

Eksitatör Aminoasidler ve Eksitotoksisite

Bölüm I

Excitatory Aminoacids and Excitotoxicity

Part I

ÖZ

Santral sinir sistemini ilgilendiren birçok hastalığın fizyopatolojisi üzerinde son yıllarda giderek artan sayıdaki çalışma birincil ve ikincil yaralanma kavramlarının önemini göstermiştir. Birincil hasar travmatik ya da iskemik olay anında oluşan nöral doku zedelenmesi olup bu konuda yapılabilecekler ancak koruyucu yöntemlerdir. İkincil hasar ise yaralanmayı takiben hücre seviyesinde dakikalar içinde gelişmeye başlayan kompleks olayları içerir. Bunun sonucunda ortaya çıkan zincirleme reaksiyonla nöral doku hasarı giderek artar ve yayılır. Bu nedenle ikincil hasarın önlenmesi tedavinin ana amacını oluşturur. Günümüzde ikincil nöronal hasarın patogenezinde eksitatör aminoasitlerin oynadığı rol giderek artan sayıdaki çalışmada vurgulanmaktadır. Aynı zamanda santral sinir sisteminin çeşitli hastalık modellerinde, eksitatör aminoasid reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalar da bu ilaçların nöral dokuyu koruyucu etkisini ortaya koymaktadır. Bu derlemede eksitatör aminoasidlerle ilgili yaptığımız araştırmalar ve güncel literatür ışığında bu konuda çalışma yapmak isteyen araştırmacılara katkıda bulunmak amacıyla konu hakkındaki genel bilgiler sunulmuştur.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Aspartat, eksitatör aminoasid, glutamat, NMDA

ABSTRACT

A number of studies published in recent years on the pathophysiology of certain central nervous system diseases demonstrated the importance of the concept of primary and secondary injuries. Primary injury is the neuronal tissue damage to take form immediately after the traumatic or ischemic event. There are no therapeutic options for the primary injury and only preventive measures can be taken. Secondary injury begins to develop a few minutes after the event at the cell level. The chain reaction induced by the complex secondary damage further increases and propagates the neuronal injury. Recent studies pointed out the importance of excitatory amino acids on the pathogenesis of secondary neuronal injury. On the other hand, studies with different central nervous system disease models using excitatory amino acid antagonists have shown the protective effects of these drugs on neuronal tissue. We review the literature and our studies on this topic and provide up-to-date information for researchers on this field.

KEY WORDS: Aspartate, excitatory aminoacid, glutamate, NMDA

Aşkın GÖRGÜLÜ¹

Talat KIRIŞ²

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı,
Isparta

² İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul

Geliş Tarihi: 05.04.2004

Kabul Tarihi: 26.10.2004

Yazışma adresi:

Aşkın GÖRGÜLÜ

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı
32260 Isparta

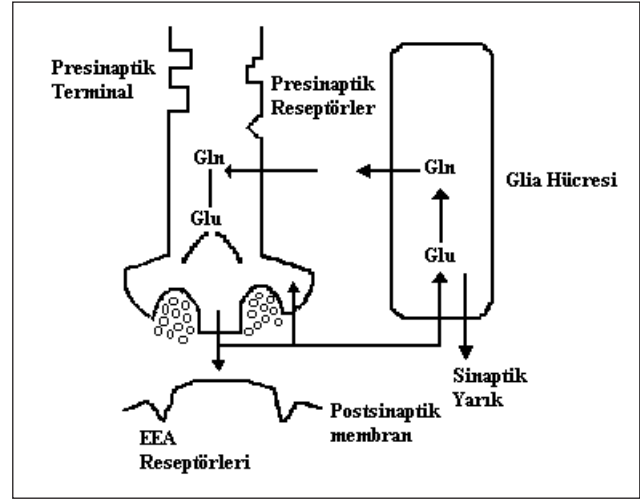
Tel : 0246 2236705

E-posta: askingorgulu@hotmail.com

GİRİŞ

Eksitator aminoasitlerin (EAA) ilk ortaya çıkışı 1957 yılında Lucas (18) ve Newton (5) isimli araştırmacıların rastlantısal gözlemlerine dayanır. Bu kişiler retinal distrofiyi iyileştirmek için fare retinası üzerinde çeşitli maddeler denerlerken glutamatın sistemik enjeksiyonunun retinanın iç sinir katmanlarını harapladığını gözlemlemişlerdir. Yirmi yıl sonra Olney ve Sharpe (31) sonradan eksitotoksite olarak adlandırılacak bu nörotoksik etkinin yalnızca glutamat ve retinal nöronlar ile sınırlı olmadığını, EAA'lerin santral nöronlar üzerinde genel bir etki oluşturduklarını bildirmişlerdir. Son yıllarda bu hipotez glutamat reseptör fonksiyonlarının ortaya konulması ve etkili glutamat antagonistlerinin gelişimi ile desteklenmiştir. Günümüzde kafa travması, spinal travma, serebral iske mi, epilepsi ve kronik dejeneratif hastalıkların fizyopatogenesinde eksitotoksik yangının önemi kabul edilmektedir (1,3,4,43-45).

Glutamat ve aspartat gibi EAA'ler memeli santral sinir sisteminin ana nörotransmitterleridir. Beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar (glutamat 10 mmol/l ve aspartat 4 mmol/L), sinir terminallerindeki sinaptik geçişi yönlendirir ve nöron içine iyon geçişini kontrol ederler. Nöronal yaşam, sinaptogenesis, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde etkili bulunmuşlardır (3,4,7-9, 14, 29). EAA'ler normalde sinir iletiminden sorumlu oldukları halde, nörotoksitenin de potansiyel kaynağıdır. Glutamatın anormal düşüklüğü normal eksitasyonun bozulmasına, aşırı yükselmesi ise kalsiyum homeostazisini bozarak eksitotoksiteye ve hücre ölümüne neden olabilir. Glutamat ve benzeri aminoasitlerin nöronun gövdesinde, dendritlerde, glialarda akut şişmeye ve daha yavaş olarak nöronal dejenerasyona yol açtıkları gösterilmiştir (3-5,16,44-47). Bu nedenle normal şartlarda sinaptik aralıktaki glutamat seviyelerini düzenleyen hassas bir mekanizma mevcuttur. Bu, sinir terminalinin presinaptik ucundaki reseptörler ve glia hücreleri aracılığıyla hücre dışı fazla glutamatın sinaptik aralıktan hücre içine geri alınımına dayanır (Şekil 1) (3-5). Bu mekanizma sayesinde fizyolojik koşullarda glutamat kuvvetli ve hızlı etki gösteren bir toksin olduğu halde glutamatın beyne direkt uygulanması bile hasar yaratmayacaktır (7). Bununla beraber sistemin yetersizliğine yol açabilen veya çok yüksek glutamat salınımına neden olan patolojik durumlar ise nöron kaybına yol açacaktır (2-5,22,24,36,37).

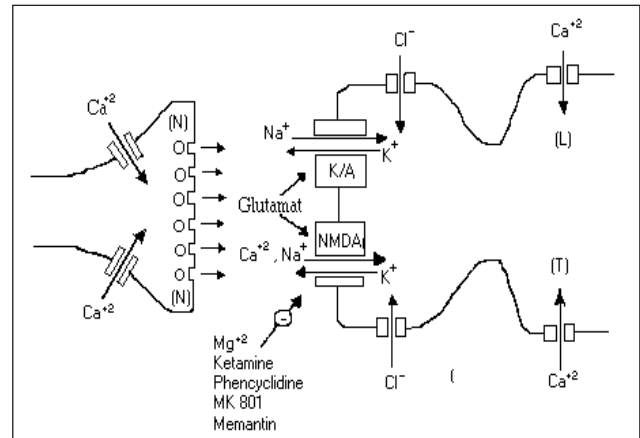


Şekil 1: Glutamat salınımı ve geri alınımı

EAA RESEPTÖRLERİ

Glutamat ve aspartat postsinaptik hücre yüzeyindeki etkilerini belirli reseptörlerle etkileşime girerek oluştururlar (20,25,27,50). Bu reseptörler iyonotropik ve metabotropik olarak ikiye ayrılır. İyonotropik reseptörler uyarıldıklarında hücre membranından hücre içine iyon geçişini doğrudan etkileyen reseptörlerdir. Na⁺, K⁺ ve Ca⁺⁺'a olan farklı geçirgenlikleri nedeniyle N-methyl-D-aspartate (NMDA), Ampa ve Kainat olmak üzere 3'e ayrılırlar (Şekil 2).

NMDA reseptörleri hipokampus (stratum radiatum), striatum, talamus ve serebral ve serebellar korteksde yüksek dansitede bulunur. AMPA reseptörlerinin dağılımı da NMDA reseptörlerine benzer ancak NMDA reseptörleri serebellumda granüler hücre tabakasında yoğun iken AMPA reseptörleri moleküler tabakada daha



Şekil 2: Eksitator aminoasid sinir terminali

fazladır. Kainat reseptörleri ise hipokampusda (stratum lucidum), neokorteksin iç ve dış tabakalarında bulunurlar (20,27,32).

NMDA reseptörleri üzerinde en çok çalışılan ve bilgi sahibi olunan reseptör kompleksidir. Monovalan katyonlara ek olarak, Ca^{++} iyonunun da hücre membranından geçişini sağlar. Diğer iyonotropik reseptörlere kıyasla Ca^{++} 'a karşı en az 5 kez daha fazla geçirgen olduğu gösterilmiştir (40). Santral sinir sistemine yaygın olarak dağılmıştır. Duysal ileti ve iletinin integrasyonu ile motor fonksiyon ve aktivitenin koordinasyonu ve programlamasında yer alır (7). Bu reseptör başlıca 6 bölge içerir:

1. NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesi; NMDA, glutamat ve diğer agonistler ile reaksiyona girer. Reseptör içindeki iyon kanalının açılmasını sağlayarak normal eksitator etkinin oluşmasını sağlar. Stimülasyonun sürmesi halinde ise patolojik eksitotoksik etki ortaya çıkar. Kompetitif eksitator aminoasit antagonistleri buraya yapışmak için glutamatla yarış ederler (1,2,15,22,39,51,52).

2. Katyon bağlanma bölgesi; kanal içinde yer alır, buraya Mg^{+} bağlanır ve membran boyunca olan ion akımını bloke eder. Mg^{+} 'un etkisi agonist ve voltaj bağımlıdır. Yani iyon kapısı olarak işleyen reseptörü istirahat membran potansiyeli (-70mV) durumunda bloke eder. Reseptörün tekrarlayan, uzun süreli uyarılarda (NMDA tanıma bölgesine sürekli bağlanan agonistlerin varlığında) depolarize edilmeye başladığı ve membran potansiyeli -30 mV düzeylerine ulaştığı zaman Mg^{+} 'un etkisi kaybolarak iyon kapısı açılır (19,21,39,52).

3. Glisin bağlanma bölgesi; Santral sinir sisteminde inhibitör nörotransmitter olarak çalışan glisin paradoksal olarak NMDA reseptörünün etkinliğini, dolayısıyla da eksitator iletiyi güçlendirir (23,39,52).

4. Poliamin bağlanma bölgesi; endojen poliaminlerden spermin ve spermidinin bağlanma yeri olan bu bölgenin işlevi, glisin gibi reseptörün aracılık ettiği yanıtı arttırmaktır. Buna karşılık her iki bölge de normal durumlarda tam olarak aktif değildir (19,23,39,52).

5. Çinko bağlanma bölgesi; Bu bölge inhibitör etki gösterir (23,28). Zn^{++} blokajı da voltaj bağımlıdır (19,23).

6. Kanal antagonist bağlanma bölgesi; reseptör kanal kompleksinin alt bölümünde yer alır. Eksitotoksik etkiyi antagonize edebilecek

farmakolojik manüplasyonlara açık bir bölgedir. Bu bölgeye bağlanacak antagonistin bağlanma yerine ulaşabilmesi için kanalın açık olması, yani reseptörün NMDA, glutamat veya benzeri agonistlerce uyarılmış ve magnezyumun kanal kapatacılığı etkisinin ortadan kaldırılmış olması gerekmektedir. Bu etki agonist bağımlı olmakla birlikte non-kompetitifdir yani bağlanma yeri için agonistlerle yarışmaz aksine onların açtığı kanala girerek kanalın kapanmasını sağlar. Postsinaptik membran reseptörünün uyarılması arttıkça bu bölgeye yapışan non-kompetitif antagonistlerin etkinliği de artar (1,4,30,39,41,52).

NMDA reseptörleri üzerindeki yoğun çalışmalar yakın zamanda birçok subünitinin de ortaya konulmasını sağlamıştır. Bu subünitler değişik beyin bölgelerinde daha yoğun konsantrasyonlarda yer almakta ve canlılığın gelişim evresine göre de farklılıklar gösterebilmektedir.

Alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoazole propionic acid (AMPA) reseptörleri monovalan katyonlar (Na^{+}, K^{+}, H^{+}) için daha seçicidirler. Hızlı eksitator sinaptik geçişde rol oynarlar. Bu kanalların açılması ile Na^{+} hücre içine girer ve depolarizasyon oluşur (5,10,48,50). Kainat reseptörleri hakkındaki bilgiler nisbeten daha azdır ve detaylı çalışmalar sürdürülmektedir (9).

Metabotropik reseptörler ikincil haberci olarak görev yaparlar. Uyarılmaları hücre içi inozitol trifosfat ve diaçil gliserol düzeylerini artırır, hücre içi havuzlardan Ca^{++} salınımını sağlar (8,9,11,33,42,43,47,48). Diaçilgliserol proteinkinaz C'yi aktive ederek voltaj bağımlı kalsiyum girişinin artmasına da yol açabilir (28,38,39,43).

EAA RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

NMDA reseptör antagonistleri reseptör kompleksindeki değişik bölgelere göre sınıflandırılırlar. Kompetitif antagonistler NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesine tutunurlar. Blokaj glutamat ile yarışmalı olarak yapılır. Çoğu fosfonat yapısındadır. Genellikle polariteleri düşüktür ve kan beyin bariyerini güçlükle geçerler (13). Bu dezavantajlarına karşılık tedavi edici sınırları non-kompetitif olanlardan daha fazladır. Bazı non-kompetitif ilaçlar ile düşük dozlarda dahi ortaya çıkabilen sınırlayıcı etkilere karşılık bu ilaçlar daha yüksek dozlarda ve daha güvenli kullanım sağlayabilir (32,34,43). Başlıcaları; CPP, CGS 19755, CGP 37849, 2-APV, AP7, D-CPP'ene...

Non-kompetitif antagonistler kanal antagonist

bağlanma bölgesine tutunurlar. Bu olay glutamat mevcudiyetini gerektirmekle beraber kompetitif antagonizmada olduğu gibi glutamatla yarışmalı değildir. Aksine reseptör içine ne kadar glutamat girerse yani reseptör ne kadar çok uyarılırsa non kompetitif blokajda o denli kuvvetli olacaktır. Bu nedenle NMDA reseptörünün aşırı stimüle olduğu nörolojik hastalıkların (epilepsi, serebral iskemi...) tedavisinde ayrı bir değeri olduğu düşünülmektedir (12,33). Bunlar oldukça lipofiliktir ve santral sinir sistemine kolaylıkla geçerler. Non-kompetitif antagonistler yüksek, orta ve düşük affiniteli olmak üzere 3 tiptir. Yüksek affiniteli olanların nöron koruyucu etkisi daha fazla olmakla beraber, yan etkileri de daha çoktur. Bunun nedeni düşük affiniteli olanların kanal içine girip hızlı blokaj sağlayıp hızlı çözümleri ve blokaj sonrası fizyolojik etkinin sağlanabilmesi buna karşılık, yüksek affiniteli olanların kanal içindeki antagonist bölgeye uzun süreli bağlanarak kanalda tam ancak uzun süreli blokaj oluşturmalarıdır. Böylece eksitotoksiteyi daha fazla bloke ederken fizyolojik sinir iletimini de olumsuz etkileyerek, patolojik durumlara neden olurlar (13,35,51). Yüksek affiniteli olanlara Dizocilpine (MK-801), Phencyclidine, CNS 1102, MDL 27266, orta affiniteli olanlara Dextrorphan, düşük affiniteli olanlara ise Ketamine, Amantadine, Memantine, Remacemide, Kyurenate örnek verilebilir (13,23,35,39,51).

Glisin bölgesi antagonistleri kan beyin bariyerini güçlükle geçerler ve etkinlikleri glisin bölgesi ile sınırlıdır. Başlıca 7-chlorokynurenate, quinoxaline deriveleri (CNOX,DNOX), aminocyclobutane carboxylate (ACBC) sayılabilir (12,17,51).

Poliamin bölgesi antagonistleri daha yakın zamanda ortaya konulmuştur (1,6,39). Başlıcaları ifenprodil, eliprodil ve CP 101606'dır. Hem glisin hem de poliamin bölgesi antagonistlerinin koruyucu etkileri ve yan etkileri arasındaki sınır dizocilpine'den çok daha geniştir (37).

EAA Reseptör Antagonistlerinin Potansiyel Yan Etkileri

NMDA reseptörleri özellikle sinaptik bölgede görev yaptıkları için yan etkileri de bu alanlarda beklenmelidir (39). Belirli NMDA reseptör antagonistleri yetişkin hayvanlarda öğrenme ve hafıza bozuklukları oluştururlar. Özellikle non-kompetitif NMDA reseptör antagonistleri (fenilsiklidin, dizocilpine...) ile beraber olan diğer ciddi problem de psikomimetik yan etkilerdir

(4,5,14,30,39). Bu durum reseptörlerin hipokampusdaki yoğunluğu ile açıklanmaktadır. Ayrıca bu ilaçlar sıçan limbik sisteminde glukoz kullanımını da arttırırlar. Bir bölüm antagonistin vizüel sistemin gelişimini bozduğu bunun da ilaçların pediatrik hastalardaki kullanımını etkileyebileceği bildirilmiştir (14). NMDA reseptörleri nefes alma, arteriyel kan basıncı gibi birçok fizyolojik olayın santral kontrolünde görev yaptıkları için, antagonistleri solunum ve kan basıncı değişikliklerine neden olabilir (39).

Buna karşın bildirilen yan etkiler antagonistlerin tümünü kapsamamaktadır. Son yıllardaki çalışmalar yan etkilerinin çok daha az olduğu düşünülen düşük affiniteli non-kompetitif antagonistler ile glisin ve poliamin bölgesi antagonistleri üzerinde yoğunlaşmıştır (26).

EAA'ler ile OLUŞTURULAN HÜCRE HASAR MEKANİZMASI

EAA toksisitesi akut şişme ve geç dejenerasyon olmak üzere başlıca iki fazdan oluşur (34,42-48). Akut değişiklikler hemen daima nöronun depolarizasyonu ile başlar. Depolarizasyon değişik patolojilere bağlı olabilir (travma, iskemi, hipoglisemi, epilepsi...). Sonuç olarak hücre dışı Cl- oluşan elektrokimyasal çekime bağlı olarak hücre içine girer. Bunu iyon dengesinin devam ettirilmesi için katyon (sıklıkla Na+) girişi de izler. Olay hücre şişmesi ile sonlanır. Eksitotoksitenin bu hızlı fazında özellikle AMPA reseptörleri etkindir (4,5,34,49). İkinci faz hücre içine aşırı Ca⁺⁺ girişidir. Normal seviyede hücre içi Ca⁺⁺ metabolik düzenlemede, nörotransmitter salınımında rol oynarken aynı zamanda hücre içinde ikinci mesajcı olarak da fonksiyon görür. Bu nedenle nöron içindeki Ca⁺⁺ dengesi hayati önem taşır. 1980'li yılların başında, hipoksi-iskemi, hipoglisemi ve status epileptikusta hücre içi Ca⁺⁺ yükselmesi ve buna bağlı gelişen nöron ölümünün, dendritik membran üzerinde yerleşmiş voltaj sensitif kalsium kanalları (VSCC) yoluyla oluştuğu düşünülmekteydi. Günümüzde Ca⁺⁺ un hücre içine birçok giriş yolu olduğu, en önemlilerinden birinin de glutamat ve diğer eksitator aminoasitlerin etkisiyle açılan 'agonist operated kalsiyum kanalları (AOCC)' olduğu anlaşılmıştır (45). En önemli AOCC'ı eksitator aminoasitler tarafından aktive edilen NMDA reseptörüdür. Bu temel olarak NMDA kanalları ile yürütülür ve hücre içi depolardan da Ca⁺⁺ salınımını tetikler. Hücre içi Ca⁺⁺ artışı lipolitik (lipaz ve

fosfolipaz) ve proteolitik (Calpain I ve diğer Ca^{++} bağımlı proteazlar) enzimleri aktive edecektir. Proteolitik enzimler plazma membranını ve hücre iskeletini oluşturan madde ve zincirleri yıkar (5). Lipolitik enzimlerin aktivasyonu ise nöron membranındaki fosfolipidlerden araşidonik asid salınımına, yani araşidonik asid döngüsünün başlamasına neden olur. Bu döngüde prostoglandinler, lökotrienler ve tromboxanlar sentezlenir. Olay serbest radikal ve lipid hidroksiperoksidlerin yapımıyla ve kısır bir döngü içinde ilerleyerek nöronun ölümüyle sonuçlanır (9).

Diğer tip reseptörlerin (muskarinik M1 ve M2, $\alpha 1$ -adrenerjik ve histamin H1) aşırı uyarılması da hücre içi Ca^{++} 'unda geçici artışa neden olacaktır. Ancak bu Ca^{++} hücre içi depolardan gelir ve hiçbir zaman NMDA reseptörünün aşırı uyarılmasında olduğu kadar yüksek seviyelere ulaşamaz (23).

Normal şartlar altında Ca^{++} hücre içinde kalmodilin ve kalsibindin gibi proteinlere bağlanarak tamponlanır. Ancak H^+ iyonu da aynı proteinlerle tamponlanmaktadır. Bu nedenle patolojik olaya asidozun eşlik etmesi durumunda bağlayıcı proteinlerin daha büyük bir bölümü H^+ iyonunu tamponlayacaktır. Bu durum hücre içi serbest Ca^{++} konsantrasyonunda ek artışa yol açacaktır (42,45,46).

Sonuç olarak EAA'ler santral sinir sisteminin pek çok hastalığının patogeneğinde önemli etkilere sahiptir. Bunun dışında ikincil hasar mekanizmalarının gelişiminde ve geri dönüşsüz hasarın oluşmasında araşidonik asid döngüsü, lipid peroksidasyonu gibi süreçlerle de doğrudan bağlantılıdır. Günümüzde EAA'lerin öneminin ortaya konulması bu hastalıkların tedavisinde EAA reseptör antagonistleri ile çalışmalara da hız vermiştir.

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. Albin RL, Greenamyre JT: Alternative excitotoxic hypothesis. *Neurology* 42: 733-738, 1992
3. Beal MF: Does impairment of energy metabolism result in excitotoxic neuronal death in neurodegenerative illnesses. *Ann Neurol* 31: 119-130, 1992
4. Choi DW: Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *TINS* 11: 465-469, 1988
5. Choi DW: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634, 1988
6. Collingridge GL, Bliss TV: NMDA receptors-their role in long-term potentiation. *Trends Neurosci* 10: 288-293, 1987
7. Coyle JT, Bird SI, Evans RH, Gulley RL, Nadler JV, Nicklas WJ, Olney JW: Excitatory amino acid neurotoxins: selectivity, specificity, and mechanism of action. *Neurosci Res Prog Bull* 19: 331-427, 1981
8. Dempsey RJ: Pathophysiology of Cerebral Ischemia. Tindall GT, Cooper PR, Barrow DL (ed), *The Practice of Neurosurgery*, cilt 1, üçüncü baskı, Baltimore: Williams-Wilkins, 1996:1765-1774 içinde
9. Farooqui AA, Horrocks LA: Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res Rev* 16: 171-191, 1991
10. Furukawa T, Hshino S, Kobayashi S, Asakura T, Takahashi M, Atsumi T, Terramoto A: The glutamate AMPA receptor antagonists, YM872, attenuated cortical tissue loss, regional cerebral edema, and motor deficits after experimental brain injury in rats. *Neurotrauma* 20(3): 269-78, 2003
11. Hansen AJ: Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev* 65: 101-148, 1985
12. Johnson G: Recent advances in excitatory amino acid research. *Ann Rep Med Chem* 24: 41-50, 1989
13. Kemp JA, Foster AC, Wong HF: Non-competitive antagonists of excitatory amino acid receptors. *Trends Neurosci* 10: 294-298, 1987
14. Koek W, Woods JH, Winger GD: MK-801, a proposed noncompetitive antagonists of excitatory amino acid neurotransmission, produces phencyclidine-like behavioral effects in pigeons, rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 245: 969-974, 1988
15. Kurumaji A, Nehls DG, Park CK: Effects of NMDA antagonists, MK-801 and CPP, upon local cerebral glucose use. *Brain Res* 496: 268-284, 1989
16. Limbrick DD, Sombati S, DeLorenzo RJ: Calcium influx constitutes the ionic basis for the maintenance of glutamate-induced extended neuronal depolarization associated with hippocampal neuronal death. *Cell Calcium* 33(2): 69-91, 2003
17. Lodge D: Modulation of N-methyl aspartate receptor channel complexes. *Drugs Today* 25: 395-411, 1989
18. Lucas Dr, Newhuse JP: The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. *JAMA Arch Ophthalmol* 58: 193-201, 1957
19. Mayer ML, Westbrook GL: The physiology of excitatory amino acids in the vertebrate central nervous system. *Prog Neurobiol* 28: 197-276, 1987
20. Managhan DT, Holets VR, Toy DW, Cotman CW: Anatomical distribution of four pharmacological distinct 3H-L-glutamate binding sites. *Nature* 321: 519-522, 1986
21. McDermott AB, Dale N: Receptors, ion channels and synaptic potentials underlying the integrative actions of excitatory amino acids. *TINS* 10: 280-283, 1987
22. McGeer E: Excitatory amino acid neurotransmission and its disorders. *Curr Opin Neurol* 4: 548-554, 1991
23. McMillan M, Pritchard GA, Miller LG: Characterisation of Ca^{++} -mobilizing excitatory amino acid receptors in cultured chick cortical cells. *Eur J Pharmacol* 189: 253-266, 1990
24. Meldrum B: Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. *Clinical Sci* 68: 113-122, 1985
25. Monaghan DT, Bridges RJ, Cotman CW: The excitatory amino acid receptors: their classes, pharmacology and

- distinct properties in the function of the central nervous system. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 29: 365-402, 1989
26. Muir KW, Lees KR: Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 26: 503-513, 1995
 27. Muller D, Joly M, Lynch G: Contributions of quisqualate and NMDA receptors to the induction and expression of LTP. *Science* 242: 1694-1697, 1988
 28. Nellgard B, Wieloch T: Postischemic blockade of AMPA but not NMDA receptors mitigates neuronal damage in the rat brain following transient severe cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 12: 2-12, 1992
 29. Nishizawa Y: Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci* 69: 369-381, 2001
 30. Olney JW, Labruyere J, Price MT: Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 244: 1360-1362, 1989
 31. Olney JW, Sharpe LG: Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969 Oct 17;166(903):386
 32. Olverman HJ, Monaghan DT, Cotman CW, Watkins JC: (3H)CPP, a new competitive ligand for NMDA receptors. *Eur J Pharmacol* 131: 161-162, 1986
 33. Orrenius S, Ankarcrona M, Nicotera P: Mechanisms of calcium-related cell death. *Adv Neurol* 71: 137-151, 1996
 34. Osterholm JL, Frazer GD: Pathophysiologic consequences of brain ischemia. Wilkins RH, Rengachary SS (ed), *Neurosurgery*, cilt 2, 2. baskı.; McGraw-Hill, 1996: 2033-2037 içinde
 35. Rogawski MA: Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: channel blockers and 2,3-benzodiazepines. *Trends Pharmacol Sci* 14: 325-331, 1993
 36. Rothman SM, Olney JW: Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann Neurol* 19: 105-111, 1986
 37. Rothman SM, Olney JW: Excitotoxicity and the NMDA receptor. *TINS* 10: 299-302, 1987
 38. Sauter A, Rudin M: Treatment of hypertension with isradipine reduces infarct size following stroke in laboratory animals. *Am J Med* 86: 130-133, 1989
 39. Scatton B, Carter C, Benavides J: N-methyl-D-aspartate receptor antagonists: A novel therapeutic perspective for the treatment of ischemic brain injury. *Cerebrovasc Dis* 1: 121-135, 1991
 40. Schneggenburger R, Zhou Z, Konnerth A, Neher E: Fractional contribution of calcium to the cation current through glutamate receptor channels. *Neuron* 11: 133-143, 1993
 41. Schoemaker H, Allen J, Langer SZ: Binding of 3H-ifenprodil, a novel NMDA antagonist, to a polyamine-sensitive site in the rat cerebral cortex. *Eur J Pharmacol* 176: 249-250, 1990
 42. Siesjö BK: Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg* 60: 883-908, 1984
 43. Siesjö BK: Mechanisms of ischemic brain damage. *Crit C Med* 16: 954-963, 1988
 44. Siesjö BK: Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. *Eur Neurol* 30: 3-9, 1990
 45. Siesjö BK, Memezawa H, Smith ML: Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol* 5: 755-767, 1991
 46. Siesjö BK, Smith ML: The biochemical basis of ischemic brain lesions. *Arzneim.-Forsch/ Drug Res* 41: 288-292, 1991
 47. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. I. Pathophysiology. *J Neurosurg* 77: 169-184, 1992
 48. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. II. Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 77: 337-354, 1992
 49. 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): 368-374, 2002
 50. Young AB, Fagg GE: Excitatory amino acid receptors in the brain: membrane binding and receptor autoradiographic approaches. *TIPS* 11: 126-133, 1990
 51. Watkins JC, Olverman HJ: Agonist and antagonists for excitatory amino acid receptors. *Trends Neurosci* 10: 265-272, 1987
 52. Wong EHF, Kemp JA: Sites for antagonism on the N-methyl-D-aspartate receptor channel complex. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 31: 401-425, 1991