

Eksitatör Aminoasidler ve Eksitotoksisite

Bölüm: II

Excitatory Aminoacids and Excitotoxicity

Part: II

ÖZ

Son 10 yılda yapılan deneysel çalışmalar eksitatör aminoasidlerin birçok santral sinir sistemi hastalığının patogeneğinde rol oynadığını ortaya koymuştur. Serebral iskemi, kafa travması, spinal travma, epilepsi, hareket bozuklukları ve bazı kronik dejeneratif hastalık modellerinde eksitatör aminoasid antagonistleri ile yapılan çalışmalar, bu ilaçların tedavi edici etkilerini ortaya koymuştur. Çalışmamızda araştırma laboratuvarlarımızda çeşitli modellerde (fokal serebral iskemi, kafa travması, spinal travma) yapılan çalışmalardan ve literatürden elde ettiğimiz bilgiler ışığında santral sinir sisteminin önemli hastalıklarında nörotoksik mekanizmaların rolü ve tedavi uygulamalarıyla ilgili toplu bir birikim sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Aspartat, eksitatör aminoasid, glutamat, NMDA

ABSTRACT

Experimental studies in the last ten years demonstrated that excitatory amino acids play an important role in the pathogenesis of many central nervous system diseases. Experimental studies with excitatory aminoacid antagonists have been found to be beneficial in various models such as cerebral ischemia, head and spinal cord injury, epilepsy and some chronic degenerative diseases. In this article we reviewed our experience with excitatory amino acid neurotoxicity gained from experimental studies with various models (focal cerebral ischemia, head and spinal cord injury) carried out in our research laboratories. We also reviewed the current medical literature and aimed to give a brief summary on the neurotoxic mechanisms of important central nervous system diseases and therapeutic applications.

KEY WORDS: Aspartate, excitatory aminoacid, glutamate, NMDA

Talat KIRIŞ¹

Aşkın GÖRGÜLÜ²

¹ İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

² Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı,
Isparta

Geliş Tarihi: 05.04.2004

Kabul Tarihi: 26.10.2004

Yazışma adresi:

Aşkın GÖRGÜLÜ

Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı
32260 Isparta

Tel : 0246 2236705

E-posta: askingorgulu@hotmail.com

GİRİŞ

Günümüzde santral sinir sistemini tutan akut veya kronik bir çok hastalık sürecinde eksitator aminoasidlerin (EAA) önemi bilinmektedir. Hastalık mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, yeni reseptör antagonistlerinin ortaya konulması, tedaviye yönelik girişimlerin de artmasına yol açmıştır. Özellikle son 10 yılda serebral iskemi, kafa travması, beyin ödemi, spinal travma, epilepsi ve kronik dejeneratif hastalıklar üzerinde yoğun çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan elde edilen deneyimler bu çalışmada kısaca özetlenmiştir.

Serebral İskemi

Serebral iskeminin fizyopatogenezinde EAA'lerin aşırı salınımı ve bunun da özellikle N-methyl-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin aşırı aktivasyonuna yol açarak hücre içine Ca⁺⁺ girişini ve hücre ölümüne giden olayları başlattığı kabul edilmektedir (8, 12-15). Anoksik-hipoksik nöronal kültür çalışmalarında sinaptik aralığa salınan EAA'lerin nörotoksik seviyelere ulaştığı saptanmıştır. Bu hasar hem kompetitif hem de non-kompetitif NMDA antagonistleri ile azaltılabilmektedir (6,24). AMPA veya kainat antagonistleri ise hipoksik hasarda daha çok kısmi yarar sağlamıştır (19). NMDA antagonistleri ile global iskemi modelleri üzerindeki çalışmalar genellikle cesaret kırıcıdır. Buna karşılık fokal iskemide umut verici sonuçlar elde edilmiştir (18,33). Fokal iskeminin fizyopatogenezi global iskemiden tamamen farklıdır. Burada infarktlı dokunun bulunduğu merkez, çevresinde ise tam olarak hasarlanmamış, kurtarılabilir hücrelerin bulunduğu perifer bölümü mevcuttur (penumbra). Merkezde kan akımı sıfır iken, çevrede değişik dereceldedir ve bu bölge tedavideki esas hedefi oluşturur (32). Fokal serebral iskemi modellerinde NMDA antagonistleri ile iskemik hasar alanını yaklaşık %50 azaltmak mümkün olmuştur. Koruma korteksde maksimal, striatumda minimaldir. Bu durum korteksde striatumdan daha fazla NMDA reseptörü olması veya striatumdaki hasarın korteksden daha yoğun olması ile açıklanabilir. Özellikle NMDA reseptör antagonistlerinin altın standardı haline gelen yüksek affiniteli non-kompetitif EAA antagonisti dizocilpin (MK-801) ile çok yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Bu ilaç sıçanlarda orta serebral arter tıkanmasının hemen öncesi uygulandığı zaman iskemik alan volümü yaklaşık %76 oranında küçülmüştür. Kan

beyin bariyer geçirgenliğini ve iskemik ödemi azaltmıştır (55). Yaklaşık aynı oranda koruma ilaç iskeminin 2 saat sonrasında uygulandığında da elde edilmiştir (33). Koruyucu etki en çok iskemik penumbradadır. Bu olumlu etkilere karşılık gerek uygulama zamanı gerekse yan etkiler dizocilpine ve benzeri birçok ilacın klinik kullanımına engeller getirmektedir. Deneysel modellerde çoğu NMDA antagonistinde koruma uygulamanın iskemik hasardan önce ya da hasar sonrası 1-3 saatlik dar bir zaman aralığı içinde yapılmasını gerektirmektedir (7). Oysa Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, inmeli olguların doktor ile ilk temasının ortalama 4 saatte, nöroloji uzmanıylaysa 10.5 saatte olduğu bildirilmektedir (17). Nadir olarak oklüzyonun 24 saat sonrasındaki uygulamaların faydalı olabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (7). Bu ilaçlar geçici iskemik atak hikayesi veya serebrovasküler hastalık riski olan olgularda daha çok kullanım bulabilirler. İnsanlarda inmenin tıbbi tedavisinde kullanılacak ilaç yeterince güvenli olmalıdır. Bu nedenle son yıllarda yan etkileri minimal olan düşük affiniteli non-kompetitif antagonistlere olan ilgi daha çok artmıştır. Bu grup ilaçların bir örneği olan Memantin tarafımızdan da bir dizi çalışma protokolü içinde denenmektedir. Bizim yakın zamanda yayınlanmış olan çalışmamızda sıçanlarda lümen içi iplik yöntemi ile fokal serebral iskemi oluşturulmuş ve iskeminin 15. dakikasında Memantin (10 mg/kg, i.p.) ve Dizocilpine (1 mg/kg, i.p.) uygulanmıştır. Üç saatlik iskemi periyodu sonrası ipek geri çekilerek reperfüzyon sağlanmıştır. Memantin, etkileri Dizocilpinden az olmakla beraber penumbra alanında iskemik ödemi ve kan beyin bariyeri geçirgenliğini azaltmıştır. İnfarkt volümü de Dizocilpine % 55, Memantinle % 63 oranında küçülmüştür (20). Aynı model ve aynı dozda Memantinin iskemi öncesi uygulanması da infarkt alanı üzerinde etkili bulunmuştur (64). Glisin ve poliamin bölgesi antagonistleri sayı olarak diğer antagonistlerden daha azdır ve NMDA antagonistlerinden daha az çalışılmıştır. Bununla beraber yan etkilerinin azlığı nedeniyle son zamanlarda bu grup ilaçla yapılan araştırmalar artmıştır. Glisin ve poliamin antagonistleri özellikle fokal serebral iskemi modellerinde etkili bulunmuşlardır (10,11). Poliamin bölgesinin subünit-spesifik (NR2B) antagonistlerinden eliprodil, ifenprodil ve CP 101606 bazı NMDA

antagonistlerinin oluşturduğu psikomimetik etkileri veya beyin vakuolizasyonunu oluşturmazlar. Bu subünit reseptörler özellikle hipokampusda yüksek oranda mevcuttur (17).

Kafa Travması

Kafa travmasını takiben oluşan sekonder nöron hasarı, beyin ödemi ve EAA'ler arası ilişki bir çok çalışma ile ortaya konulmuştur. Deneysel kafa travma modelleri üzerindeki çalışmalar hasarlı dokuda glutamat seviyelerinin çok yükseldiğini göstermektedir. Sıçanlarda travmatik kortikal lezyon sonrası doku nekrozunun 24 saatte % 150 oranında genişlediği, bu periferik bölgede yapılan mikrodializ çalışması ile aspartat ve glutamat seviyelerinin ileri derecede arttığı gösterilmiştir (47). Baker ve ark.(3) ciddi kafa travmalı olguların serebrospinal sıvılarında, Tanaka ve ark. (49) ise kontüze beyin dokusunun merkez ve periferinden alınan örneklerde glutamat miktarının arttığını bildirmişlerdir. Kanthan ve Shuaib (25) ciddi kafa travmalı bir grup olguda intraserebral invivo mikrodializ yöntemi ile 3 saat boyunca sürekli aminoasit tayini yapmıştır. Bu çalışmada da glutamatın çok yüksek seviyelere ulaştığı bildirilmektedir. Tolias ve ark.ları ise ciddi kafa travmalı çocuklarda mikrodializ yöntemi ile elde edilen örneklerde aynı sonuca ulaşmışlardır (52). Bunun yanısıra elde edilen bu veriler kafa travması modellerinde EAA antagonistleriyle yapılan tedavi çalışmalarına da hız kazandırmıştır. Diğer patolojilerde olduğu gibi non-kompetitif EAA antagonisti Dizocilpine kafa travma modellerinde de üzerinde en çok çalışılan ilaçlardan birisi olmuştur. Dizocilpine "fluid percussion"(sıvı çarpması) modelinde travma sonrası 15. dakikada uygulandığı zaman lezyon yerindeki beyin ödemi azaltmış, nörolojik fonksiyon bozukluklarını düzeltmiştir. Ayrıca travma sonrası lokal olarak azalan kan akımını arttırdığı, travmanın şiddetiyle orantılı olarak azaldığı bilinen serbest ve total beyin Mg⁺⁺'unu yükselttiği bildirilmektedir (35,36). Non-kompetitif EAA antagonisti dextrorphan ve kompetitif EAA antagonisti CGS 19755'in (Selfotel) travma öncesi uygulanması ekstrasellüler glutamatın posttravmatik artışını azaltmıştır (41). Deneysel künt kafa travması modelinde travma sonrası 15. dakikada uygulanan Memantin'in nekroz volümünü ve lezyon periferindeki beyin ödemi azalttığı laboratuvarımızdaki çalışmada ortaya

konulmuştur (45). Aynı gruptan bir diğer ilaç olan Gacyclidin'in kafa travmasındaki etkileri klinik olarak araştırma aşamasındadır. Travmatik beyin ödemi yansıtan soğuk hasar modeli üzerindeki 2 ayrı çalışmamızda Dizocilpine lezyon periferinde beyin ödemi ve kan beyin bariyer geçirgenliğini azaltmış ve soğuk hasar sonrası 1. saatte artan malondialdehit (MDA) düzeyini düşürmüştür (21,28). Akut subdural hematoma modelleri üzerindeki çalışmalarda ise Dizocilpine'in beyin ödemi, D-CPP'ene'nin ise iskemik hasar volümünü azalttığı ortaya konulmuştur (26). Yine araştırma laboratuvarımızda gerçekleştirilen bir çalışmada, hem Dizocilpinin hem de Memantinin akut subdural hematoma altında gelişen iskemiye anlamlı derecede azaltmıştır (2). Kapalı kafa travması modellerinde de benzer sonuçlar bildirilmektedir (23). Kompetitif ve nonkompetitif antagonistler dışında poliamin ve glisin bölgesi antagonistleri de etkilidir. Sonuç olarak NMDA antagonistleri ile kafa travması modellerinde yapılan çalışmalarda bu ilaçların beyin ödemi ve aşırı glukoz kullanımını azalttığı, enerji dengesini ve nörolojik tabloyu düzelttiği, beyin dokusu Na⁺ ve Ca⁺⁺'undaki artışı düşürdüğü, Mg⁺⁺ ve K⁺'undaki azalmayı kısıtladığı gösterilmiştir (1). Son yıllardaki çalışmalar etkinliği deneysel olarak kanıtlanmış ve yan etkileri minimal olan ilaçlar ile çok merkezli klinik çalışmalara yönelmektedir. Düşük affiniteli non-kompetitif EAA antagonist grubundan yeni bir ilaç olan ve organofosfat zehirlenmesi nedeniyle klinikte kullanılmaya başlayan Gacyclidin'in kafa travmasındaki etkileri halen Fransa'da kafa travmalı bir grup hasta üzerinde denetlenmektedir. Kompetitif EAA antagonisti CGS 19755 (Selfotel) faz 3 klinik çalışma protokolu çerçevesinde ciddi kafa travmalı ve inme'li yaklaşık 1600 olguya uygulanmıştır. İlacın hayvan deneylerindeki olumlu etkilerine karşılık klinik çalışmalarda mortalite açısından bir farklılık ortaya konmamış ve uygulama durdurulmuştur. İlacın etkisiz olmasının nedeninin, travma sonrası yeterli beyin konsantrasyonuna ulaşamaması, reseptör bölgesine uygun zamanda gelememesi ve ilacın yapısından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Buna karşılık yazarlar bu sonucun cesaretleri kırmamasını ve gelecekteki klinik çalışmaların mikrodializ teknikleri kullanılarak beyin içindeki ilaç seviyelerinin doğrudan ölçülmesi yoluyla yürütülmesi gerektiğini bildirmektedirler (39).

Spinal Travma

Travmayı takiben oluşan doku hasarının ilk andaki primer hasardan çok ikincil hasara bağı olduğu teoremi günümüzde tümüyle kabul edilmiştir. Bu teorem ilk kez 1911 yılında Allen'in deneysel omurilik yaralanması oluşturduğu köpekler üzerindeki gözlemlerine dayanmaktadır. Allen travma sonucu oluşan hemorajik nekrotik materyal içinde bulunan biokimyasal bir faktörün omurilikte ek hasara yol açtığını savunmuştur (50). Daha sonraki çalışmalar omurilik travmasını takiben lezyon bölgesinde Ca^{++} biriktiği, Ca^{++} 'un hücre dışından içine doğru kaydığını ortaya koymuştur (4,5,24,48). EAA'ler ve omurilik travması arasındaki ilişki ise bu konudaki diğer sistemler üzerindeki araştırmalara paralel bir seyir izlemiştir. Davies ve Watkins 1983 yılında omurilikte EAA reseptörlerinin varlığını ortaya koymuştur (9). Spinal subaraknoid mesafeye injekte edilen yüksek konsantrasyondaki glutamat lokal hasarı arttırmaktadır (29,38). Spinal travma ve iskemiyi takiben mikrodializ yöntemi ile yapılan çalışmalar ekstrasellüler alandaki glutamat ve aspartat miktarında aşikar bir artışı göstermiştir (41,44). Farooque ve ark. bu artışın hasarın derecesi ile orantılı olduğunu belirtmişlerdir (15). EAA antagonistleri ile spinal travma modelleri üzerindeki ilk çalışmalar özellikle Faden ve ark. tarafından Dizocilpine kullanılarak yürütülmüştür. Bu araştırmacılar Dizocilpine'in lokal uygulamasının nörolojik defisiti kötüleştirdiği, sistemik uygulanmasının ise klinik düzelmeyi arttırdığı ve histopatolojik değişiklikleri azalttığını bildirmişlerdir (12,13,14). Dizocilpine hasarlı omurilikte kan akımını arttırmakta, ödemi ve aptozisi azaltmaktadır (31,54). Laboratuvarımızda yapılan bir çalışma, Dizocilpine'nin sıçanlarda klip kompresyon yöntemiyle oluşturulan spinal travma sonrası, lipid peroksidasyonunu azalttığını ortaya koymuştur. Bu çalışma EAA ler ve lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışmalardan biridir (28). İzleyen dönemde hem kompetitif hemde non-kompetitif NMDA antagonistlerinin etkinliğini ortaya koyan birçok çalışma yayınlanmıştır. CPP'nin (kompetitif NMDA antagonisti) travma sonrası intratekal uygulaması motor fonksiyonel iyileşme ile yakından ilişkili olan serotonin seviyelerini düşürmüştür (12,14). Son dönemde klinikte kullanılabilirlikleri nedeniyle popüler olan düşük affiniteli non-kompetitif antagonistler grubundan

olan Memantin omurilik iskemisi sonrası oluşan nörolojik defisiti azaltırken, klip kompresyonu ile oluşturulan omurilik hasarında etkili olmamıştır. Aynı gruptan daha yeni bir ilaç olan Gacyclidine (GK-11) üzerindeki çalışmalar ise yoğun biçimde sürdürülmektedir. Gacyclidine sıçanlarda omurilik kompresyon modelinde travmayı takiben 10. dakikada uygulandığında oluşan nörolojik defisiti Dizocilpine'den daha etkili olarak azaltmıştır. İlacın etkinliği fonksiyonel, histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak da ortaya konulmuştur (16).

Yakın dönemdeki çalışmalar ile omurilik travmasını takiben NMDA dışı reseptör antagonistlerinin etkin olduğu gösterilmiştir (51,53). Omurilik beyaz cevherinde NMDA dışında AMPA/KA reseptörleri ortaya konulmuş, NMDA dışı reseptörler yolu ile etkin olan kainat ve quisqualatin intratekal uygulaması omurilikte büyük hasar oluşturmuştur (51). Wrathall ve Teng omurilik travmasını takiben 15. dakikada intravenöz veya mikroinjeksiyon ile uygulanan NBQX'in (spesifik non-NMDA antagonisti) belirgin yan etki oluşturmaksızın fonksiyonel defisiti düzelttiğini ve doku kaybını azalttığını bildirmiştir (51,53). Klip kompresyon yöntemi ile oluşturulan omurilik travması sonrası NBQX ve CPP'nin etkinliği bizim tarafımızdan da araştırılmıştır. Travmayı takiben 15. dakikada intratekal olarak uygulanan NBQX ve CPP travma sonrası 1. saatte yükselen MDA'yı düşürmüştür. NBQX CPP'den daha etkili bulunmuştur (22). NMDA dışı reseptör antagonistleri ile çalışmalar halen devam etmektedir. Yakın zamanda bildirilen bir çalışmada Dizocilpine'in hasarlı omuriliğe direkt injeksiyonunun da travma sonucu artan duysal uyandırılmış potansiyelleri inhibe ettiği bildirilmiştir (30). Bu ilaçların özellikle lokal uygulamalardaki etkinlikleri sistemik yan etkiler olmaksızın kullanımlarını gündeme getireceği için önem taşımaktadır.

Epilepsi

EAA'lerin santral sinir sistemini etkileyen bir çok patolojinin temelini oluşturması ve sinir iletilinde önemli rol oynaması epilepsi ve EAA'ler arasındaki ilişkinin de araştırılmasına neden olmuştur. Epileptik insan beyni üzerindeki çalışmalar serebral korteksin fokal odak olan bölümlerindeki glutamat ve aspartat konsantrasyonunun olmayan bölümlerine göre belirgin olarak yüksek olduğunu

ortaya koymaktadır (40,43). Aynı zamanda bu odaklardaki NMDA reseptörler sayısında artış görülmüştür (34,46). Glutamatın beyne enjeksiyonu epilepsili hastalardakine benzer şekilde nöbet aktivitesi ve beyin hasarı oluşturmuştur. Nöbet boyunca hasarlanan nöronların hücreiçi Ca^{++} 'unda belirgin artış görülmüş ve bu bölgedeki NMDA ve AMPA reseptörlerinde eş zamanlı değişiklikler saptanmıştır. Aynı zamanda nöronlarda EAA nörotoksitesine benzer karakteristik ultrastrüktürel değişiklikler tespit edilmiştir (8). Bu bulgular epilepsi ve oluşan beyin hasarının patogeneğinde EAA'lerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Nöbet oluşturulan hayvanlar üzerinde ilk jenerasyon EAA antagonistleri ile yapılan çalışmalar zayıf nöronal koruma sağlamıştır. Dizocipin hayvan modellerindeki epileptik nöbetlerin tedavisinde etkili bulunmuştur. Günümüzde deneysel bazda birçok NMDA ve AMPA reseptör antagonisti ile umut veren sonuçlar alınmaktadır.

Hareket Bozuklukları

Bazal ganglion fonksiyonları ve spinal refleksler ile NMDA reseptörleri arasında çeşitli ilişkiler gösterilmiştir (37). Bu durum reseptör antagonistlerinin tremor, spastisite ve anormal hareketler ile birlikte olan hastalıklarda etkin olabileceğini düşündürmüştür. NMDA antagonistlerinin güçlü antispastik ilaçlar olduğuna dair güçlü bulgular vardır ayrıca sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tremor baskılanabilmiştir (42). Çeşitli antagonistlerle olan çalışmalar sürdürülmektedir.

Kronik Dejeneratif Hastalıklar

Çeşitli şekil ve derecede nöron kaybıyla giden kronik dejeneratif hastalıkların mekanizması tam olarak ortaya konulamamıştır. Bu açıdan Alzheimer, Huntington koresi, olivoserebellar atrofi, Parkinson hastalığı gibi patolojiler ile EAA'ler arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir (8).

Günümüzde eksitator aminoasit reseptör antagonistleri ile ikincil hasarın önlenmesine yönelik deneysel çalışmalar yoğun olarak sürdürülmektedir. Mevcut çalışmalardan elde edilen nöral dokuyu koruyucu etkiler yakın zamanda klinik çalışmalarında başlamasına yol açmıştır. Bu çalışmaların sonuçları ile gelecekte birçok santral sinir sistemi hastalığına yeni tedavi imkanları ortaya konulabilir.

KAYNAKLAR

1. Albers GW, Goldberg MP, Choi DW: N-methyl-D-aspartate antagonists: Ready for clinical trial in brain ischemia. *Ann Neurol* 25: 398-403, 1989
2. Arica O: Sıçan akut subdural hematoma modelinde iskemi ve ödem oluşumu ile NMDA antagonistleri Memantin ve MK-801'in iskemiye etkilerinin araştırılması (Uzmanlık tezi), İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2001, 66 s
3. Baker AJ, Moulton RJ, MacMillan VH, Shedden PM: Excitatory aminoacids in cerebrospinal fluid following traumatic brain injury in humans. *J Neurosurg* 79: 369-372, 1993
4. Balantine JD, Spector M: Calcifications of axons in experimental spinal cord trauma. *Ann Neurol* 2: 520-523, 1977
5. Balantine JD, Hilton C: Ultrastructural pathology of axons and myelin in calcium induced myelopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 39: 339-345, 1980
6. Boast CA, Gerhardt SC, Pastor G, Lehmann J, Etienne PE, Liebman JM: The N-methyl-D-aspartate antagonists CGS 19755 and CPP reduce ischemic brain damage in gerbils. *Brain Res* 442: 345-348, 1988
7. Buchan AM, Gerlter SZ, Li H, Xue D, Huang ZG, Chaundy KE, Barnes K, Lesiuk K: A selective N-type Ca^{++} -channel blocker prevents CA1 injury 24 hr following severe forebrain ischemia and reduces infarction following focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 903-914, 1994
8. Choi DW: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634, 1988
9. Davies J, Watkins JC: Role of excitatory amino acid receptors in mono and polysynaptic excitation in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* 49: 280-290, 1983
10. Diemel GA, Cruz NF: Induction of brain ornithine decarboxylase during recovery from metabolic, mechanical, thermal, or chemical injury. *J Neurochem* 42: 1053-1061, 1984
11. Dogan A, Rao AM, Başkaya MK, Rao VLR, Rasti J, Donaldson D, Dempsey RJ: Effects of ifenprodil, a polyamine site NMDA receptor antagonist, on reperfusion injury after transient focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 6: 921-927, 1997
12. Faden AI, Lemke M, Simon RP: N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats. Behavioral, anatomic and neurochemical studies. *J Neurotrauma* 5: 33-45, 1988
13. Faden AI, Simon RP: A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol* 23: 623-626, 1988
14. Faden AI, Ellison JA, Noble LJ: Effects of competitive and non-competitive NMDA receptor antagonists in spinal cord injury. *Eur J Pharmacol* 175: 165-174, 1990
15. Farooqui AA, Horrocks LA: Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res Rev* 16: 171-191, 1991
16. Feldbrum S, Arnaud S, Simon M, Rabin O, D'Arbigny P: Efficacy of a new neuroprotective agent, Gacyclidine, in a model of rat spinal cord injury. *Neurotrauma* 17(11): 1079-1093, 2000
17. Fisher M, Jones S, Sacco RL: Prophylactic neuroprotection for cerebral ischemia. *Stroke* 25: 1075-1080, 1994
18. Gill R, Foster AC, Woodruff GN: Systemic administration of MK-801 protects against ischemia-induced hippocampal neurodegeneration in gerbil. *J Neurosci* 7: 3343-3349, 1987
19. Goldberg MP, Weiss JW, Pham PC, Choi DW: N-methyl-D-aspartate receptors mediate hypoxic neuronal injury in cortical culture. *J Pharmacol Exp Ther* 243: 784-791, 1987
20. Gorgulu A, Kırış T, Cobanoğlu S, Unal F, Izgi N, Yanık B,

- Kucuk M: Reduction of edema and infarction by Memantine and MK-801 after focal cerebral ischemia and reperfusion in rat, *Acta Neurochir* 142: 1287-1292, 2000
21. Gorgulu A, Kiris T, Unal F, Turkoglu U, Kucuk M, Cobanoglu S: Protective effect of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonists, MK-801 and CPP on cold-induced brain oedema. *Acta Neurochir (Wien)* 141(1): 93-98, 1999
 22. Gorgulu A, Kiris T, Unal F, Turkoglu U, Kucuk M, Cobanoglu S: Superoxide dismutase activity and the effects of NBQX and CPP on lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. *Res Exp Med (Berl)* 199(5): 285-293, 2000
 23. Gurevich B, Artru AA, Lam AM, Mueller AL, Merkind V, Talmor D, Katchko L, Shapira Y: Neuroprotective effects of NPS 846, a novel N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, after closed head trauma in rats. *J Neurosurg* 88: 1066-1074, 1988
 24. Happel RD, Smith KP, Banik NL: Ca⁺⁺ accumulation in experimental spinal cord trauma. *Brain Res* 211: 476-479, 1981
 25. Kanthan R, Shuaib A: Clinical evaluation of extracellular aminoacids in severe head trauma by intracerebral in vivo microdialysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 326-32, 1995
 26. Kawai N, Nakamura T, Okauchi M, Nagao S: Effects of hypothermia on intracranial hemodynamics and ischemic brain damage-studies in the rat acute subdural hematoma model. *Acta Neurochir* 76: 529-33, 2000
 27. Kırış T, Döşoğlu M, Bilgi N: The effect of the NMDA antagonist Dizocilpine on lipid peroxidation in an experimental spinal cord trauma model in rat. *Med Bull Ist Univ* 32: 104-111, 1999
 28. Kiris T, Gorgulu A, Unal F, Turkoglu U, Cobanoglu S, Ekuklu G: Superoxide dismutase activity and the effect of N-methyl-D-aspartate antagonists on lipid peroxidation in the early phase of cold injury. *Res Exp Med (Berl)* 198(6): 341-7, 1999
 29. Kwak S, Nakamura R: Acute and late neurotoxicity in the rat spinal cord in vivo induced by glutamate receptor antagonists. *J Neurol Sci* 129: 99-103, 1995
 30. Li S, Tator CH: NMDA and non-NMDA receptor antagonists block local glutamate excitatory transmission and do not relieve traumatic ischemia following experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 15: 12-17, 1998
 31. Lo EH, Sun GH, Steinberg GK: Effects of NMDA and calcium channel antagonists on regional cerebral blood flow. *Neurosci Lett* 131: 17-20, 1991
 32. McAuley MA: Rodent models of focal ischemia. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 7: 153-180, 1995
 33. McCulloch J, Ozyurt E, Park CK, Nehls DG, Teasdale GM, Graham DI: Glutamate receptor antagonists in experimental focal cerebral ischaemia. *Acta Neurochir* 57: 73-79, 1993
 34. McDonald JW, Hood T, Sackellares J, Garofalo E, Khalil B, McKeever P, Gilman S, Troncoso J, Johnston MV: Temporal lobe epilepsy: excitatory and inhibitory amino acid receptor binding changes in excised hippocampus. *Epilepsia* 30: 719-722, 1989
 35. McIntosh TK, Vink R, Soares H, Hayes R, Simon R: Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor blocker MK-801 on neurologic function after experimental brain injury. *J Neurotrauma* 6: 247-259, 1984
 36. McIntosh TK, Vink R, Soares H, Hayes R, Simon R: Effect of noncompetitive blockade of N-methyl-D-aspartate receptors on the neurochemical sequelae of experimental brain injury. *J Neurochem* 55: 1170-1179, 1990
 37. Meldrum B: Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. *Clin Sci* 68: 113-122, 1985
 38. Monaghan DT, Cotman CW: Distribution of N-methyl-D-aspartate sensitive L-(3H) glutamate-binding sites in rat brain. *Neurosci* 5: 2909-2919, 1985
 39. Morris GF, Bullock R, Marshall SB, Marmarou A, Maas A, Marshall LF: Failure of the competitive N-methyl-D-aspartate antagonist Selfotel (CGS 19755) in the treatment of severe head injury: results of two Phase III clinical trials. *J Neurosurg* 91: 737-743, 1999
 40. Nadi NS, Wyler AR, Porter RJ: Amino acids and catecholamines in the epileptic focus from the human brain. *Neurology* 37: 106, 1987
 41. Panter SS, Yum SW, Faden AI: Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol* 27: 96-99, 1990
 42. Peet MJ, Leah JD, Curtis DR: Antagonists of synaptic and amino acid excitation of neurones in the cat spinal cord. *Brain Res* 266: 83-95, 1983
 43. Sherwin A, Robitaille Y, Quesney F: Excitatory amino acids are elevated in human epileptic cerebral cortex. *Neurology* 38: 920-923, 1988
 44. Simpson RK, Robertson CS, Goodman JC: Spinal cord ischaemia-induced elevation of amino acids: Extracellular measurement with microdialysis. *Neurochem Res* 15: 635-639, 1990
 45. Şimşek O: Deneysel künt kafa travmasında nonkompetitif eksitator aminoasit reseptör antagonisti Memantin'in etkileri. (Uzmanlık tezi), Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2001, 50
 46. Sloviter RS, Dempster DW: 'Epileptic' brain damage is replicated qualitatively in the rat hippocampus by central injection of glutamate or aspartate but not by GABA or acetylcholine. *Brain Res Bull* 15: 39-60, 1985
 47. Stoffel M, Eriskat J, Plesnila M, Aggarwal N, Baethmann A: The penumbra zone of a traumatic cortical lesion: a microdialysis study of excitatory amino acid release. *Acta Neurochir* 70: 91-93, 1997
 48. Stokes BT, Fox P, Hollinden G: Extracellular calcium activity in the injured spinal cord. *Exp Neurol* 80: 561-572, 1983
 49. Tanaka H, Katayama Y, Kawamata T, Tsubobawa T: Excitatory amino acid release from contused brain tissue into surrounding brain areas. *Acta Neurochir* 60: 524-527, 1994
 50. Tator CH, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 75: 15-26, 1991
 51. Teng YD, Wrathall JR: Evaluation of cardiorespiratory parameters in rats after spinal cord trauma and treatment with NBQX, an antagonist of excitatory amino acid receptors. *Neurosci Lett* 3: 5-8, 1996
 52. Toliaş CM, Richards DA, Bowery NG, Sgouros S: Extracellular glutamate in the brains of children with severe head injuries: a pilot microdialysis study. *Childs Nerv Syst* 18(8) Epub Jul 27, 2002
 53. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D, Mundt DJ: Evidence that local non-NMDA receptors contribute to functional deficits in contusive spinal cord injury. *Brain Res* 586: 140-143, 1992
 54. Yanase M, Sakou T, Fukuda T: Role of N-methyl-D-aspartate receptor blockade in acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 83: 884-888, 1995
 55. Yang G, Chan PK, Chen SF, Babuna OA, Simon RP, Weinstein PR: Reduction of vasogenic edema and infarction by MK-801 in rats after temporary focal cerebral ischemia. *Neurosurgery* 34: 339-345, 1994
 56. Yanık B, Görgülü A, Kırış T, Çoanoğlu S: Fokal serebral iskemi-reperfüzyon modelinde Nimodipin ve Memantin'in etkileri *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2002; 12: 216-221