

70834

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) İLE
OLUŞTURULAN RETİNAL İSKEMİDE NİMODİPİN VE
DANTROLENİN KORUYUCU ETKİSİ

Dr. Talha ÖZDEMİR

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANLASYON MERKEZİ

Tez Yöneticisi
Doç.Dr.Murat KAYA

UZMANLIK TEZİ
ERZURUM-1998

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3-43
Retina Anatomisi	3
Retinal İskemi	9
İskemik Retina Histolojisi	20
Serbest Radikaller ve lipid Peroksidasyonu	22
Glutamat Reseptörleri ve NMDA reseptör kompleksi	25
Kalsiyum ve Nöronal Zedelenme	27
Hücre Kalsiyum Kanalları	31
Kalsiyum Antagonistleri	33
MATERYAL ve METOD	44
BULGULAR	46
TARTIŞMA	52
SONUÇLAR	57
ÖZET	58
KAYNAKLAR	60

GİRİŞ

Retina, santral sinir sisteminin göz içindeki devamı kabul edilen embriyoda optik kapın iç ve dış tabakalarından farklılaşmış ince, şeffaf yapıda, ışık sinyallerinin sinirsel iletiye dönüştürüldüğü, dolayısıyla görmenin sağlanması için en gerekli ve en önemli tabakasıdır. Retina beslenmesine normalde iç karotis arterin kolu olan oftalmik arterden çıkan santral retinal arter ve silier arterlerle sağlar. Santral retinal arter optik sinir yoluyla göz içine gelir ve retinanın iç tabakalarını dallara ayrılarak besler. Silier arterleri ise retinanın dış tabakalarını diffüzyonla besleyen koriokapillarislerin kaynağını oluşturan damarlardır. Ayrıca popülasyonda % 15-30 oranında bulunan ve yalnızca maküler bölgeyi besleyen silioretinal arter veya arteriollerde vardır. Arteria karotis internadan intraretinal arteriollere kadar herhangi bir yerde bu damarları tutan bir hastalık varlığında retinal iskemi gelişir ve klinik olarak global iskemi (oftalmik arter oklüzyonu) ya da sadece yumuşak eksüdalar şeklinde (küçük retinal arteriollerin lokal oklüzyonu) şeklinde ortaya çıkar.

Retinal oklüzif hastalıklar : 1- Emboli ile lümen tıkanıklığı, 2- Atherosklerozda lümenin emboliyle tıkanması (arterioskleroz, vazospazm, vaskülit, dış kompresyon), 3- Sistemik hipotansiyon, oküler hipertansiyon veya kan diskrazileri gibi sebeplerle ortaya çıkan retinal hipoperfüzyondur.

Sistemik hipertansiyon ve atheroskleroz dışında damar oklüzyonu yapan bazı daha nadir sistemik hastalıklar arasında kardiak miksoma , yağ embolisi, septik emboliler, migren, travma, orak hücreli anemi, oral kontraseptif kullanımı, mitral kapak prolapsusu, inflamatuvar, infeksiyöz etyolojiler (sifiliz, toksoplazma) ve bağ dokusu hastalıkları yer alır.

İnsan retinasında irreverzibl retinal hasar 90 dakika ve sonrasındaki arterial oklüzyonlarda olmaktadır. O nedenle de retinal iskemi tedavisi acildir. Özellikle oftalmik arter oklüzyonunda ani göz içi basıncını düşürmek için uygulanan parasentez, inhalasyon tedavisi (%95 oksijen+%5 karbondioksit) oral asetazolamit, aspirin gibi antikoagülan tedaviler acilen uygulanmalıdır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda iskemi ve iskemiye maruz kalan dokulardaki fizyopatolojik değişikliklerin araştırılması sonucu çok değerli bilgiler elde edilmiştir. İskemiye maruz kalan nöronlarda NMDA (N-methyl-D-aspartate) glutamat, kainat, AMPA, quisqualate gibi eksitotoksik nöro-mediatörler salgılanmakta, daha sonra bu aracı maddeler kendilerine spesifik ve nöron membranları üzerine yerleşmiş reseptörlerine bağlanarak kalsiyum kanallarını aktif hale getirmekte ve hücre içi Ca^{++} artışına bağlı olarak da kendi ve komşu nöronların apoptozis ve nekrozuna sebep olmaktadır. Apoptotik ve nekrotik hücrelerin morfolojik ayrımları ve hücreyel oluşum mekanizmaları halen bütün dünyada çok yoğun bir şekilde araştırılmaktadır.

Bu nedenle iskemide kalsiyum antagonistlerinin kullanımı da gündeme gelmiş ve değişik kalsiyum antagonistlerinin intraserebral vazospazm , global serebral iskemi ve akut serebral infarktüs üzerindeki etkileri pekçok çalışmada araştırılmıştır. Ancak retinal iskemide kalsiyum antagonistlerinin kullanımı henüz çok yenidir.

Bu çalışmada deneysel olarak iskemi sırasında nöronlar tarafından açığa çıkartılan NMDA'nın invivo ortamda retinal ganglion hücrelerinde oluşturduğu hasar ve bu hasara kalsiyum antagonistlerinin etkisi araştırılmıştır. Kalsiyum antagonisti olarak "L" tipi kalsiyum kanallarını bloke eden ve hücre içine Ca^{++} girişini engelleyen **nimodipin** ile hücre içi Ca^{++} salınımını bloke eden **dantrolen** hem ayrı ayrı hem de birlikte kullanılıp iskemi üzerine etkileri araştırılmıştır.

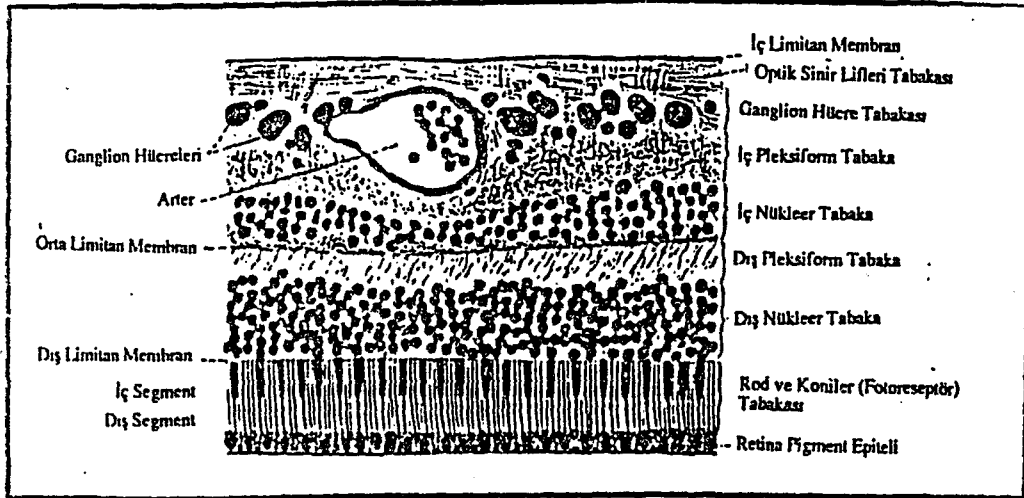
RETİNA ANATOMİSİ

A- RETİNA PİGMENT EPİTELİ (RPE)

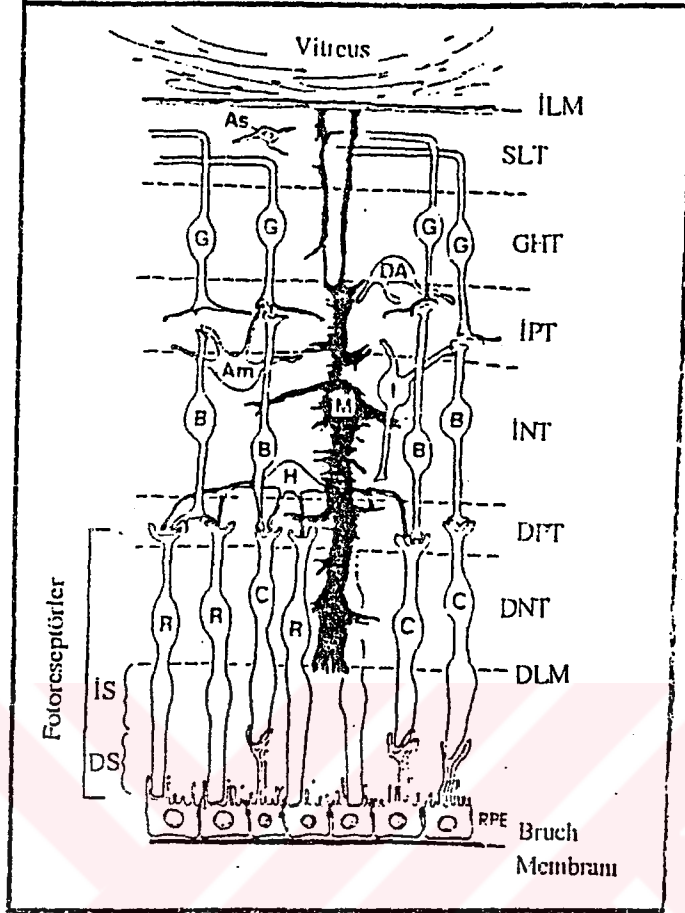
RPE tek katlı hücreler halinde optik diskten ora serrataya uzanır. Ora serratada silier cismin pars planasının pigment epiteli olarak devam eder. RPE Bruch membranı ile koroidden ayrılır.

B-DUYSAL (NÖRAL) RETİNA

Duysal retina ince, şeffaf, hücresel bir tabakadır. Kendi içinde on tabakadan oluşur (Şekil 1-2). Nöronal, glial ve vasküler olmak üzere üç tip doku içerir. Nöronal komponent fotoreseptör hücreleri içerir. Burada ışık sinyalleri sinir uyarısına dönüştürülür ve horizontal, dipolar, amakrin ve ganglion hücreleri arasındaki devrelerle entegre edilip, sinir lifleri tabakası, optik sinir ve desteğini sağlar. En göze çarpan glial eleman Müller hücresi olup, retinanın hemen hemen tüm kalınlığında uzanır. Diğer glial elemanlar olan astrositler kan damarları ile ilişkilidir. Orta limitan membrandan içerde kalan retina, retinal arter dallarından dışarda kalan retina ise koroidin koriokapillarisinden beslenir.



Şekil 1- Retinanın histolojik hücre tabakaları (-Hammersen F.Histology, A Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy. Urban &Schwarzenberg,Berlin, München,Wien, 1976: p.170).



Şekil 2- Retinanın histolojik hücre tabakalarının şematik resmi. Retinal tabakalara ait kısaltmalar anatomiye kullanıldığı gibidir. Şekilde Bruch membranı (koroidin en iç tabakası olarak ele alınırsa da aslında RPE nin bazal membranıdır) ve vitreus kenarı da görülmektedir. Rod (R) ve koni (C) fotoreseptörleri arasındaki yanarda bipolar (B), horizontal (H), amakrin (Am), iç pleksiform hücre (I), deplase amakrin (DA) ve gangliyon (G) nöronları arasındaki temel ilişkiler belirtilmiştir. Müller (M) hücrelerinin retinanın hemen hemen tüm kalınlığında uzandığını; apikal uzantıları dış limitan membranı meydana getirirken, ayakları uzantılarının kısmen iç limitan membranın (ILM) oluşturduğuna dikkat ediniz. Astrocytler (As) primer olarak sinir lifleri tabakasında bulunurlar (-Blanks JC. Morphology of the retina. In: Retina (Ed. Ogden TE), The C.V. Mosby Company, St. Louis, Baltimore, Toronto, 1989. V:1, s.39).

Rod ve Koni (Fotoreseptör) Tabakası

Fotoreseptörler son derece özelleşmiş hücreler olup, ışığı görme pigmenti içeren bir molekül kütlelerine içine absorbe ederler. Işık enerjisi bu molekülleri değiştirerek sinir uyarısını üretir. Dış limitan membranın dışında yer alan fotoreseptör tabakası rod ve konilerin iç ve dış segmentlerinden oluşur.

Dış Limitan Membran (DLM)

DLM gerçek anlamda bir membran olmayıp, komşu fotoreseptörlerin plazma membranları ile müller hücrelerini birleştiren bir seri bağlantı cisimciğinin oluşturduğu bir membran görünümüdür. Fotoreseptör tabakasını dış nükleer tabakadan ayırır.

Dış Nükleer Tabaka (DNT)

DNT nükleus ve sitoplazmalarıyla birlikte fotoreseptör hücre gövdelerinden oluşur. Bu hücrelerin aksonları dış pleksiform tabakadaki horizontal ve bipolar hücreler ile sinaps yapar.

Dış Pleksiform Tabaka (DPT)

DPT fotoreseptörler (rod ve koniler) ile birinci nöron (bipolar hücreler) arasında kavşak yeridir. Kendi içinde dış, orta ve iç bölgelere ayrılır. Dış bölge fotoreseptörlerin aksonal uzantılarını (Henle lifleri tabakası) ve Müller hücrelerinin sitoplazmalarını; orta bölge fotoreseptör aksonlarının uçlarını ve iç bölge bipolar, horizontal ve Müller hücrelerinin uzantılarını içerir.

Orta Limitan Membran (OLM)

DPT'nin iç ve orta bölgelerinin bileşim yerinde pek çok reseptör sinaps yapar ve ışık mikroskopunda bir membran görünümü oluşur. Buraya orta limitan membran adı verilir. Gerçek anlamda bir membran olmasa da bir miktar dirence sahiptir ve kendi dışındaki bir eksüdasyonun içeri sızmasına bir bariyer oluşturabilir. Ayrıca normal retinal kapillerlerin de en dış sınırını oluşturur.

İç Nükleer Tabaka (İNT)

İNT, kabaca dört tabaka hücre gövdesinden oluşur. Bunlar içten dışa doğru amakrin, Müller, bipolar ve horizontal hücrelerin nükleuslarıdır. Bipolar hücreler birinci nöronu temsil ederler ve sinir iletisini fotoreseptörlerden ganglion hücrelerine taşırlar. Horizontal ve amakrin hücrelerin horizontal uzantıları vardır ve muhtemelen devre tamamlama görevi görürler. Glial Müller hücrelerin esas olarak destek ve besleyici rol oynarlar ancak henüz bilinmeyen bir yol ile sinir iletilerinin taşınma ve modifikasyonunda da rol oynayabilirler.

İç Pleksiform Tabaka (İPT)

İPT, İNT ile ganglion hücre tabakası arasında yer alır ve birinci nöron (bipolar hücreler) ile ikinci nöron (ganglion hücreleri) arasındaki sinapsların olduğu bölgedir. Bipolar, amakrin, ganglion ve Müller hücrelerinin uzantılarını içerir. Tek tük ganglion veya amakrin hücre gövdesi İPT'ya deplase olmuş olabilir.

Ganglion Hücre Tabakası (GHT)

GHT ikinci nöron olan ganglion hücrelerinin gövdelerini içerir. Fotoresptörlerde üretilen sinyaller bipolar hücreler ile ganglion hücrelerine iletilir. Bu hücrelerin aksonları da sinir lifleri tabakasını, optik siniri ve traktusu oluşturur ve sonunda lateral geniculate cisimde snaps yaparlar.

Sinir Lifleri Tabakası (SLT)

SLT glial hücrelerin uzantıları ile çevrelenmiş, ganglion hücre aksonlarından oluşur. Normalde bu tabakadaki lifler miyelinsizdir. Çünkü embriyogenezis sırasında optik sinirin miyelinizasyonu lamina cribrosada durur. Ancak nadir olmayarak optik disk kenarında veya retinanın herhangi bir yerinde yama tarzında miyelinli lifler görülebilir.

İç Limitan Membran (İLM)

İLM, orta kalınlıkta PAS pozitif filamentöz bir bazal membrandır. Çoğu kısmı Müller hücrelerinden kaynaklanır. Vitreal yüzü düz, retinal tarafı irregülerdir.

C- GLİAL SİSTEM

Müller Hücreleri

Müller hücresi en büyük retinal hücredir. İLM'dan DLM'a kadar hemen hemen tüm retinal katlarda uzanır. Bu hücreler, glikojen sentezler ve depolarlar. Bu nedenle komşu nöronlara önemli bir besleyici fonksiyon görürler. Müller hücrelerinin gövdesi, İNT'nin iç kısmında yer alır. İç retinal yüzey boyunca nadiren astrositlerin bulunduğu alanlar dışında Müller hücre uzantıları sinir lifleri tabakasını İLM'dan ayırır.

Aksesuar Glial Hücreler

Bu hücreler arasında astrositler, nadir oligodentrositler ve mikroglialar yer alır. Astrositler ve oligodentrositler sadece SLT'da, GHT'da ve İPT'da bulunurlar. Mikroglialar makrofajlara eşdeğerdir ve sadece fagositik olduğunda ayırt edilebilir. Astrositler yıldız şeklindedir ve uzantılarını sinir hücreleri ve kan damarlarının etrafına gönderirler. Oligodentrositlerin fonksiyonu bilinmemektedir. Başka dokularda olduğundan farklı olarak retinada myelin üretmezler.

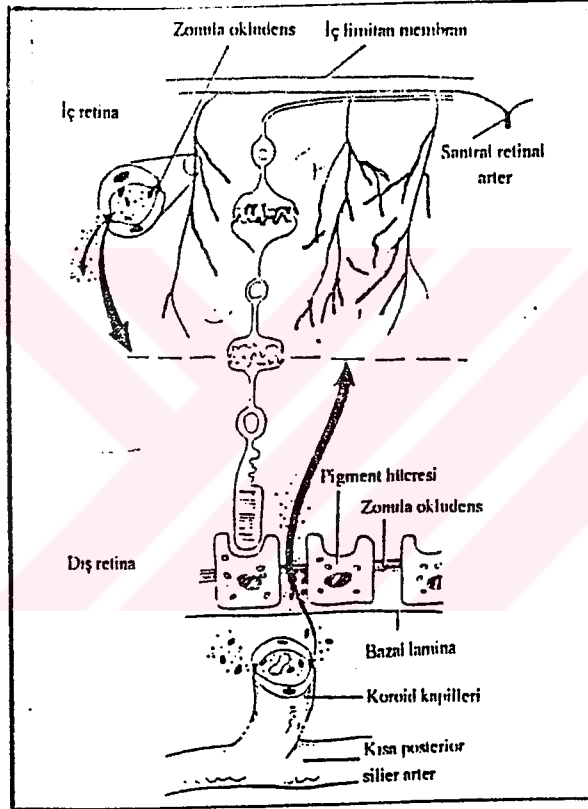
D-VASKÜLER ELEMANLAR

Orta limitan membrandan içerde kalan retina santral retinal arterden kanlanır. santral retinal arter ve venin her ikisi de dört ana dala, süperior ve inferior nazal ve temporal damarlara ayrılır. İlk çatallanmadan sonra arterler devamlı müsküler tabakalarını ve internal elastik laminalarını kaybederek arteriol halini alır. Arter kesitleri venlere göre daha sirküler ve daha kalındır.

Optik sinir başını radial peripapiller kapiller ağ adı verilen ayrı bir kapiller sistem çevreler (1)

KAN-RETİNA BARIYERİ

Nöral retinayı beyine benzeyen bir şekilde büyük moleküller toksik maddelerden koruyan bir bariyer vardır. Nöral retinanın dış üçte bir kısmı retinanın pigment epitelyal hücreleri arasındaki boşlukları kapatan zonula occludentes sayesinde korunurken, üçte iki iç kısmı da retinal kapillerlerin endotelial hücreleri arasındaki boşlukları kapatan zonula occludentes tarafından korunur (Şekil 3)(2).



Şekil 3- Nöral retinanın beslenmesini gösteren şema. İç üçte iki kısmını santral retinal arterden gelen kapillerlerden; dış üçte bir kısmını ise koroid kapillerlerinden difüze olan doku sıvısı ile beslendiğine dikkat ediniz. Yine retinanın beyinde olduğu gibi santral retinal arterin endotelial hücrelerinin ve retina pigment epitel hücrelerinin hücre membranları arasındaki zonula occludentes tarafından oluşturulan kan-retina bariyeri tarafından korunduğuna da dikkat ediniz (2).

RETİNAL İSKEMİ (3)

Retinal iske mi retinanın metabolik ihtiya larını karşılamak için gerekli kanın sağlanamadığı bir durumdur. Azalan kan desteğinin kapsamına ve sebebe bağlı olarak bulgular birkaç kapillerlerin oklüz yonundan ve dilatasyonundan cotton-wool spotlara, komplet infarkta ve majör arterial oklüz yona sekonder retina ölümüne kadar değişken olabilir.

Retinal iskeminin mekanizması kan anomalileri, damar duvarı anomalileri, dışarıdan kompresyon veya bu faktörlerin kombinasyonu olabilir.

1- Kan hastalıkları

- a) Anemi: Ani ve şiddetle ortaya çıkan anemide otoregölasyon yapılamayacağından retinal iske mi gelişir. Eritrosit sayısı % 50 ve daha aşağıya düşerse retinal bulgular manifest hale gelir.
- b) Hemoglobinopatiler: Hemoglobinopatilerden en sık orak hücreli anemi görülür. Retinopati eritrositlerin anormal şekline sekonderdir. Bu hücreler özellikle hipoksik durumlarda normalden daha fazla deforma olurlar. İske mik bulgular bu hücrelerin yaptığı artmış viskozite, kapillerlerde, venüllerde ve sıklıkla arteriollerde bloktan dolaydır.
- c) Polisitemi: Polisitemi artmış viskozite ve kan akımının engellenmesiyle retinal iske miye sebep olur.
- d) Lösemi: Retinal iske miye en sık sebep olan lökosit hastalığı lösemidir. Lösemik retinopati üç mekanizma ile oluşur. Akut anemi, arterioler oklüz yon ve artmış viskozite.
- e) Hipereozinofilik sendrom: Hipereozinofilik sendrom lösemilere bağlı olabilir. Kapiller oklüz yon ve orta derecede lokalize iske mi ile sonuçlanır.
- f) Platelet anomalileri nadiren retinal iske miye sebep olur. Sıklıkla kanama bozuklukları ile birlikte dir.
- g) Disproteinemiler: Disproteinemiler Waldenström's makroglobulinemi, multiple myeloma, lenfoma ve bening

monoklonal gammopatiyi içerir. Hepsi hiperviskoziteden dolayı benzer şekilde iskemiyeye sebep olur.

2- Damar Duvarı Hastalıkları

a) Hipertansiyon: Hipertansiyon retinal arteriyolleri etkileyen en sık *patolojidir*.

b) Retinal vaskülit: Retinal vaskülit lupus eritematozus, Behçet hastalığı ve sarkoidoz gibi sistemik hastalıklarla beraber olabileceği gibi pekçok vakada da yalnızca göz etkilenir.

- Eales Hastalığı: Karakteristik olarak vazooklüsif bir hastalıktır. Venilerde kıliflanma ve kapillerlerde oklüzyon görülür.

- Sistemik Lupus Eritematozus : Retinal vaskülit SLE'de tanımlanmış olup arterler, arterioller ve venüller etkilenir; yaygın kapiller oklüzyon gelişir.

- Behçet Hastalığı: Behçet vaskülitli sıklıkla posterior üveite sekonder gelişir. Bazen posterior üveit olmadan da görülür. Retinal dal ven oklüzyonu kapiller tıkanma ile beraberdir.

- Sarkoidoz: Retinal damarları etkileyen sistemik bir hastalıktır; daha sıklıkla perifer venül ve kapillerler etkilenir.

c) Prematür Retinopatisi: Prematür bebeklerde kombine faktörlerle ortaya çıkan retinopatidir.

3- Kombine Hastalıklar:

a) Retinal Ven Oklüzyonu: Retinal ven oklüzyonu retinal iskemi yapan pekçok faktörün oluşturduğu klasik bir formdur. Bu etyolojik faktörler dıştan bası, damar duvarı hastalıkları ve kan anomalileridir.

b) Diabetik Retinopati: Diabetik retinopeti gelişmiş ülkelerdeki retinal iskeminin en sık sebeplerindendir (3).

Hipertansiyon ve arteriosklerozis retinal iskeminin en sık sebebi olduğundan geniş olarak irdelenecektir.

HİPERTANSİYON VE ARTERİOSKLEROZİS

HİPERTANSİYON

Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının ölçülmesi işlemi beş dakika dinlenmeden sonra ve iki ölçüm arasında en az üç dakikalık bir süre olacak şekilde ölçüldükten sonra sistolik kan basıncı 160 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı için ise 95 mmHg lik değerler üzeri hipertansiyon olarak değerlendirilmektedir (4).

TEK HAF (Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri)'in 1995 verilerine göre ülkemizdeki hipertansiyonlu erkeklerin sayısının 4.4 milyon, kadınların ise 5.8 milyon olduğu tahmin edilmektedir(4). NHANES III taramasında elde edilen verilere dayanılarak 50 milyon Amerikalı'nın yüksek tansiyonlu olduğu tahmin edilmektedir(5) Kişinin cevap ve ırk özellikleri ile karşılaştırıldığında tekrarlanan kan basıncı ölçümleri anormal ise arteryal hipertansiyonun bir tipi olan sistemik hipertansiyon varlığı kabul edilir. Vasküler hastalıkların şiddetlenmesinde kan basıncı yükselmesinin rolü tartışılır. Fakat önemi göz önünde bulundurulmalıdır.

HT evreler şeklinde sınıflandırılabilir. Diastolik basınçta çok az veya hiç yükselme olmaksızın sistolik basıncın belirgin yükselmesi, diastolik basıncın yükselmesi etyolojik ve prognostik açısından anlamlı olarak farklıdır. Sistolik basınçtaki yükselme primer olarak kardiyak out put'a bağlı olmasına rağmen diastolik basınçtaki yükselme sistolden sonraki periferel rezistans artışının sonucudur ve bu yüzden hipertansif sendromun klinik anomalileri ile görünüşte daha yakından ilgilidir. Bu periferel rezistans birkaç faktörle ilgilidir: Basınç kaybı veya vasküler yatağa kan akımı, kan viskozitesi, damarların elastikiyeti ve diğer küçük faktörler vb.

Esansiyel HT spesifik bir nedeni bulunmayan hipertansiyon tarif eder. Diastolik basıncı anlamlı ve inatçı yükselen hastaların çoğu etyolojik süreci belirgin olmayan oldukça uniform bir durumdur. Hipertansif hastalık HT'dan farklıdır. HT sadece kan basıncının yükselimi ile ilgili bir durumdur. Hipertansif hastalık böbreklerde, beyinde, kalp ve gözlerde vasküler lezyonların gelişimini akla getirir. Hipertansif hastalık popülasyonun yaklaşık %5'nde görülür.(6)

Esansiyel HT benign ve malign olarak iki alt gruba ayrılabilir. Malign tip benign tipin üzerine binebilir veya bazı durumlarda malign HT o kadar hızlı gelişebilir ki ayrı bir antite olarak görülür. HT ve hipertansif hastalığın birçok sınıflamasından bir tanesi aşağıdadır (7).

- I- Hipertansiyon
 - A- Artmış out-put
 - B- Rijit damarlar (Arteriosklerozis)
 - C- Norojenik stimulasyon
- II- Hipertansif hastalık
 - A- Akut
 - 1) Akut glomerulonefrit)
 - 2) Gebelik toksemisi
 - B- Kronik
 - 1) Renal damarların hastalığı
 - a- Aorta koarktasyonu
 - b- Arteritis
 - c- Damar anormallikleri ve tıkanıklıkları
 - 2) Parankim hastalığı
 - a- Kronik pyelonefritis
 - b- Kronik nefritis
 - c- Post toksemik hipertansiyon
 - d- Nefrotik sendrom
 - e- Böbreklerin konjenital hipoplazisi
 - f- Tümörler
 - 3) Perinefritik yapıların hastalığı
 - 4) Endokrin
 - a- Adrenal kortikal tümör
 - b- Cushing's sendromu
 - c- Feokromastoma
 - d- Menapoz
 - 5) Sebebi bilinmeyen esansiyel hipertansiyon
 - a- Benign
 - b- Malign

Esansiyel HT hipertansif vakaların %85 ila %90'ını oluşturur. Benign tip en sık olanıdır. 20 ila 40 yaşlarında başlar. Kadınlar erkeklerden iki kat fazla etkilenir. Esansiyel HT güçlü ailevi eğilime sahiptir ve dominant karakteristik geçiş gösterir. Bununla beraber çevre faktörleri daima hipertansiyon insidansında etkindir. Diastolik basınç normal veya yüksek olabilir. Komplikasyonlar hipertansiyonun ortaya çıkışından 10 ila 15 yıl sonra

görülebilir. Komplikasyonların değerlendirilmesinde kan basıncından başka hipertansif sürecin şiddeti ve progresyonunu bilmek de önemlidir.

Malign HT 3. dekatta sık olmak üzere genellikle genç erişkinlerde görülür.(6)

ARTERİOSKLEROZİS

Arteriosklerozis arterlerin kalınlaşması ve sertleşmesini tarif etmekte kullanılan genel bir terimdir. Genelde arteriosklerozis atherosklerozis (intimadaki değişiklikler), medial sklerozis (mediadaki değişiklikler) ve arteriolosklerozis (intima ve/veya mediadaki değişiklikler) olarak sınıflandırılabilir.

Retinal damarları etkileyen arteriosklerozisin en sık iki tipi intimal atherosklerozis ve arteriolosklerozistir.

Bu tipler sıklıkla karıştırılır ve birbirleri yerine kullanılır. Arteriolosklerozis klinik olarak sistemik hipertansiyonla ilişkili olmasından ve vasküler lezyonların dağılımı ve karakteristiği bakımından da histolojik olarak atherosklerozisten farklıdır.

Arteriosklerozisin karakteristik lezyonu atheromdur. Atherom arter duvarının endoteli ve intimal elastik lamella arasında lipid yüklü hücrelerin birikmesiyle oluşur. Atherom başlangıçta keskin sınırlı ve daireseldir. Fakat ilave patolojik değişikliklerle hastalığın ilerlemesiyle büyüyebilir. Retinal arterde atherosklerozisin tercih yeri kribiform lamellada ve optik sinirin dural kılıfını arterin deldiği yerdir. İntraoküler plaklar çok az görülür.

Arteriolosklerozisin karakteristikleri intimal hyalinizasyon, medial hipertrofi ve endotelyal hiperplazidir. Hyalinin subintimal depolanması retinal ve koroid damarlarında en fazladır.

İntimal atherosklerozis oküler etkiler yapabilir. Fakat lezyon görülmeyebilir. Oftalmoskopik bulgular lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır.

İnvolyonel sklerozisin (yaşa bağlı arter ve arteriollerini etkileyen olaylar) yüksek kan basıncıyla beraber olabileceği fakat ondan kaynaklanmadığı söylenmektedir. İnvolyonel değişiklikler 60 yaşından sonra

Arteriosklerozisin karakteristikleri intimal hyalinizasyon, medial hipertrofi ve endotelyal hiperplazidir. Hyalinin subintimal depolanması retinal ve koroid damarlarında en fazladır.

İntimal atherosklerozis oküler etkiler yapabilir. Fakat lezyon görülmeyebilir. Oftalmoskopik bulgular lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır.

İnvolyusyonel sklerozisin (yaşa bağlı arter ve arteriollerini etkileyen olaylar) yüksek kan basıncıyla beraber olabileceği fakat ondan kaynaklanmadığı söylenmektedir. İnvolyusyonel değişiklikler 60 yaşından sonra görülür ve primer olarak büyük damarlar etkilenir. Oftalmoskopik olarak da arteriollerde relatif düzleşme ve yaygın darlık, dallarda keskin açılma, kan kolonunun renginde azalma mevcuttur fakat arteriol duvarının şeffaflığında değişiklik yoktur. (6)

Hipertansif Hastalıkta Retinal Değişiklikler.

Arterioller Değişiklikler:

Hipertansif hastalığın farklı fazları esnasında retinal arteriollerde 3 (Üç) farklı tipte değişiklik görülür. (8)

1- Yaygın Daralma

Kan basıncının anlamlı yükselmeleri rezistans olduğu zaman arteriollerde yaygın incelme görülür. Arteriollerin çapının darlığı ile diastolik basıncın yakınlığı arasında belirli bir ilişki vardır. Daralma retinanın santral retinal arteri veya retinal arteriollerde artmış intraluminal basınç nedeniyledir. Yaygın daralmayı tanımlamak sıklıkla zordur. Arterioller daralmanın tesbiti iki teknikle yapılabilir.

1- Anormal damar çapları hipertansiyonsuz şahısların ortalama damar çapları ile karşılaştırılabilir.

2- Arteriollerin çapının vena oranı saptanarak ortalama veya standart oranlarla karşılaştırılabilir.

Yaygın arterioller daralmanın sınıflaması hipertansif hastaların arter çaplarının normotansif hastaların ortalama çapları ile karşılaştırılmasıyla daha iyi yapılır. Damarlar birden dörde sınıflandırılır:

Grade I- Arteriol çapı normal arter çapına göre $3/4$ veya ven çapına oranı $1/2$.

Grade II- Arteriol çapı normal arter çapına oranı yarı yarıya $2/4$ veya ven çapına oranı $1/3$,

Grade III- Arteriol çapı normal arter çapına $1/3$ veya ven çapına oranı $1/4$,

Grade IV- Arteriollerin çapında görünmeyecek veya ipliğe benzer şekilde azalma.

Yaygın Sklerozis

Yaygın sklerozis hipertansiyonun süre ve şiddetinin bir göstergesidir ve süre muhtemelen daha önemlidir. Arterioller arteriolosklerozisin kompensatuar süreciyle intralüminal basıncın sürekli yükselmesine tepki gösterirler. Bu tepkinin hipertondustan hiperplaziye ve hatta fibrozise kadar bir süreç olduğu tanımlanmıştır.

Arteriolosklerozis (diffüz hiperplastik sklerozis) diastolik basıncı sürekli yüksek kalan iyi tanımlanmış hipertansiyonlu hastalarda artmış strese kompensatuar bir reaksiyondur. Sklerozisin şiddeti diastolik basıncın yüksekliğine bağlıdır. Karakteristik değişiklikler genellikle tüm vücuttaki arteriollerde üniformdur. Bundan dolayı oftalmoskopik görünüm genel arteriorler sirkülasyondaki durumu oldukça doğru olarak yansıtır.

Patolojik olarak, arteriol duvarında elastik ve fibroz doku artışıyla intima, adale hiperplazisi ile media kalınlaşır. Fibrozis damar duvarı ve perivasküler dokuda hatta damar lumeninde daralma ve hyalin dejenerasyon görülür.

Yaygın retinal arteriosklerozis damar duvarının kalınlaşmasının şiddeti ve arteriolenüler çaprazlaşmada altta uzanan venüllerin yer değiştirmesi baz alınarak birden dörde sınıflandırılır.

Grade I- Arteriollerde refle artışı, arterioller çaprazlaşma yerinde venlerde orta derecede depresyon ve çaprazlaşma yerinde altta kalan venin görünen kısımlarında azalma;

Grade II- Arteriollerde bakır renginde refle artışı, venlerde tam bir depresyon arteriovenöz çaprazlaşma yerlerinde belirli bir genişleme ve venlerin altta kalan kısımlarının tamamen görülmemesi.

Grade III- Arteriollerde bakır görünümü, çaprazlaşma yerinde alttaki venlerin görünmemesi, venlerin distalinde dilatasyon;

Grade IV- Arterioller sadece fibröz kordonlar olarak görülür; kan kolonu görülmez.

Fokal Spazm (Konstriksiyon)

Fokal spazm arteriollerinde lokalize, simetrik, kuşak şeklinde arteriol çapında ani azalma ve ani artma ile karakterizedir. Daralan segmentin uzunluğu, sayısı ve lokalizasyonu değişik olabilir.

Fokal konstriksiyon sıklıkla diastolik basıncı (110 mm/hg ve daha fazla) yükselen hastalarda görülür. Konstriksiyonun şiddeti olayın akut oluşuyla veya hipertansiyonun kötüleşmesi ve diastolik basıncın yüksekliği ile direk ilgilidir.

Fokal konstriksiyon hipertanustan ziyade skleroze fokal sahalar olarak tanımlanmıştır . Kan basıncının normotansif sınırlara düşmesiyle fokal konstriksiyon kaybolur. Bu da tonusun mevcut olabileceğini ve fokal değişimde yalnızca mekanizmayı içerebileceğini akla getirir. HT yüksek diastolik seviyelerde uzun süre devam ettiği zaman kalıcı fokal konstriksiyonla sonuçlanır.

Grade I- Arteriollerin proximal segment çapında 2/3 lokalize daralma;

Grade II- Arteriollerin proximal segment çapında 1/2 lokalize daralma;

Grade III- Arterioller konstriksiyon noktasında görülmez ,lokal skleroze arteriol yalnızca ince, fibröz kordon olarak görülür.(8)

HİPERTANSİF RETİNOPATİ

Hemorajiler

Sıklıkla hipertansiyon ile beraber olan hemorajiler sinir lifleri tabakasında lokalizedir ve çizgi şeklinde olup "Streak" olarak adlandırılırlar. Bunlar genellikle vasküler sisteme paraleldir, derin hemorajiler daha yuvarlak ve mürekkep lekesine benzer görünümündedir, fakat sık olarak görülmez.

Hemorajilerin görünümündeki farklılık lokalize oldukları retina dokusunun topografisinden dolayıdır. Görünüşte sinir lifleri tabakasında kan lifler boyunca ilerler. Daha derin nükleer veya pleksiform katlardaki kan, arasında kaldığı yapılarca zorlanır ve sonuçta daha yuvarlak veya leke benzeri görünüme sahip olur ki bu hemorajiler bulunduğu zaman daha şiddetli bir hipertansiyonun varlığı kabul edilir. Sert eksudalar olmadığı zaman retinal hemorajiler çok anlamlı değildir. Bununla beraber kanamanın sıklığının artması daha ciddi durumların habercisidir. Retinal hemoraji büyük olasılıkla kapiller endotel bütünlüğünün bozulmasının sonucudur. (6)

Cotton-Wool Spotlar(Pamuk Atığı Şeklinde Lekeler)

Yumuşak eksuda sulayan arteriolün oklüzyonu nedeniyle fokal iskemik bölgelerdir . Eksudalar retina yüzeyinde lokalize bulanık, gri beyaz, tüysü, kenarları belirsiz olarak görülürler. Genellikle arka polde lokalize az sayıda ve boyları küçüktür. Klinik görünüm bağlı olduğu kapiller sirkülasyonun durması sinir liflerinde şişme ve organellerinde proliferasyondan dolayıdır. Histolojik olarak retinanın iç tabakasında aksonların dejeneratif değişimi sonucu sitoid (cytoid) cisim grupları olarak görülürler. Fundus flöressein anjiyografi (FFA) bu değişiklikleri saptamada yardımcıdır. Önce ufak damarlarda sızıntı vardır, yumuşak eksüda bölgelerinde devaskülarizasyonu takiben lezyon kenarındaki kapillerler genellikle dilatedir.

Yumuşak eksüdalar ani olarak görülür ve genellikle oftalmoskopik olarak birkaç haftada kaybolurlar. Anevrizmalar azalır ve kaybolur. Bu FFA ile gösterilir. İyileşen lezyon bölgeleri FFA'da sirkülasyonu bozuk olan bölgelerden daha iyi görülürler. İskemik bölge glial skara dönüşür,başlangıçta kapillerler nonfonksiyonedir, fakat orijinal kanalların tekrar açılmasıyla sirkülasyonun yeniden başladığı görülür. (6)

Ödem Rezidüleri (Sert Eksudalar)

Ödem rezidüleri bir nokta büyüklüğünde bir veya daha fazla disk çapında olabilen sarımsı beyaz depozitler olarak görülür. Hipertansiyonda genellikle arka polde birikirler ve sıklıkla maküler star görünümüne sebep

olurlar. Bu Henle (dış pleksiform tabaka) tabakasındaki depozitlerin radial dağılımından dolayı görülür. Dansiteleri değişiktir ve yağ içeriğine bağlıdır. Hipertansiyonda rezidüler genellikle düşük yağ içerirler ve diabetteki eksüdalar ile karşılaştırıldığında gri veya gümüş renginde görülürler.

Histolojik olarak retinanın derin tabakalarında sert eksüda birikimi ve lipid içeren makrofajlar (histiosit veya mikrogliya) vardır. Çalışmalar bu rezidülerin terminal arteriol ve kapillerlerinden fokal sızıntıyla oluştuğunu göstermiştir.(6)

Mikroanevrizmalar

Mikroanevrizmalar özellikle cotton-wool spotların etrafında hipertansif retinopatinin bir parçası olarak görülebilir. Anevrizmalar retinada sıklıkla patolojik bir lezyon olmakla birlikte hiçbir sistemik hastalığı olmayan şahısların normal gözlerindeki insidansı %30 olarak rapor edilmiştir. En sık diyabetli hastalarda bulunurken bunu hipertansif retinopatili hastalar takip eder.

Anevrizmayı sıklıkla görmek zordur. Daha ziyade FFA'da ayırt edilir. Mikroanevrizmaların sebebi açık değildir, fakat muhtemelen kapiller duvardaki lokalize zayıf noktalardan kaynaklanmaktadır.(6)

HİPERTANSİF RETİNOPATİNİN SINIFLAMASI

Hipertansiyonda görülebilir fundus değişikliklerinin üniversal olarak kabul edilmiş bir sınıflaması yoktur. İlk sınıflama 1939 yılında Keithe-Wagener ve Barker tarafından yapılmıştır(9-12). Bu sınıflamada arteriolosklerotik ve hipertansif retina bulguları beraber sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama hem arteriosklerotik hem de hipertansif değişiklikleri kombine etmesi açısından pek uygun değildir(10).

1953 yılında Scheie arteriolosklerotik ve hipertansif değişiklikleri ayrı ayrı sınıflamıştır. Scheie'ya göre arteriolosklerotik değişikliklerin sınıflaması şöyledir(9-11).

Grade 0 : Normal

Grade 1: Arteriollerin ışık reflelerinde genişleme vardır. Arteriovenöz bası minimaldir ya da yoktur.

Grade 2: Arteriollerin ışık reflesindeki değişiklikler ve çaprazlaşma belirtileri daha belirgindir.

Grade 3: Arterioller "bakır tel" görünümündedir ve arteriovenöz çaprazlaşma belirtileri daha belirgindir.

Grade 4: Arterioller "gümüş tel" manzarasındadır ve daha şiddetli arteriovenöz çaprazlaşma belirtileri vardır.

Scheie'ya göre hipertansif retina değişikliklerinin sınıflaması ise şöyledir (9-11).

Grade 0: Hastalarda hipertansiyon teşhis edilmesine rağmen görülebilir retinal vasküler değişiklikler yoktur.

Grade 1: Retina arteriollerinde (özellikle küçük dallarda) yaygın daralma vardır. Arteriolar kalibrasyon uniformdur, fokal konstrüksiyon yoktur.

Grade 2: Yaygın arteriolar daralma daha belirgindir. Fokal arteriolar konstrüksiyon da mevcuttur.

Grade 3: Hem fokal hem de diffüz arteriolar daralma daha belirgin ve şiddetlidir. Retinal hemorajiler, cotton-wool spotlar, lipid eksüdasyonları ve retinal ödem mevcuttur.

Grade 4: Grade 3'deki bulgulara ilaveten papilla ödemi mevcuttur.

İSKEMİK RETİNA HİSTOLOJİSİ

A- Erken dönem

1- Retinanın retinal arteriollerce beslenen iç tabakalarında koagülasyon nekrozu görülür. Arter tıkanıklığından sonraki ilk birkaç saatte nöronal hücreler ödemli bir hal alır. İntrasellüler şişme klinik olarak gri retinal opasitelerin nedenidir. Ganglion hücrelerinde piknozis olabilir.

2- Eğer koagülasyon nekroz alanı küçük ve lokalize ise klinik olarak yumuşak eksüdalara neden olur.

Klinikte atılmış pamuk manzarası veren yumuşak eksüdalarda retinanın sinir lifleri tabakasının mikroinfarktlarının sonucudur. Bu eksüdalarda retina sinir lifleri tabakasında lokalize aksoplazmik debris birikimidir. Gangliyon hücre aksonlarında organel transportunun örneğin aksoplazmin akımının blokajından kaynaklanırlar. Retinal sinir lifleri tabakasında aksunal akımın kesilip yumuşak eksüdaların oluşmasında en sık neden iskemidir. Ancak fokal olarak aksonal akımı durduracak herhangi bir nedende benzer birikimlere neden olacaktır. Mikroinfarktlar rüptüre olmuş ve şişerek büyümüş aksonların mikroskopik olarak görülen agregatlarına (Cytoid bodies) neden olur. Cytoid cisimler internallimitan membranın hemen altında yer alırlar. Cytoid body birikimleri ile birlikte lokalize ödem mikroinfarkt alanlarını belirler. Akson içinde eozinofilik kitle görünmesi (nükleoid) hücre içinde nükleusu andırır. Bu nedenle cytooid terimi kullanılır.

3- Eğer koagülasyon nekrozu alanı çok geniş ise, klinik olarak gri retina olarak görülür ve arkadaki koroideal paternin görünmesine engel olur(13).

B- Geç dönem

1- Retina dış yarısı iyi korunmuştur.

2- Retina iç yarısı, relatif asellüler zona homojenize olmuştur. İç nükleer tabakada incelme görülebilir.

Gliyal hücreler de diğer retinal elemanlarla birlikte öldüğü için gliozis meydana gelmez. Retina iç yarısındaki farklı retinal tabakalar arasında sınırlar silinir. Shapir ve Ashton gliyal hücrelerin retinal iskemiyeye en dayanıklı hücreler olduğunu ve Yanoff ve Fine'dan farklı olarak deneysel fokal retinal iskemiden

sonra 25. günde gliosis gördüklerini bildirmektedirler. Shakip ve Ashton histopatolik çalışmalarında 7. günde basit şişmenin kaybolduğunu, makrofajların görülmeye başladığını, 2-4. haftalarında ise muhtemelen lkal proliferasyona bağlı makrofajların sayısında artışın dikkat çektiğini bildirmektedirler(14).



SERBEST RADİKALLER VE LİPİD PEROKSİDASYONU

Yaşam için gerekli olan oksijen serbest radikal oluşumuna yol açtığından organizma için toksikte olabilmektedir. Ve çoğu hastalıkların yaşlanma ve inflamasyonun açıklanmasında karşımıza serbest radikaller çıkar (15).

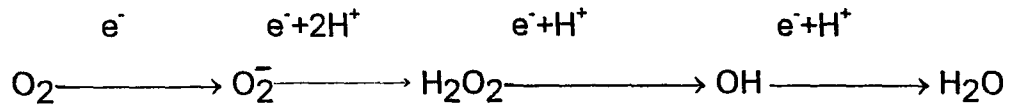
Oksijen kaynaklı serbest radikallerin süperoksit ve hidroksil radikali gibi akut iskemiden sonra görülen hasarın büyük bölümünden sorumlu olduğuna inanılmaktadır (16-17).

Dokular normalde süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimlerin sayesinde oksidatif hasardan korunurlar, bununla beraber iskemiden sonra serbest radikallerin birikmesi hücrelerin savunma kapasitelerini aşabilir ve hücre ölümüne sebep olabilir (17).

Oksijen radikallerinin hücre yıkımı ve hasarı yaptığı değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Yüksek reaktivite ve hücre hasarı yapma kabiliyetine sahip olduklarından iskemi, inflamasyon , akut hipertansiyon ve travmatik beyin yaralanmalarındaki hasarda mediatör olabileceği bildirilmektedir(18-21).

Serbest radikal tek sayıda elektron içeren bir molekül olup bu nedenle açık ya da yarıaçık bağa sahip olduğu kabul edilen kimyasal olarak reaktif bir bileşiktir. Bu bileşikler organizmada normal olarak meydana gelen oksidoredüksiyon olaylarından oluştuğu gibi ısı, ışık, radyasyon ve termal maddelerin yıkılımı gibi çeşitli dış kaynakların etkisiyle de meydana gelmektedir (16,22).

Organizmada oluşan serbest radikallerin çoğu moleküler oksijenden teşekkül eder. Moleküler oksijenin indirgenmesiyle oluşan ilk ürün süperoksit radikalidir (22,23).



Hidrojen peroksit (H₂O₂) süper oksit radikalinin dismutasyonu ile meydana gelir. Hidrojen peroksit aslında radikal olmamasına rağmen hidroksil radikalinin (OH) oluşturduğu için zararlı bir oksijen bileşiğidir (16,22,23).

Serbest radikaller çok kısa yaşam süreli olmalarına rağmen çok etkili bileşiklerdir. Tüm hücre bileşenleri ile etkileşme özelliği gösterirler. Serbest radikallerin protein, lipid ve nükleik asit gibi makromoleküllerle etkileşmeleri hücre yapı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır(24).

Başlıca polisakkaritlerin depolimerizasyonuna, nükleikasitlere bağlanarak DNA bütünlüğünün bozulmasına, sülfidril içeren enzimlere bağlanarak bunların inaktivasyonuna sebep oldukları gibi membranlardaki doymamış yağ asitlerine bağlanarak lipid peroksidasyonunu gerçekleştirirler (15,24).

Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır. Bu olay otokatalitik bir şekilde yürümektedir (15,25,26).

Lipid peroksidasyonu başlangıç, ilerleme ve bitiş reaksiyonlarını kapsamaktadır. Başlangıç basamağında radikaller zar yapısındaki doymamış yağ asit zincirindeki alfa metilen gruplarından hidrojen atomunu uzaklaştırarak lipid radikallerini (L) oluştururlar. Lipid radikalleri kararsız bileşiklerdir ve moleküler oksijen ile reaksiyonlaşarak lipid peroksid radikallerini (LO_2) meydana getirirler. Lipid peroksid radikalleri zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinden yeni lipid radikalleri oluştururken kendileri de hidrojen atomlarını alıp lipid hidropersitlerine ($LOOH$) dönerler. İlerleme döngüsü olarak tanımlanan bu basamaktan sonra lipid radikalının yıkılımı olan bitiş reaksiyonları gerçekleşir (15,25,26).

Lipid peroksidasyon lipid peroksidlerinin aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehit (MDA) gibi ürünlere dönüşmesiyle sona ermektedir(15,24).

Retina oksijenden zengindir ve büyük miktarda doymamış yağ asidi içerir. Işığa karşı da duyarlı olan bu dokunun lipid peroksidasyonuna maruz kalma riski yüksektir (27).

MDA hücre için toksik bir ürün olup membranları geçebilmekte lipidlerin, proteinlerin ve nükleikasitlerin primer amino gruplarıyla reaksiyona

girebilmektedir. Fotoreseptörlerde meydana gelen böyle bir cross-linking olayı hücre ölümüne neden olmaktadır (28).

Lipid peroksitler kısa ömürlü olduklarından daha kararlı ve uzun ömürlü bir ürün olan malondialdehyde (MDA) lipid peroksidasyon seviyesinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal parametrelerden en çok tercih edileni olmaktadır (29).



GLUTAMAT RESEPTÖRLERİ VE NMDA RESEPTÖR KOMPLEKSİ

Glutamat pekçok santral sinir sistemi sinapsında önemli bir eksitatör aminoasittir(30). Glutamik asit veya onun iyonize şekli olan glutamat iyonu sinir uçlarında alfa-oksoglutarik asit ve glutamin ile dinamik denge halinde bulunur. Sinir ucunda sinaps aralığına saliverilen glutamik asidi içeri pompalayan yüksek afiniteli bir up-take mekanizmasının varlığı gösterilmiştir. Glutamik asit sinir ucunda glutaminaz enziminin yardımıyla glutaminin hidrolizi sonucu oluşur. Az bir kısmı ise oksoglutaratın oksidasyon ve transaminasyonu suretiyle glukozdan sentez edilir. Sinir ucundan glutamat saliverilmesinin kalsiyuma bağımlı olduğu gösterilmiştir(31).

Glutamerjik reseptörler (Eksitatör aminoasit reseptörleri)

Beyinde ve omirilikte çeşitli agonist ve antagonistlere olan duyarlılıklarına göre üç türlü glutamat reseptörü bulunmaktadır. İlginç olarak glutamat reseptörleri aspartat'a da afinite gösterirler ve onun tarafından da aktive edilebilirler. Bu nedenle glutamat reseptörlerine eksitatör aminoasit reseptör adı da verilir.

Glutamat reseptörlerinin üç alt tipi şunlardır.

1- Glutamat'a ve beyinde bulunmayan bir madde olan Laos'taki quisglais cevizinden elde edilen kuviskuvalat'a fazla duyarlı olan, glutamat dietil ester tarafından bloke edilen **kuvıs kuvalat** reseptörleri.

2- Japonya'da yetişen bir deniz yosunundan elde edilen kainik aside fazla duyarlı olan **kainik asit** reseptörleri.

3- Beyinde bulunmayan sentetik bir madde olan N-metil-D-aspartat'a (NMDA) glutamat'tan daha fazla duyarlı olan ve 2-amino-5-fosfonovalerat (APV), fensiklidin, D-alfa-aminoandipat ve Magnezyum ve diğer divalent katyonlar tarafından bloke edilen **NMDA** reseptörleri.

NMDA reseptörleri nöron membranında Ca^{++} , Na^+ ve K^+ iyon kanalları ile kenetlenmişlerdir. NMDA reseptörlerinin sinapslarda, normal impuls aşırımının ötesinde daha başka fonksiyonlarının olduğu sanılmaktadır. Hipokampustaki sinapslarda kısa süren bir stimülasyondan sonra oluşan uzun süreli fasilitasyon ve potansiyalizasyondan ve dolayısıyla bazı öğrenme ve

bellek olaylarından sorumlu oldukları sanılmaktadır. Ayrıca serebral iskemi ve ona bağılı inme sırasında iskemik bölgedeki sinir uçlarından aşırı miktarda glutamat ve aspartat saliverilmesi sonucu NMDA reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ile reseptörlere bağılı iyon kanallarından nöronların içine aşırı miktarda Ca^{++} girmesinin nöronlarda nekroza neden olduğu ileri sürülmektedir (31).

Glutamat reseptörleri sıklıkla NMDA ve non-NMDA olarak da sınıflandırılır(30).

NMDA selektif glutamat reseptör Na^+ ve Ca^{++} 'a geçirgen ve magnezyumla voltaj bağımlı olarak bloke olan intrinsik kanalla donatılmış heteropolymerik bir komplekstir (32,33).

Non MDA selektif glutamat reseptörleri ayırt etmede kullanılan majör agonistler kainat ve kuviskovalattır (30).

Travma veya inmeden sonraki beyin hasarından dolayı sekonder hücre kaybı sadece mekanik doku hasarı sonucu değil, ayrıca eksitotoksisite sonucudur. Eksitator aminoasit reseptörlerinin aktivasyonunun inme, dejeneratif hastalıklar, epilepsi, hipoglisemi ve iskemide anahtar rol oynadıkları kabul edilmektedir (34-38).

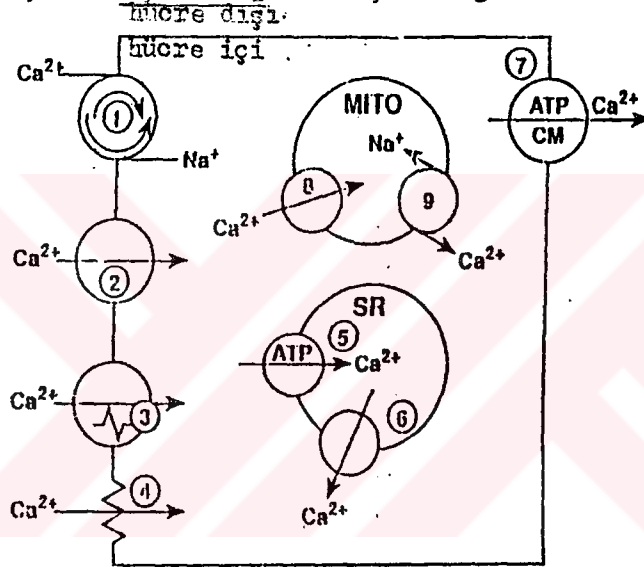
Retina santral sinir sisteminin bir uzantısıdır ve en çok erişilebilir kısmıdır. Glutamat gibi eksitator aminoasitlerin retinadaki nöron katmanlarının çoğu için majör bir nörotransmitter olarak hareket ettiği bildirilmektedir. (39-41).

Yine iç retinadaki nöronlar için glutamatın güçlü bir toksin olduğu bildirilmektedir(42). Ayrıca memeli retinasının NMDA toksisitesine çok fazla hassas olduğu gösterilmiştir (43-46).

NMDA ile artırılan nöronal dejenerasyon doza bağımlıdır ve retinanın iç katlarıyla sınırlıdır ve dış katlar daha az etkilenir (45). Bu patern iskemi ve glokom gibi birçok retinal hastalıkta görülen hücre kaybına benzer (43,46,47)Biz de bu çalışmada retinada iskemi oluşturmak için NMDA kullandık.

KALSİYUM VE NÖRONAL ZEDELENME

Kalsiyum hücrel iletim ve regülasyonda kritik rol oynar. Hücre, hücrel cevap için intraselüler kalsiyum bağlayan proteinler, hazır kalmodolin içeriği, içe yönelmiş büyük konsantrasyon ve elektrokimyasal gradiyente rağmen iyonize kalsiyumun düşük intraselüler konsantrasyonunu devam ettirir. Bununla beraber kalsiyum fazlalığı öldürücüdür ve hücre hasarını müteakip kontrol edilemeyen kalsiyum hareketi irreverzibl hücre yıkımına ve ölümüne sebep olabilir(48). Kalsiyumun selüler akımı ve depolanması değişik düzenleyici süreçlere bağlıdır ve şekilde gösterilmektedir .



Şekil 4- Hücre kalsiyum regülasyonu: (1) Na⁺/Ca²⁺ pompası, (2) Reseptör bağımlı kanallar , (3) Voltaj bağımlı kanallar, (4) Sızıntı yolu, (5,6) Sarkoplazmik retikulumda Ca²⁺ pompası ve salınım kanalları, (7) Plazmalemmal Ca²⁺, (8,9) Mitokondride Ca²⁺ alınımları ve salınım süreçleri.

Bu değişik süreçler her hücre tipinde veya her stimülüs esnasında eşit öneme sahip değildir.

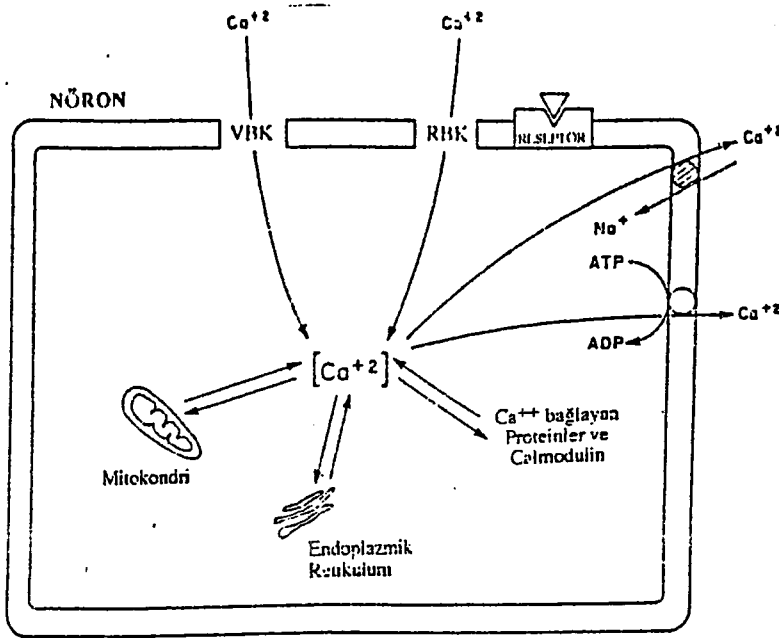
Plazma kalsiyum seviyesine yaklaşık 2,5 milimolar seviyesinde tutan total vücut kalsiyum metabolizması vitamin D, paratroid hormon ve kalsitonin hormonlarıyla kontrol edilir (49). Paratroid hormon ve vitamin D kemikten kalsiyumu mobilize eder, kalsiyum absorpsiyonunu artırır ve kalsiyum atılımını azaltır; dolayısıyla bu hormonların konsantrasyonu serum kalsiyum seviyesiyle ters orantılıdır. Buna karşılık kalsitonin kalsiyum depolarını artırmada kalsiyum tutucu olarak iş görür.

İstirahat halindeki nöronlarda kas hücrelerinde intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonu ekstraselüler sahadakinden 10 bin kez daha düşüktür. Serbest kalsiyum konsantrasyondaki değişiklikler, intraselüler ve ekstraselüler stimullara nöron ve adale hücrelerinin cevaplarının çoğunu belirlemede önemli bir basamaktır. İntraselüler kalsiyum homeostazisi üç büyük bağımsız sistemle regüle edilir.

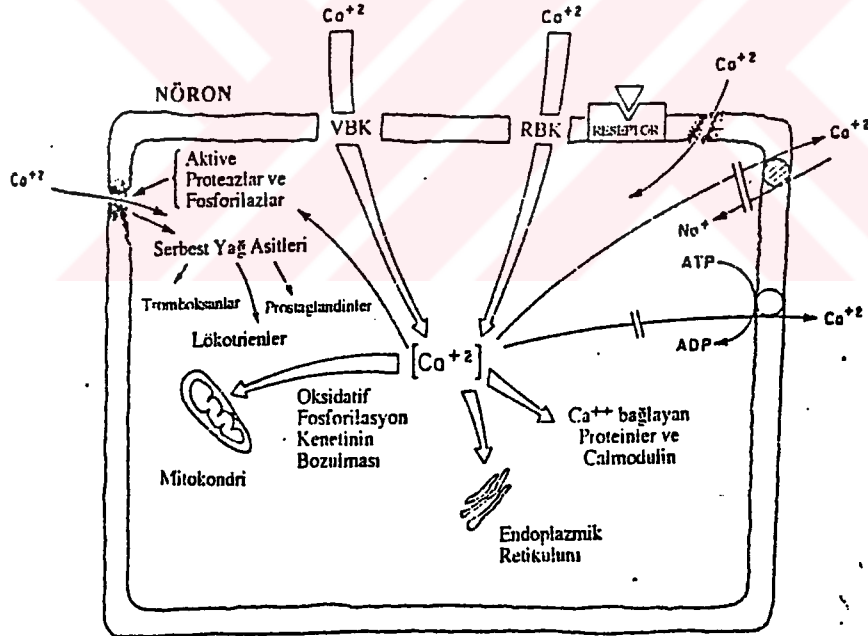
- 1- Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları,
 - 2- Reseptör veya nörotransmitter bağımlı kalsiyum kanalları,
 - 3- İntraselüler ikincil haberciler yoluyla işleyen intrinsik mekanizmalar.
- Voltaj bağımlı kanallar hücre membranı depolarizasyonu ile aktive edilir

ve kalsiyum girişi ile sonuçlanır. Nöron ve glial hücreleri de içeren değişik dokularda voltaj bağımlı kanalların üç tipi belirlenmiştir. Transient (T), intermediate (N) ve long-lasting veya slow (L). T ve N kanallar kalsiyum antagonistlerine duyarsızdır ve L kanallar kalsiyum antagonistleri ile bloke edilirler (50).

Aşırı nöronal kalsiyumun voltaj bağımlı kanallar ile girişi aminoasitler ile stimüle edilen eksitatör reseptör bağımlı kanallar ve non spesifik membran sızıntısı iskeminin yerleşmesinde irreverzibl nöron ölümünün belirlenmesinde kritik faktörler olabilir. Kalsiyumun homeostatik mekanizmalarının bozulması nedeniyle artmış intraselüler serbest kalsiyum yüksek enerjili fosfatların tükenmesine, fosfolipaz ve proteazların aktivasyonuna ve sitotoksik serbest radikaller, lökotrienler ve prostaglandinlerin üretilmesi sonucu nöron hücre membranında bozulmaya sebep olur (51). Artmış serbest intraselüler kalsiyum oksidatif fosforilasyonda bozulmaya ve selüler solunumu inhibe ederek irreverzibl hücre disfonksiyonuna ve kaçınılmaz olarak hücre ölümüne neden olur(52,48). Şekil 5 te normal kalsiyum homeostazisi olan bir nöron ve şekil 6 da iskemik bir nöron görülmektedir.



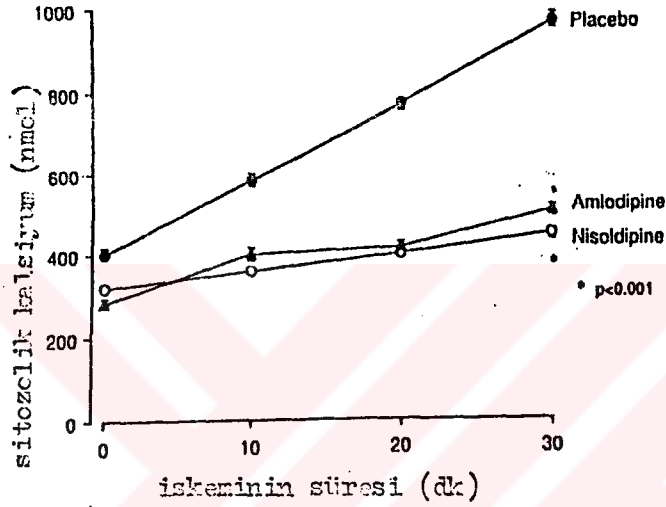
Şekil 5: Normal kalsiyum (Ca^{++}) homeostazisi olan bir nöronun şematik resmi görülmektedir. Kalsiyum voltaj bağımlı kanallardan ve reseptör bağımlı kanallardan girmekte, proteinlere bağlanarak mitokondri ve endoplazmik retikulum içine alınmakta ve ATP bağımlı süreçlerle ve sodyum (Na^+) değişimi ile hücre dışına atılmaktadır.



Şekil 6- İskemik bir nöronun şematik resmi görülmektedir. Voltaj bağımlı kanallar, reseptör bağımlı kanallar ve nonspesifik membran kaçağı ile aşırı kalsiyum girişi hücre membranının degradasyonuna neden olarak sitotoksik serbest radikaller ve arasıdonik asit metabolitleri oluşmakta, oksidatif fosforilasyon keneti bozulmakta, kalsiyum atıcı mekanizmalar iflas ettiği gibi hücre solunumu da inhibe olmaktadır (53).

Total doku kalsiyumundaki büyük değişiklikler daha ziyade birkaç dakikalık iskemiye takiben reperfüzyonda ve uzamış hipoksi ve anoksiye takiben ortaya çıkan reoksijenasyonda görülür. Reperfüzyon olmaksızın iskemi total doku kalsiyumunun artması için yeterli bir sinyal değildir; fakat sitozolik Ca^{++}

sıklıkla dramatik olarak artar, artış oranı ile iskemik periyodun süresi arasında ilişki mevcuttur. Şekil 7'de izole rat kalbinde total iskemi yapılarak nükleer manyetik rezonans spektroskopisi ile elde edilmiş iskemi ile indüklenen sitozolik kalsiyumun zamana bağlı ilişkisi görülmektedir. Sarkolemma intakt kalırken total doku kalsiyumunda herhangi bir artış olmadan önce iskeminin erken safhasında görülen sitozolik kalsiyumdaki artış muhtemelen irreversibl hasarın etyolojisinde çok önemli bir olaydır (54).



Şekil 7- İzole rat kalbinde iskemi ile indüklenen sitozolik kalsiyumdaki artışa amlodipin ve nisoldipinin etkisi (54).

HÜCRE KALSİYUM KANALLARI

Değişik hücrelere Ca^{++} girişini sağlayan kalsiyum kanallarının başlıca iki şekli vardır:

1- Voltaj bağımlı kalsiyum kanalları: Bu kanalların yaklaşık 250 kD molekül ağırlığında ve en az üç alt birimden oluşan bir glikoprotein olduğu saptanmıştır(55). Membran depolarizasyonu ile aktive olurlar ve hücre membranı boyunca voltaj değişimine yol açıp kalsiyum kanallarının açılmasına ve ekstraselüler kalsiyumun içeri girişine neden olurlar(56). Voltaj bağımlı kanalların kalpte iki (L ve T tipi) ve nöronlarda üç tipi (L,T,N) vardır Bunlar açık kalma zamanlarına ve diğer elektro fizyolojik özelliklerine göre ayırt edilirler. Bunlardan L tipinin açık kalma süresi en uzundur(Long), T tipi kısa süre açık (Transient) açık kalır. Nöronlarda bulunan N tipi ara tipi (Intermediate) oluşturur ve bu kanalların açılabilmesi için transmembran potansiyelinin çok negatif olması ve güçlü depolarizasyon yapılması gerekir (55).

T ve N tipi voltaj bağımlı kanallar kalsiyum antagonistlerine duyarlı iken yavaş L kanalları kalsiyum antagonistleri ile inaktive olurlar. L tipi her voltaj bağımlı kanalın içinde veya yakınında majör kalsiyum antagonist sınıfları (Dihidropiridinler, fenilalkil aminler, benzotiazepinler ve difenilalkilaminler) için belirlenmiş en az dört farklı tanıma bölgesi olan bir tek protein kompleksi vardır. Bu dört sınıf kalsiyum antagonistinin bağlanma yerleri fonksiyonel olarak birbirlerine bağımlıdır; öyle ki bir sınıf ilacın L tipi voltaj bağımlı kanala bağlanması diğer kalsiyum antagonistlerinin bağlanmasına inhibe veya stimüle edebilir(53). Kalsiyumun nöron içine girmesinde önemli bir kanal voltaj bağımlı L kanalıdır (57). Bu kanallar dihidropiridinler ve flunarizine ile bloke olurlar ve hippocampus, korteks, talamus, substantia nigra ve bulbus olfaktoristaki nöronların postsinaptik membranlarında bol miktarda bulunurlar(58). Postsinaptik T kanalı, dihidropiridinlere insensitif fakat flunarizine muhtemelen sensitiftir. Presinaptik N kanalı zehirli deniz salyangozlarının sekresyonları gibi çeşitli bileşiklerce antagonize edilebilir. N kanalından kalsiyum girişi presinaptik glutamat salınımını stimüle edebilir(59). Voltaj bağımlı kanallar hücre membran depolarizasyonu ile aktive olurlar ve sonuçta kalsiyum hücre içine girer(53).

2- Reseptör bağımlı kalsiyum kanalları: Bunlar hücre membranında özel bir G proteini aracılığı ile bir reseptöre kenetlenmiş bulunan ve reseptörün kendine uyan agonist madde molekülleri tarafından aktivasyonu sonucu açılan kanallar, özellikle de N-methyl-D-aspartate (NMDA) ile aktive edilenlerdir(55,60). Memeli beyinde bu reseptör için ana agonist bir nörotransmitter olan glutamattır. Çeşitli kompetitif ve nonkompetitif glutamat antagonistleri kalsiyum girişini sınırlayabilir ve nöronal zedelenmeyi azaltabilirler(61-64). Norepinefrinin alfa reseptörlere bağlanmasını regüle eden bu tip bir kanal kalsiyumun hücre içi depolardan salınımını regüle eder (56). Reseptör bağımlı kanallar kalsiyumdan başka Na⁺ iyonunu da geçirirler(55). Quisqualate ve kainate reseptör bağımlı kanalları hücre içine direkt olarak fazla kalsiyum girişine izin vermezler, fakat Quisqualate reseptörü NMDA kanalının aktivitesini glutamat salınımı azaldıktan sonra bile etkileyebilir ve sürdürebilir(65). Kalsiyum antagonistleri bu tip kanalları voltaja bağımlı olan kanallar kadar güçlü bir şekilde bloke etmezler(55). Hücrenin organelleri içinde muhafaza edilen bol miktarda kalsiyum membran fosfolipidlerinin hidrolizine cevap olarak da mobilize olabilir(59).

Voltaj bağımlı kanallar ve reseptör bağımlı kanallar arasındaki ayırım tam belirgin değildir. Çünkü voltaj bağımlı kanallar reseptör bağımlı kanal olaylarından etkilendiği gibi reseptör bağımlı kanallar da voltaj bağımlı olaylardan etkilenebilir (53).

Miyokard hücrelerindeki kalsiyum kanallarının pek çoğu voltaja bağımlı tipte oldukları halde, damar düz kası membranında iki tip kalsiyum kanalı da önemli ölçüde bulunur(55). Kalsiyum antagonisti ilaçlar prensip olarak kalsiyumun voltaj duyarlı kanallardan hücre içine girişi üzerinden etki ederler. Ancak bazı kalsiyum antagonistlerinin yüksek konsantrasyonları norepinefrinin etkisini alfaadrenajik reseptörlerde kompetitif etkiyle bloke ederler. Bu tür reseptör ilişkili kanallar bu ilaçların farklı vasküler yataklarda gözlenen selektivitesini izah edebilir(56).

KALSİYUM ANTAGONİSTLERİ

1970'lerde Angina pektorisin tedavisinde verapamilin tanımlanmasından sonra kalsiyum antagonist özelliği olan çok sayıda ilaç üretildi. Bazı otörler bu ajanların kalsiyumun hücresele etkisini antagonize veya bloka etmediklerinden kalsiyum antagonisti terimini kabul etmemekte ve bunun yerine kalsiyum yavaş kanal blokeri, kalsiyum kanal blokeri, kalsiyum kanal modülatörü veya kalsiyum modülatörü terimlerini kullanmayı önermektedir. Kalsiyumun transmembran girişini engelleyen bu ajanlar için daha kapsamlı bir terim olan kalsiyum antagonisti ismi yaygın olarak kullanılmaktadır(66).

Kalsiyum antagonistlerinin çok sayıda üretilmesi izole edilmesi sınıflandırma sisteminin geliştirilmesini mecburi kılmıştır. Sınıflandırma için değişik kriterler kullanılmıştır.

- 1- Yapılarına göre,
- 2- Spesifik fiziko-kimyasal özelliklerine göre (Lipid eriyebilirliği, reseptör bağlanma özgülüğü).
- 3- Kanal özgülüğü, gücüne göre,
- 4- Doku selektivitesine göre(66).

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) kalsiyum kanal seçici ilaçları altı alt grupta sınıflamaktadır:

Grup I- Verapamil benzeri, Grup II- Nifedipin benzeri, Grup III- Diltiazem benzeri, Grup IV- Kalsiyum kanalları için nonselektif olan diğer ajanlar; cinnarizine ve flunarizine benzeri ajanlar, Grup V- Prenylamine benzeri ajanlar, Grup VI- Caroverine ve perhexiline benzeri ajanlar(49).

Biz bunlar içinde en sıklıkla kullanılan yapılarına göre olan sınıflandırmayı aldık.

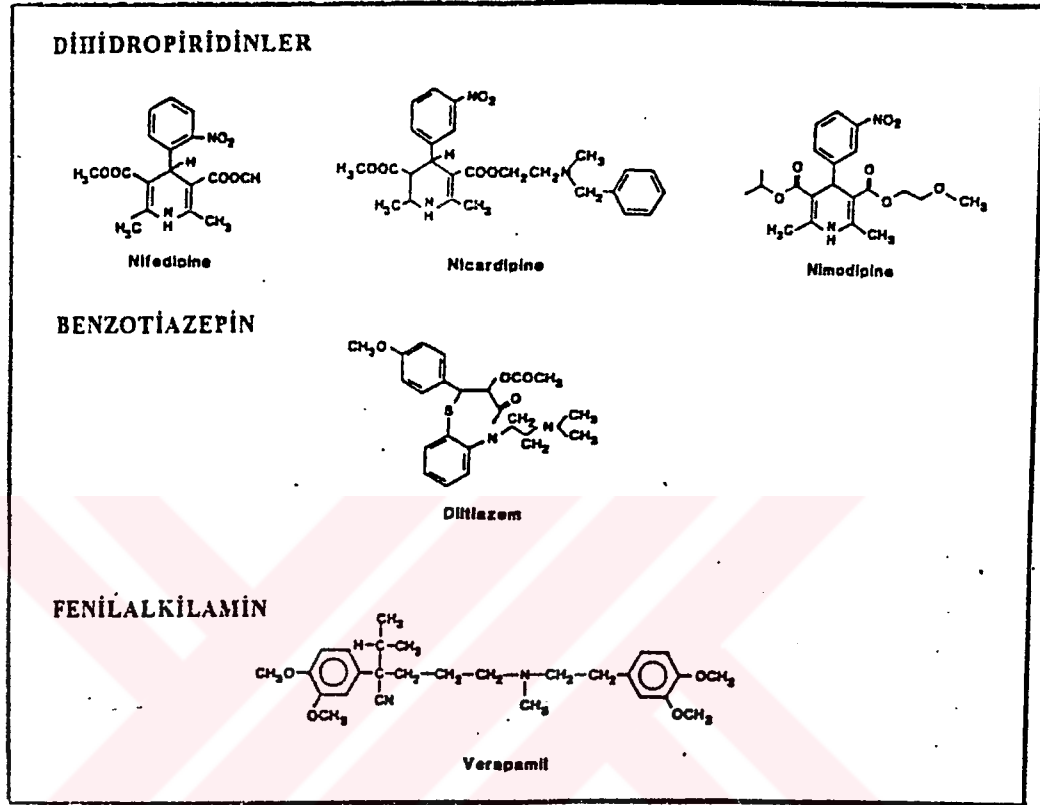
Tablo 1- Yapılarına göre kalsiyum antagonistlerinin sınıflandırılması

<u>Fenil alkilaminler</u>	<u>Dihidropridinler</u>	<u>Benzotiazepinler</u>	<u>Diğerleri</u>
Verapamil	Nifedipine	Diltiazem	Flunarizine
Gallapamil	Nitrendipine		Cinnarizine
Tiapamil	Nisoldipine		Lidoflazine
Anipamil	Nimodipine		Perhexiline
	Felodipine		Bepridil
	Nicardipine		
	Amlodipine		
	Isradipine		
	Nilvaldipine		
	Niludipine		
	Ryosidine		
	Lacidipine		

Yapılarına göre kalsiyum antagonistleri dört farklı sınıfa ayrılır. Kalsiyum antagonistlerinin en geniş grubu nifedipinin prototip olduğu dihidropridin grubudur. Diğer iki grup phenilalkilamin prototipi verapamil ve benzodiyazepinin prototipi diltiazemdir. Kalsiyum antagonist özellikli diğer ilaçlar (piperazine derivelere perhexilene, lidoflazine ve bepridil) değişik yapısal özelliklere sahiptir (66).

Nifedipin grubunun çok geniş araştırılan bir üyesidir; birşey belirtilmedikçe diğer dihidropridinlerin özelliklerinin de benzer olduğu kabul edilebilir(67).

Şekil 8- Prototip kalsiyum antagonistlerinden nifedipine, verapamil ve diltiazemin kimyasal yapıları



Kalsiyum antagonistlerinin farmakokinetik özellikleri (67)

Kalsiyum kanal blokerleri ağız yolu ile etkili ajanlardır. Bunları yüksek ilk geçiş etkisi, yüksek plazma proteinlerine bağlanma ve geniş ölçüde metabolizması ile karakterizedir (Tablo 2).

Tablo 2: Bazı kalsiyum antagonistlerinin farmakokinetikleri

İlaç	Oral Biyo yararlanım(%)	Etkinin Başlaması (yol)	Plazma Yarılanma Süresi(saat)	Disposition
Dihidropiridinler Amlodipin	5-90	Veri yoktur	30-50	> % 90 plazma proteinlerine bağlanır, geniş ölçüde metabolize edilir
Felodipin	15-20	2-5 saat(oral)	11-16	> % 99 plazma proteinlerine bağlanır, geniş ölçüde metabolize edilir
Israipin	15-25	2 saat (oral)	8	% 95 plazma proteinlerine bağlanır, geniş ölçüde metabolize edilir
Nikardipin	35	20 dakika(oral)	2-4	% 95 plazma proteinlerine bağlanır, karaciğerde geniş ölçüde metabolize edilir
Nifedipin	45-70	< 1 dakika (IV); 5-20 dakika (sublingual veya oral)	4	Yaklaşık % 90 plazma proteinlerine bağlanır, asit laktata metabolize edilir, ilaç ve metabolitlerinin % 50'si idrarla atılır
Nimodipin	13	Veri yoktur	1-2	Geniş ölçüde metabolize edilir
Nisoldipin	10	Veri yoktur	2-6	Geniş ölçüde metabolize edilir
Nitrendipin	1-30	4 saat (oral)	5-12	% 98 bağlanır, geniş ölçüde metabolize edilir
Muhtelif Bepridil	60	60 dakika (oral)	25-40	> % 99 plazma proteinlerine bağlanır, geniş ölçüde metabolizma edilir.
Benzotiazepin Diltiazem	45-65	< 3 dakika (IV) > 30 dakika (oral)	3-4	% 70-80 plazma proteinlerine bağlanır, geniş ölçüde deasetile edilir, ilaç ve metabolitleri feçesle atılır
Fenilalkilamin Verapamil	20-35	< 1 dakika (IV) 30 dakika (oral)	6	Yaklaşık % 90 plazma proteinlerine bağlanır, % 70 böbrekle atılır, % 15 gastrointestinal kanalla atılır

Kalsiyum antagonistlerinin farmakodinamik özellikleri(67)

A- Etki Mekanizması: Geçerli deliller (reseptörle işleyen (örneğin α_1 - reseptörlerle) kalsiyum kanallarına ek olarak). 3 tip voltaja bağımlı kalsiyum kanalı varlığını düşündürmektedir. Voltaja bağımlı kalsiyum kanalları geniş ölçüde ileti, açılma süresinin çabuk geçmesi yahut normal dağılım özelliklerine bağlı olarak L-tipi, T-tipi ve N-tipi olarak sınıflandırılır. Dördüncü tipi, P-tipi-diğer dokularda mevcuttur.L-tipi kalsiyum kanalı kardiyak ve düz kasta üstün olan tiptir ve birkaç drog reseptörü içerir. Nifedipin ve diğer dihidropiridinlerin bir bölgeye bağlandığı gösterilmiştir, verapamil ve diltiazemin diğer bir bölgede

benzer fakat aynı olmayan reseptöre bağlandığı düşünülmektedir. Drogun verapamil yahut diltiazem reseptörlerine bağlanması aynı zamanda dihidropiridin bağlanmasını da etkiler. Optikal aktif nifedipin türevleri ve verapamil, diltiazemin enantiomerelerinde gözlenen farmakolojik etki gücü ve stereosimor bağlama ilgisinde her ikisinde belirgin farklılıkların saptanmasından beri bu reseptör bölgelerinin stereoselektif olduğu kabul edilmektedir.

Bu droglarla blok yapılması lokal anesteziyelerle sodyum kanal blokajına benzer bu droglar membranın iç kısmına etki eder ve depolarize membranda kanallara çok güçlü olarak bağlanır. Drogun bağlanması, birinin depolarizasyondan sonra devamlı olarak açılması ve bir diğerinin ender olarak açılması ile birlikte kanalın işleme tarzını değiştirmektedir. Bu düz kasta uzun süreli gevşeme ve bütün kalpte kalp kasının kasılma gücünün azalması, sinüs düğümündeki hızın azalması ve atriyoventriküler düğümde iletim hızının azalmasını sağlayan transmembranel kalsiyum akımının belirgin azalması sonucudur. Düz kasta reseptörlerle çalışan kalsiyum kanalları boyunca kalsiyumun içeri akışı, bu droglarla belirgin olmamak üzere azaltılır. Bu blok kalsiyum konsantrasyonunun yükseltilmesiyle kısmen düzeltilir, bununla beraber gereken kalsiyum seviyelerine kolaylıkla erişilemez. Bundan başka blok sempatomimetikler gibi membramdaki kalsiyum akışını artıran drogların kullanılmasıyla kısmen düzeltilebilir.

T ve N tipi kalsiyum kanalları kalsiyum kanal blokerleri ile bloke edilmeye az hassastır. Bundan dolayı bu kanal tiplerinin büyük rol oynadığı dokular (nöronlar ve salgı bezlerinin çoğu) kalp ve düz kasa göre bu droglardan daha az etkilenir.

Tablo 3- Bazı kalsiyum kanal bloke edici ilaçların damar seçiciliği ve klinik kullanışları

İlaç	Damar Seçiciliği(1)	İndikasyon(2)	Kullanılan Doz	Toksisite
Dihidropiridinler Amlodipin	++	Angina,Hipertansiyon	5-10 mg bir defa günde	Baş ağrısı, ödem
Felodipin	5.4	Hipertansiyon	5-10 mg bir defa günde	Baş dönmesi,baş ağrısı
İsradipin	7.4	Hipertansiyon	2.5-10 mg her 12 saatte	Baş ağrısı, yorgunluk
Nikardipin	17,0	Angina,hipertansiyon	20-40 mg her 8 saatte oral	Ödem, baş dönmesi, baş ağrısı, kızarma
Nifedipin	3.1	Angina,(hipertansiyon , migren, kardiyomiyopati, Raynaud fenomeni)	3-10 µg/kg (iv)20-40 mg her 8 saatte oral	Hipotansiyon,baş dönmesi,kızarma ,bulantı, kabızlık, ödem
Nimodipin	++	Subaraknoid kanama, (migren)	60 mg her 4 saatte oral	Baş ağrısı, ishal
Nisoldipin	++	Angina için araştırılmakta, hipertansiyon	20-40 mg 1 defa günde	Muhtemelen nifedipine benzer
Nitrendipin	14.4	Angina için araştırılmakta, hipertansiyon	20 mg 1 veya 2 defa günde	Muhtemelen nifedipine benzer
Muhtelif Bepriidil	-	Angina	200-400 mg oral günde 1 defa	Aritmiler,baş dönmesi, bulantı
Benzotiazepin Diltiazem	0.3	Angina, hipertansiyon (Raynaud fenomeni)	75-150 µgr/kg(iv) 30-80 mg her 8 saatte oral	Hipotansiyon, baş dönmesi, kızarma, bradikardi
Fenilalkilamin Verepamil	1.3	Angina, hipertansiyon, aritmiler (migren, kardiyomiyopati)	75-150 µgr/kg (iv) 80-160 mg her 8 saatte oral	Hipotansiyon, miyokard, depresyonu, kalp yetmezliğine bağlı ödem

1- Sayısal veriler vasküler potensin kalp potensine oranını verir. Büyük sayılar daha fazla vasküler, daha az kalp potensine anlamına gelir. Artı ve eksi işaretleri vasküler potensin kardiyak potense tahmini oranını gösterir: - Miyokardiyal depresyondan daha fazladır. ++ : Miyokardiyal depresyondan daha fazla belirgin derecede vazodilatasyon.

2- Prospektüve girmemiş endikasyonlar parantez içindedir.

B- Organ Sistem Etkileri:

1- Düz Kas: Düz kasların birçok tipinde normal istirahat tonusundan kasılma cevabı olması için membrandan kalsiyum içeri akışı olması gerekir. Bu hücreler kalsiyum kanal blokerleri ile gevşerler. Damar düz kasları çok hassas görünmektedir, ancak benzer gevşeme bronşiyoller, gastrointestinal ve uterus düz kasında da görülür. Damar sisteminde arteriyoller venlerden daha hassas görünmektedir; ortostatik hipotansiyon genel bir yan etki değildir. Kan basıncı özellikle nifedipinle azaltılır. Kadınlar diltiazemin hipotansif etkisine erkeklere

göre daha hassastır. Periferik damar direncinin azalması efor anginası olan hastalarda bu ajanların faydalı etkisinin mekanizmalarından biridir. Variant anginalı hastalarda koroner arter tonusunun azaldığı gösterilmiştir.

Kalsiyum kanal blokerleri içinde önemli damar seçiciliği farkları mevcuttur. Genel olarak dihidropiridinlerin bepridil, diltiazem ve verapemile göre damar düz kas etkileri kardiyak etkilerine göre nisbi olarak daha büyüktür. Bundan başka dihidropiridinlerin farklı damar yataklarında etki gücü farklıdır.

Örneğin nimodipinin özellikle serebral kan damarlarında selektif etkisi olduğu iddia edilmektedir(67).

2- Kalp Kası: Kardiyak kas normal fonksiyon için yüksek oranda kalsiyum içeri akışına bağımlıdır. Sinoatrial düğümde impuls oluşumu ve atrioventriküler düğümde ileti -"yavaş cevap" veya kalsiyuma bağlı aksiyon akımı olarak isimlendirilir- kalsiyum kanal blokerlerinin hepsi tarafından bloke edilir veya azaltılır. Bütün kalp hücrelerinde eksitasyon-kontraksiyon bağlantısı kalsiyumun içeri akışına ihtiyaç gösterir. Böylece bu droglar kalbin kasılmasını ve kalp debisini doza bağımlı bir şekilde azaltır. Mekanik fonksiyondaki bu azalma mekanizması ile de kalsiyum kanal blokerleri anginalı hastalarda oksijen gereksinimini azaltır. Kalsiyumun içeri akışının azalmasının ek bir yararı deneysel miyokard enfarktüsünde gösterilmiştir. Membran depolarizasyonuna sebep olan iskemiden dolayı, iskemik hücrelerde kalsiyum içeri akışı artar. Yükselmiş hücre içi kalsiyumun çeşitli ATP tüketen enzimlerin etkinliğini artırır, bu durum kıt olan hücresel enerji depolarını daha da azaltır ve kalbi iskemik yıkıma daha hassas kılar. Kalsiyum kanal blokerlerinin hayvanlarda deneysel enfarktüsün gelişimindeki son büyüklüğünü ve aritmi sıklığını azaltarak koruyucu ajanlar olduğu gösterilmiştir.

Mevcut kalsiyum kanal blokerleri arasındaki önemli fark, kalpteki iyon kanalları ile etkileşmesinin ayrıntılarından ortaya çıkar. Yukarıda belirtildiği gibi düz kas ve kardiyak etkilerine karşı farklılık nisbidir. Kalpteki sodyum kanalları bepridil ile kalsiyum kanallarına göre bir dereceye kadar daha az olmak üzere bloke edilir. Verapamil ile sodyum kanal bloku orta derecededir ve diltiazem ile çok az belirgindir. Nifedipin ve diğer dihidropiridinle ikmal edilebilir

derecededir. Verapamil ve diltiazem kalsiyum kanal reseptörleri ile dihidropiridinlerden farklı tarzda kinetik olarak etkileşir. Kalsiyuma bağımlı hücrelerde taşikardileri dihidropiridinlere göre daha seçici olarak bloke eder. Diğer taraftan dihidropiridinler düz kas kalsiyum kanallarını belirgin kardiyak etkiler için gerekenden daha az konsantrasyonlarda bloke eder. Bundan dolayı kalpte verapamil ve diltiazemden daha az depresandır. Bundan başka bepridilin kalpte belirgin potasyum kanal bloke edici etkisi vardır(67).

3- İskelet Kası: İskelet kası kalsiyum kanal blokerleri ile eksitasyon-kontraksiyon kenetinde hücre içi kalsiyum havuzundan yararlanılması ve hücre membranından kalsiyum akışına gereksinim olmaması nedeniyle etkilenmez(67).

4- Serebral İskemi: Nimodipin serebral kan damarlarına yüksek ilgisi olan kalsiyum kanal brokerlerinin dihidropiridin grubunun bir üyesidir ve subaraknoidal hemorajiyi izleyen morbiditeyi azaltır(67). Serebro selektif kalsiyum antagonistleri periferik kan damarları ve miyokard hücrelerinden ziyade serebral kan damarlarındaki düz kaslarda lokalize olmuş kalsiyum kanallarını tercihan etkilemelidir. Yüksek derecede lipofilik olmalı ve kan beyin bariyerini geçerek yüksek serebral konsantrasyonlara ulaşmalıdır.

Serebro selektif kalsiyum antagonistlerinden güncel olup araştırılanlar 5 tane dihidropiridin (nimodipin, nikardipin, nivaldipin, PY 108-068 ve PN 200-100) ve 2 tane difenil alkilamin (flunarizin ve sinnarizin)dir. Bu ajanlar serebral damarlarda güçlü vazodilatör etki yaparak serebral kan akımında artışa sebep olurlar(68).

Kalsiyum antagonistlerinin serebral iskeminin etkilerini azalttığını ayırt etmek için pekçok deneysel çalışmaları yapılmıştır. Fakat etki mekanizması hala açığa çıkmamıştır.

Orta serebral arteri bağlanan kedilerde verapamil ve diltiazemin etkisi çok azdır (69). İntrakranial basınçta artışa sebep olduğundan inmede verapamil ve diltiazemin etkileri sınırlıdır. Fokal iskemi çalışmalarında nimodipin ratlarda orta serebral arterin koagülasyonundan 3 saat sonra serebral kan akımı ve histopatolojisinde düzelleme göstermiştir(70). Yine başka bir çalışmada iskemi

başladıktan 1 ila 6 saat sonra verilen nimodipinin daha iyi nörolojik sonuç verdiği ve infarkt sahasını azalttığı gösterilmiştir (71). Diğer çalışmada rat beyninin bir hemisferinde mikroembolilerden 90 dakika sonra uygulanan PY 108-068 gibi dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinin nörolojik fonksiyonlarda düzelme yaptığı bulunmuştur(72).

İnsanlarda total serebral kan akımı ve bölgesel serebral kan akımına kalsiyum antagonistleri ile yapılan akut tedavinin etkileri 80 mg tek doz oral nimodipin alan gönüllülerle plasebo alanlarda çalışılmış; istirahat halinde 6 saatlik frontal serebral kan akımı (fSKA) ölçüldüğünde nimodipin alan gruptaki ortalama SKA(serebral kan akımı) değerleri plasebo alanlardan daha yüksek bulunmuştur(73).

Atherosklerozise bağlı serebral iskemili hastalara oral nimodipin (40-80 mg) verildiği zaman ortalama SKA değerleri plasebo alan kontrol grubuna göre % 6 artmış olarak bulunmuştur(74).

Nimodipinin parenteral uygulanmasından sonra total SKA da anlamlı olarak doza bağımlı artma gözlenmiş ve hastaların % 30'unda iskemili bölgedeki bölgesel SKA'nda tüm hemisfere göre daha fazla artış tespit edilmiştir(75).

Enfarktaki iskemik bölgeye nimodipinin etkisi pozitron emisyon tomografi ile çalışılmış serebral kan akımı,serebral kan volümü, oksijen ekstraksiyon fonksiyonu ve glukoz ve oksijen için serebral metabolizma oranları başlangıçta ve 7 gün sonra ölçülmüş; nimodipin alan grupta plaseboya göre serebral kan akımının daha fazla arttığı bulunmuştur. Aynı bölgede plasebo alan grupta oksijen serebral metabolizmada görülen azalma nimodipin alan grupta yükselmiş olarak bulunmuştur(76).

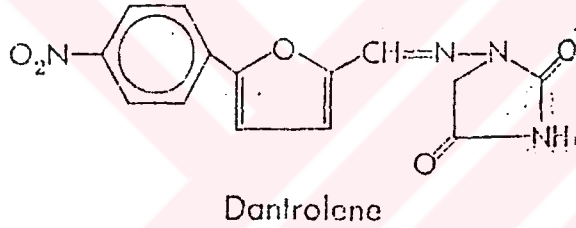
DANTROLEN (77)

Dantrolen sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımını azaltarak eksitasyon-kontraksiyon kenetine direkt etkisiyle çizgili kasların kontraksiyonunu azaltır. İlaç santral sinir sistemini deprese etmesine rağmen ortaya çıkan antispastik etki nöronların etkilenmesi ile değildir. Dantrolen kas

aksiyon potansiyelini değiştirmeden elektriksel olarak artırılan kasılmaların gúcünü azaltır ve istemli kontraksiyondan daha fazla refleksi azaltır. Nöromüsküler geçişi etkilemez ve iskelet kas membranının elektriksel özelliklerini değiştirmez.

Üst motor nöron lezyonu olan hastalarda dantrolen tedavisi ile genellikle spastisite azalır ve fonksiyonel kapasite artar.

Dantrolenin gastrointestinal sistemden absorpsiyonu yavaş ve eksiktir; fakat plazmada doza bağımlı konsantrasyon oluşur. İlacın ortalama yarılanma ömrü erişkinde 100 mg dozdan sonra 9 saattir. Karaciğerde yavaş metabolize edilir ve 5 hidroksi ve asetamido metabolikler idrarda değişmeden atılır.



şekil 9- Dantrolenin kimyasal yapısı

Yan Etkiler : Dantrolen şiddetli hepatotoksisite potansiyeline sahiptir. 60 gün veya daha uzun süre tedavi edilen hastaların % 0.1-0.2'sinde fatal hepatit bildirilmiştir.

Semptomatik hepatit % 0.5 görülürken hepatit fonksiyonlarda kimyasal anormallik % 1 hastada görülür. Mevcut hepatotoksititeden dolayı 45 günlük tedaviden fazla tedavi alan hastalarda dantrolen kesilip karaciğer fonksiyonları takip edilmelidir.

En sık görülen yan etkiler güçsüzlüktür. Tedavinin başlangıcında sık olarak öfori, uyuşukluk hali, baş dönmesi, yorgunluk hali görülür. Fakat bu yan etkiler genellikle geçicidir. Bazı hastalarda diyare görülebilir, dozajın kademeli olarak artırılması ile kontrol edilebilir.

Dozaj : Dantrolen sodyum oral kullanım için 25,50 ve 100 mg lık kapsülleri mevcuttur. Başlangıç dozu günde 25 mg olup kademeli olarak her 4 ila 7 günde 25 mg artırılarak günlük maksimum 400 mg'a çıkılır; günlük doz 4'e bölünerek verilir.

Terapotik Kullanım: Dantrolenin spastisiteyi kaldırırken güçsüzlük yapması hastalar için handikaptır.

Dantrolen spastisitede anlamlı ve devamlı bir azalma sağlar ve pekçok paraplejik ve hemiplejik hastanın fonksiyonel kapasitesini artırır. Klonus ve pasif gerilmeye karşı anormal rezistansı azaltır. Serebral paralizi ve multipl skleroz hallerinde olguların yaklaşık yarısında dantrolen tedavisinin başarılı olduğu gösterilmiştir.

Dantrolen malign hiperterminin tedavisinde yegane ilaçtır. Bu nadir, dominant herediter geçişli sendromun genellikle cerrahi esnasında nöromüsküler bloke edici ajanlar veya inhalasyon anesteziyle uygulanması ile presipite olur. Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} aşırı salınım sonucu çizgili kaslarda kuvvetli kontraksiyon, vücut sıcaklığında hızlı ve tehlikeli artış, rabdomyolizis ve böbrek yetmezliği görülür. Bu endikasyonda dantrolen intreanöz olarak 1 mg/kg dozunda kullanılır(77).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda ağırlıkları 350 ile 650 gr arasında değişen (ortalama 560 gr) 40 kobayın 40 gözü kullanıldı. Kobayların strese girmemesi ve deney süresince beslenmesinin temini için birer gözü (sağ gözler) kullanıldı. Kobayların sol gözüne herhangi bir işlem yapılmadı.

Kobaylar, 4 gruba ayrıldı.

Grup 1- 10 kobayın 10 gözü (**Plasebo**),

Grup 2- 10 kobayın 10 gözü (**Dantrolen**),

Grup 3- 10 kobayın 10 gözü (**Dantrolen+Nimodipin**),

Grup 4- 10 kobayın 10 gözü (**Nimodipin**).

Kobaylara 30 mg/kg ketamin hidroklorür ile intramüsküler anestezi uygulandı.

Birinci gruptaki kobayların sağ gözlerine intravitreal olarak 0,2 cc/1 nmol distile su verildi.

İkinci gruptaki kobayların sağ gözlerine intravitreal olarak 0,2 cc/1 nmol dantrolen verildi.

Üçüncü gruptaki kobayların sağ gözlerine injeksiyondan hemen önce karıştırılarak 0,1 cc/1 nmol nimodipin+0,1 cc/1 nmol dantrolen intravitreal olarak verildi.

Dördüncü gruptaki kobayların sağ gözlerine intravitreal olarak 0,2 cc/1 nmol nimodipin verildi.

Enjeksiyonlardan sonra 45 dakika olacak şekilde iskemi oluşturmak için tüm kobayların sağ gözlerine 0,1 cc/10 nmol NMDA (N-methyl-D-aspartate) intravitreal olarak verildi.

Tüm kobaylar 48 saat aynı şartlarda beslendikten sonra ketamin anestzisi uygulanarak transkardiyak serum fizyolojik perfüzyonunu takiben % 10'luk nötral formalin enjekte edildi. Takiben hayvanlar süratle dekapitize edilerek sağ gözleri enükle edildi.

Her gruptaki 10 gözün 5 tanesi % 10 formalin içine bırakılarak tespit edildi. Histopatolojik inceleme için preparatlar hazırlandı, preparatlar

hematoksilen eozin ile boyandı, ışık mikroskobu ile retinada iskemi bulguları arandı.

Her gruptaki diğer 5 gözün retinaları mikroskop altında hızlıca soyularak önceden hazırlanan retina tamponlarına konuldu. Vorteks mikserde 2 dakika karıştırıldı ve sıvı azotla dondurulup çözülerek homojenize edildi(78). Tekrar 2 dakika vorteks mikser ile karıştırıldı; bekletilmeden lipid peroksidasyon ürünü olan MDA (malondialdehit) düzeyleri Thiobarbituric acid (79) yöntemi ile belirlendi. Homojenatlarda Lowry metodu(80) ile protein tayini yapılarak sonuçlar nmol MDA/mg protein olarak verildi.

İlaçların Hazırlanması

Nimodipin flakondan (nimotop BAYER) gün ışığından korunarak serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra serum fizyolojik ile dilüe edilerek 0,2 cc/1 nmol hazırlandı.

Dantrolen (SİGMA) vial 50 cc serum fizyolojik ile sulandırıldıktan sonra serum fizyolojik ile dilüe edilerek 0,2 cc/1 nmol hazırlandı.

NMDA (SİGMA) distile su ile stok solüsyon hazırlandıktan sonra serum fizyolojik ile 0,1 cc/10 nmol olacak şekilde hazırlandı.

Retina Tamponunun Hazırlanması(81)

Fosfat Tamponu Hazırlanışı

0,05 mol/L fosfat buffer (KH_2PO_4) ve 150 mmol/L potasyum klorür (KCL) alınarak PH: 7,8'e ayarlandı.

EDTA Hazırlanışı

5 mmol/L olarak EDTA hazırlandı.

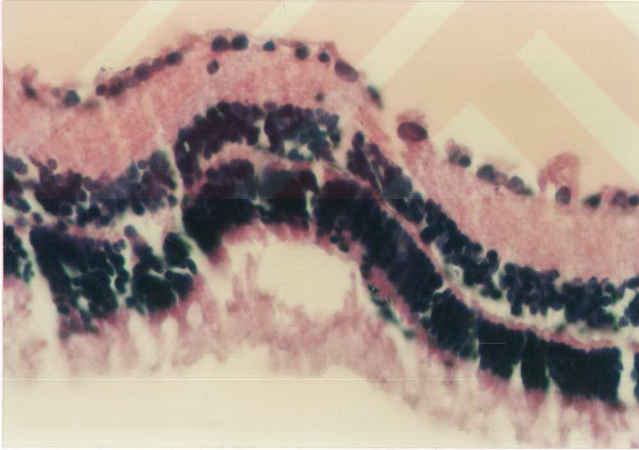
Her retina için fosfat tamponundan 1 ml ve EDTA dan 100 mikro litre karıştırılarak retinalar bu karışıma konuldu. (81)

BULGULAR

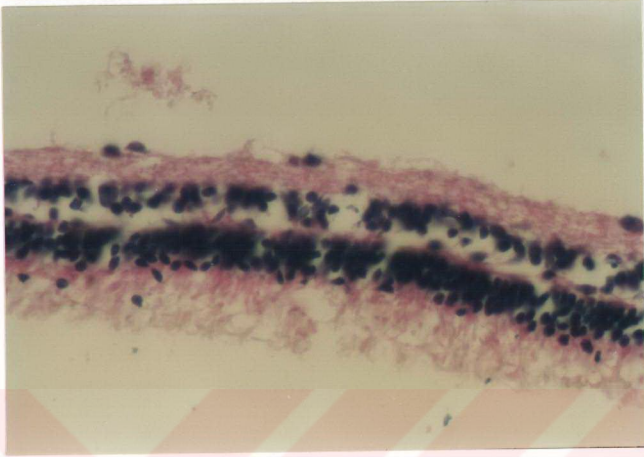
A- Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik incelemede anatomi gereği tabakalarda incelme ve kayıp gösteren periferik retina dikkate alınmadı (1). Arka kutup retinası incelendi. Resim 1'de normal bir kobay gözünün retinasının histopatolojik kesiti görölmektedir. Resim 2'de plasebo grubundan bir kobay retinasının histopatolojik kesiti görölmektedir. Resim 3'de dantrolen uygulanan, resim 4'de dantrolen+nimodipin uygulanan ve resim 5'de nimodipin uygulanan kobayın retinalarının histopatolojik kesitleri yer almaktadır.

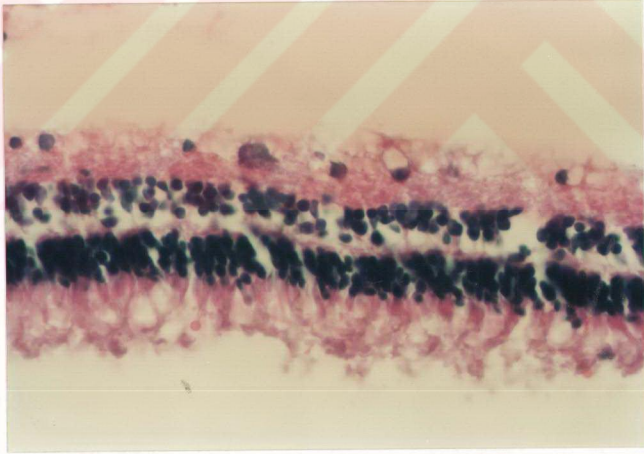
Histopatolojik kesitlerde herbir büyütme alanına (40 x 10) düşen ortalama gangliyon hücreleri sayılmıştır. Nimodipin uygulanan grupta gangliyon hücrelerinde belirgin korunma görölmektedir.



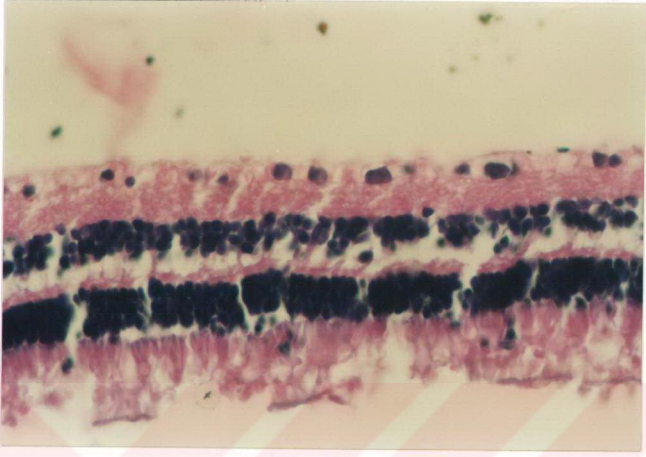
Resim 1- Normal bir kobay retinası. Gangliyon hücrelerinin sıklığına dikkat ediniz (H&E x400)



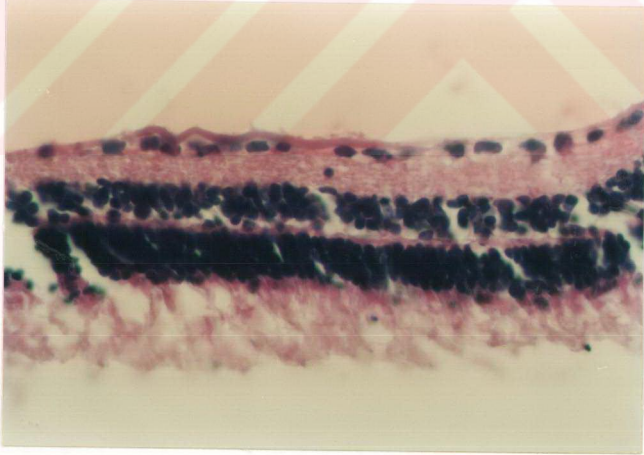
Resim 2- Plasebo uygulanan deney grubundan bir kobayın retinasının histopatoloik kesiti. Gangliyon hücrelerinde şiddetli kayıp izlenmektedir (H&Ex400).



Resim 3- Dantrolen uygulanan deney grubundan bir kobayın retinasının histopatoloik kesiti. Gangliyon hücrelerinde belirgin kayıp dikkat çekmektedir (H&Ex400).



Resim 4- Dantrolen + nimodipin uygulanan deney grubundan bir kobayn retinasının histopatolojik kesiti. Gangliyon hücrelerinde orta derecede kayıp izlenmektedir (H&Ex400).



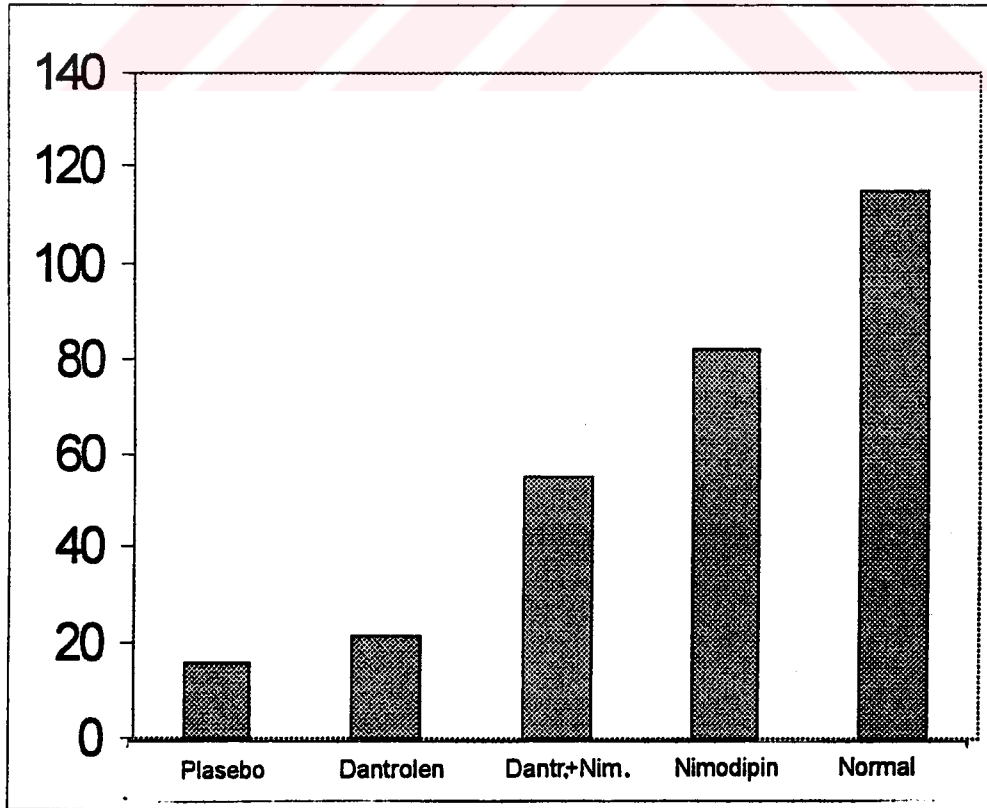
Resim 5- Nimodipin uygulanan deney grubundan bir kobayn retinasının histopatolojik kesiti. Gangliyon hücrelerinde belirgin korunma izlenmektedir (H&Ex400)

Tablo 4-Her bir büyük büyütme alanına (40x10) düşen ortalama gangliyon hücre sayısı.

Plasebo	Dantrolen	Dantrolen+Nimodipin	Nimodipin
14	17	51	73
14	20	54	76
17	22	56	83
18	25	57	88
20	25	60	90

Şekil : 10 Korunan Gangliyon hücre sayılarının gruplara dağılımı

Normal Kobay retinasında ortalama gangliyon hücre sayısı 115 tir.



Her grup korunan ganglion hücre sayısı yönünden plasebo ile karşılaştırıldı.

Plasebo alan grupta ortalama ganglion hücre sayısı 16.60 ± 2.60 idi. Dantrolen alan grubda ise 21.80 ± 3.42 idi. Dantrolen alan grup plaseboya göre istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0.027, p<0.05$ student-t testi).

Dantrolen + nimodipin alan grubta ortalama ganglion hücre sayısı 55.60 ± 3.36 idi. Bu grup plasebo ile karşılaştırıldığında korunan ganglion hücre sayısı istatistiki olarak anlamlıydı ($p=0, p<0.05$ student-t testi).

Nimodipin alan grupta ortalama ganglion hücre sayısı 82 ± 7.38 idi. Bu grup plasebo ile karşılaştırıldığında korunan ganglion hücre sayısı istatistiki olarak anlamlı idi ($p=0, p<0.05$ student-t testi).

B- Biokimyasal Bulgular

Plasebo, dantrolen, dantrolen + nimodipin, nimodipin uygulanan kobayların retina dokularına ait malondialdehit değerleri Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5- Retina MDA değerleri (nmol MDA/mg protein)

Plasebo	Dantrolen	Dantrolen+Nimodipin	Nimodipin
4.90	4.11	2.80	2.82
5.70	4.50	3.80	3.25
6.60	4.65	4.03	3.35
8.50	4.56	4.35	3.61
8.90	4.58	5.20	4.25

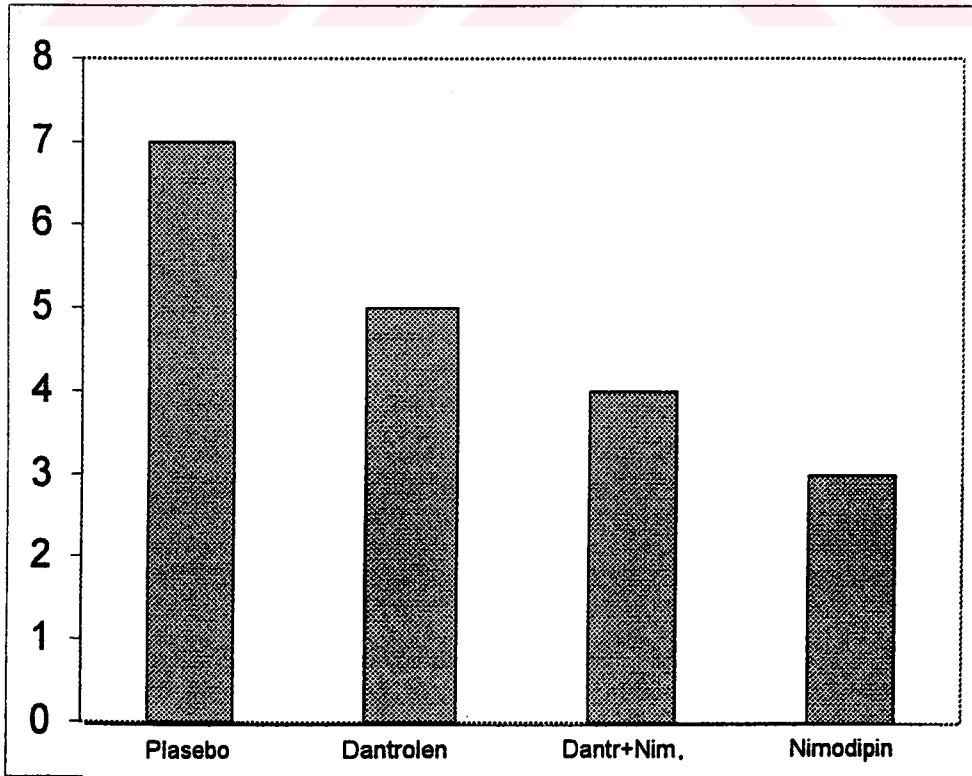
Her grup MDA değerleri (nmol MDA/mg protein) plasebo ile karşılaştırıldı. Plasebo alan grupta ortalama MDA 6.92 ± 1.74 idi.

Dantrolen alan grupta ortalama MDA 4.48 ± 0.21 idi. MDA değerleri dantrolen alan grupta plaseboya göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0.014, p<0.05$ student-t testi).

Dantrolen + nimodipin alan grupta ortalama MDA değerleri 4.036 ± 0.87 idi. Bu grup plasebo ile karşılaştırıldığında MDA değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p=0.011, p<0.05$, student-t testi).

Nimodipin alan grupta ortalama MDA değerleri 3.45 ± 0.52 idi. Bu grup plasebo ile karşılaştırıldığında MDA değerleri anlamlı olarak düşüktü ($p=0.003, p<0.05$, student-t testi).

şekil 11 : MDA Değerlerinin gruplara dağılımı



TARTIŞMA

Retina santral sinir sisteminin göz içindeki devamı kabul edilen embriyoda optik kapın iç ve dış tabakalarından farklılaşmış ince, şeffaf yapıda ışık sinyallerinin sinirsel iletiye dönüştürüldüğü, dolayısıyla görmenin sağlanması için en gerekli ve en önemli tabakasıdır. Retina beslenmesini normalde iç karotis arterin kolu olan oftalmik arterden çıkan santral retinal arter ve silier arterlerle sağlar. Santral retinal arter optik sinir yoluyla göz içine gelir ve retinanın iç tabakalarını dallara ayrılarak besler. Silier arterler ise retinanın dış tabakalarını diffüzyonla besleyen koriokapillarislerin kaynağını oluşturan damarlardır. Arteria karotis internadan intraretinal arteriollere kadar herhangi bir yerde bu damarları tutan bir hastalık varlığında retinal iskemi gelişir (82).

Retinal iskemi, retinanın metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli kanın sağlanamadığı bir durumdur. Azalan kan desteğinin kapsamına ve sebebe bağlı olarak retinada gelişen iskemi sonucu bulgular, kapiller oklüzyon, kapiller dilatasyon, pamuk atığı şeklinde lekeler, komplet infarkta ve majör arterial oklüzyona sekonder hücre ölümüne kadar değişken olabilir(3).

Yaşam için gerekli olan oksijen serbest radikal oluşumuna yol açtığından organizma için toksikte olabilmektedir ve çoğu hastalıkların, yaşlanma ve inflamasyonun açıklanmasında karşımıza serbest radikaller çıkar(15).

Oksijen kaynaklı serbest radikallerin süperoksit ve hidroksil radikali gibi akut iskemiden sonra görülen hasarın büyük bölümünden sorumlu olduğuna inanılmaktadır(16,17). Dokular normalde süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimlerin sayesinde oksidatif hasardan korunurlar, bununla beraber iskemiden sonra serbest radikallerin birikmesi, hücrelerin savunma kapasitelerini aşabilir ve hücre ölümüne sebep olabilir(17). Oksijen radikalleri yüksek reaktivite ve hücre hasarı yapma kabiliyetine sahip olduklarından iskemi, inflamasyon, akut hipertansiyon ve travmatik beyin yaralanmalarındaki hasarda mediatör olabileceği bildirilmektedir(18-21). Serbest radikallerin

protein, lipid ve nükleik asit gibi makro moleküllerle etkileşimleri hücre yapısı ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere neden olmaktadır(24).

Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olaydır (15,25,26). Bu kimyasal olay lipid peroksidasyonunun aldehitler, hidrokarbon gazları ve malondialdehit (MDA) gibi ürünlere dönüşmesiyle sona erer(15,24). MDA hücre için toksik bir ürün olup membranları geçebilmekte, lipidlerin, proteinlerin ve nükleik asitlerin primer amino gruplarıyla reaksiyona girebilmektedir(28).

Retina oksijenden zengindir ve büyük miktarda doymamış yağ asidi içerdiğinden lipid peroksidasyonuna maruz kalma riski yüksektir(27).

Lipid peroksidasyon ürünleri kısa ömürlü olduklarından daha kararlı ve uzun ömürlü bir ürün olan malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyon seviyesinin değerlendirilmesinde kullanılan biyokimyasal parametrelerden en çok tercih edileni olmaktadır (29).

İskemide eksitotoksik aminoasitler ile indüklenen nörodejeneratif süreçlerde ekstraselüler Ca^{++} un öneminin anlaşılmasından sonra kalsiyum antagonistlerinin muhtemel nöroprotektif etkilerini değerlendirmek için pek çok çalışma yapılmıştır (39-41).

Mevcut bilgiler glutamat salınımından önce, sonra ve esnasında kalsiyum antagonistleri verildiğinde bu ajanların glutamat nörotoksitesini önlediğini göstermektedir. Özellikle glutamat salınımı esnasında veya öncesinde verildiğinde nöroprotektif etki daha belirgindir (30). Glutamat reseptör bağımlı Ca^{++} girişinde voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonu tanımlanmıştır. Kalsiyum antagonistleriyle bloke edilen NMDA selektif glutamat reseptörlerinin stimülasyonu ile indüklenen intraselüler iyonize kalsiyumun artışı gösterilmiştir (83). Kalsiyum girişinde en fazla inhibisyon NMDA uygulanmadan önce voltaj sensitif kalsiyum kanallarının bloke edilmesiyle görülmüştür(30).

Serebroselektif kalsiyum antagonistlerinden güncel olup araştırılanlar 5 tane dihidropiridin (nimodipin), nikardipin, nivaldipin, PY 108-068 ve PN 200-100) ve 2 tane difenil alkilamin (flunarizin ve sinnarizin)dir. Bu ajanlar serebral

damarlarda güçlü vazodilatör etki yaparak serebral kan akımında artışa sebep olurlar.68)

Fokal iskemi çalışmalarında nimodipin ratlarda orta serebral arterin koagülasyonundan 3 saat sonra serebral kan akımı ve histopatolojisinde düzelme göstermiştir(70). Başka bir çalışmada iskemi başladıktan 1 ila 6 saat sonra verilen nimodipinin daha iyi sonuç verdiği ve infarkt sahasını azalttığı gösterilmiştir(71). Rat beyinde yapılan diğer bir çalışmada ise beyin bir hemisferinde mikroembolilerden 90 dakika sonra uygulanan PY 108-068 gibi dihidropiridin kalsiyum antagonistlerinin nörolojik fonksiyonlarda düzelme yaptığı bulunmuştur (72). İnsanlarda total serebral kan akımı ve bölgesel serebral kan akımına kalsiyum antagonistleriyle yapılan akut tedavinin etkileri 80 mg tek doz oral nimodipin alan gönüllülerle plasebo alanlarda çalışılmış; istirahat halinde 6 saatlik frontal serebral kan akımı ölçüldüğünde nimodipin alan gruptaki ortalama serebral kan akım değerleri plasebo alanlardan daha yüksek bulunmuştur(73).

Atherosklerozise bağlı serebral iskemili hastalara oral nimodipin (40-80 mg) verildiği zaman ortalama serebral kan akım değerleri plasebo alan kontrol grubuna göre % 6 artmış olarak bulunmuştur (74).

Nimodipinin parenteral uygulanmasından sonra total serebral kan akımında anlamlı olarak doza bağımlı artma gözlenmiş ve hastaların % 30 unda iskemili bölgedeki bölgesel serebral kan akımında tüm hemisfere göre daha fazla artış tesbit edilmiştir (75).

Enfarktaki iskemik bölgeye nimodipinin etkisi pozitron emisyon tomografi ile çalışılmış, serebral kan akımı, serebral kan volümü, oksijen ekstraksiyon fonksiyonu, glukoz ve oksijen için serebral metabolizma oranları başlangıçta ve 7 gün sonra ölçülmüş nimodipin alan grupta plaseboya göre serebral kan akımının daha fazla arttığı bulunmuştur. Aynı bölgede plasebo alan grupta oksijen serebral metabolizmada görülen azalma nimodipin alan grupta yükselmiş olarak bulunmuştur(76).

Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımını azaltan dantrolenin oftalmolojik kullanımına ait literatürde çok az bilgiye rastladık. Fakat santral sinir sistemi kullanımına ait çalışmalar mevcuttur.

Metabotropik glutamat reseptör agonisti olan 1S,3R-ACPD ile ratlarda yapılan bir çalışmada bu ajanın yaptığı epileptik nöbetler sistemik dantrolen uygulanması ile bloke edilmiştir. 1S,3R-ACPD nin yaptığı nöbet ve serebral hasar intraselüler kalsiyum depolarının mobilizasyonunu içeren etkilerine bağlı olarak bulunmuştur(84). Diğer bir çalışmada GABA ile artırılan intraselüler Ca^{++} dantrolen ile azalmıştır ve bu da GABA bağımlı Ca^{++} cevabında internal kalsiyum depolarının katkısını göstermektedir(85).

Yine başka bir çalışmada NMDA reseptör aktivasyonu kültürdeki rat kortikal ve retinal ganglion hücre nöronlarında Ca^{++} artışı ile sonuçlanmış ve bu hücrelerde intraselüler depolardan Ca^{++} salınımını bloke etmek için dantrolen kullanıldığı zaman NMDA ile uyarılan Ca^{++} cevabında % 50 azalma gözlenmiştir ve dantrolen NMDA reseptör bağımlı nörotoksiteden nöronları korumuştur (86).

Çalışmamızda kobay retinasında serebro selektif kalsiyum antagonisti olan nimodipin ve sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımını bloke eden dantrolenin NMDA ile oluşturulan iskemiye karşı koruyucu etkisini araştırdık.

Hücreye kalsiyum girişinde en fazla inhibisyon NMDA uygulanmadan önce voltaj sensitif kalsiyum kanallarının bloke edilmesiyle görüldüğünden (30) NMDA ile iskemi yapmadan 45 dakika önce nimodipin ve dantrolen verdik.

Yapılan histopatolojik kesitler incelendiğinde dantrolen, dantrolen+nimodipin ve nimodipin uygulanan gruplardaki korunan gangliyon hücre sayısı plaseboya göre anlamlı olarak yüksekti($p<0.05$).

Dantrolen + nimodipin alan grupta daha iyi koruma beklememize rağmen bu grup dantrolen alan gruptan daha fazla nimodipin alan gruptan daha az korundu. Bu muhtemelen nimodipin ve dantrolenin hücreye girişinde kompetisyona girmesine bağlı olabilir.

Lipit peroksidasyon ürünü olan MDA sonuçlarına bakıldığında tüm gruplarda plaseboya karşı anlamlı olarak düşme mevcuttu($p<0.05$). Yine MDA

sonuçlarına bakıldığında nimodipin+dantrolen alan gruptaki MDA değerleri nimodipin alan gruptan yüksek dantrolen alan gruptan dūşüktü. Bu da nimodipinin retinayı nimodipin+dantrolenden daha iyi koruduğunu göstermektedir.



SONUÇLAR

Bu deneysel çalışmada kobaylarda NMDA (N-methyl- D- Aspartate) ile oluşturulan iskemiye bağlı nörotoksisitede nimodipin ve dantrolenin retinadaki koruyucu etkisi araştırıldı.

Değerlendirme,histopatolojik olarak korunan ganglion hücre sayısı ve biyokimyasal olarak malondialdehit(MDA) değerleri ölçülerek yapıldı.

- Dantrolen grubunda ganglion hücre sayısındaki korunma ve MDA değerlerindeki düşüklük plasebo grubuna göre anlamlı bulundu ($P<0.05$).
- Dantrolen +Nimodipin grubunda ganglion hücre sayısındaki korunma ve MDA değerlerindeki düşüklük plasebo grubuna göre anlamlı idi ($P<0.05$).
- Nimodipin grubunda ganglion hücre sayısındaki korunma ve MDA değerlerindeki düşüklük plasebo grubuna göre anlamlı idi ($P<0.05$).
- Nimodipinin, retinayı Dantrolen+Nimodipinden daha iyi koruduğu görüldü ($P<0.05$).
- Dantrolen, Dantrolen +Nimodipin ve Nimodipinin retinayı iskemik hasardan koruduğu;bunlardan en etkili korumayı nimodipinin sağladığı ve retinal iskemide kalsiyum antagonistlerinin özellikle profilaktik verildiklerinde morbiditeyi azaltmada etkili ajanlar olduğu sonucuna varıldı.

ÖZET

İskemiye maruz kalan nöronlarda, eksitotoksik nöro-mediatörler salgılanmakta ve bunlar kalsiyum kanallarını aktif hale getirerek hücre içi Ca^{++} artışına ve serbest radikal oluşumuna bağlı olarak nörotoksisiteye sebep olmaktadır.

Bu çalışmada 40 kobayın 40 gözü (Sağ gözler) kullanıldı. Kobaylar dört gruba ayrıldı. Ketamin anestezisi yapılarak 1. gruba (Plasebo 10 göz) 0,2 cc/1 nmol distile su. 2. gruba 0,2 cc /1nmol dantrolen, 3 gruba 0.1 cc/1 nmol nimodipin+0.1 cc /1nmol dantrolen, 4 gruba 0,2 cc/1nmol nimodipin intravitreal olarak verildi. Enjeksiyonlardan sonra 45 dakika olacak şekilde aynı gözlere 0,1 cc /10 nmol NMDA intravitreal verildi.

Tüm kobaylar 48 saat sonra ketamin anestezisi altında dekapitize edilerek gözler enükle edildi.

Her gruptaki 10 gözün 5 tanesi histopatolojik olarak incelenerek ganglion hücreleri sayıldı. Diğer 5' er göz retinasında ise lipid peroksidasyon ürünü MDA (malondialdehit) çalışıldı.

Her 3 gruptaki gözler plaseboya göre iskemiden anlamlı olarak korundu. (P<0.05)

İskemide nimodipin ve dantrolen özellikle profilaktik verildiklerinde retinayı koruyucu ajanlardır. Retinal iskemi riski olan hastalarda bu ajanların profilaktif kullanımının değerli olabileceği ayrıca akut ve iskemi sonrası dönemlerde klinik ve deneysel çalışmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

SUMMARY

Intact neuronal cells secrete some excitotoxic neuromediators such as glutamate and NMDA which results in a rapid cellular efflux of calcium and finally cell – death during ischemia.

In this study, forty eyes of forty guinea pigs (only right eyes) were used. Animals were divided into four groups each consist of ten. Following ketamin anesthesia, in the first group as a control group , 0,2 cc/ 1nmol distilled water, in the second group, 0,2 cc/1nmol dantrolen, in the third group 0,1 cc/1nmol nimodipin and 0.1 cc/1 nmol dantrolen, in the fourth group only 0,2 cc/1nmol nimodipin were given to the right eyes of animals via intravitreally. 45 minutes later 0,1 cc/10 nmol NMDA was administered via the same way to right eyes of all animals.

48 hours later following the second injections all animals were sacrificed and decapitized and eyes of all animals were enucleated.

In each group , while half of eyes were prepared for histopathological examination, the rest of eyes were prepared for determination of malondialdehit as a lipid peroxidation product.

As a result of our study, ganglion cells of retina were well preserved in all groups comparing with the control group ($P < 0.05$).

Our data show that nimodipin and dantrolen, both have potential neuroprotective effects. However further investigations are necessary about the mechanisms of these drugs's neuroprotective effects.

KAYNAKLAR

- 1- Kozart. DM. Anatomic Correlates of the Retina. In Duane TD, editor. Clinical Ophthalmology Revised edition-1988. Philadelphia: J.B. Lippincott. 1988: V: 3, Ch. 1, 1-18.
- 2- Snell RS, Lemp MA. Clinical Anatomy of the Eye. Blackwell Scientific Publications. Boston. 1989: 251-2613-
- 3- Kohner E.M. Retinal ischemia In Ryan J. S ed. Volume I, Basic science and inherited retinal disease second edition. St Louis, Mosby 1994; 1154-1307.
- 4- Onat A, Avcı G, Soydan İ, Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığının Dünü ve Bugünü. İstanbul, Karakter Color Matbaası, 1996: 63-78.
- 5- The fifth report on the Joint National Committee on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. National Institutes of Health. Bethesda, MD, Publ. 93-1088 Jon, 19936-
- 6- Becker RA, Hypertension and Arteriosclerosis. In: Duane TD, ed. Clinical Ophthalmology Revised edition 1988 Philadelphia. J.B. Lippincott. 1988: V:3, Ch: 13, 1-21
- 7- Cecil RL, Leeb RL: A Textbook of Medicine, ed 9. Philadelphia Saunders, 1955
- 8- Wagener HP, Clay GE, Gipner JF: Classification of retinal lesions in the presence of vascular hypertension: Report Submitted by the committee. Trans Am Ophthalmol Soc 45: 57, 1947
- 9- Murphy RP, Chew Ey. Hypertension: In: Ryan S.J, Schachat AP, Murphy RP, Patz A, ed. Retina. St Louis: The Mosby Company 1989: 2(78): 449-55
- 10- Jampol LM. Ocular Manifestations of selected systemic disease In: Peyman AG, Sanders DR, Goldberg MF, ed Principles And Practice Of Ophthalmology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1983 (26) 1633-40

- 11- William E. Benson. Retina and Vitreous. American Academy of Ophthalmology. San Francisco; 1990, Section 4. P. 13-14.
- 12- Zweng CH, Little HL, Peabody RR. Laser photocoagulation and retinal angiography. St Louis: T CV Mosby Co. 1969; 14: 169-70
- 13- Yanoff M, Fine BS. Ocular Pathology. A text and atlas 3rd.ed. Philadelphia. J.D. Lippincott. 1989; 383-389.
- 14- Shakib M, Ashton N. Part II. Ultrastructural changes in focal retinal ischaemia. Brit. J. Ophthalmol. 1966; 50: 325-384.
- 15- Basaga H.S; Biochemical aspects of free radicals. Biochem. Cell Biol. 68: 989-998, 1990
- 16- Mc Cord Jm. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. N. Engl. J. Med. 1985; 312: 159-163.
- 17- Ernster L: Biochemistry of reoxygenation injury. Crit Care Med. 1988, 16: 947-953.
- 18- Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigo DD, Seligman ML The Free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. Acta Physiol Scand (Suppl) 1980; 492: 91-118.
- 19- Mc Cord Jm. Free radicals and inflammation. Protection of synovial fluid by superoxide dismutase. Science 1974; 185: 529-531.
- 20- Kontos HA, Wei EP, Dietrich WD, Navari RM, Povlishock JT, Ghatak NR. Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertension. Am. J. Physiol 1981; 240: 511-527.
- 21- Wei EP, Kontos HA, Dietrich WD, Povlishock JT, Ellis EF Inhibition by free radical scavengers and by cyclooxygenase inhibitors of pial arteriolar abnormalities from concussive brain injury in cats. Circ Res. 1981; 48: 95-103.
- 22- Grisham MB., Granger DN. Metabolic sources of reactive oxygen metabolites during oxidant stress and ischemia with reperfusion. Clin Chest Med. 1989; 10(1): 71-81.
- 23- Hinder RA, Stein HJ. Oxygen derived free radicals Arch. Surg. 1991; 126: 104-105.

- 24- Dasgupta A. Elevated lipid peroxidation products and depleted transferrin levels in the plasma of kidney transplant recipients. *Life sciences*. 1989; 46: 67-72.
- 25- Niki E. Antioxidants in relation to lipid peroxidation. *Chemistry and Physics of Lipids*. 1987; 44: 227-253.
- 26- Krinsky NI. Membrane antioxidants. *Annals New York Academy of Sciences* 1988; 551: 17-31.
- 27- Stephens RJ. Lipid peroxidation and retinal phototoxic degeneration. *Oxygen Radicals in Biology and medicine*. Plenum Press, New York 1988; 283-289.
- 28- Anderson RE, Maude MB, Neilsen JC. Effect of Lipid peroxidation on rhodopsin regeneration. *Exp. Eye Research*. 1985; 4: 65-71.
- 29- Atalla LR, Sevanion A., Rao NA Immunohistochemical Localization of glutathione peroxidase in ocular tissue. *Curr. Eye Res*. 1988; 7: 1023-1028.
- 30- Pizzi M, Ribola M, Valerio A, Various Ca⁺⁺ entry blockers prevent glutamate-induced neurotoxicity. *European J.Pharmacology*, 1991, 209: 161-173.
- 31- Kayaalp SO, *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Feryal Matbaacılık, 6.Baskı 1992, 1639-1710.
- 32- Mayer, ML. GL Westbrook and P.B. Guthrie. Voltage dependent block by mg²⁺ of NMDA responses in spinal cord neurons. *Nature*, 1984: 309, 261-7.
- 33- Mac Dermott. A.B. ML Mayer, G.L. Westbrooks. J. Smith and J.L.Barker. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurons, *Nature*, 1986: 321-519.
- 34- Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988; 1: 623-634.
- 35- Dingledine R, Myers SJ, Nicholas RA. Molecular biology of mammalian amino acid receptors. *FASEB J*. 1990; 4: 2636-2645.

- 36- Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989; 244: 798-800.
- 37- Lipton SA, Rosenberg PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl. J. med.* 1994; 330: 613-622.
- 38- Mosinger JL, Price MT, Bai HY, et al. Blockade of both NMDA and non-NMDA receptors is required for optimal protection against ischemic neuronal degeneration in the in vivo adult mammalian retina. *Exp. Neurol.* 1991; 113: 10-17.
- 39- Massey SC. Cell types using glutamate as a neurotransmitter in the vertebrate retina. In: Osborne E, Chader G, eds. *Progress in Retinal Research*. Vol IX. Oxford: Pergamon Press: 1990: 399-425.
- 40- Miller RF, Slaughter MM. Excitatory amino acids receptors of the retina: diversity of subtypes and conductance mechanisms. *Trends Neurosci.* 1986; 9: 211-218.
- 41- Olney JW. Glutamate-induced retinal degeneration in neonatal mice: Electron microscopy of the acutely evolving lesion. *J. Neuropathol Exp. Neurol.* 1969; 28: 455-474.
- 42- Lucas DR, Newhouse JP. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *Arch. Ophthalmol.* 1957; 58: 193-204.
- 43- Dreyer EB, Pan ZH, Storm S, Lipton SA. Greater sensitivity of larger retinal ganglion cells to NMDA-mediated cell death. *Neuroreport* 1994; 5: 629-631.
- 44- Sabel BA, Sautter J, Stoehr T, Siliprandi R. A Behavioral model of excitotoxicity: retinal degeneration, loss of vision, and subsequent recovery after intraocular NMDA administration in adult rats. *Exp. Brain Res.* 1985; 106: 93-105.
- 45- Siliprandi R, Canella R, Carmignoto G, et al. NMDA-induced neurotoxicity in the adult rat retina. *Vis Neuroscience* 1992; 8: 567-573.

- 46- Sucher NJ, Lei SZ, Lipton SE. Calcium channel antagonists attenuate NMDA receptor-mediated neurotoxicity of retinal ganglion cells in culture. *Brain Res.* 1991; 551: 1-2: 297-302.
- 47- Worwerk CK, Kreutz MR, Dreyer EB, Sabel BA, Systemic L-Kynurenerine Administration Partially Protects Against NMDA, but not kainate-induced degeneration of retinal ganglion cells, and reduces visual discrimination deficits in adult rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37: 2382-2392.
- 48- Cheng JY, Bonventre JV, Malis CD: Calcium and ischemic injury. *N Engl. J. med* 1986, 14: 1670-1676.
- 49- Triggle DJ: Drugs affecting calcium regulation and actions. In Smith CM, Reynard A (Eds): *Textbook of Pharmacology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992; 435-478.
- 50- Greenberg DA: Calcium channels and calcium channel antagonists. *Ann Neurol*, 1987, 21: 317-330.
- 51- Wolfe LS: Eicosanoids : Prostaglandins, thromboxanes, leucotrienes and other derivatives of carbon. 20 unsaturated Fatty acids. *J Neurochem.* 1982; 28: 1-14.
- 52- Rehncrona S. Mela L. Sresjö BK: Recovery of brain mitochondrial function in the rat after complete and incomplete cerebral ischemia. *Stroke* 1979; 10: 437-446.
- 53- Wong MCW. Haley Jr EC: Calcium Antagonists. *Stroke Therapy Coming of Age. Stroke.* 1990; 21 (3): 494-501.
- 54- Nayler WG. Vasoprotective effects of calcium antagonists in experimental models of ischemia In: Epstein M. ed. *Calcium antagonists in clinical medicine*. Philadelphia: Hanley, 1992; 151-163.
- 55- Kayaalp SO, *Tıbbi farmakoloji*, 6. baskı, Ankara, Feryal Matbaacılık, 1992: 1180-1220.
- 56- Wesner DA. Calcium channel blockers. In: *The Medical Clinics of North America*, Philadelphia. W.B Saunders, 1988; 72:1, 83-115.

- 57- Miller RJ. How many types of calcium channels exist in neurones?
Trends Neurol Sci. 1985; 8: 45-47.
- 58- Turner TJ. Goldin SM. Calcium channels in rat brain synaptosomes:
Identification and pharmacological characterization. J. Neurosci 1985;
5: 841-9
- 59- Grotta JC. Clinical Aspects of the Uses of Calcium Antagonists in
Cerebrovascular Disease. Clin Neuro pharmacology 1991; 14:5:
373-90.
- 60- Choi DW. Glutamate neurotoxicity in cortical cell culture is calcium-
dependent. Neurosci Lett. 1985; 58: 293-7
- 61- Park CK, Nehls DG, Graham DI. Et al. The glutamate antagonist MK-
801 reduces focal ischemic brain damage in the rat. Ann Neurol 1988:
5: 841-9
- 62- Steinberg GK, Saleh J, Kunis D, Delapag R, Zarneger D. Protective
effect of N-methyl-D-aspartate antagonists after focal cerebral
ischemia in rabbits. Stroke 1989; 20: 1247-52.
- 63- Grotta JC, Picone CM, Ostrow PT, et al. CGS. 19755, a competitive
NMDA receptor antagonist, reduces calcium-calmodulin binding and
improves outcome after global cerebral ischemia. Ann Neurol 1990:
27: 612-9.
- 64- Simon R, Shiraishi K: N-methyl-D-aspartate antagonist reduces stroke
size and regional glucose metabolism Ann. Neurol 1990: 17: 606-11.
- 65- Dimemer NH, Johansen FF, Jorgensen MB: N-methyl-D-aspartate and
non-N-methyl-D-Aspartate antagonists in global cerebral ischemia.
Stroke 1990; 21: 39-42.
- 66- Morris AD, Meredith PA, Reid JL. Pharmacokinetics of Calcium
antagonist: Implications for therapy. In: Epstein M, ed. Calcium
antagonists in clinical medicine. Philadelphia, Hanley, 1992: 49-67.
- 67- Özüner Z, Temel ve Klinik Farmakoloji, 6. Baskı İstanbul, Barış
Kitabevi. 1995: 237-243.

- 68- Gelmers HJ, Calcium antagonists and the cerebral circulation. In: Epstein M, ed. Calcium antagonists in clinical medicine. Philadelphia, Hanley, 1992; 265-90.
- 69- Roy MR, Dempsey RJ, Meyer KL, et al: Effects of verapamil and diltiazem on acute stroke in cats. *J Neurosurg.* 1985; 63: 929-36.
- 70- Mohammed AA, Gotoh O, Graham DI, et al: Effect of pretreatment with calcium antagonist nimodipine on local cerebral blood flow and histopathology after middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol* 1985; 18:706-11.
- 71- Germano Im, Bartkowski HM, Cassel ME, et al: The Therapeutic value of nimodipine in experimental focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1987; 67: 81,87.
- 72- Wiernperger N, Gyax P, Hoffman A: Calcium antagonist py 108-086: Demonstration of its efficacy in various types of experimental brain ischemia. *Stroke* 1984; 15:679-85.
- 73- James IH, Savage IT: Nimodipine on cerebral blood flow and alertness in man. In Lechner H, Ladurner G eds: *Progressin Pathophysiology. Diagnosis and Therapy of Cerebrovascular Diseases.* Amsterdam, Exerpta Medica 1984; 142-148.
- 74- Gaab MR, Haubitz I, Brawanski A, et al: Acute effects of nimodipine on the cerebral blood flow and intracranial pressure. *Neurochirurgia* 28: 93, 1985.
- 75- Gelmers HJ: Effect of nimodipine (bayer 9736) on postischemic cerebrovascular reactivity, as revealed by measuring regional cerebral blood flow (rCBF). *Acta Neurochir.* 1984; 69: 232-239.
- 76- Hakim AM, Evans AC, Berger L, et al: The effect of nimodipine on the evolution of human cerebral infarction studied by PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1989; 9: 523-34.
- 77- Franz DN. Drugs for Parkinson's disease,, spasticity and acute muscle spasms. In Goodman and Gilman's (eds). *The*

- Pharmacological Basis at Therapeutis. Eight edition. New York. Pergamon Press, 1990; 480-2.
- 78- Demir Y, Demir N, Bakan E. Küfrevioğlu Ö.İ, Gündoğdu M; GLY Cation of Granüocyte and monocyte membrane proteins in the diabetic patient 1986. Doğa TRJ. med. SCI; 26: 1-4.
- 79- Beuge JA: Microsomal Lipid Peroxidation Methods in Enzymology 1978; 52: 302-310.
- 80- Lowry OH: Protein measurement with the folin phenol reagent J. Biol. Chem. 1951; 193: 265-75.
- 81- Rao NA, Fernandez MA: Retinal Lipid peroxidation in experimental uveitis. Arch. Ophthalmol f987; 105: 1712-1716.
- 82- Destro M, Gragoudas ES. Arterial occlusions. In Albert DM, Jakobiec FA eds Principles and Practice of Ophtalmology. Philadelphia. W.B. Saunders. Vol 2, Chap 53: 722-734.
- 83- Murphy, S.N and R.J. Miller. 1989, Regulation of Ca 2+ entry into striatal neurons by kainic acid. J. Pharmacol. Exp. Ther. 249, 184.
- 84- Mc Donald JW, Fix AS, Tizzano JP. Seizures and brain injury in neonatal rats induced by 1S,3R-ACPD a metabotropic glutamate receptor agonist. J Neurosci 1993 13: 4445-4455.
- 85- Haugh-Scheidt L, Malchow RP, Ripps H GABA transport and calcium dynamics in horizontal cells from the skate retina. J Physiol, 1985, 488:565-576.
- 86- Lei SZ, Zhang D, Abele AE, Lipton SA Blockade of NMDA receptor-mediated mobilization of intracelüler Ca 2+ prevents neurotoxicity. Brain Res, 1992; 598: 196-202.