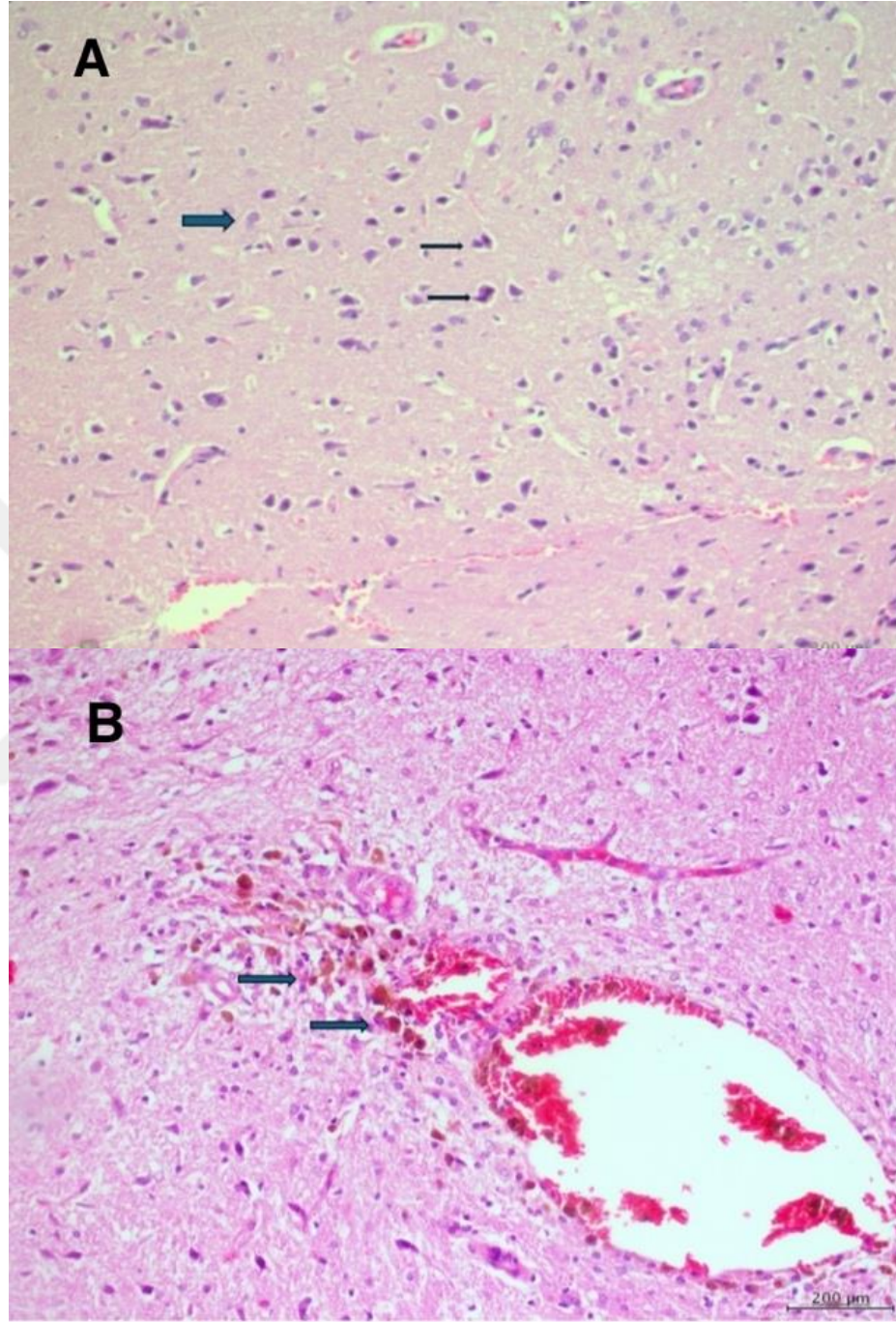
4. BULGULAR

4.1.Hematoksilen & Eosin Bulguları

Sham Opere grubundaki sıçanlardan alınan beyin dokularında olağan morfolojide nöronlar içeren normal beyin dokusu görülmektedir (H&E, 200X) (Resim 23). MCAO grubundaki sıçanlardan alınan beyin dokularında ise iskemi sonrası nükleer piknozis ve nöronal dejenerasyon alanları içeren beyin dokusu görülmektedir (H&E, 200X) (Resim 24-A). Aynı zamanda, MCAO grubundaki sıçanların beyin dokusunda hemosiderin yüklü makrofajlar ile karakterli eski kanama odağı görülmektedir (H&E, 200X) (Resim 24-B).

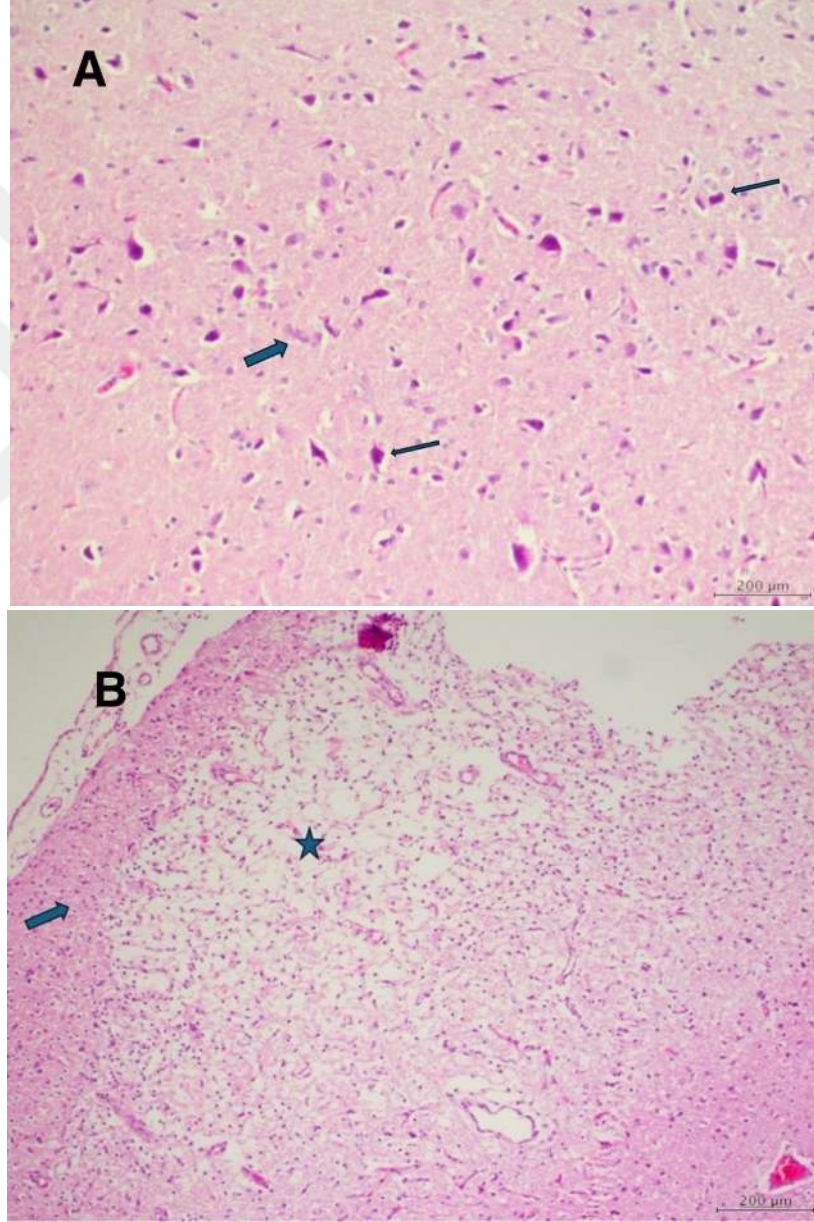


Resim 23: Sham Opere grubundaki bir sıçanın olağan morfolojide nöronlar (oklar) içeren normal beyin dokusu (H&E, 200X)



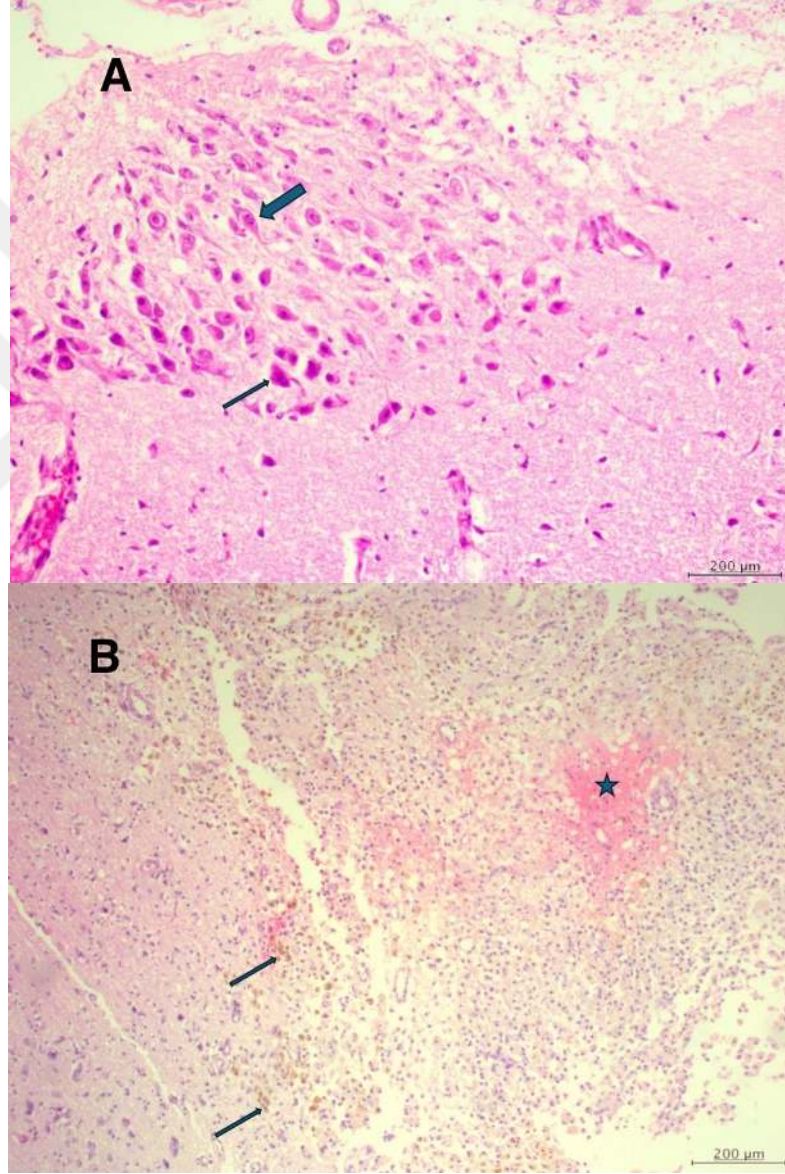
Resim 24: MCAO grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince oklar) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları (H&E, 200X); (B) hemosiderin yüklü makrofajlar (oklar) ile karakterize eski kanama odakları (H&E, 100X).

MCAO10 grubundaki sıçanlardan alınan beyin dokularında iskemi sonrası nükleer piknozis ve nöronal dejenerasyon alanları içeren beyin dokusu görülmektedir (H&E, 200X) (Resim 25-A). Aynı zamanda normal beyin dokusunun yanı sıra ödemli ve çok sayıda histiosit içeren odaklar gözlemlenmiştir (H&E, 100X) (Resim 25-B).



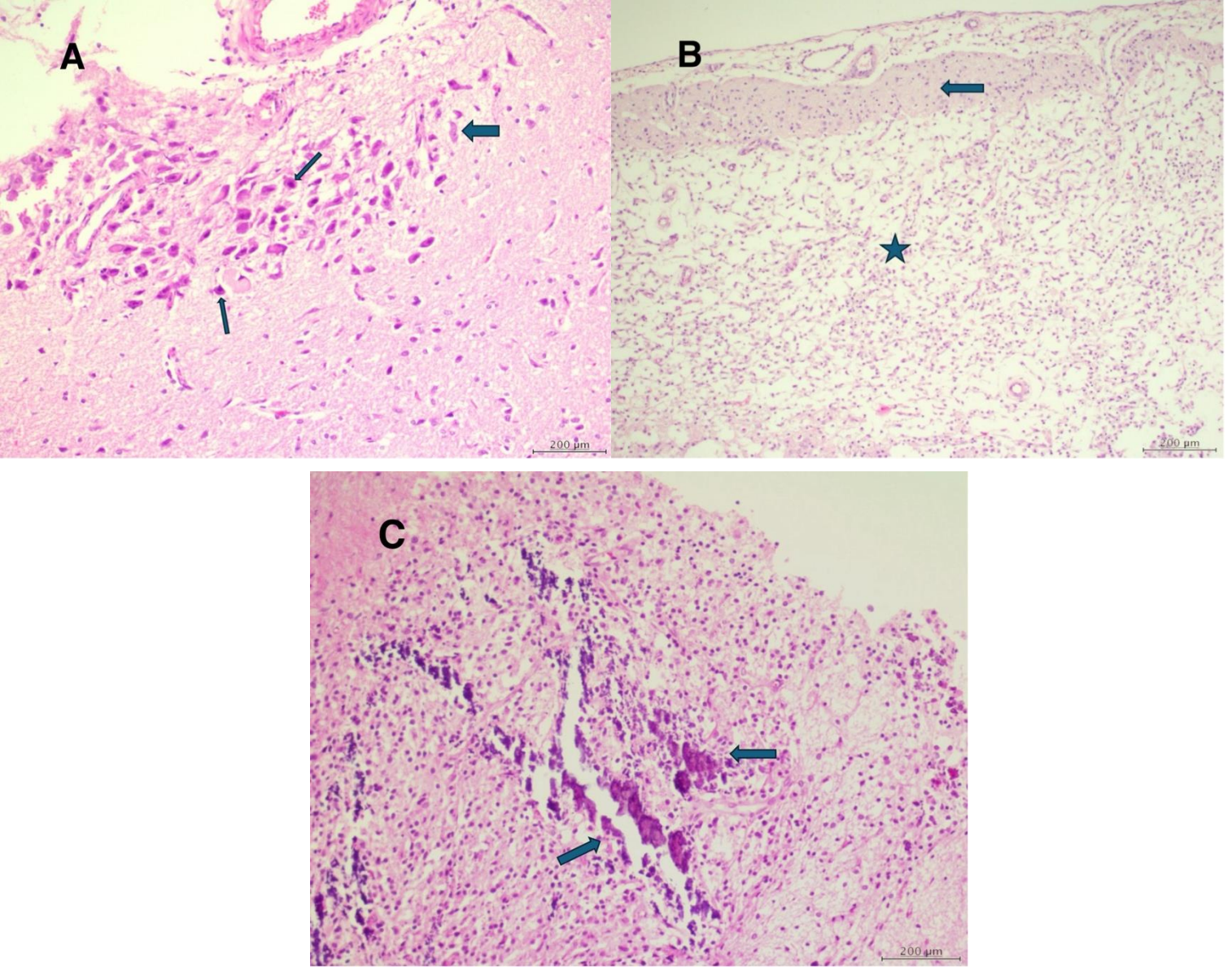
Resim 25: MCAO10 grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince oklar) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları içeren beyin dokusu (H&E, 200X); (B) normal beyin dokusunun (ok) yanı sıra ödemli ve çok sayıda histiosit içeren odaklar (yıldız) (H&E, 100X).

MCAO30 grubundaki sıçanlardan alınan beyin dokularında iskemi sonrası nükleer piknozis ve nöronal dejenerasyon alanları içeren beyin dokusu görülmektedir (H&E, 200X) (Resim 26-A). Aynı zamanda hemosiderin yüklü makrofajlar ve eritrositler içeren eski/yeni kanama alanları gösterilmektedir (H&E, 100X) (Resim 26-B).



Resim 26: MCAO30 grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince ok) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları içeren beyin dokusu (H&E, 200X); (B) hemosiderin yüklü makrofajlar (ince oklar) ve eritrositler içeren (yıldız) eski/yeni kanama alanları (H&E, 100X).

MCAO50 grubundaki sıçanlardan alınan beyin dokularında iskemi sonrası nükleer piknozis ve nöronal dejenerasyon alanları içeren beyin dokuları (H&E, 200X) (Resim 27-A); normal beyin dokusunun yanı sıra ödemli ve çok sayıda histiosit içeren odaklar (H&E, 100X) (Resim 27-B); kalsifikasyon odakları (oklar) (H&E,100X) (Resim 27-C).

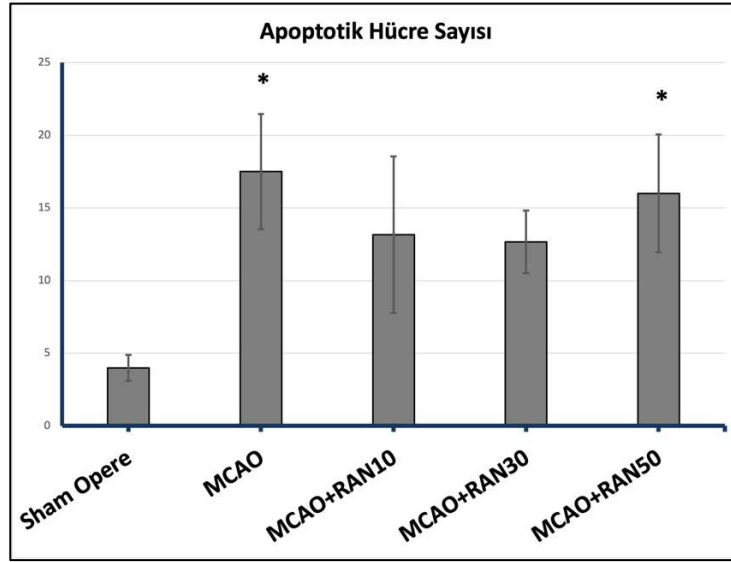


Resim 27: MCAO50 grubundaki bir sıçanın beyin dokusunda iskemi sonrası (A) nükleer piknozis (ince oklar) ve nöronal dejenerasyon (kalın ok) alanları içeren beyin dokusu (H&E, 200X); (B) normal beyin dokusunun (ok) yanı sıra ödemli ve çok sayıda histiosit içeren odaklar (yıldız) (H&E, 100X); (C) kalsifikasyon odakları (oklar) (H&E,100X).

4.2.Histolojik Skorlama Bulguları

Sham Opere grubundaki sıçanların beyin dokularında serebral kortekste yoğun nöron ve nöroglia hücre mevcudiyeti ile sinir dokusundan oluşan normal sinir sistemi organizasyonu izlendi. MCAO grubundaki sıçanlarda Sham Opere grubundaki sıçanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmış apoptotik hücre ($p:0,001$, Resim 30) ve nöronal dejenerasyon izlendi ($p:0,000$, Resim 31).

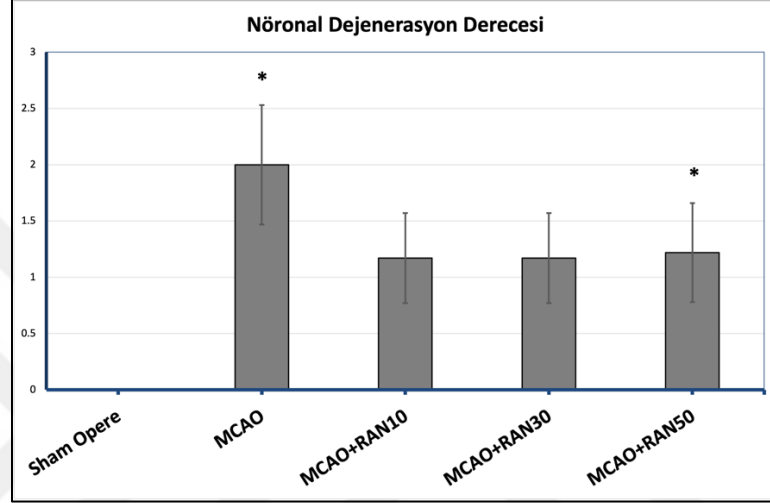
Sham Opere grubu ile karşılaştırıldığında, beyin dokularında apoptotik hücre sayıları bakımından bütün gruplarda artış olduğu görülmüştür. Fakat Sham Opere grubu ile kıyaslandığında sadece MCAO ve MCAO+RAN50 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.05$; $*p: 0.001$) (Resim 28). Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadı. MCAO grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarının hiçbirinde apoptotik hücre sayıları bakımından anlamlı bir düşüş gözlemlenmemiştir. MCAO+RAN50 grubundaki bir sıçanda distrofik kalsifikasyon odağı saptandı.



Resim 28: Apoptotik hücre sayısı bulguları, tüm grupların beyin dokularında apoptotik hücre sayılarının istatistiksel olarak karşılaştırılması. $*p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.

Sham Opere grubu ile karşılaştırıldığında, beyin dokularında nöronal dejenerasyon bakımından bütün gruplarda artış olduğu görülmüştür. Fakat Sham Opere grubu ile kıyaslandığında sadece MCAO ve MCAO+RAN50 grubunda istatistiksel olarak anlamlı

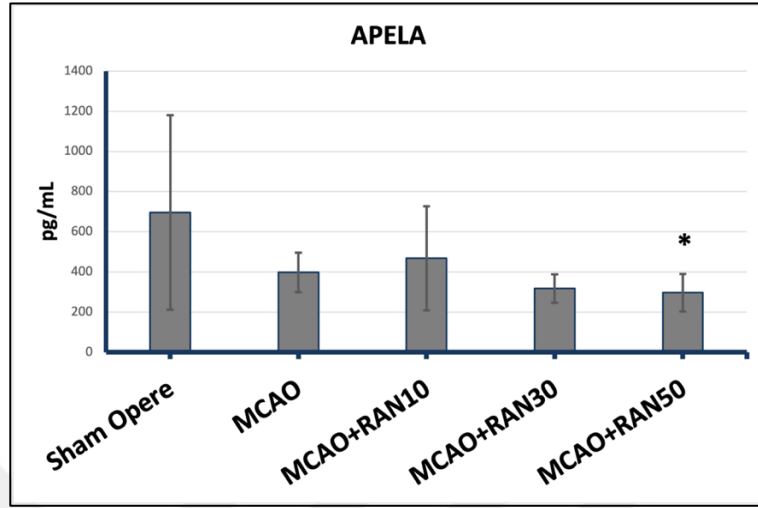
bir artış saptanmıştır ($p<0.05$; sırasıyla $^{\#}p$: 0.000, *p : 0.022) (Resim 29). Diğer grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark saptanmadı. MCAO grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarının hiçbirinde nöronal dejenerasyonun derecesi bakımından anlamlı bir düşüş gözlemlenmemiştir.



Resim 29: Nöronal dejenerasyon derecesi bulguları, tüm grupların beyin dokularında nöronal hasarın istatistiksel olarak karşılaştırılması. $^*p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.

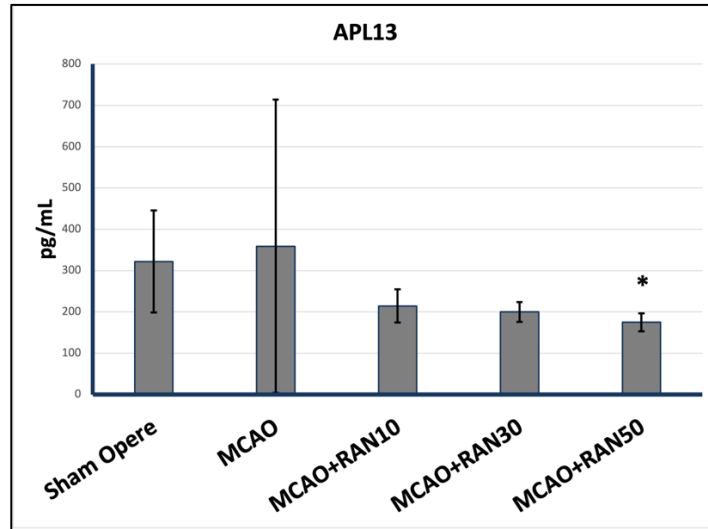
4.3.ELISA Bulguları

Sham Opere grubu ile karşılaştırıldığında, beyin dokularında APELA düzeyleri bakımından bütün gruplarda düşüş olduğu görülmüştür. Fakat Sham Opere grubu ile kıyaslandığında sadece MCAO+RAN50 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p<0.05$; *p : 0.016) (Resim 30); diğer grupların ikili karşılaştırmalarında ise anlamlı fark saptanmadı. MCAO grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarının hiçbirinde APELA düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.



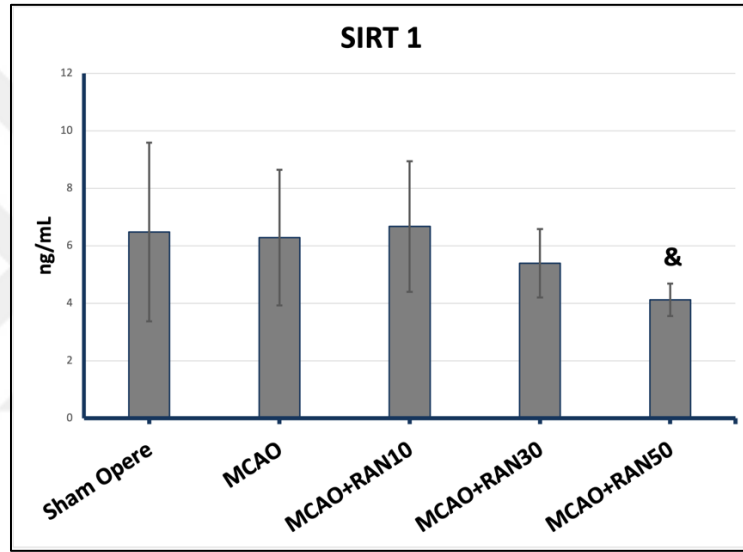
Resim 30: APELA bulguları, tüm grupların beyin dokularında APELA düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması. * $p < 0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.

Sham Opere grubu ile karşılaştırıldığında, beyin dokularında APL13 düzeyleri bakımından MCAO grubunda artış, tedavi gruplarda ise düşüş olduğu görülmüştür. Fakat Sham Opere grubu ile kıyaslandığında sadece MCAO+RAN50 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p < 0.05$; * $p: 0.01$) (Resim 31); diğer grupların ikili karşılaştırmalarında ise anlamlı fark saptanmadı. MCAO grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarının hiçbirinde APL13 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.



Resim 31: APL13 bulguları, tüm grupların beyin dokularında APL13 düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması. * $p < 0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında.

Sham Opere grubu ile karşılaştırıldığında, beyin dokularında SIRT 1 düzeyleri bakımından MCAO+RAN30 ve MCAO+RAN50 gruplarında düşüş, MCAO+RAN10 grubunda ise artış olduğu görülmüş fakat bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. MCAO grubu ile kıyaslandığında tedavi gruplarından sadece MCAO+RAN50 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p<0.05$; $^{\&}p: 0.031$) (Resim 32). MCAO grubu ile karşılaştırıldığında tedavi gruplarının hiçbirinde SIRT 1 düzeyleri bakımından anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir.



Resim 32: SIRT 1 bulguları, tüm grupların beyin dokularında SIRT 1 düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması. $^{\&}p<0.05$ tedavi grupları MCAO grubu ile karşılaştırıldığında.

4.4.İstatistiksel Yöntem

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirmesinde IBM SPSS 21.0 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Ölçümsel değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SD), Medyan, Minimum değer, Maksimum değer ile kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunuldu. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılım göstermeyen 5 (beş) grup karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda ise Bonferoni düzeltmeli Mann Whitney U Testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü alındı, $p\leq 0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi.

Tablo 5: Histolojik parametreler ve ELISA sonuçlarının istatistiksel karşılaştırılması. * $p<0.05$ Sham Opere grubu diğer gruplarla karşılaştırıldığında; & $p<0.05$ tedavi grupları MCAO grubu ile karşılaştırıldığında.

Gruplar	SHAM Opere		MCAO		MCAO 10 mg/kg Ranolazin		MCAO 30 mg/kg Ranolazin		MCAO 50 mg/kg Ranolazin		<i>p</i>
	Mean±SS	Median (Min-Max)	Mean±SS	Median (Min-Max)	Mean±SS	Median (Min-Max)	Mean±SS	Median (Min-Max)	Mean±SS	Median (Min-Max)	
APELA (pg/mL)	696,54±483,92	433,93(314,45-1515,75)	398,17±98,16	378,89(291,88-611,72)	467,79±259,88	360,07(265,54-923,10)	317,27±70,38	304,57(242,96-404,76)	296,78±93,63	283,41(521,41-201,57)*	0,018
APL 13 (pg/mL)	322,06±123,65	302,11(484,19-201,16)	358,97±354,72	260,99(1224,95-149,54)	214,29±40,13	210,23(276,59-175,06)	199,83±24,18	196,33(241,99-177,90)	175,00±21,80	168,25(212,50-148,41)*	0,011
SIRT 1 (ng/mL)	6,48±3,11	5,27(12,67-4,57)	6,28±2,36	6,01(11,61-3,62)	6,67±2,27	5,83(10,96-4,83)	5,39±1,19	4,79(7,28-4,31)	4,12±0,56	4,20(4,76-3,25)&	0,007
Apoptotik Hücre Sayısı	4,00±0,89	4,00(5-3)	17,50±3,96	18,50(22-11)*	13,17±5,38	11,50(24-10)	12,67±2,16	12,50(16-10)	16,00±4,062	15,00(22-9)*	0,001
Nöronal Dejenasyon Derecesi	0±0	0(0-0)	2±0,53	2(3-1)*	1,17±0,40	1(2-1)	1,17±0,40	1(2-1)	1,22±0,44	1(2-1)*	0,000

5. TARTIŞMA

İskemik inme dünya çapında insan hayatını ve sağlığını tehlikeye atan önemli ve ciddi bir hastalıktır. İskemik inme, beyne kan taşıyan damarların tıkanması ile oluşan bir hastalık olup; tüm inmelerin %87 sini meydana getirir (215). İskemik inme tedavisi için iki ana strateji vardır; reperfüzyon ve nöroproteksiyon. Reperfüzyon için trombolitik, antitrombotik ve antiagregan ilaç kullanımı olsa da dar zaman aralığı ve kanama riski tedavi için zorluklar meydana getirir (92).

İskemik inmede meydana gelen nöronal hasarda nöroproteksiyon için mevcut güvenli bir ilaç kullanımı yoktur.

İnme ve inme sonucu oluşan nöronal hasarın ortaya çıkmasında etkili olan mekanizmaların tespit edilmesi ve durdurulması ile ilgili tedavi beklentileri ilgi odağı olmuştur. Özellikle çevre dokudan kollateral ve diğer beslenme mekanizmaları ile geri dönüşsüz hasar alan iskemik çekirdekten farklı olarak, yaşamsal fonksiyonlarını tamamıyla kaybetmeyen penumbra alanı vardır. Bu bölgeye yönelik tedavi seçeneklerinin araştırılması çalışma alanı olmaya devam etmektedir.

Ranolazin ilk olarak bir immün modülatör olarak ortaya çıksa da daha sonra geç sodyum kanal blokörü olarak kabul edilmiştir. FDA tarafından antianjinal olarak onaylanmış ve güncel kullanımı devam etmektedir (176).

Ranolazin'e olan ilgi nedeniyle, kardiyak hastalığı için Ranolazin kullanan ve ek hastalık olarak diyabeti olan hastalarda HBA1C seviyesini düşürdüğüne dair veriler elde edilmiştir (180). Başka bir çalışmada malignite tedavisi için kardiyotoksik kemoterapötik ilaç kullanımı olan hastalarda Ranolazin'in kardiyoprotektif etkileri olduğu belirtilmiştir (216).

Ranolazin ile ilgili mekanizmalar ilgi konusu olup bu sitoprotektif etkilerin deneysel çalışmalarda gözlemlenmesine dair araştırmacıların çalışma konusu olmuştur. Deneysel olarak doksorubisin ile tetiklenen diyabet modelinde Ranolazin'in pankreas hücreleri üzerindeki koruyucu etki araştırılırken; Doksoribisin verilmesi sonucu oluşan nörotoksisitenin, Ranolazin ile düzeldiğine yönelik veriler elde edilmiş ve nöroprotektif

etkisi oluğu belirtilmiştir (188). Bu sitoprotektif etkiler araştırmacıları başka dokular üzerinde çalışmaya yönlendirmiştir. Başka bir çalışmada, sıçanlarda deneysel olarak testiküler iskemi oluşturulup Ranolazin verilerek Ranolazin'in testiküler doku üzerindeki koruyucu etkileri araştırılmıştır. Keseroğlu ve ark. Ranolazin'in testiküler doku üzerinde koruyucu etkisi olduğu yönünde veriler paylaşmıştır (186).

Ranolazin'in sitoprotektif etkileri ile ilgili araştırmalar ve nöroprotektif etkileri ile ilgili veriler izole nöronal hasar modellerinde denenmesi için bir çalışma konusu olabilir. Mevcut çalışmalarda izole nöronal hasar yapılmış modelde çalışılmamış olması bizi bu konuda veri elde etmeye itmiştir. Bu amaçla fokal serebral iskemi modeli olan, sıçanlarda MCAO modeli diğer modellere göre uygulanmasının daha kolay olması ve insandaki inmeyi taklit etmesi ve nöroproteksiyon mekanizmaların incelemesi için penumbra alanı oluşturması açısından daha uygun bir model olarak literatürde yer edinmiştir (160).

Hayvanlar anesteziye alındıktan sonra ECA'den, ICA'e yönlendirilen filamentin 90 dakika bekletilip, sonra filamentin uzaklaştırılması ile fokal serebral MCAO modeli gerçekleştirilmiştir (214). Bu çalışmada hayvanlar MCAO modeline alındıktan sonra 21 gün boyunca i.p. olarak Ranolazin verilip, sonrasında anestezi altında kan ELISA ölçümleri için transtorasik kardiyak kan örneği alınıp sakrifikasyon işlemi yapılmıştır. Dokular rutin histolojik takipler yapılıp mikroskop altında incelenip histopatolojik olarak incelenmiş ve hemoraji varlığı, apoptotik hücre sayısı, nöronal dejenerasyon derecesi skorlanmıştır.

Sham opere grubunda yapılan histolojik incelemede hemoraji ve nöronal dejenerasyona ait bulgu izlenmemiş. Serebral koronal hemisfer kesitlerinin aynı görünümde olduğu izlenmiştir. İskemi sonrası serebral parankimde nöron kaybı meydana gelmekte olup; bu nöron kaybı için temel mekanizmalar arasında hücrelerin apoptozise gitmesindeki artışın etkili olduğu çalışmalarda vurgulanmıştır (144,217,218).

Bu alışmada MCAO grubunun histolojik incelenmesinde, iskemi oluşturulan taraftaki MCA sulama alanında hemoraji, nöronal dejenerasyon ve apoptotik hücre sayısının, iskemi oluşturulmayan Sham Opere grubuna göre artış olduğu görüldü. Ayrıca iskemi alanında ödem, piknozis, nöron somalarında büzüşme ve somaların dentritik

çıkıntılarında kayıplar izlendi.

Histolojik olarak apoptotik hücre sayısı açısından grup içi ikili karşılaştırmalarda skorlanma yapılmış olup Sham Operе grubu ile MCAO grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Aynı şekilde, fokal serebral iskemik MCAO modelinin, tek taraflı MCA sulama alanında oluşan iskemi nedeniyle serebral dokuda histopatolojik bozulmalara neden olduğu izlenmiştir.

Ranolazin'in nöroproteksiyon etkisini araştırdığımız bu çalışmada, Ranolazin verilen iskemi gruplarının hepsinde, apoptozisin kontrol grubuna göre artış gösterdiği izlendi. İlaç grubundan MCAO+RAN50 grubu ile Sham Operе grubu arasında apoptotik hücre sayısı üzerinden yapılan skorlamada, istatistiksel olarak MCAO+RAN50 grubunda anlamlı artış olduğu görüldü.

Histopatolojik olarak nöronal dejenerasyon değerlendirildiğinde kontrol grubunda dejeneratif değişikliklerin olmadığı ama; iskemi yapılan gruplarda, MCA sulama alanında nöron çekirdeklerinde piknozis, somalarında küçülme ve dentritik kayıplar izlendi. Nöronal dejenerasyon Sham Operе grubu ile MCAO grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark lehine MCAO grubunda dejenerasyon görüldü. Nöronal dejenerasyon tüm ilaç gruplarında görülmesine rağmen istatistiksel olarak ilaç verilen gruplardan sadece MCAO+RAN50 grubu ile Sham Operе grubu arasında anlamlı fark izlendi.

Nöronal dejenerasyon derecesi, apoptotik hücre sayısı, hemoraji, piknosiz, ödem, distrofik kalsifikasyon, nöron somalarındaki küçülme ve dentritik kayıplar göz önünde bulundurulduğunda iskemi yapılmayan kontrol grubunda bu değişikliklerin olmaması ve apoptotik hücre sayısının anlamlı olarak düşük olması, iskeminin MCAO işlemi yapılan tüm gruplarda apoptozisi arttırdığı ve beyin dokusunda histopatolojik bozulmalara neden olduğu mikroskobik olarak izlenmiştir.

SIRT1 ilgili yapılan sıçan çalışmalarında SIRT1'in apoptozis inhibisyonu yoluyla nöronal hücre kayıplarının önüne geçip, iskemik hadiselerde nöroproteksiyona destek olabileceği ile ilgili veriler mevcuttur (198). Ayrıca SIRT1'in nöronal dejenerasyon ile giden hastalıklarda, nöronal dejenerasyonu bazı yolaklar ile apoptozis inhibisyonu yaparak

nöroprotektif etki gösterdiği ve hastalığı yavaşlattığına dair veriler sunulmuştur (197). SIRT1 ile ilgili farklı görüşler mevcut olsa da sıçan ile ilgili yapılan iskemik çalışmalarda iskeminin SIRT1 düzeyini azalttığı genel kanıdır. Sıçanlarda yapılan fokal serebral MCAO modelinde yapılan bir çalışmaya göre kontrol grubuna göre SIRT1 düzeyinin iskemi grubunda keskin olarak azaldığı görülmüştür (199).

Bu çalışmada SIRT1 düzeyi her ne kadar MCAO grubunda Sham Opere gruba göre artış olmuşsa da istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır. SIRT1 için MCAO grubu ile MCAO+RAN50 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunup, Ranolazin 50 mg/kg ilaç verilen grupta daha düşük olarak bulunmuştur.

İlaç verilen gruplar arasında MCAO+RAN10 ile MCAO+RAN50 arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuş olup, Ranolazin 50 mg/kg ilaç verilen grupta serum SIRT1 düzeyi daha düşük olarak bulunmuştur.

Tüm iskemi grupları karşılaştırıldığında, ilaç verilen iskemi gruplarında SIRT1 düzeyinin, sadece iskemi yapılan 2.gruba göre daha düşük olduğu ve ilaç dozu arttıkça SIRT1 düzeyinin azalması şeklinde olmuştur. SIRT1 için istatistiksel açıdan bakıldığında anlamlı fark sadece iskemi grupları arasında meydana gelmiştir. Bu anlamlı fark sadece iskemi grupları arasında meydana gelmiş olup; SIRT1 düzeyi ilaç verilen gruplarda daha düşük olduğu ve Ranolazin dozu arttıkça SIRT1 düzeyinin azalması şeklinde olmuştur.

APL13'ün birçok dokuda IR hasarını azalttığını ve oksidatif hasara karşı hücrel koruma sağladığı belirtilmiştir (204). APL13'ün sıçanlarda gerçekleştirilen fokal serebral iskemi MCAO modelinde, IR hasarında APL13 ligandının verilmesinin nörolojik fonksiyonları düzelttiği gözlemlenmiştir (206). Sıçanlarda deneysel olarak yapılan subaraknoid hemorajide APL13'ün kortikal nöronlarda dejenerasyona gidişi azalttığı, apoptozis inhibisyonu yolu ile nöronal kaybı azalttığı ve nöroprotektif etkisi olduğu bulunmuştur (207). Başka bir çalışmada oluşturulan MCAO modelinde, iskemi sonrası oluşan nöron kaybı için apoptotik mekanizmalar suçlanmış ve APL13'ün ekzojen verilmesinden sonra çeşitli yollara etki ederek nöron kaybını azalttığı gösterilmiştir (208).

Aİİ tanılı hastalar prospektif olarak takibe alınması ve serum APL13 düzeyinin ölçülmesi sonucu, hastalığı olanlarda sağlıklı olanlara göre APL13 seviyesinin düşük olduğu ve serum APL13 seviyesinin düşük olanlarda iskeminin şiddetli seyrettiği; yüksek olanlarda daha iyi nörolojik duruma sahip olduğu görülmüş. Takipte olan yüksek APL13 seviyesine sahip hastalarda tekrar inme geçirme insidansının daha düşük olduğu görülmüştür (203).

Bu çalışmada serum APL13 düzeyin Sham Opere grubunda en yüksek düzeyde ölçüldü. İskemi yapılan gruplarda Sham Opere grubuna göre düşük olarak ölçülmüş olup, ilaç verilen gruplarda Ranolazin dozu arttıkça APL13'ün serum düzeyinde azalma olmuştur. Tüm gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmıştır.

APL13 için yapılan grup içi ikili istatistiksel karşılaştırmada Sham Opere ile MCAO+RAN50 arasında anlamlı fark bulunmuş olup; en yüksek doz Ranolazin verilen grupta, en düşük APL13 seviyesi tespit edilmiştir.

APELA (ELABELA), apelin ile benzer özellikler sergileyen bir molekül olup; angiogenez, sıvı homeostazı, hücre yenilenmesi ve büyümesi süreçlerinin üzerinde etki gösterir. Böbrek dokusunda apoptotik, inflamasyon, fibrozis ve otofajiyi inhibe ederek koruyucu mekanizmalar oluşturur. Bu antiapoptotik etki, yapılan deneysel çalışmalarda ekzojen APELA verilerek beyin üzerinde koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (209).

APELA sıçanlarda üzerinde gerçekleştirilen fokal serebral MCAO modelinde APELA seviyesinin ilk 24 saatte pik yaptığı ve kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulunmuş. İskemi işlemi uygulanan sıçanlarda 24 saatten sonra yapılan seri ölçümlerde serum APELA düzeyinin sürekli olarak azalma gösterdiği ortaya konulmuştur. Serum APELA düzeyinin akut ve kronik dönemde farklı seyrettiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada ekzojen APELA verilerek iskemi gruplarında ferroptosis inhibisyonu ile APELA'nın nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (212).

Bu çalışmada kronik döneme ait APELA serum düzeyi ölçülmüş olup tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Gruplar ikili olarak karşılaştırıldığında Sham Opere ile MCAO+RAN50 arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmış olup, en yüksek

doz Ranolazin verilen grupta en düşük APELA seviyesi tespit edilmiştir.

APELA için tüm gruplar içinde ikili karşılaştırmalarda, sadece bir tane ikili grup için istatistiksel anlamlı fark saptanması ile birlikte iskemi gruplarında Sham Opere gruba göre düşük olduğu tespit edilmiştir. İlaç verilen gruplarda serum APELA düzeyi MCAO grubuna göre daha düşük olduğu ve ilaç dozu arttıkça APELA serum düzeyinin azalması şeklinde olmuştur. Bu çalışmada APELA düzeyleri kronik dönemde ölçüm yapıldığı için düşük seyrettiği ve ilaç verilen gruplarda Sham Opere grubuna daha düşük seyir gösterdiği izlenmiştir.

6. SONUÇ

Literatürde Ranolazin ile ilgili yapılan çalışmalarda birçok doku üzerindeki sitoprotektif etkisini nöronal doku üzerinde de gösterdiğine yönelik veriler mevcuttur. Bu çalışmada Sham Opere grubu ile MCAO yapılan gruplar arasında histopatolojik olarak belirgin fark izlenmiş olup, iskemi yapılan grupların serebral histolojik kesitlerinde apoptotik hücre artışı, nöronal dejenerasyon izlenmiştir.

MCAO yapılan gruplarda histopatolojik incelemelerde MCAO, MCAO+RAN10, MCAO+RAN30 grupları arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen MCAO+RAN50 grubunda anlamlı olarak daha fazla apoptozis, dejenerasyon ve dejenerasyona sekonder değişiklikler saptanmıştır. Gruplar histopatolojik olarak değerlendirildiğinde Ranolazin'in nöroprotektif etkisi izlenmemiş olup MCAO+RAN50 grubunda iskemik bulguların daha da ağırlaştığı izlenmiştir.

Histopatolojik veriler ile SIRT1, APELA, APL13 serum düzeyleri istatistiksel olarak korele edildikten sonra Ranolazin'in nöroprotektif etkisine ulaşılammış ve MCAO+RAN50 grubunda iskemik durumun daha kötüleştiği kanaati oluşmuştur.

Bu çalışmada Ranolazin'in nöroprotektif değil nörodejeneratif etkisi izlenmiştir. Ranolazin'in nöronal doku üzerindeki etkinin araştırılması için farklı çalışmalar ile yeni veriler elde edilmesine ihtiyaç duyulduğu kanaati oluşmuştur.

7. REFERANSLAR

1. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The Science of Stroke: Mechanisms in Search of Treatments. *Neuron*. 2010 Jul;67(2):181–98.
2. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat*. 2018 Nov 27;2018:1–10.
3. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MSV. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):472–95.
4. van Putten MJAM, Fahlke C, Kafitz KW, Hofmeijer J, Rose CR. Dysregulation of Astrocyte Ion Homeostasis and Its Relevance for Stroke-Induced Brain Damage. *Int J Mol Sci*. 2021 May 26;22(11):5679.
5. Salaudeen MA, Bello N, Danraka RN, Ammani ML. Understanding the Pathophysiology of Ischemic Stroke: The Basis of Current Therapies and Opportunity for New Ones. *Biomolecules*. 2024 Mar 4;14(3):305.
6. Liu S, Levine SR, Winn HR. Targeting ischemic penumbra Part I: from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010 Jan;3(1):47–55.
7. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013 Oct 7;34(38):2949–3003.
8. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):e354-471.
9. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ*. 1980;58(1):113–30.
10. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ (Buddy), Culebras A, et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. *Stroke*. 2013 Jul;44(7):2064–89.
11. Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Assoc/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276–93.
12. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12).
13. Nogles TE, Galuska MA. StatPearls Publishing. 2024. Middle Cerebral Artery Stroke. [Updated 2023 Apr 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556132/> .
14. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific

- mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1151–210.
15. 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(2):31–5.
 16. Topçuoğlu MA. Stroke Epidemiology and Near Future Projection in Turkey: Analysis of Turkey Data from the Global Burden of Disease Study. *Turkish Journal Of Neurology*. 2023 Jan 12;28(4):200–11.
 17. Can U. Klinik Serebrovasküler Fizyoloji. Vol. 1. Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. 685–687 p.
 18. Özdemir G. Serebrovasküler Hastalıklar'dan Strok'a Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*. 2004;2(1):1–14.
 19. Desowska A, Turner DL. Dynamics of brain connectivity after stroke. *Rev Neurosci*. 2019 Jul 26;30(6):605–23.
 20. Neumar RW. Molecular mechanisms of ischemic neuronal injury. *Ann Emerg Med*. 2000 Nov;36(5):483–506.
 21. Lee DH, Kang DW, Ahn JS, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Imaging of the Ischemic Penumbra in Acute Stroke. *Korean J Radiol*. 2005;6(2):64.
 22. Da Silva-Candal A, Argibay B, Iglesias-Rey R, Vargas Z, Vieites-Prado A, López-Arias E, et al. Vectorized nanodelivery systems for ischemic stroke: a concept and a need. *J Nanobiotechnology*. 2017 Dec 11;15(1):30.
 23. Klatzo I. Presidential Address. Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1967 Jan 1;26(1):1–14.
 24. Gu Y, Zhou C, Piao Z, Yuan H, Jiang H, Wei H, et al. Cerebral edema after ischemic stroke: Pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Neurosci*. 2022 Aug 18;16.
 25. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology*. 2010 Jun;17(3):197–218.
 26. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Mar 1;75(3):353–61.
 27. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update. *Circulation*. 2016 Jan 26;133(4).
 28. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
 29. Cole JW. Large Artery Atherosclerotic Occlusive Disease. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017 Feb;23(1, Cerebrovascular Disease):133–57.
 30. Spence JD. Cardioembolic stroke: everything has changed. *Stroke Vasc Neurol*. 2018 Jun;3(2):76–83.
 31. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, et al. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant*. 2018 Dec;27(12):1711–22.
 32. Kamel H, Merkler AE, Iadecola C, Gupta A, Navi BB. Tailoring the Approach to Embolic Stroke of Undetermined Source: A Review. *JAMA Neurol*. 2019 Jul 1;76(7):855–61.
 33. Lee KJ, Shin DW, Park HK, Kim BJ, Park JM, Kang K, et al. Risk of Subsequent Events in Patients With Minor Ischemic Stroke or High-Risk Transient Ischemic Attack. *J Korean Med Sci*. 2022 Aug 22;37(33):e254.
 34. Kamaşlı Ö, Arslan D, Altınayar S, Kamaşlı S, Kablan Y, Özcan C. Serebral venöz sinüs

- trombozu: klinik değerlendirme. *Türk Beyin Damar Hast Derg.* 2009;15(2):39–42.
35. Biller J, Ruland S, Schneck M, Daroff R, Bradley W. *Bradley's neurology in clinical practice.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.
 36. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2014 Update. *Circulation.* 2014 Jan 21;129(3).
 37. Elkind M, Sacco R. Stroke Risk Factors and Stroke Prevention. *Semin Neurol.* 1998 Mar 19;18(04):429–40.
 38. Kumral E, Özkaya B, Sagduyu A, Şirin H, Vardarli E, Pehlivan M. The Ege Stroke Registry: A Hospital-Based Study in the Aegean Region, Izmir, Turkey. *Cerebrovascular Diseases.* 1998;8(5):278–88.
 39. Utku U, Çelik Y. İnmede etyoloji, sınıflandırma ve risk faktörleri. In: *Serebrovasküler Hastalıklar.* 3rd ed. Istanbul: Güneş Kitapevi; 2009. p. 51–62.
 40. Elkind M, Sacco R. Pathogenesis, Classification, and Epidemiology of Cerebrovascular Disease. In: Rowland L, Pedley TA, editors. *Merritt's Neurology.* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
 41. Özdemir AÖ. Genç Stroklu Hastaya Yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology.* 2004;2(1):31–40.
 42. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of Atrial Fibrillation on the Risk of Death. *Circulation.* 1998 Sep 8;98(10):946–52.
 43. Essa H, Hill AM, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Stroke. *Card Electrophysiol Clin.* 2021 Mar;13(1):243–55.
 44. Biller J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. *Neurology in Clinical Practice.* 2000 Nov;1125–66.
 45. Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O, et al. Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke.* 2018 Apr;49(4):820–7.
 46. Adams R. Neurological complications. In: Embury S, editor. *Sickle Cell Disease: Basic Principles and Clinical Practice.* New York: Raven Press; 1994. p. 599–621.
 47. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke.* 1992 Dec;23(12):1752–60.
 48. Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, et al. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002 Dec 3;106(23):2884–7.
 49. Jaakonmäki N, Zedde M, Sarkanen T, Martinez-Majander N, Tuohinen S, Sinisalo J, et al. Obesity and the Risk of Cryptogenic Ischemic Stroke in Young Adults. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* 2022 May;31(5):106380.
 50. Johnsen SP, Overvad K, Stripp C, Tjønneland A, Husted SE, Sørensen HT. Intake of fruit and vegetables and the risk of ischemic stroke in a cohort of Danish men and women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jul;78(1):57–64.
 51. Nagata C, Takatsuka N, Shimizu N, Shimizu H. Sodium Intake and Risk of Death From Stroke in Japanese Men and Women. *Stroke.* 2004 Jul;35(7):1543–7.
 52. Gillum RF, Mussolino ME, Ingram DD. Physical Activity and Stroke Incidence in Women and Men: The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol.* 1996 May 1;143(9):860–9.
 53. Hurn PD, Brass LM. Estrogen and Stroke. *Stroke.* 2003 Feb;34(2):338–41.
 54. Palomäki H, Kaste M. Regular light-to-moderate intake of alcohol and the risk of

- ischemic stroke. Is there a beneficial effect? *Stroke*. 1993 Dec;24(12):1828–32.
55. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and Risk of Recurrent Stroke. *Stroke*. 2003 May;34(5):1258–61.
 56. Rothwell PM, Howard SC, Power DA, Gutnikov SA, Algra A, van Gijn J, et al. Fibrinogen Concentration and Risk of Ischemic Stroke and Acute Coronary Events in 5113 Patients With Transient Ischemic Attack and Minor Ischemic Stroke. *Stroke*. 2004 Oct;35(10):2300–5.
 57. Lee SY, Lim JS, Oh DJ, Kong IG, Choi HG. Risk of ischaemic stroke in patients with migraine: a longitudinal follow-up study using a national sample cohort in South Korea. *BMJ Open*. 2019 Apr 2;9(4):e027701.
 58. Fernandes BFS, Caramelli P. Ischemic stroke and infectious diseases in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Neurol*. 2019 Feb;32(1):43–8.
 59. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep;52(14):1179–99.
 60. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Warlow C, Burn J. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *The Lancet*. 1991 Jun;337(8756):1521–6.
 61. Topçuoğlu M. Tıkayıcı Damar Hastalıkları ve Tıbbi Tedavisi. In: *Temel Nöroşirürji*. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları; 2010. p. 743–58.
 62. Jain S, Iverson LM. Glasgow Coma Scale. 2024.
 63. Kamalian S, Lev MH. Stroke Imaging. *Radiol Clin North Am*. 2019 Jul;57(4):717–32.
 64. Puetz V, Sylaja PN, Coutts SB, Hill MD, Dzialowski I, Mueller P, et al. Extent of Hypoattenuation on CT Angiography Source Images Predicts Functional Outcome in Patients With Basilar Artery Occlusion. *Stroke*. 2008 Sep;39(9):2485–90.
 65. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of Ischemic Stroke. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2016 Oct;22(5):1399–423.
 66. Rymer MM, Summers D. Ischemic stroke: prevention of complications and secondary prevention. *Mo Med*. 2010;107(6):396–400.
 67. Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke. *Lancet Neurol*. 2010 Jan;9(1):105–18.
 68. Katzan IL, Cebul RD, Husak SH, Dawson N V., Baker DW. The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):620–5.
 69. Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, Miller H, Tilston J, et al. Risk Factors for Chest Infection in Acute Stroke. *Stroke*. 2007 Aug;38(8):2284–91.
 70. Robba C, Bonatti G, Battaglini D, Rocco PRM, Pelosi P. Mechanical ventilation in patients with acute ischaemic stroke: from pathophysiology to clinical practice. *Crit Care*. 2019 Dec 2;23(1):388.
 71. Ay H, Koroshetz WJ, Benner T, Vangel MG, Melnosky C, Arsava EM, et al. Neuroanatomic correlates of stroke-related myocardial injury. *Neurology*. 2006 May 9;66(9):1325–9.
 72. Nolte CH, Scheitz JF, Endres M. Troponinerhöhung nach ischämischem Schlaganfall. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017 Apr 12;112(3):222–6.
 73. Abboud H, Berroir S, Labreuche J, Orjuela K, Amarenco P. Insular involvement in brain infarction increases risk for cardiac arrhythmia and death. *Ann Neurol*. 2006 Apr 24;59(4):691–9.

74. Martino R, Foley N, Bhogal S, Diamant N, Speechley M, Teasell R. Dysphagia After Stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2756–63.
75. O'Donnell MJ, Kapral MK, Fang J, Saposnik G, Eikelboom JW, Oczkowski W, et al. Gastrointestinal bleeding after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2008 Aug 26;71(9):650–5.
76. Harari D, Coshall C, Rudd AG, Wolfe CDA. New-Onset Fecal Incontinence After Stroke: Prevalence, Natural History, Risk Factors, and Impact. *Stroke*. 2003 Jan;34(1):144–50.
77. Khan Z, Starer P, Yang WC, Bhola A. Analysis of voiding disorders in patients with cerebrovascular accidents. *Urology*. 1990 Mar;35(3):265–70.
78. Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 1992 May;73(5-S):S379–91.
79. Kamphuisen PW, Agnelli G. What is the optimal pharmacological prophylaxis for the prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute ischemic stroke? *Thromb Res*. 2007 Jan;119(3):265–74.
80. Salehi Omran S, Murthy SB, Navi BB, Merkler AE. Long-Term Risk of Hip Fracture After Ischemic Stroke. *Neurohospitalist*. 2020 Apr 30;10(2):95–9.
81. MORRIS PLP, SHIELDS RB, HOPWOOD MJ, ROBINSON RG, RAPHAEL B. Are There Two Depressive Syndromes after Stroke? *J Nerv Ment Dis*. 1994 Apr;182(4):230–4.
82. Zhou J, Fangma Y, Chen Z, Zheng Y. Post-Stroke Neuropsychiatric Complications: Types, Pathogenesis, and Therapeutic Intervention. *Aging Dis*. 2023;14(6):2127.
83. Castillo J, Dávalos A, Marrugat J, Noya M. Timing for Fever-Related Brain Damage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 1998 Dec;29(12):2455–60.
84. Chen YC, Chen TL, Cheng CC, Yang YC, Wang JH, Yip HT, et al. High-Intensity Post-Stroke Rehabilitation Is Associated with Lower Risk of Pressure Ulcer Development in Patients with Stroke: Real-World Evidence from a Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Medicina (B Aires)*. 2022 Mar 8;58(3):402.
85. Ringleb P, Möhlenbruch M. Acute Therapies for Stroke. In: Brainin M, Heiss WD, editors. *Textbook of Stroke Medicine*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2019. p. 315–32.
86. Kunt R, Öztürk V. Akut ve Kronik Dönemde İskemik İnmede Medikal Tedavi. *Türkiye Klinikleri*. 2018;55–66.
87. Topçuoğlu M, Arsava E, Sarıbaş O. Akut iskemik inme tedavisi. In: Balkan S, editor. *Serebrovasküler Hastalıklar*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009. p. 225–30.
88. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995 Dec 14;333(24):1581–8.
89. Cheng NT, Kim AS. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Within 3 Hours Versus Between 3 and 4.5 Hours of Symptom Onset. *Neurohospitalist*. 2015 Jul 22;5(3):101–9.
90. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2008 Sep 25;359(13):1317–29.
91. Reed M, Kerndt CC, Nicolas D. Alteplase [Internet]. Updated 2023 Jul 10. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 Dec 22]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499977/>

92. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018 Mar;49(3).
93. Marnat G, Mourand I, Eker O, Machi P, Arquizan C, Riquelme C, et al. Endovascular Management of Tandem Occlusion Stroke Related to Internal Carotid Artery Dissection Using a Distal to Proximal Approach: Insight from the RECAST Study. *American Journal of Neuroradiology*. 2016 Jul 1;37(7):1281–8.
94. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, Toni D, Lesaffre E, von Kummer R, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995 Oct 4;274(13):1017–25.
95. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ (Buddy), Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):870–947.
96. Derex L, Cho TH. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 Mar;173(3):106–13.
97. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2004 Jul;364(9431):331–7.
98. Balkan S. Serebrovasküler hastalıklar. . 3rd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2005.
99. Oğul E. Klinik nöroloji. Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri; 2002.
100. Kraysenbühl H, Yasargil M. Ronggenanatomie und copographie der hirngef asse. In: *Zerebrale angiographie fur klinik und praxis*. Scuttgact: Geocg Thieme Verlag; 1979. p. 38–246.
101. Ecker A, Riemenschneider P. Angiographic localization of intracranial masses. Illinois: Thomas, Springfield; 1955. 433 p.
102. Kraysenbühl H, Yasargil M. Cerebral angiography. 2nd ed. London: Butterworths; 1968.
103. Bouthillier A, van Loveren HR, Keller JT. Segments of the Internal Carotid Artery: A New Classification. *Neurosurgery*. 1996 Mar 1;38(3):425–33.
104. Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL. Microsurgical anatomy of the supraclinoid portion of the internal carotid artery. *J Neurosurg*. 1981 Oct;55(4):560–74.
105. Rhoton AL. The supratentorial arteries. *Neurosurgery*. 2002 Oct;51(4 Suppl):S53–120.
106. Lister JR, Rhoton AL, Matsushima T, Peace DA. Microsurgical anatomy of the posterior inferior cerebellar artery. *Neurosurgery*. 1982 Feb;10(2):170–99.
107. Greenberg MS. Greenberg Nöroşirürji El Kitabı. Çeviri Editörü, Oruçkaptan H, editors. Güneş Tıp Kitabevi; 2012. 1016 p.
108. Getch C, O'Shaughnessy B, Bendok B, Parkinson R, Batjer H. Surgical management of intracranial aneurysms involving the posteroinferior cerebellar artery. *Contemp Neurosurg*. 2004;26(9):1–7.
109. Atkins ER, Brodie FG, Rafelt SE, Panerai RB, Robinson TG. Dynamic Cerebral Autoregulation Is Compromised Acutely following Mild Ischaemic Stroke but Not Transient Ischaemic Attack. *Cerebrovascular Diseases*. 2010;29(3):228–35.
110. Peterson EC, Wang Z, Britz G. Regulation of Cerebral Blood Flow. *Int J Vasc Med*. 2011;2011:1–8.
111. Edvinsson L, MacKenzie E, McCulloch J. Cerebral Blood Flow and Metabolism. New York: Raven Press; 1993. 693 p.
112. Nielsen AN, Lauritzen M. Coupling and uncoupling of activity-dependent increases of

- neuronal activity and blood flow in rat somatosensory cortex. *J Physiol.* 2001 Jun;533(3):773–85.
113. Dhar R, Diringer M. Cerebral Blood Flow Physiology and Metabolism in the Neurocritical Care Unit. In: Torbey MT, editor. *Neurocritical Care* [Internet]. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. p. 11–8. Available from: <https://www.cambridge.org/core/product/9299561E9A4FEBFEC717C901613A3887>
 114. Paulson OB, Newman EA. Does the Release of Potassium from Astrocyte Endfeet Regulate Cerebral Blood Flow? *Science* (1979). 1987 Aug 21;237(4817):896–8.
 115. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology.* 2005 May 24;64(10_suppl_2).
 116. Cohen Z, Bonvento G, Lacombe P, Hamel E. Serotonin in the Regulation of Brain Microcirculation. *Prog Neurobiol.* 1996 Nov;50(4):335–62.
 117. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci.* 2004 May;5(5):347–60.
 118. Iliff JJ, D'Ambrosio R, Ngai AC, Winn HR. Adenosine receptors mediate glutamate-evoked arteriolar dilation in the rat cerebral cortex. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2003 May 1;284(5):H1631–7.
 119. Sandoo A, Veldhuijzen van Zanten JJCS, Metsios GS, Carroll D, Kitas GD. The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. *Open Cardiovasc Med J.* 2010 Dec 23;4(1):302–12.
 120. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, et al. Neuron to astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci.* 2003 Jan 25;6(1):43–50.
 121. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Jul;111(6):483–95.
 122. Paciaroni M, Caso V, Agnelli G. The Concept of Ischemic Penumbra in Acute Stroke and Therapeutic Opportunities. *Eur Neurol.* 2009;61(6):321–30.
 123. Brouns R, Sheorajpanday R, Wauters A, De Surgeloose D, Mariën P, De Deyn PP. Evaluation of lactate as a marker of metabolic stress and cause of secondary damage in acute ischemic stroke or TIA. *Clinica Chimica Acta.* 2008 Nov;397(1–2):27–31.
 124. Chan PH. Reactive Oxygen Radicals in Signaling and Damage in the Ischemic Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2001 Jan 1;21(1):2–14.
 125. Wang Q, Tang X, Yenari M. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunol.* 2007 Mar;184(1–2):53–68.
 126. Takizawa S, Aratani Y, Fukuyama N, Maeda N, Hirabayashi H, Koyama H, et al. Deficiency of Myeloperoxidase Increases Infarct Volume and Nitrotyrosine Formation in Mouse Brain. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2002 Jan 1;22(1):50–4.
 127. Gidday JM, Gasche YG, Copin JC, Shah AR, Perez RS, Shapiro SD, et al. Leukocyte-derived matrix metalloproteinase-9 mediates blood-brain barrier breakdown and is proinflammatory after transient focal cerebral ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* 2005 Aug;289(2):H558–68.
 128. Khoshnam SE, Winlow W, Farzaneh M, Farbood Y, Moghaddam HF. Pathogenic mechanisms following ischemic stroke. *Neurological Sciences.* 2017 Jul 17;38(7):1167–86.
 129. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, Smith MM, Daniels DL, Strottmann JM, et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1813–24.
 130. Hawkins BT, Davis TP. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. *Pharmacol Rev.* 2005 Jun;57(2):173–85.

131. Hamann GF, Okada Y, Fitridge R, del Zoppo GJ. Microvascular Basal Lamina Antigens Disappear During Cerebral Ischemia and Reperfusion. *Stroke*. 1995 Nov;26(11):2120–6.
132. Dohmen C, Bosche B, Graf R, Reithmeier T, Ernestus RI, Brinker G, et al. Identification and Clinical Impact of Impaired Cerebrovascular Autoregulation in Patients With Malignant Middle Cerebral Artery Infarction. *Stroke*. 2007 Jan;38(1):56–61.
133. Green D. Coagulation cascade. *Hemodialysis International*. 2006 Oct 3;10(S2).
134. Kunz A, Iadecola C. Cerebral vascular dysregulation in the ischemic brain. In: *Handb Clin Neurol*. Elsevier; 2008. p. 283–305.
135. Samson Y, Lapergue B, Hosseini H. Inflammation et accident ischémique cérébral aigu. Données actuelles et perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2005 Dec;161(12):1177–82.
136. Danton GH, Dietrich WD. Inflammatory Mechanisms after Ischemia and Stroke. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Feb 1;62(2):127–36.
137. Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*. 1999 Sep;22(9):391–7.
138. Han HS, Yenari MA. Cellular targets of brain inflammation in stroke. *Curr Opin Investig Drugs*. 2003 May;4(5):522–9.
139. Becker K, Kindrick D, Relton J, Harlan J, Winn R. Antibody to the $\alpha 4$ Integrin Decreases Infarct Size in Transient Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Stroke*. 2001 Jan;32(1):206–11.
140. Gong Z, Guo J, Liu B, Guo Y, Cheng C, Jiang Y, et al. Mechanisms of immune response and cell death in ischemic stroke and their regulation by natural compounds. *Front Immunol*. 2024 Jan 11;14.
141. Long J, Sun Y, Liu S, Yang S, Chen C, Zhang Z, et al. Targeting pyroptosis as a preventive and therapeutic approach for stroke. *Cell Death Discov*. 2023 May 10;9(1):155.
142. Dong Z, Pan K, Pan J, Peng Q, Wang Y. The Possibility and Molecular Mechanisms of Cell Pyroptosis After Cerebral Ischemia. *Neurosci Bull*. 2018 Dec 10;34(6):1131–6.
143. Barrington J, Lemarchand E, Allan SM. A brain in flame; do inflammasomes and pyroptosis influence stroke pathology? *Brain Pathology*. 2017 Mar 20;27(2):205–12.
144. Davis SM, Pennypacker KR. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. *Neurochem Int*. 2017 Jul;107:23–32.
145. Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang F -T., Zhou T -T., Liu B, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. *Cell Prolif*. 2012 Dec 3;45(6):487–98.
146. Polster BM, Fiskum G. Mitochondrial mechanisms of neural cell apoptosis. *J Neurochem*. 2004 Sep 16;90(6):1281–9.
147. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol*. 2007 Jun 1;35(4):495–516.
148. Frank D, Vince JE. Pyroptosis versus necroptosis: similarities, differences, and crosstalk. *Cell Death Differ*. 2019 Jan 19;26(1):99–114.
149. Tsuchiya K, Nakajima S, Hosojima S, Thi Nguyen D, Hattori T, Manh Le T, et al. Caspase-1 initiates apoptosis in the absence of gasdermin D. *Nat Commun*. 2019 May 7;10(1):2091.
150. Mandalaneni K, Rayi A, Jillella D. *Stroke Reperfusion Injury*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
151. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2012;298:229–317.
152. Casals JB, Pieri NCG, Feitosa MLT, Ercolin ACM, Roballo KCS, Barreto RSN, et al. The use of animal models for stroke research: a review. *Comp Med*. 2011 Aug;61(4):305–13.

153. Yamori Y, Horie R, Handa H, Sato M, Fukase M. Pathogenetic similarity of strokes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats and humans. *Stroke*. 1976 Jan;7(1):46–53.
154. Mhairi MI. New models of focal cerebral ischaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 1992 Oct 26;34(4):302–8.
155. Freitas GR de, Noujaim JEK, Haussen SR, Yamamoto FI, Novak EM, Gagliardi RJ. Neuroproteção no acidente vascular cerebral: opinião nacional. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep;63(3b):889–91.
156. Wessmann A, Chandler K, Garosi L. Ischaemic and haemorrhagic stroke in the dog. *The Veterinary Journal*. 2009 Jun;180(3):290–303.
157. Howells DW, Porritt MJ, Rewell SS, O'Collins V, Sena ES, van der Worp HB, et al. Different Strokes for Different Folks: The Rich Diversity of Animal Models of Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2010 Aug 19;30(8):1412–31.
158. Koizumi J ichi, Yoshida Y, Nakazawa T, Ooneda G. Experimental studies of ischemic brain edema. A New Experimental Model of Cerebral Embolism in Rats in Which Recirculation Can Be Introduced in the Ischemic Area. *Japanese Journal of Stroke*. 1986;8(1):1–8.
159. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989 Jan;20(1):84–91.
160. Trotman-Lucas M, Gibson CL. A review of experimental models of focal cerebral ischemia focusing on the middle cerebral artery occlusion model. *F1000Res*. 2021 Jun 11;10:242.
161. Horie N, Maag AL, Hamilton SA, Shichinohe H, Bliss TM, Steinberg GK. Mouse model of focal cerebral ischemia using endothelin-1. *J Neurosci Methods*. 2008 Aug;173(2):286–90.
162. Sharkey J, Ritchie I, Kelly P. Perivascular Microapplication of Endothelin-1: A New Model of Focal Cerebral Ischaemia in the Rat. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1993 Sep 1;13(5):865–71.
163. Robinson MJ, Macrae IM, Todd M, Reid JL, McCulloch J. Reduction of local cerebral blood flow to pathological levels by endothelin-1 applied to the middle cerebral artery in the rat. *Neurosci Lett*. 1990 Oct;118(2):269–72.
164. Soleman S, Yip P, Leasure JL, Moon L. Sustained sensorimotor impairments after endothelin-1 induced focal cerebral ischemia (stroke) in aged rats. *Exp Neurol*. 2010 Mar;222(1):13–24.
165. Tamura A, Graham DI, McCulloch J, Teasdale GM. Focal Cerebral Ischaemia in the Rat: 2. Regional Cerebral Blood Flow Determined by [¹⁴C]Iodoantipyrine Autoradiography following Middle Cerebral Artery Occlusion. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1981 Mar 1;1(1):61–9.
166. Li X, Lyu J, Li R, Jain V, Shen Y, del Águila Á, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the immune cell landscape in the aged mouse brain after ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. 2022 Dec 7;19(1):83.
167. Sheng H, Dang L, Li X, Yang Z, Yang W. A Modified Transcranial Middle Cerebral Artery Occlusion Model to Study Stroke Outcomes in Aged Mice. *Journal of Visualized Experiments*. 2023 May 5;(195).
168. von Planta I, Weil MH, von Planta M, Bisera J, Bruno S, Gazmuri RJ, et al. Cardiopulmonary resuscitation in the rat. *J Appl Physiol*. 1988 Dec 1;65(6):2641–7.
169. Dave KR, Della-Morte D, Saul I, Prado R, Perez-Pinzon MA. Ventricular Fibrillation-Induced Cardiac Arrest in the Rat as a Model of Global Cerebral Ischemia. *Transl Stroke Res*. 2013 Oct 21;4(5):571–8.

170. Traystman RJ. Animal Models of Focal and Global Cerebral Ischemia. *ILAR J.* 2003 Jan 1;44(2):85–95.
171. Eklöf B, Siesjö BK. The Effect of Bilateral Carotid Artery Ligation upon Acid-Base Parameters and Substrate Levels in the Rat Brain. *Acta Physiol Scand.* 1972 Dec 8;86(4):528–38.
172. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat. *Stroke.* 1979 May;10(3):267–72.
173. Pulsinelli WA, Buchan AM. The four-vessel occlusion rat model: method for complete occlusion of vertebral arteries and control of collateral circulation. *Stroke.* 1988 Jul;19(7):913–4.
174. Duhaime AC, Ross DT. Degeneration of hippocampal CA1 neurons following transient ischemia due to raised intracranial pressure: evidence for a temperature-dependent excitotoxic process. *Brain Res.* 1990 Mar;512(1):169–74.
175. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation.* 2012 Dec 18;126(25):e354–471.
176. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949–3003.
177. National Center for Biotechnology Information. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ranolazine> e. 2024. PubChem Compound Summary for CID 56959, Ranolazine e.
178. Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(5):469–91.
179. FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021526s0291b1.pdf. 2006.
180. Banerjee K, Ghosh RK, Kamatam S, Banerjee A, Gupta A. Role of Ranolazine in cardiovascular disease and diabetes: Exploring beyond angina. *Int J Cardiol.* 2017 Jan;227:556–64.
181. Anderson JR, Nawarskas JJ. Ranolazine. *Cardiol Rev.* 2005 Jul;13(4):202–10.
182. Hale SL, Shryock JC, Belardinelli L, Sweeney M, Kloner RA. Late sodium current inhibition as a new cardioprotective approach. *J Mol Cell Cardiol.* 2008 Jun;44(6):954–67.
183. Antzelevitch C, Burashnikov A, Sicouri S, Belardinelli L. Electrophysiologic basis for the antiarrhythmic actions of ranolazine. *Heart Rhythm.* 2011 Aug;8(8):1281–90.
184. Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clinical Research in Cardiology.* 2008 Apr 28;97(4):222–6.
185. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc.* 2016 Mar 9;5(3).
186. Keseroglu BB, Ozer E, Karakan T, Ozgur BC, Surer H, Ogus E, et al. Protective effects of Ranolazine on testicular torsion and detorsion injury in rats. *Andrologia.* 2020 Aug 13;52(7).
187. Ning Y, Zhen W, Fu Z, Jiang J, Liu D, Belardinelli L, et al. Ranolazine Increases β -Cell

- Survival and Improves Glucose Homeostasis in Low-Dose Streptozotocin-Induced Diabetes in Mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2011 Apr;337(1):50–8.
188. Chunchai T, Arinno A, Ongnok B, Pantiya P, Khuanjing T, Prathumsap N, et al. Ranolazine alleviated cardiac/brain dysfunction in doxorubicin-treated rats. *Exp Mol Pathol*. 2022 Aug;127:104818.
 189. Bai X, Yao L, Ma X, Xu X. Small Molecules as SIRT Modulators. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 2018 Jul 9;18(13):1151–7.
 190. Houtkooper RH, Pirinen E, Auwerx J. Sirtuins as regulators of metabolism and healthspan. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012 Apr 7;13(4):225–38.
 191. Chang HC, Guarente L. SIRT1 and other sirtuins in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2014 Mar;25(3):138–45.
 192. Li Y, Li S, Shi X, Xin Z, Yang Y, Zhao B, et al. KLF12 promotes the proliferation of breast cancer cells by reducing the transcription of p21 in a p53-dependent and p53-independent manner. *Cell Death Dis*. 2023 May 8;14(5):313.
 193. Deng CX. SIRT1, Is It a Tumor Promoter or Tumor Suppressor? *Int J Biol Sci*. 2009;147–52.
 194. Song Y, Wu Z, Zhao P. The protective effects of activating Sirt1/NF- κ B pathway for neurological disorders. *Rev Neurosci*. 2022 Jun 27;33(4):427–38.
 195. Wang J, Zheng B, Yang S, Zhou D, Wang J. Olmesartan Prevents Oligomerized Amyloid β (A β)-Induced Cellular Senescence in Neuronal Cells. *ACS Chem Neurosci*. 2021 Apr 7;12(7):1162–9.
 196. Pan M, Yuan H, Brent M, Ding EC, Marmorstein R. SIRT1 Contains N- and C-terminal Regions That Potentiate Deacetylase Activity. *Journal of Biological Chemistry*. 2012 Jan;287(4):2468–76.
 197. Razick DI, Akhtar M, Wen J, Alam M, Dean N, Karabala M, et al. The Role of Sirtuin 1 (SIRT1) in Neurodegeneration. *Cureus*. 2023 Jun 15;
 198. Hongli Gao, Lingling Yang, YiShun Shao. SIRT1 / NF- κ B pathway on neuronal apoptosis in rats with ischemic stroke. *Cell Mol Biol*. 2022 May 31;68(5):77–82.
 199. Kalaivani P, Ganesh M, Sathiya S, Ranju V, Gayathiri V, Saravana Babu C. Alteration in Bioenergetic Regulators, SirT1 and Parp1 Expression Precedes Oxidative Stress in Rats Subjected to Transient Cerebral Focal Ischemia: Molecular and Histopathologic Evidences. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2014 Nov;23(10):2753–66.
 200. Zhang Y, Wang Y, Lou Y, Luo M, Lu Y, Li Z, et al. Elabela, a newly discovered APJ ligand: Similarities and differences with Apelin. *Peptides (NY)*. 2018 Nov;109:23–32.
 201. Pitkin SL, Maguire JanetJ, Bonner TI, Davenport AP. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin Receptor Nomenclature, Distribution, Pharmacology, and Function. *Pharmacol Rev*. 2010 Sep;62(3):331–42.
 202. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Signal*. 2005 Apr;17(4):415–26.
 203. Wang X, Tian X, Pei L lu, Niu P peng, Guo Y, Hu R, et al. The Association Between Serum Apelin-13 and the Prognosis of Acute Ischemic Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020 Aug 22;11(4):700–7.
 204. Simpkin JC, Yellon DM, Davidson SM, Lim SY, Wynne AM, Smith CCT. Apelin-13 and apelin-36 exhibit direct cardioprotective activity against ischemiareperfusion injury. *Basic Res Cardiol*. 2007 Nov 13;102(6):518–28.
 205. Bircan B, Çakır M, Kırbağ S, Gül HF. Effect of apelin hormone on renal ischemia/reperfusion induced oxidative damage in rats. *Ren Fail*. 2016 Aug 8;38(7):1122–8.

206. Duan J, Cui J, Yang Z, Guo C, Cao J, Xi M, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 β /Nrf2 signaling. *J Neuroinflammation*. 2019 Dec 1;16(1):24.
207. Shen X, Yuan G, Li B, Cao C, Cao D, Wu J, et al. Apelin-13 attenuates early brain injury through inhibiting inflammation and apoptosis in rats after experimental subarachnoid hemorrhage. *Mol Biol Rep*. 2022 Mar 9;49(3):2107–18.
208. Shao ZQ, Dou SS, Zhu JG, Wang HQ, Wang CM, Cheng BH, et al. Apelin-13 inhibits apoptosis and excessive autophagy in cerebral ischemia/reperfusion injury. *Neural Regen Res*. 2021;16(6):1044.
209. Wang J, Duan J, Huang S, Hu D, Chen H, Mu F. Elabela-APLNR Inhibits Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury Through AMPK/SIRT3/PGC-1 α and Akt/Nrf2 Pathways. 2020.
210. Chen H, Wang L, Wang W, Cheng C, Zhang Y, Zhou Y, et al. ELABELA and an ELABELA Fragment Protect against AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017 Sep;28(9):2694–707.
211. Li W, Xu P, Kong L, Feng S, Shen N, Huang H, et al. Elabela-APJ axis mediates angiogenesis via YAP/TAZ pathway in cerebral ischemia/reperfusion injury. *Translational Research*. 2023 Jul;257:78–92.
212. Xu P, Kong L, Tao C, Zhu Y, Cheng J, Li W, et al. Elabela-APJ axis attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting neuronal ferroptosis. *Free Radic Biol Med*. 2023 Feb;196:171–86.
213. Gould HJ, Soignier RD, Cho SR, Hernandez C, Diamond I, Taylor BK, et al. Ranolazine Attenuates Mechanical Allodynia Associated with Demyelination Injury. *Pain Medicine*. 2014 Oct 1;15(10):1771–80.
214. Rousset E, Kriz J, Seidah NG. Mouse Model of Intraluminal MCAO: Cerebral Infarct Evaluation by Cresyl Violet Staining. *Journal of Visualized Experiments*. 2012 Nov 6;(69).
215. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10).
216. Corradi F, Paolini L, De Caterina R. Ranolazine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Pharmacol Res*. 2014 Jan;79:88–102.
217. Tuo Q, Zhang S, Lei P. Mechanisms of neuronal cell death in ischemic stroke and their therapeutic implications. *Med Res Rev*. 2022 Jan 6;42(1):259–305.
218. Fricker M, Tolkovsky AM, Borutaite V, Coleman M, Brown GC. Neuronal Cell Death. *Physiol Rev*. 2018 Apr 1;98(2):813–80.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onay Belgesi

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi hayvan deneyleri yerel etik kurulu(DÜHADEK) 11/03/2024 tarih, 03 nolu karar ile etik kurul onayı alınmıştır.



8.2. İntihal Raporu

Abdulkadir Kankılıç-Sıçanlarda Deneysel Serebral İskemi
Reperfüzyon Hasarı Modelinde Ranolazin'in Farklı Dozlardaki
Nöroprotektif Potansiyelinin İncelenmesi

ORJİNALLİK RAPORU

% 11	%8	%4	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
3	Durak, Fazlı Oğuzhan. "Serebrovasküler Hadiselere Sekonder Yapılan Dekompresif Kraniektomilerin Retrospektif Olarak İncelenmesi", Dokuz Eylul Üniversitesi (Turkey), 2024 Yayın	%1
4	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
6	www.rotahaber.com İnternet Kaynağı	<%1
7	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1