

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

**DENEYSEL BEYİN İSKEMİSİNDE TACROLİMUS' UN
ENDOTELİN-1, MELATONİN VE HEAT SHOCK PROTEİN-70
SEVİYELERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Özlem GÜLER**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

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

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Yrd. Doç. Dr. Caner Feyzi DEMİR.

Yrd. Doç. Dr. Hakan OĞUZTÜRK

TEŞEKKÜR

Acil Tıp asistanlığım süresince eğitimimde ve tezimin yazım aŐamasında katkıları olan Anabilim Dalı BaŐkanımız Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, eğitimime katkıları bulunan Yrd. Doç. Dr. M. Nuri BOZDEMİR ve Dr. İsa KILIÇASLAN' a, tezimin deney aŐamasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet KAVAKLI' ya, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde katkıları olan Prof. Dr. Bilal ÜSTÜNDAĐ ve patolojik preparatların değerlendirilmesinde katkıları olan Doç. Dr. Ferda DAĐLI' ya,

Berber çalıŐtıđım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemŐire ve diğer hastane personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren, her ihtiyaç duyduğumda yanımda olan anneme,

Hiçbir zaman desteğini, yardımlarını ve sevgisini eksik etmeyen eŐime teŐekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

İnme endüstrileşmiş ülkelerde kanser ve kardiyovasküler hastalıklardan sonraki üçüncü önemli ölüm nedenidir. Nöroproteksiyon iskemik inmenin tedavisi için bir alternatif strateji olabilir ve enfarktın etrafındaki nöronal hücrelerde oluşan geri dönüşümsüz hasarı sınırlayabilir. İmmüsupresan olan Tacrolimus serebral iskemi modellerinde nöroprotektiftir, ancak nöroproteksiyonun altında yatan moleküler mekanizmalar bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı deneysel iskemik inmede Tacrolimus' un plazma endotelin-1, melatonin ve beyin Hsp-70 seviyelerine etkilerini araştırmaktır.

Herbiri yedi Wistar albino rat içeren 3 grup oluşturuldu. Anesteziyi takiben Grup 2 (sham) ve Grup 3' (çalışma) deki hayvanların her iki common carotid arterleri 10 dakika süresince anevrizma klipsleri ile kleplendi. Grup 1 (kontrol)' deki hayvanlara klemp uygulanmadı ve herhangi bir tedavi verilmedi. Grup 2' deki ratlara 1 ml salin ve grup 3' dekilere 1 mg/kg Tacrolimus intraperitoneal olarak verildi. Enjeksiyonlar iskemiden 1 saat önce ve iskemi sonrası 6, 24, 48 ve 72. saatlerde uygulandı. Tüm hayvanlar dördüncü günde dekapite edildi, plazmaları alındı ve beyin dokuları çıkarıldı. Plazma endotelin-1 ve melatonin seviyeleri ölçüldü. Beyin Hsp-70 immünboyanması ve nöron ölümü semikantitatif olarak skorlandı.

Plazma endotelin-1 seviyeleri grup 3' de grup 2 ve grup 1' den daha yüksekti, ancak grup 1 ve grup 2' de benzerdi. Grup 1' deki plazma melatonin seviyeleri grup 2 ve grup 3' den daha düşüktü. Grup 2' deki plazma melatonin seviyeleri grup 3' den daha yüksekti. Ortalama nöron ölümü grup 3' de grup 2' den daha düşüktü. Ortalama Hsp-70 immünboyanma yoğunluğu grup 2' de, grup 3 ve grup 1' den daha fazla idi. Grup 1' de ortalama Hsp-70 immünboyanma yoğunluğu grup 3' den daha düşüktü.

İskemik inmede Tacrolimus kullanılması plazma melatonin ve beyin Hsp-70 miktarını azaltır, plazma endotelin-1 miktarını artırır ve nöroprotektif etkilidir.

Anahtar Kelimeler: Endotelin-1, Heat Shock Proteini-70, melatonin, iskemik inme

ABSTRACT

EFFECTS OF TACROLIMUS ON ENDOTHELIN-1, MELATONIN AND HEAT SHOCK PROTEIN-70 LEVELS IN EXPERIMENTAL BRAIN ISCHEMIA

Stroke is the third major cause of death in the industrialized countries after cardiovascular disease and cancer. Neuroprotection may be an alternative strategy for the treatment of ischemic stroke and may limit the extent of irreversible damage that occurs to the neuronal cells surrounding the site of an infarction. Immunosuppressant Tacrolimus is neuroprotective in experimental models of cerebral ischemia, but the molecular mechanisms underlying this neuroprotection remain unknown. The aim of this study is to investigate the effects of Tacrolimus on plasma endothelin-1 and melatonin and brain Hsp-70 levels in experimental ischemic stroke

Three groups each one included seven Wistar albino rats were formed. Animals in group 2 (sham) and group 3 (study) were anesthetized and bilateral common carotid arteries were clamped with aneurysm clips for 10 minutes. Animals in group 1 (control) were not clamped and were not given any treatment. Rats in group 2 were received 1 ml saline and in group 3 were received 1 mg/kg Tacrolimus intraperitoneally. Injections were applied 1 hour before ischemia and at 6, 24, 48 and 72 th hours post ischemia. All the animals were decapitated on the 4th day and plasmas were obtained and brains were excised. Plasma endothelin-1 and melatonin levels were measured. Brain Hsp-70 immunostaining and neuron cell death were scored semicantitatively.

The plasma endothelin-1 levels in group 3 was higher than group 2 and group 1, but was similar in group 1 and group 2. In group 1 plasma melatonin levels was lesser than group 2 and group 3. In group 2 plasma melatonin levels was higher than group 3. The mean neuron death in group 3 was lesser than in group 2. The mean Hsp-70 immunostaining intensity in group 2 was greater than group 3 and group 1. In group 1 the mean Hsp-70 immunostaining intensity was lesser than group 3.

Tacrolimus administration in ischemic stroke reduces plasma melatonin and brain Hsp-70 levels and increases plasma endothelin-1 levels and has neuroprotective effect.

Key words: Endothelin-1, Heat Shock Protein-70, melatonin, ischemic stroke

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
DEKANLIK ONAYI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Epidemiyoloji	1
1.2. İnme Alt Tiplerinin Sınıflanması	2
1.3. İnmede Risk Faktörleri	2
1.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	2
1.3.1.1. Yaş	2
1.3.1.2. Cins	2
1.3.1.3. Irk	2
1.3.1.4. Genetik faktörler	4
1.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri	4
1.3.2.1. Hipertansiyon	4
1.3.2.2. Sigara	4
1.3.2.3. Diabetes Mellitus	4
1.3.2.4. Dislipidemi	5
1.3.2.5. Atrial fibrilasyon	5
1.3.2.6. Diğer Kardiyak Durumlar	5
1.3.2.7. Asemptomik Karotis Stenozu	6
1.3.2.8. Orak Hücre Hastalığı	6
1.3.2.9. Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi	6
1.3.2.10. Oral Kontraseptifler	6
1.3.2.11. Diyet ve Beslenme	6
1.3.2.12. Fiziksel Aktivite	7

1.3.2.13. Obezite	7
1.3.2.14. Migren	7
1.3.2.15. Alkol Kullanımı	7
1.3.2.16. İlaç kullanımı ve İlaç Bağımlılığı	7
1.3.2.17. Hiperhomosisteinemi	7
1.3.2.18. Hiperkoagülabilité	7
1.4. İnme Alt Tipleri ve Patofizyoloji	7
1.4.1. Hemorajik İnme	7
1.4.2. Subaraknoid Kanama	8
1.4.3. Serebral Venöz Tromboz	9
1.4.4. Spinal Kord İnmesi	9
1.4.5. İskemik İnme ve Geçici İskemik Atak	9
1.4.5.1. Glutamat aracılı eksitotoksite	10
1.4.5.2. Periiinfarkt depolarizasyon	11
1.4.5.3. Kalsiyum yüklenmesi	11
1.4.5.4. Oksidatif Stres	12
1.4.5.5. Nitrik oksit	12
1.4.5.6. Apoptozis	12
1.4.5.7. İskemik İnme ve Enflamasyon	13
1.4.5.8. İskemik İnmede Klinik	14
1.4.5.8.1. Karotis İnterna Tıkanması	14
1.4.5.8.2. Anterior Serebral Arter Tıkanması	14
1.4.5.8.3. Orta Serebral Arter Tıkanması	15
1.4.5.8.4. Posterior Serebral Arter Tıkanması	16
1.4.5.8.5. Laküner Enfarktlar	16
1.4.5.8.6. Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)	17
1.4.5.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları	18
1.4.5.8.8. Baziler arter oklüzyonu	19
1.4.5.8.9. Pontin Enfarkt	19
1.4.5.8.10. Thalamik Enfarkt	19
1.4.5.8.11. Mezensefalik enfarkt	20
1.4.5.9. İskemik İnmede Tanı	21

1.4.5.10. İskemik İnmede Tedavi	21
1.4.5.10.1. Tromboliz- Rekombinant tPA	21
1.4.5.10.2. Aspirin	21
1.4.5.10.3. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler	22
1.4.5.10.4. Beyin Ödemi ve Dekompresif Kraniektomi	22
1.4.4.10.5. Mekanik Trombektomi	22
1.4.4.11. İskemik İnme ve Nöroproteksiyon	22
1.5. Tacrolimus	23
1.6. Melatonin	25
1.7. Endotelin-1	25
1.8. Heat Shock Protein-70	26
2. GEREÇ VE YÖNTEM	27
2.1. Anestezi Tekniği	27
2.2. Cerrahi Teknik	27
2.3. Melatonin Seviyelerinin Tespiti	28
2.4. Endotelin-1 Seviyelerinin Tespiti	28
2.5. Hematoksilen Eozin İle Nöron Kaybının Şiddetinin Belirlenmesi	28
2.6. HSP-70 İmmünohistokimyasal Boyanma Miktarının Tespiti	28
2.7. İstatistiksel Analiz	28
3. BULGULAR	30
3.1. Hematoksilen Eosin İle Boyanma (İskemi Derecelendirilmesi)	30
3.2. Hsp-70 İmmünohistokimyasal Boyanması	31
3.3. Plazma Endotelin-1 Seviyeleri	32
3.4. Plazma Melatonin Seviyeleri	33
4. TARTIŞMA	37
5. KAYNAKLAR	42
6. ÖZGEÇMİŞ	56

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. İnme alt tipleri	3
Tablo 2. Gruplardaki hematoksilen eosin ile boyanma (iskemi derecelendirilmesi) minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri.	30
Tablo 3. Gruplardaki Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmalarının minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri.	31
Tablo 4. Gruplardaki plazma endotelin-1 seviyelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri (pikogram/ml).	32
Tablo 5. Gruplardaki plazma melatonin seviyelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri (pikogram/ml).	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tacrolimus'un kimyasal formülü.	23
Şekil 2. Gruplardaki hematoksilen eozin boyanma şiddeti değerlerinin güven aralığı grafiği	30
Şekil 3. Gruplardaki Hsp-70 immünohistokimyasal boyanma şiddeti değerlerinin güven aralığı grafiği.	31
Şekil 4. Gruplardaki plazma endotelin-1 seviyelerinin güven aralığı grafiği.	32
Şekil 5. Gruplardaki plazma melatonin seviyelerinin güven aralığı grafiği.	33
Şekil 6. Kontrol grubundaki bir denekte hipokampüs bölgesinde herhangi bir nöron ölümünün olmadığı hematoksilen eozin boyanması.	34
Şekil 7. Sham grubundaki bir denekte hipokampüs bölgesinde 2. derece nöron ölümünün olduğu hematoksilen eozin boyanması.	34
Şekil 8. Çalışma grubundaki bir denekte hipokampüs bölgesinde 1. derece nöron ölümünün olduğu hematoksilen eozin boyanması.	35
Şekil 9. Kontrol grubundaki bir denekte hipokampüs bölgesinde 1. derece Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmasının olduğu bir preparat.	35
Şekil 10. Sham grubundaki bir denekte hipokampüs bölgesinde 3. derece Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmasının olduğu bir preparat.	36
Şekil 11. Çalışma grubundaki bir denekte hipokampüs bölgesinde 1. derece Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmasının olduğu bir preparat.	36

KISALTMALAR LİSTESİ

AİSA	: Anterior inferior serebellar arter
aPTT	: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı
ASA	: Anterior serebral arter
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ET	: Endotelin
FK506	: Tacrolimus
FKBP	: FK506 bağlayıcı protein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
Hsp-70	: Heat shock proteini-70
ICA	: İnternal karotid arter
IGF	: İnsülün like growth faktör
IL	: İnterlökin
NFκB	: Nucleer faktör kappa B
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
PSA	: Posterior serebral arter
SAK	: Subaraknoid kanama
SSA	: Süperior serebellar arter
TGF	: Transforming growth faktör
TNF	: Tümör nekrosis faktör
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü

1. GİRİŞ

İnme; beyini besleyen damarların çeşitli patolojik süreçler nedeniyle tıkanması, daralması veya damarın yırtılarak kanın damar dışına çıkması sonucunda ortaya çıkan klinik tablolara denir. İnme ani olarak gelişir ve serebral işlevlerin fokal veya global bozukluğuna neden olabilir (1).

İnme ölüm ve özürlülüğe neden olan önemli bir sağlık sorunudur. İnme iskemik kalp hastalıkları ve kanserden sonraki en önemli üçüncü ölüm nedenidir (2). Dünya Sağlık örgütü verilerine göre inme tüm dünyadaki ölümlerin %9.7'sinden sorumludur ve her yıl yaklaşık 5.7 milyon kişinin ölümüne neden olmaktadır (3). Bir çalışmada ilk inme atağı geçiren insanların sayısının 2015 yılında 18 milyon, 2030 yılında 23 milyon olacağını tahmin etmektedir. Aynı çalışmada inme nedenli ölüm sayısının 2015 yılında 6.5 milyon, 2030 yılında 7.8 milyon olacağı tahmin edilmiştir (4).

Dünya genelinde inme, tüm sağlık harcamalarının %2-4'ünü, gelişmiş ülkelerde ise %4'ünden fazlasını tüketmektedir (5). İnme aynı zamanda erişkinlerde epilepsinin en yaygın ve demansın ikinci en sık sebebi iken depresyonun da yaygın bir nedenidir (6).

İnme ile ilgili risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez sebepler olarak iki gruba ayrılır. Tedavi ve yönetimdeki tüm gelişmelere rağmen inme, günümüzde hala önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Hastaların dörtte biri bir ay, üçte biri 6 ay yarısı da ilk yıl içinde ölmektedir (7).

Tacrolimus (FK506) çok güçlü bir immünsupresif ajandır. Ratlardaki iskemik inme modelinde Tacrolimus'un beyinde nöroprotektif etkinliğinin olduğu gösterilmiştir (8). Ancak nöroprotektif etkinliğinin altındaki mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamızın amacı ratlarda yapılan iskemik inme modelinde intraperitoneal olarak uygulanan Tacrolimus'un beyindeki heat shock proteini-70 (Hsp-70), serum endotelin-1 (ET-1) ve melatonin seviyelerine etkisini incelemektir.

1.1. Epidemiyoloji

Yaş standardizasyonunun yapıldığı çalışmalarda 55 yaş ve üzerindeki insanlardaki toplam inme insidansının %0.42-0.65 arasında olduğu bulunmuştur (Bunun %67-81'si iskemik inme, %7-20'si primer intraserebral hemoraji, %1-7'si

subaraknoid hemoraji (SAK), %2-15'i sınıflanmamış tip). Yine yaş standardizasyonun yapıldığı çalışmalarda 65 yaş üzeri kişilerdeki inme prevalansı %4.61-7.33 arasında bulunmuştur (9). Erkek ve kadın popülasyonda bu değerler farklılık göstermektedir. Erkeklerde kadınlara göre inme insidansı %33, prevalansı ise %41 daha yüksek olarak bulunmuştur (10).

Erkeklerde ortalama inme yaşı 68.6 iken kadınlarda ortalama inme yaşı 72,9 olarak bulunmuştur. Bu, kadınların ilk inme ataklarını erkeklerden ortalama 4.3 yıl sonra geçirdiklerini göstermektedir (10). İlk bir ay içindeki inme sonrası fatalite hızı tüm inme tipleri için %23'dür (İntraserebral hemoraji için %42, SAK için %32, iskemik inme için %16) (9). Erkeklerde fatalite oranı %19.7, kadınlarda fatalite oranı %24.7 olarak tespit edilmiştir. Böylece fatalitenin kadınlarda 1.25 kat daha fazla olduğu söylenebilir (10).

1.2. İnme Alt Tiplerinin Sınıflanması

İnme her biri özgün klinik görünümleri olan heterojen bir hastalıktır. Günlük hayatta hastanın karakterini ve tedavi yönetimini tespit etmek, epidemiyolojik ve genetik çalışmalar gibi amaçlarla inme sınıflandırılmıştır. Günümüze kadar birçok inme alt tipi tariflenmiştir. Etiyopatogenez temel alındığında inme tabloda gösterildiği biçimde sınıflandırılabilir (11).

1.3. İnmede Risk Faktörleri

1.3.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

1.3.1.1. Yaş

İnme yaşlılık hastalığı olarak bilinmektedir. Ancak günümüzde pediatrik inme insidansı da giderek artmaktadır (12). İskemik inme ve intraserebral hemoraji riski 55 yaşından sonra takip eden her dekatta iki kat artmaktadır (9).

1.3.1.2. Cins

İnme erkeklerde kadınlardan daha sık olarak görülmektedir. Ancak kadınlarda inme daha ciddi seyretmektedir (10). Genç kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve gebelik inme insidansının artmasına neden olmaktadır (13).

1.3.1.3. Irk

Zencilerde, Hispanik/Latin Amerikalılarda tüm inme tiplerinin insidansı ve mortalite oranları beyazlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olarak tespit edilmiştir (14).

Tablo 1. İnme alt tipleri

1. İskemik

- 1.1. Aterotrombotik
 - 1.1.1. Ekstrakranial
 - 1.1.2. İntrakranial
- 1.2. Küçük damar hastalığı
- 1.3. Kardiak emboli
- 1.4. Diğer nedenler
 - 1.4.1. Disseksiyon
 - 1.4.2. Nadir veya herediter, büyük veya orta büyüklükte arter hastalığı (örn: moya moya hastalığı, fibromusküler displazi).
 - 1.4.3. Nadir veya herediter küçük damar hastalığı
 - 1.4.4. Koagülopati
 - 1.4.5. Arteriopati ile birlikte metabolik hastalık
 - 1.4.6. Vaskülit
 - 1.4.7. Diğer nadir nedenler
- 1.5. Eşlik eden nedeni
- 1.6. Bilinmeyen nedeni
- 1.7. Sınıflandırılmayan nedeni

2. Hemorajik

- 2.1. Hipertansiyon ilişkili küçük damar hastalığı (hemorajik tip)
- 2.2. Serebral amiloid anjiyopati
 - 2.2.1. Sporadik
 - 2.2.2. Herediter
- 2.3. Kanama diatezi
 - 2.3.1. Pıhtılaşmayı azaltan ilaçlar
 - 2.3.2. Diğer hemostatik veya hematolojik bozukluklar
- 2.4. Vasküler malformasyon
 - 2.4.1. Arterio-venöz malformasyon
 - 2.4.2. Dural fistül
 - 2.4.3. Rüptüre anevrizma
 - 2.4.4. Kavernoma
 - 2.4.4.1. Sporadik
 - 2.4.4.2. Ailesel
- 2.5. Diğer nedenler
 - 2.5.1. Tümör ilişkili
 - 2.5.2. Toksik (örn:sempatomimetik ilaçlar, kokain)
 - 2.5.3. Travma
 - 2.5.4. Arteritler, anjiitler, endokarditler (rüptüre mikotik anevrizma), enfeksiyonlar
- 2.6. Eşlik eden nedeni
- 2.7. Bilinmeyen nedeni
- 2.8. Sınıflandırılmayan nedeni

3. Subaraknoid Kanama

- 3.1. Anevrizma ile
- 3.2. Diseksiyon ile
- 3.3. Travmatik
- 3.4. Neoplastik (melanoma)
- 3.5. Bilinmeyen nedeni

4. Serebral Venöz Tromboz

5. Spinal Kord İnmesi

- 5.1. İskemik
 - 5.2. Hemorajik
 - 5.2.1. Arterio-venöz malformasyonla ilişkili
 - 5.2.2. Koagülopati ile ilişkili
-

1.3.1.4. Genetik faktörler

Pozitif aile hikayesi olanlarda inme oranı %30'lara kadar yükselmektedir. İnmede monozigot ikizlerde dizigot ikizlere göre odds oranı 1.65 kat daha yüksektir. Aile hikayesi olanlarda inme riskinin artışı birçok faktörle ilişkili olabilir:

- 1-İnme risk faktörlerinin genetik olarak aktarılması
- 2-Bu risk faktörlerine duyarlılığın genetik olarak aktarılması
- 3-Kültürel, çevresel ortamın ve hayat tarzı gibi faktörlerin paylaşılması
- 4-Genetik ve çevresel faktörlerin paylaşılması (15).

1.3.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

1.3.2.1. Hipertansiyon

İnme ile kan basıncı arasındaki ilişki güçlü, sürekli, tutarlı, dereceli, bağımsız, öngörülebilir ve etiyolojik olarak anlamlıdır. Hipertansiyon inme için en önemli ve en iyi belgelenmiş ve değiştirilebilir risk faktörüdür. Hipertansiyonun tedavisi iskemik ve hemorajik inmenin önlenmesinde en etkili stratejidir (16). Bir meta-analiz çalışmada antihipertansif tedavi ile inme insidansının %32 azaltılabileceği bildirilmiştir (17). Bu nedenle inme ve diğer kardiyovasküler olaylardan korunmak için sistolik kan basıncı <140 mm Hg, diyastolik kan basıncı <90 mm Hg altında tutulmalıdır. Diabet ve renal hastalıklarda hedef kan basıncı 130/80 mm Hg'nın altında tutulmalıdır (16).

1.3.2.2. Sigara

Sigara içilmesi inme için bağımsız bir risk faktörüdür ve inme insidansını %50 oranında artırır. Diğer risk faktörleri düzenlendiğinde sigara içiminin iskemik inme insidansını 2 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Sigara içiminin kadın ve erkeklerde içilen sigara miktarı ile bağımlı olarak hemorajik inme insidansını arttırdığı tespit edilmiştir. Sigara içilmesi subaraknoid kanama riskini 2-4 kat arttırmaktadır (18-22).

1.3.2.3. Diabetes Mellitus

Diabetli hastalar ateroskleroza daha duyarlıdırlar ve hipertansiyon ve anormal kan lipit profili gibi ateroskleroz risk faktörlerine sahiptirler. Diabetli hastalar diyabetik olmayan kişilere göre 2.9 kat daha yüksek inme riski taşırlar (23). Yapılan çalışmalarda diabetiklerde iskemik inme insidansı her yaş grubu için diabetik olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Beyazlarda risk 65, siyahlarda 55 yaşından daha önce göze çarpmaktadır. 45-54 yaş grubundaki beyaz diabetik

hastalarda diabetik olmayanlara göre relatif (bağlı) risk 5.3 olarak bulunmuştur. Afrikalı Amerikalılarda en yüksek risk 35-44 yaşlarında ve 9.9 olarak bulunmuştur. Diabetik hastalarda intraserebral hemoraji riski normal popülasyona göre kısmen artmış (atfedilen risk 1.27-1.65) olarak tespit edilmiştir (24). Ancak diabetik hastalarda subaraknoid kanama için benzer bir risk artışı tespit edilmemiştir (22).

1.3.2.4. Dislipidemi

Çalışmaların birçoğu yüksek kolesterol seviyeleri ile iskemik inme riskinde artış tespit etmişlerdir. Ancak çalışmaların çoğunluğu düşük kolesterol seviyeleri ile intraserebral hemoraji riskinde artış tespit etmişlerdir. Yine düşük dansiteli lipoprotein seviyelerinin azlığı intraparenkimal hemoraji nedenli ölümlerde artışla ilişkili bulunmuştur (25, 26). Hiperkolesterolemi ile subaraknoid kanama arasındaki ilişki net olarak ortaya konulamasa da vaka kontrol çalışmaları hiperkolesteroleminin subaraknoid kanama riskini azalttığı tespit etmiştir (22). Çalışmalar yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol seviyeleri ile inme arasında ters ilişki tespit etmişlerdir. Her 10mg/dL HDL kolesterol artışının inme riskinde %11-15 azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Plazma trigliserid seviyeleri ile iskemik inme riski arasında tutarlı sonuç bulunamamıştır (27, 28).

1.3.2.5. Atrial fibrilasyon

Atrial fibrilasyon (AF) iskemik inmede sık görülen, önemli, önlenebilir ve bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyak valvüler kalp hastalığının yokluğunda bile atrial fibrilasyon iskemik inme insidansını 4-5 kat arttırmaktadır. Paroksizmal atrial fibrilasyon kronik AF ile benzer biçimde inme riskini arttırmaktadır. Atrial fibrilasyon aynı zamanda mortalitede artmaya neden olan bağımsız bir risk faktörüdür. Atrial fibrilasyon çoğu hastada inmeden önce teşhis edilse de bazı hastalarda önceki tanı olmadan inme gerçekleşebilir. Teröpatik ritim kontrolü ve kardiyoversiyon inme riskini azaltmamaktadır. Antikoagülan tedavi inme riskini önlemede yüksek, mortalite riskini azaltmada orta derece etkilidir (29-32).

1.3.2.6. Diğer Kardiyak Durumlar

İnme riskini azaltmak için kardiyak kaynaklı embolilerin bertaraf edilmesi önemlidir. İskemik inmelerin yaklaşık %20'si kardiyak emboli nedenlidir. İnme riskinde artışla seyreden kardiyak durumlar atrial aritmiler (atrial fibrilasyon/flutter, hasta sinüs sendromu gibi), sol atrial tümör, primer kardiyak tümörler, vejetasyonlar,

prostatik kalp kapakları, dilate kardiyomyopati, koroner arter hastalığı, valvüler kalp hastalığı ve endokardittir (33, 34). İnme kardiyak katater yapılan, pacemaker implante edilen ve koroner by-pass cerrahisi geçiren hastalarda da görülebilir. Hastalarda inme insidansının artması prosedürlerin doğası gereği olsa da risk prosedürlerin süresi ile de bağlantılıdır. İnme insidansı sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters ilişkilidir. Akut koroner sendromlu hastalar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters ilişkili olarak artmış inme riski taşırlar. Bunun yanında sol ventrikülde mural trombus tespit edilmesi hastalara inme için ek risk yükler (35).

1.3.2.7. Asemptomik Karotis Stenozi

Önemli ölçüde karotis arteri darlığı (%60-90) olan fakat nörolojik semptomu bulunmayan asemptomatik hastalarda uzun dönem iskemik inme riski artar. Bu risk özellikle ipsilateral karotis bölgesinde belirgindir. Asemptomatik hastalarda profilaktik endarterektomi inme riskini azaltmaktadır (36).

1.3.2.8. Orak Hücre Hastalığı

İskemik veya hemorajik inme 45 yaşına kadar orak hücre hastalığı bulunan hastaların yaklaşık dörtte birini etkiler. İnme insidansı 2-5 yaş arasında pik yapar. Bu hastalarda kronik fakat sessiz serebral enfarktler da üst üste gelerek hastaların entelektüel performanslarını etkiler (37).

1.3.2.9. Postmenapozal Hormon Replasman Tedavisi

Postmenapozal hormon tedavisi ilk inme atağı riskini azaltmada etkisizdir. Postmenapozal hormon tedavisi vasküler hastalığı tespit edilen hastalarda tekrarlayıcı inme ve ölüm riskini azaltmada etkisizdir (38).

1.3.2.10. Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptif kullanımı ile inme riskindeki artış düşüktür. Yaşlı, sigara içen, hipertansif, diabetli, obez, hiperkolesterolemili, protrombik mutasyonları olan kadınlarda risk artabilir (39).

1.3.2.11. Diyet ve Beslenme

Epidemiyolojik ve randomize çalışmalar sodyum tüketiminin azaltılmasının, potasyum tüketiminin artırılmasının inme riskini düşüreceğini tespit etmiştir. İnmeden korunma için meyve ve sebze tüketiminin artırılması da tavsiye edilmektedir (40). Omega 3 yağ asidi, folik asit, B vitamini tüketimi ile ilgili bilgiler tutarsızken, antioksidanlar önerilmemektedir (6).

1.3.2.12. Fiziksel Aktivite

İnmeden korunma için fiziksel aktivitede artış önerilmektedir (41).

1.3.2.13. Obezite

Vücuttaki yağ miktarının artması inme riskini arttırmaktadır. İnmede mortalite oranı vücut kitle indeksinin 25'den büyük olduğu durumlarda ilerleyici, doğrudan ve vücut kitle indeksi ile ilişkili olarak artmaktadır (42).

1.3.2.14. Migren

Migren (özellikle aura ile birlikte olan) serebrovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Migrenlilerde bağlı risk iki kattır ve kadın cinsiyet, sigara içilmesi, eski preparat oral kontraseptif kullanılması birliktelikleri ile artar (43).

1.3.2.15. Alkol Kullanımı

Kanıtlar düşük-orta miktarda alkol alınmasının inme insidansını azalttığını düşündürmektedir. Yüksek miktarda alkol tüketimi tavsiye edilmemektedir (44).

1.3.2.16. İlaç kullanımı ve İlaç Bağımlılığı

Kokain, amfetamin, eroin inme riskini artırır. Bu ilaçlar akut ve ciddi biçimde kan basıncını arttırmaları, serebral vazospazma ve embolizasyona (enfektif endokardit) neden olurlar. Kan viskozitesini, platelet agregasyonunu arttıran ve intrakranial hemoraji ile sonuçlanabilen hemostatik ve hematolojik anormalliklere sebep olurlar (45).

1.3.2.17. Hiperhomosisteinemi

Hiperhomosisteinemi artmış inme riski ile ilişkilidir. Ancak B kompleks vitaminleri ile homosistein düşürücü tedavileri arasındaki ilişki tutarsızdır (6).

1.3.2.18. Hiperkoagülabilité

İskemik inmeli genç kadınlarda daha yüksek oranda antifosfolipit antikorları bulunmuştur. Antifosfolipit antikorları her iki cinste de yaşla birlikte artar. Vaka kontrol çalışmalarının çoğunluğu diğer herediter hiperkoagülasyon durumları ile inme arasında ilişki tespit edememişlerdir (46).

1.4. İnme Alt Tipleri ve Patofizyoloji

1.4.1. Hemorajik İnme

Travmatik olmayan intraserebral hemoraji beyindeki damarların yırtılması neticesi ortaya çıkar. İnraserebral hemoraji yıllık 2 milyon kişiyi etkiler ve bu rakam

inmelerin yaklaşık %10-15'ine karşılık gelir (47). Hemorajik inme insidansı yaşlı nüfusun artması ile birlikte giderek artmaktadır. Bunun yanında kan basıncının uygun olmayan kontrolü, artan antikoagülan, trombolitik ve antiplatelet ajanlarının kullanımı da etkilidir (48). İntraserebral hemoraji çoğunlukla serebral lobları, bazal ganglionları, talamusu ve beyin sapını etkiler (47). Hematomu çevreleyen bölgeler ödem, apopitoz, nekroz ve enflamatuar hücrelerle karakterizedir. Hematom nöron ve glial hücrelerin mekanik olarak bozulmasına neden olur. Mekanik bozukluk oligemiye (iskemi), nörotransmitter salınımına, mitokondrial disfonksiyona ve membran depolarizasyonuna neden olur. Mitokondrial bozukluğun ciddiyetine göre hasar geçici metabolik baskılanmadan hücre şişmesine ve nekroza kadar değişebilir (49). Hasara neden olan diğer bir mekanizma da uyarılmış mikrogliya hücrelerinin aktifleştirdiği koagülasyon kaskadı ve hemoglobin yıkım ürünleridir. Aktive olmuş mikrogliya hücreleri kan beyin bariyerini yıkan, vazojenik ödeme ve nöronlar ile glia hücrelerinde apopitoza neden olan ürünler salarlar (50). Hemostaz lokal hemostatik yolların aktifleştirilmesi ve mekanik tamponadın etkisiyle başlatılır. Ancak hastaların %35'inde klinik olarak göze çarpan hematom genişlemesi izlenir. Reperfüzyon fazı 2-14 gün arasında gerçekleşebilir. Normalizasyon fazı yaşayabilen dokularda serebral kan akımının tekrar temin edilmesi ile 14. günden sonra gerçekleşmeye başlar (51).

1.4.2. Subaraknoid Kanama

Subaraknoid kanama subaraknoid boşluğa kan geçişidir. Travmatik olmayan SAK'lı hastaların %80'inde neden sakküler anevrizmanın yırtılmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık SAK insidansı 1/10000 civarındadır. Yaşla birlikte SAK insidansı artar ve 40-60 yaş arasındaki insanlar en yüksek risk altındadırlar. Genetik hastalıklarla bağlantısı olsa da SAK'lı hastaların %54'ünde hipertansiyon ve sigara içimi bildirilmiştir. Subaraknoid kanamada mortalite oranı yüksektir ve hastaların %50'si 6 ay içinde ölmektedir (22). Subaraknoid kanama ortaya çıktığında akut iskemiye ve nörolojik hasara sebep olan perfüzyon bozukluğu ve beyin omurilik sıvısı azalması görülür. Mitokondrial enerji üretiminin azalmasının ardından anaerobik glikoliz başlar ve Adenozin Tri-Fosfat (ATP) miktarı düşer. Ortamda serbest radikaller ve Ca^{+2} artar. Ortamdaki Ca^{+2} artışı glutamat, protein kinaz C, siklooksijenaz-2, lipazların üretimini arttırır. Tüm bu olayların neticesinde

nöronlarda DNA hasarı olur, nöronları çevreleyen ortam nörotoksik özelliğe döner (52).

1.4.3. Serebral Venöz Tromboz

Serebral venöz tromboz tüm inmelerin %0.5'ine karşılık gelir. Genetik ve kazanılmış protrombotik nedenler, kanser, hematolojik hastalıklar, vaskülitler, sistemik enflamatuar bozukluklar, gebelik, enfeksiyonlar, cerrahi, juguler ven kateterinin varlığı, oral kontraseptif kullanımı, beyin tümörleri, arteriovenöz malformasyonlar, kafa travması, santral sinir sistemi enfeksiyonları serebral venöz tromboz için risk faktörleridir (53). Serebral venöz trombozlu hastalar başağrısı, fokal bozukluk, nöbet, bilinç değişikliği gibi klinik bulgular gösterirler. Serebral venöz trombozlu hastaların prognozu nispeten iyidir ve ölüm oranı %5-30 arasında değişir. Hastaların çoğu tamamen iyileşir. Az bir kısmında hafif fonksiyonel veya kognitif hasar kalır (54).

1.4.4. Spinal Kord İnmesi

Spinal kord inmesi serebral enfarkta göre daha az sıklıkta görülür. Spinal kord inmesi için diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, epizodik hipotansiyon, spinal kordun dejeneratif hastalıkları gibi etyolojik faktörler belirtilmiştir Tüm inmelerin %1-2'sini içerdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte sonuçları daha yıkıcıdır (55). Spinal kord enfarktının tipik klinik bulguları ani başlangıçlı parapleji, lezyon seviyesinin altında duyu kaybı, disotonomi ve üriner retansiyon, konstipasyon, erektil disfonksiyon gibi pelvik disfonksiyonlardır. Spinal kord inmelerinin çoğunluğu torasik ve torakolomber seviyede yerleşmiştir (56).

1.4.5. İskemik İnme ve Geçici İskemik Atak

İnmelerin %80'i iskemiktir (57). İskemik serebral olaylar 24 saatten kısa sürerse geçici iskemik atak olarak isimlendirilir. Bu hastaların en az %25'inde MR incelemelerinde kalıcı doku hasarı tespit edilmektedir (58). İskemik inme emboli, trombus veya sistemik hipoperfüzyon nedeni olabilir. Embolik nedenler iskemik inmenin %45'ini oluşturur. Emboli AF, patent foramen ovale veya düşük ejeksiyon fraksiyonu kaynaklı olabilir. Trombus %30'unu teşkil eder ve daralmış arterlerde veya plaklarda oluşturulabilir. Geriye kalan %25'lik kısım sistemik hipoperfüzyon, hiperkoagülasyon durumları ve bilinmeyen nedenlere atfedilir (59). Diğer inme tiplerinde olduğu gibi iskemik inme insidansı da yaşla birlikte artmaktadır. Serebral

damarlarda yaşla birlikte olan değişiklikler serebrovasküler rezervi azaltmakta ve beynin vasküler yetmezlikte ve iskemik durumlardaki hasara olan duyarlılığını arttırmaktadır (60).

Akut vasküler oklüzyon beynin etkilenen bölgesine oksijen ve glukoz akımını sınırlayarak akut iskemik atakta esas rolü oynar. Geride kalan akım tıkanıklığın derecesine ve kollateral akımın varlığına bağlıdır. Beyin enerji depolayamaz bu nedenle metabolik gereksinimleri için sürekli bir kan akımına ihtiyaç duyar (61). Fizyolojik durumlarda beynin normal kan akımı 50-60 mL/100 gr/ dak.dır. Serebral iskemide kan akımının azalması ile merkezde (iskemik çekirdek) maksimum hasar olur ve periferde doğru dalga dalga hasar genişler. Serebral kan akımı <7mL/100 g/dak olduğu zaman hücresel hasar geri dönüşümsüz olur. İskemik çekirdeği çevreleyen orta şiddette iskemik olan bu bölgede kan akımı 7-17 mL/100g/dak arasında değişir ve metabolik olarak aktif, elektriksel olarak sessiz bu bölge iskemik penumbra olarak adlandırılır (62). Hasarın oluşmasında iskeminin süresi önemli bir belirleyici olsa da hasarın yayılmasında reperfüzyonun kayda değer rolü vardır. Fizyolojik koşullarda bilgi işlemede görevli hücre-hücre ve hücre içi iletim mekanizması iskemik koşullarda zararlı bile olabilmektedir. Bu nedenle tedavi yaklaşımları fonksiyonel olarak bozulmuş ancak yaşayan ve potansiyel olarak kurtarılabilir bu bölgeleri korumaya yönelik de olmalıdır (nöroproteksiyon) (63).

Serebral iskemide klinik olarak birbiri ile ilişkili birtakım hemodinamik, biyokimyasal, nörofizyolojik değişiklikler izlenir. Kan akımının sınırlanması ile öncelikle fonksiyonel nöronal aktivite sınırlanır. İskemi ilerledikçe hücresel bütünlüğü sağlamak için metabolik aktivite de baskılanır (64).

1.4.5.1. Glutamat aracılı eksitotoksite

Glutamat memeli beynindeki esas eksitator (uyarımı artırıcı) ve hücrelerarası iletişimde anahtar nörotransmitterdir. Normal şartlarda glutamatın intrasellüler konsantrasyonu, ekstrasellüler konsantrasyonundan çok daha yüksektir. İskemide ATP azalması nedeniyle oluşan nöronal membran depolarizasyonu glutamatın ekstrasellüler konsantrasyonunun artmasına yol açar. Ekstrasellüler glutamat artışı N-metil D-aspartat (NMDA) ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna yol açar. Eksitotoksiteden esas sorumlu olan NMDA reseptör aktivasyonudur. Normalde magnezyum ile bloke durumda olan voltaja bağımlı NMDA reseptör kanalı iskemik

dokuda açılarak nöron içine Na^+ , Cl^- ve suyun girmesine neden olur ve hücrede şişme meydana gelir. NMDA reseptör aktivasyonunun uzun sürmesi durumunda ise nöron içine Ca^{++} girerek Ca^{++} bağımlı enzimlerin aktive olmasına ve gecikmiş hücre ölümüne neden olur (65). Glutamat toksisitesinin iskemik penumbranın infarkta dönüşmesinde rolü olduğu gösterilmiştir. İskemi ile tetiklenen depolarizasyon NMDA reseptör aktivasyonu için uygun ortam hazırlarken, hücre ve doku asiditesi ise bu reseptörlerin aşırı aktivasyonunu inhibe eder. Glutamat artışı ile astrosit fonksiyonlarında belirgin bozulma izlenir (65, 66).

1.4.5.2. Periinfarkt depolarizasyon

Beyinde enfarkt sonrasında penumbra çekirdeğinden spontan olarak post enfarkt depolarizasyon dalgaları yayılır. Bu dalgaların enerji azalması sonucu glutamat, K^+ , Ca^{++} salınması nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Bu depolarizasyon dalgaları enerji ihtiyacını karşılamada güçlük çeken penumbra daha fazla enerji açığına yol açar ve her depolarizasyonda iskemik çekirdek büyür (67).

1.4.5.3. Kalsiyum yüklenmesi

Kalsiyum iyonları enzim fonksiyonu, hücre büyümesi ve farklılaşması gibi birçok hücrel işlemde düzenleyici görev alır. Bunların yanısıra Ca^{++} sinir sisteminde nörotransmitter salınması ve düzenlenmesi, hücrel ve sinaptik uyarımın ayarlanmasında görev alır. Normal beyin dokusunda ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundan 104-105 kat daha yüksektir. Ekstrasellüler kalsiyum nöronlara voltaj veya transmitter aracılı iyon kanalları veya Ca^{++} 'a geçirgen iyon değiştirici kanallar ile taşınır ve bu kanallar enerjiye bağımlı olarak düzenlenir (65). İskemik beyinde oluşan ATP kaybı ile intrasellüler alanda hızlı bir kalsiyum artışı olur. Kalsiyumun artışı nöronal dejenerasyona neden olan birçok patobiyokimyasal olayı düzenler. Bunlardan bazıları proteaz, lipaz ve endonükleazların aktivasyonu ve bunları takiben hücre membranı, sitoskeleton ve deoksiribonükleik asidin (DNA) yıkılmasıdır. Kalsiyumun NMDA reseptörlerinden içeri geçmesi nitrik oksit (NO) sentetazı aktive ederek NO üretimini artırır. NO salınması süperoksit, peroksinitrit, hidroksil serbest radikallerinin oluşmasına neden olur. Bu serbest radikaller hücre zarında ani fonksiyon bozukluğuna ve takiben nekroza neden olurlar (68).

1.4.5.4. Oksidatif Stres

Serebral iskemi ve reperfüzyon serbest radikallerin oluşumuna neden olan oksidatif stresten sorumludur. Beyin yüksek lipit içeriği ile serbest radikal aracılı hasara duyarlıdır. Oksidatif stres süresince serbest radikallerin aşırı üretilmesi hücrel antioksidan enzimlerin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz) ve enzimatik olmayan antioksidanların (vitamin E, vitamin C ve glutatyon) kurtarıcı kapasitesini aşar. Bu durum hücrel proteinlerin, DNA ve lipitlerin ciddi ve hızlı hasarı ile sonuçlanır (69).

1.4.5.5. Nitrik oksit

Nitrik oksit hücrel mikroçevredeki konsantrasyona bağlı olarak beyin ve spinal kord da dahil birçok organda hem fizyolojik, hem de patolojik görevler görür. Nitrik oksit vazodilatör ve hücre içi sinyal iletiminde etkili bir moleküldür. Kan basıncı ve vasküler tonus düzenlenmesi, trombosit adezyon ve agregasyonunun inhibe edilmesi, permeabilite ve sinaptik transmisyon gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonları mevcuttur (70, 71).

Yüksek miktarlarda NO salınması inme, demiyelinizasyon, nörodejeneratif hastalıklarda rol oynar. Serebral iskeminin ilk saatlerinde fizyolojik sınırlarda NO salınımı kan akımını artırarak enfarkt alanını sınırlar. Yüksek oranda NO salınımı ise mitokondriyal solunumu inhibe eder, glikolizi baskılar ve hücre içi glutatyon düzeyini azaltarak sitotoksositeye neden olur, DNA sentezini ve yapısını bozar (71).

1.4.5.6. Apoptozis

Apoptoz yavaş gelişen, genetik kontrol altında oluşan programlanmış hücre ölümüdür. Yeni kanıtlar fokal ve yaygın beyin iskemisi sonrası ortaya çıkan apoptozisin proteinlerin sentezi ile yürüyen aktif bir olay olduğunu düşündürmektedir. Serebral iskemi ile oluşan apoptozis serbest radikallerin ve tümör nekrosis faktörünün üretimi, büyüme faktörlerinin ve nörotrofinlerin eksikliği, DNA hasarı ve p53 indüklenmesi, mitokondriyal hasar süresince sitokrom c salınması gibi birtakım ölüm sinyallerinin üretimi ile tetiklenir. Apoptozisin indüklenmesi DNA hasarı ve hücre içi yapıların bozulması ile sonuçlanır (72).

1.4.5.7. İskemik İnme ve Enflamasyon

Araştırmalar enflamatuvar mekanizmaların inme patogenezi ve progresyonunda önemli rol oynadığını göstermektedir. İskemiye takiben beyin damar ağı endotel hücrelerinde enflamasyon ile ilişki için birtakım cevaplar ortaya çıkar. Bu cevaplar: 1) geçirgenlik bariyeri bozulur ve plazma içeriği damar dışına sızar; 2) endotel hücrelerine lökosit adezyon reseptörleri aracılığı ile lökosit adezyonu olur; 3) bazal lamina matriksini parçalayan olaylar gerçekleşir (73). Takiben 60-90 dakika içinde P selektin, 4 saat içinde interselüler adezyon molekülü 1, 7 saat içinde E selektin ortaya çıkar. Lökositlerin maksimum geçişi 6-8 saat içinde gerçekleşir ve lökositler plateletleri aktive ederek küçük damarlarda kan akımını durdurur. İlerleyen süreçte lökositlerle endotel hücreleri arasındaki bağlar kırılarak mikrovasküler bütünlük sürdürülür. İskemik alanda polimorfonükleer lökositleri monositler takip eder (74). Mikroglial hücreler beyindeki yerleşik makrofajlardır. İskemi ile aktive edildikten sonra mikroglialer fagositik hücrelere dönüşürler ve sitotoksik ve/veya sitoprotektif faktörler salgırlar. Mikroglialer Brain derived growth faktör, insülin like growth faktör-1 ve birçok büyüme faktörü salgırlar. Bunun yanında mikroglial hücreler tümör nekrosis faktör (TNF)- α , interlökin (IL)1- β , IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinleri ve NO, reaktif oksijen ürünleri, prostanoidler gibi sitotoksik molekülleri salgırlar (75). Mikroglialer gibi astrositler de sitokinler, kemokinler ve NO gibi enflamatuvar faktörler salgırlar (76).

Mononükleer fagositler, T lenfositler, natural killer hücreleri ve polimorfonükleer fagositlerle periferden kaynaklanan sitokinler de beyin enflamasyonunda rol alır (77). Akut iskemik inme ile ilişkili tespit edilmiş enflamatuvar sitokinler tümör nekrosis faktör- α , interlökinler (IL-1 β , IL-6, IL-20, IL10) ve transforming growth faktör (TGF)- β 'dir (75). IL-1 β ve TNF- α serebral hasarı arttırıyor gibi görünüyorken, TGF- β ve IL-10 nöroprotektif olabilir. Proenflamatuvar sitokinlerin üretiminin artması ve IL-10 gibi antienflamatuvar sitokinlerin düşüklüğü daha büyük enfarkt alanları ve daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (78, 79).

Enflamatuvar biyomarkerlerden yüksek sensitiviteli C-reaktif proteini ilk inme ve inme sonrası prognoz için belirteç olarak tanımlanmıştır (80). Ayrıca epidemiyolojik çalışmalarda akut enfeksiyonların inme tetikleyicisi olduğu tespit

edilmiştir (81). Romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi kronik enflamatuvar hastalığı olanlarda inme riskinin arttığı bildirilmiştir. (82, 83).

1.4.5.8. İskemik İnmede Klinik

Tıkayıcı tip beyin damar hastalıklarında görülen klinik özellikler ani başlangıçlıdır. Bu durum embolilerde daha belirgindir. Trombotik olgularda tablo saniyeler ve dakikalar içinde yerleşir. Nadiren bu süreç saatleri bulabilir (progresif inme).

Beynin arteriyel kan akımı kökenlerini arcus aortadan alan başlıca 4 arteriyel trunkustan sağlar. İki internal karotid arter ve iki vertebral arter. Bu arterler beynin ön kısmında karotis sistemi (anterior sirkülasyon), arka kısmında ise vertebrobaziler sistem (posterior sirkülasyon) oluştururlar (84).

1.4.5.8.1. Karotis İnterna Tıkanması

Karotis interna tıkanması (İCA) asemptomatik oklüzyondan, yıkıcı inme ve ölüme kadar değişebilen kliniğe neden olabilir. Karotis interna terminal bir damar olmadığından tıkanma durumunda Willis poligonu ve diğer kollateraller iyi çalışıyorsa semptom görülmeyebilir. Karotis interna tıkanmalarının karakteristik bulguları kontralateral hemiparezi ve ipsilateral görme kaybıdır. Geçici monoküler körlük (amarozis fugax) İCA'nın oftalmik dalının tıkanıklığını kuvvetle belirten önemli bir işarettir. Kuvvetli ışık sonrası retinanın metabolik ihtiyacının artması nedeniyle görme azalması retinal klaudikasyon olarak bilinir ve İCA oklüzyonunun belirtilerindedir (85). Serebral perfüzyon azalmasına bağlı olarak uzanma, oturma pozisyonundan ayağa kalkma, beslenme sonrası hipotansiyon, sıvı veya kan kaybı durumlarında iskemik semptomlar artar. İnternal karotit arter tıkanması sonrasında istemsiz ekstremitte hareketleri izlenebilir (86).

1.4.5.8.2. Anterior Serebral Arter Tıkanması

İzole anterior serebral arter (ASA) tıkanmaları nadirdir. Anterior serebral arterin proksimal tıkanmalarında karşı taraf ASA'dan anterior kommunikan arter aracılığıyla kan alındığı için iyi tolere edilir (87). Distal tıkanmalarında ise tipik olarak kontralateral alt ekstremitede kortikal tip duyu kaybı ve üst motor nöron tipi güç kaybı görülür. Bacağın proksimali, primer sensorimotor korteksde temsil edildiği için fazla etkilenmez. Eğer enfarkt konveksiteye doğru yayılırsa, kolda da güç kaybı, hafif duyu bozuklukları, üriner inkontinans, yakalama refleksi ve frontal rijidite

(gegenhalten) görülebilir. İnfarkt, Heubner arteri alanına doğru yayılırsa, kapsüla internanın ön bacağı tutulacağından yüz ve kolda motor kusur meydana gelebilir. Enfarkt alanı korpus kallosumun anterioruna uzanırsa taktıl anomi, solda ideomotor apraksi ve agrafi, spleniuma doğru yayılırsa pür aleksi görülebilir (88).

Bilateral ASA enfarktları olduğu zaman mutlaka anterior kommunikan arterde lokalize bir anevrizma araştırılmalıdır. Bu durumda hastada uyanıklık kusuru, akinetik mutizm, anksiyete, ajitasyon, solda anomi, agrafi ve aleksi, vizüel ve taktıl ihmal ile konuşma bozuklukları şeklinde ağır klinik tablolar ortaya çıkabilir. Bu hastalarda barsak ve mesane sfinkterlerinin kortikal kontrolü de ortadan kalkabilir. Burada görülen paraparezileri spinal kord lezyonlarının ayırıcı tanısında dikkate almak gerekir. Mesial frontal lob veya korpus kallosum hasarlarında yabancı el sendromu denilen elin istemsiz ve yabancı hareketleri tarzında bir bozukluğu ortaya çıkar (88).

1.4.5.8.3. Orta Serebral Arter Tıkanması

Orta serebral arter veya dallarının tıkanması tüm inmelerin 2/3'ünü oluşturur. Orta serebral arter en kalın intraserebral damardır ve pial dalları ile lateral, frontal, parietal lobları içeren neredeyse bütün beyin konveks yüzeyini, insula ve klastrumu besler. Orta serebral arterin lentikulostriate dalları bazal ganglionları besler. Orta serebral arter tıkanıklığı ana dalın, termina superior veya inferior dalların tıkanması şeklinde olabilir (89).

Ana dalın oklüzyonu kontralateral hemiplejiye, baş ve gözlerin lezyon yönüne deviasyonuna, hemianesteziye ve hemianopsiye yol açar. Dominant hemisferde global afazi, non-dominant hemisferde ise ihmal ve dikkat azalması gibi major bozukluklar oluşur (88).

Üst dal oklüzyonunda ana dal tıkanması gibi belirtiler oluşur. Yüz ve kolda güç kaybı bacağı oranla daha belirgindir. Alt dal oklüzyonunda hemiparezi ya çok hafiftir veya görülmez. Baş ve göz deviasyonu ve duyu bozuklukları da sık değildir. İnfarkt dominant hemisferi tuttuğunda Wernicke tipi afazi görülür. Non-dominant hemisfer tutulduğunda apraksi, deliryum gibi davranış bozuklukları oluşur (88).

Küçük penetran arterlerin oklüzyonunda internal kapsülün etkilenmesi ile izole hemiparezi, vizüel lisan ve/veya davranış bozuklukları görülür. Lateral lentikulostriat arter tıkanması da genellikle motor ağırlıklı olup, yüzü ve tüm

ekstremiteleri hemen hemen eşit tutan bir hemiparezinin ortaya çıkmasına neden olur. Distoniye yol açan lezyonlar putamen, anterior internal kapsül ve kaudat nukleuslarda lokalize olur (88).

1.4.5.8.4. Posterior Serebral Arter Tıkanması

Posterior serebral arter (PSA) inmesi anterior sistem inmesinden daha az sıklıkta görülür. İskemik inmelerin tahminen %5-10'unu PSA veya dallarındaki inmeler oluşturur. Posterior serebral arter baziler arterden köken alır. Posterior serebral arter orta beyin, subtalamik nucleus, bazal nucleus, thalamus, inferior temporal lob, oksipital ve oksipitotemporal korteksleri besler. Posterior serebral arterler posterior komunikan arterler vasıtası ile orta serebral arterlerle irtibatlıdır (84). Posterior serebral arter tıkanıklığına bağlı mortalite seyrek fakat morbidite oranları yüksektir. Çoğunlukla baziller bifurkasyonda tromboemboli ve kardiyak arrest sonrası gelişen bilateral PSA enfarktlarında kortikal körlük gelişir. Burada hasta görmediğinin farkında değildir. Optik sistem normaldir. Direkt ve indirekt ışık refleksinin alındığı bu tabloya Anton sendromu adı verilir. Tek taraflı tıkanıklıklarda homonim hemianopsi gelişir. Oksipital korteksin etkilenmesinden dolayı hemianopsiler, görsel agnozi, renkler (akromatopsia) ve hareketler (akinetopsi) ile mesafeyi ve biçimleri algılamada bozukluk gibi kompleks görme alanı defisitleri ortaya çıkabilir. Kollateral dolaşımın varlığı durumunda maculayı temsil eden görme merkezi geniş bir alanda temsil edildiği için kurtulabilir. Görme alanı defektlerindeki iyileşme kısmidir. Normal motor fonksiyona karşılık hasta araba kullanamaz ve okuyamaz (88). Diğer nörofizyolojik belirtiler prosopagnozi (yüzleri tanıyamama), vizüel agnozi, agrafi olmadan aleksidir. Nadiren PSA tıkanıklığı aynı tarafta serebral pedinkülün enfarktı ile sonuçlanır ve hemipleji görülür. Talamik etkilenme karşı taraflı duyuşsal kayba veya kronik ağrı sendromlarına neden olabilir Bilateral temporal lobların subkortikal bölümlerini etkileyen büyük lezyonlarda aşırı motor aktivite, ajitasyonlar, hiperfaji, hiperseksüalite, deliryum, ağlama, vizüel, işitsel ve taktil stimülasyonlara aşırı reaksiyon şeklinde klinik semptomlar oluşur (88).

1.4.5.8.5. Laküner Enfarktlar

Laküner enfarktlar beynin derin bölgelerine veya beyin sapına lokalize olabilen ve penetran arterlerin oklüzyonuna bağlı olarak gelişen iskemik lezyonlardır. Lakün terimi Latince boşluk veya delik anlamına gelen

'lacuna'sözcüğünden kaynaklanmaktadır ve enfarkte dokunun makrofajlar tarafından ortadan kaldırılmasından sonra geriye kalan küçük boşluğu tanımlamaktadır (90). Özellikle bazal gangliyonlar, thalamus, kapsula interna ve beyin sapında lokalize olan derin perforan arterlerin tıkanması sonucu oluşurlar. 1,5 cm'den küçük infarktlar olup hem karotis hemde vertebrobaziller sistemin sulama alanında gelişirler. DM ve hipertansiyon laküner infarktlarda en sık rastlanan risk faktörleridir. Laküner infarktlar oluştukları yerin anatomik fonksiyonuna göre selektif klinik belirti verirler. Laküner infarktlarda pür motor hemiparezi (en sık), pür sensoriyal hemiparezi, sensorimotor inme, ataksik hemipareziler, dizartri-beceriksiz el sendromu görülebilir (88). Laküner infarktların prognozu kortikal infarktlardan daha iyidir. Bunun nedenleri lezyonun küçük ve iyileşmenin hızlı olması ve sekonder komplikasyonlara bağlı ölümlerin daha az görülmesidir (90).

1.4.5.8.6. Kıyı Bölge İnfarktları (Watershed İnfarktlar)

Kıyı bölge enfarktları anastomoz yapmayan iki arteriyel sistemin distal alanlarının kavşak noktalarını içeren enfarktlardır. Klasik nöropatolojik çalışmalar 2 farklı anastomoz yapmayan supratentoryel kıyı bölge alanları tanımlamıştır: 1- Anterior serebral arter, orta serebral arter ve posterior serebral arterin kortikal bölgeleri arasında, 2- Orta serebral arterin derin ve yüzeysel arteriyel sistemi arasındaki lateral ventrikül boyunca ve hemen onun üzerinde uzanan beyaz cevher veya orta serebral arter ile anterior serebral arterin yüzeysel sistemleri arasındaki bölge. Birinci yüzeysel bölgeler yaygın olarak kortikal watershed, ikinci bölge ise internal watershed olarak adlandırılır. Watershed enfarktlarlarının otopsi çalışmalarında tüm beyin enfarktlarının yaklaşık %10'unu oluşturduğu tespit edilmiştir. Ancak nadiren fatal oldukları için olduğundan daha az oranda tespit edildikleri düşünülmektedir. Ciddi karotis hastalıklarında yapılan görüntüleme yöntemleri ile %19-64 arasında bildirilmiştir. Patogenezi tam olarak aydınlatılamasa da ciddi sistemik hipotansiyonun bilateral watershed enfarkta neden olduğu tespit edilmiştir. Watershed alanları perfüzyon basıncının en düşük olduğu distal alanlardır. Anterior alanda gelişen enfarktlarda genelde ayakta belirgin parezi, posterior alanda gelişen enfarktlarda görme alanı defektleri veya nöropsikolojik bozukluklar ortaya çıkabilir (91).

1.4.5.8.7. Serebellar Arter Tıkanmaları

Baziller arterin posterior inferior serebellar, anterior inferior serebellar arter ve superior serebellar (SSA) arter olmak üzere 3 uzun sirkumferensiyal dalı vardır (84).

Posterior inferior serebellar intrakranyal vertebral arterden çıkar. Serebellumun alt bölümünü sular ve tıkanmasında Wallenberg sendromu gelişir. Vestibüler nukleusların ve bağlantılarının iskemisine bağlı olarak şiddetli vertigo, bulantı, kusma, ataksi görülür. Nistagmus hem horizontal hem de rotatuvar karakterde olabilir. Aynı tarafta ortaya çıkan Horner sendromu (ptozis, miyozis, anhidroz) desendan sempatik liflerin tutulumuna bağlıdır. Ayrıca beşinci sinirin inen nukleus ve traktusunun lezyonuna bağlı olarak ipsilateral yüzde, lateral spinotalamik traktus lezyonu sonucu da kontralateral kol, gövde ve bacakta ağrı ve ısı duyusunda azalma ortaya çıkar. Yutma güçlüğü, çatallanmış ses, dizartri, aynı tarafta farenks ve vokal kord parezisi nukleus ambiguus lezyonu nedeniyle görülür. İnferior serebellar pedünkül lezyonuna bağlı olarak ipsilateral serebellar bulgular ortaya çıkar. Seyrek olarak kalp hızı ve kan basıncı değişiklikleri gibi otonomik fonksiyon bozuklukları ile solunum yetersizliği görülebilir. Otomatik solunum yetersizliği sonucu uyku sırasında uzun süreli apneler, hatta ölüm olabilir (92).

Anterior inferior serebellar arter (AİSA) baziller arterin alt bölümünden orijin alır. İç kulağı, lateral ponsu, orta serebellar pedünkülü, anterior inferior serebellumu ve flokullusu besler. İzole AİSA infarktı nadirdir. Genellikle baziller arter oklüzyonu sonucu görülür. Klinik belirtiler vertigo, kusma, tinnitus ve dizartridir. İpsilateral fasiyal parezi, işitme kaybı, trigeminal alanda duyu kusuru, Horner sendromu, ipsilateral serebellar bulgu, ataksi, kontralateral ekstremitte ve gövdede ağrı, ısı duyusunda azalma görülür. Parsiyel AİSA enfarktlarında labirentiti hatırlatan izole vertigo ortaya çıkabilir. Bazı vakalarda da izole serebellar belirtiler görülebilir (93).

Süperior serebellar arter baziller arter bifurkasyonundan hemen önce baziller arterden çıkar. Mezensefalonun dorso-lateral yüzünü, superior serebellar pedünkülü ve serebellar hemisferlerin superior yüzünü besler. Süperior serebellar arter enfarktlı hastalarda klinik tanı iki gruba ayrılabilir: birinci grupta diffüz SSA kök tıkanıklığına bağlı olarak yaygın beyin sapı işaretlerinin yanında unilateral ataksi, diğerinde ise periferik oklüzyona bağlı olarak sadece serebellar semptomlar görülür. İpsilateral

Horner, ekstremitte ataksisi ve tremor, kontralateral spinotalamik duyu kusuru, üst motor nöron tipi fasiyal parezi, seyrek olarak da 4. sinir felci klasik bulgularıdır. Saf şekli nadirdir. Baziler arterin distal dallarının enfarktı ile birlikte görülür ise prognozu kötüdür. SSA'nın sadece serebellumu tutan enfarktlarında ise prognoz iyidir. Bu vakalarda baş ağrısı, kusma, dizartri, ekstremitte ve gövde ataksisi vardır (94).

1.4.5.8.8. Baziler arter oklüzyonu

Baziller arter tıkanması akut olarak gelişir. Başağrısı, dizziness, konfüzyon ve komaya neden olabilir. Pupiller anormalite, oküler hareket bozuklukları, fasiyal parezi, hemipleji veya kuadripleji, bilateral ekstensor plantar refleksler görülür. Klinik olarak, internükleer oftalmopleji, konjuge horizontal bakış paralizisi, Fisher'in bir buçuk sendromu, oküler bobbing, pitozis, pontin pupillalar, nistagmus, skew deviasyon sıklıkla saptanır. Palatal miyoklonus, koma, locked-in sendromu, deserebrasyon rijiditesi, solunum anormallikleri görülebilir (88).

1.4.5.8.9. Pontin Enfarkt

Oldukça nadir görülen pontin enfarktlar ipsilateral periferel kranial sinir felçleri ve kontralateral hareket veya sensorial bozukluklarla karakterizedir. Tutulumun klinik özellikleri göz önüne alınarak Millard-Gubler sendromu, Foville sendromu, Raymond-Cestan sendromu gibi farklı adlarla adlandırılırlar (95).

1.4.5.8.10. Thalamik Enfarkt

Thalamus 4 ayrı perforan arter tarafından beslenir. Thalamogenikulat arterler thalamusun lateral bölümünü, polar arter thalamusun anterior bölümünü, thalamoperforan arterler thalamusun medyal bölümünü, posterior koroidal arter ise pulvinar, posterior thalamus ve genikulat cisimlerin kanlanmasını sağlar. Bu arterlerin tıkanması sonucu gelişen thalamik enfarktlarda lezyon yerine göre farklı klinik bulgular ortaya çıkar (88).

Thalamogenikulat arter tıkanıklığında semptomlar vücudun bir yarısında pareteziler ve uyuşukla başlayabilir. Duyusal defisit karşı beden yarısında yüz, kol, bacak ve gövdeyi tutabileceği gibi, parsiyel de olabilir (yüz ve el, sadece yüz veya gövde veya üst ekstremitte ve alt ekstremitte gibi). Ağrı ve ısının kurtulduğu geçici veya kalıcı disosiyasyon duyu kusurları görülebilir. İnmeden haftalar veya aylar sonra

etkilenen bölgede ağrılı sendrom gelişebilir. Aynı beden yarısında duyu kusurların yanı sıra motor zaaf da bulunabilir (96).

Polar arter alanındaki enfarktlarda karakteristik klinik bulgular nöropsikolojik bozukluklardır. Apati, spontanitede azalma ve abulia görülür. Sol thalamus infarktlarında isimlendirme güçlüğü, parafaziler ve perseverasyonlar olabilir. Anlama ve tekrarlama korunmuştur. Ayrıca verbal materyali öğrenme güçlüğü görülür. Sağ thalamus infarktlarında ise vizüel materyali öğrenme güçlüğü, vizüel ve işitsel ihmal bulguları olabilir. Seyrek olarak da konstrüksiyonel apraksi ortaya çıkabilir (96).

Thalamoperforan arterle ilişkili enfarktların akut olarak ortaya çıkan bilinç değişiklikleri, nöropsikolojik bozukluklar ve vertikal bakış bozukluklarından oluşan klasik triadı vardır. Letarji, stupor, hipersomnolans görülebilir. Bilinç bozuklukları rostral mezensefalon ve intralaminar nukleusların tutulumuna bağlıdır. Sıklıkla yukarı bakış felcinin görüldüğü vertikal bakış bozuklukları bulunur. Hasta dezoryante, ilgisiz ve apatiktir. Anterograd amnezi görülür. Yakın bellek bozulmuştur. Konfabulasyonlar vardır. Sağ medyal thalamusu tutan enfarktlarda solda vizüel ihmal ve konstrüksiyonel apraksi görülebilir. Bilateral enfarktlarda bulgular benzerdir, ancak daha ağır ve kalıcıdır. Vertikal bakış kusurları daima görülür. Hafıza kusurları daha ciddi ve kalıcıdır (96).

Posterior koroidal arter enfarktlarında tipik klinik bulgular lateral genikulat nukleus tutulumuna bağlı görme alanı defektleridir. Görme alanı defektleri homonim üst veya alt kuadranski şeklindedir. Seyrek olarak homonim sektöranopsi şeklinde de defektler görülebilir. Hafif hemiparezi, duyu kusuru, distonik hareketler ile afazi, amnezi, abuli gibi nöropsikolojik bozukluklara da rastlanabilir (96).

1.4.5.8.11. Mezensefalik enfarkt

Klinik bulgular lezyon yerine göre değişir. Mezensefalon tabanı lezyonlarında Weber sendromu (ipsilateral 3. sinir tutulumu ve kontralateral hemiparezi), mezensefalon tegmentum tutulumunda Claude sendromu (ipsilateral 3. sinir felci, kontralateral ataksi), mezensefalon tabanı ve tegmentum tutulumunda Benedict Sendromu (ipsilateral 3. sinir felci, kontralateral hemiparezi ve ataksi, tremor ve istemsiz hareketler) görülür (88).

1.4.5.9. İskemik İnmede Tanı

Hikaye ve fizik muayene akut inme tanısında en önemli basamakları oluşturmaktadır. İskemik inmeli hastalardaki görüntülemenin esas amacı diğer santral sinir sistemi lezyonlarını bertaraf etmek ve hemorajik ile iskemik inmeyi ayırmaktır. Bilgisayarlı tomografi (BT) beyindeki kitle lezyonlarını veya abseyi, akut hemorajiyi ayırt edebilir. Ancak BT özellikle akut, küçük veya posterior yerleşimli (beyinsapı ve serebellum) iskemiye ayırt etmede yetersiz kalabilir. Diğer bir ifade ile normal BT iskemik inme tanısını bertaraf etmez. Parenkimal değişikliklerin BT’de ne kadar erken saptanabileceği iskeminin süresi, şiddeti, etkilenen alanın genişliği ve lokalizasyonuna göre değişiklik gösterir. Dolayısıyla erken bir BT tetkikinde belirgin ödem varlığı hipoperfüzyonun ağır ve prognozunu kötü olacağını belirtir. Ödem arttıkça BT’deki hipodansite belirginleşir. Magnetik rezonans görüntüleme (özellikle difüzyon ağırlıklı ve gradient olanı) BT’den daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve iskemik inme tanısında daha duyarlıdır. Magnetik rezonanstaki en erken sinyal değişikliği vasküler dağılım alanına uyan kortikal sinyal değişikliği (T1 ağırlıklı serilerde hipointens, T2 ağırlıklı serilerde hiperintens) şeklinde kendini gösterebilir (97).

1.4.5.10. İskemik İnmede Tedavi

1.4.5.10.1. Tromboliz- Rekombinant tPA

Rekombinant tPA akut iskemik inme tedavisinde en etkili tedavilerden biridir. Rekombinant tPA ne kadar erken uygulanırsa o kadar etkin gibi görünmektedir (98). Trombolizisin esas yan etkisi hastaların %6-7’sinde görülen intraserebral hemorajidir. Hemoraji riski 6 saatten sonra yapılan tedavide artarken, ilk 3 saatteki tedavi ile ilgili gibi görünmemektedir (98).

1.4.5.10.2. Aspirin

İskemik inmede ilk 48 saat içinde verilen oral aspirin mortalite ve morbiditede azalmaya neden olmaktadır. Bu yarar çok yüksek ölçüde olmasa da düşük maliyeti, kolay uygulanması ve yan etkilerinin azlığı geniş kullanımını sağlamıştır (99). Erken sekonder korumanın yanında penumbral kurtarıcı etkisi de mümkündür (100).

1.4.5.10.3. Heparin ve Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

İntravenöz aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) takibi ile verilen standart heparin uygulaması veya tedavi dozunda heparinoid/düşük molekül ağırlıklı heparinler ile hiçbir spesifik inme alt grubunda fayda elde edildiği gösterilememiştir. Eğer bir şekilde hiperakut dönemde heparin uygulaması yapılacaksa daima aPTT düzeyi ile yakın takip altında kiloya göre doz ayarlaması yapılarak IV infüzyonla kullanılmalıdır. Diğer taraftan hedef sadece derin ven trombozunu azaltmak ise profilaktik tedavinin bir-iki gün geciktirilmesi uzun dönemde çok büyük etki yapmayabilir (88).

1.4.5.10.4. Beyin Ödemi ve Dekompresif Kraniektomi

Büyük hemisferik inmelerde genellikle ilk günden sonra kitle etkisi yaratmaya başlayan beyin ödemi tedavi edilmeli ve herniasyon gelişmesi önlenmeye çalışılmalıdır. Bu amaçla yatak başının 30 derece yükseltilmesi, antihipertansif ajanların yeterli serebral perfüzyon basıncını garanti altına almak için optimize edilmesi, mannitol (%20'lik; 0.25-0.5 gr/kg, 6 saate bir, maksimum 2 gr/gün, serum osmolaritesi bazalin %10-15'ine çıkacak şekilde), sedasyon ve hiperventilasyon (PCO₂ 10 mm Hg düşerse kafa içi basıncı %25-30 azalır) uygulaması yapılmaktadır. Bu önlemlerin yeterli sonuç vermediği hastalarda dekompresif cerrahi planlanmalıdır (88).

1.4.4.10.5. Mekanik Trombektomi

Geniş damarlardaki trombuslardan (orta serebral arter, baziller arter, karotis dalları) kaynaklanan iskemik inme intravenöz verilen plasminojen aktivatörlerine dirençlidir. Endovasküler mekanik trombektomin bu damarlardaki akımı tekrar sağlayabileceği tespit edilmiştir. İskemik inmede mekanik trombektomi uygulamaları araştırılmaktadır (101).

1.4.4.11. İskemik İnme ve Nöroproteksiyon

Akut iskemik inmenin yönetimi tıbbi bir acildir. Tedavide kardiyak ve respiratuar destek ve çeşitli medikal tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Serebral kan akımını yeniden tesis etmek için intravenöz rekombinant doku plazminojen aktivatörü (tPA) kullanılmaktadır. Ancak tPA tedavisine, akut iskemik belirtilerin başlangıcının ilk 3 saati içinde başlanmalıdır. Akut iskemik inmeli hastaların yaklaşık % 5'inde tPA uygulanabilmektedir. Rekombinant tPA alanların yaklaşık

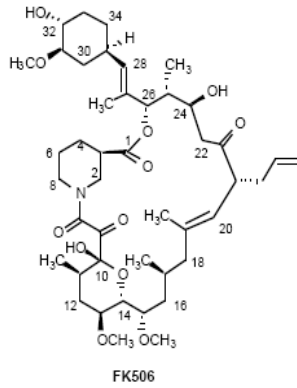
%40'ından azında reperfüzyon sağlanabilmektedir ve %5'i semptomatik kanama komplikasyonları geliştirmektedir. Bu veriler akut iskemik inmenin tedavisinde yeni tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkarılmasının gerekliliğini göstermektedir (102).

İskemik nöroproteksiyon kendi halinde bırakıldığında sonuç olarak geri dönüşümsüz iskemiyeye ilerleyecek biyokimyasal ve moleküler hasar zincirini kesen veya ortadan kaldıran strateji olarak tanımlanabilir. Nöroproteksiyonda amaç iskemik yolaktaki hasar oluşturan nedenlerle etkileşime girerek iskemik penumbradaki canlı beyin hücrelerini korumaktır (103).

Nöroproteksiyonu sağlamak için birçok yaklaşım kullanılmıştır. Kalsiyum kanal blokerleri, serbest radikal yakalayıcıları, gama amino bütirik asit, serotonin agonistleri, alfa amino 5 hidroksi 3 metil 4 isoksazole propionik asit ve NMDA reseptör antagonistleri bunlardan bazılarıdır (102). İskemik inme ve nörodejenerasyon ile ilgili bilgilerimiz arttıkça araştırmacılar nöroprotektif tedavide enflamatuvar cevap ve kompleman yolağına odaklanmışlardır (104).

1.5. Tacrolimus

Tacrolimus (Prograf®) makrolid grubu bir laktondur. İlk defa 1984 yılında *Streptomyces tsukubaensis*'in fermantasyon ürünü olarak tespit edilmiştir. Siklosporin ve Tacrolimus kalsinörin inhibitörleri olarak adlandırılan güçlü immunosupresif ajanlardır (105). Tacrolimus'un kimyasal formülü $C_{44}H_{69}NO_{12} \cdot H_2O$ 'dur.



Şekil 1. Tacrolimus'un kimyasal formülü.

Siklosporin gibi Tacrolimus'un emilimi de büyük ölçüde değişken olduğundan kan konsantrasyonları çeşitlilik gösterebilir ve biyoyararlanımı %5-67 arasında (ortalama %29) değişir. Pediyatrik hastalarda klirensi fazla olduğu için daha yüksek dozlar gerekebilir (105, 106). Tacrolimus, barsaktan emilimi takiben kana

geçtikten sonra öncelikli olarak albumin gibi plazma proteinlerine bağlanır, eritrositler ve lenfositlerde dağılır. Bu nedenle kan konsantrasyonu plazmadan 10-30 kat daha yüksektir. Tacrolimus atılmadan önce neredeyse tamamen metabolize edilir. Siklosporin gibi Tacrolimus da temel olarak CYP3A4 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Ana metabolizma yolları demetilasyon ve hidroksilasyondur (107). Ana metabolizma ürünü olan 31-O-demetil-Tacrolimus immunosupresif etkiye sahiptir. İlacın kan dozunun sadece % 1'i böbreklerden, büyük kısmı ve metabolitleri feçesle atılır (108).

Tacrolimus esas olarak T hücrelerinin aktivasyonu ile etkileşime girerek immünsupresif etkisini gösterir ve T hücrelerine girdikten sonra FK506 bağlayıcı proteine (FKBP) bağlanır. Bu kompleks kalsinörün fosfatazı inhibe eder. Kalsinörün fosfataz T hücrelerinin nükleer faktörünün aktivasyonunda görev alır. T hücrelerinin nükleer faktörü, T hücrelerinden sitokin üretilmesi için gerekli transkripsiyon faktörüdür ve kalsinörünün Tacrolimus tarafından bloke edilmesi IL-2,-3,-4,-5, İnterferon- γ , TNF- α , Granülosit makrofaj koloni stimülan faktör, IL-2 ve -7 gibi T hücresi kaynaklı sitokinlerin üretimini tamamen durmasına neden olur (109).

Siklosporin ve Tacrolimus'un ilaç etkileşimleri benzerdir. CYP3A4 enzim sisteminin aktivitesini azaltan ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, eritromisin, diltiazem, verapamil, danazol, metilprednizolon Tacrolimusun konsantrasyonunda artışa neden olur. Aksine CYP3A4 aktivitesini arttıran fenobarbital, alüminyum hidroksit, deksametazon, rifampin ve sodyum bikarbonat ise Tacrolimus konsantrasyonunu azaltır (110).

Tacrolimus tedavisi alanlarda nefrotoksisite, nörotoksisite, kardiyomiyopati, anemi, kronik diare, diabet, allerjik reaksiyonlar, lenfoproliferatif hastalıklar ve enfeksiyonlar bildirilmiştir. Siklosporine göre hiperkolesterolemi ve hipertansiyon daha az görülür; ancak gingival hiperplazi ve hirsutizm rapor edilmemiştir. (111).

Tacrolimus esas olarak karaciğer ve böbrek gibi solit organ transplantasyonlarında immünsüpresan ajan olarak kullanılmaktadır ve özellikle steroide dirençli red reaksiyonlarında etkilidir (112). Tacrolimus'un tedaviye dirençli romatoid artritte de etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (113). Atopik dermatitte Tacrolimus kremin kullanımı onaylanmıştır (114). Tacrolimus'un fokal ve yaygın serebral iskemide nöroprotektif etki gösterdiği bildirilmiştir (115).

1.6. Melatonin

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) triptofan metabolizmasının bir ürünüdür. Memelilerde başta pineal bez olmak üzere, retina ve gastrointestinal sistem gibi sınırlı sayıda organda üretilir. Melatonin salınımı daha çok karanlıkta gerçekleşmektedir (116). Melatoninin yağda çözünürlüğü daha fazla olsa da suda da çözünür. Bu nedenle vücutta her fizyolojik bariyeri geçebilmekte ve her doku ve hücreye rahatça girebilmektedir. Melatoninin nörogenesis, immünomodülasyon, immün savunmanın güçlenmesi, uykunun sirkadian ritminin düzenlenmesi, serbest radikallerin uzaklaştırılması gibi önemli görevleri vardır. Melatonin süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidazı aktive ederek ek antioksidatif etki gösterir (117).

Melatoninin iki önemli fonksiyonel grubu bulunur: 5-metoksi grubu ve N-asetil yan zinciri. Sentezlendikten sonra melatoninin büyük bölümü 3. ventriküldeki BOS'a geçer. Diğer kısmı kan dolaşımına geçerek tüm dokulara dağılır. Dolaşımdaki melatonin karaciğerde P-450 sistemi ile metabolize olur. Az sayıda melatonin böbreklerden değişmeden atılır. Hepatik metabolizmaya ek olarak santral sinir sisteminin de içinde bulunduğu birçok dokuda oksidatif pirol zincirinin yarılanması ana yollardan birini oluşturmaktadır. Dört farklı melatonin reseptör alt tipi mevcuttur. Fizyolojik önemi olan ikisi membran ile ilişkili reseptör iken diğer ikisi nükleer reseptörlerdir. Membran reseptörleri MT1 ve MT2 dir. Melatoninin bu reseptörlere bağlanması siklik AMP-protein kinaz-Gi proteini sinyal yolunu aktifleştirir ve hücre içi uyarım gerçekleştirilir (118).

1.7. Endotelin-1

Endotelin ailesi üç vazoaktif peptidi içerir (ET-1, ET-2, ET-3). Endotelin-1 insanlardaki ana izoformdur. Endotelinler bir grup öncü pro-polipeptitten çinko bağlayan metalloproteazların alt grubu olan ET-converting enzimler ile üretilirler (119). Endotelinler hücre yüzeyindeki iki tip reseptöre bağlanırlar: ET reseptör alt tip-A ve alt tip B. A tipi reseptöre ET-1 en yüksek afiniteyle bağlanır, ardından sırasıyla ET-2 ve ET-3 gelir. B tipi reseptöre her üç endotelin de eşit affinite ile bağlanır. Endotelinlerin reseptörlere bağlanması Fosfolipaz C'yi aktive eder. Takiben inositol 3 fosfat üretimi gerçekleşir. İntraselüler kalsiyum artar. Endotelin reseptörleri kardiyovasküler (kalp, kan, kan damarları), solunum (akciğer, trakea), santral sinir sistemi, duyuusal sinir sistemi, immün sistem (nötrofiller, makrofajlar),

genitoüriner sistem (böbrek, prostat, over), gastrointestinal sistem (barsaklar, mide, karaciğer) ve endokrin sistem (pankreas) gibi neredeyse tüm fizyolojik sistemlerde tespit edilmiştir (120). Etki alanının genişliği endotelinlerin çeşitli hastalıklar için patofizyolojik hedef olarak görülmelerine neden olmuştur. Bunlardan bazıları hipertansiyon (gebelikle ilişkili, pulmoner, portopulmoner ve esansiyel sistemik), konjestif kalp yetmezliği, kanser, diyabet, glokom, ağrı, seksüel disfonksiyon, fibrozis, renal yetmezlik, enflamasyon ve serebral vazospazmdir. Endotelinlerin tam olarak ne görev gördükleri ile ilişkili tartışmalar devam etse de vazokonstriksiyon, vazodilatasyon (nitrik oksit salınımı ile), tuz dengesinin sağlanması, hücre çoğalması, ekstraselüler matris üretimi gibi fonksiyonları vardır (119).

1.8. Heat Shock Protein-70

Chaperonlar fizyolojik koşullarda ve stres durumlarında bakteri, bitki ve hayvan hücrelerinde proteinlerin katlanmalarına yardım eden bir grup proteindir. Chaperonlar protein katlanmasına yardım etmelerinin yanında proteinlerin toplanmalarına, dağılmalarına ve membranlardan taşınmalarına da yardım eder. Ayrıca substratların parçalanmalarında, protein birikiminin engellenmesinde görev alırlar (121). Evrimsel olarak yüksek oranda korunmuş chaperonlardan biri ATP bağımlı Heat Shock Proteinleridir. Bu ailenin üyelerinden biri olan Hsp-70 (70 kDA) potansiyel sitoprotektif protein olarak tespit edilmiştir. Hsp-70 polipeptitlerdeki açığa çıkmış hidrofobik aminoasitlerle etkileşime girer. Bu etkileşim yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasına yardım eder ve birikimini engeller. Bunun yanında Hsp-70 kısmen katlanmış substratlara da bağlanır ve bunların fonksiyonlarını düzenler. Hsp-70 denatüre proteinlerin yapısı ve fonksiyonunu tamire yardım eder. Hsp-70 proteinlerin hayat döngüsünün neredeyse her evresi ile ilişkilidir. Bu çeşitli görevleri nedeniyle Hsp-70 protein hemostazında ana düzenleyicilerden biri olarak kabul edilmekte ve birçok hastalıkta potansiyel tedavi hedefi olarak düşünülmektedir (122). Hsp-70 beyinde serebral iskemi ve nöbet gibi değişik patolojik durumlarda indüklenebilen majör stres proteindir (123).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp, Patoloji, Anatomi ve Biyokimya Anabilim Dallarının katkıları ile gerçekleştirildi. Ağırlıkları ortalama 250-300 gram olan 21 adet Wistar-Albino cinsi erkek rat çalışmaya alındı. Çalışma süresince denekler Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezinde özel kafeslerde, uygun beslenme şartlarında tutuldu ve Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25.02.2009 tarih ve 2008 – 2009/314 sayılı izni ile çalışma gerçekleştirildi.

Ratlar her bir grupta 7 denek olacak şekilde randomize üç gruba ayrıldı.

1. Grup (Kontrol): Deneklere herhangi bir beyin iskemisi oluşturulmadı ve tedavi verilmedi.
2. Grup (Sham): Deneklere beyin iskemisi yapıldı ve intraperitoneal serum fizyolojik verildi.
3. Grup (Çalışma): Deneklere beyin iskemisi yapıldı ve intraperitoneal Tacrolimus tedavisi verildi.

2.1. Anestezi Tekniği

Anestezi ve analjezi uygulamasında intramusküler 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ile 5 mg/kg ksilazin hidroklorid (Rompun, Bayer, Türkiye) kombinasyonu kullanıldı (124).

2.2. Cerrahi Teknik

Grup 2 ve grup 3'deki deneklere anestezi ve analjezi uygulandıktan sonra normotermik koşullarda yaygın beyin iskemisi yapıldı. Bunun için boyna lateral insizyon uygulandıktan sonra common carotid arterler vagus sinirinden ayrıldı ve 10 dakika süresince klemplendi (125). Çalışma grubundaki deneklere cerrahi işlemden 1 saat önce, cerrahi işlem sonrasında 6, 24, 48, 72. saatlerde 1 mg/kg Tacrolimus intraperitoneal olarak uygulandı. Sham grubundaki deneklere aynı saatlerde 1 ml salin intraperitoneal olarak enjekte edildi (126, 127). Dördüncü günde ratlar anestezi altında dekapite edildi ve kanları etilen diamin tetra asetik asit içeren tüplere alındı. Alınan kan örneği 5000 devirde 2 dakika santrifüj edildi; elde edilen plazma çalışma süresine kadar -80 derecede saklandı. Beyin dokuları eksize edildi ve formaldehit içeren solüsyonlarda fikse edildi ve parafine gömülerek saklandı.

2.3. Melatonin Seviyelerinin Tespiti

Plazma örneklerindeki melatonin seviyeleri yüksek performanslı likit kromatografi (high performance liquid chromatography-HPLC) yöntemi kullanılarak tespit edildi.

2.4. Endotelin-1 Seviyelerinin Tespiti

Plazma örneklerindeki endotelin-1 seviyeleri Cayman marka kit ve firmanın önermiş olduğu çalışma talimatları kullanılarak Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile tespit edildi.

2.5. Hematoksilen Eozin İle Nöron Kaybının Şiddetinin Belirlenmesi

Hematoksilen eozin boyaması ile nöron kaybı şiddeti semikantitatif olarak derecelendirildi. Buna göre 0 (nöron kaybı yok), 1 (aralıklı nöron ölümü), 2 (yoğun nöron ölümü), 3 (tüm nöronların ölümü) şeklinde skorlama yapıldı (128).

2.6. HSP-70 İmmünohistokimyasal Boyanma Miktarının Tespiti

İmmünohistokimyasal boyama için parafinize edilmiş doku örneklerinden 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. Preparatlar hematoksilen eozin ile boyanarak iskemi alanları tespit edildi ve immünohistokimyasal boyama için uygun preparatlar seçildi. Kesitler Ventana marka immünohistokimyasal boyama cihazı ile üniversal kit kullanılarak boyandı. Gruplar arasındaki standardizasyonu sağlamak için hipokampus bölgelerindeki Hsp-70 immünohistokimyasal boyanma miktarı semikantitatif olarak değerlendirildi. Boyanma şiddeti göz önüne alınarak 0 (boyama yok), 1 (hafif boyanma), 2 (orta boyanma), 3 (şiddetli boyanma) şeklinde skorlama yapıldı (129, 130).

Tüm preparatlar Olympus marka ışık mikroskopu ile randomize olarak incelendi. Aynı mikroskopun fotoğraf çekme ataçmanı ile dokuların X40 büyütmede dijital fotoğrafları çekildi.

2.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin ortalamaları ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi, Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi Sürüm 13 (SPSS for Windows versiyon 13) paket programı ile yapıldı. Nicel verilerin gruplar arası ikili karşılaştırılması için parametrik testlerden iki örneklem t-testi, çoklu karşılaştırmalar için ise tek yönlü varyans analizi testleri kullanıldı. Nitel verilerin gruplar arası ikili karşılaştırılması için parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi, çoklu

karşılaştırmalar için ise Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

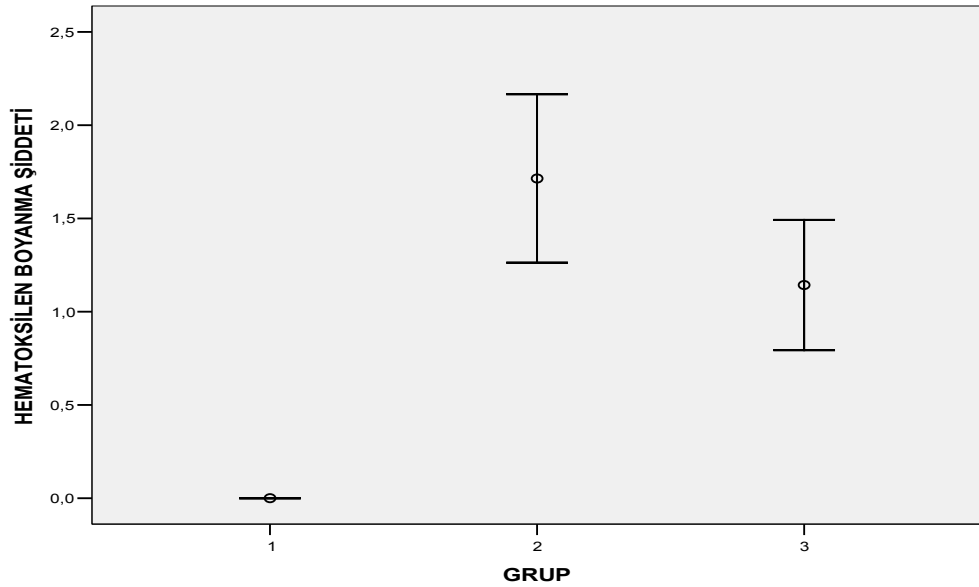
3.1. Hematoksilen Eosin İle Boyanma (İskemi Derecelendirilmesi)

Gruplardaki epitel hematoksilen eosin ile boyanma (iskemi derecelendirilmesi) değerleri tablo 2’de belirtilmiştir.

Tablo 2. Gruplardaki hematoksilen eosin ile boyanma (iskemi derecelendirilmesi) minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri.

	Min	Maks	Ort	Stand. Sap
Kontrol	0.00	0.00	0.00	0.00
Sham	1.00	2.00	1.71	0.49
Çalışma	1.00	2.00	1.14	0.38

Tüm gruplar karşılaştırıldığında gruplardaki hematoksilen eosin ile boyanma (iskemi derecelendirilmesi) değerleri farklılık gösterdi ($p<0,001$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubundaki preparatların hematoksilen eosin ile boyanmasının sham ($p=0,001$) ve çalışma ($p<0,001$) gruplarından anlamlı ölçüde daha düşük olduğu görüldü. Sham ve çalışma grupları karşılaştırıldığında çalışma grubundaki hematoksilen eosin boyanmasının sham grubundan daha düşük derecede olduğu saptandı ($p=0.037$).



Şekil 2. Gruplardaki hematoksilen eosin boyanma şiddeti değerlerinin güven aralığı grafiği

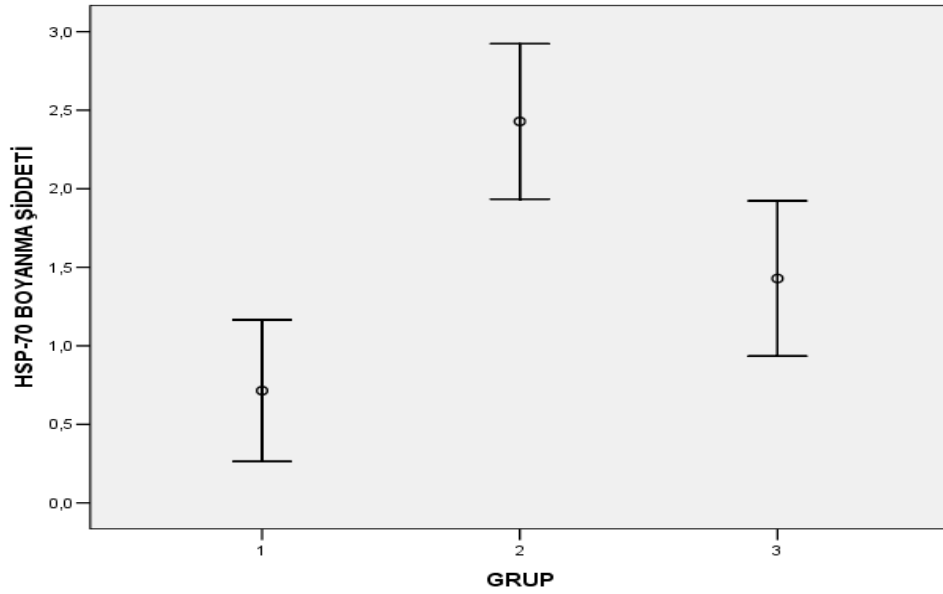
3.2. Hsp-70 İmmünohistokimyasal Boyanması

Gruplardaki Hsp-70 immünohistokimyasal boyanma değerleri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 3. Gruplardaki Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmalarının minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri.

	Min	Maks	Ort	Stand. Sap
Kontrol	0.00	1.00	0.72	0.49
Sham	2.00	3.00	2.42	0.54
Çalışma	1.00	2.00	1.43	0.54

Tüm gruplardaki Hsp-70 immünohistokimyasal boyanma yoğunlukları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubundaki Hsp-70 boyanma yoğunluğunun sham ($p=0,001$) ve çalışma ($p=0,030$) gruplarından anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu. Sham ve çalışma grupları karşılaştırıldığında çalışma grubundaki Hsp-70 boyanmasının sham grubundan daha düşük derecede olduğu saptandı ($p=0.010$)



Şekil 3. Gruplardaki Hsp-70 immünohistokimyasal boyanma şiddeti değerlerinin güven aralığı grafiği.

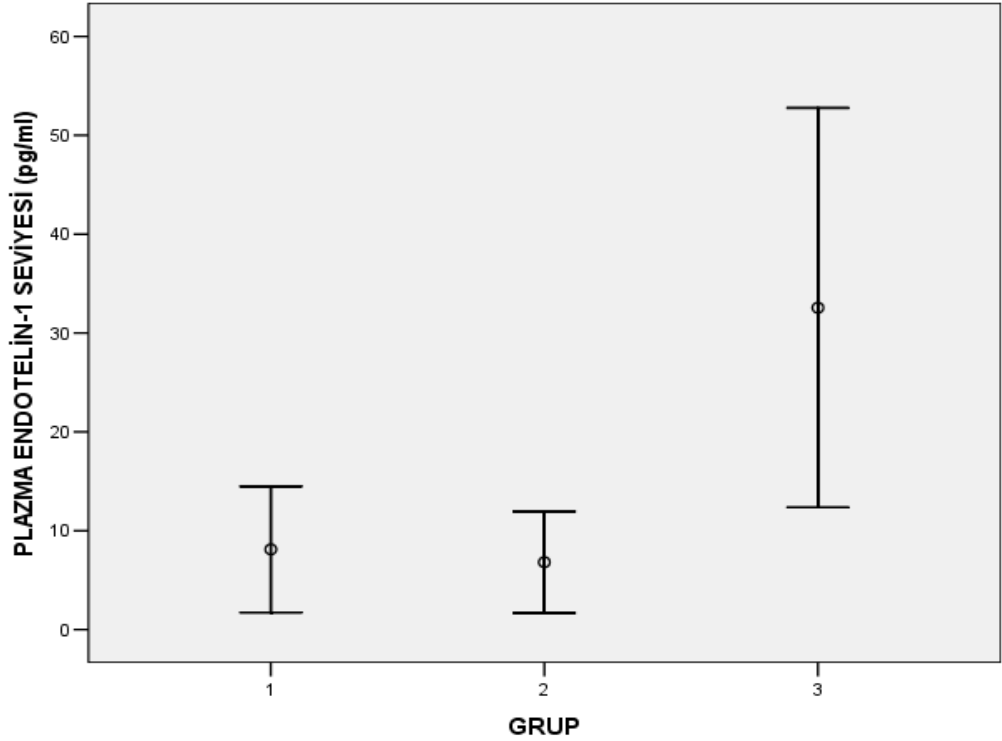
3.3. Plazma Endotelin-1 Seviyeleri

Gruplardaki plazma endotelin-1 seviyeleri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 4. Gruplardaki plazma endotelin-1 seviyelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri (pikogram/ml).

	Min	Maks	Ort	Stand. Sap
Kontrol	1.00	21.20	8.11	6.90
Sham	1.50	14.50	6.81	5.55
Çalışma	14.50	70.10	32.56	21.84

Tüm gruplardaki plazma endotelin-1 seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olduğu görüldü ($p=0,003$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubundaki plazma endotelin-1 seviyesinin sham ($p=0,001$) grubundan daha yüksek olduğu tespit edildi, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.705$). Ancak çalışma grubundaki plazma endotelin-1 seviyesinin kontrol grubundan ($p=0.015$) ve sham grubundan ($p=0.011$) anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bulundu.



Şekil 4. Gruplardaki plazma endotelin-1 seviyelerinin güven aralığı grafiği.

3.4. Plazma Melatonin Seviyeleri

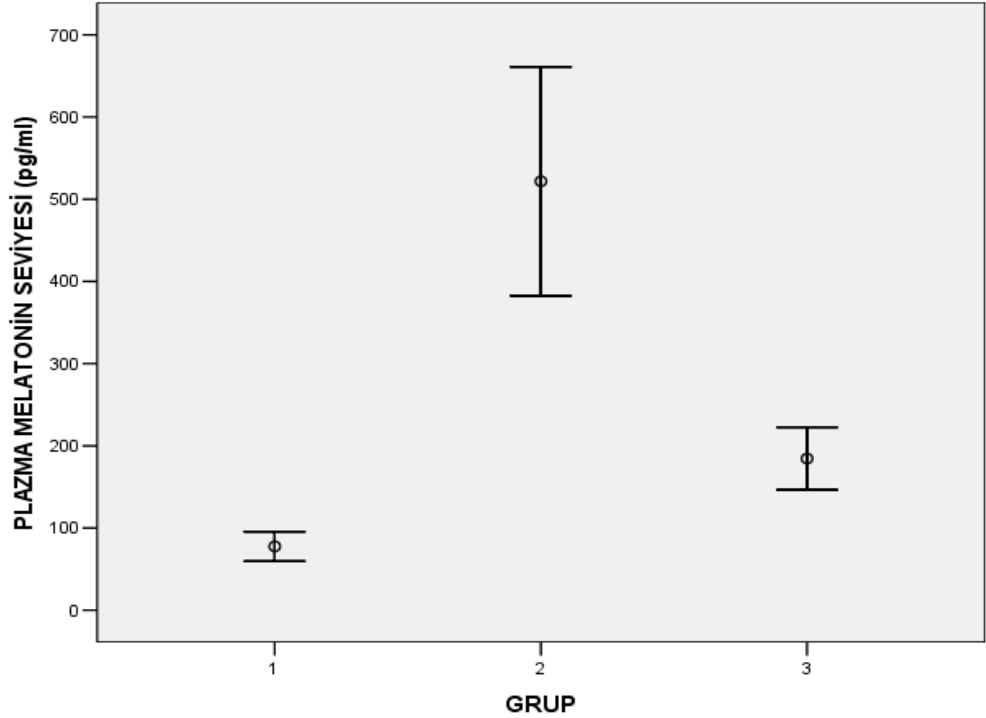
Gruplardaki plazma melatonin seviyeleri tabloda belirtilmiştir.

Tablo 5. Gruplardaki plazma melatonin seviyelerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri (pikogram/ml).

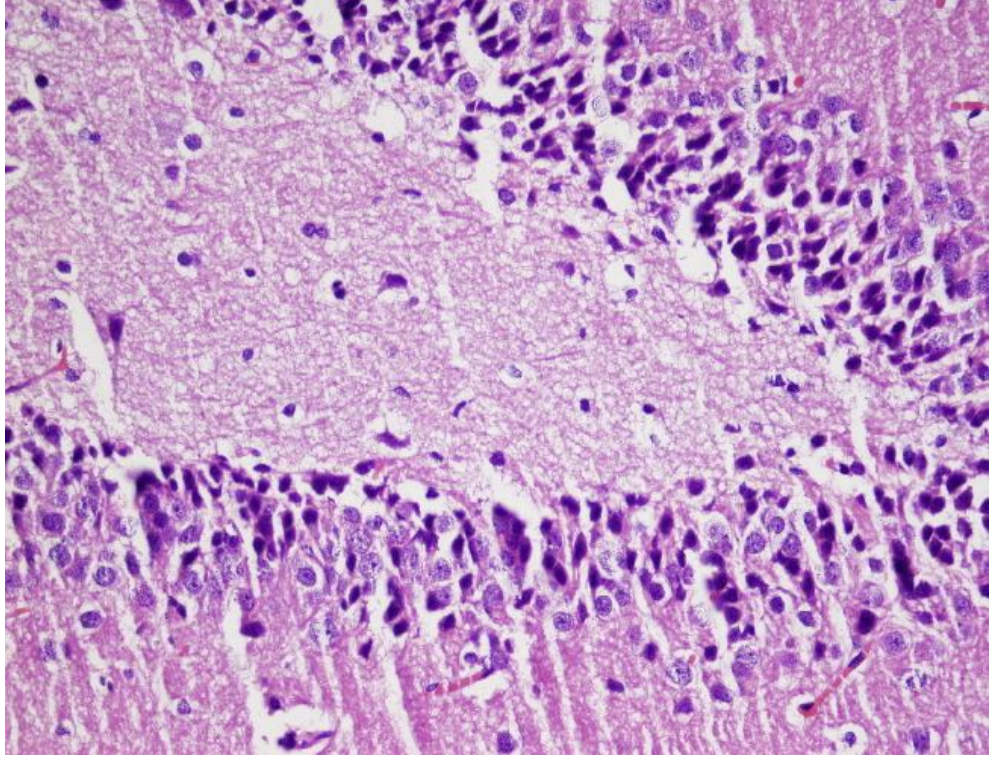
	Min	Maks	Ort	Stand. Sap
Kontrol	41.90	104.10	77.67	19.50
Sham	356.50	795.70	521.91	150.52
Çalışma	135.80	249.30	184.52	41.20

Tüm gruplardaki plazma melatonin seviyeleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farkın olduğu görüldü ($p<0,001$). Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında kontrol grubunun plazma melatonin seviyesinin sham ($p<0,001$) ve çalışma gruplarından ($p<0,01$) anlamlı ölçüde daha düşük olduğu bulundu.

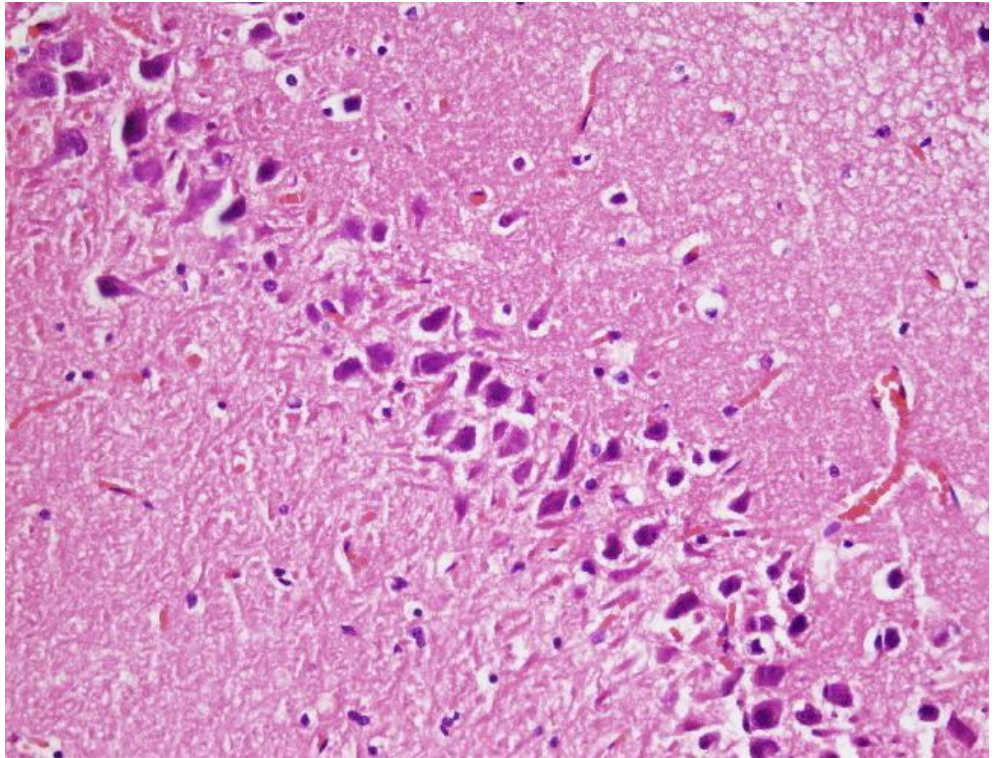
Sham ve çalışma grupları karşılaştırıldığında çalışma grubundaki plazma melatonin seviyesinin sham grubundan daha düşük miktarda olduğu saptandı ($p<0,001$).



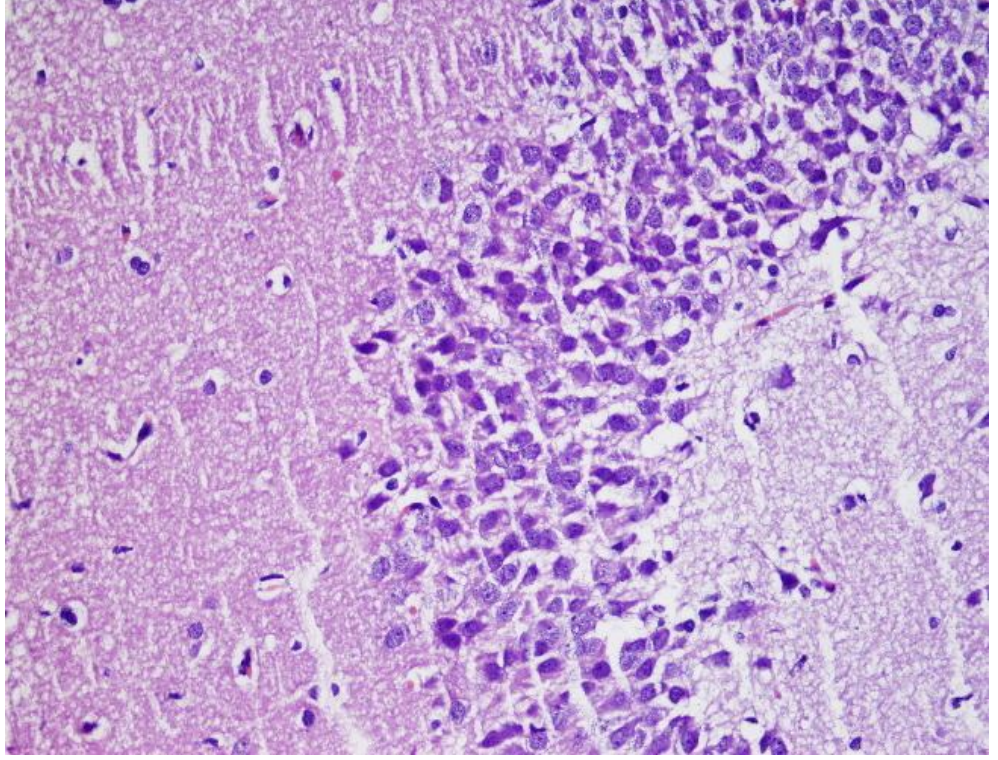
Şekil 5. Gruplardaki plazma melatonin seviyelerinin güven aralığı grafiği.



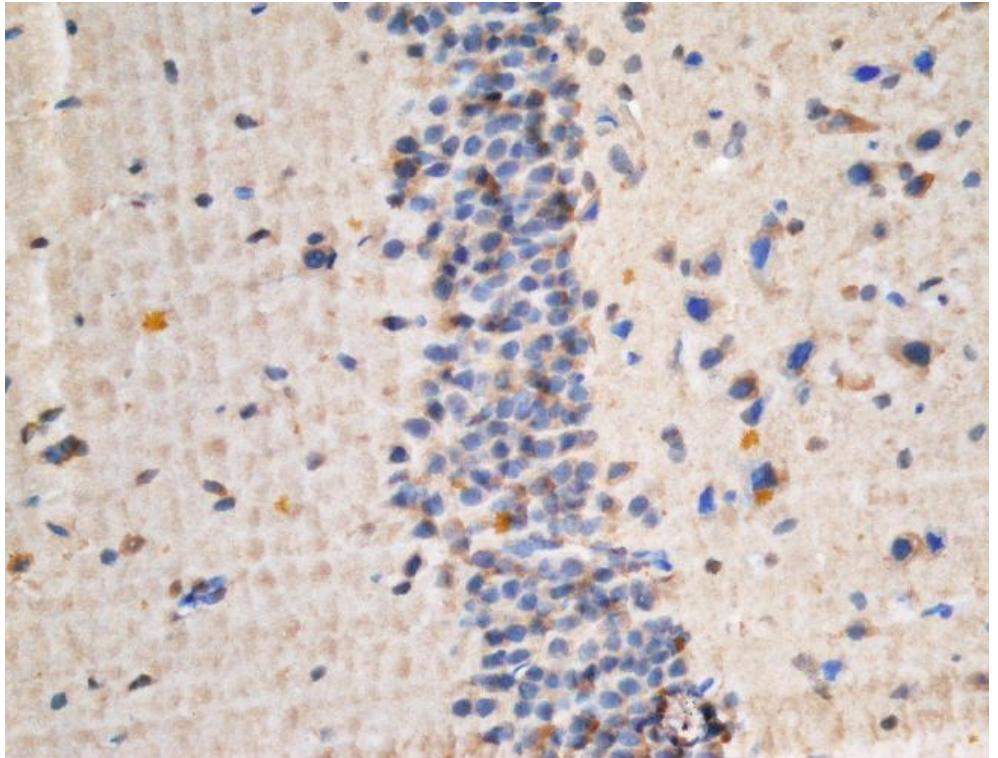
Şekil 6. Kontrol grubundaki bir denekte hipokampus bölgesinde herhangi bir nöron ölümünün olmadığı hematoksilin eozin boyanması.



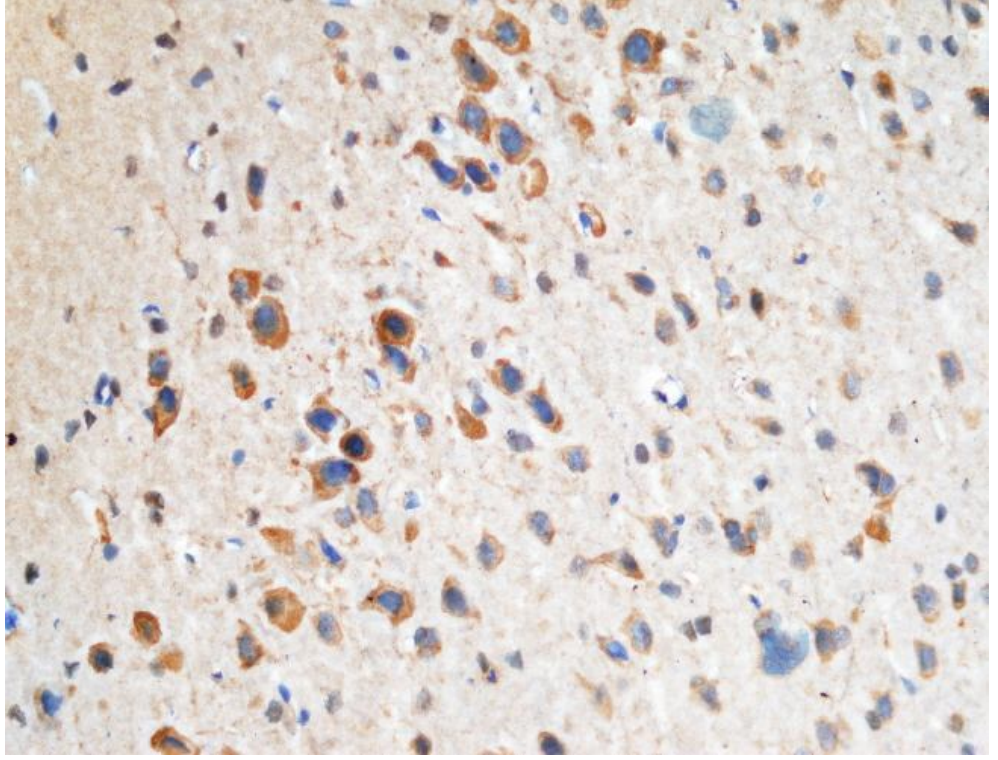
Şekil 7. Sham grubundaki bir denekte hipokampus bölgesinde 2. derece nöron ölümünün olduğu hematoksilin eozin boyanması.



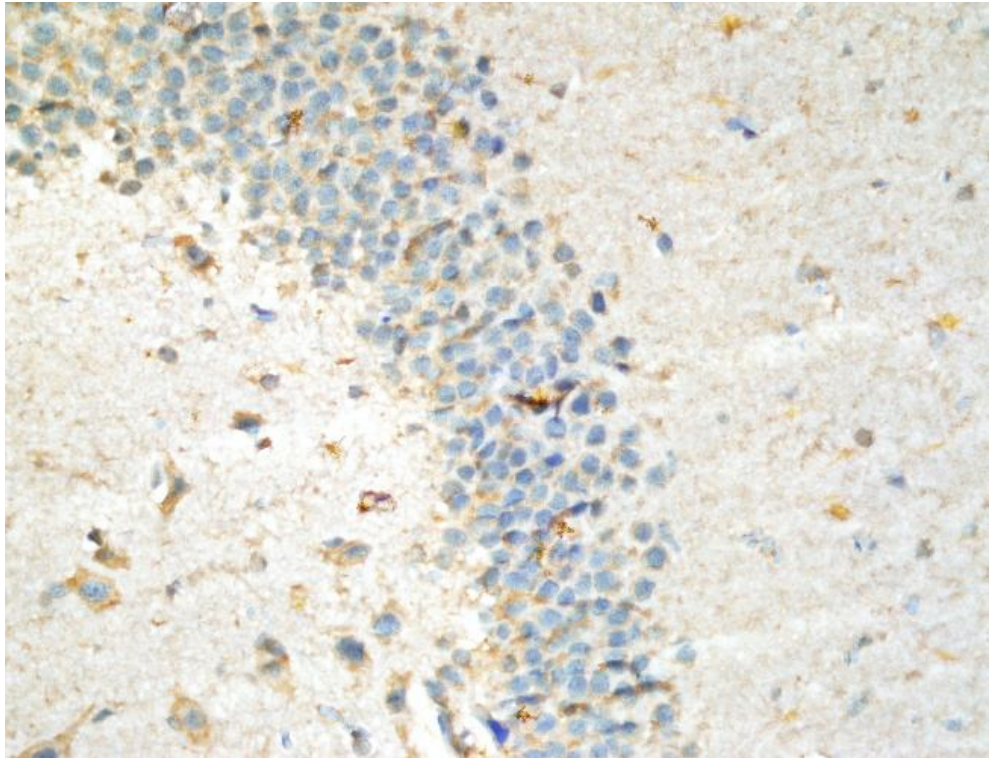
Şekil 8. Çalışma grubundaki bir denekte hipokampus bölgesinde 1. derece nöron ölümünün olduğu hematoksilen eozin boyanması.



Şekil 9. Kontrol grubundaki bir denekte hipokampus bölgesinde 1. derece Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmasının olduğu bir preparat.



Şekil 10. Sham grubundaki bir denekte hipokampus bölgesinde 3. derece Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmasının olduğu bir preparat.



Şekil 11. Çalışma grubundaki bir denekte hipokampus bölgesinde 1. derece Hsp-70 immünohistokimyasal boyanmasının olduğu bir preparat.

4. TARTIŞMA

Tacrolimus immunosupresif bir ajan olarak organ transplantasyonu red reaksiyonlarının önlenmesinde yaygın bir biçimde kullanılmasına rağmen çeşitli patolojilerde nöroprotektif etkinliği de tespit edilmiştir. Akut travma sonrasında Tacrolimus kullanılmasının spinal kord dokusunda anlamlı nöroprotektif etkisinin olduğu bildirilmiştir (131). Epilepsi sonrası rat beyin dokusunda Tacrolimus'un nöroprotektif etkinliği saptanmıştır (132). Deneysel sinir otogrefti yapılan hayvanlarda Tacrolimus ile tedavinin aksonal rejenerasyonu arttırdığı tespit edilmiştir (133). İskemik nöronal hasarın önlenmesi için Tacrolimus kullanılmasının nöroprotektif etkinliği birçok çalışmada saptanmıştır (126, 127). Çalışmamızda da hematoksilen eozin ile boyanan preparatlarda Tacrolimus ile tedavi edilen çalışma grubunda sham grubuna göre daha düşük oranda nöron ölümü tespit edilmiştir.

Tacrolimus'un nöroprotektif etkinliği bilirse de nöroprotektif etkinliğinin altında yatan mekanizma tam olarak açığa çıkarılamamıştır. İmmünofilinler, Siklosporin, Rapamisin, Tacrolimus gibi immünosupresif ilaçların bağlandığı bir grup protein reseptör ailesidir. Tacrolimus'un bağlandığı immünofilin grubu FKBP olarak adlandırılır. Rat beyin dokusunda FKBP seviyeleri immün sistemden 50 kat daha yüksek seviyede tespit edilmiştir. Tacrolimus'un FKBP'ye bağlanması intraselüler kalsiyum kanallarının direkt olarak stabilizasyonunu sağlar (134). Tacrolimus calcineurinin seçici inhibitörüdür. Calcineurin birçok Ca^{++} bağımlı sinyal yolağının aktivatörüdür. Calcineurin birçok transkripsiyon faktörü ve iyon kanalının düzenleyicisidir ve sitozolik kalsiyumu artırarak nöronal hücre ölümünü tetikler (135). Tacrolimus calcineurin aracılı NO sentazın defosforilasyonunu engeller. Böylece Tacrolimus NO üretimini azaltarak nöroprotektif etki gösterir (136). Tacrolimus'un calcineurin inhibisyonu ile NMDA bağımlı glutamat nörotoksitesini de engellediği tespit edilmiştir (132). Tacrolimus'un nöroprotektif dozlarda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α üretimini azalttığı tespit edilmiştir. İskemik beyin hasarında IL1- β ve TNF- α 'nın önemli bir rol oynadığı saptanmıştır. İskemi sonrası mikroglia ve astrosit kaynaklı pro-enflamatuar/sitotoksik sitokinlerin düzenlenmesi gecikmiş hücre ölümünü engelleyip iskemi sonrası yapısal ve fonksiyonel iyileşmeyi artırıyor olabilir (126). Astrositler nöronlara metabolik destek sağlar, birçok trofik faktör üretir. Tacrolimus'un iskemi sonrası erken reperfüzyon esnasındaki glutamatın

indüklediği astrosit ölümünü azalttığı ve bunun nöroproteksiyona katkı sağladığı tespit edilmiştir (137).

İskemik inme modellerinde ve hücre kültürlerinde Hsp-70'in üretiminin artmasının nöroprotektif etkinlik gösterdiği tespit edilmiştir. Normal durumlarda beyindeki indüklenebilen Hsp-70 seviyesi düşük iken iskemi durumunda üretimi artar (138). Daha önce belirtildiği gibi chaperonlar fizyolojik koşullarda ve stres durumlarında bakteri, bitki ve hayvan hücrelerinde proteinlerin katlanmalarına, toplanmalarına, dağılmalarına ve membranlardan taşınmalarına yardım eder (121) . Serebral iskemi oksidatif stres ve asidoz ile protein birikimini artırır. Hsp-70 gibi chaperonlar iskemi gibi stres durumlarında artan toksik proteinleri tanır, birikimlerini engeller ve proteinlerin doğru bir biçimde katlanmalarına yardımcı olur (139). Çalışmalar Hsp-70'in nöroprotektif etkinliğinin antiapoptik mekanizmalarla gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Hsp-70'in caspase bağımsız hücre ölümünü uyarabilen apoptoz proteaz aktifleyici faktör-1 ve apoptoz indükleyen faktörün etkilerini bloke ettiği tespit edilmiştir. Buna ek olarak antiapoptik protein BAG-1 ile etkileşime girerek caspase 3 aktivitesini de bloke ettiği saptanmıştır. Tümör hücrelerinin tümör nekrosis faktörün ve oksidatif stresin uyardığı apoptozise dirençli olmak için Hsp-70'i de içeren birçok protein ürettiği tespit edilmiştir (140). Hsp-70 geninin defektli olduğu farelerde fokal serebral iskemi durumunda sitoplazmada sitokrom C salınımında artmanın olduğu saptanmıştır. Ardından caspase-3 aktivasyonunun olduğu ve böylece apoptozisin indüklendiği tespit edilmiştir (141). Hsp-70'i fazla miktarda üreten hücrelerin antiapoptotik protein olan bcl-2'yi de fazla miktarda ürettiği tespit edilmiştir (140). Nucleer faktör kappa B (NFκB) normalde sitoplazmada bulunur. NFκB'nin nükleusa taşınım ilişkili DNA sekansına bağlanması çeşitli enflamatuar genlerin (NO sentaz, TNF ve IL-1, indüklenebilen siklooksigenaz (COX-2), chemokinler ve adezyon molekülleri gibi) üretiminin artmasına neden olur. Hsp-70 üretimi NFκB aktivasyonunu engelleyerek inflamatuvar cevabı baskılar (142). Hsp-70'in calmoduline bağımlı olarak calcineurini aktive ettiği tespit edilmiştir (143). Guzmán-Lenis ve ark.'nın (131) çalışmalarında spinal kord hasarı oluşturulan ratlarda Tacrolimus ile tedavi edilen çalışma grubunda Hsp-70 miktarının azalmış olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda da Tacrolimus ile tedavi edilen çalışma grubundaki preparatlarda sham grubundan daha düşük miktarda Hsp-

70 immünohistokimyasal boyanması tespit ettik. Hsp-70 miktarındaki düşme mikrogial hücrelerdeki sitokin üretimi ile Hsp-70 indüksiyonu arasındaki yakın ilişki nedeniyle gerçekleşmiş olabilir (131). Tacrolimus'un FKBP'ye bağlanması calcineurini bloke edip HSP-70 seviyesini düşürüyor olabilir (131). Bu mekanizmaların yanında Tacrolimus çeşitli nöroprotektif ve immünomodülatör etkileri ile iskemik inme esnasındaki stresi azaltıp indüklenen Hsp-70 miktarını düşürüyor olabilir.

Serebral kapiller ve mikrovasküler endotel hücreleri serebral kan akımının, mikrovasküler tonusun, kan beyin bariyer fonksiyonlarının devamında aktif rol alırlar. Endotel hücreleri, diğer beyin hücreleri, dolaşan kan hücrelerince üretilen ve salgılanan faktörler bu düzenleyici fonksiyonlara katılır. Özellikle ET-1'in ve NO'nun patolojik durumlarda (inme, ateroskleroz, hipertansiyon) fonksiyonel vasküler değişikliklere katkıda buldukları bilinmektedir (144). İskemik inmeli hastaların serumlarında erken (akut) dönemlerde ET-1 seviyelerinin artmış olduğu tespit edilmiştir (145). İskemik inmenin akut döneminde ET-1 uygulanmasının serebral kan akımını azalttığı nöronal hasarı arttırdığı tespit edilmiştir (146). İskemik inmede ET-1'in artması stresle indüklenen üretim fazlalığına (serebral, sistemik) ek olarak serebral enfarkt nedeniyle zedelenebilen mikro-damarların endotellerinden sızıntı nedeniyle de ortaya çıkmış olabilir (147). İskemik inmenin subakut ve kronik safhalarında plazma endotelin seviyesi ile ilgili çalışmalarda farklı sonuçlar tespit edilmiştir. Brondani ve ark.(148) subakut ve kronik safhada plazma endotelin seviyelerinde kontrol grubuna göre artış tespit ederken, Alioğlu ve ark. (149) iskemik inmenin 7. gününde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark saptamamışlardır. Çalışmamızda sham ve kontrol grupları arasında plazma ET-1 seviyeleri arasında anlamlı fark tespit edilemedi. Bunun nedeni rat serumlarının inme sonrası subakut dönemde alınması olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışma grubunda kontrol ve sham gruplarına göre anlamlı plazma ET-1 artışı saptandı. Tacrolimus uygulanan ratlarda ET-1 üretiminin arttığı ve NO sentezinin azaldığı tespit edilmiştir (150). Tacrolimus uygulanan ratlarda ET-1 mRNA'sının üretiminin arttığı tespit edilmiştir (151). Yine Tacrolimus'un insan mikrovasküler endotel hücre kültürlerinde ET-1 üretimini arttırdığı tespit edilmiştir (152). Benzer biçimde çalışma grubundaki ratlarda Tacrolimus doğrudan etki ile plazma ET-1 seviyelerini arttırmış olabilir. Yapılan bir

çalışmada eksojen endotelin uygulanmasının iskemik korteksin bölgesel mikroskobik oksijen dengesini iyileştirdiği ve takiben lokal iskemik hasarın onarılmasına katkı sağladığı tespit edilmiştir (153). Endotelinlerin, özellikle ET-1'in iyi tarif edilmiş vazoaktif ve proliferatif etkilerine ek olarak nörotransmitter aktiviteye de sahip oldukları izlenimi mevcuttur. Çalışmalar beynin farklı bölgeleri ve periferik sinirlerde ET-1'in nöropeptit rolü oynayabileceğini desteklemektedir. Ayrıca ET-1'in ağrı ve ısı kontrolü gibi hipotalamo-nörosekratuar sistemlerde transmitter rolü olduğunu düşündürmektedir (154). İskemik inme tedavisinde Tacrolimus kullanımı ile çalışma grubunda subakut dönemde saptanmış olan ET-1 artışının patofizyolojik rolünün ortaya çıkarılması için ek çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Melatoninin iskemik inmede akut, subakut ve kronik dönemde uygulanması nöroprotektif ve klinik olarak yararlı etkiler göstermektedir (155). Melatonin fizyolojik bariyerleri kolayca geçer, hücre içine geniş ölçüde dağılır ve hücre membranlarını stabilize eder. Melatonin serbest radikalleri doğrudan uzaklaştırır ve glutasyon peroksidaz, glutasyon redüktaz, süperoksit dismutaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz gibi enzimlerin etkinliklerini düzenler (156). Melatonin NO sentaz enzimini baskılayarak NO sentezini azaltır (157). Melatonin NFκB'nın DNA'ya bağlanmasını engeller, proenflamatuar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin üretimini azaltır, prostoglandinlerin üretimini sağlayan siklooksijenaz enzimlerini inhibe eder (158). Melatonin tedavisi nöronların yanında glial hücrelerin de yaşamını sağlayarak nöroprotektif etkinlik gösterir (159). Neonatal inme modelinde melatoninin enflamasyonu azalttığı ve beyaz cevherde miyelinizasyonu indüklediği tespit edilmiştir (160). İskemik ratlarda, özellikle serebral kortekste melatoninin ödem oluşumunu azalttığı saptanmıştır. Melatoninin kortikal fonksiyonlardan motor, sensöryel, hafıza ve psikolojik bozulmayı önlemede oldukça kullanışlı olabileceği bildirilmiştir (161). İskemik inmeli hastalarda akut dönemde melatoninin noktürnal ritminin bozulduğu ve üretiminin azaldığı saptanmıştır (162, 163). Çalışmamızda rat plazmaları inmenin subakut döneminde alınmıştır. Çalışmamızda kontrol grubundaki melatonin seviyelerinin sham ve çalışma grubundan daha düşük miktarda olduğu tespit edilmiştir. Tacrolimus ile tedavi edilen ratlardaki plazma melatonin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmıştır. Tacrolimus ile tedavinin melatonin seviyelerini fizyolojik seviyelere indiremediği tespit edilmiştir. Ancak sham grubu

ile karşılaştırıldığında melatonin seviyeleri çalışma grubunda anlamlı ölçüde daha düşük seviyelerde bulunmuştur. Çalışmamız süresince denekler benzer beslenme ve aydınlanma şartlarında tutuldu. Deneklerin tümü 4. günde aynı zaman diliminde dekapite edilerek kısa bir süre zarfında plazma ve beyin örnekleri alındı. Bu nedenle deney sonuçlarındaki parametrelere sirkadiyen ritmin etkisinin olmadığını düşünmekteyiz. Tacrolimus çeşitli nöroprotektif ve immünomodülatör etkileri ile iskemik inme esnasındaki stresi azaltıp melatonin salgılanmasını baskılamış olabilir. Sham grubundaki belirgin artışın nedeni tam olarak bilinemesi de akut dönemde bozulan melatonin salınım ritmi subakut dönemde iyileşmiş ve strese cevaben melatonin salgılanması artmış olabileceğini düşünmekteyiz. (164).

Sonuç olarak iskemik inme tedavisi için Tacrolimus kullanılması nöroprotektif etkinlik göstermektedir. Tacrolimus plazma endotelin seviyesini arttırır, plazma melatonin seviyesini azaltır, beyin dokusundaki Hsp-70 miktarını düşürür. Tacrolimus'un iskemik inme tedavisindeki rolünü açıklayıcı ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

5. KAYNAKLAR

1. Ropper AH, Brown RH. Serebrovasküler Hastalıklar. Çoban O, Bebek N (Çeviren) s.660-746, Ankara, Güneş Kitabevi, 2006.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1269-1276.
3. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009; 119: e21-181.
4. Mensah GA. Epidemiology of stroke and high blood pressure in Africa. *Heart* 2008; 94: 697-705.
5. Rothwell PM. The high cost of not funding stroke research: a comparison with heart disease and cancer. *Lancet* 2001; 357: 1612-1616.
6. Galimanis A, Mono ML, Arnold M, Nedeltchev K, Mattle HP. Lifestyle and stroke risk: a review. *Curr Opin Neurol* 2009; 22: 60-68
7. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000; 31: 2080-2086.
8. Ariei T, Kamiya T, Ariei K, Ueda M, Nito C, Katsura KI, Katayama Y. Neuroprotective effect of immunosuppressant FK506 in transient focal ischemia in rat: therapeutic time window for FK506 in transient focal ischemia. *Neurol Res* 2001; 23: 755-760.
9. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
10. Appelros P, Stegmayr B, Terént A Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 1082-1090.
11. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27: 493-50.1
12. Lo W, Zamel K, Ponnappa K, Allen A, Chisolm D, Tang M, et al. The cost of pediatric stroke care and rehabilitation. *Stroke* 2008; 39: 161-165.

13. Turtzo LC, McCullough LD. Sex differences in stroke. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26: 462-474.
14. Kissela B, Schneider A, Kleindorfer D, Khoury J, Miller R, Alwell K, et al. Stroke in a biracial population: the excess burden of stroke among blacks. *Stroke* 2004; 35: 426-431.
15. Flossmann E, Schulz UG, Rothwell PM. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 212-227.
16. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
17. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-2544.
18. Romero JR, Morris J, Pikula A. Stroke prevention: modifying risk factors. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 287-303.
19. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
20. Kurth T, Kase CS, Berger K, Gaziano JM, Cook NR, Buring JE. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women. *Stroke* 2003; 34: 2792-2795.
21. Kurth T, Kase CS, Berger K, Schaeffner ES, Buring JE, Gaziano JM. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men. *Stroke* 2003; 34: 1151-1155
22. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005; 36: 2773-2780.
23. Air EL, Kissela BM. Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke: epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care* 2007; 30: 3131-3140.
24. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-2065.

25. Leppälä JM, Virtamo J, Fogelholm R, Albanes D, Heinonen OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke* 1999; 30: 2535-2540.
26. Noda H, Iso H, Irie F, Sairenchi T, Ohtaka E, Doi M, et al. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study. *Circulation* 2009; 119: 2136-2145.
27. Amarenco P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008; 196: 489-496.
28. Shahar E, Chambless LE, Rosamond WD, Boland LL, Ballantyne CM, McGovern PG, Sharrett AR. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 2003; 34: 623-631.
29. Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92: 17-40
30. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952.
31. Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677.
32. Finsterer J, Stöllberger C. Strategies for primary and secondary stroke prevention in atrial fibrillation. *Neth J Med* 2008; 66: 327-333.
33. Doufekias E, Segal AZ, Kizer JR. Cardiogenic and aortogenic brain embolism. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1049-1059.
34. Hogue CW Jr, Murphy SF, Schechtman KB, Dávila-Román VG. Risk factors for early or delayed stroke after cardiac surgery. *Circulation* 1999; 100: 642-647.

35. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Thoracic Surgery and the Society of Thoracic Surgeons. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: 1168-1176.
36. Halliday A, Harrison M, Hayter E, Kong X, Mansfield A, Marro J, et al. Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. 10-year stroke prevention after successful carotid endarterectomy for asymptomatic stenosis (ACST-1): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1074-1084.
37. Verduzco LA, Nathan DG. Sickle cell disease and stroke. *Blood* 2009; 114: 5117-5125.
38. Brass LM. Hormone replacement therapy and stroke: clinical trials review. *Stroke* 2004; 35: 2644-2647.
39. Chan WS, Ray J, Wai EK, Ginsburg S, Hannah ME, Corey PN, Ginsberg JS. Risk of stroke in women exposed to low-dose oral contraceptives: a critical evaluation of the evidence. *Arch Intern Med* 2004; 164: 741-747.
40. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457-507.
41. Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke* 2003; 34: 2475-2481.
42. Isozumi K. Obesity as a risk factor for cerebrovascular disease. *Keio J Med* 2004; 53: 7-11.
43. Del Sette M. Migraine and cerebrovascular risk. *Neurol Sci* 2010;31: S127-S128.
44. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, Rehm J. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010; 10: 258.

45. Silvestrelli G, Corea F, Micheli S, Lanari A. Clinical pharmacology and vascular risk. *Open Neurol J* 2010; 4: 64-72.
46. Levine SR. Hypercoagulable states and stroke: a selective review. *CNS Spectr* 2005; 10: 567-578.
47. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001; 344: 1450-1460.
48. Rincon F, Mayer SA. Clinical review: critical care management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Crit Care* 2008;12: 237.
49. Qureshi AI, Suri MF, Ostrow PT, Kim SH, Ali Z, Shatla AA, et al. Apoptosis as a form of cell death in intracerebral hemorrhage. *Neurosurgery* 2003; 52: 1041-7
50. Hua Y, Keep RF, Hoff JT, Xi G. Brain injury after intracerebral hemorrhage: the role of thrombin and iron. *Stroke* 2007; 38: 759-762.
51. Fujii Y, Takeuchi S, Harada A, Abe H, Sasaki O, Tanaka R. Hemostatic activation in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 883-890.
52. Koźniewska E, Michalik R, Rafałowska J, Gadamski R, Walski M, Frontczak-Baniewicz M, et al. Mechanisms of vascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 145-160.
53. Dentali F, Ageno W. Cerebral vein thrombosis. *Intern Emerg Med* 2010; 5: 27-32.
54. Van Gijn J. Cerebral venous thrombosis: pathogenesis, presentation and prognosis. *J R Soc Med* 2000; 9: 230-233.
55. Millichap JJ, Sy BT, Leacock RO. Spinal cord infarction with multiple etiologic factors. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 151-154.
56. Sakakibara R, Yamaguchi C, Uchiyama T, Ito T, Liu Z, Yamamoto T et al. Pelvic autonomic dysfunction without paraplegia: a sequel of spinal cord stroke. *Eur Neurol* 2008; 60: 97-100.
57. Thrift AG, Dewey HM, Macdonell RA, McNeil JJ, Donnan GA. Incidence of the major stroke subtypes: initial findings from the North East Melbourne stroke incidence study (NEMESIS). *Stroke* 2001; 32: 1732-1738.

58. Kidwell C, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, Saver JL. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke* 1999; 30: 1174-1180.
59. Granitto M, Galitz D. Update on stroke: the latest guidelines. *Nurse Pract* 2008; 33: 39-46.
60. Chen RL, Balami JS, Esiri MM, Chen LK, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 256-265.
61. Fisher M, Garcia JH. Evolving stroke and the ischemic penumbra. *Neurology* 1996; 47: 884-888.
62. Markus R, Reutens DC, Kazui S, Read S, Wright P, Pearce DC, et al. Hypoxic tissue in ischaemic stroke: persistence and clinical consequences of spontaneous survival. *Brain* 2004; 127: 1427-1436.
63. Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, Dewey HM, Macdonell RA, Donnan GA. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 239-244.
64. Touzani O, Roussel S, MacKenzie ET. The ischaemic penumbra. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 83-88.
65. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev* 1999 Oct; 79: 1431-1568.
66. Giffard RG, Swanson RA. Ischemia-induced programmed cell death in astrocytes. *Glia* 2005; 50: 299-306.
67. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ, Lauritzen M. Cortical spreading depression and peri-infarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 2006; 129: 778-790.
68. Bano D, Nicotera P. Ca²⁺ signals and neuronal death in brain ischemia. *Stroke* 2007; 38: 674-676.
69. Chan PH. Reactive oxygen radicals in signaling and damage in the ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 2-14.
70. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 315-424.

71. Saha RN, Pahan K. Signals for the induction of nitric oxide synthase in astrocytes. *Neurochem Int* 2006; 49: 154-163.
72. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke* 2009; 40: e331-339.
73. del Zoppo GJ. Inflammation and the neurovascular unit in the setting of focal cerebral ischemia. *Neuroscience* 2009; 158: 972-982.
74. Frijns CJ, Kappelle LJ. Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2002; 33: 2115-2122
75. Lucas SM, Rothwell NJ, Gibson RM. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br J Pharmacol* 2006; 147: S232-240.
76. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-834.
77. Ferrarese C, Mascarucci P, Zoia C, Cavarretta R, Frigo M, Begni B, et al. Increased cytokine release from peripheral blood cells after acute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999, 19: 1004-1009.
78. Zhu Y, Yang GY, Ahlemeyer B, Pang L, Che XM, Culmsee C, et al. Transforming growth factor-beta 1 increases bad phosphorylation and protects neurons against damage. *J Neurosci* 2002; 22: 3898-3909.
79. Spera PA, Ellison JA, Feuerstein GZ, Barone FC. IL-10 reduces rat brain injury following focal stroke. *Neurosci Lett* 1998; 251: 189-192.
80. Yoldas T, Gonen M, Godekmerdan A, Ilhan F, Bayram E. The serum high-sensitive C reactive protein and homocysteine levels to evaluate the prognosis of acute ischemic stroke. *Mediators Inflamm* 2007; 2007: 15929.
81. Elkind MS. Inflammatory mechanisms of stroke. *Stroke* 2010; 41: S3-8.
82. Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 673-679.
83. Baizabal-Carvallo JF, Samson Y. Microembolic signals in systemic lupus erythematosus and other cerebral small vessel diseases. *J Neurol* 2010; 257: 503-508.

84. Snell RS. Clinical Anatomy. 5.edition. Yıldırım M (Çeviren) s.706, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1998.
85. Mead GE, Shingler H, Farrell A, O'Neill PA, McCollum CN. Carotid disease in acute stroke. Age Ageing 1998; 27: 677-682.
86. Tatemichi TK, Young WL, Prohovnik I, Gitelman DR, Correll JW, Mohr JP. Perfusion insufficiency in limb-shaking transient ischemic attacks. Stroke 1990; 21: 341-347.
87. Gacs G, Fox AJ, Barnett HJ, Vinuela F. Occurrence and mechanisms of occlusion of the anterior cerebral artery. Stroke 1983; 14: 952-959.
88. Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar. 3.Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: s.74-93
89. Yoon W, Seo JJ, Cho KH, Kim MK, Kim BC, Park MS, et al. Symptomatic middle cerebral artery stenosis treated with intracranial angioplasty: experience in 32 patients. Radiology 2005; 237: 620-626.
90. Jackson C, Sudlow C. Comparing risks of death and recurrent vascular events between lacunar and non-lacunar infarction. Brain 2005; 128: 2507-2517.
91. Momjian-Mayor I, Baron JC. The pathophysiology of watershed infarction in internal carotid artery disease: review of cerebral perfusion studies. Stroke 2005; 36: 567-77.
92. Pearce JM. Wallenberg's syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 570.
93. Lee H, Kim JS, Chung EJ, Yi HA, Chung IS, Lee SR, Shin JY. Infarction in the territory of anterior inferior cerebellar artery: spectrum of audiovestibular loss. Stroke 2009; 40: 3745-3751.
94. Terao S, Sobue G, Izumi M, Miura N, Takeda A, Mitsuma T. Infarction of superior cerebellar artery presenting as cerebellar symptoms. Stroke 1996; 27: 1679-1681.
95. Ling L, Zhu L, Zeng J, Liao S, Zhang S, Yu J, Yang Z. Pontine infarction with pure motor hemiparesis or hemiplegia: a prospective study. BMC Neurol 2009; 9: 25.
96. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. Stroke 2003; 34: 2264-2278.
97. Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. Am Fam Physician 2009; 80: 33-40.

98. Marler JR, Tilley BC, Lu M, Brott TG, Lyden PC, Grotta JC, et al. Early stroke treatment associated with better outcome: the NINDS rt-PA stroke study. *Neurology* 2000; 55: 1649-1655.
99. Kirshner HS. Therapeutic interventions for prevention of recurrent ischemic stroke. *Am J Manag Care* 2008; 14: S212-226.
100. De Cristóbal J, Moro MA, Dávalos A, Castillo J, Leza JC, Camarero J, et al. Neuroprotective effect of aspirin by inhibition of glutamate release after permanent focal cerebral ischaemia in rats. *J Neurochem* 2001; 79: 456-459.
101. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS et al. Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke* 2008; 39: 1205-1212.
102. Shuaib A, Hussain MS. The past and future of neuroprotection in cerebral ischaemic stroke. *Eur Neurol* 2008; 59: 4-14.
103. Ginsberg MD. Current status of neuroprotection for cerebral ischemia: synoptic overview. *Stroke* 2009; 40: S111-114.
104. Arumugam TV, Woodruff TM, Lathia JD, Selvaraj PK, Mattson MP, Taylor SM. Neuroprotection in stroke by complement inhibition and immunoglobulin therapy. *Neuroscience* 2009; 158: 1074-1089.
105. Venkataramanan R, Jain A, Warty VW, Abu-Elmaqd K, Furakawa H, Imventerza O, et al. Pharmacokinetics of FK 506 following oral administration: a comparison of FK 506 and cyclosporine. *Transplant Proc* 1991; 23: 931-933.
106. Jain AB, Fung JJ, Tzakis AG, Tzakis AG, Venkataramanan R, Abu Elmaqd K, et al. Comparative study of cyclosporine and FK 506 dosage requirements in adult and pediatric orthotopic liver transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 2763-2773.
107. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, et al. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29: 404-430.
108. Alak AM, Moy S. Biological activity of tacrolimus (FK506) and its metabolites from whole blood of kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997; 29: 2487-2490.
109. Miyata S, Ohkuba Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2005; 54: 1-9.

110. Christians U, Jacobsen W, Benet LZ, Lampen A. Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 813-851.
111. Gummert JF, Ikonen T, Morris RE. Newer immunosuppressive drugs: a review. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1366-1380.
112. Jensik SC. Tacrolimus (FK 506) in kidney transplantation: three-year survival results of the US multicenter, randomized, comparative trial. FK 506 Kidney Transplant Study Group. *Transplant Proc* 1998; 30: 1216-1218.
113. Miyata S, Ohkubo Y, Mutoh S. A review of the action of tacrolimus (FK506) on experimental models of rheumatoid arthritis. *Inflamm Res* 2005; 54: 1-9.
114. Beck LA. The efficacy and safety of tacrolimus ointment: a clinical review. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 165-170.
115. Takamatsu H, Tsukada H, Noda A, Kakiuchi T, Nishiyama S, Nishimura S, Umemura K. FK506 attenuates early ischemic neuronal death in a monkey model of stroke. *J Nucl Med* 2001; 42: 1833-1840
116. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998; 56: 359-384.
117. Cheung RT, Tipoe GL, Tam S, Ma ES, Zou LY, Chan PS. Preclinical evaluation of pharmacokinetics and safety of melatonin in propylene glycol for intravenous administration. *J Pineal Res* 2006; 41: 337-343.
118. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 383-410.
119. Goto K, Hama H, Kasuya Y. Molecular pharmacology and pathophysiological significance of endothelin. *Jpn J Pharmacol* 1996; 72: 261-290.
120. Watts SW. Endothelin receptors: what's new and what do we need to know? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R254-260.
121. Giffard RG, Xu L, Zhao H, Carrico W, Ouyang Y, Qiao Y, et al. Chaperones, protein aggregation, and brain protection from hypoxic/ischemic injury. *J Exp Biol* 2004; 207: 3213-3220.
122. Patury S, Miyata Y, Gestwicki JE. Pharmacological targeting of the Hsp70 chaperone. *Curr Top Med Chem* 2009; 9: 1337-1351.

123. Massa SM, Swanson RA, Sharp FR. The stress gene response in brain. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1996; 8: 95-158.
124. Van Zuphen LFM, Baumas V, Beynen AC. *Laboratuvar Hayvanları Biliminin Temel İlkeleri. İde Tayfun (Çeviren) s.257-287, Malatya, Medipres Yayıncılık, 2003.*
125. Ozerol E, Bilgic S, Iraz M, Cigli A, Ilhan A, Akyol O. The protective effect of erdosteine on short-term global brain ischemia/reperfusion injury in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 20-24.
126. Zawadzka M, Kaminska B. A novel mechanism of FK506-mediated neuroprotection: downregulation of cytokine expression in glial cells. *Glia* 2005; 49: 36-51.
127. Giordani F, Benetolli A, Favero-Filho LA, Lima KC, Cestari Junior L, Milani H. Tacrolimus (FK506) reduces ischemia-induced hippocampal damage in rats: a 7- and 30-day study. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 495-502.
128. Sun XC, Xian XH, Li WB, Li L, Yan CZ, Li QJ, Zhang M. Activation of p38 MAPK participates in brain ischemic tolerance induced by limb ischemic preconditioning by up-regulating HSP 70. *Exp Neurol* 2010; 224: 347-355.
129. Zararsiz I, Kus I, Ogeturk M, Akpolat N, Kose E, Meydan S, Sarsilmaz M. Melatonin prevents formaldehyde-induced neurotoxicity in prefrontal cortex of rats: an immunohistochemical and biochemical study. *Cell Biochem Funct* 2007; 25: 413-418.
130. Ozen OA, Akpolat N, Songur A, Kuş I, Zararsiz I, Ozaçmak VH, Sarsilmaz M. Effect of formaldehyde inhalation on Hsp70 in seminiferous tubules of rat testes: an immunohistochemical study. *Toxicol Ind Health* 2005; 21: 249-254.
131. Guzmán-Lenis MS, Vallejo C, Navarro X, Casas C. Analysis of FK506-mediated protection in an organotypic model of spinal cord damage: heat shock protein 70 levels are modulated in microglial cells. *Neuroscience* 2008; 155: 104-113.
132. Chwiej J, Janeczko K, Marciszko M, Czyzycki M, Rickers K, Setkowicz Z. Neuroprotective action of FK-506 (tacrolimus) after seizures induced with pilocarpine: quantitative and topographic elemental analysis of brain tissue. *J Biol Inorg Chem* 2010; 15: 283-289.
133. Jensen JN, Brenner MJ, Tung TH, Hunter DA, Mackinnon SE. Effect of FK506 on peripheral nerve regeneration through long grafts in inbred swine. *Ann Plast Surg* 2005 ;54: 420-427.

134. Aghdasi B, Ye K, Resnick A, Huang A, Ha HC, Guo X, et al. FKBP12, the 12-kDa FK506-binding protein, is a physiologic regulator of the cell cycle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2425-2430.
135. Crabtree GR. Calcium, calcineurin, and the control of transcription. *J Biol Chem* 2001; 276: 2313-2316.
136. Dawson TM, Steiner JP, Dawson VL, Dinerman JL, Uhl GR, Snyder SH. Immunosuppressant FK506 enhances phosphorylation of nitric oxide synthase and protects against glutamate neurotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 9808-9812.
137. Szydłowska K, Zawadzka M, Kaminska B. Neuroprotectant FK506 inhibits glutamate-induced apoptosis of astrocytes in vitro and in vivo. *J Neurochem* 2006; 99: 965-975.
138. Kelly S, Yenari MA. Neuroprotection: heat shock proteins. *Curr Med Res Opin.* 2002; 18: s55-60.
139. Hu BR, Janelidze S, Ginsberg MD, Busto R, Perez-Pinzon M, Sick TJ, et al. Protein aggregation after focal brain ischemia and reperfusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 865-875.
140. Giffard RG, Yenari MA. Many mechanisms for hsp70 protection from cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004; 16: 53-61.
141. Lee SH, Kwon HM, Kim YJ, Lee KM, Kim M, Yoon BW. Effects of hsp70.1 gene knockout on the mitochondrial apoptotic pathway after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2004; 35: 2195-2199.
142. Yenari MA, Liu J, Zheng Z, Vexler ZS, Lee JE, Giffard RG. Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat-shock protein protection. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1053: 74-83.
143. Someren JS, Faber LE, Klein JD, Tumlin JA. Heat shock proteins 70 and 90 increase calcineurin activity in vitro through calmodulin-dependent and independent mechanisms. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 260: 619-625.
144. McCarron RM, Chen Y, Tomori T, Strasser A, Mechoulam R, Shohami E, Spatz M. Endothelial-mediated regulation of cerebral microcirculation. *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 133-144.

145. Franceschini R, Gandolfo C, Cataldi A, Del Sette M, Rolandi A, Corsini G, et al. Twenty-four-hour endothelin-1 secretory pattern in stroke patients. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 272-276.
146. Reid JL, Dawson D, Macrae IM. Endothelin, cerebral ischaemia and infarction. *Clin Exp Hypertens* 1995; 17: 399-407.
147. Fagan SC, Hess DC, Hohnadel EJ, Pollock DM, Ergul A. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke. *Stroke* 2004; 35: 2220-2225.
148. Brondani R, Rieder CR, Valente D, Araújo LF, Clausell N. Levels of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelin-1 in ischemic stroke: a longitudinal prospective study. *Clin Biochem* 2007; 40: 282-284.
149. Alioğlu Z, Orem A, Bülbül I, Boz C, Ozmenoğlu M, Vanizor B. Evaluation of plasma endothelin-1 levels in patients with cerebral infarction. *Angiology* 2002; 53: 77-82.
150. Takeda Y, Miyamori I, Furukawa K, Inaba S, Mabuchi H. Mechanisms of FK 506-induced hypertension in the rat. *Hypertension* 1999; 33: 130-136.
151. Nakatani T, Uchida J, Asai T, Yoshimura R, Kim T, Miura K, Kishimoto T. Effect of tacrolimus on the gene expression of renin and endothelin in the rat kidney. *Transplant Proc* 2001; 33: 2296-2297.
152. Trapp A, Weis M. The impact of immunosuppression on endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005; 45: 81-87.
153. Narayanan U, Weiss HR, Liu X, Chi OZ. Exogenous endothelin-1 improves microvascular oxygen balance during focal cerebral ischemia in the rat. *Regul Pept* 2002; 105: 1-7.
154. Dashwood MR, Loesch A. Endothelin-1 as a neuropeptide: neurotransmitter or neurovascular effects? *J Cell Commun Signal* 2010; 4: 51-62.
155. Lin HW, Lee EJ. Effects of melatonin in experimental stroke models in acute, sub-acute, and chronic stages. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 157-162.
156. Reiter RJ, Tan DX, Manchester LC, Tamura H. Melatonin defeats neurally-derived free radicals and reduces the associated neuromorphological and neurobehavioral damage. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 5-22.
157. Koh PO. Melatonin regulates nitric oxide synthase expression in ischemic brain injury. *J Vet Med Sci* 2008; 70: 747-750.

158. Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system. *J Physiol Pharmacol* 2007; 58: 115-124.
159. Borlongan CV, Yamamoto M, Takei N, Kumazaki M, Ungsuparkorn C, Hida H et al. Glial cell survival is enhanced during melatonin-induced neuroprotection against cerebral ischemia. *FASEB J* 2000; 14: 1307-1317.
160. Villapol S, Fau S, Renolleau S, Biran V, Charriaut-Marlangue C, Baud O. Melatonin promotes myelination by decreasing white matter inflammation after neonatal stroke. *Pediatr Res* 2011; 69: 51-55.
161. Kondoh T, Uneyama H, Nishino H, Torii K. Melatonin reduces cerebral edema formation caused by transient forebrain ischemia in rats. *Life Sci* 2002; 72: 583-590.
162. Fiorina P, Lattuada G, Silvestrini C, Ponari O, Dall'Aglio P. Disruption of nocturnal melatonin rhythm and immunological involvement in ischaemic stroke patients. *Scand J Immunol* 1999; 50: 228-231.
163. Atanassova PA, Terzieva DD, Dimitrov BD. Impaired nocturnal melatonin in acute phase of ischaemic stroke: cross-sectional matched case-control analysis. *J Neuroendocrinol* 2009; 21: 657-663.
164. Beloosesky Y, Grinblat J, Laudon M, Grosman B, Streifler JY, Zisapel N. Melatonin rhythms in stroke patients. *Neurosci Lett* 2002; 319: 103-106.

6. ÖZGEÇMİŞ

11.08.1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Bursa' da tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2005 yılında bu üniversiteden mezun oldum. 2006 yılında Fırat Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim. Evliyim.