

**ARAŞTIRMA YAZILARI****ORIGINAL ARTICLE****İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA SERUM NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN İNME ALT TİPLERİ VE LEZYON BÜYÜKLÜĞÜ İLE İLİŞKİSİ****Mustafa ÜLKER, Cengiz DAYAN, Yasemin HOŞVER AKGÜN, Fatih BAYAR, Emine ALTUNKAYNAK\*, Baki ARPACI****Bakırköy Prof.Dr.Mazhar Osman Uzman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Nöroloji Kliniği, İstanbul****\*Yedikule Göğüs Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul****ÖZET**

**Amaç:** Nitrik Oksit'in (NO) akut serebral iskemideki rolüne ilişkin yapılan çalışmalarda, NO metabolitlerinin (NO-m) (nitrit ve nitratlar) serum ya da beyin omurilik sıvısı (BOS) değerlerinin iskeminin akut döneminde ölçümü ve bu değerlerin belirlenen parametrelerle karşılaştırılması yöntemi kullanılmış, çalışmaların sonuçlarının farklılıklar göstermesi, birbirinden farklı görüşlerin öne sürülmesine yol açmıştır. Bu çalışmada, akut iskemik inme patofizyolojisinde, daha önce yapılan çalışmalarla önemli bir rolü olduğu ileri sürülen nitrik oksit (NO)'in iskemik inme tanısı konan hastalardaki akut dönem serum değerleri ile, etyoloji ve lezyon büyüklüğüne göre sınıflandırılan inme alt tipleri arasındaki ilişki araştırılmıştır

**Gereç ve Yöntem :** Çalışmaya inmenin ortaya çıkışından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran ve iskemik inme teşhisi konan 40 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü denek alındı. Lezyon büyüklükleri 48-72. saatte çekilen Bilgisayarlı Tomografideki görünümüne göre ve TOAST sınıflamasına göre sınıflandırıldı. İskemik inme geçiren hastalardan inme sonrası ilk 24 saat içinde ve kontrol grubundan birer kez venöz kan alınarak, santrifüj edildi ve elde edilen serum örneğinde nitrik oksit metabolitleri ölçüldü. Çalışmamızda istatistik yöntem olarak SPSS (Statistical package for the Social Sciences) programı içerisinde bulunan Ki-kare ve One Way ANOVA testi kullanılmıştır

**Bulgular:** İskemik inme geçiren hastalarda NO-m düzeyleri kontrol grubuna kıyasla belirgin yüksek bulundu. Serum NO-m düzeyleri ile inme alt tipleri ve lezyon büyüklüğü arasında bir ilişki saptanmadı.

**Sonuç:** Literatürde akut iskemik inme geçiren hastalarda lezyon büyüklüğü ile NO-m düzeyleri arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda böyle bir ilişkinin tespit edilememiş olması çalışmaya alınan hasta sayısının sınırlı olması ile bağlantılı olabilir. NO'in serebral iskemik süreçteki rolünü aydınlatmak için, daha büyük olgu ve kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** İskemik inme, nitrik oksit, TOAST

**THE RELATION OF BLOOD NO LEVELS WITH STROKE SUBTYPES AND LESION SIZE IN ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE****ABSTRACT:**

**Purpose:** Studies investigating the role of nitric oxide (NO) in ischemic cerebral process by measuring the level of serum and cerebrospinal fluid nitric oxide-metabolites (NO-m) (nitrites and nitrates) in acute term and comparing this values with predetermined parameters were reported different results and had lead to different opinions. NO has been suggested to play an important role in the pathophysiology of acute ischemic strokes in previous studies, in this study we studied the relation between acute period NO serum levels in patients with ischemic strokes and the sub types grouped according to etiology and lesion size.

**Material and Method:** 40 patients with ischemic stroke and a control group of 20 healthy subject were included in this study. All the patients in the study group applied to the hospital within the first 24 hours of the onset of symptoms. Patients were classified by TOAST classification system according to the lesion sizes that were measured from Computerised Tomography images in the first 48-72 hours. Serum NO metabolite levels were measured within the first 24 hours in all patients and control group

**Results:** We found higher NO-m values in ischemic stroke group compared with control group. We didn't find any significant relationship between NO-m levels, stroke subtypes and lesion volumes.

**Conclusions:** Previous reports concluded that there were a relationship between NO-m levels and lesion volume in ischemic stroke. Our limited case and control number may be responsible for the statistically negative results. Future larger studies are needed to investigate the exact role of NO on cerebral ischemic process.

**Key words:** Ischemic stroke, nitric oxide, TOAS

## GİRİŞ

1980'de Furchgatt ve Zawadzki, endotel hücrelerinde asetilkolin uyarısı ile sentezlenen ve damar düz kaslarında gevşemeye yol açan bir maddenin varlığını gösterdiler. Bu madde endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak adlandırıldı (1). 1987 yılında bir grup araştırmacı vasküler endotel hücrelerden nitrik oksit (NO) adlı gevşemeye yol açan bir madde salındığını, bu maddenin etkilerinin EDRF'den farklı olmadığını bildirdiler (1). Günümüzde EDRF ve nitrik oksit aynı madde olarak kabul edilmektedir(2,3,4). Son dönemlere kadar fizyolojik bir ileti molekülü olarak bilinen NO'in artık sinir sistemi, kardiovasküler sistem ve immün sistemde major bir düzenleyici molekül olduğu bilinmektedir. Normal fonksiyonları dışında septik şok, hipertansiyon, inme ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde de rol oynadığı kanıtlanmıştır(5).

Nitrik oksit'in vasküler sistemdeki vazodilatör etkisinin guanilat siklaz aktivasyonu ile cGMP oluşumunu hızlandırmak yoluyla gerçekleştiği bilinmektedir (5,6,7,8,9). Nitrik oksit, L-arginin'den organizmada geniş bir dağılımı olan nitrik oksit sentaz (NOS) enzim grubu vasıtası ile sentezlenir (5,9). Klonlandığı dokuya göre 3 tip NOS enzimi tanımlanmıştır: 1-Nöronal NOS (nNOS-tip-I), 2- İndüklenebilir NOS (iNOS-tip-II), 3- Endotelial NOS (eNOS-tipIII) (10,11).

Endotelial NOS intrasellüler Ca<sup>++</sup> artışı ile aktive olan, esas olarak vasküler endotelden salınan bir enzimdir. eNOS salınımını indükleyen major stimulus: shear stress adı verilen damar duvarı gerilmesidir. Damar içi kan akımında bir artış olduğunda shear stress artar ve bu da eNOS salınımını ve NO sentezini artırarak vazodilatasyona yol açar. Endotelial NOS vasıtası ile akut iske mi sırasında vazodilatasyon ve bölgesel kan akımını artırma amaçlı koruyucu bir mekanizma olarak salınan NO dışında, iskeminin yine akut döneminde (nNOS kaynaklı) ve daha geç (iskemiden 6-12 saat sonra) (iNOS kaynaklı) dönemlerinde aşırı miktarda NO üretiminin nörotoksik olduğu bilinmekle birlikte bu nörotoksitenin hangi mekanizma ile gerçekleştiği tam olarak aydınlatılmış değildir (6,9).

Yapılan çeşitli araştırma sonuçlarına göre, NO'in serebral iskemide dual bir rolü olduğu anlaşılmaktadır. eNOS enzimi tarafından iskeminin akut fazında salınan NO, serebral kan akımının devamlılığını sağlamaya yönelik, dolayısı ile koruyucu bir rol oynar. Yine hemen

hemen aynı dönemde salınan nNOS kaynaklı NO ve saatler sonra salınan iNOS kaynaklı NO ise nörotoksik etki gösterir (8,9,10,12,13,14,15,16,17). Yapısında çiftleşmemiş bir elektron bulunduran NO bir serbest radikal olarak kabul edilebilir (17,22). NO'in en iyi bilinen biyolojik hedefleri; oksijen geçiş metalleri, demir sülfür içeren proteinler ve hem içeren proteinlerdir. NO'in, yapısında bu maddeleri içeren enzimlerle reaksiyona girerek, mitokondriyal solunumu inhibe edip hücre içi enerji üretimini bozarak hücre ölümüne yol açtığı iddia edilmektedir (8,17,34).

Nitrik oksit *in vivo* ve *in vitro* şartlarda anstabil bir madde olup, saniyeler içinde okside olarak nitrite dönüşür. *In vivo* şartlarda nitrit, hızla nitrate dönüşür. Dolayısıyla kanda bazal nitrit konsantrasyonu düşük olup; nitrat konsantrasyonu nitritin yaklaşık 100 katıdır. *In vitro* şartlarda ise nitrat konsantrasyonu, nitritten düşüktür. Ancak ister *in vivo*, ister *in vitro* şartlar olsun total NO seviyesi değişmez (9).NO'e bağlı toksik etkilerin büyük çoğunlukla, NO ile O<sub>2</sub>'nin etkileşimi sonucu ortaya çıkan peroksi-nitritle ilişkili olduğu, peroksinitritin Mn-SOD intoksikasyonu ile hücre ölümüne yol açtığı ileri sürülmektedir (8).

Yukarıda da değinildiği gibi NO, L- argininden NO sentaz enzimi ile sentezlenir. L-arginin-NO-yolundan açığa çıkan nitrit, nitrat, L-citrulline vs. ürünlerin biyolojik sıvılardaki düzeylerinin bazı patolojik durumların takibi ve tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesinde bir klinik marker olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (9). Biz de, yaptığımız bu olgu kontrollü çalışmada, iskemik inme tanısı almış hastalarda, nitrik oksit (NO)'in akut dönemdeki serum değerleri ile, iskemik inmenin etyolojisi ve lezyon büyüklüğüne göre sınıflandırılan inme alt tipleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

## OLGULAR VE YÖNTEM:

Çalışmaya Ocak-Mart 2003 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 1.,2. ve 3. Nöroloji Kliniğinde yatırılarak, anamnez, klinik ve nöroradyolojik inceleme ile (ilk 24 saat ve 3.gün içinde çekilen kranial BT görüntüleme) iskemik inme teşhisi konan, inmenin ortaya çıkışından itibaren ilk 24 saat içinde başvuran toplam 40 hasta alındı.

Kontrol grubu; iskemik inme geçiren hastalarla yaş uyumlu, sağlıklı 20 kişiden oluşturuldu.

Diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkları bulunanlar ile yapısında nitrat bulunan ya da metabolizması sonucunda nitrat açığa çıkaran

vazodilatator ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınanların tümüne sistemik ve nörolojik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler, iskemik inme geçirenlere ise ek olarak transtorasik ekokardiografi, karotis-vertebral sistem Doppler USG, kranial BT ve gerekli görülenlerde daha ileri incelemeler yapıldı.

İnme geçiren hastaların 48-72. saatte çekilen BT'deki görünümüne göre lezyon büyüklükleri: 0-normal, 1-laküner (10mm.'den küçük subkortikal lezyonlar), 2-küçük / orta kortikal ve subkortikal (1cm.'den büyük, 1/3 MCA sulama alanından küçük enfarktlar), 3-orta / büyük kortikal ve subkortikal enfarktlar(1/3 MCA sulama alanından büyük) şeklinde sınıflandırıldı (18). TOAST sınıflamasına göre; 1-laküner, 2-kardioembolik, 3-aterotrombotik, 4-belirsiz etyoloji olarak sınıflandırıldı.

İskemik inme geçiren hastaların tümünden inme sonrası ilk 24 saat içinde ve kontrol grubundan birer kez venöz kan alınarak, santrifüj edildi ve elde edilen serum örneğinde nitrik oksit metabolitleri ölçüldü.

Nitrik oksit metabolitleri (NO-m) (nitrat, nitrit) tayini için; inme sonrası ilk 24 saat içinde ve kontrol grubundan bir kez alınan 4ml. venöz kan örneği kuru tüplerde hemen santrifüj edilip plazmadan ayrılarak inceleme yapılıncaya kadar -240C'de derin dondurucuda saklandı.

Plazma NO düzeyi tayini Nitrik Oksit (NO)=Nitrit+Nitrat değerleri Roch'un hazır kiti kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Kit çalışmasının sonunda numunedeki NO konsantrasyonunun ölçümü spektrofotometrik olarak 546nm.'de yapıldı. Standart kalibrasyon eğrisinden kontrol ve numunelerin NO konsantrasyon değerleri hesaplandı. NO değerleri  $\mu\text{mol/L}$ (mikromol/litre) cinsinden hesaplandı.

Çalışmamızda istatistik yöntem olarak SPSS (Statistical package for the Social Sciences) programı içerisinde bulunan Ki-kare ve One Way ANOVA testi kullanılmıştır.

## SONUÇLAR:

Çalışmaya yaşları 28 ile 88 arasında değişen yaş ortalaması  $67.3 \pm 11.7$  olan 21'i erkek, 19'u kadın iskemik inme geçirmiş 40 olgu ve yaşları 42 ile 82 arasında değişen, yaş ortalaması  $65.3 \pm 10.3$  olan 8'i erkek, 12'si kadın 20 normal gönüllü denek alındı. İnme geçiren olgular ve kontrol grubu arasında yaş ( $p=0.737$ ) ve cinsiyet ( $p= 0.361$ ) açısından anlamlı bir fark yoktu.

TOAST sınıflandırmasına göre; hastaların 6'sı (%15) laküner, 18'i (%45) kardioembolik, 4'ü (%10) aterotrombotik (büyük damar hastalığı), 12'si (%30) nedeni belirlenemeyen inme idi. (Tablo-1)

Tablo-1-TOAST sınıflamasına göre olguların dağılımı

TOAST	Vaka sayısı
Laküner (1)	6 (%15)
Kardioembolik(2)	18 (%45)
Aterotrombotik(3)	4 (%10)
Belirsiz(4)	12 (%30)
Toplam	40 (%100)

48-72. saatte yapılan kranial BT incelemelerinde, hastaların 12'sinde laküner enfarkt (1cm.'den küçük subkortikal lezyonlar), 16'sında olguda dal enfarktı [küçük-orta büyüklükte kortikal ve subkortikal enfarkt (1cm.'den büyük, MCA sulama alanının 1/3'ünden küçük enfarktlar)], 8'inde geniş enfarkt [orta-büyük kortikal ve subkortikal enfarktlar (MCA sulama alanının 1/3'ünden büyük enfarktlar)] tespit edilip 4'ünde lezyon saptanmadı (Tablo-2).

Tablo-2- Lezyon büyüklüğüne göre olguların dağılımı

Lezyon büyüklüğü	Olgu sayısı
Lezyon yok (0)	4 (%10)
Laküner enfarkt (1)	12 (%30)
Dal enfarkt (2)	16 (%40)
Geniş enfarkt (3)	8 (%20)
Toplam	40 (%100)

İskemik inme geçiren olguların ilk 24 saat içindeki ortalama NO-m değeri ( $47.07 \pm 30.43$   $\mu\text{mol/L}$ ), kontrol grubundan ( $26.60 \pm 10.76$   $\mu\text{mol/L}$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0.015$ ).

Lezyon büyüklüğüne göre sınıflandırılmış grupların NO-m düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p=0.430$ ) (Tablo-3). TOAST sınıflandırmasına göre alt grupların NO-m değerleri arasında da anlamlı bir fark yoktu ( $p=0.536$ ) (tablo-4).

Tablo-3-Lezyon büyüklüğüne göre sınıflanmış olgularda ortalama NO-m düzeylerinin lezyon büyüklüğü ile ilişkisi.

	N	Ort. NO-m	Std.dev.	p
NO1 0	4	27.00	27.58	0.430
1	12	56.00	26.12	
2	16	45.09	27.03	
3	8	47.68	42.64	
topl.	40	47.07	30.43	

(0:lezyon yok, 1:laküner, 2:dal enfarkt, 3:geniş enfarkt)

Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2006 12:1; 15-20

Tablo-4-TOAST sınıflamasına göre ayrılmış olguların ortalama NO-m değerlerinin karşılaştırması (değerler µmol/L birimindedir).

	N	Ort. NO-m	Std. Dev.	P
NO1	1	6	46.16	0.536
	2	18	44.52	
	3	4	31.87	
	4	12	56.41	
topl	40	47.07	30.43	

(1:laküner, 2:kardioembolik, 3:aterotrombotik, 4:belirsiz)

## TARTIŞMA:

İskemik serebrovasküler hastalıkta NO'in rolüne ilişkin son yıllarda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Elde edilen sonuçların bir kısmı birbirleriyle çelişik olsa da bu çalışmalarda en önemli ortak nokta serebral iskemide NO'in dual bir rolünün olduğunun anlaşılmasıdır. NO, serebral iskemik sürecin evresine ve salgılandığı hücre popülasyonuna göre koruyucu ya da toksik yönde etki gösterebilmektedir (6).

Serebral iske mi sonrası, iskemik alanda NO konsantrasyonunun 20 dk. içinde arttığı daha sonra ise olasılıkla substrat tükenmesine bağlı olarak azaldığı bilinmektedir (16). NO salınımında artış hem NOS enzimi aktivasyonu hem de bu enzimin gen ekspresyonunun artışı ile desteklenir. eNOS ve nNOS aktivitesi iskemik akut döneminde 10. dakikada artmış olarak saptanır. eNOS ve nNOS enzimatik aktivitesinin artışı bu enzimlerin mRNA'larındaki upregülasyonla korelasyon gösterir. Bu enzimlerin aktiviteleri, doku nekrozu gelişmeye başladığında bu enzimleri sentezleyen hücrelerin de ölümü ile birlikte, ortalama 24 saatten biraz daha uzun bir süre sonra kaybolur. Serebral iske mi aynı zamanda iNOS enzim aktivitesini de artırır. Fakat iNOS geni ekspresyonu iskemiden 6-12 saat sonra gerçekleşir (5,6,16,19,20).

Parveen ve arkadaşlarının (2003) 228 akut iskemik inme hasta ile yaptıkları çalışmada, serum NO-m düzeylerinin düşüklüğü ağır inme kliniği ile ilişkili bulunmuş ve erken dönem NO yükselmesinin eNOS ile ilişkili olup koruyucu yönde etki gösterebileceği yorumu yapılmıştır (21). Ferlito ve arkadaşlarının 11 TIA ve 28 trombotik inme hasta da yaptıkları ve serumda NO-m ölçümü yöntemini kullandıkları çalışmada TIA'lı hastalarda NO-m düzeyleri kontrollere göre farklılık göstermemiş, akut trombotik inme hastalarda ise kontrollere göre düşük seviyede tespit edilmiştir. Bu çalışmada NO'in kompensatuar endotelial sentezinde artışın Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi 2006 12:1; 15-20

TIA'lı ve özellikle trombotik inme hastalarda gerçekleşmediği yorumu yapılmıştır (22). Biz ise TIA'lı hastalarda akut dönem plazma NO-m düzeylerini kontrol grubuna göre çok yüksek, iskemik inme geçirenlerde ise kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu bulgu, özellikle TIA geçiren olgularda koruyucu olarak ortama salınan eNOS düzeyinin artışı ile ilişkili olabilir. Ancak bu ilişkinin ortaya konabilmesi için, TIA geçirmiş daha büyük gruplarda NO düzeylerinin yeniden çalışılması gerekmektedir. Cano ve arkadaşlarının (2003) 15 akut iskemik inme olguda yaptıkları çalışmada serum NO-m düzeyleri ilk 24 saat içinde kontrol grubuna kıyasla belirgin şekilde düşük olarak tespit edilmiştir (23). Tabuchi ve arkadaşlarının (2002) akut iskemik inme olgularda yaptıkları çalışmada ise serum NO-m düzeyleri strok gelişimini takiben belirgin şekilde artmaya başlamış ve ilerleyen saatlerde bu artış devam etmiştir (24). Biz de çalışmamızda plazma NO-m değerlerini kontrollerden yüksek bulduk. Bu artışın, nörotoksik olduğu kabul edilen nNOS ve iNOS aktivitesinin artmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde, lezyonun büyüklüğünün erken dönemde NO düzeyinde artışa neden olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi, akut iskemik lezyon gelişirken erken dönemde NO düzeyinin düşük olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (9, 21,22,23, 25). Çalışmamızda ise NO-m düzeyi ile lezyon büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Castillo ve ark. nin yaptığı çalışmada akut dönem NO-m değerleri ile inme alt tipleri arasında bir ilişki saptanmamıştır(12). Bizim çalışmamızda da TOAST sınıflamasına göre sınıflanan inme alt tipleri ile NO-m değerleri arasında bir ilişki bulunmadı.

NOS enzimi inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda, iskemik akut fazında nonselektif NOS inhibitörü L-nitro-arginin methyl ester (L-NAME) kullanımının enfarkt volümünü azalttığı, arttırdığı ya da etkilemediğine ilişkin çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (15,16,26,27,28). Yüksek doz L-NAME kullanımının iskemik hasarda artışla, sık aralıklarla düşük doz kullanımının ise iskemik hasarda azalma ile ilişkili olduğuna dair yayınlar ağırlıktadır (15,16).

Daha net sonuçlar selektif NOS inhibitörlerinin kullanımı ile elde edilmiştir. nNOS inhibitörü 7-nitroindazole (7-NI)'ün akut dönemde serebral iskemik hasarı azalttığı gözlenmiştir (6,11,27,29).

Benzer şekilde selektif iNOS inhibitörü aminoguanidin'in iskemiden sonraki 24 saat içinde uygulandığında, enfarkt volümünü azalttığı tespit edilmiştir (6,11,19,20,30).

Çalışmamızda akut iskemik inme geçiren hastalarda, TIA geçirenlerde daha belirgin olmak üzere NO-m değeri normallerden anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen NO-m düzeyi ile lezyon büyüklüğü ve inme alt tipi arasında bir ilişki saptanmadı. Literatürde lezyon büyüklüğü ile NO-m konsantrasyonlarının arasında ilişki olduğunu bildiren çalışmalarda NO düzeyi BOS'da çalışılırken bizim çalışmamızın serumda yapılmış olması ve olgu sayımızın sınırlı olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir (31).

Şu aşamada akut iskemik inmeli hastalarda NO donörleri ya da selektif NOS inhibitörlerinin kullanımına ilişkin deneyim mevcut değildir. Hayvan deneylerinin insanlarda farklı sonuçlar verebilme olasılığı, enzim ekspresyonlarının türlere göre farklılık gösterebilmesi dolayısıyla ciddi bir olasılıktır. Selektif NOS inhibitörlerinin klinik çalışmalarla etkinliğinin kanıtlanması durumunda gelecekte akut iskemik inme tedavisinde kullanıma girmesinin beklenmesi, önümüzdeki yıllarda iskemik inmede tedavi yaklaşımlarının yeni bir yönde ilerleyeceğini haber vermekte ve iskemik inmede daha etkili tedaviler için umut vermektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Furchgott R.F. Studies on endothelium dependent vasodilation and the endothelium-derived relaxing factor. *Acta Physiol. Scand.* 1990; 139: 257-270
- 2- Kilbroum R.G., Jubran A., Gross S. S., Griffith O. W., Lewi R., Adams J And Lonato R.F. Reversal of endotoxin-mediated shock by N\_Methyl-L-Arginine an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Biochem. Biophys. Res Commun.* 1990; 172: 1132-1138
- 3- Kostra P., Jang E., Watson E.D., Stewart J.L., and Daniel E.E. Nitric oxide synthase in the autonomic nervous system of canine ileum. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993; 264: 234-234.
- 4- Stark M.E., Szurszewski J.H. Role of nitric oxide in gastrointestinal and hepatic function and disease. *Gastroenterology.* 1992; 103: 1928-1949
- 5- Bredt D.S., Snyder S.H. Nitric Oxide: A Physiologic Messenger Molecule. *Annual Review of Biochemistry,* 1994, 63. S:175-195
- 6- Amer F.Samdani, Dawson T.M. Dawson W.L. Nitric oxide synthase in models of focal ischemia. *Stroke* 1997; 28:1283-1288
- 7-Didion S.P., Heistad D.D., Faraci F.M. Mechanism that produce nitric oxide-mediated relaxation of cerebral arteries during atherosclerosis. *Stroke.* 2001; 32(3): 761-766
- 8- Kader A., Frazzini V.I., Solomon R.A., Trifiletti R.R. Nitric oxide production during focal cerebral ischemia. *Stroke* 1993, 24(11): 1709-1716
- 9- Moncada S., Higgs A. The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway.

- The New England Journal of Medicine. 1993; Vol: 329, December 30(27): 2002-2012
- 10- Barnett H.J.M., Mohr J.P., Stein B.M., Yatsu F.M. Pathophysiology, Diagnosis and management of stroke. Third edition. Churchill Livingstone.1998, S:54-56
- 11- Reif D.W., Dennis J.M. Discovery and development of neuronal NO synthase inhibitors. *Free Radical Biology and Medicine.* Volume 28, Issue 10, 15 May 2000: 1470-1477
- 12- Castillo J., Rama R., Davalos A. Nitric Oxide-Related Brain Damage in Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2000; 31(4): 852-857
- 13- Chan P.H. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke.* 1996; 27(6): 1124-1129
- 14- Faraci F.M., Brian J.E. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 1994. Vol 25(3), 692-703
- 15- Huang Z., Huang P.L., Panahian N., Dalkara T., Fishman M.C. effects of cerebral ischemia in mice deficient in neuronal nitric oxide synthase. *Science.* Vol: 265: 23 September 1994, S: 1883-1885
- 16- Iadecola C. Bright and dark sides of nitric oxide in ischemic brain injury. *Trends in Neurosciences.* Vol:20, Issue 3, 19 February 1997: 132-139
- 17- Roland V., Rajapakse N., Robins G., Puskar M., Shimizu K. Transient focal ischemia increases endothelial nitric oxide synthase in cerebral blood vessels. *Stroke* 2002; 33(11): 2704-2713
- 18- DeGraba T.J., Hallenbeck J.M., Pettigrew K.D., Dutka A.J., Kelly B.J. Progression in acute stroke. Value of the initial NIH Stroke Scale Score on patients stratification in future trials. *Stroke.* 1999; 30(6): 1208-1212
- 19- O'Mahony D., Kendall M.J. Nitric oxide in acute ischemic stroke: a target for neuroprotection. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry.* 1999; July 67(1): 1-3
- 20- Zhang F., Casey R.M., Ross E., Iadecola C. Aminoguanidine ameliorates and L-arginine worsens brain damage from intraluminal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1996, Vol: 27(2): 317-323
- 21- Parveen A., Angela W., Lawson N. Plasma nitric oxide (nitrate/nitrite) levels in acute stroke and their relationship with severity and outcome. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases.* Volume 12, Issue 2, March 2003: 82-87
- 22- Ferlito S., Gallino M., Pitari G.M., Bianchi A. Nitric oxide plasma levels in patients with chronic and acute cerebrovascular disorders. *Panminerva Medicine.* 1998 March; 40(1): 51-54
- 23- Cano C.P., Bermudez V.P., Atencio H.E., Medina H.T., Anils A. Increased serum malondialdehyde and decreased nitric oxide within 24 hours of thrombotic stroke onset. *American Journal of Therapy.* 2003 Nov-Dec; 10(6) S:473-476
- 24- Tabuchi M., Umegaki K., Ito T., Suzuki M., Tomita I. Fluctuation of serum NO concentration at stroke onset in a rat spontaneous stroke model. Peroxynitrite formation in brain lesions. *Brain Research* 2002, September 13; 949(1-2): 147-156
- 25- Zhu K., Tan L., Huang Y. Influence of nitric oxide upon cerebral infarction in 15 cases. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 1999; 24(4): 374-376
- 26- Ishimura N., Kitaguchi K., Tatsumi K., Furuya H. Nitric Oxide involvement in hypoxic dilation of pial arteries in the cat. *Anesthesiology,* 1996. Vol:85(6): 1350-6
- 27- Özdemir Y.G., Bolay H., Sarıbaş O., Dalkara T. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2000; 31(8); 1974-1991
- 28- Rudic R.D., Shesely E.G., Maeda N., Smithies O., Steven S.S. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *Journal of Clinical Investigation* 1998, 101(4): 731-736

Ülker ve ark.

29- Kazunori N., Montecot C., Springhetti V., Seylaz J., Pinard E. The selective inhibitor of neuronal nitric oxide synthase 7-Nitroindazole, reduces the delayed neuronal damage due to forebrain ischemia in rats. *Stroke* 1998; 29(6): 1248-1254  
30- Cockroft K.M., Meistrell M., Zimmerman G.A., Risucci D., Bloom O. Cerebroprotective effects of aminoguanidine in a

rodent model of stroke. *Stroke*. 1996; 27(8): 1393-1398

31- Tarkowski E, Ringqvist A, Rosengren L, Jensen C, Ekholm S, Wennmalm A. Intrathecal release of nitric oxide and its relation to final brain damage in patients with stroke. *Cerebrovascular Dis.* 2000 May-Jun; 10(3):200-6