

49641

T.C.
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı

**DENEYSEL VAZOSPAZMDA
ALFATOKOFEROL VE ASKORBİK ASİTİN
DAMAR DUVARINA ETKİLERİ**

49641

Dr.M.Serdar KEMALOĞLU
Uzmanlık Tezi Diyarbakır - 1996



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Teşekkür.....	1
Giriş ve Amaç.....	2
Genel Bilgiler.....	3
Gereç ve Yöntem.....	22
Bulgular.....	24
Sonuç.....	34
Tartışma.....	35
Özet.....	39
Summary.....	40
Kaynaklar.....	41



TEŞEKKÜR

Tezimin planlanma ve gerçekleştirilmesi aşamalarındaki değerli katkılarından dolayı tez danışmanım hocam Dr. Hüseyin Erdem AK'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

GİRİŞ ve AMAÇ

Intrakranial anevrizma sonucu subaraknoid mesafede oluşan kanama ve serebral damarların spazmı ilk defa 1949 yılında Robertson tarafından bildirilmiştir (14,41,33,34,47,59,68). O günden beri ve hâlâ günümüzde de önemli bir problem olarak nöroşirürjiyenlerin karşısına çıkmaktadır. Serebral vazospazmın klinik sıklığı tüm anevrizmal subaraknoid kanamalı hastaların %35-40'ı kadardır. Anjiyografik arteryal spazm ise preoperatif olguların %30-50'si kadardır. Serebral vazospazma bağlı gecikmiş serebral iskemi, anevrizmal subaraknoid kanama sonrası morbidite ve mortalitenin belirgin bir nedenidir(14,20). Literatürde subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmlı 30.000'den fazla olgu tartışılmıştır. Anjiyografik vazospazm insidansı tüm olgularda %43.3, vazospazmın açıklanamayacağı tablodaki hastalara yapılan serebral anjiyografiler arasında %67.3 bulunmuş olup semptomatik vazospazm veya gecikmiş iskemik defisit de %32.5 olarak saptanmıştır. Bunların %30'u ilk hafta içinde ölmektedir, %34'ünde ise kalıcı nörolojik defisit gelişmekte olup pre ve postoperatif oluşum zamanları arasında fark yoktur(20,32,47,68).

Serebral vazospazmın patogenezi hakkında bir takım teoriler ileri sürülmesine rağmen nedenleri tam olarak anlaşılamamıştır. Subaraknoid mesafedeki kan ile vazospazm arasındaki ilişkide bir çok şüpheler vardır. Arteriovenöz malformasyonlara bağlı subaraknoid kanamalarda vazospazmın görülmemesi ya da çok az görülmesi ise düşündürücüdür(5,34,68). Serebral arter düz kas hücrelerinin kasılması spazmojenik maddelerin beyin omurilik sıvısı(BOS) içine karışmasıyla da ilgilidir(28,29,55,56). İnsan ve hayvanlardaki bir takım çalışmalarda, vazospazmın morfolojik yönden serebral arterlerin subendotelial fibrozisi ile ilgili olduğu gösterilmiştir(46,47,63).

Vazospazmda değişik tedavi modalitelerinin gelişimi ile klinik semptom ve bulgu veren vazospazm sıklığı azalma periyoduna girmiştir. Subaraknoid kanamadaki klinik vazospazm insidansı 1960 öncesi %40 düzeyinde iken, 1980'de %15 ve halen %8 düzeyine kadar indirilebilmiştir(14,20,59). Anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanamalarda oluşan vazospazm tedavisi nöroşirürjiyenler için önemini korumaktadır. Klinikte uygulanan tedavi daha çok vazospazmın oluşturduğu serebral iskemi ve enfarktın önlenmesine yöneliktir. Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın fizyopatolojisi ve gerekse tedavide ortak bir protokolün olmaması nedeni ile deneysel subaraknoid kanama sonrası vazospazmda alfatokoferol ve askorbik asidin tedavideki rolünün ve etkinliğinin olup olmadığını ratlarda deneysel olarak araştırdık.

GENEL BİLGİLER

ARTERLER

Arter duvarının yapı elemanları endotelyum, elastik ağlar, kollagen lifler, düz kas hücreleri ve fibrositlerdir. Bunlar arter duvarında lümen etrafında konsantrik olarak üç tabaka halinde görünürler. Bu tabakalar şunlardır(22,23,37)

1-Tunica interna veya intima, bu tabakada bulunan lifler esas itibariyle kanın akış yönünde olup longitudinaldir.

2-Tunica media, düz kas ve bağ dokusu liflerinin çoğunlukla sirküler seyrettiği bu tabaka arter duvarının en kalın tabakası olup yapısı arterin karakterini belirler.

3-Tunica eksterna veya adventisya, daha ziyade damarın uzun aksına paralel olarak longitudinal seyreden liflerdir.

Endotelyum, damar duvarının iç yüzünü döşeyen, yassı poligonal hücrelerden yapılmış, tek sıralı devamlılığı olan bir epitel tabakasıdır. Dışta ince bir bazal membran üzerine oturur. Endotel hücrelerinin birbiriyle teşkil ettikleri intersellüler sınırlar, aradaki temas yüzeyini arttıracak şekilde girintili çıkıntılıdır. Kan damarları sisteminin endotelyumu bu sistem içinde dolaşan kanın pıhtılaşmasına engel olur. Şayet arterin herhangi bir yerinde endotel zedelenirse, orada hemen küçük bir kan pıhtısı teşekkül eder. Arter duvarının elastik olmamakla beraber her yönde bükülebilir, aynı zamanda çok dayanıklı olan kollagen lifler, mekanik çekilmelere karşı koyarak damarı yırtılmaktan korur. Elastik lifler ise, damar duvarına longitudinal ve radyer yönde etki edebilen kan basıncını, elastikiyetleri sayesinde genişleyerek kompanze ederler. Özellikle kalbe yakın büyük arterlerde sistolde arter sistemine verilen kan kitlesinin basıncı ile gerilir, diastolde geri gevşerler. Bunların gerginlik durumu, çoğunlukla aralarında bulunan düz kas hücreleri tarafından fonksiyonel şartlara göre düzenlenmektedir. Düz kas hücreleri, orta kalibreli arterlerin kuvvetli düz kas tabakaları, belirli tonusu koruyarak, kan basıncına karşı aktif direnç gösterirler. Kapiller sahaya yakın küçük arter ve arteriol duvarındaki düz kas tabakası, kasılarak ve gevşeyerek arter lümeninin genişliğini önemli derecede değiştirebilir. Bu şekilde de kan basıncına, kanın akış ve dağılışına etki ederek lokal kan dolaşımının düzenlenmesinde rol oynarlar(23). Arterlerin yapısı, kalbe veya kapiller sisteme yakınlığına, dolayısıyla çaplarının genişliğine ve içlerinden geçen kan basıncına bağlı olarak farklılıklar gösterirler. Arterler, büyük arterler veya elastik tip arterler, orta arterler veya mükümler tip arterler, küçük arterler veya arterioller olmak üzere

üç grupta toplanır. Bir arter tipi diğerine, normalde yavaş yavaş değişir. Bundan dolayı, arada geçiş şekilleri bulunur. Fakat bazen patolojik oluşumlarda geçişin birdenbire keskin bir sınırla meydana geldiği de olur.

Tunica intima 100-130 mikron kalınlığında olup, lümen tarafında yassı poligonal hücrelerden bir endotelyum ile bunun altında ince bir subendotelyal tabakadan yapılmıştır. Subendotelyal tabaka, longitudinal yönde ince elastik ağlardan zengindir. Bunların arasında az miktarda kollagen lifler, uzun yıldız şeklinde lipoid damlacıkları ile yüklü fibrositler ve düz kas hücrelerinden küçük demetler yer alır. Kalibresi çok geniş olmayan elastik tip arterlerde subendotelyal tabakanın elastik lifleri, tunica medianın hududunda yoğunlaşarak ince bir iç pencereleli elastik membran, membrana elastika interna fenestratayı meydana getirirlerse de, aorta ve arteryu pulmonalisde bu elastik membran pek ayırt edilemez. O hizada birbirine karışmış elastik ve kollagen lifler medianın kuvvetli pencereleli elastik membranları ile devam ederler(22,23,37).

Tunica media, birçok konsantrik pencereleli elastik membranlardan yapılmıştır. Bu membranlar oblik elastik anastomozlar aracılığı ile birbirlerine bağlanırlar. Sayıları yaşla artar. Elastik membranların arasında yatık spiral veya sirküler düz kas hücreleri ve kollagen lifler mevcuttur. Tunica medianın bütün bu yapı elemanları amorf, bazofil ve pozitif periodicacid-schiff (PAS) reaksiyonu veren bir madde içine yerleşmiştir. Bu madde hyaluronidase ile parçalanmaz ve esas olarak asit mukopolisakkaritlerden heparin ve kondroidin-sülfat yapısındadır(23,37).

Tunica externa veya adventisya, büyük damarlarda oldukça ince olup gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Bu tabaka keskin bir sınır yapmaksızın çevre bağ dokusu ile karışır. Bu şekilde arterin, gevşek bir şekilde tesbit edilmesini ve dış mekanik basınç ve çekilmeler karşısında serbestçe kayarak ezilmekten korunmasını sağlar. Tunica adventisyada birbirine ters yönde dik spiral seyrederek çaprazlaşan kollagen demetler, parmaklık biçiminde sık örgülü bir doku teşkil ederler. Bu doku, çekilmeler ve gerilmeler gibi değişen lokal şartlara, aralıklarının şeklini değiştirmek suretiyle kendini uydurur. Böylece arterin belirli ölçüde uzayıp genişlemesine olanak sağlar. Adventisyada kollagen demetler arasında, bütünü ile longitudinal tertiplenmiş elastik ağlar ve az miktarda yine longitudinal düz kas hücreleri mevcuttur(22).

Orta arterler veya müksüler tip arterler: Arterlerin çoğu bu gruba dahildir (arteria iliaca externa,arteria femoralis, arteria brachialis, arteria radialis,v.s.).Çapları 2.5mm ile 7 mm

arasında değişir. Kuvvetli düz kas katlarını içerdiklerinden çıplak gözle kırmızı renkte görünürler. Arter duvarının 3 tabakası orta arterlerde çok iyi belirlidir(22).

Tunica interna veya intimada üç alt tabaka ayırt edilebilir. Bunlar içten dışa doğru,

1- Kanın akış yönünde uzamış, yassı poligonal hücrelerden endotelyum,

2- Bütünü ile longitudinal yönde ince elastik ve retikulum ağlarından subendotelyal tabaka,

3- Çok kuvvetli bir membran elastika internadır.

Membrana elastika interna orta arterlerde çok iyi gelişmiştir. Elastik liflerin kuvvetli ışık kırıcılığı sebebiyle boyasız preparasyonlarda bile parlak, homojen bir membran olarak göze çarpar. Bu oblik anastomozlar aracılığı ile birbirine bağlı, sık bir şekilde yanyana seyreden kalın elastik liflerden yapılmış boru şeklinde bir membrandır. Yer yer oval açıklıklarla delinmiş olduğu için pencereleli membran, membrana fenestrata adını da almaktadır. Arteria-iliaca externa, arteria femoralis ve arteria brachialis gibi büyükçe müküler tip arterlerde, intimanın tunica mediaya bitişik bölümünde, birbiri arkasına sıralanmış iki veya üç pencereleli elastik membran bulunabilir. Bu membranların arasında tek tük düz kas hücreleri ve amorf mukoid maddesi bulunur. Tunica media orta arterlerin en kalın tabakası olup birbiri üzerine konsantrik tertiplenmiş birçok sirküler düz kas liflerinden yapılmıştır. Düz kas hücreleri arasında kollagen lifler, sirküler seyirli ince elastik ağlar vardır. Bunlar membrana elastika interna ve membrana elastika externanın elastik lifleri ile devam ederler. Tunica externa veya adventisya müküler tip arterlerde oldukça kalındır. Elastik tip arterlerin tunica adventisyası gibi gevşek bağ dokusundan ibarettir. Burada da kollagen lifler birbirini çaprazlayan dik spiral demetler halinde seyreden, elastik ağlar çoğunlukla longitudinaldir. Az miktarda longitudinal düz kas hücrelerine de rastlanır. Elastik lifler medianın düz kas tabakasının hemen altında sıklaşarak belirli bir pencereleli elastik membran, membrana elastika externayı teşkil ederler. Bu membrana elastika internaya nisbetle daha az kuvvetlidir. Bu tabakada birkaç fibrosit ve çok az miktarda histiyositlere rastlanır(22,23,37).

Küçük arterler - arterioller: Arterlerin çapları daraldıkça tabakalarının kalınlığı azalır. Böylece küçük arterlerde çap 30 mikron - 2.5 mm olduğu zaman tunica intima'da subendotelyal tabaka kaybolur. Endotelyum doğrudan doğruya ince bir membrana elastika interna üzerine oturur. İntima tesbit edilmiş materyalde orta arterlerde olduğu gibi mediadaki düz kas liflerin kontraksiyonu sebebiyle longitudinal katlantılar gösterir(37).

Tunica media, arterin çapı daraldıkça sayıları azalan, sirküler seyirli düz kas liflerinden ibarettir. Bunlar müsküler tip arterleri takip eden, nisbeten geniş kalibreli arteriollerde konsantrik 2-3 sıra, incelerde ise tek sıra halinde bulunurlar. Tunica adventisya pek iyi gelişmemiştir. Longitudinal kollagen ve elastik liflerden oluşan ince bir tabakadır. Belirli bir sınır göstermeksizin çevre gevşek bağ dokusu ile devam eder. Dar kalibreli arteriollerde özel bir tunica adventisya yoktur. Tunica media doğrudan doğruya komşu bağ dokusu ile çevrilidir. Kapillerlere en yakın çok dar lümenli arteriollerin duvarını sadece endotel ve tek sıra düz kas hücreleri teşkil eder. Bunlara prekapiller arterler de denir. Arterler kalpten uzaklaştıkça çapları daralır ve dallanırlar. Genel olarak arter dalları kapillerlere açılmadan önce birbirleriyle anastomozlaşarak bir veya birkaç arteriyel pleksus yaparlar.

Arter duvarının kan ve lenf damarları ve sinirleri: Çapları takriben 1 mm'den daha az olan küçük arterler içlerinden geçen kandan diffüzyonla beslenirler. Duvarlarında besleyici kan damarları bulunmaz. Daha büyük arterlerde intima ve tunica medianın da lümen tarafındaki büyük kısmı yine damarsızdır; lümen içinde dolaşan kandan diffüzyonla beslenmektedir; medianın süperfisyal kısmı ile adventisya ise besleyici damarlar ihtiva eder. Kan damarlarının duvarındaki bu besleyici damarlara vazavazorum denir. Adventisyada küçük lenf damarları da bulunur. Serebral arterlerde vasavazorum bulunmaz. Myelinli afferent ve myelinsiz efferent sinirler tunica adventisyada yayılır. Afferent sinirler adventisyada sensitif sonlanmalar yaparlar. Afferent motor sinirler tunica mediaya girer ve düz kas hücreleri ile münasebette bulunarak sonlanırlar(52,54).

Beyin omurilik sıvısı dinamiği: Beyin omurilik sıvısı lateral ventriküllerde bulunan koroid pleksuslardan günlük 500 ml düzeyinde salgılanır. Foramen monro aracılığıyla 3. ventriküle geçtikten sonra ortalama 1x1 mm boyutundaki aqueductus silvii aracılığıyla 4. ventriküle geçer, 4. ventriküldeki foramen magendie ve foramen luschkalar yardımıyla subaraknoid sisternalara dahil olur. Normal şartlarda serebrospinal sıvı subaraknoid mesafeden serbestçe akar ve araknoid villuslar yardımıyla venöz sisteme dökülür. Eğer akım yollarından birinde tıkanıklık olursa hidrosefali gelişir(59,68).

SUBARAKNOİD KANAMA ve VAZOSPAZM

Serebral vazospazm, subaraknoid kanamayı takiben büyük serebral arterlerin anjiyografik olarak daralmasıdır. İlk kez, hayvan intrakraniyal damarlarının kan ile teması ve serebral arterlerin mekanik stimülasyonunu takiben vazospazm olduğu 1942'de bildirilmiştir. Anevrizmal subaraknoid kanamayı takiben yaygın serebral vazospazm 1951 yılında Ecker ve Rhemschnider tarafından tarif edilmiştir(6,13,14,34). İntrakranial anevrizmaların rüptürü sonucu subaraknoid mesafede oluşan kanama ve serebral damar spazmı ilk defa 1949 yılında Robertson tarafından bildirilmiştir(14,33,41,59,68). O günden bu yana devamlı değişen bir problem olarak nöroşirürjiyenlerin karşısına çıkmaktadır. Serebral arter spazmının klinik sıklığı tüm subaraknoid kanamalı hastaların %35-40'ını oluşturmaktadır. Anjiyografik arteriyal spazm preoperatif olgularda %30-50 arasındadır(5,7,12,20,59). Serebral anevrizmaların operatif tedavisinden sonra anjiyografik arteriyal spazm, hastaların %65-74'ünde bildirilmiştir. Kafa travmalarında %5-10'ununda vazospazm gelişmektedir. Vazospazma, rüptüre bir anevrizmayı takiben bazı mekanik faktörlerin ya da subaraknoid mesafedeki kan elemanlarının içerdiği bazı toksik maddelerin yol açtığı ve serebral enfarkt geliştiği düşünülmektedir(6,7,27).

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm 3 haftalık periyod içinde spontan olarak çözülmektedir. Rüptüre anevrizmanın yol açtığı vazospazmın mekanizması geniş bir şekilde hayvan modellerinde araştırılmıştır, sonuçta vazospazm gelişimi ile ilgili dört teori ileri sürülmüştür(5,14,33,34,59).

- 1- Nörojenik yanıt
- 2- Miyojenik yanıt
- 3- Mekanik yanıt
- 4- Farmakolojik yanıt

Kan ürünlerinin vazospazma neden olduğu kabul edilmesine rağmen rüptüre arteriovenöz malformasyonlarda gelişen subaraknoid kanamalı hastaların anjiyografilerinde vazospazmın nadir görülmesi, bir takım tereddütleri ortadan kaldıramamıştır. Keza çok ilginç bir fenomen olarak, subaraknoid kanama sonrası yapılan 4 kanal serebral anjiyografilerde anevrizma saptanamayan hastalarda vazospazm hemen hemen hiç görülmemektedir(6,33,34). Kompüterize tomografide bazal sisternalar ve hatta ventriküllerde kan değerlerinin görülmesine rağmen hiç vazospazma rastlanmaması da ilginçtir. Sisternalarda kanın varlığı

her zaman vazospazma neden olsaydı rüptüre arteriovenöz malformasyonlarda ve negatif anjiyografili subaraknoid kanamalı hastalarda da vazospazm aynı sıklıkta görülmesi gerekirdi(5,33,59,68).

Dolaşım sisteminin bütünlüğünün bozulması sonucunda gelişen subaraknoid kanamaya hiponatremi, hipovolemi, sıvı elektrolit embalansı eşlik edebilir. Bütün hastalarda potansiyel hayati tehlike sebebi olan aritmiler ve subendokardiyal lezyonlar da yaygın şekilde bildirilmiştir(40,59,68).

Subaraknoid kanama lokal serebral kan akımının azalmasına neden olduğu ve lokal serebral kan akımının spazm ile uyumlu olduğu rapor edilmiştir. Bazı otörler tarafından ilk kez klinik durum ile kan akımı değişiklikleri arasındaki ilişki açıklanmıştır. Ciddi derecede diffüze serebral vazospazmı olan hastalarda ortalama serebral kan akımının düşmesinin dışında bazı bölgelerdeki kan akımı 3 ml/100 gr/dak kadar düştüğü bildirilmektedir(14,69). Ciddi nörolojik defisitlerle beraber olan hastalarda total serebral kan akımının azalmasının yanı sıra, bölgesel serebral kan hacminde de artma eğilimi gösterdiği bildirilmiştir. Bu anjiyografi ile gösterilebilen büyük damar spazmının yanında yaygın parankimal vasküler dilatasyonu işaret etmektedir. Bunun dışında rüptüre anevrizma sonucu oluşan subaraknoid kanama ile hastanın klinik durum ve vazospazm arasındaki ilişki hala karmaşık ve tartışmalıdır(7,59).

Operatif anevrizma tedavisinden sonra mortalite ve morbidite preoperatif serebral kan akımı ile ilişkilidir. Preoperatif periyotta kan akımı hafifçe bozulanlarda operatif tedaviyi takiben morbidite veya ölüm oranları yaklaşık %8 olduğu tahmin edilmektedir. Preoperatif kan akımı %40 oranında azalanlarda morbidite ve mortalite oranları %30 civarında olmaktadır(5,47).

Bazı yazarlar bir seri hasta üzerinde çalışmışlar ve serebral vazospazm ile beraber görülen sabit bir klinik tablo olmadığına karar vermişlerdir(14). Hatta vazospazmın mortalite üzerine herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Komplikasyonların sıklığı ve şiddeti ile operatif veya konservatif tedavi arasında vazospazm açısından hiç bir ilişki yoktur. Ancak vazospazm tedavi sonuçları üzerinde belirgin etkiye sahiptir. Bu yüzden birçok nöroşirürjiyen komplikasyon korkusuyla rüptüre anevrizmalarda geciktirilmiş cerrahi tedaviyi tavsiye etmektedirler. Bu uygulama cerrahi mortaliteyi azaltmaktadır(44).

Rüptüre anevrizmalı hastaların yaklaşık yarısında vazospazm tek taraflı ve hemen bütün olgularda anevrizma tarafındadır. Vazospazm bilateral olduğunda bile en ciddi

değişiklikler anevrizma tarafındadır. Angiografide vazospazm gösteren subaraknoid kanamalı hastalarda nörodefisit geliştirme şansı vazospazm göstermeyen subaraknoid kanamalı hastalardan %26 daha fazladır (6,14,59). Bir arter rüptüre olduğunda arteriyal vazospazm oluşmasında rol oynayabilen birkaç belirti oluşur. Mekanik yaralanma arterin rotasyonuna ve yer değiştirmesine neden olur. Kan arter dışına taşar ve bölgede hematoma oluşur. Hematom şekillendiğinde damarlar yer değiştirir ve damarlardaki araknoid bağlantılar damar üzerinde gerginlik oluşturur. Hayvan araştırmalarında travmanın yalnız başına muhtemel uzamış vazospazma neden olmadığı bildirilmektedir. Travmaya arteriyal morfolojik cevapla gecikmiş iskemi arasında direkt bir ilişki ispat edilememiştir. Travmayı takiben arterin yumuşak pamuk pedi ile sarılması ve araknoid bağlantılardan sıyrılmaması halinde damar 15 dakika içinde normale dönebilmektedir(5,11,12).

Kan subaraknoid mesafeye yayıldığında beyin omurilik sıvısına geçen vazoaktif maddeler arasında serotonin, norepinefrin, bradikinin, anjiotensin, kan demir ürünleri ve prostaglandinler sayılabilir(3,5,7,9,11,13,32,51,52,54). Birçok belirti serotonin serbestleşmesi ile arteriyal vazospazm arasında herhangi bir şekilde bir ilişkinin var olduğunu desteklemektedir. Bu ilişkinin vazospazm zamanı ile bağlantısı belli değildir. Kanın, beynin ve damar dokularının subaraknoid kanama esnasındaki tahribi ile serotonin serbestleşir. Geciken vazospazm ile oluşan sonuçlar daha da ilginçtir. Muhtemelen, pıhtılaşmış kanın trombositleri serotoninu absorbe eder ve zamanla absorpsiyon kapasitesinin üstündeki salınımlar sorunun karanlıkta kalan kısmını açıklamaktadır (13,14,16). Anjiotensin ve serotonin de damar dış yüzüne uygulandığında kontraksiyona sebep olduğu gözlenmektedir. Kapp ve arkadaşları(32) kedi substratlarında lizise uğratılmış trombositlerden üretilen serotoninin damar duvarı üzerine etkilerini çalışmışlardır.

Birçok çalışma prostoglandinlerin serebral arteriyal vazospazmı da rol oynadığını göstermiştir(3,11,13). Boullin ve arkadaşları(11) kanda muhtemel konstriktör faktörlerin varlığını belirlemişlerdir. Experimental çalışmalar vasküler spazmın damar duvarındaki alfaadrenerjik reseptörler üzerinden oluşturulduğunun belirtilerini göstermiştir. Büyük intrakranial damarların adventisya çevresinde periarterial sinir bağlantısı mevcut olduğu bilinmektedir (22,23,37).

Anevrizmal subaraknoid kanamada, gelişen hidrocefali, rekürren kanama ve vazospazm gecikmiş mortalite ve morbiditenin hala önemli nedenlerindedir(6,7). Vazospazmı oluşturan neden henüz net olarak bilinmemesine rağmen akut proliferatif

vaskülopati bu konuda ilgiyi çekmektedir (2,3,8,33,36,47). Damar hacmi ve lümen çapının azalmasıyla arteriyal daralmanın irreversibl olması büyük oranda desteklenmektedir. Proliferatif vaskülopati eritrosit veya oksihemoglobin, hemoglobin yıkım ürünleri veya spazmojenler ve/veya trombositlerden serbestleşen mitojen maddelerle ilgili olabilir. Erken anevrizma cerrahisi pıhtıyı uzaklaştırır. Mitojenlerin kaynağının uzaklaşması ve erken trombolitik tedavi subaraknoid kanama sonrası serebral arterlerdeki morfolojik değişikliklerin üstesinden gelmek için kabul edilmekte olan prosedürlerdir. Subaraknoid kanama sonrası endotel tahribatı, trombosit agregasyonu ve yapışmasını ve serebral arterlerin subintimal zonu içine sellüler elementlerin migrate ve proliferere olmasını sağlarlar(16,34,50,56).

Birçok düz kas gevşeticiler experimental vazospazm tablosunda sadece parsiyel olarak etkili bulunmuştur. Bunlar papaverin, nitrogliserin, isosorbid dinitrate, cycloplasmol, magnezyum sulfat, isoxupurine, YC93'dür(3,4,5,9,11,13,14,32,51). Klorpromazine vasküler düz kaslar üzerine direkt gevşetici etkiye sahiptir ve hatta alfaadrenerejik ajanları ve seratonini bloke eder. Güçlü bir kas gevşetici olan nitropurussid cerrahi pratikte de hipotansiyon oluşturmak için kullanılmaktadır. Köpeklerde intrasisternal kan uygulaması ile oluşturulan vazospazmın çözülmesinde de nitropurussid kullanılmıştır(50).

Bazı yazarlar anevrizmal tamir sonrası postoperatif vazospazm tedavisinde %1'lik lidokainin topikal uygulaması ile ümit verici sonuçlar elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Anjiyografik vazospazmın, iskemik nörolojik semptomlar oluşturması gerekmediği bilinmektedir. Hatta vazospazmın şiddeti ve klinik kötüleşme arasında net olmayan bir ilişki mevcuttur(14,34,50,59,63).

HİSTOPATOLOJİ

Otuz yıldan bu yana klinik ve experimental araştırmalar subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazmın fizyopatolojisini ortaya koyamamıştır. Hâlâ cevapsız kalan soru arteryal daralmanın vasokonstrüksiyon sonucu mu yoksa damar duvarının yapısal değişikliği sonucu mu geliştiğidir. Serebral damarlar kan veya serumdaki bazı vasoaktif maddelere cevap olarak invitro şartlarda kasıldığı saptanmıştır. Bu konu ile ilgili birçok otör otopsi veya experimental çalışmalar sonrası subaraknoid kanamada serebral damarlarda gelişen farklı morfolojik değişiklikleri tarif etmişlerdir. Bu tür yapısal değişiklikler angiografik değişiklikler ile beraber gelişmektedir. Morfolojik değişikliklerin kalitatif tarifleri arteriopatik değişiklikleri oluşturan etkenin karakterize edilmesinde yetersiz kalmaktadır. Arterin travmaya yanıtının mekanizması veya klinik vazospazmda vazokonstrüksiyonun histolojik cevapla karşılaştırılmasında açıklanamayan noktalar vardır(3,18).

Geniş kapsamlı insan ve hayvan çalışmaları anjiografik vazospazm ile morfolojik değişiklikleri anlamlandırmaya yetmemektedir. Subaraknoid kanamanın erken dönemindeki değişiklikler; intima şişmesi, intimada trombus oluşması, tunica elastikada büzülme, düz kas hücrelerinde bazı nekrotik değişiklikler, lenfosit infiltrasyonu, plazma hücreleri ve adventisyada makrofajların bulunmasıdır. Spazmdan sonra arterdeki geç değişikliklere fibrozis ile beraber olan subendotelial konsantrik incelme, tunica mediada atrofi, adventisyal bağ dokusunda hafif bir artış dahildir. Subaraknoid kanamadan bir kaç gün sonra serebral damarların denervasyonu gösterilebilmektedir (47).

PATOGENEZ

Serebral vazospazmın patogenezi tüm boyutlarıyla tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan insan ve hayvan araştırmalarında arteriyal lüminal daralmanın proliferatif vaskülopati gibi damar duvarı kalınlaşması olmadığı bildirilmiştir(34,50). Büyük olasılıkla serebral vazospazmın nedeni multifaktöriyeldir. Subaraknoid mesafedeki kanın miktarı ve vazospazm arasındaki korelasyon bilinmemektedir. Bilgisayarlı tomografideki kan miktarı ile vazospazm riski arasındaki ilişkiyi Fisher dört gradde tanımlamıştır. Fisher gradleri anjiyografideki vazospazmın ciddiyeti ve klinik vazospazm arasındaki ilişkiyi belirlemektedir(27). Diffüz subaraknoid kanama ile intraserebral veya intraventriküler kanamanın bulunması, riski en yüksek olan grade'i oluşturur. Subaraknoid mesafedeki pıhtının bozulmasını önleyen antifibrinolitik tedavi klinik semptomların insidansını ve muhtemelen de şiddetini artırır. Pıhtının çıkarılması vazospazm insidansını ve iskemik defisitini şiddetini azaltabilir. Serebral vazospazmın patogenezinde rol oynayan temel faktörler şunlardır(5,7,17,28,29,32,50,54,55,66).

1- Serebral arter düz kas hücrelerinin kasılması: Epinefrin, norepinefrin serotonin, angiotensin, hemoglobin, trombine, fibrin yıkım ürünleri, prostoglandinler, tromboxane, hidroperoxidase gibi putative spazmojenlerin beyin omurilik sıvısına karışması sonucu gelişir. Düz kas hücrelerinin katekolaminlere karşı süpersensitif denervasyonu, damar kontraksiyonunda role sahiptir.

2- Vasodilatör aktivitede yetersizlik:

a) Prostaglandin/Tromboxane A₂ dengesizliği: Potent bir vasodilatör olan tromboxane biosentezi subaraknoid kanamayı takiben olası endotelial harabiyete bağılı olarak progressif şekilde azalır.

b) Oxyhemoglobin: Kanlı beyin omurilik sıvısı içinde mevcut olan bu bileşiğin asetilkoline bağılı vasodilatasyonu inhibe ettiği gösterilebilmektedir. Bundan başka hemoglobin nörojenik vasodilatasyonu inhibe etmektedir.

3- Proliferatif vaskülopati: İnsan ve hayvanlardaki morfolojik çalışmalar, etkilenmiş serebral arterin zayıflamaya başlamasının subendotelial fibrozis ile ilgili olduğunu göstermiştir. Bir morfolojik çalışmada dikkat çeken bir hipotez öne sürülmüştür. Bu hipotezde düz kas hücrelerinin basit kontraksiyonu yerine yalnızca damar gevşemesini önleyen proliferatif bir vaskülopati lümenin daralmasına sebep olmaktadır.

Bu ana düşüncelerden hiçbiri patolojiyi tam anlamıyla tek başına kanıtlayacak olgunluğa ulaşmamıştır. Vazospazmın, damar düz kaslarının normal bir kontraksiyonu veya anormal bir kontraksiyonu sonucu mu veya düz kasların gevşeme anomalisi sonucu mu, yoksa damar duvarında gelişen yapısal değişikliklerin sonucu olarak mı geliştiği hâlâ bilinmemektedir.

Bir arter rüptüre olduğunda arteriyal spazm oluşmasında rol oynayabilen birkaç belirti meydana gelir. Mekanik yaralanma arterin yer değiştirmesi ile oluşur. Kan arter dışına taşar ve bölgede hematoma oluşur. Hematom şekillendiğinde damarlar yer değiştirir. Damarlar ile olan araknoidal bağlantılar damarsal yapıda gerginlik oluşturur. Hayvan araştırmalarında travmanın tek başına olası uzamış spazma bağlı olmadığı belirlenmiş, hatta mekanik uyarının arteri tek başına germekte yetersiz olduğu da tesbit edilmiştir. Travmayı takiben damarın yumuşak pamuk pedi ile sarılması ve damar duvarının araknoid bağlantılardan sıyrılmaya damar duvarının 15 dakika içinde normale dönmesini sağlar(60).

Subaraknoid aralığa kan karıştığında vasoaktif maddeler beyin omurilik sıvısına salınır. Bu materyallere serotonin, norepinefrin, bradikinin, anjiotensin, kan demir ürünleri ve prostoglandinler dahildir. Serotonin akut serebral arteriyal spazmda en potent ajan gibi görülmektedir. Birçok belirti serotonin serbestleşmesi ile arteriyal vazospazm arasında bir ilişkinin varolduğu sonucunu desteklemektedir. Bunun vazospazmın başlangıç zamanı ile nasıl ilişkili olduğu net olarak belli değildir. Kanın, beynin ve damar dokularının subaraknoid kanama sonrasındaki tahribi ile serotonin serbestleşmesi açıklanabilir. Geciken vazospazm ile oluşan sonuçlar daha da gizemlidir. Muhtemelen pıhtılaşmış kanın trombositleri serotoninu absorbe ettikleri ve günlerle absorpsiyon kabiliyetinin üstündeki salınımlar da yetersiz kaldığı düşüncesi sorunun bir kısmını aydınlatabilmektedir. Angiotensin ve serotoninin damar dış yüzeylerine uygulandığında kontraksiyona sebep olduğu gösterilmiştir(1,5,10,14,48,59).

Subaraknoid kanamalı hastalarda yapılan birçok çalışmalar göstermiştir ki prostoglandinler serebral arteriyal spazmda rol oynamaktadır(26,28). Boullin ve arkadaşları (11) kanda muhtemel konstriktör faktörlerin varlığını ispat etmişlerdir. Major intrakranial damarların adventisya çevresinde periarteriyal sinir pleksusu zengin olarak mevcuttur. Eksperimental çalışmalar vasküler spazmın damar duvarındaki alfaadrenerjik reseptörler üzerinden oluşturulduğunun belirtilerini göstermiştir (31,33)

Serebral vazospazmın önlenmesine karşı strateji geliştirmesi, dikkatli temkinli bir bilgi birikimini gerektirir. Bugüne kadar experimental ve klinik olarak bir çok terapötik amaçlı ajan

denenmiştir. Ancak sonuçlar kesin bir başarı göstermemektedir. Başarısız kalmış yöntemler arasında, karbondioksit inhalasyonu, süperior sempatektomi tedavisi, ganglionektomi tedavileri gibi bir çok yöntem sayılabilir. Reomakrodeks kan viskozitesini, trombosit adhesivitesini, rulo formasyonu meylini azaltır. Reomakrodeksin iskemik bölgelerde serebral bölgesel kan akımını hipertansiyon ile artırıcı etkisinden esinlenilerek vazospazm tedavisinde kullanımı düşünülmüştür. Hatta bu yöntem ile etkilenmiş bölgelerde kan akımının artışında etkili olduğu ancak ameliyat öncesi dönemde yeni kanama riskini artırdığı bildirilmiştir (14,18,59).

Takakura ve arkadaşları(59) yaptıkları çalışmalarda bir alfaadrenerjik stimülatör olan salbutamolü, resus monkeyde oluşturulan subaraknoid kanamada gelişen eksperimental vazospazmın tedavisinde salbutamol kullanılmışlardır. Vazospazm oluşturulan hayvanların %50'sinde, vazospazmın hafifletilmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Salbutamol ve fosfodiesteraz enzim inhibitörü olan aminofilin kombinasyonunun hayvan araştırmalarında vazospazmın azaltılmasında etkili olduğu bildirilmiştir.

Aminofilin ve isopreterenol kombinasyonu vazospazm tedavisinde kullanılmıştır. Bu ilaçların kullanım amacı vasküler düz kaslardaki cAMP(siklikadenosinmonofosfat) seviyelerini artırma kabiliyetlerine endekslenmiştir(6). Brown(12), Baysefer(10), Medlock(43) vazospazm tedavisinde hipertansiyon ve mannitol kullanımının prosedürünü rapor etmişlerdir.

Zervas ve arkadaşları(71) yeni subaraknoid kanamalı hastalarda iskemik serebrovasküler komplikasyonların etkisini azaltmak için reserpine ve kanamisinin etkisini çalışmışlardır. Her iki grupta da ilk anda seratonin değerleri normaldi. Fakat tedavi gören grupta 48-72 saat içinde seratonin düzeyinde belirgin şekilde azalma olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmayı planlayan otörler, tedavi gören grupta spazmın azalmasını kan seratonin düzeyinin azalması ile ilgilendirmişlerdir. Reserpin, dolaşımdaki seratonin düzeyini, trombositler ve sinir uçlarında seratoninin uptake ve depolanmasını artırarak düşürür. Kanamisin kan seratonin düzeyini, seratoninin triptofan üzerinden sentezinde ko-faktör olarak görev yapan pridoxinin sentezini azaltarak düşürmektedir(5,14).

Çok merkezli, ileriye dönük, çift kör, randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, subaraknoid kanamalı hastalarda nimodipin tedavisi ile ciddi vazospazm sıklığının %13'den %2'lere indirildiği rapor edilmiştir. Nimodipin serebral damarlar için yüksek afiniteye sahip bir kalsiyum antagonistidir ve serebral kan akımını artırır. Böylece nimodipin serebral vazospazmın önlenmesi ve tedavisinde en etkili ilaç gibi görünmektedir (14,43,49)

BEYİN OMURİLİK SIVISI DEĞİŞİKLİKLERİ

Subaraknoid kanamayı takiben beyin omurilik sıvısında birçok değişiklikler olduğu bilinmektedir ve bu değişiklikler üzerine bir çok araştırmalar yapılmıştır. Sarımsı bir renk değişikliği veya ksantokromi 6 saat içinde görülebilir. Spektrofotometre kullanımı ile oksihemoglobin 2 saat içinde görülebilir. Hemoraji 3 veya 4. günde bir platoya ulaşır ve oksigemoglobin subaraknoid kanama sonrasında azalır. Bilirubin 3. veya 4. gün görülür ve 3 haftaya kadar varlığını sürdürebilir. Kan ve pigmentlerin her ikisi de yaşlı hastalarda ve diabetlilerde kanama sonrası 3 haftaya kadar sebat eder. Başlangıçta beyin omurilik sıvısı glukoz düzeyleri normaldir. Bununla beraber hipoglikorşiya yaklaşık hemorajiden 1 hafta sonra %70 hastada görülür(34,67). Fibrin yıkım ürünleri birinci hafta bulunabilir. Hatta bu antifibrinolitik tedavi ile modifiye edilebilir. Özellikle traneksamik asit ile Epsilon-aminokaproikasit (E-ACA) kan beyin bariyerini daha az geçebildiği bildirilmektedir (55). Beyin omurilik sıvısı büyük damarlar ile temastadır. Yüksek oranlarda vasoaktif ajanlar bulundurulur. Serotonin, asetilkolin, norepinefrin, histamin düşük konsantrasyonlarda araknoide ait metabolitler olarak bulunur ama subaraknoid kanın varlığında daha fazladır. Fosfolipit katabolitleri, rüptüre anevrizmal hastaların kapalı sisternalarında en yüksek seviyededir. Bu hastalar klinik ve radyolojik olarak vazospazm geliştirmiştir. Buna rağmen kanamanın oluşum zamanı ve anevrizmal hastanın grade'i ile prostoglandin konsantrasyonu arasında kesin bir korelasyon yoktur(3,5,7). Prostoglandinlerin kaynağı ekstrasvaze olan kan hücreleri serebral damarlar ile beyin dokusunun kendisidir. Arakidonik asit metabolitleri, siklik nükleotidler, hipoksantin ve aminoasitler subaraknoid kanamayı takiben beyin omurilik sıvısı içinde artabilirler(14).

Subaraknoid kanama, kan beyin bariyerinin değişmesi ile beraberdir. Çevre beyin dokusunun boyanması vasküler sistemine, evans blue boyası verilen deney hayvanlarında görülebilir. Ekstravazasyonun miktarı kan basıncı ile uyumludur. Subaraknoid kanama sonrasında merkez sinir sistemi arterlerinde horseradishperoksidaz geçirgenliğinde belirgin bir artış vardır. Sistemik olarak verildikten 40 dakika sonra damar duvarında subendotelial mesafede gözlenmektedir. Bu geçirgenliğin oluşması sıkı endotelial bağlantıların serbestleşmesini gerektirir. Bu subaraknoid kanama varlığına ya da kanamayı takiben gelişen yüksek intrakraniyal basınca bağlı olabilir. Klinik olarak kan beyin bariyerinin bozulması kontrast enjeksiyonlu komputeze tomografi ile subaraknoid mesafedeki artmış dansite ve kortikal tabakalarda görülür. Subaraknoid kontrastlanma kanamadan sonraki 2 hafta içinde

kontrast enjeksiyonlu tomografi çekilen hastaların %50'sinde görülebilir. Semptomatik vazospazm geliştiren hastaların çoğu subaraknoid kontrastlanma gösterir (4,17,19,24,36,48,58,62).

TEDAVİ

Serebral arteriyel vazospazm tedavisinde bir çok yöntem kullanılmıştır. Ancak tedavi prensiplerini şöyle sıralayabiliriz(2,32,34,49,59,68).

- 1- Arteriyel daralmanın önlenmesi.
- 2- Arteriyel daralmanın dönüşümü.
- 3- Arteriyel daralmaya bağlı potansiyel iskemik bölgenin korunması.
- 4- Arteriyel daralmaya bağlı iskemik sahaların reversibl olmasının sağlanması.
- 5- Eğer bütün yaklaşımlar yetersiz kalmışsa beynin enfarktın korunmasının sağlanması.

Arteriyel daralmanın önlenmesi için teorik olarak nonspesifik serebral vazodilatör ajanlar verilmesi, bazal sisternalardan spazmojenik maddelerin salınımının önlenmesi veya inaktivasyonu, spazmojenik maddenin kan pıhtısının uzaklaştırılması tedavinin ana hedeflerindedir. Spazmojenik maddelerin inaktivasyonu ve blokajı için insan ve deney hayvanlarında vitamin E, ticlopidin, siclosporin A, tromboksan sentez inhibitörleri, 21 aminosteroid gibi bir çok maddeler denenmiştir (2,8,63,64,69,70).

Spazmojenik maddeler ve kanın subaraknoid mesafeden uzaklaştırılması genellikle anevrizmanın erken dönemde opere edilmesi, aspirasyon ile kan ürünlerinin uzaklaştırılması şeklinde uygulanmaktadır. Bu işlem yapılırken lokal olarak papaverin, ürokinaz gibi ajanlar tatbik edilmesi şansına da sahiptir. Preklinik veriler subaraknoid mesafeden kan elemanlarının uzaklaştırılması ile vazospazmda dramatik düzelmeleri bildirmişlerdir. Sonuç olarak, özette belirtmek gerekirse erken cerrahide sayılan işlemlerin yapılma şansı daha yüksek olduğundan erken cerrahi önerilmektedir (2,9,34,43,61).

Bir kalsiyum antagonisti olan nicardipinin 0.15 mg./kg./saat gibi yüksek doz sürekli verilmesi ile orta ve şiddetli vazospazm anjiyografik olarak %40, klinik olarak %30 oranında önlediği rapor edilmiştir. Daralmış arterin geri dönüşümünün sağlanması için intraarteriyel ve intrasisternal papaverin verilmesi ile daralan damarın normal lümenine kavuştuğu saptanmıştır(34,43,65). Aynı zamanda balon anjioplasti ile daralan arter lümeninin mekanik

dilatasyonu bazı otörler tarafından önerilmiştir. Nispeten yeni bir yöntem olan balon anjioplasti ile lümen daralması ve iskeminin geri dönüşümü sağlanabilmektedir. Ancak geç gelişen arter oklüzyonu, damar rüptürü, anevrizmadaki klipsin yer değiştirmesi gibi sebeplerden dolayı kullanımında tedirginlikler mevcuttur(34). İskemik defisitler hipervolemi, hipertansiyon ve hemodilüzyon ile önlenabilir. Bu tedavi sırasında yeniden kanama, hemorajik enfarkt gelişimi, serebral ödem insidansının yükseleceği unutulmamalıdır. Nöronal hipoksinin azaltılmasında sitoprotektif ajanlara ihtiyaç vardır. Sitoprotektif ajanlar olarak naloxan, nimodipine ve monosiyalogangliozit'in klinik çalışmalarda etkinliği rapor edilmiştir(9,24,34,49).

E VİTAMİNİ (ALFATOKOFEROL)

Besinler içinde en fazla bulunan ve en güçlü E vitamini etkinliği gösteren madde alfatokoferoldur. Bu madde doğal olarak D izomeri halinde bulunur. Sentetik olarak rasemik şekli yapılıdır. Kural olarak besinler içindeki E vitamini etkinliğinin yaklaşık %80'inin alfatokoferola bağlı olduğu geri kalan %20'sinin diğer alfatokoferol izomerlerinden ve tokotrienollardan ileri geldiği sanılmaktadır. E vitamini etkinliği değerlendirilirken sadece alfatokoferol miktarı ölçülür. E vitamini hububat tanelerinde, mısır yağı, pamuk yağı, soya yağı ve diğer bitkisel sıvı yağlarda ve bunlardan yapılan margarinlerde et, hayvansal yağ, karaciğer, balık eti, tavuk eti ve yumurtada bulunur(35).

Farmakolojik önemi: Yakın zamana kadar E vitamininin insan organizmasında fizyolojik bir öneminin bulunmadığı ve eksikliğinde belirgin bir patolojik bozukluğun gelişmediği sanılıyordu. Yeni verilerin ışığı altında E vitaminin insanda fizyolojik önemi olduğu ve eksikliği halinde belirli patolojik bozukluklar oluştuğu saptanmıştır (35).

Antioksidan etkisi ve hücre membranının stabilitesinin sürdürülmesi: E vitamininin en önemli bir kimyasal özelliği antioksidan etkinliğinin olması ve serbest O₂ radikallerini nötralize edebilmesidir. Bu etkinliği insan vücudunda da gösterir. Hücrelerde membran fosfolipidlerinin poli doymamış yağ asitleri (linoleik asid ve araşidonik asit) spontan olarak veya oksidan metabolitlerin sataşması sonucu kolayca oksidlenebilir ve peroksid türevlerine dönüşebilir. Bu olaya lipid peroksidasyonu veya otooksidasyonu olayı adı verilir. Serbest O₂ radikalleri oluşmasının eşlik ettiği bu olay zincirini önleyen ve oluştuğunda nötralize eden en güçlü antioksidan faktör E vitamindir. Vücudun diğer antioksidan sistemleri (C vitamini, glutatyon ve alfa-karoten gibi) söz konusu olay üzerinde E vitamini kadar etkili

değildirler. E vitamini membran lipidleri üzerindeki bu etkisi nedeniyle eritrosit membranının stabilitesini artırır, aynı etkiyi diğer hücrelerde de gösterir. İnsan eritrositlerinin hidrojen peroksid ile hemolizi E vitamini tarafından önlenir. Eritrositlerin hidrojen peroksid duyarlılığının ölçülmesi esasına dayanan invitro testler insanda E vitamini eksikliği olup olmadığını ortaya koymak için kullanılırlar. E vitaminin alınmaması, eritrosit ömrünün azalması, hemolitik anemi, makrositoz ve yaygın ödem ile karakterize bir sendromun gelişmesine yol açar. Diyet içinde fazla miktarda poly doymamış yağ asidi alınması E vitaminine olan gereksinmeyi artırır. Böyle bir durumda bebeklerde ve çocuklarda E vitaminin dokulardaki konsantrasyonu hızla azalır. Eksiklik sendromunun oluşması kolaylaştırılır(35).

Sıçanlarda E vitaminininin eksik diyetle beslenme sonucu, dişilerde gebelik sırasında fetusun rezorpsiyona uğradığı, erkeklerde spermatojenezle ilgili hücrelerin atrofiye olduğu ve böylece kısırlık olduğu gözlenmiştir. Bu hayvanlarda vitamin eksikliği ayrıca kas distrofisine neden olmaktadır. E vitamini eksikliğinde karaciğer hücrelerinde oksijen ütilizasyonu azalır. E vitamini invitro deneylerde yüksek konsantrasyon düzeylerinde trombosit agregasyonunu inhibe eder. E vitamini katılmış veya E vitamini çıkarılmış diyetle beslenen sıçan gruplarında yapılan incelemeler, E vitamini eksikliğinde trombositlerde membran fosfolipidlerinden araşidonik asit salıverilmesinin ve buna bağlı olarak tromboksan A₂ sentezinin arttığını ortaya koymuştur. E vitaminininin zengin diyetle beslenen sıçanların damar çeperinde antiagregan bir prostanoid olan prostasiklin sentetaz üzerindeki inhibitör etkisinin E vitamini tarafından antagonize edilmesine bağlı olduğu sanılmaktadır. İnsanda diyetetik E vitaminininin alınımının artırılması tromboflebit oluşumunu kısmen önlediği ileri sürülmüştür (35).

Bilinen en güçlü antioksidan olan E vitamini, hücre sitoplazmasında yer alan doğal antioksidanlardan farklı olarak doğrudan hücre membranı üzerinde yer aldığından, oksidan maddelerin membran yapısını bozarak hücreyi hasara uğratmalarını önler. E vitamini, lipidlerin oksidasyonu sonucu başlayan zincirleme radikal reaksiyonunu antioksidan etkisiyle durdurur. E vitamini, antioksidan etkisiyle düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyonunu ve buna koşut olarak ateroskerozu önler. Kadınlar ve erkekler üzerinde yapılmış geniş kapsamlı iki çalışmada en az 200 mg/gün dozunda veya daha fazla E vitaminininin 2 yıldan daha uzun süre kullanılmasının kardiyovasküler hastalık riskini %35-40 oranında azalttığı gösterilmiştir. Kalp ve damar hastalıklarının etyopatogenezinde kanda

yüksek miktarda bulunan düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) oksidasyona uğraması ve makrofajlarca tutularak plaklar halinde damar duvarında birikmesi önemli bir rol oynar (35).

C VİTAMİNİ (ASKORBİK ASİD)

Askorbik asid yapıca, glukoz ve diğeri altı karbonlu monosakkaridlere benzer. İnsan ve diğeri primatlarla kobaylarda vücutta sentez edilmediği halde, incelenen diğeri memeli türlerinde L-glukronik asidden sentez edilir. Dokularda bir enzimin katalitik aracılığı olmadan bile kolayca dehidroaskorbik aside oksitlenir. Oksitlenme askorbik asid molekülündeki enodiol grubunun diketo grubuna dönüşmesi ve doymamış bağı doymuş hale gelmesi suretiyle olur. Bu özelliği nedeniyle askorbik asid indirgeyici nitelik gösterir; dehidro şekline dönüşmesi molekül başına iki hidrojen atomunun serbest kalmasına neden olur. Dehidroaskorbik asid ortamdan iki hidrojen atomu almak suretiyle kolaylıkla askorbik aside indirgenir. Bu kimyasal özelliklerinden dolayı, askorbik asid ve dehidroaskorbik asid vücut sıvılarında denge halinde bulunur, birbirine kolayca dönüşürler ve böylece redoks niteliği gösterirler. Vitaminler içinde kimyaca en labil olan vitamin türüdür. Ortamın asid olması askorbik asidin dayanıklılığını artırır. Erişkinlerde günlük gereksinimin 10 mg kadar olduğu tahmin edilmektedir. Gebelik ve laktasyon halleri ile ağır infeksiyon, travma ve cerrahi girişim gibi stres hallerinde ve hipertiroidizmde günlük gereksinimin 10 mg'nin üstüne çıktığı kabul edilmektedir(35).

Fizyolojik önemi ve eksiklik halleri :

Askorbik asidin glutation, piridin nukleotidleri ve flavin nukleotidleri ile birlikte hücrelerde redoks sistemlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak vücutta redoks sistemlerinin çeşitliliği ve sadece askorbik asidin rol oynadığı sisteme kısıtlı kalmaması bu vitaminin sözü edilen temel etkisinin önemini azaltır. Askorbik asid hematopoetik dokuda, tetrahidrofolik asidin oksitlenmeden kalmasını sağlar(35).

Kollagen sentezi: Bağ dokusu, kemik, kırık ve dentin dokuları gibi mezenşimal kaynaklı dokuların oluşumu ve normal durumda kalabilmeleri için askorbik asid gereklidir. Bu vitaminin sayılan dokuların yapımı ve sağlıklı durumlarını sürdürmeleri ile ilgili temel etkisinin kollagen sentezindeki rolünden ileri gelmesi muhtemeldir. Askorbik asidin bu sentezdeki rolünü, kolajen prekürsörlerinin moleküllerindeki prolin rezidülerini hidroksiproline dönüştürmek suretiyle yaptığı sanılmaktadır.

Askorbik asidin oldukça fazla miktarda bulunduğu ve miktarının fonksiyonla ilgili değişme gösterdiği bir doku adrenal bezin korteksidir. Deney hayvanlarına bakteriyel toksinler injekte edildiğinde adrenal korteksindeki vitaminin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir. Bu gözlemlere dayanarak C vitamininin ağır infeksiyon ve diğer stres hallerinde strese karşı hormonal reaksiyonun oluşmasında katkısının bulunduğu ileri sürülmüştür(35).

C avitaminozu: Besinde C vitamininin uzun süren eksikliği skorbüt adı verilen hastalığa neden olur. Bu hastalıkta temel bozukluk yukarıda sayılan mezenşimal kaynaklı dokularda kolajen yapımının azalması ve yıkımının artmasıdır. C vitamini eksikliğinde kemik rezorpsiyonu artar; çocuklarda kemiklerin gelişmesi bozulur. Kas ve eklem içine kanamalar olur. Normositik veya makrositik anemi gelişebilir (35).

Günde 75 mg veya daha yüksek dozlarda C vitamini verildiğinde vücut bu vitamin bakımından doymuş hale gelir. Doygunluk halinde plazmadaki C vitamini konsantrasyonu yaklaşık 1.4 mg/100 ml kadardır. Böbreklerden itrahi tıpkı glukoz için olduğu gibi eşik değer söz konusudur ve bu eşik değer yukarıda belirtilen doygunluk konsantrasyonuna aşağı yukarı eşittir. Fazla C vitamini alındığında eşik değer aşıldığından C vitamininin fazlası hızla itrah edilir. Bu nedenle vitaminin fazla dozda verilmesinin bir yararı olmaz. Yukarıda belirtilen aşırı dozda alınma durumu hariç, C vitamininin vücuttan eliminasyonu yavaştır. Normal durumda vücuttan eliminasyonun yarılanma ömrü yaklaşık 16 gün olarak hesaplanmıştır(35).

İdrar asidleştirilmesi: Bazı bazik ilaçların itrahını hızlandırmak için ağız yolundan günde 2 g dozunda askorbik asid vermek suretiyle idrar belirgin şekilde asidleştirilebilir. Aynı işleme idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde de başvurulabilir.

Methemoglobinemi: İdiyopatik veya ilaç ya da diğer kimyasal etkenlere bağlı methemoglobinemilerin tedavisinde tek başına veya metilen mavisine yardımcı olarak askorbik asid kullanılır.

Yanıkların tedavisi: Ağır yanıklardan sonra yaraların nedbeleşmesinin hızlandırılması için günde 150-250 mg dozunda askorbik asid kullanılabilir.

Yan tesirleri : Askorbik asid yan tesirleri oldukça az olan bir ilaçtır. Fazla miktarda (günde 1 g'ın üstünde) alındığında diyare ve karın ağrısı yapılabilir. Yüksek dozla tedavi sırasında idrarda oksalat itrahi artar; idrarın asidleşmesi oksalatın ve sistinin çökmesine neden olur. Demir absorpsiyonunu artırır. Eritrositlerinde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda hafif hemoliz yapılabilir.

Yüksek dozda C vitamini ile tedavi gören gebelerde doğan bebeklerde skorbüt oluşmasının kolaylaştığı saptanmıştır. Bu bebeğin intrauterin yaşam sırasında yüksek konsantrasyonda askorbik aside adapte olmuş olmasına bağlıdır. Uzun süre yüksek dozda C vitamini alan erişkinlerin de bu vitamine adapte oldukları ve bu gibi kimselerde, günlük mutad miktarda vitamin almaya başladıklarında skorbüt oluşabildiği bildirilmiştir(35).

Farmakokinetik Özellikler : Absorpsiyonu yağda çözünen diğer vitaminlere benzer vücutta karaciğerde toplanır. Depolanan miktar fazla değildir. Plesantayı zor geçer. Normal plazma konsantrasyonu 0.4 - 0.5 mg/dl olup eliminasyon yarılanma ömrü 44 saat olarak saptanmıştır(35).



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, ağırlıkları 200-300 gr. arasında değişen 70 adet Spraque-Dawley ratlarda gerçekleştirildi.

Deneklerde anestezi 5 mg/kg ketamine hydrochloride (ketalar, parke-Davis, İstanbul) ve 10 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, İstanbul) kombine olarak intramusküler uygulaması ile sağlandı. Çalışma sırasında anesteziden uyanan hayvanlara başlangıç dozunun yarısı dozda aynı grup ilaçlar verilerek anestezinin devamı sağlandı. Deneğin ense kısmı traş edildikten sonra baş 30° fleksiyonda olacak şekilde hazırlanan operasyon masası düzeneğine alınarak tesbit edildi. Denek tesbit edildikten sonra çalışma alanı antiseptik solüsyon olan polyvidon iyot(Batticon, Bayer) ile temizlendi. Femoral arterden alınan 0.4 ml. otolog nonheparinize kan tüberkulin şırıngası ve 23 numaralı iğne kullanılarak oksipitoservikal bileşkeden sisterna magnaya 20 sn içinde yavaş olarak enjekte edildi.

Deneklerden 25 tanesine oluşturulan subaraknoid kanama sonrasında intrasisternal olarak 10 mg vitamin C (Redoxan amp, Roche, İstanbul) uygulandı. Deneklerden 25 tanesine oluşturulan edinsel subaraknoid kanama sonrası 20 Ü dozunda Vitamin E (Ephynal amp, Roche, İstanbul) intrasisternal olarak uygulandı. Subaraknoid kanama oluşturulan 10 deneğe kanama sonrası 0.4 ml intrasisternal serum salin uygulandı. 10 normal deneğe herhangi bir işlem yapılmadı. Denekler yaklaşık 8-10 saat sonra oral beslenmeye alındılar. Çalışmamızda deneysel subaraknoid kanama uygulamasının hemen ardından 7 denek öldü. Bunların yerine yenileri çalışılarak izlemeye alındılar. Deneklerden spesmen alma aşamasında baziler arterin bütünlüğünün korunarak alınabilmesi için önce kraniobazal kemik parçalarla % 10'luk formalin solüsyonuna alındı. 48 saatlik fiksasyon sonrasında beyin sapı kemik yapıdan sıyrılarak tekrar formalin solüsyonunda 5 gün bekletildi. Her bir denekten alınan spesmenler fiksasyon süresi sonunda gerekli işlemlerden geçirilerek ışık mikroskobunda morfometrik olarak incelendi. Denekler postoperatif 7. günde baziler arterleri spesmen olarak alınmak üzere yüksek doz ketamin intramusküler enjeksiyonu ile sakrifiye edildi. Fiksasyon süresi bitiminde 22 numara bisturi kullanılarak her bir spesmanden en az 5 kesit alındı. Alınan kesitler gerekli doku takip işlemleri yapıldıktan sonra parafine gömüldü ve 3-4 mikron kalınlığında kesitleri yapıldı. Daha sonra bu kesitler hematoksilin eozin ile boyandı. Baziler arter ölçümleri 40'luk büyütmede ışık mikroskobunda (Olympus BH2 fotoğraf makinası ataşmanlı 5 başlıklı eğitim mikroskobu) mikrometre yardımıyla morfometrik olarak değerlendirildi.

Bu preparatlar aynı patolog tarafından titizlikle incelenerek baziler arterin adventisya-adventisya, endotel-endotel çapları, damarın araknoid yüze bakan yarısı ve beyin sapı parankimine bakan yarısı duvar kalınlıkları her bir denek için 5 farklı ölçüm yapılarak incelendi ve ortalamaları alındı. Sonuçlar Windows 95 için hazırlanan SPSS Annova Analysis of Variance testi ile randomize tek yönlü analiz şeklinde değerlendirildi. Tukey HSD testi ile gruplar arasındaki önemlilik düzeyleri araştırıldı.

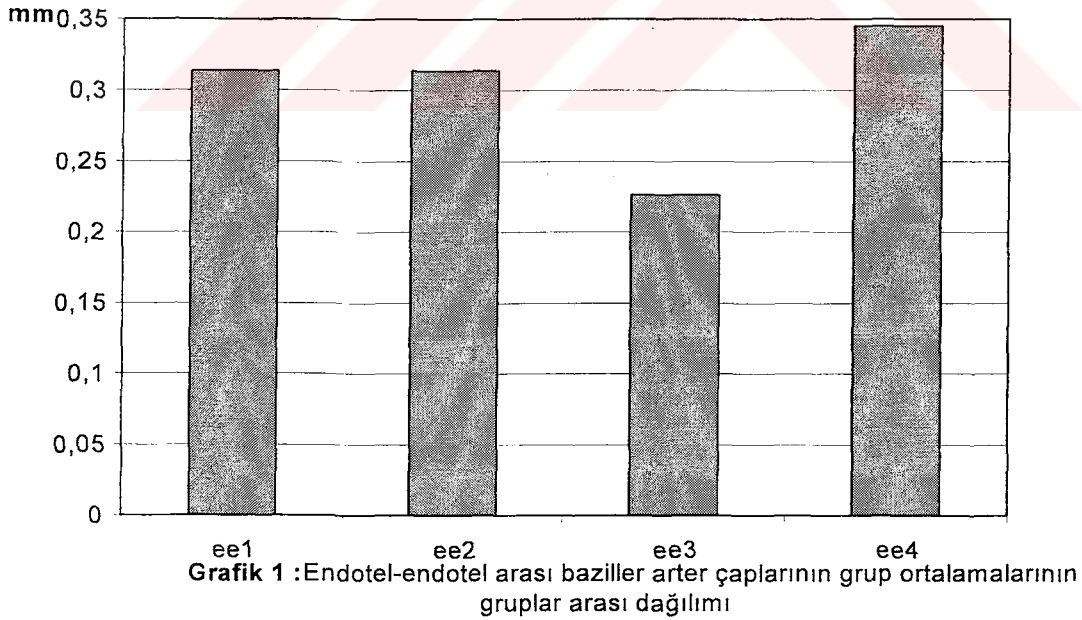


BULGULAR

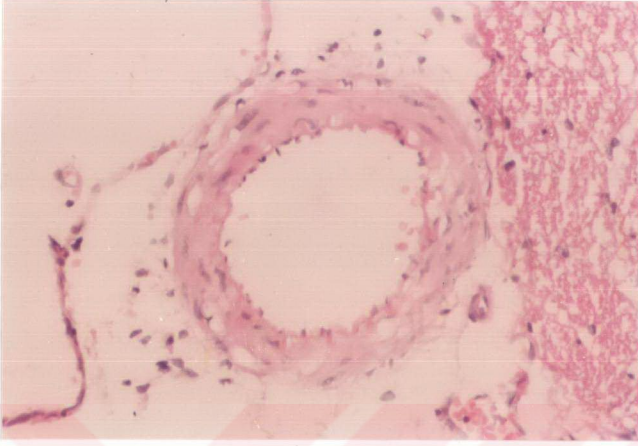
TABLO - 1 : Rat baziler arter endotel-endotel arası çapları ölçüm değerlerinin gruplar arası Annova varyans analizi ile değerlendirme sonuçları.

GRUPLAR	DENEK SAYISI	ORTALAMA DEĞERLER Mikron	STANDART SAPMA Mikron	STANDART HATA Mikron	MİNİMUM DEĞER Mikron	MAKSİMUM DEĞER Mikron
1	25	51.9444	4.5100	1.5033	45.5000	58.5000
2	25	51.8500	7.1843	2.2719	38.5000	61.5000
3	10	37.4000	3.5426	1.5843	34.5000	43.0000
4	10	57.0000	3.4278	1.5880	52.5000	61.5000
TOPLAM	70	50.2754	6.0328	1.5000	54.5000	61.5000

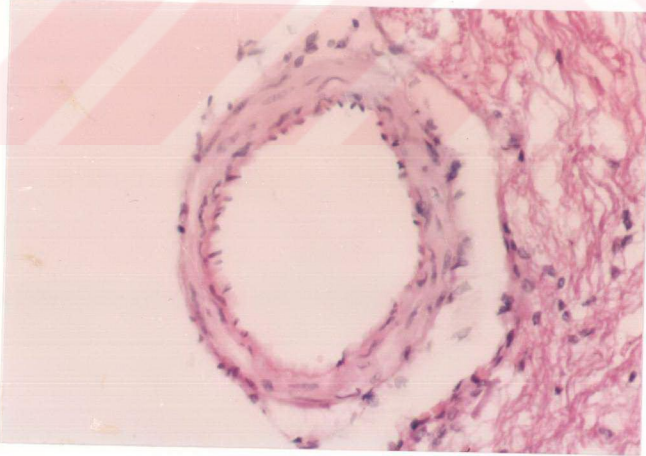
Rat baziler arterinin dıştan-dışa (adventisya-adventisya) çap ölçüm değerleri ve içten-içe (endotel-endotel) çap ölçüm değerleri gruplar arasında incelendiğinde, yalnızca subaraknoid kanama oluşturulan grupta diğer tedavi ve kontrol grubuna göre belirgin şekilde daralma olduğu gözlemlendi(Resim 1,2). Tukey-HSD gruplar arası önemlilik testi ile grup 3 (sadece subaraknoid kanama oluşturulan grup) diğer tedavi ve kontrol gruplarından anlamlı derecede $P<0.05$ farklı bulundu(Tablo 1).



Baziler arter çaplarının grup ortalamaları göz önüne alındığında sadece subaraknoid kanama oluşturulan ve tedavi uygulanmayan gruptaki (endotel-endotel arası) çap ölçüm ortalama değeri en küçük olanı idi(Grafik 1). Diğer tedavi ve kontrol gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık gösteriyordu ($P<0.05$) (Tablo 1).



Resim- 1 : Sadece subaraknoid kanama oluşturulan ve tedavi uygulanmayan rat baziler arterinin daralmış endotel-endotel çapını gösteren kesit (H.E.x82)

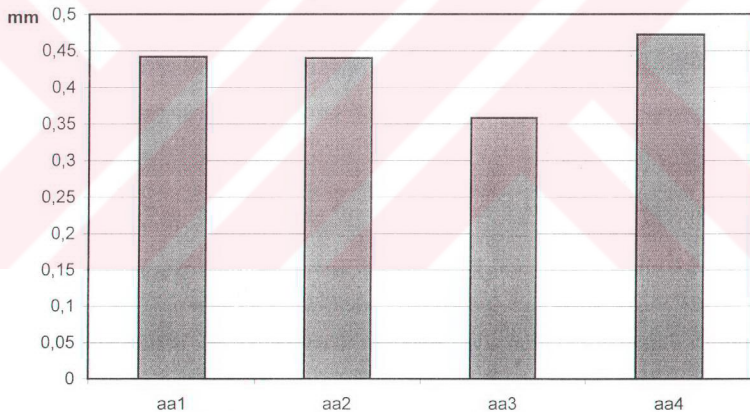


Resim- 2 : Subaraknoid kanama oluşturulmamış normal kontrol grubunda endotel-endotel arası rat baziller arter kesiti(H.E.x82)

TABLO - 2 : Rat baziler arter adventisya-adventisya çapları ölçüm değerlerinin Anova varyans analizi ile değerlendirme sonuçları.

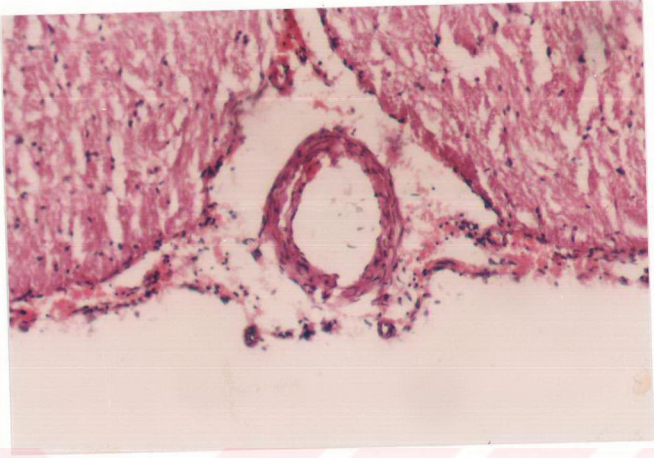
GURUPLAR	DENEK SAYISI	ORTALAMA DEĞERLER Mikron	STANDART SAPMA Mikron	STANDART HATA Mikron	MİNİMUM DEĞER Mikron	MAKSİMUM DEĞER Mikron
1	25	73.0000	2.8504	0.9501	67.5000	77.5000
2	25	72.9000	5.6460	1.7854	63.0000	82.0000
3	10	59.2000	4.1170	1.8412	55.5000	66.0000
4	10	77.9000	3.4169	1.5281	74.5000	83.5000
TOPLAM	70	71.4510	74.2392	1.3445	55.5000	65.5000

Baziler arter spesmenlerindeki damar duvar kalınlık ölçümleri dikkate alındığında; hem devamlı kan ile temasta olan araknoid yüze bakan damar yarısında, hem de direkt kan ile temasta bulunmayan parankim yüze bakan damar yarısındaki duvar kalınlıklarında sadece subaraknoid kanama oluşturulan grupta diğer tedavi ve kontrol grubuna göre damar duvarının kalınlığında artış gözlemlendi(Resim-3,4). Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$) (Tablo 2)

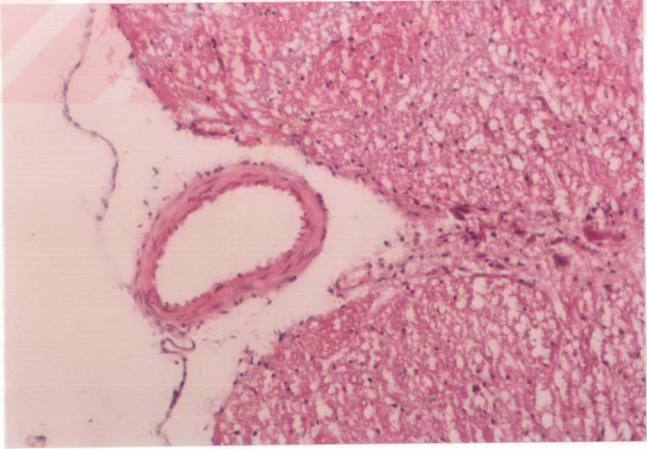


Grafik 2: Adventisya-adventisya çaplarının grup ortalamalarının gruplar arası dağılımı

Rat baziler arter morfometrik ölçümlerinde adventisyaadan adventisyaya yapılan dıştan-dışa çap ölçümlerinde(Grafik 2) sadece subaraknoid kanama oluşturulan 3. grup ölçümleri Tukey-HSD testine göre diğer gruplardan anlamlı derecede farklı olarak belirlendi. Normal kontrol grubu ortalamaları her iki tedavi grubundan da yüksek olarak gözlemlendi. Tukey-HSD gruplar arası önemlilik testi ile grup 3 (sadece subaraknoid kanama oluşturulan grup) diğer tedavi ve kontrol gruplarından anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($P<0.05$).



Resim-3 : Adventisya-adventisya arası daralmış subaraknoid kanama oluşturulan ve tedavi uygulanmayan rat baziler arter kesiti(H.E.x41)

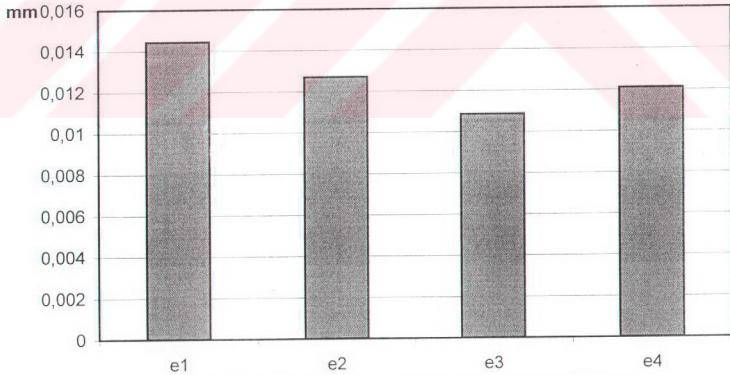


Resim-4 : Adventisya-adventisya arası normal konumda olan kontrol grubuna ait baziler arter kesiti(H.E.x41)

TABLO - 3 : Rat baziller arterin endotel kalınlığının ölçüm değerlerinin gruplar arası Annova varyans analizi ile değerlendirme sonuçları. Tukey-HSD gruplar arası önemlilik testi ile sadece grup 1 (Askorbikasit uygulanan grup) grup 3'ten (subaraknoid kanama uygulanan grup) anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($P<0.05$).

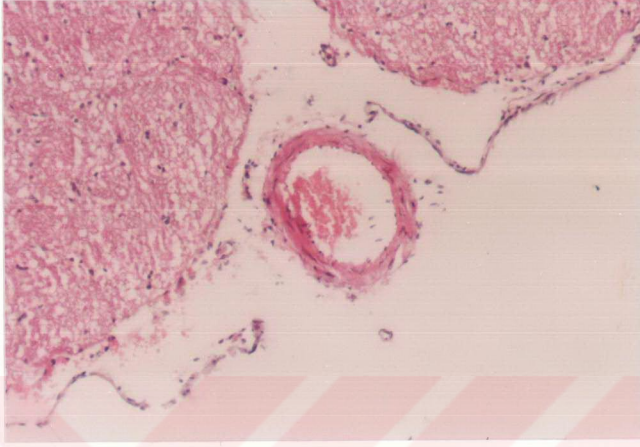
GRUPLAR	DENEK SAYISI	ORTALAMA DEĞERLER Mikron	STANDART SAPMA Mikron	STANDART HATA Mikron	MİNİMUM DEĞER Mikron	MAKSİMUM DEĞER Mikron
1	25	2.3889	0.4859	0.1620	2.0000	3.0000
2	25	2.1000	0.3162	0.1000	2.0000	3.0000
3	10	1.8000	0.2739	0.1225	1.5000	2.0000
4	10	2.0000	0.0000	0.0000	2.0000	3.0000
TOPLAM	70	2.1007	0.3951	0.0730	1.5000	3.0000

Tedavi ve kontrol gruplarında yapılan endotel kalınlığı ölçümlerinde sadece subaraknoid kanama oluşturulan grupta subaraknoid kanama sonrası askorbik asit uygulanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir endotel kalınlık artışı vardı (Resim-5,6)($P<0.05$). Ancak diğer tedavi ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmedi(Tablo 3).

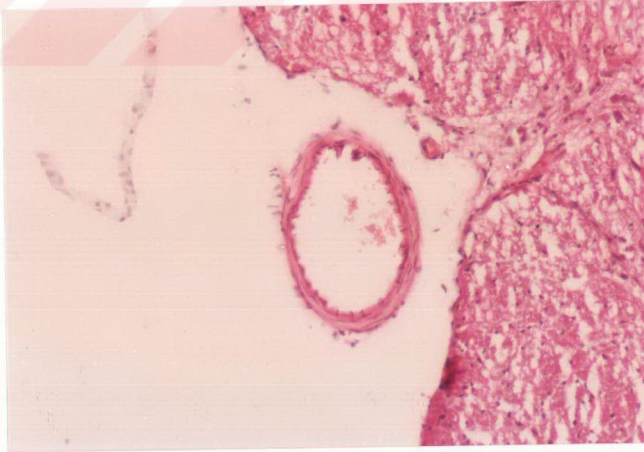


Grafik 3 : Baziller arter endotel kalınlıkları grup ortalaması değerlerinin gruplar arası dağılımı

Endotel kalınlıklarının grup ortalamaları değerlendirildiğinde grafik 3'te görüldüğü gibi anlamlı olarak yalnızca subaraknoid kanama oluşturulan grup ile subaraknoid kanama sonrası askorbik asit uygulanan grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur.($p<0.05$) Diğer tedavi ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir(Tablo 3).



Resim-5 : Subaraknoid kanama oluşturulan ve tedavi edilmeyen gruptaki rat baziler arterin endoteli dökülmüş kesiti (H.E.x41)

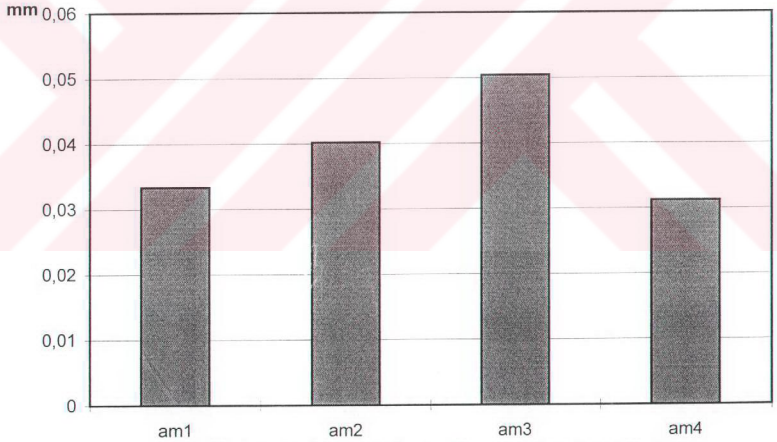


Resim-6 : Askorbik asit uygulanmış rat baziler arterinin endoteli çoğu sahada sağlam görünümdeki kesiti (H.E.x41)

TABLO - 4 : Rat baziller arterin araknoid membran tarafındaki duvar kalınlığının ölçüm değerlerinin gruplar arası Annova varyans analizi ile değerlendirme sonuçları.

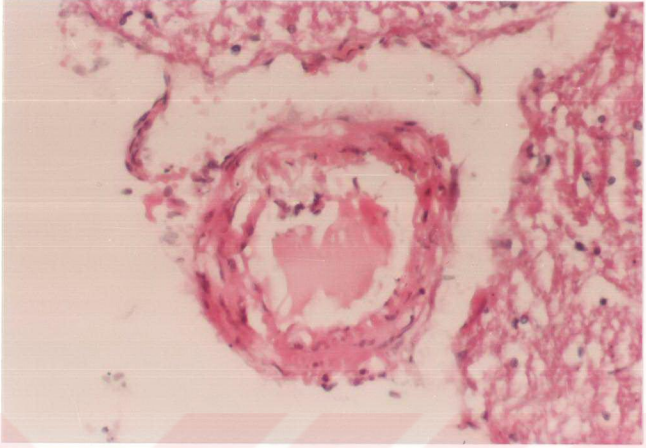
GRUPLAR	DENEK SAYISI	ORTALAMA DEĞERLER Mikron	STANDART SAPMA Mikron	STANDART HATA Mikron	MİNİMUM DEĞER Mikron	MAKSİMUM DEĞER Mikron
1	25	5.3333	1.3229	0.4410	4.0000	8.0000
2	25	6.7000	0.6749	0.2134	6.0000	8.0000
3	10	8.4000	0.8944	0.4000	8.0000	10.0000
4	10	5.2000	1.3038	0.5831	4.0000	7.0000
TOPLAM	70	6.3000	1.5377	0.2055	4.0000	10.0000

Tukey-HSD gruplar arası önemlilik testi ile grup 3 (sadece subaraknoid kanama oluşturulan grup) diğer tedavi ve kontrol gruplarından anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Grup 2 (E vitamini uygulanan grup) grup 1'den (C vitamini uygulanan) anlamlı derecede farklı bulunmuştur (P<0.05).

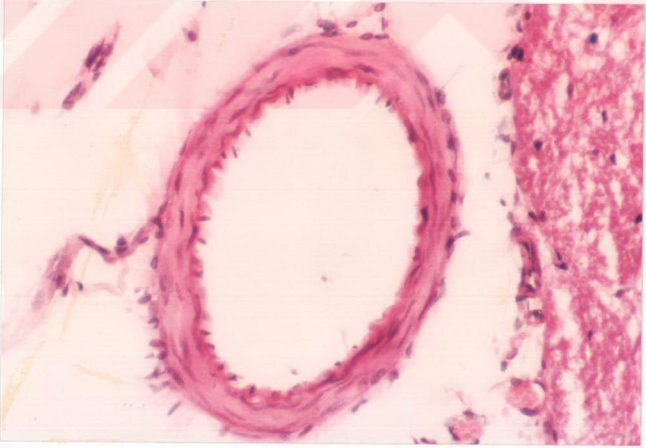


Grafik 4: Araknoid yüze bakan baziller arter duvar kalınlıklarının grup ortalamalarının gruplar arası dağılımı

Damar duvarı kalınlıklarında baziller arterin parenkim yarısı ve araknoid yarısı ayrı ayrı ölçülerek değerlendirildiğinde (Resim-7,8) devamlı kan ile temasta olan araknoid yarı yüze bakan damar duvar kalınlığı sadece subaraknoid kanama oluşturulmuş grupta diğer tedavi ve kontrol gruplarına oranla anlamlı olarak büyük bulunmuştur (Grafik 4) (Tablo 4).



Resim-7 : Damar duvarı kalınlaşmış, vakuoler dejenerasyon gösteren ve media hücreleri şişmiş ve bir alanda lümeneye doğru çıkıntı oluşturan subaraknoid kanamalı rat baziller arter kesiti (H.E.x82)

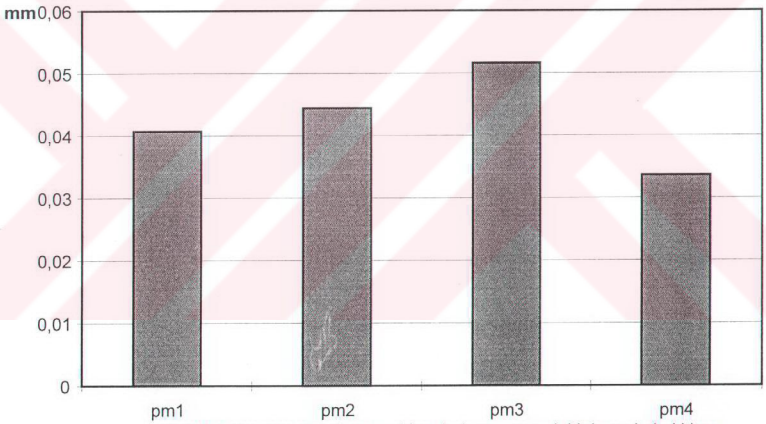


Resim-8 : Alfatokoferol uygulanmış ve endoteli dökülmüş duvarı nisbeten korunmuş rat baziller arter kesiti(H.E.x82)

TABLO - 5 : Rat baziller arterin parenkim tarafındaki duvar kalınlığının ölçüm değerlerinin gruplar arası Annova varyans analizi ile değerlendirme sonuçları.

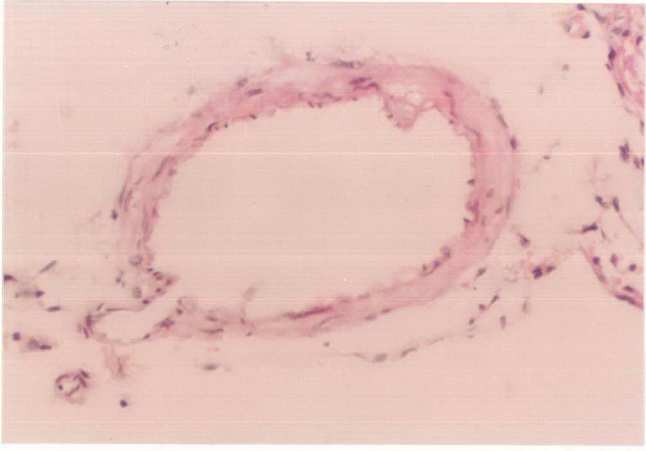
GRUPLAR	DENEK SAYISI	ORTALAMA DEĞERLER Mikron	STANDART SAPMA Mikron	STANDART HATA Mikron	MİNİMUM DEĞER Mikron	MAKSİMUM DEĞER Mikron
1	25	6.7778	0.8333	0.2778	5.0000	8.0000
2	25	7.4000	1.3499	0.4269	6.0000	10.0000
3	10	8.6000	0.5477	0.2449	8.0000	9.0000
4	10	6.0000	0.7071	0.3162	5.0000	7.0000
TOPLAM	70	7.1724	1.2555	0.2351	5.0000	10.0000

Tukey-HSD gruplar arası önemlilik testi ile grup 3 (sadece subaraknoid kanama oluşturulan grup) diğer tedavi ve kontrol gruplarından anlamlı derecede farklı bulunmuştur ($P < 0.05$).

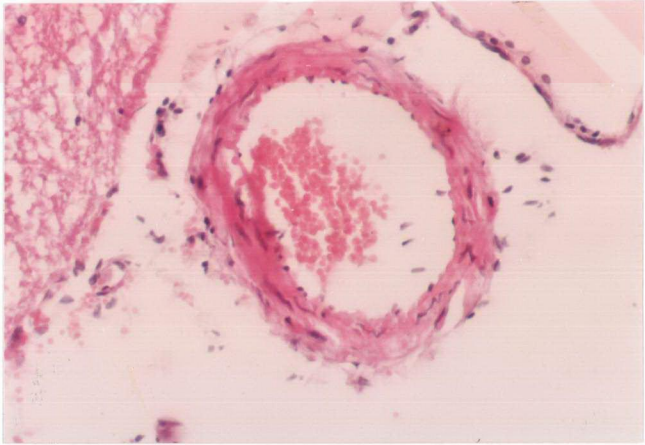


Grafik 5 : Baziller arterin parenkime bakan yarısındaki duvar kalınlıkları ortalama değerlerinin gruplar arası dağılımı

Baziller arter parankim yarısı duvar kalınlıkları ölçümleri incelendiğinde; vakuoler dejenerasyon ve adventisyal iltihabi infiltrasyon damarların (Resim-9,10) yapılan tetkikleri sonucunda yalnızca subaraknoid kanama oluşturulan gruptan diğer tedavi ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlalık gözlemlendi. Tedavi grupları ve normal grup arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi ($P < 0.05$) (Tablo 5).



Resim-9 : Bir kenarda (sol alt) mikroanevrizma gösteren, bir alanda da lümeneye doğru çıkıntı oluşturan vakuoler dejenerasyonu bulunan rat baziler arter kesiti (H.E.x82)



Resim-10 : Periaortisyal iltihabi hücre infiltrasyonu gösteren hasarlı rat baziler arter kesiti (H.E.x82)

SONUÇ

Subaraknoid kanama sonrası serebral arterlerde anjiyografik ve histopatolojik değişiklikler gelişmektedir. Bu gelişimde bir çok faktörün etkili olduğu bildirilmektedir. Subaraknoid kanama sonrası vazospazmın histopatolojik değişikliklerinin ortaya çıkmasında daha çok sitokimyasal etkenler ön plana çıkmaktadır. Subaraknoid kanama sonrası beyin omurilik sıvısı içinde gelişen oksihemoglobinin damar duvarına etkisi ile oluşan serbest oksijen radikalleri damar duvarındaki değişikliklerde etkindir. Oluşan vasospasm ve buna bağlı olarak gelişen gecikmiş serebral iskeminin önlenmesi gayesiyle birçok tedavi protokolleri geliştirilmeye çalışılmıştır. Bunların içerisinde antioksidan etkili ajanlar olarak alfatokoferol ve askorbik asitin subaraknoid kanamada kullanımı ile damar çapı, endotel kalınlığı ve damar duvar kalınlıkları üzerine etkili olduğu kanaatine varıldı.



TARTIŞMA

Subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmı başlatan sebepler ve mekanizmalar henüz tam olarak belirlenememiştir. Birçok araştırmacı vazospazmdan etkilenmiş arteriyel damar duvarında morfolojik ve strüktürel değişikliklerin beraber geliştiğini rapor etmişlerdir(3,24,25,26,42,45,46,56,63). Çok sayıdaki değişik çalışmalarda rüptüre bir anevrizma sonucu gelişen subaraknoid kanamanın seyrinde serebral arterlerde ortaya çıkan vazospazmı tam anlamıyla temsil edecek hayvan modelleri oluşturulmaya çalışılmıştır(16,26,36,59). Allen ve arkadaşları(4,5) yaptıkları bir seri çalışmada serebral arteriyel spazmın etiyolojisinin belirlenmesi ve model oluşturulmasında serotonin ve prostoglandin metabolizmasının önemine dikkat çekmişlerdir. Buna rağmen eksperimental vazospazmın çalışılması için standart olarak kabul edilen bir hayvan modeli yoktur. Her modelin kendine göre avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Primat modellerinin genellikle klinik vazospazmı çalışmada uygun olduğu bildirilmektedir. Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın nedenine yönelik bir çok çalışma yapılmış ve değişik sonuçlar rapor edilmiştir(17,42,46,57,58). Bundan dolayı biz de daha önceki araştırmacıların oluşturduğu örnek deneysel hayvan subaraknoid kanama sonrası geliştirilen vazospazm modellerinden birini uyguladık.

İnsan damarlarında yapılan çalışmalarda vazospazmda gözlenen patolojik değişiklikler, endotelde şişme, bazal membrandan endotel dökülmesi, endotelial mesafeye düz kas migrasyonu, internal elastik laminada bozulma, düz kaslarda şişme, miyonekroz ve adventisyada enflamatuar reaksiyonlar olarak rapor edilmiştir. Bu bulguların çoğu deneysel araştırmalarda da gösterilmiştir(3,24,25,42,46). Bu gözlemlere dayanarak bazı araştırmacılar subaraknoid kanamalı hastalarda anjiyografik olarak görülen lüminal daralmaya, intimada kalınlaşma, subendotelial proliferasyon ve lüminal trombüs organizasyonu gibi değişikliklerin sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir(5,6,25,63). Bizim çalışmamızda da yalnızca subaraknoid kanama oluşturulan grupta daha net, tedavi gruplarında daha ılımlı olmak üzere endotelde şişme, dökülme, media tabakasında şişme, vakuoler dejenerasyon ve yer yer periadventisyal iltihabi hücre infiltrasyonu gözledik(Resim-1-10). Yapılan deneysel çalışmalarda oluşan histolojik değişiklikler birkaç gün ile birkaç hafta sonrası ortaya çıkmaktadır(25,32,46,63). Vazospazmın 3 hafta sürdüğü ve bu süre sonunda spontan olarak çözüldüğü rapor edilmiştir(16,47,68). Chan ve arkadaşları(13) geliştirdikleri tavşan modelinde belirgin bir arteriyel daralma ve baziler arterin ciddi dejeneratif değişikliklerini subaraknoid

kanamadan 5 gün sonra rapor etmişlerdir. Farelerde vazospazmın subaraknoid kanama sonrası ikinci günde pik değerine ulaştığı bildirilmektedir(18,19,57). Biz de çalışmamızda bu bilgilerin ışığında tedavinin sonuçlarının damar duvarına yansımaları ve insanlardaki kronik vazospazma benzemesini amaçlayarak subaraknoid kanamadan 7 gün sonra spesmen olarak vazospazmı histopatolojik olarak değerlendirdik.

Nakogomi ve arkadaşları(45) subaraknoid kanama sonrası arteriyal daralmada strüktürel ve morfolojik değişikliklerin vazospazmın sebebi olmaktan çok sonucu olduğunu, serebral vazospazmın nedeninin düz kas spazmı olduğu ve bunun dönüşümlü bir süreç olduğunu bildirmişlerdir. Chyatte ve arkadaşları(15) yaptıkları bir deneysel çalışmada vazospazmın düz kas kontraksiyonundan daha çok yapısal değişikliklerin sonucu geliştiğini ve bunun yüksek doz metilprednizolon ile önlenilebileceğini bildirmişlerdir. Vazospazma cevap verebilen esas mekanizma kesin olarak hâlâ bilinmemektedir(9,10,42,44). Bu konuda mekanik faktörler(16,18), nörojenik faktörler(34), vazoaaktif ajanlar(11,29,39,47,66), kan beyin bariyerinin bozulması, media tabakasında sellüler immün cevap oluşması, nitrikoksit sentaz aktivitesinin değişmesi gibi birçok faktörler suçlanmaktadır(18,58). Espinosa ve arkadaşları(24) ise yaptıkları elektron mikroskopik çalışmalarda subaraknoid kanama sonrası vazospazmın insidansı, derecesi ve oluşum zamanının kanamanın miktarı ile doğrudan ilintili olduğunu ve vazospazmın uzun süreli düz kas spazmına bağlı ama vasküler duvar kalınlaşması ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Sasaki ve arkadaşları(54) majör serebral arterlerde subaraknoid kanamanın kan arter duvar bariyerinin bozulmasını başlattığını, dolayısıyla luminal vazokonstriktörlerin damar duvarına penetre olduğunu göstermiştir. Zucarello ve arkadaşları(72) subaraknoid kanamanın sonucu olarak ortaya çıkan vazospazmda endotelin reseptör antagonistlerinin oral yoldan verilmesinin profilaktik etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar ratlarda yaptıkları bir çalışmada nicardipinin arakidonik asit metabolizması ürünlerinin oluşumunu önleyerek subaraknoid kanamanın oluşturduğu beyin tahribatını önlediğini bildirmişlerdir(65,69). Takakura ve arkadaşları(59) intratekal lipopolisakkarit uygulaması ile subaraknoid kanama sonrası serebral arter dilatasyonunu araştırmışlar ve ciddi vazospazmda etkinliğinin daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Açık göz ve arkadaşları(1) ise yayınladıkları bir deneysel çalışmada subaraknoid kanama sonrası gelişen gecikmiş iskemik defisitlerin sirküm ventrikülüm organındaki anjiyotensin II reseptör miktarı ile ilgili olabileceğini rapor etmişlerdir. Vazospazm gelişiminin değişik komponentler arasındaki ilişkiye bağlı kompleks bir oluşum olduğu kabul edilmektedir. Aydın(9) ve Duff(21) yaptıkları deneysel çalışmalarda vazospazmın derecesinin subaraknoid mesafede

varolan eritrositler ile ilişkili olduğunu yeniden vurgulamıştır. Bundan başka eritrositlerin lisisi ile serbestleşen hemoglobinin endotele bağlı gevşemeyi inhibe ettiği ve vazospazmın patogeneğinde önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir(13,16). Aydın(9), Baysefer(10) Liszczak(39), yaptıkları farklı çalışmalarda anjiyografik ve morfolojik vazospazm oluşumunda en büyük payın subaraknoid kanama sonrası arter duvarına penetre olan kan elemanlarının olduğunu göstermişlerdir.

Çok geniş bir varyasyonda farmakolojik ajanlar, vazospazm tedavisinde sistemik olarak kullanıldığından belli dozların üzerine çıkılamamaktadır. İntrasisternal direkt uygulama hiç bir sistemik etki olmaksızın yüksek konsantrasyonlarda ilaç verilebilmesine olanak vermektedir(25). Zervas ve arkadaşları(71) serebral damarların adventisya tabakalarının büyük proteinlerin geçişine izin veren, subaraknoid mesafe ile devamlılığı bulunan rete vazavazorum içerdiğini ve bu alt yapının sistemik vazavazorumlar ile analog olabileceğini, damar duvarının beslenmesinin buradan sağlanabileceğini rapor etmişlerdir. Nimodipinin intravenöz ve intrasisternal uygulamalarının karşılaştırmalı olarak incelenmesinde intrasisternal uygulamanın belirgin şekilde üstün olduğu bildirilmiştir(14,49,59). Bazı yazarlar subaraknoid kanama sonrası oluşturulan ciddi vazospazm şartlarında kan arter duvar bariyerinin bozulduğunu gözlemişlerdir. Ayrıca Horseradishperoksidaz intermüsküler mesafede intravenöz enjeksiyon grubuna göre intrasisternal grupta daha yaygın olduğu rapor edilmiştir(54,48). Biz de çalışmamızda intrasisternal enjeksiyonu, damar duvarına daha etkin ulaşabilmek ve yüksek konsantrasyonda ilaç verebilmek için tercih ettik.

İplikçioğlu ve arkadaşları(30) deneysel olarak ratlarda oluşturulan kronik vasospazm tedavisinde amlopidinin etkili olduğunu rapor etmişlerdir. Kajita ve arkadaşları(31) bir çalışmada; sisterna magnaya yüksek dozda L-arginine enjeksiyonu ile nitrikoksitin potent indikatörleri olan süperoksit anyonlarının lize olmuş eritrositlerden serbestleşen oksihemoglobinin otooksidasyonu ile veya lipid peroksidasyonu ile ilişkisi sonucu üretildiğini ileri sürmüşlerdir. Oksihemoglobinin serebral arteriyal duvara penetre olarak ve nitrikoksit aktivitesinin inhibe ederek serbest oksijen radikali oluşmasına katkıda bulunduğu da bildirilmiştir(26). Vasospazm tedavisinde bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipinin kullanılmasının son zamanlarda popüler olmasına karşın serebral arter vasospazm tedavisinde henüz tatminkar sonuçlar alınamamıştır(49,50,65). Bugüne kadar yapılan klinik ve eksperimental çalışmalardaki bilgi birikimi ve tecrübeler ışığında oksidan antioksidan sistem ve serbest oksijen radikallerinin vazospazm sebebi olarak ön plana çıktığı kanaatindeyiz.

Etiyopatogenezi tam olarak aydınlanmamış serebral arteriyal vazospazmın tedavisinde de ortak bir protokol bulunmamaktadır. Bundan dolayı antioksidan maddelerin subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm tedavisine etkili olabileceği aşıkardır. Biz de bu etkinliğin saptanabilmesi için antioksidan maddeler olan vitamin E ve vitamin C nin etkilerini araştırdık. Endotel - endotel ve adventisya - adventisya arası rat baziler arter çapları esas alındığında sadece subaraknoid kanama oluşturulan ve tedavi uygulanmayan grupta damar çaplarında belirgin bir azalma görüldü(Tablo 1-2, Resim-1-4). Baziler arter duvar kalınlığı araknoid ve parankim yüzleri arasında önemli bir fark gözlenmezken sadece subaraknoid kanama oluşturulan grup tedavi ve kontrol gruplarından anlamlı derecede kalınlaşmış olarak bulundu(Tablo 3,4). Endotel kalınlığı esas alındığında subaraknoid kanama grubu ve askorbik asit grubu arasında fark gözlenmedi. Bu sonuçlar antioksidan tedavi ile subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmda olumlu yanıt almamız, daha önce antioksidan diğer maddeler ile yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

ÖZET

Antioksidan materyaller serebral vazospazm tedavisinde önemli bir role sahiptirler. Subaraknoid kanama ile ilgili eksperimental çalışmalar vazospazm patogenezinde öncelikle serbest radikaller ve daha sonra da lipit peroksidasyonun rolünü ortaya koymuşlardır. Bu çalışmanın amacı; eksperimental olarak subaraknoid kanama oluşturulan ratlarda, vitamin C ve E'nin vazospazm üzerindeki etkilerinin araştırılmasıdır. Subaraknoid kanama oluşturulan ratların baziller arterleri üzerine, serbest radikaller ve lipit peroksidasyonunun etkisini azaltmak amacıyla vitamin C ve E'yi intrasisternal olarak kullandık. Vazospazmı ışık mikroskopunda klasik histokimyasal boyama teknikleriyle değerlendirdik. Tedavi ve kontrol grupları arasında damar duvar kalınlığı, endotel kalınlığı ve damar çapı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Subaraknoid kanama oluşturulmuş ratların baziller arter duvarında bir çok proliferatif veya dejeneratif değişiklikler ve luminal daralma ışık mikroskopuyla morfolojik olarak gösterilmiştir. Bu sonuçlar vazospazmın; düz kas kontraksiyonu, dejeneratif veya proliferatif vaskülopati ile geliştiğini düşündürmektedir. Bu 3 patolojik gelişme vitamin C ve E'nin etkileriyle geri döndürülebilir. Bu çalışmanın sonunda farelerde subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmda, vitamin C ve E'nin intrasisternal kullanımının etkili olduğu kanaatine varıldı.

SUMMARY

The effects of alphotocopherol and ascorbic acid on vasospastic vascular wall in rats.

Antioxidant materials have an important role in therapy of cerebral vasospasm. Experimental studies concerning subarachnoid hemorrhage suggest the primary role of free radicals and subsequently lipid peroxidation in the pathogenesis of vasospasm. The purpose of this study was to investigate the effects of vitamin C and E on vasospasm in Sprague - Dawley rats basillary artery with experimental induced subarachnoid hemorrhage. Vitamin C and E were used intra cisternally to inhibit the effects of free radicals and lipid peroxidation on basillary arteries in rats with subarachnoid hemorrhage. Vasospasm was evaluated by conventional histochemical stain techniques with light microscopy. There were significant differences statistically on diameters, wall thickness, endothelial thickness of basillary arteries between the therapy and control groups. Morphological examination of basillary artery by light microscopy showed luminal narrowing and few degenerative or proliferative changes of vessel wall in animal with subarachnoid hemorrhage. These results suggested that cerebral vasospasm is caused by smooth muscle contraction and degenerative and proliferative vasculopathy. These 3 processes may be reversible by the effects of vitamin C and E on rat basillary arteries. As a result, we thought that intra cisternal administration of vitamin C and E is effectual in vasospasm with subarachnoid hemorrhage in rats.

KAYNAKLAR

1. Açıkgöz B, Özgen T, Özdoğan F: Angiotensin II receptor content within the subfornical organ and organum vasculosum lamina terminalis increases after experimental subarachnoid hemorrhage in rats: *Acta Neurochirurgica* 138 :460-465, 1996
2. Adams HP, Kassell NF, Torner JC, Nibbelink DW, Sahs AL: Early management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, a report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg* 54:141-145, 1981
3. Alksne FJ, Greenhoot JH: Experimental catecholamine-induced chronic cerebral vasospasm: *J Neurosurg* 41:440-445, 1974
4. Allen GS, Gold LHA, Chou SN, and French LA: Cerebral arterial spasm. Part 3: In vivo intracisternal production of spasm by serotonin and blood and its reversal by phenoxybenzamine. *J Neurosurg* 40:451-458, 1974
5. Allen GS, Henderson LM, Chou SN, and French LA: Cerebral arterial spasm. Part 1: In vitro contraction of vasoactive agents on canine basilar and middle cerebral arteries. *J Neurosurg* 40:433-441, 1974
6. Allen MB, Johnston KW: Preoperative evaluation; complications, their prevention and treatment in Neurological Surgery. Ed. Youmans JR. Third Edition. Vol 2 W.B. Saunders Company. Philadelphia, London, Sydney 1990 Pp. 833-900
7. Allen SG, Henderson ML, Chou SN, French AL: Cerebral arterial spasm. *J Neurosurg* 40: 442-449, 1974
8. Arutiunov AJ, Baron MA, and Majorova NA: The role of mechanical factors in the pathogenesis of shortterm and prolonged spasm of the cerebral arteries. *J Neurosurg* 40:459-472, 1974
9. Aydın İH, Önder A, The effect of very early cisternal irrigation on basilar artery spasm after SAH in the rat model. *Acta Neurochir (Wien)* 113:69-73, 1991
10. Baysefer A, Erşahin Y, Gezen F, Akay MK, Erdoğan E, Can C: The role of hypertension on the formation of cerebral saccular aneurysms: An experimental study in rats. *Turkish Neurosurgery* 5: 1-4, 1995

11. Boullin DJ, Tagari P, Du Boulay G, Aitken V, Hughes JT: The role of hemoglobin in the etiology of cerebral vasospasm. An in vivo study of baboons. *J Neurosurg* 59:231-236, 1983
12. Brown FD, Hanlon K, Crockard HA, and Mullan S: Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol. *J Neurosurg* 49:525-529, 1978
13. Chan RC, Durity FA, Thompson GB, Nugent RA, Kendall M: The role of the prostacyclin thromboxane system in cerebral vasospasm following induced subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *J Neurosurg* 61:1120-1128, 1984
14. Chehrazi BB and Youmans JR : Cerebral blood flow in clinical neurosurgery in *Neurological Surgery*. Ed. Youmans JR. Third edition Vol.2 W.B. Saunders Company London, Toronto, Tokyo 1990 pp. 696-740
15. Chyatte D, Rusch N, Sundt MT: Prevention of chronic experimental cerebral vasospasm with ibuprofen and high-dose methylprednisolone: *J Neurosurg* 59 :925-932, 1983
16. Clower BR, Haining JL, Smith RR: Pathophysiological changes in the cerebral artery after subarachnoid hemorrhage in Wilkins RH (ed): *Cerebral Arterial Spasm*. Baltimore Williams & Wilkins pp 124-131, 1995
17. Çobanoğlu S, Erben T: The effect of mannitol on blood-brain barrier in the unilateral carotid arter ligated rats. *Trakya Üni Tıp Fak Dergisi* 4 : 9-21, 1987
18. Delgado TJ, Brismar J, Svendgaard NA: Subarachnoid hemorrhage in the rat: angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries. *Stroke* 16:595-602, 1985
19. Doczi T, Joo F, Adam G, Bozoky B, Szerdahely P: Blood-brain barriers damage during the acute stage of subarachnoid hemorrhage, as exemplified by a new animal model. *Neurosurgery* 18:733-739, 1986
20. Dorsch NW, King MT: A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage Part I : *J Clinical Neuroscience* 1 :19-26, 1994
21. Duff TA, Louine J, Feilbach JA, Scott G: Erythrocytes are essential for development of cerebral vasculopathy resulting from subarachnoid hemorrhage in cats. *Stroke* 19:68-72, 1988

22. Erbenđi T: Systema vasculare(kalp damar sistemi) histoloji 2. Ed. Erbenđi T. 1. Baskı Güneş Kitabevi Ankara 1990, s.1-29
23. Erkoçak A: Dolaşım sistemi histoloğisi özel histoloji. Ed. Erkoçak A. 1. Baskı Ajans Türk Matbaası Ankara 1970, s.1-27
24. Espinosa F, Weir B, Shnitka T: Electron microscopy of silvian cerebral arteries after subarahnoid hemorrhage and after the injection of horseradish peroxidase. Neurosurgery 19:935-945, 1986
25. Fein JM, Flor WJ, Cohan SL, Parkhurst J: Sequential changes of vascular ultrastructure in experimental cerebral vasospasm: Myonecrosis of subarachnoid arteries. J Neurosurg 41:49-58, 1974
26. Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, Espinosa F: Arterial wall changes in cerebral vasospasm. Neurosurgery 25:736-746, 1989
27. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery 6:1-9, 1980
28. Friedman AH : Timing of aneurysm surgery in Neurosurgery. Eds. Wilkins RH and Rengachary SS. Second edition Vol. II. McGraw Hill. New York, London, Sydney. 1995, pp.2255-2260
29. Hughes JT, and Schianchi PM: Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarahnoid hemorrhage. J Neurosurg 48:515-525, 1978
30. Iplikçioğlu CA, Sav A, Erbenđi T: The effect of amlodipine on chronic vasospasm in rats. Turkish Neurosurgery 3: 53-59, 1993
31. Kajita Y, Suzuki Y: Combined effect of L-arginine and superoxide dismutase on the spastic basilar artery after SAH in dogs. J Neurosurg 80:476-483, 1994
32. Kapp J, Mahaley MS Jr, Odom GL: Cerebral arterial spasm. Part 3: Partial purification and characterization of a spasmogenic substance in feline platelets. J Neurosurg 29:350-356, 1968

33. Kasell NF, Boarini DJ : Patient with ruptured aneurysm: Pre-and postoperative management in Neurosurgery. Eds. Wilkins RH and Rengachary SS. Second edition Vol. II. McGraw Hill Company New York, London, Sydney. 1985, pp.1367-1371
34. Kassel NF, Shaffrey ME, Shaffrey IC: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Ed. Apuzzo MLJ Vol. 1 Churchill Livingstone. New York, London, Tokyo 1993 pp.847-856
35. Kayaalp O: Yağda çözünen vitaminler Tıbbi Farmakoloji. Ed. Kayaalp O. 4. Baskı Cilt. 3 Feryal Matbaacılık Ltd. Ankara 1989 s.2841-2857
36. Kim P, Sundt TM Jr, Vanhoutte PM: Alterations of mechanical properties in canine basilar arteries after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 71:430-436, 1989
37. Leeson RC, Leeson ST: Histology of organ system in histology. Ed. Leeson RC. First edition part II WB Saunders Company Philadelphia, London 1970 pp 209-220
38. Lye R, Paul K, Porster C, Whalley E, Dutton J: Effect of fibrin-fibrinogen degeneration products on human basilar artery preparations. Possible role in the etiology of cerebral arterial spasm. J Neurosurg 56:339-343, 1982
39. Liszczak M T, Varsos VG, Black MP : Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall: J Neurosurg 58: 18-26, 1983
40. Marion DN, Segal RS, and Thompson ME: Subarachnoid hemorrhage and the heart. Neurosurgery 18:101-105, 1986
41. Mayberg MR : Intracranial arterial spasm in Neurosurgery. Eds. Wilkins RH and Rengachary SS. Second edition Vol. II. McGraw Hill New York, London, Sydney. 1995, pp.2245-2254
42. Mayberg MR, Okada T, Bark DH: The significance of morphological changes in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 72:626-633, 1990
43. Medlock MD, Dulebohn SC, Elwood PW: Prophylactic hypervolemia without calcium channel blockers in early aneurysm surgery. Neurosurgery 30:12-16, 1992
44. Miller RH, Mac Carty CS, Kerr FWL, Onofrio BM, Sundt TM, Laws ER, and Piepgras DG: On the analysis of subarachnoid hemorrhage data. Arch Neurol 33:309, 1976

45. Nakagomi T, Kassell NF, Pharmacological reversibility of experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* Vol 27:582-586, 1990
46. Önder A, Kayaoğlu CR, Kadioğlu HH, Aydın İH: Sıçanlarda deneysel subaraknoid kanama sonrası baziler arter duvarında meydana gelen ultrastrüktürel değişiklikler. *Nörolojik Bilimler Dergisi* 9 (3) : 30-36, 1992
47. Peerles SJ : Potential role of perfluorocarbons in Neurosurgery. Eds. Wilkins RH and Rengachary SS. Vol. II. McGraw Hill Book Company. New York, London, Sydney. 1985, pp.1264-1267
48. Peterson EW, Cardoso ER: The blood-brain barrier following experimental subarachnoid hemorrhage Part I-II. *J Neurosurg* 58 : 338-351, 1983
49. Picard JD, Murray GD, Illingworth R : Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage. *Br. Med. J.* 298:636-642, 1989
50. Picard JD, Nelson RJ and Martin JL : Cerebral vasospasm in Neurosurgery the Scientific Basis of Clinical Practice. Eds. Alan C, Richard H, Julian TH. Second edition Vol. 1 Blackwell Scientific Publications. Oxford, Melbourne, Berlin. 1992. pp. 417-437
51. Pluta MR, Thompson G, Dawson MT: Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm: *J Neurosurg* 84 :648-654, 1996
52. Sasaki S, Ohta S, Nakamura H: Free radical reaction and biological defence mechanism in the pathogenesis of prolonged vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 8:1-8, 1988
53. Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M, Fujiwara S, and Zuccarello M: Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 63:433-440, 1985
54. Sasaki T, Wakai S, Asano T: The effect of a lipid hydroperoxide arachnoic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 54:357-365, 1981
55. Smith RR, and Upchurch JJ: Monitoring antifibrinolytic therapy in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 38:339-344, 1973
56. Smith RR, Clower BR, Grotendorst GM: Arterial wall changes in early human vasospasm. *Neurosurgery* 16:171-176, 1985

57. Solomon RA, Altunes JL, Chen RYZ, Bland L, Chien S: Decrease in cerebral flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model. *Stroke* 16:58-64, 1985
58. Tahta K, Caner H, Özcan OE, Özgen T, Atasever A: Effect of deferoxamine on blood-brain barrier disturbances following subarachnoid hemorrhage in cats. *Turkish Neurosurgery* 2 : 60-64, 1991
59. Takakura K, Saito I, Sasaki T: Special problems associated with subarachnoid hemorrhage in *Neurological Surgery*. Ed. Youmans JR. Third edition Vol.3 W.B. Saunders Company London, Toronto, Tokyo 1990 pp. 1864 - 1889
60. Tanabe Y, Sakata K, Yamada H, Ito T, Takada M: Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. An experimental study. *J Neurosurg* 49: 229-238, 1978
61. Taneda M: Effects of early operation for ruptured aneurysms on prevention of delayed ischemic symptoms: *J Neurosurg* 57: 622-628, 1982
62. Tazawa T, Mizukami M, Kawase T, Usami T, Tagashi O, Hyodo A, and Eguchi T: Relationship between contrast enhancement on computed tomography and cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 12:643-648, 1983
63. Tekkök İH, Tekkök S, Özcan OE, Erbeni T, Erbeni A: Preventive effect of intracisternal heparin for proliferative angiopathy after experimental Subarachnoid hemorrhage in rats. *Acta Neurochirurgica (Wien)* 127: 112-117, 1994
64. Travis MA, Hall ED: The effects of chronic two-fold dietary Vitamin E supplementation subarachnoid hemorrhage-induced brain hypoperfusion: *Brain Research* 418:366-370, 1987
65. Tuncer R: Cerebral vasospasm and resolution with nicardipine in rabbits. *Turkish Neurosurgery* 2 : 14-19, 1991
66. Varsos VG, Liszczak TM, Han DH, Kistler JP, Vielma J, Black PM, Heros RC, Zervas NT: Delayed cerebral vasospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine, or papaverine in a "two-hemorrhage" canine model. *J Neurosurg* 58:11-17, 1983
67. Vincent FM: Hypoglycorrhachia after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 8:7-9, 1981

68. Yaşargil MG: Diagnostic Studies. Microneurosurgery Ed. Yaşargil MG Vol.1 George Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1984 Pp.169-207
69. Yoshimura S, Tsukahara T, Hashimoto N: Intra-arterial infusion of papaverine combined with intravenous administration of high-dose nicardipine for cerebral vasospasm: Acta Neurochir(Wien) 135: 186-190, 1995
70. Zabramski J, Spetzler RF, Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: effect of calcium antagonists. Neurosurgery 18:129-135, 1986
71. Zervas TN, Hori H, Rosof BC: Experimental inhibition of serotonin by antibiotic: prevention of cerebral vasospasm: J Neurosurg 41: 59-62, 1974
72. Zuccarello M, Soattin BG, Lewis AI, Breu V, Hallak H, Rapoport R: Prevention of Subarachnoid hemorrhage - induced cerebral vasospasm by oral administration of endothelin reseptor antagonist. J Neurosurg 84: 503-507, 1996

