

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SUBARAKNOİD KANAMA OLUŞTURULAN RATLARDA
KARDİOTONİK İLAÇLARIN VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zühtü ÖZBEK

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2008

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SUBARAKNOİD KANAMA OLUŞTURULAN RATLARDA
KARDİOTONİK İLAÇLARIN VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Zühtü ÖZBEK

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. T. Erhan COŞAN

ESKİŞEHİR

2008

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Zühtü ÖZBEK'e ait 'Subaraknoid kanama oluşturulan ratlarda kardiotonik ilaçların vazospazm üzerine etkisi'adlı çalışma jürimiz tarafından Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih

03/12/2008

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Metin Ant ATASOY
Nöroşirürji Anabilim Dalı

İmza:

Üye

Doç.Dr.T.Erhan COŞAN
Nöroşirürji Anabilim Dalı

İmza:

Üye

DoçDr.Ali ARSLANTAŞ
Nöroşirürji Anabilim Dalı

İmza:

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Zübeyir KILIÇ
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren Prof. Dr. Metin Ant ATASOY'a, Doç. Dr. Erhan COŞAN'a, Doç. Dr. Ramazan DURMAZ'a, Doç. Dr. Ali ARSLANTAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Murat VURAL'a, tezin istatistiklerinin hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Fezan ŞAHİN'e, dokuların histolojik incelemesini yapan Histoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Cengiz BAYÇU'ya yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Özbek, Z. Subaraknoid kanama oluşturulan ratlarda kardiotonik ilaçların vazospazm üzerine etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2008. Subaraknoid kanama; subaraknoid mesafeye, genellikle arteriel, nadiren de diğer nedenlere bağlı olarak oluşan kanamaya denilmektedir. Serebral vazospazm; subaraknoid kanama sonrasında sisternler içerisinde biriken kan ve kan ürünlerinin bazı kimyasal maddelerle etkileşerek serebral damarlarda oluşturduğu patolojik daralmalardır. Subaraknoid kanama sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Damar düz kas hücrelerinin kasılmasını sağlayan ana faktör hücre içi kalsiyum konsantrasyonudur. $Na^+ K^+-ATPaz$ pompası; membran potansiyel farkını sağlayan ve iyon konsantrasyonunu regüle eden mekanizmadır ve inhibisyonunda hücre içi kalsiyum artışı olduğu bildirilmiştir. Digoksin bir kardiyak glikozittir. Kardiyak glikozitler; kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan, steroid yapıda moleküllerdir. Glikozitlerin etkilerinin hücresel temeli; $Na^+ K^+-ATPaz$ pompasını inhibe ederek hücre içi serbest Ca^{++} düzeyini arttırmalarıdır. Ancak glikozidlerin aynı zamanda hücre içi kalsiyum seviyelerini dengede tuttuğu da literatürde bildirilmiştir. Digoksinin etki mekanizmaları ile ilgili çelişkili çalışmaların olması nedeni ile vazospazm üzerindeki etkisini araştırmak istedik. Çalışmamızda, ratların sisterna magnaları içerisine otolog kuyruk kanı 2 kez, 48 saat arayla enjekte edilerek subaraknoid kanama oluşturulmuş, histojik ve morfolojik olarak baziler arterde vazospazm geliştiği görülmüştür(1. grup). Daha sonra sisterna mangaya serum fizyolojik (2. grup), sadece intraperitoneal digoksin (3. grup) ve sisterna mangaya otolog kuyruk kanı + intraperitoneal digoksin (4. grup) uygulanarak 4 farklı grup oluşturulmuş ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma mikroskop yardımıyla damar lümen alanı ve damar duvar kalınlığı ölçülerek yapılmıştır. Digoksinin $Na^+ K^+-ATPaz$ pompasını inhibe etmesi sonucunda hücre içi serbest kalsiyum düzeyini arttırarak vazospazmı arttırması beklenirken, çalışmamızda; digoksin kullanılan ratlarda vazospazm ilerlemediği ve hatta oluşmadığı görülmüştür. Digoksin kullanılan grupta diğer gruplarla karşılaştırıldığında damar duvar kalınlığı ve lümen alanında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur. Digitaler doku hipoksisine bağlı refleks sempatoadrenal stimülasyonu ortadan kaldırırlar. Böylece yükselmiş olan kalp atım hızını düşürürler ve periferik vazodilatasyon yaparlar. Subaraknoid kanamada sempatik sistem aktivasyonu gelişir ve bunun sonucu serebral vazokonstrüksiyon oluşur. Vazospazm patogenezinde, kan ve yıkım ürünlerinin oluşturduğu inflamatuvar yanıt da önemli bir yer tutmaktadır. Digitalerin antiinflamatuvar ve indirekt vazodilatör etkileri de mevcuttur. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar; digoksinin vazospazmın çözülmesinde veya proflaksisinde faydalı olabileceğini göstermiştir. Sonuçlarımız; bu konuda daha ileri ve ayrıntılı çalışmalar gerektiğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak glikozidler, digoksin, rat, subaraknoid kanama vazospazm.

ABSTRACT

Özbek, Z. Effect of cardiotonic drugs on vasospasm at rats with subarachnoid hemorrhage. Eskişehir Osmangazi University Neurosurgery Basic Science Branch Specialization in Medicine Thesis, Eskişehir – 2008. Subarachnoid hemorrhage is a generally arterial bleeding in subarachnoid space, and other reasons is also possible. Cerebral vasospasm; is pathologic narrowing in cerebral vessels by blood and blood products influencing with some chemical elements, which are collected in cisterns after subarachnoid hemorrhage. The main cause of focal cerebral ischemia developed after subarachnoid hemorrhage is cerebral vasospasm. Key factor providing spasm of vessel smooth muscle cell is intracellular calcium concentration. Na⁺ K⁺-ATPase pump achieves membrane potential difference and regulates ion concentration, and it has been reported that its inhibition causes intracellular calcium increase. Digoxin is a cardiac glycoside. Cardiac glycosides are steroid molecules that are clinically used for cardiac failure therapy. Cellular basis of glycosides is to increase intracellular free calcium level by inhibition of Na⁺ K⁺-ATPase pump. However, it has been also reported that glycosides may provide intracellular calcium levels at equilibrium. Due to contradictory reports on the effects of digoxin, we would like to investigate its effect on vasospasm. In our study, histological and morphologic vasospasm in basilar arteries was observed after the subarachnoid hemorrhage has been formed by injecting autologous tail blood into cisterna magna of rats, twice in 48 hours (1st group). There were statistically significant differences between 1st group and other groups, which are normal saline application into cisterna magna (2nd group), only intraperitoneal digoxin (3rd group) and autologous tail blood to cisterna magna + intraperitoneal digoxin (4th group). Comparison between the groups was done under microscope by measuring vessel lumen area and vessel wall thickness. Despite digoxin is known to inhibit Na⁺ K⁺-ATPase pump to increase vasospasm by increasing intracellular free calcium level; in our study, vasospasm was not observed at digoxin used rats. When comparing with other groups, significant differences were statistically found at vessel wall thickness and lumen area at digoxin used group. Digitalis eliminates reflex sympatho-adrenal stimulation depended on tissue hypoxia. They also decrease heart rate and make peripheral vasodilatation. At subarachnoid hemorrhage, sympathetic system activation advances and cerebral vasoconstriction is formed. In vasospasm pathogenesis, inflammatory response formed by blood and its destruction products are also main cause. The digitalis have anti-inflammatory and indirect effects. Results that we have obtained in our study show that digoxin may be useful in the therapy for vasospasm elimination or prophylaxis. Results are considered the requirement of more advanced and detailed studies should to be done.

Key Words : Cardiac glycosides, digoxin, rat, subarachnoid hemorrhage, vasospasm

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SUBARAKNOİD KANAMA	4
2.1.1 SUBARAKNOİD KANAMA NEDENLERİ	5
2.2. VAZOSPAZM	7
2.3. VAZOSPAZM PATOFİZYOLOJİSİ	8
2.4. MORFOLOJİ	14
2.5. KARDİOTONİK İLAÇLAR VE DİGOXİN	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC	Adenilat siklaz
ADP	Adenozin di fosfat
ATP	Adenozin tri fosfat
AVM	Arterio-venöz malformasyon
BOS	Beyin omurilik sıvısı
Ca	Kalsiyum
CO	Karbonmonoksit
c AMP	Siklik adenozin mono fosfat
c GMP	Siklik guanozin mono fosfat
DAG	Diaçilgliserol
EDHF	Endothelium-derived hyperpolarizing factor
GC	Guanilat siklaz
ICAM-1	İntrasellüler adhezyon molekül-1
Ig	İmmünglobin
IL	İnterlökin
K	Potasyum
MAO	Monoaminoksidaz
ml	Mililitre
MLCK	Kalmodulin bağımlı myozin kinaz
mm	Milimetre
mm- hg	Milimetre civa
Na	Sodyum
NO	Nitrik oksit
PGI ₂	Prostoglandin I ₂
PKC	Protein kinaz
PLC	Fosfolipaz
SAK	Subaraknoid kanama
SF	Serum fizyolojik
SLE	Sistemik lupus eritamosus
TBC	Tüberküloz
TİCAM	Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi
TNF	Tümör nekroz faktör
TX	Tromboksan
VIP	Vazoaktif intestinal polipeptid
µm	Mikronmetre

ŞEKİLLER

		Sayfa
Şekil 2.1.	Düz kas kontraksiyonu mekanizması	3
Şekil 2.2.	Düz kas gevşemesi mekanizması	4
Şekil 2.3.	Vazospazmda arteryel duvar değişiklikleri	15
Şekil 2.4.	Vazospastik damar lümeni	16
Şekil 2.5.	Vazospastik damarda internal elastik laminada kalınlaşma, kıvrımlaşma	16
Şekil 2.6.	Na ⁺ K ⁺ ATPaz pompası	19
Şekil 2.7.	ATPaz enzim aktivitesi	20
Şekil 2.8	Digitallerin etki mekanizması	20
Şekil 2.9.	Ryanadine reseptörleri etki mekanizması	21
Şekil 4.1.	Subaraknoid kanama oluşturulan ratlarda beyin dokusu	33
Şekil 4.2.	Normal grup, baziller arter görüntüsü	33
Şekil 4.3.	Serum fizyolojik grubu, baziller arter görüntüsü	34
Şekil 4.4.	Digoksin grubu, baziller arter görüntüsü	34
Şekil 4.5.	Subaraknoid kanama grubu, baziller arter görüntüsü	35
Şekil 4.6.	Subaraknoid kanama + digoksin grubu, baziller arter görüntüsü	35

TABLULAR

		Sayfa
Tablo 2.1	SAK'dan sonra salınan potansiyel spazmojenler ve vazospazmdaki muhtemel rolleri	13
Tablo 2.2	SAK sonrası serebrovasküler tonusu değiştirebilen ve vazospazma katkıda bulunan vazoaktif mediatörler	14
Tablo 4.1	Normal grup	29
Tablo 4.2	Serum fizyolojik grubu 3. gün	29
Tablo 4.3.	Serum fizyolojik grubu 7. gün	30
Tablo 4.4.	Subaraknoid kanama grubu 3. gün	30
Tablo 4.5.	Subaraknoid kanama grubu 7. gün	30
Tablo 4.6.	Subaraknoid kanama + digoksin grubu 3. gün	31
Tablo 4.7.	Subaraknoid kanama + digoksin grubu 7. gün	31
Tablo 4.8.	Digoksin grubu 3. gün	32
Tablo 4.9.	Digoksin grubu 7. gün	32
Tablo 4.10.	Tüm grupların damar duvar kalınlığına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması	36
Tablo 4.11.	Damar duvar kalınlığına göre grupların karşılaştırılması	37
Tablo 4.12.	Damar duvar kalınlığına göre grupların karşılaştırılması	37
Tablo 4.13.	Tüm grupların lümen alanına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması	38
Tablo 4.14.	Damar lümen alanına göre grupların karşılaştırılması	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin, beyincik ve spinal kordun subaraknoid mesafesi içerisine genellikle arteriel, nadiren de diğer nedenlere bağlı olarak olan kanamaya, subaraknoid kanama (SAK) denilmektedir (1). Subaraknoid kanama; tek bir hastalıktan çok birçok patolojinin sonucunda gelişen klinik bir tablodur.

Serebral vazospazm ise subaraknoid kanama sonrasında sisternler içerisinde biriken kan ve kan ürünlerinin, bazı kimyasal maddelerle etkileşerek serebral damarlarda oluşturduğu patolojik daralmadır (2). Subaraknoid kanama sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Vazospazm; subaraknoid kanamanın mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonudur (3).

Vazospazmdan söz edildiğinde anjiyografik ve klinik vazospazmı ayırmak gerekir. Anjiyografik vazospazm radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmayı ifade eder. Klinik vazospazm ise son yıllarda daha çok tercih edilen terim olan geç iskemik defisit ile eş anlamlı olarak kullanılır ve serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendromu tanımlar (4).

SAK tüm inmelerin yaklaşık % 10'u ve tüm serebrovasküler ölümlerinde % 25'inden sorumlu tutulmaktadır (5,6). Kafa travmaları, cerrahi girişimler, intrakranial arteriovenöz malformasyonlar, hipertansiyon, kanama diskrazileri gibi patolojiler SAK'a neden olurlarken, non-travmatik nedenlerden intrakranial anevrizmalar (%75-85) ilk sırayı alır (5,6,7,8). SAK'ın görülme sıklığı her 100.000 nüfusta yılda 10 ile 16 arasında değişmekle birlikte, bu oranların yaş ilerledikçe arttığı bildirilmiştir (9). Dünyada SAK sıklığı 10.5/100.000 olmakla beraber bu oran Japonya ve Finlandiya gibi ülkelerde 20/100.000'in üzerindedir (10).

SAK'ın indüklediği vazospazm, mortalite ve nörolojik morbiditenin başlıca sebebidir. Hastaların %12'si medikal tedavi verilmeden önce, %25'i ise 24 saat içerisinde ölür. Otuz gün içerisinde %40-60 mortalite vardır (11). Serebral vazospazm SAK'ın tedavisinde yetersiz kalman bir komplikasyondur. Anjiyografik spazm hastaların %70'inden fazlasında görülürken, semptomatik vazospazm olguların %20-30'unda saptanır (12,13).

SAK'ın indüklediği vazospazmın önemli ve kritik yönlerinden birisi tedaviye genellikle iyi yanıt alınmamasıdır. Günümüzde uygulanan tüm tedavi girişimlerine rağmen vazospazmı olan hastaların yaklaşık %50'sinde infarkt gelişir(14). Hastaların %15 ila 20' sinde inme ('stroke') problemi devam eder veya progresif iskemiden ölürlür(15). Deneysel modellerde ve klinik çalışmalarda çeşitli ilaçlar denenmiştir ve yalnızca kısmi başarılar elde edilmiştir.

Bu konuda yapılan yoğun araştırmalara rağmen serebral vazospazmın etiyoloji ve patogenezi halen çok iyi anlaşılamamıştır. Halen efektif medikal tedavinin mevcut olmaması, bu konudaki çalışmaları motive etmektedir. Bu çalışmaların asıl amacı, SAK'ın patogenezi ortaya koymak ve vazospazmı sınırlamak için etkili tedavi stratejilerini geliştirmektir.

Kassel ve arkadaşları tarafından 1982 yılında bildirilen (16) hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyon yöntemi (3H), bugün halen serebral vazospazmın tedavisinde en sık kullanılan tedavi yaklaşımıdır. Normal beyinde serebral kan akımı kan basıncındaki geniş değişimlere rağmen sabit bir düzeyde tutulur. İskemik beyinde ise arterioller dilate olduğu için sistemik dolaşımdaki kan basıncı değişimleri serebral dolaşıma aynı şekilde yansır. Bu nedenle kardiyak atılımı artıran mekanizmalar vazospazmın önlenmesinde kullanılmaktadır. Kan basıncının arttırılması ve hemodilüsyon ile vazospazma bağlı semptomların azaldığı pek çok çalışma ile bildirilmiştir (17,18,19). Hemodilüsyonda hematokrit % 35 in altına düşürülür. Kan basıncı fizyolojik sınırlarda tutulur. Vazospazmlı hastalarda yapılan çalışmada '3 H' tedavisi ile birlikte kardiyak performansın dobutaminle arttırılmasının, oluşan nörolojik defisiti % 78 oranında geri çevirdiği gösterilmiştir (20).

Literatürde serebral vazospazmda kardiyak glikozitlerin histolojik ve morfolojik etkilerini araştıran herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bizim çalışmamızda rat baziler arterinde oluşturulan vazospazm modelinde, kardiyak glikozitlerden digoksinin morfolojik ve histolojik olarak vazospazm üzerine olan etkileri incelenmiştir.

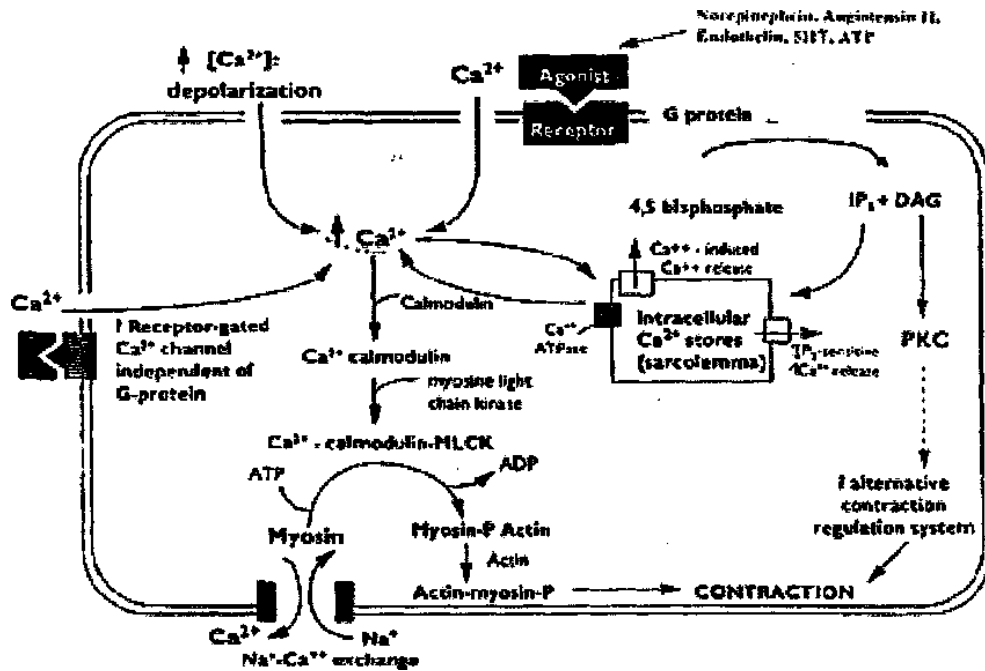
Subaraknoid kanama oluştuktan sonra, adrenerjik sinir sisteminin nörojenik yoluyla ve arter duvarının primer myojenik cevabı sonrası kandan serbest kalan maddelere karşı gelişen reaksiyonla vazospazm olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda kullandığımız digoksin molekülünün adrenerjik salınımı engelleyerek, vazospazm oluşumunu durdurduğunu düşünmekteyiz.

Kardiyak glikozitler kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan, moleküler olarak steroid ve karbonhidrattan oluşan, miyokard kontraktilesini arttıran ilaçlardır. Na-K ATPaz pompasını inhibe ederek etkilerini gösterirler. Bunun yanı sıra doku hipoksisine bağlı gelişen sempatoadrenal stimülasyonu ortadan kaldırırlar ve vazodilatasyon yaparlar, ayrıca vagal tonusu arttırarak negatif kronotrop etki yaparlar (21). Çalışmamızdaki digoksin kullanım amacı; SAK sonrasında gelişen vasospazm üzerine bir etkisinin olup olmayacağını gözlemektir.

GENEL BİLGİLER

Serebral arterler; anatomik olarak vücudun diğer bölgelerindeki arterlere göre belirgin farklılıklar gösterirler. Serebral arterlerde eksternal elastik lamina yoktur ve internal elastik lamina incedir. Tunika mediadaki düz kas hücreleri ekstrakraniyal arterlere göre daha azdır. Serebral arterler sulkus ve fissürlerden beyin parankimine girmeden önce kolleteral bir ağ oluşturur, sadece küçük arterioller beyin parankimine penetre olur. İntrakraniyal arterlerin musküler tabakasındaki yetersizlik, uzamış vazospazmın spesifik olarak serebral arterlerde görülmesinin nedeni olarak gösterilmektedir (22).

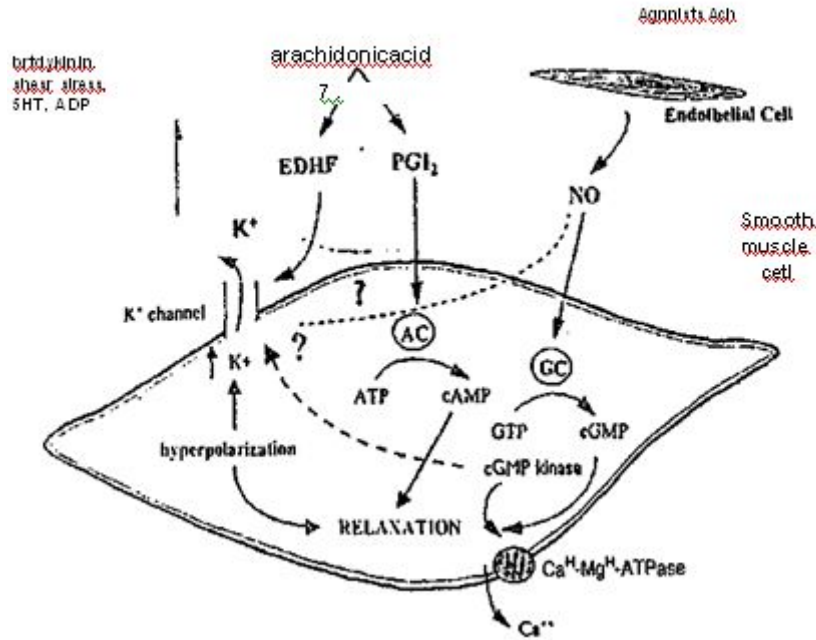


Şekil 2.1: Düz kas kontraksiyonu mekanizması. PLC phospholipase C; DAĞ diacyl glycerol; PKC protein kinase C; MLCK myosin light chain kinase; ADP adenosine diphosphate; ATP adenosine triphosphate

Damar düz kas hücrelerinin kasılmasını sağlayan hücre içi kalsiyum aktivitesidir. Hücre içindeki Ca, hem aktin filament üzerinden direkt olarak düz kas kasılması oluşturmakta, hem de indirekt olarak calmodulin'e bağlanarak oluşturduğu Ca-calmodulin kompleksiyle, ATP bağımlı aktin-myozin etkileşimini sağlamakta ve

bu da kontraksiyon ile sonuçlanmaktadır. (Kalsiyum, intrasellüler reseptör protein kalmoduline bağlanır. Kalmodulin bağımlı myosin light chain kinase (MLCK)'ı aktive ederek myosin fosforlanır ve aktin ile etkileşime girerek kontraksiyona neden olur) (Şekil 2.1)(96)

Damar düz kas gevşemesi ise; K^+ kanallarının aktivasyonuna bağlı hiperpolarizasyonla ve c GMP, c AMP aktivitelerinin artmasıyla olur. β -adrenerjik stimülasyon ve PGI_2 , cAMP'yi yükselterek, NO c GMP'yi yükselterek vazodilatasyona neden olur. (Şekil 2.2)(96)



Şekil 2.2: Düz kas gevşemesi mekanizması. EDHF endothelium-derived

hyperpolarizing factor; AC adenylate cyclase; GC guanylate cyclase; ATP adenosine triphosphate; cGMP cyclic guanosine monophosphate

2.1.Subaraknoid Kanama

SAK'ın gerçek görülme oranlarını bildirmek oldukça güçtür. Bunun nedeni hastaların ağır klinik tabloları nedeni ile tıbbi bakıma alınmadan kaybedilmeleri ve yanlış teşhistir. SAK; tüm inmelerin %10'unu ve serebrovasküler ölümlerin %25'ini

oluşturur. SAK görülme sıklığı yılda 100 000'de 10–16 arasında değişmektedir ve en sık görülme yaşı 60'lı yaşlar olarak bildirilmiştir (23).

SAK'nın en sık nedeni travmadır (24,25). Spontan SAK'ın en sık nedeni sakküler anevrizmalarken, olguların yaklaşık %13-22'sinin nedeni bilinmemektedir (26-27). Bunun dışında hipertansiyon ve ateroskleroz, vasküler malformasyonlar, intrakranial tümörler, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar, kanama bozuklukları, sistemik hastalıklar, antikoagulan tedavi komplikasyonu ve bilinmeyen nedenler SAK etiolojisinden sorumlu tutulmuştur.

SAK genellikle akut başlangıçlı olup diğer inme yapan hastalıklardan farklı olarak ağır aktiviteler veya eforlardan sonra (örneğin; eksersiz, cinsel ilişki, şiddetli kabızlık) ortaya çıkar. SAK'lı hastanın en sık şikayeti ani ve şiddetli baş ağrısı olup %80'inde mevcuttur (28). SAK'ın ikinci sık görülen bulgusu kusmadır. Bunun dışında boyun ve sırt ağrısı, baş dönmesi, diplopi, fotofobi ve yorgunluk da diğer sık görülen belirtilerdendir. SAK'a eşlik eden bulgular ise ense sertliği, Kerning's ve Brudzinski's delilleri, hafif ateş yükselmesi, hipertansiyon, bulanık görme, görme alan defekti, subhiyaloid kanama, okulomotor sinir felci, hemiparezi, konfüzyon, ajitasyon ve komadır.

2.1.1. Travma dışı SAK nedenleri:

Kranium İçi

- 1.1. Anevrizma %50-55
- 1.2. Hipertansif arteriosklerotik vasküler hastalık %15-16
- 1.3. Vasküler malformasyonlar %6-7
- 1.4. Kan diskrazileri
 - 1.2.1. Hemofili
 - 1.2.2. Trombositopeni
 - 1.2.3. Lökemi
 - 1.2.4. Valdenström mikroglobülinemisi
 - 1.2.5. Eritropoetik sistemik bozuklukları
 - 1.2.6. Aplastik anemi
 - 1.2.7. Herediter sferositoz
 - 1.2.8. Sikle cell anemi

- 1.2.9. Polisitemi
- 1.2.10. Hipo fibrinojenemi
- 1.2.11. Hiper fibrinojenemi
- 1.5. İnfeksiyon Hastalıklar
 - 1.2.1. Bruselloz
 - 1.2.2. Tifo
 - 1.2.3. İnflüenza
 - 1.2.4. Leptospiroz
 - 1.2.5. Subakut bakteriyel endokarditis
 - 1.2.6. Toksoplazmozis
 - 1.2.7. TBC
 - 1.2.8. Herpes Zoster
 - 1.2.9. Sitomegalik inklüzyon hastalığı
 - 1.2.10. Antrax (şarbon)
- 1.6. Endojen Exojen Toksinler (Kapiller duvarında permeabilite bozukluğu)
 - 1.6.1 Sempatetikomimetikler
 - 1.6.2 MAO inhibitörleri
 - 1.6.3 Alkol
 - 1.6.4 Anti koagulan kullanımı
 - 1.6.5 Arsenik
 - 1.6.6 Kurşun
 - 1.6.7 Kinin
 - 1.6.8 Hiperbilürinemi
 - 1.6.9 Hipernatremi
 - 1.6.10 CO
 - 1.6.11 Karbon Disülfid
 - 1.6.12 Benzen
 - 1.6.13 Morfin
 - 1.6.14 Nikotin
 - 1.6.15 Paraproteinemi
 - 1.6.15.1 Amiloidoz
 - 1.6.16 Pentametientetrazol

1.6.17 Üremi

1.6.18 Otoimmün Hastalıklar

1.6.18.1SLE

1.7. Allerjik reaksiyonlar

1.8. Beyin Tümörleri

1.8.1.1. Glioblastom

1.8.1.2. Metastatik karsinom

1.8.1.3. Pitüiter tümörler

1.8.1.4. Melanomlar

1.8.1.5. Menenjiom

1.8.1.6. Ependimom

1.8.1.7. Koroid pleksus papilloması

1.9. Moya moya hastalığı

1.10Kortikal Venöz Tramboz (Doğum sonrası en sık masif Subaraknoid kanama nedeni)

1.11Dural AVM

Kranium Dışı (Medulla Spinalis)

2.1 Medulla spinalis ve meninkslerin vasküler malformasyonları

2.2 Medulla spinalis tümörleri

2.2.1Ependimoma

2.3 Poliarteritis Nodosa

2.4 Spinal arterin rüptüt

2.5 Antikoagülan Tedavi

2.2.Vazospazm

SAK sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Anevrizma kanamasından sonra gelişen en istenmeyen komplikasyon tekrar kanama iken, erken cerrahinin yaygın olarak uygulanır olması sayesinde bu sorunun önemi azalmış ve vazospazm, subaraknoid kanamanın mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonu haline gelmiştir (29).

Serebral vazospazm; bifazik bir süreçtir (30,31,32,33,34,35,36). Erken vazospazm ilk üç günde görülür ve kanın ani olarak çevre dokulara baskısıyla oluşan mekanik

spazmdir. Geç vazospazm ise 3-5 gün sonra başlar, 6-8 günlerde pik yapar, 5-14. günlerde maksimum olur ve genellikle 2-4 haftada düzelir (30,34,35,36,37,38,39,40).

Literatürde farklılıklar olmasına rağmen, SAK sonrası vazospazm görülme sıklığı, %20-70 arasındadır. Olguların %70 kadarında vazospazm anjiografik olarak görülür. Olguların %32-36'sında geç iskemik defisit (klinik vazospazm) geliştiği belirtilmiştir (41).

Serebral vazospazm klinik olarak SAK sonrası dördüncü günde başlar, yedi-sekizinci günler arasında en yüksek düzeyine çıkar ve şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzelir. Görülen klinik tablo majör ve minör bulgular olmak üzere ikiye ayrılır. Bilincin kötüleşmesi, motor defisit ya da afazi gibi hemisferik belirti ve bulguların (majör) ortaya çıkması doğrudan vazospazm gelişimini düşündürür. Baş ağrısında artma, subfebril ateş, gibi bulguların (minör) varlığında ise serebral vazospazmdan kuşkulanılmalı ve hasta yakından izlenilmelidir (42).

Yıllardır yapılan deneysel çalışmalar ve edinilen klinik deneyimler subaraknoid alandaki kan miktarı ve vazospazm gelişmesi arasındaki doğru orantıyı açıkça ortaya koymuştur.

SAK geçirmiş hastada vazospazm gelişmesini önleyici tedbirleri almak, özellikle vazospazm açısından en riskli günlerde hastayı çok yakın izlemek ve en ufak bir kuşkuda tedaviye müdahale etmek, vazospazma bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmanın birinci şartıdır. Özellikle hipertansiyon saptanan hastalarda tansiyonun düşürülmesi kontrollü olarak yapılmalı ve tansiyondaki düşmenin serebral perfüzyon basıncında da düşmeye neden olabileceği sürekli akılda tutulmalıdır.

Serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu semptomatik vazospazmın saptanmasında yapılacak başlıca incelemeler bilgisayarlı tomografi, transkranyal doppler ultrasonografi ile izleme ve anjiografidir.

Vazospazma bağlı iskemik değişikliklerin değerlendirilmesinde difüzyon ve perfüzyon ağrılıklı manyetik rezonans incelemelerinin erken tanı açısından yararlı olacağını düşündüren n çalışmalar mevcuttur (43).

2.3.Vazospazm Patofizyolojisi

Serebral vazospazmın fizyopatolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Buna rağmen subaraknoid mesafede biriken kanın vazospazm gelişmesine neden olduğu

konusunda kuşku yoktur. Deneysel çalışmalarda subaraknoid mesafeye enjekte edilen kanın vazospazma neden olduğu gösterilmiştir (44,45). Ayrıca kan miktarı ne kadar fazlaysa vazospazmın o kadar belirgin olduğu saptanmıştır

SAK sonucunda kan elemanları subaraknoid mesafede birikirler. Eritrositlerin yıkımlarıyla oluşan hemoglobinin, yapılan in vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda güçlü bir vazokonstrüktör olduğu ve SAK sonrası gelişen vazospazmda ana spazmojen olduğu gösterilmiştir (46,47). Hemoglobin yıkımı sonrasında oluşan oksihemoglobinin hangi mekanizmayla vazokonstrüksiyona neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Fakat oksihemoglobinin endotel hücrelerinden prostoglandinlerin salgılanmasına neden olması ve oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonu sırasında ortaya çıkan süperoksit anyon radikalının güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksidi nötrlemesiyle bu etkisini oluşturduğu düşünülmektedir.

Eikosanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar) ve lökotrienler, lipid yapıda araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir. Lökotrienler güçlü vazokonstrüktör etkiye sahiptirler. SAK sonrasında vazokonstrüktör prostoglandinlerin ve tromboksanların üretiminde artış, vazodilatör prostoglandin I2 sentezinde azalma vardır (48,49).

SAK ve sonucunda gelişen vazospazmda BOS'da endotelin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir(50). Normalde vazokonstrüktör maddelerle (endotelin), vazodilatör maddeler (NO, PGI2) arasında denge vardır. Subaraknoid kanamada bu denge endotelinin artması ve NO'nun azalmasıyla vazospazm yönünde bozulur (51,52).

Nitrik oksit (NO), L-arginin ve oksijenden sentezlenen güçlü bir vazodilatör bileşiktir(53). NO, guanilat siklazı aktive edip cGMP'yi arttırarak vazodilatasyona sebep olur. Deneysel SAK'dan sonra gelişen vazospazm süresince NO salınımının bozulmuş olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir(54). Buna rağmen NO salınımındaki zamansal değişiklikler her zaman vazospazm ile korele değildir. Periarteriyel aralığı infiltre eden enflamatuvar hücreler hem NO'yu yıkabilen serbest radikaller hemde endotelyumdan gevşemeye cevabı inhibe edebilen daraltıcı faktörler salgılar (55).

Serebral arterler sempatik, parasempatik innervasyona sahiptir. Sempatik liflerden noradrenalin salınır, noradrenalin alfa reseptörler ve nöropeptid Y üzerine etki ederek arterlerde kontraksiyona neden olur. Parasempatik liflerden asetilkolin ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salgılanır. Asetilkolin, NO ve cGMP yoluyla vazodilatasyona

neden olurken muskarinik reseptörlerin direkt aktivasyonu yoluyla vazokonstrüksiyona yol açar. VIP, cGMP yoluyla vazodilatasyon yapar.

Serebral vazospazmın etyopatogenezinde hümorale ve hücresele immunolojik reaksiyonlar değişik derecelerde rol oynamaktadır. Bu immunolojik reaksiyonlar, enflamatuar mediyatörler, eiksoidler, immun kompleksler ve sitokinleri kapsar (56). SAK sonrasında subaraknoid aralıkta enflamatuar bir süreç başlar, bölgeye lökositlerin gelmesi için gerekli olan hücre adezyon molekülleri salgılanır (57). Bölgeye lökosit göçünün önlenmesinin vazospazmı azalttığı deneysel modellerde gösterilmiştir (58). Lökositler arterlerin kasılmasına yol açan vazokonstrüktör maddeler salgırlar ve yaptıkları fagositlerin parçalanmasıyla ortaya oksijenden türeyen serbest radikaller çıkar. Lökositler NO ile reaksiyona girebilen serbest radikaller yapar ve doğal vazodilatör mekanizmayı azaltırlar. Açığa çıkan sitokinler endotelin gibi vazokonstrüktör maddelerin sentezini artırır (59).

Selektinler; lökositler, endotel hücreleri ve trombositlerin yüzeyine yerleşmiş üç reseptörlük bir ailedir (60). Selektinler, lökositlerin damar duvarına adhezyonu için gerekli reseptörleri bulundurmaktadır. İntrasellüler adhezyon molekülleri, immunoglobulin üst ailesinin üyeleri de lökosit işlevinde önemlidir. Bunlardan intrasellüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1); Ig benzeri bir moleküldür ve bu da selektinler gibi adhezyonda rol oynar.

Sitokinler, immun cevapta güçlü mediyatör ve regülatördürler. Sitokinlerin bir kısmı, deneysel ve/veya klinik SAK sonrası serebral vazospazm da aktif bulunmuşlardır. Bunlar; TNF-alfa, IL-1a, IL-1Beta, IL-6 ve IL-8 dir (61). Bunlardan, TNF-alfa, IL-1Beta ve IL-6'nın düzeyi, serebral iskemi sonrasında serebral arterlerde artmış olarak bulunmuştur (62).TNF-alfa mononükleer fagositler ve T-hücrelerince üretilir, nötrofilleri ve endotel hücrelerini aktive eder (enflamasyon ve koagülasyon oluşturur). Buna ilave olarak hipotalamusu (ateş oluşturur) ve karaciğeri (akut faz reaktanları oluşturur) stimüle eder ve katabolizma oluşturur. IL-1 mononükleer fagositlerce üretilir; endotelial hücreler (enflamasyon ve koagülasyonu ilerletir) , hipotalamus (ateş oluşturur), ve karaciğer (akut faz reaktanlarının artırır) üzerine etki eder ve katabolizmayı artırırlar.

Subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmda; nuclear factor-kappaB nin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Deneysel olarak baziller arterde subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmın, inflamatuvar yanıtında arterial duvardaki nuclear factor-kappaB nin rolü gösterilmiştir (63).

Lökositler enflamatuvar cevapta kritik önemdedir. Lökositler damarlar üzerine direkt etkilerle veya indirekt olarak enflamatuvar cevabın yayılmasında rol alabilir. Örneğin, nötrofiller kalsiyum akımını ve endotelyal disfonksiyonu uyandıran oksijenin reaktif metabolitlerini üretir. Bundan başka, lökositler güçlü vasküler etkileri olan çeşitli başka maddeleri (lökotrienler ve diğer lipid mediatörler) de salabilir (64).

İmmünglobinler (Ig) ve komplemanların da serebral vazospazma katkıları incelenmiştir. Bazı incelemeler vazospazm süresince damar duvarlarında ve serumda Ig ve kompleman düzeylerinde artış saptamıştır (65,66). Kompleman aktivasyonunun eritrosit lizisini arttırdığı (eritrosit bozunmasını artırarak ve spazmojenik içeriklerini serbestleştirerek vazospazma katkıda bulunur), kompleman azalmasının ise vazospazmı zayıflattığı gösterilmiştir (67,68). Bu veriler SAK'nın serebral vazospazmın gelişiminde rol oynayabilen inflamatuvar bir yanıtla birlikte olduğu görüşünü destekler.

Serebral vazospazm etyolojisinde serbest radikallerin etkisi de deneysel ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonu sırasında superoksit anion radikali ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak hemoglobinin yıkımı sırasında ortaya çıkan demir bileşikleri ile en reaktif radikallerden biri olan hidroksil iyonunun ortaya çıkmasına neden olur. Serbest radikaller doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak lipid peroksidasyon zincirini başlatır(69). Bunun sonucunda da serbest radikaller, vazoaaktif prostoglandinlerin ortaya çıkmasına neden olur. SAK geçirmiş hastaların BOS incelemelerinde saptanan lipidperoksit düzeylerinin vazospazmın şiddetiyle uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2.1: SAK'dan sonra salınan potansiyel spazmojenler ve vazospazmdaki muhtemel rolleri(96)

<p>1-eritrositler ve yıkım ürünleri: oksihemoglobin, demir, hemin, bilirubin, globin zinciri gibi bozunma ürünleri hemoglobin oksidasyonu ile stimüle edilmiş serbest radikal ve reaksiyon ürünleri adenozin nükleotidler diğer sitozolik proteinler eritrosit membranları</p>	<p>vazokonstrüksiyon, NO'nun vazodilatör etkisinin engellenmesi, endotelin salınımında artış, eicosanoid salınımında artış vazokonstrüksiyon vazokonstrüksiyon bilinmiyor lipid peroksidasyonu için lipid sağlar</p>
<p>2-trombosit içerikleri: serotonin adenozin nükleotid</p>	<p>Sak sonrası erken vazokonstrüksiyon Vazokonstrüksiyon</p>
<p>3-lökositler ve enflamatuar mediatörler: lökositler eicosanoidler sitokinler(interferonlar, TNF, büyüme faktörleri)</p>	<p>vazokonstrüksiyon PG'ler ve tromboxanlarla artmış vazokonstrüksiyon, PGI'nın azalmasıyla azalmış vazodilatasyon artmış enflamasyon</p>
<p>4-pıhtılaşma kaskadı ürünleri: fibrin yıkım ürünleri fibrinojen trombin</p>	<p>diğer spazmojenlere bağlı artmış vazokonstrüksiyon bilinmiyor bilinmiyor</p>
<p>5-diğer serum proteinleri</p>	<p>bilinmiyor</p>

Tablo 2.2: SAK sonrası serebrovasküler tonusu değiştiren ve vazospazma katkıda bulunan vazoaktif mediatörler(96)

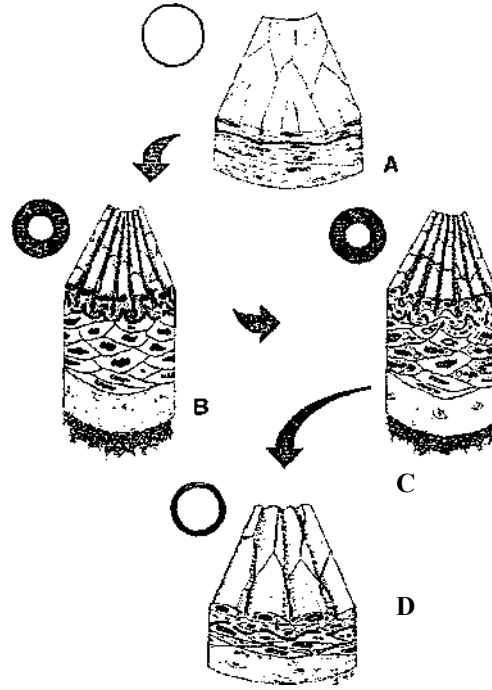
mediatörler	etki
<p>aminler</p> <p>norepinefrin</p> <p>serotonin</p> <p>histamin</p> <p>dopamin</p> <p>asetilkolin</p>	<p>perivasküler sempatik sinirler sak sonrasında dejenere olmaktadır</p> <p>beyin sapı nükleuslarında intrinsek damarları inerve eder,büyük arterlerde vk yapar</p> <p>H1 reseptörleriyle proksimal serebral arterde daralmaya sebep olur</p> <p>serebral kan akımını artırır</p> <p>endotel relaksasyonuna neden olur</p>
<p>lipidler</p> <p>eicosanoidler</p> <p>lökotrienler</p> <p>platelet aktive edici faktör</p>	<p>PGI, cAMP'yi arttırarak vd, TXA ve PGF vk, PGE vd yapar</p> <p>büyük damarlarda güçlü vazokonstrüktör etki</p> <p>bilinen direkt etkisi yok</p>
<p>peptidler</p> <p>sempatik</p> <p>diğer vazokonstrüktörler</p> <p>parasempatik</p> <p>trigeminal sensory</p> <p>diğer vazodilatörler</p>	<p>nöropeptid Y vazokonstrüksiyon yapar</p> <p>anjiotensin 2 endotelden TxA salgılanmasına sebep olur, vazopressin direkt vk etkili</p> <p>vazoaktif intestinal peptid, peptid cAMP'yi arttırarak vazodilatasyon yapar</p> <p>kalsitonin gen-related peptid vazodilatasyon, Substans P vazodilatasyon yapar</p> <p>adrenomedüllin vazodilatasyon yapar</p>
<p>pürin nükleotidler</p> <p>adenozin</p> <p>ADP ve ATP</p>	<p>reseptör aracılıklı c AMP artışıyla vd endotel bağımlı mekanizmalarla vazodilatasyon, düz kasa direkt etkiyle vazokonstrüksiyon</p>
<p>gazlar</p> <p>nitrik oksit</p> <p>karbonmonoksit</p>	<p>guanilat siklazı aktive ederek vazodilatasyon</p> <p>vazodilatör etki</p>

2.4 Morfoloji

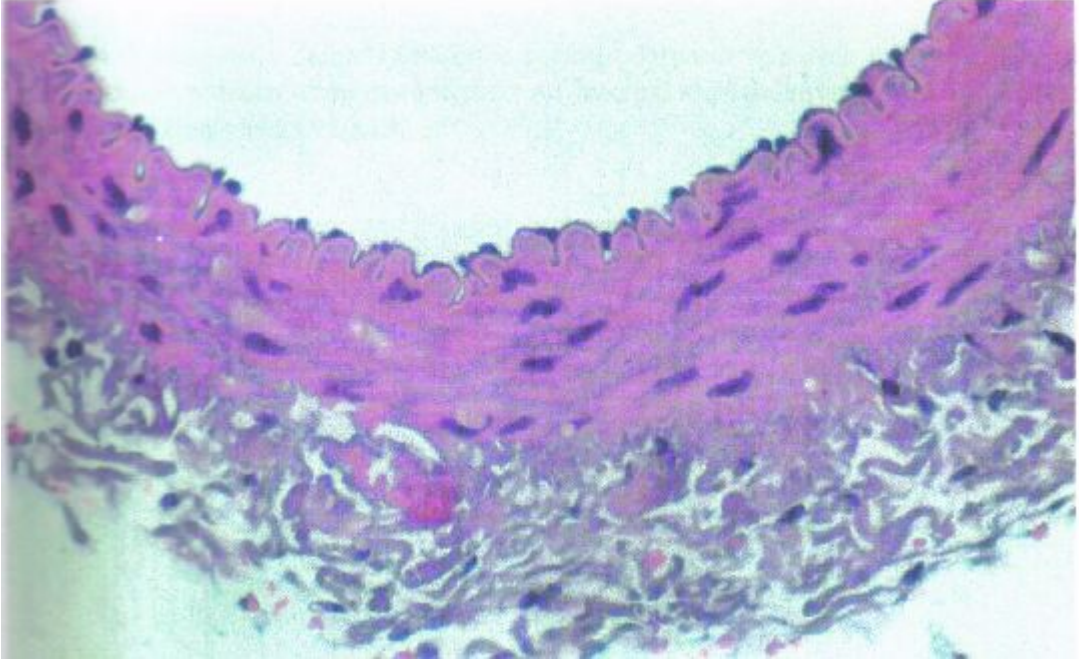
SAK'dan birkaç gün sonra başlayan vazospazm, başlıca beyin ventral yüzeyinde subaraknoid sisternlerde seyreden büyük arterleri etkiler ve şiddeti rüptürden yaklaşık 1 hafta ila 10 gün sonra pik yapar (70).

SAK'dan 3 ila 14 gün sonra serebral arter morfolojisi endotel hücre morfolojisindeki şu değişikliklerle karakterizedir (Şekil 4-5): İnternal elastik lamina'da kalınlaşma ve kıvrımlaşma, düz kas hücrelerinde vakuoller (bazen aşık myonekrozla birlikte), intima içersine göç eden myointimal hücrelerin proliferasyonu ve periadventisyal enflamasyon. Işık mikroskopi altında lümen çapındaki azalma, damar duvar kalınlığında artma, elastik laminada kalınlaşma ve kıvrımlaşmalar görülür (71,72,73). Subaraknoid kanamaya komşu adventisyada belirgin enflamatuvar yanıt mevcuttur(96).

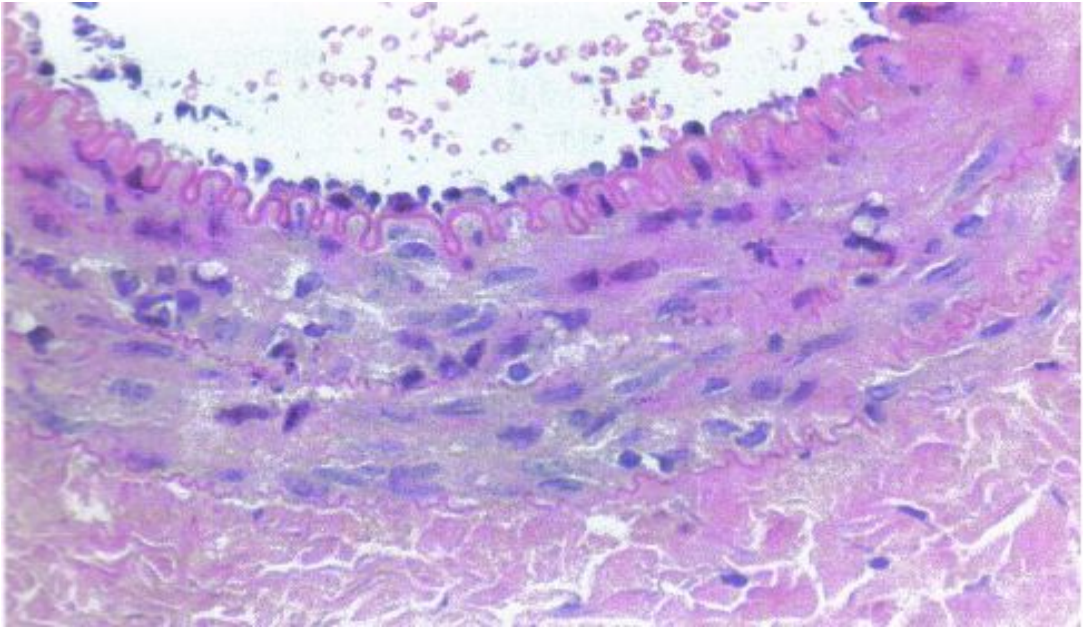
SAK sonrası 2 hafta ila 6 ayda subintimal proliferasyonda regresyon, luminal çapta artma ve her üç damar tabakasında kollajen depozitleri görülür (74,75).



Şekil-2.3 : vazospazmı arteriyel duvar değişiklikleri. (A) Normal serebral arter duvarı.(B) Subaraknoid kanamadan sonra arter kan pıhtısıyla kaplanmış ve bu da vazokonstriksiyon yapar. İnternal elastik lamına ve intimada düzensizlikler ve medial kalınlaşma görülür. (C) Konstriksiyonun devam etmesi ultrastrüktürel hasar ile birlikte arter duvarında fonksiyonel bozukluklara yol açar: endotelyal vakuolizasyon, tight junctionların kaybı elastik laminanın bozulması ve medial myonekroz (D) Birkaç hafta içinde çoğu damar normal lümen çapına döner ve uzun bir süre ultrastrüktürel morfolojik anormallikler devam eder.



Şekil-2.4: vazospastik damar lümeni (endotel hücrelerinde distorsiyon,media tabakasında kollojen doku proliferasyonu, düz kasta myonekroz ve vakualizasyon)(96)



Şekil 2.5: Vazospastik damarda internal elastik laminada kalınlaşma, kıvrımlaşma(96)

2.5 Kardiyotonik İlaçlar Ve Digoksin:

Konjestif kalp yetmezliği; kalbin dokulara ihtiyaçları olan oksijen ve diğer maddeleri yeteri derecede taşıyacak miktarda kan pompalayamaması durumudur. Sonuçta dokularda kan miktarının azalması yanında, akciğer ve sistemik dolaşımda konjesyon oluşur.

Kalp yetmezliği gelişirken doku hipoksisine bağlı olarak kompensasyon mekanizmaları aktive olur. Sempatoadrenal etkinlik artar. Buna bağlı olarak taşikardi ve damarlarda yaygın vazokonstriksiyon gelişir. Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi aktive olur ve buna bağlı olarak hipervolemi gelişir.

Kalp glikozitleri (=kardiyotonik ilaçlar, =dijitaller), konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi için kullanılan temel ilaçlardandır. Tıpta kullanılan kalp glikozitleri genellikle *Digitalis purpurea* (erguvani yüksük otu) ve *Digitalis lanata* (beyaz yüksük otu) adlı iki digital türünün yapraklarından elde edilir. *Digitalis purpurea*'dan elde edilen aktif glikozit dijitoksin, *Digitalis lanata*'dan elde edilen ise digoksindir (76).

Kalp glikozitlerinin molekülleri iki farklı kısımdan oluşur:

- a) Aglikon (genin) : Steroid (siklopentanoperhidrofenantren) halka sistemi ile ona C-17' de bağlı bir lakton halkasından ibarettir.
- b) Karbonhidrat kısmı: Aglikona C-3' te eter bağıyla bağlı şeker moleküllerinden ibarettir.

Günümüzde kalp glikoziti olarak digoksin ve daha küçük oranda olmak üzere dijitoksin kullanılır. Türkiye' de halen sadece digoksin pazarlanmaktadır.

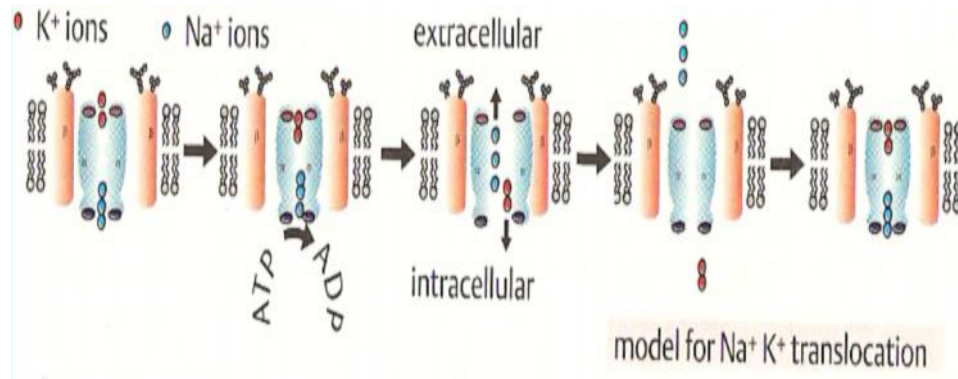
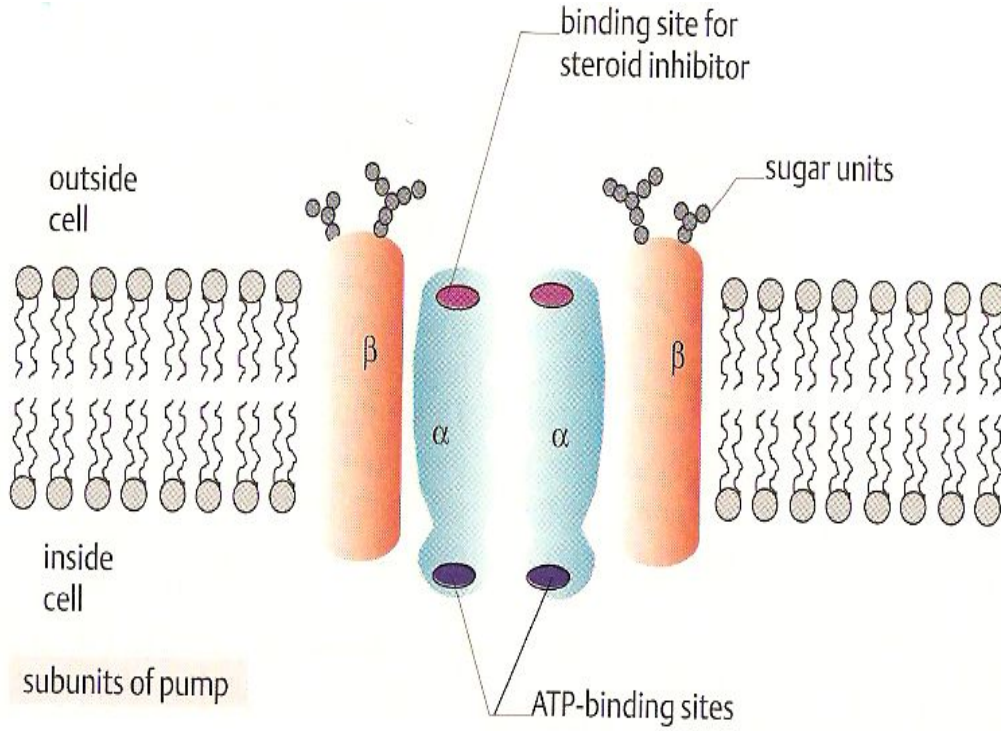
Dijitoksin, lipofilik bir ilaçtır. Gastrointestinal kanaldan tama yakın derecede absorbe edilir ve karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir. Yarılanma ömrü çok uzundur (7 gün). Digoksin daha az lipofiliktir, gastrointestinal kanaldan % 60-80 absorbe edilir ve biyoyararlanımı daha iyidir. Böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılır, yarılanma ömrü 30 saat kadardır. Böbrek yetmezliğinde digoksin dozunun yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde düşürülmesi gerekir. Oral, intravenöz, intramusküler yolla uygulanabilir (76).

Barsak epitel hücrelerindeki P-glikoprotein kardiyak glikozitlerin absorpsiyonunu kısmen engeller. Kinidin, siklosporin, makrolid antibiyotikler ve azol antifungal ilaçlar bu proteini inhibe ederek, glikozitlerin kandaki konsantrasyonunu yükseltirler ve etkinliğini arttırırlar. P-glikoprotein, digoksinin hepatik metabolizmasında rol oynayan CYP3A4

enzimini de inhibe etmektedir. Barsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar digoksini absorbe edilmeden önce kısmen hidroliz ederek etkisizleştirirler; geniş spektrumlu antimikrobik ilaçlar, mikroflorayı azattıklarından, digoksinin absorpsiyonunu arttırlar ve digoksinin toksisitesini arttırlar. Adsorban etkili antiasitler, metoklopramid, kolestramin, sulfasalazin ve neomisin gibi ilaçlar ve fazla selülozlu bitkisel besinler ağız yoluyla alınan digoksinin absorpsiyonunu azaltırlar (76).

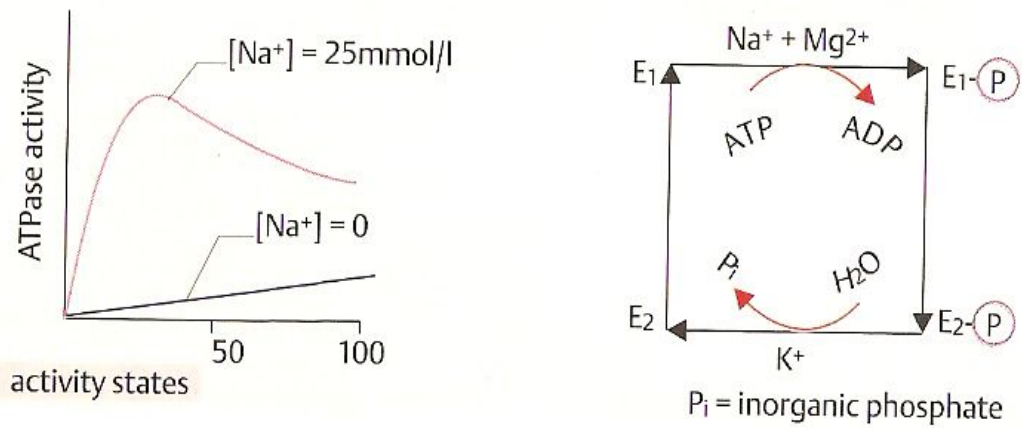
Absorbe edilen kalp glikozitleri plazmada albümine değişik oranda bağlanmış olarak bulunurlar. Fazla liposubl olan digitoksin plazma albuminine en fazla (% 90 oranında) bağlanan glikozittir. Digoksinde bu oran %27'dir. Digoksin ve diğer kalp glikozitleri kalp ve çizgili kas dokusunda toplanıp burada birikirler. Myokarddaki digoksin konsantrasyonu plazmadakinin 20–100 katıdır. Çizgili kasın kitesinin büyüklüğü nedeniyle glikozitlerin büyük bir kısmı vücutta bu dokuda toplanırlar. Digoksin, karaciğer, böbrekler, ve beyinde de önemli oranda tutulur. Bu ilaç plesentadan fetusa geçer. Meme bezlerinden süte de dağılır (76).

Glikozidlerin etkilerinin hücresel temeli, Na^+ K^+ -ATPaz pompasını (3 Na^+ hücre dışına atarken, 2 K^+ 'yı hücre içine sokar) inhibe ederek hücre içi Na^+ düzeyini yükseltmeleri ve buna sekonder olarak hücre içinde Na^+ - Ca^{++} değiş tokuşunu stimüle ederek, hücre içi serbest Ca^{++} düzeyini arttırmalarıdır. Na^+ K^+ ATPaz pompası α ve β olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. α subunitesi, hücrenin sitoplazmik yüzündeki ATPaz aktivitesinden sorumludur ve pompa aktive olduğu zaman Na^+ 'nın extrasellüler mesafeye, K^+ 'nın intrasellüler mesafeye transportunu sağlar. β subunit ise, hücrenin dış yüzeyinde bulunur, üzerinde şeker unitesi bulunmaktadır ve iyon transportunda yol oynamamaktır (Şekil2.6).



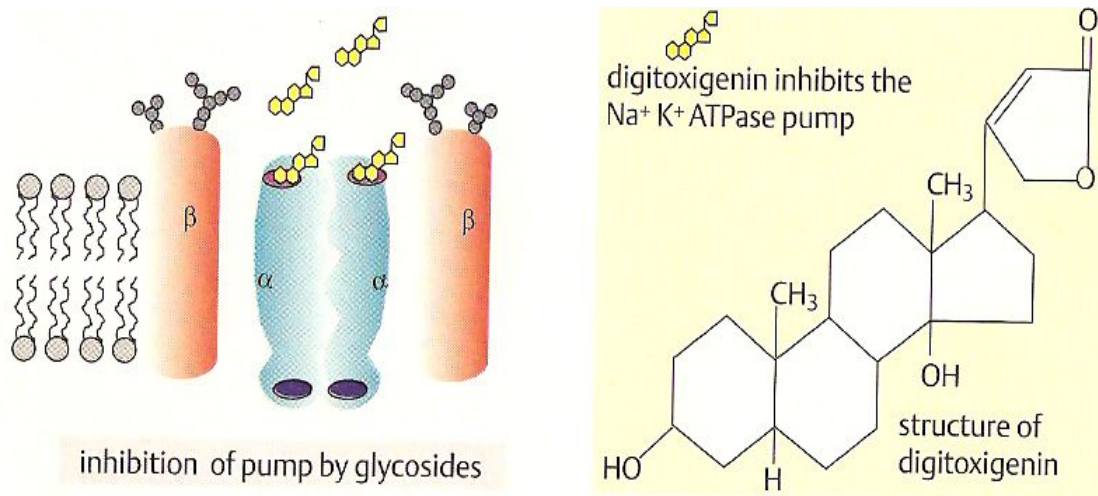
Şekil 2.6: Na⁺ K⁺ ATPaz pompası(77)

Na⁺ K⁺ ATP az pompası enerjisini ATP'nin ADP'ye hücrenin sitoplazmik yüzeyinde, ATP az enzimiyle hidrolize olmasıyla sağlar. ATP az enzimi, bu olayda sodyum ve magnezyumu fosforile ederken, potasyumu defosforile etmektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 : ATPaz enzim aktivitesi (77)

Kardiak glikozitler, $Na^+ K^+$ ATPaz pompasını hücrenin sitoplazmik yüzeyindeki ATP fosforilasyonu engelleyerek yaparlar. Digoksin ise spesifik olarak $Na^+ K^+$ ATPaz pompasının extrasellüler yüzeydeki α subunitine bağlanır ve pompanın aktivitesini bloke eder (Şekil 2.8).



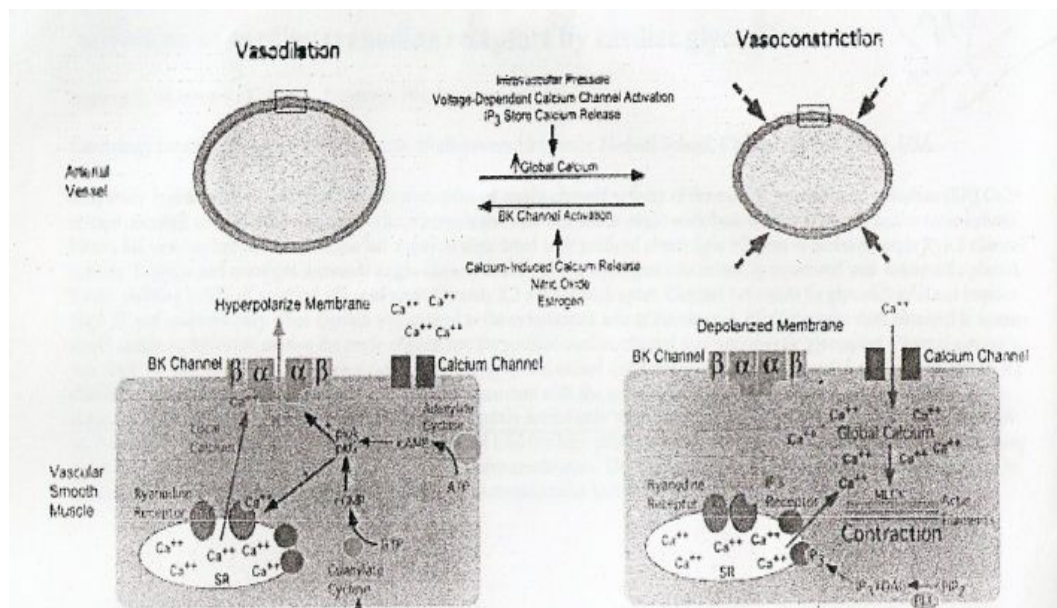
Şekil 2.8: Digitalerin etki mekanizması (77)

Digitaler kalp üzerinde vagal (parasempatik) tonusu artırırlar ve kalp hızını yavaşlatırlar. Bu etkileri vagal afferent sinir liflerindeki $Na^+ K^+$ ATPaz inhibisyonu sonucu santral sinir sisteminden çıkan sempatik deşarjı azaltmalarıyla açıklanır. Doku hipoksisine bağlı refleks sempatoadrenal stimülasyonu ortadan kaldırırlar, böylece yükselmiş olan kalp atım hızını düşürürler ve vazodilatasyon yaparlar (76).

Kalp glikozitleri kalp debisini arttırarak doku perfüzyonunu düzenlerler, renal kan akımı azalmasını düzeltirler. Bu etkilerini böbrek tübüllerindeki Na^+ K^+ ATPaz inhibisyonu ile distal tübüllerde sodyum atılımını arttırarak ve böbrekten renin salınımını azaltarak yaparlar. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi üzerindeki stimülasyonu kaldırır, böylece ödemi çözerler ve diüretik etki yaparlar. Renin; anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye çeviren enzimdir. Anjiotensin 2 güçlü bir vazokonstrüktördür ve vasküler rezistansta aşırı artmaya neden olur. Anjiotensin ayrıca sempatik sinir sistemini stimüle ederek, plazma katekolamin düzeylerini arttırır. Glikozitler böylece renin-anjiotensin-aldosteron kaskatını bozarak vazodilatasyon yaparlar (76).

Digittaller sempatik aktivasyonu bloke edip parasempatik aktivasyonu arttırırlar. Bunu 4 ayrı yolla yaparlar: a) Baroreseptörleri etkileyerek onların duyarlılığını yükseltirler ve baroreseptörlerden kalkan aferent sinirlerde deşarj frekansını arttırırlar. b) Beyin sapındaki vagus çekirdeklerini ve vagusun duyuşal gangliyonu olan gangliyon nodosumu uyarırlar. c) Sinoatriyal düğümün parasempatik sinir uçlarından salıverilen nörotransmitter olan asetilkoline duyarlılığını arttırırlar. d) Otonomik gangiyonlarda impuls aşırımını potansiyelize ederler (77).

Oubain ve digoksinle normal ratlarda yapılan çalışmalarda her iki glikozitle farklı sonuçlar alınmıştır. Digoksin kullanılan ratlarda 6 hafta sonunda sistolik tansiyon artmamışken oubain kullananlarda 6 hafta sonunda sistolik basınçta anlamlı artış saptanmıştır (78).



Şekil 2.9: Ryanodin reseptörleri etki mekanizması

Ryanodin reseptörleri, kardiyak glikozitlerin hücre içi etkilerini düzenleyen sarkoplazmik retikulumda yerleşmiş moleküllerdir. Digital kullanımı sonrasında artmış olan hücre içi kalsiyum ryanodin reseptörlerini aktive eder, feed back mekanizma ile hücre digitallerin etkisine duyarsızlaşır. Ryanadine reseptörlerinin etkisi Na^+ K^+ ATPaz pompasından bağımsızdır (79,80).(şekil 2.9).

Yapılan çalışmalar kardiyak glikozitlerin iskemide rolü olan doku faktörünü regüle ederek membran stabilizasyonunu sağladığını göstermiştir. İskemik strokdaki, kortikal nöronların kurtarılmasında, nöroprotektif etki göstermektedirler (81).

Kardiyotonik steroidler memelilerde endojen olarak olarak üretilmektedir ve hipertansiyon, tuz metabolizması ve düz kas hücrelerinde proliferasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (82).

Son beş yıl içerisinde yapılan çalışmalarda kardiyak glikozitlerin kanser hücrelerindeki çoğalmayı kontrol altına aldığı, fakat normal hücrelerde proliferasyonu engellemediği saptanmıştır. Bu özelliği göz önünde bulundurularak önümüzdeki yıllarda kanser kemoterapisinde önemli yeri olabileceği bildirilmektedir (83).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 60/2008 kayıt numaralı ve 60-1 karar numaralı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurul kararı alınarak yapılmıştır.

Bu çalışmada toplam 129 adet erişkin, her biri 250-350 gram ağırlığında, Spraque-Dawley cinsi rat kullanıldı, 64 adeti değerlendirmeye alındı. (İntroperatif-postoperatif ölüm, enfeksiyon, dekapitasyon sırasında baziler arter kopması gibi nedenlerle bir kısmı çalışmadan çıkartılmıştır). Ratlar Eskişehir Osmangazi Üniversitesi TİCAM hayvan laboratuvarından temin edildi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama Yönergesine sadık kalındı. Sıçanlar oda ısısında tutuldu ve yemek-içmekte serbest bırakıldı. Subaraknoid kanama uygulanan ratlar, daha önce tanımlanmış 'double-hemorrhage model' gereği, 48 saat sonra ikinci kanamaya maruz bırakıldı (84).

Sıçanlar 5 gruba ayrıldı (normal, serum fizyolojik uygulanan, subaraknoid kanama oluşturulan, subaraknoid kanama oluşturulup digoksin uygulanan, sadece digoksin uygulanan) ve normal grup haricindeki diğer gruplar 3. ve 7. günler olmak üzere ikiye ayrıldı:

1. grup (kontrol grubu, n:7) : Herhangi bir müdahale yapılmadı. Perfüzyon-fiksasyon yöntemiyle dekapite edildi, baziler arter duvar kalınlığı ve lümen alanı ölçüldü.

2. grup (serum fizyolojik grubu, n:6 3.gün, n:6 7.gün) : Subaraknoid kanama oluşturulmaksızın sisterna magnaya serum fizyolojik verildi. 3. ve 7.gün perfüzyon-fiksasyon yöntemiyle dekapite edildi, baziler arter duvar kalınlığı ve lümen alanı ölçüldü.

3. grup (subaraknoid kanama grubu, n:7 3.gün, n:7 7.gün) : Sisterna magnaya, 48 saat arayla, iki defa otolog kan verildi. 3. ve 7. gün Perfüzyon-fiksasyon yöntemiyle dekapite edildi, baziler arter duvar kalınlığı ve lümen alanı ölçüldü.

4. grup (subaraknod kanama + ilaç grubu, n:6 3.gün, n:9 7.gün) : Sisterna magnaya, 48 saat arayla, iki defa otolog kan verildi. Daha sonra digoksin intraperitoneal yolla uygulandı. 3. ve 7. gün perfüzyon-fiksasyon yöntemiyle dekapite edildi, baziler arter duvar kalınlığı ve lümen alanı ölçüldü.

5. grup (ilaç grubu, n:8 3.gün, n:8 7.gün) : Subaraknoid kanama oluşturulmaksızın intraperitoneal yolla digoksin uygulandı. 3. ve 7. gün perfüzyon-fiksasyon yöntemiyle dekapite edildi, baziler arter duvar kalınlığı ve lümen alanı ölçüldü.

Tüm gruplarda anestezi 5 mg/kg xylazin ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid ile sağlandı. Anestezik ajanlar intramusküler olarak uygulandı. Sıçanlar, 3. günde erken vazospazm olasılığı düşünülerek ve 7. günde geç vazospazm olasılığı düşünülerek dekapite edildi. Anestezi sonrası bütün denekler spontan solunuma bırakıldı.

1. grup = Kontrol grubuna, uygulanan anestezinin ardından, torakotomi yapılarak kalbin sağ airuculası kesildi ve sol ventrikülden aorta içine girilerek 100 ml serum fizyolojik ardından da 200 ml %4 formaldehit infüzyonu yapılarak perfüzyon-fiksasyon sağlandı. Daha sonra sıçanlara, oksipital kemikten başlayarak kraniektomi yapıldı ve beyin dokusu çıkartılarak formaldehit içerisine kondu.

2. grup = Serum fizyolojik grubuna, uygulanan anestezinin ardından, ratlar başları fleksiyona gelecek şekilde yüzüstü yatırıldı. Oksipitoservikal bölgeleri traşlanıp povidon iyot ile bölge temizliği sağlandı. Vertikal, subokspital cilt insizyonu ile cilt, cilt altı dokular geçildi, kaslar ayrılarak atlanto-oksipital membrana ulaşıldı. Steril insülin iğnesiyle atlanto-oksipital membrandan girildi. Hafif negatif basınç uygulandı ve BOS geldiği görüldü. Daha sonra insülin enjektörü içinden 0,5 ml serum fizyolojik sisterna magnaya verildi. Anatomik katlar usulüne uygun kapatıldı ve sıçanlar yaklaşık 15 dakika boyunca tredelenburg pozisyonunda yatırıldı. İşlemin 3. gününde 6 adet sıçana, 7. gününde 6 adet sıçana perfüzyon-fiksasyon yöntemi uygulandı ve beyin dokuları çıkartılarak formol içerisine kondu.

3. grup = Subaraknoid kanama grubuna, uygulanan anestezinin ardından, ratlar başları fleksiyona gelecek şekilde yüzüstü yatırıldı. Oksipitoservikal bölgeleri traşlanıp povidon iyot ile bölge temizliği sağlandı. Vertikal, subokspital cilt insizyonu ile cilt, cilt altı dokular geçildi, kaslar ayrılarak atlanto-oksipital membrana ulaşıldı. Steril insülin iğnesiyle atlanto-oksipital membrandan girildi, hafif negatif basınç uygulanarak bos geldiği görüldü. Daha sonra insülin iğnesi içinden 0.5 ml otolog kuyruk kanı sisterna magnaya yavaş bir şekilde enjekte edildi. Anatomik katlar usulüne uygun kapatıldı ve sıçanlar yaklaşık 15 dakika boyunca tredelenburg pozisyonunda yatırıldı. 48 saat takip edilen ratlara, aynı yöntemle 0.5 ml otolog kuyruk kanı yavaş bir şekilde enjekte edilerek ikinci kere kanama sağlanmış oldu. İşlemin 3. gününde 7 adet sıçana, 7. gününde 7 adet sıçana perfüzyon-fiksasyon yöntemi uygulandı ve beyin dokuları çıkartılarak formol içerisine kondu.

4. grup = Subaraknoid kanama + ilaç grubuna, uygulanan anestezinin ardından, ratlar başları fleksiyona gelecek şekilde yüzüstü yatırıldı. Oksipitoservikal bölgeleri tıraşlanıp povidon iyot ile bölge temizliği sağlandı. Vertikal, suboksipital cilt insizyonu ile cilt, cilt altı dokular geçildi, kaslar ayrılarak atlanto-oksipital membrana ulaşıldı. Steril insülin enjektörüyle atlanto-oksipital membrandan girildi, hafif negatif basınç uygulanarak BOS geldiği görüldü. Daha sonra insülin iğnesi içinden 0.5 ml otolog kuyruk kanı sisterna magnaya yavaş bir şekilde enjekte edildi. Anatomik katlar usulüne uygun kapatıldı ve sıçanlar yaklaşık 15 dakika boyunca tredelenburg pozisyonunda yatırıldı. 48 saat takip edilen ratlara, aynı yöntemle 0.5 ml otolog kuyruk kanı yavaş bir şekilde enjekte edilerek ikinci kere kanama sağlanmış oldu. Bu işlemden sonra ratlara intraperitoneal yolla, her gün, 0,5 mg/kg dozda digoksin uygulandı. İşlemin 3. gününde 6 adet sıçan, 7. gününde 9 adet sıçan perfüzyon-fiksasyon yöntemi ile dekapite edilerek, beyin dokuları çıkartıldı ve formol içerisine kondu.

5. grup = ilaç grubuna, 8 adet sıçana 3 gün yine 8 adet sıçana 7 gün boyunca intraperitoneal yolla 0,5 mg/kg dozda digoksin uygulandı. 3.gün ve 7. gün sonunda perfüzyon-fiksasyon yöntemi ile dekapite edildi, beyin dokuları çıkartıldı ve formol içerisine kondu.

Alınan dokuların histolojik incelemesi Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji laboratuvarında yapılmıştır. Beyin dokuları, baziler arter lokalizasyonu göz önünde bulundurularak mezensefalon ve pons kısımları merkezde olacak şekilde küçültüldü. Daha sonra 3 saat boyunca çeşme altında soğuk suda yıkandı. Ardından sırasıyla 70 derece alkolde 1 gece, 80 derece alkolde 1 saat, 90 derece alkolde 1 saat, 96 derece alkolde 1 saat, 96 derece alkolde yarım saat, 100 derece alkolde 45 dakika, ksilol'de 30 dakika (iki defa), parafinde 1 saat ve tekrar parafinde 2 saat (iki defa) bekletilerek dokular blok haline getirilmiş oldu. Bloklara, mikrotomda 15 ve 30 mikron trim yapıldı. Sonra 5 mikronluk kesitler alındı. Her bloktan ikişer lam, 4'er kesit alındı. Bu kesitlerin 60 derecede etüvde parafini eritildi. Boyama işlemi için ksilol'de 5 dakika (3 kez) bekletildi. Daha sonra 96 derece alkolde 3 dakika (2 kere), 90 derece alkolde 3 dakika, 80 derece alkolde 3 dakika, 70 derece alkolde 3 dakika ve distile suda 5 dakika bekletildi. Ardından 1 dakika hematoxylin ile boyandı, lamlar çeşme suyunda yıkandı ve 5 dakika süreyle eozin ile boyandı. Yine 70 derece alkolde 2 dakika, 80 derece alkolde 2 dakika, 90 derece alkolde 2 dakika, 96 derece alkolde 2 dakika (2 defa),

ksilode 30 dakika (2 defa) bekletildi (eozinin akmaması için bu süre kısa tutuldu). Ardından lamalar entellam ile kapatıldı. 30 derecede kurutuldu ve boyama işlemine son verildi.

Kesitlere ait görüntüler digital görüntüleme sistemiyle, Dp controller programı kullanılarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Olympus marka mikroskop ile 4 lük, 10 luk ve 100'lük büyütme alarak, internal elastik laminada kıvrımlaşma, fragmantaston, düz kasta nekroz, endotel hücrelerinde distorsiyon ve vakuolizasyon olup olmadığı değerlendirildi. Osiris sürüm 4.18 bilgisayar programı kullanılarak damar lümen alanı ve damar duvar kalınlığı hesaplandı. Damar duvar kalınlığı hesaplanırken objektif olunabilmesi için 4 ayrı, birbirine paralel noktadan ölçüldü ve bunların ortalaması alındı.

Ayrıca, ratların nabızı ve tansiyonu kuyruklarından, MAY BPHR 9610-PC Tail-Cuff Indirect Blood Pressure Recorder tansiyon ve nabız ölçme cihazı kullanılarak ölçüldü ve kaydedildi.

İstatistiksel çalışmada gruplardan elde edilen verilere, Varyans analizi testi, Post-hoc testi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. P anlamlılık değeri 0,05 olarak kabul edildi.($P < 0,01$ **, $P < 0,001$ *** olarak değerlendirildi)

BULGULAR

Tüm gruplara ait damar duvar kalınlığı ve damar lümen alanı ölçümleri tablo 4.1-9'da gösterilmiştir. Gruplardan elde edilen verilere, Varyans analizi testi, Post-hoc testi ve Tukey çoklu karşılaştırma testi uygulandı. P anlamlılık değeri 0,05 olarak kabul edildi. (P< 0,01 **, P < 0,001 *** olarak değerlendirildi)

Tablo 4.1 : Normal grup

NORMAL GRUP n:7	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,31	20,2
Rat 2	0,44	32,6
Rat 3	0,26	23,7
Rat 4	0,32	30,5
Rat 5	0,40	30,3
Rat 6	0,26	24,5
Rat 7	0,34	23,1
Ortalama	0,33	26,41
Standart sapma	± 0,06	± 4,32

Tablo 4.2 : Serum fizyolojik grubu 3. gün

SERUM FİZYOLOJİK GRUBU 3.GÜN n:6	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,27	22,2
Rat 2	0,16	33,9
Rat 3	0,28	22,0
Rat 4	0,13	18,4
Rat 5	0,32	28,9
Rat 6	0,09	32,8
Ortalama	0,21	26,37
Standart sapma	± 0,09	± 5,84

Tablo 4.3 : Serum fizyolojik grubu 7. gün

SERUM FİZYOLOJİK GRUBU GÜN n:6	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,34	25,3
Rat 2	0,27	20,5
Rat 3	0,21	35,8
Rat 4	0,31	28,7
Rat 5	0,35	33,2
Rat 6	0,25	19,7
Ortalama	0,29	27,20
Standart sapma	± 0,05	± 6,02

Tablo 4.4 : Subaraknoid kanama grubu 3. gün

SUBARAKNOİD KANAMA GRUBU GÜN n: 7	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,02	44,2
Rat 2	0,10	42,6
Rat 3	0,21	37,1
Rat 4	0,06	22,2
Rat 5	0,12	63,1
Rat 6	0,36	46,0
Rat 7	0,09	42,5
Ortalama	0,21	42,53
Standart sapma	± 0,09	± 11,22

Tablo 4.5 : Subaraknoid kanama grubu 7. gün

SUBARAKNOİD KANAMA GRUBU GÜN n: 7	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,25	52,6
Rat 2	0,69	48,7
Rat 3	0,21	46,8
Rat 4	0,16	68,4
Rat 5	0,05	57,1
Rat 6	0,24	77,4
Rat 7	0,34	35,4
Ortalama	0,28	55,2
Standart sapma	± 0,19	± 13,00

Tablo 4.6 : Subaraknoid kanama + digoksin grubu 3. gün

SUBARAKNOİD KANAMA + DİGOKSİN GRUBU 3. GÜN n: 6	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,32	23,7
Rat 2	0,35	24,1
Rat 3	0,65	24,9
Rat 4	0,27	16,3
Rat 5	0,40	26,2
Rat 6	0,32	18,6
Ortalama	0,39	22,3
Standart sapma	± 0,13	± 3,6

Tablo 4.7: Subaraknoid kanama + digoksin grubu 7. gün

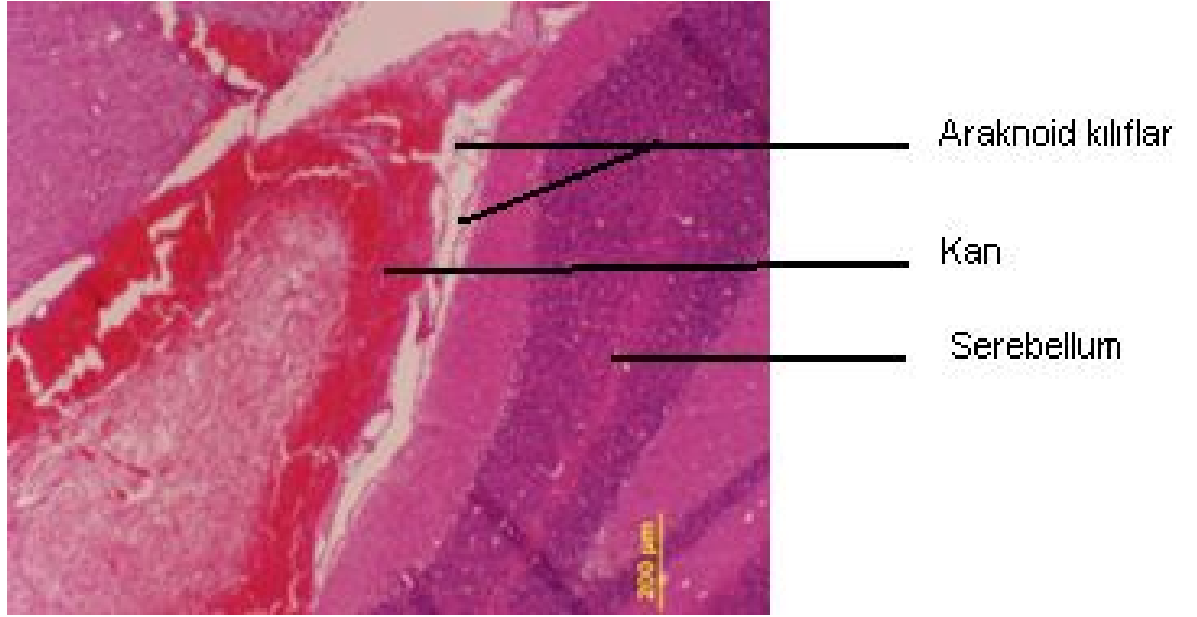
SUBARAKNOİD KANAMA + DİGOKSİN GRUBU 7. GÜN n: 9	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,19	28,6
Rat 2	0,47	25,6
Rat 3	0,45	23,7
Rat 4	0,33	21,0
Rat 5	0,35	19,9
Rat 6	0,23	26,0
Rat 7	0,29	20,8
Rat 8	0,29	20,8
Rat 9	0,25	20,5
Ortalama	0,32	23,0
Standart sapma	± 0,09	± 2,9

Tablo 4.8 : Digoksin grubu 3. gün

DİGOKSİN GRUBU 3. GÜN n: 8	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,42	16,0
Rat 2	0,24	24,0
Rat 3	0,42	19,5
Rat 4	0,31	19,2
Rat 5	0,50	21,8
Rat 6	0,30	21,4
Rat 7	0,33	22,5
Rat 8	0,38	25,3
Ortalama	0,36	21,21
Standart sapma	± 0,08	± 2,75

Tablo 4.9: Digoksin grubu 7. gün

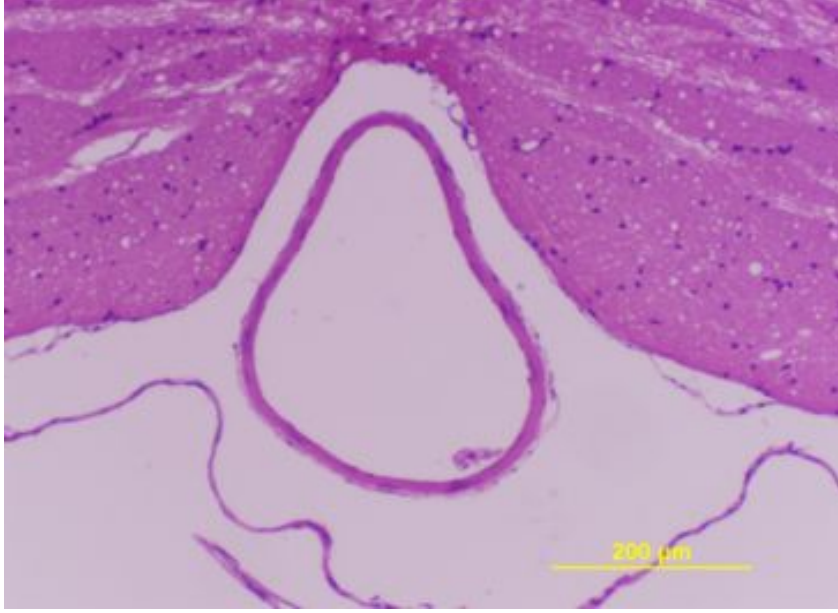
DİGOKSİN GRUBU 7. GÜN n: 8	DAMAR LÜMEN ALANI mm ²	DAMAR DUVAR KALINLIĞI µm
Rat 1	0,30	21,5
Rat 2	0,40	22,4
Rat 3	0,38	25,6
Rat 4	0,35	20,5
Rat 5	0,28	22,7
Rat 6	0,38	29,9
Rat 7	0,31	21,1
Rat 8	0,27	22,1
Ortalama	0,33	23,23
Standart sapma	± 0,05	± 2,90



Şekil 4.1: Subaraknoid kanama oluşturulan ratlarda beyin dokusu, pons lokalizasyonundan geçen kesit. Araknoid kılıflar arasına enjekte edilen kanın görüntüsü. Görünüm sisterna magnaya aittir (Hematoxylin-eozin boyama-100'lük büyütme-bar 200 µm)



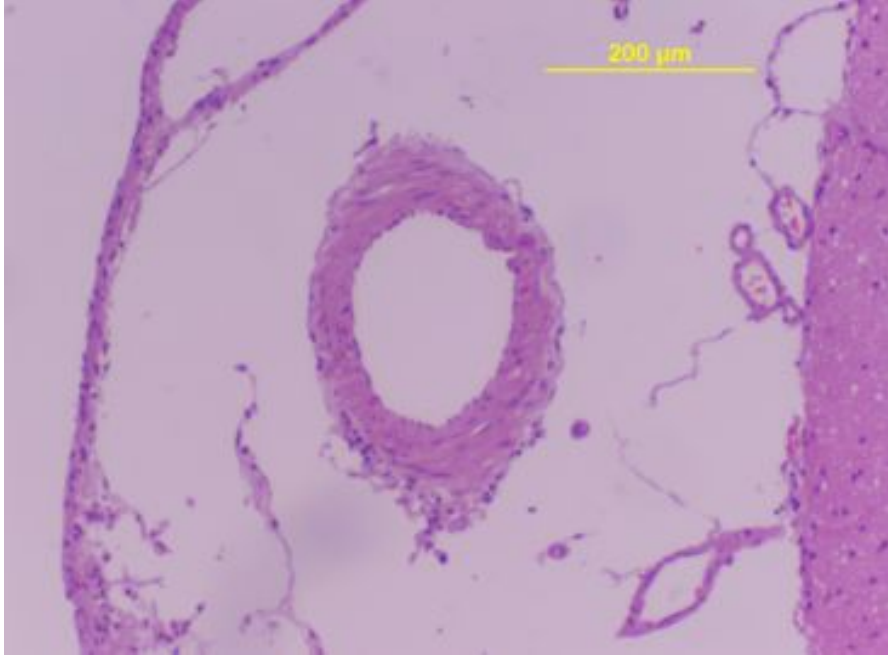
Şekil 4.2: Normal grup, baziler arter görüntüsü (Hematoxylin-eozin boyama-10'lük büyütme-bar 200 µm)



Şekil 4.3: Serum fizyolojik grubu, baziler arter görüntüsü
(Hematoxylin-eozin boyama-10'lük büyütme-bar 200 µm)



Şekil 4.4: Digoksin grubu, baziler arter görüntüsü
(Hematoxylin-eozin boyama-10'lük büyütme-bar 200 µm)



Şekil 4.5: Subaraknoid kanama grubu, baziler arter görüntüsü,

(Belirgin vazospazm izleniyor; kalınlaşmış musküler tabaka ve adventisya, endotelyal yüzeyde kıvrımlar, musküler tabakada vakualizasyon)

(Hematoxylin-eozin boyama-10'lük büyütme-bar 200 μm)

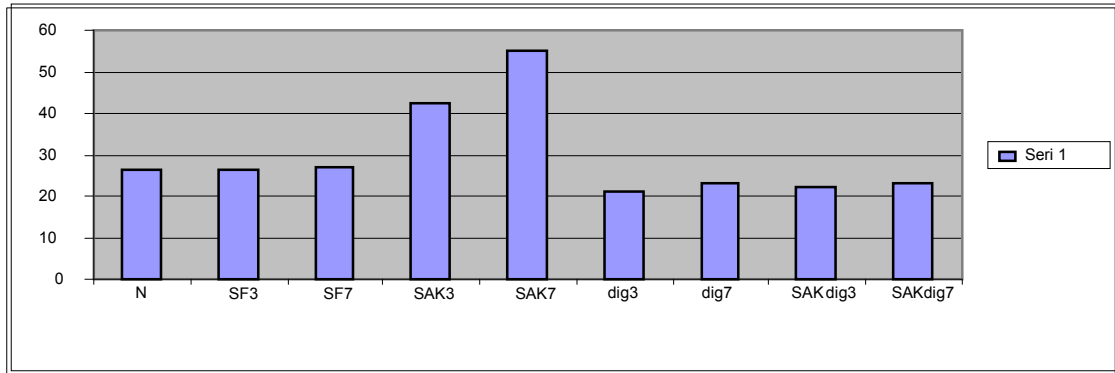


Şekil 4.6: Subaraknoid kanama + digoksin grubu, baziler arter görüntüsü

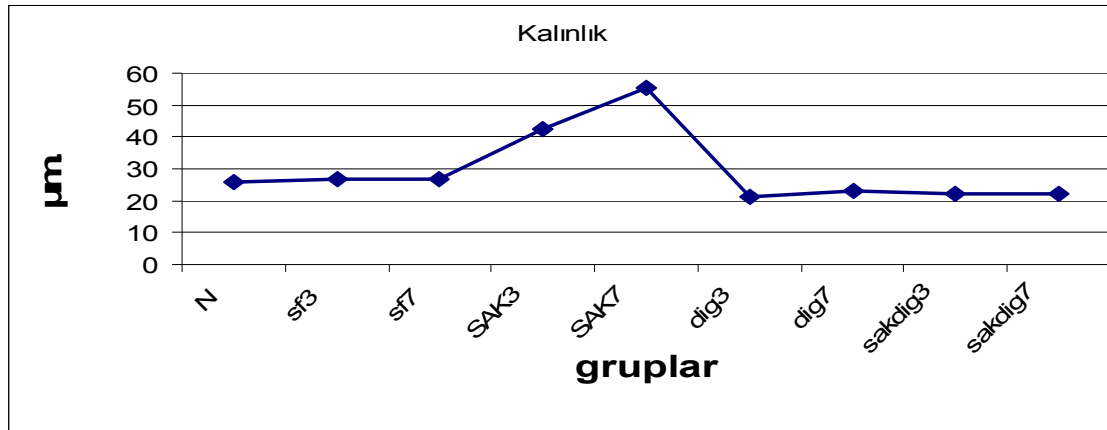
(Hematoxylin-eozin boyama-10'lük büyütme-bar 200 μm)

Bu sonuçlara göre damar duvar kalınlığına bakıldığında normal grupla subaraknoid kanama 3. gün ($p < 0,01^{**}$) ve 7. gün ($p < 0,001^{***}$) arasında anlamlı fark saptanmıştır. Subaraknoid kanama 3. gün ile serum fizyolojik 3. gün arasında ($p < 0,05^{*}$) ve subaraknoid kanama 7. gün ile serum fizyolojik 7. gün arasında ($p < 0,001^{***}$) anlamlı fark saptanmıştır. Subaraknoid kanama 3.gün ile digoksin + subaraknoid kanama 3.gün ($p < 0,001^{***}$) ve subaraknoid kanama 7.gün ile digoksin + subaraknoid kanama 7. gün arasında ($p < 0,001^{***}$) anlamlı fark saptanmıştır. Yine subaraknoid kanama 3.gün ile sadece digoksin kullanılan 3. gün ($p < 0,001^{***}$) ve subaraknoid kanama 7.gün ile sadece digoksin kullanılan 7. gün arasında ($p < 0,001^{***}$) anlamlı fark saptanmıştır. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

Tablo 4.11-Damar duvar kalınlığına göre grupların karşılaştırılması



Tablo 4.12- Damar duvar kalınlığına göre grupların karşılaştırılması



Damar lümen alanına göre morfolometrik inceleme:

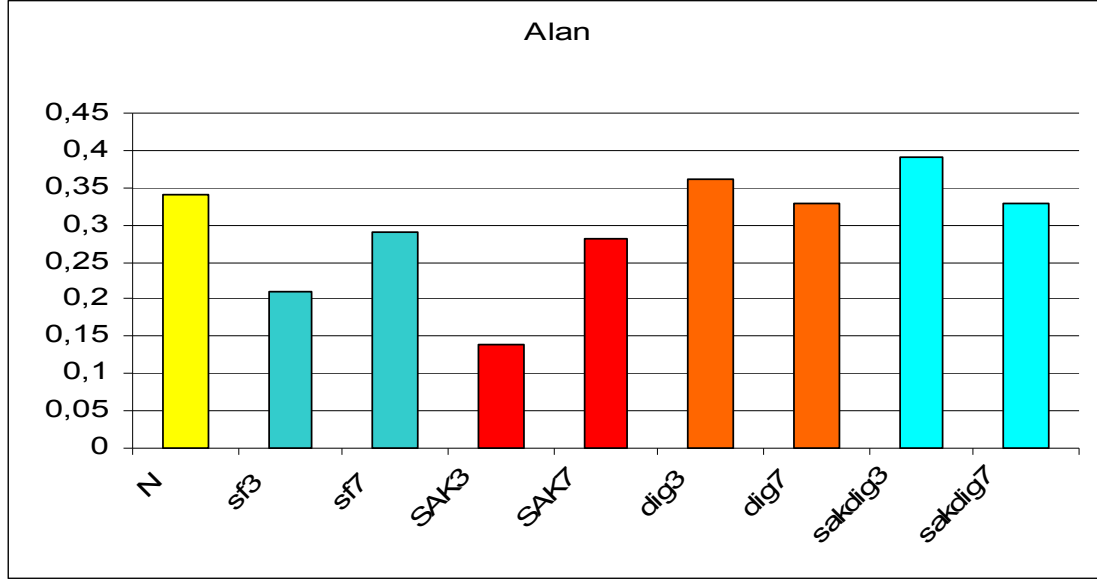
Tablo 4.13- Tüm grupların lümen alanına göre istatistiksel olarak karşılaştırılması

($p < 0,05 = *$, $p < 0,01 = **$, $p < 0,001 = ***$, (-) = anlamsız)

Damar lümen alanı		SAK		Digoksin +SAK		Digoksin		Serum Fizyolojik		Normal
		3. gün	7. gün	3. gün	7. gün	3. gün	7. gün	3. gün	7. gün	
SAK	3.gün			**	(-)	*	(-)	(-)	(-)	*
	7.gün			**	(-)	*	(-)	(-)	(-)	*
Digoksin + SAK	3.gün	**	**	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	7.gün	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Digoksin	3.gün	*	*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	7.gün	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Serum Fizyolojik	3.gün	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	7.gün	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Normal		*	*	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Bu sonuçlara göre damar lümen alanına bakıldığında normal grupla subaraknoid kanama 3. gün ($p < 0,05 *$) ve 7. gün ($p < 0,05 *$) arasında anlamlı fark saptanmıştır. Subaraknoid kanama 3.gün ile digoksin + subaraknoid kanama 3.gün ($p < 0,01 **$) ve subaraknoid kanama 7.gün ile digoksin + subaraknoid kanama 7. gün arasında ($p < 0,01 **$) anlamlı fark saptanmıştır. Yine subaraknoid kanama 3.gün ile sadece digoksin kullanılan 3. gün ($p < 0,05 *$) ve subaraknoid kanama 7. gün ile sadece digoksin kullanılan 7. gün arasında ($p < 0,05 *$) anlamlı fark saptanmıştır. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p > 0,05$)

Tablo 4.14- Damar lümen alanına göre grupların karşılaştırılması



Işık mikroskopisi incelemesinde; subaraknoid kanama grubunun birçoğunda şiddetli derecede vazokonstrüksiyon olduğu görüldü. Endotel hücrelerinde distorsiyon, internal elastik laminada belirgin kıvrımlaşma, düz kasta nekroz, media tabakasında kollojen doku proliferasyonu, damar duvar kalınlığında belirgin artış ve lümen çapında önemli derecede azalma mevcuttu. Digoksin+ subaraknoid kanama grubunda belirgin vazokonstrüksiyon izlenmedi. Damar duvarı ve internal elastik laminada normal damarlara göre belirgin kalınlaşma izlenmedi. Endotel hücrelerinde distorsiyon minimal derecedeydi ve minimal derecede düz kasta nekroz ve kollojen birikimi saptandı

Ayrıca, tüm gruplardaki ratların kuyruklarından sistolik kan basınçları ve nabızları ölçüldü. Tüm grupların ortalama sistolik kan basınçları 125 ± 16 mmHg, ortalama nabızları 326 ± 10 atım/dakika olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

TARTIŞMA

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm yoğun araştırma konusu olmakla birlikte altında yatan patojenik mekanizmalar henüz netleşmemiştir. Subaraknoid mesafede kan pıhtısının bulunması, beraberinde arteriel zedelenme, intrakranial hipertansiyon, serebral iskemi veya enfarkt bulunmasa da (ki çoğu zaman bu durumlar bir arada bulunur) arteriel spazm gelişmesi için yeterlidir (85).

Günümüze kadar deneysel modellerde çeşitli farmakolojik ajanlar denenmiş ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Fakat klinik çalışmalarla korele edildiğinde sonuçlar pek yüz güldürücü olmamıştır. Kan ve kan ürünleri diğer spazmojenlerin oluşmasına neden olmakta, sonuçta serbest radikaller oluşmakta ve enflamasyon kaskadı devreye girmektedir.

Bizim çalışmamız, SAK sonrasında, rat baziler arterindeki damar duvar kalınlığı, damar lümen alanı değişiklikleri ve oluşan vazospazmda morfolojik değişimleri göstermektedir. SAK sonrasında serebral arterlerdeki damar düz kas kasılmasıyla oluşan yapısal değişiklikler normal şartlarda oluşan vazokonstrüksiyondan farklıdır. Yapılan çalışmalarda serebral arterlere uygulanan stres sonrası gelişen damar duvar kalınlığı artışının, damar lümen alanındaki azalmayla korele olmadığı gösterilmiştir(87).

Vazospazmla ilgili yapılan klinik çalışmalar göstermiştir ki hücre içi kalsiyum girişi ve hücre içi kalsiyum düzeyinin artması, Na⁺ K⁺ ATPaz pompasını feed-back mekanizmayla inhibe etmektedir. Yaptığımız çalışmada digoksinin Na⁺ K⁺ ATPaz pompasını inhibe etmesi, SAK sonrası vazospazm gelişmesinde kuvvetli koruma sağlamıştır ve vazodilatasyonda başrol oynamıştır(90,91,92).

Yaptığımız çalışmada, digoksinin Na⁺ K⁺ ATPaz pompasını inhibe ederek hücre içi kalsiyum miktarını arttırıp vazokonstrüksiyona yol açması beklenirken, digoksinin ters biyolojik etki gösterdiği ve vazospazmda koruyucu etki yaptığı saptanmıştır.

Hücrelerin yaşamlarını sürdürebilmesi için optimal hücre içi kalsiyum konsantrasyonu gerekmektedir. 'Ca set point' hipotezine göre sitozolik kalsiyum miktarındaki anormallikler hücre ölümünü hızlandırmaktadır(89). Düşük sitozolik kalsiyum düzeyi hipokampal nöronlarda geçici iskemi sonucu ölüme yol açarken,

yüksek sitozolik kalsiyum düzeyi yine hipokampal nöronlarda hasara yol açmaktadır. Digoksinin Na^+ K^+ ATPaz pompasını inhibe etmesiyle sağlanan optimal sitozolik kalsiyum konsantrasyonu nöroprotektif etki sağlar(88).

Ryanodin reseptörleri, kardiyak glikozidlerin hücre içi etkilerini düzenleyen sarkoplazmik retikulumda yerleşmiş moleküllerdir. Digital kullanımı sonrasında artmış olan hücre içi kalsiyum; ryanodin reseptörlerini aktive eder, feed back mekanizma ile hücre digitallerin etkisine duyarsızlaşır. Ryanodin reseptörlerinin etkisi Na^+ K^+ ATPaz pompasından bağımsızdır (79,80).

Vazospazmın araştırılmasında günümüze kadar, *in vitro* ve *in vivo* pek çok farklı deneysel model kullanılmıştır. *In vivo* deneysel modeller, bizim modelimizde olduğu gibi, genellikle sisterna mangaya kan, kan ürünleri ve diğer spazmojenler verilerek oluşturulmaktadır. *In vitro* deneysel modellerde ise serebral arter ve arteriollerin düz kas hücre kültürleri yapılmaktadır. Vazospazmda, *in vivo* deneysel modellerde sıçan, tavşan ve köpek modelleri kullanılmıştır. *In vivo* çalışmalarda sağlanan standardizasyon, tekrarlanabilir ve güvenilir özellikleri, klinik uygulamaya daha elverişli sonuçlar vermesi bu yöntemle yapılan çalışmaların üstünlüğünü ortaya koymuştur. Ancak histopatolojik incelemenin postmortem yapılabilmesi, dekapitasyon sırasında ve baziler arterin çevre dokulardan diseksiyonu sırasında hasar görebilme ihtimali hata oranını yükselmektedir. Ratlar deneysel subaraknoid kanama modellerinde maliyeti ucuz, bulunması ve bakımı kolay olması nedeniyle nöroanatomik ve nörofizyolojik çalışmalarda en sık tercih edilen deney hayvanlarıdır.

Ayrıca, tüm gruplardaki ratların kuyruklarından sistolik kan basınçları ve nabızları ölçülmüş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yani normotansif deney hayvanlarında digoksin kullanımı düşünüldüğü gibi hipertansiyona neden olmamıştır. Yapılan çalışmalarda digoksinin kardiyak 'output'u artırarak etkisini gösterdiği, tansiyon üzerinde anlamlı artışa neden olmadığı gösterilmiştir(93,94).

Yapılan çalışmalar kardiyak glikozitlerin iskemide rolü olan doku faktörünü regüle ederek membran stabilizasyonunu sağladığını göstermiştir. İskemik strokdaki, kortikal nöronların kurtarılmasında, nöroprotektif etki göstermektedirler (81).

Bilindiği gibi Na^+ K^+ -ATPaz pompası enerjisini ATP'den almaktadır. Digoksin bu pompayı inhibe ederek ATP kullanımını azaltmaktadır ve böylece iskemi-reperfüzyon sırasındaki katalitik aktiviteden hücreyi koruyucu etki göstermektedir(95).

Unutulmaması gereken önemli bir noktada; serebral arterlerin sistemik arterlerden farklılık gösterdiğiidir. Bu farklar arasında endotelyal geçirgenlik farkı, vazoaaktif agonistlere cevapta farklılık ve anatomik olarak düz kas tabakasındaki farklılık sayılabilir. Ve yine serebral arterlerin değişken yaralanmalara karşı yanıtı hiçbir zaman sistemik arterlerdeki yanıtla aynı olmamaktadır. Bu yüzden yaptığımız çalışmanın Okada ve arkadaşları tarafından tanımlanan sıçan femoral arter vazospazm modelinden (86) daha güvenilir olduğunu düşünmekteyiz.

Bu konuda yapılan yoğun araştırmalara rağmen serebral vazospazmın etiyoloji ve patogenezi halen çok iyi anlaşılammıştır. Halen etkili medikal tedavinin mevcut olmaması, bu konudaki çalışmaları motive etmektedir. Bu çalışmaların asıl amacı, subaraknoid kanamanın patogeneziini ortaya koymak ve vazospazmı sınırlamak için etkili tedavi stratejileri geliştirmektir.

SONUÇ

Yaptığımız çalışmada çeşitli gruplar oluşturularak (normal=kontrol, SF, digoksin, SAK, SAK+ digoksin) rat baziler arter lümen alanı ve rat baziler arter duvar kalınlığına bakılmıştır. Damar duvar kalınlığını hesaplandığında, normal gruba göre subaraknoid kanama 3. ve 7. gün gruplarının duvar kalınlığının belirgin olarak arttığı görülmüştür, yani vazospazm gelişmiştir. Yine damar duvar kalınlığına göre, subaraknoid kanama 3.gün ve 7. gün gruplarıyla, digoksin + subaraknoid kanama 3. gün ve 7.gün grupları arasında belirgin fark saptanmıştır, ayrıca digoksin kullanımıyla damar duvar kalınlığının artmadığı görülmüştür.

Damar lümen alanı hesaplandığında, normal grupla subaraknoid kanama 3. gün ve 7. gün grupları arasında anlamlı fark saptanmıştır, subaraknoid kanama gruplarında belirgin vazokonstriksiyon gelişmiştir. Subaraknoid kanama 3.gün ve 7. gün gruplarıyla, digoksin + subaraknoid kanama 3. gün ve 7.gün grupları arasında belirgin fark saptanmıştır, digoksin kullanımıyla damar lümen alanındaki azalma ortadan kalkmıştır.

Işık mikroskopisinde ise subaraknoid kanama oluşturulan grupta, kalınlaşmış musküler tabaka ve adventisya, endotelyal yüzeyde kıvrımlar, musküler tabakada vakualizasyon gibi vazospastik belirtiler mevcutken, digoksin kullanımıyla bu bulguların oluşmadığı görülmüştür.

Ayrıca, tüm gruplardaki ratların kuyruklarından sistolik kan basınçları ve nabızları ölçülmüş ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yani normotansif deney hayvanlarında digoksin kullanımı düşünüldüğü gibi hipertansiyona neden olmamıştır. Yapılan çalışmalarda digoksinin kardiyak outputu artırarak etkisini gösterdiği, tansiyon üzerinde anlamlı artışa neden olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak biz çalışmamızda, deney hayvanlarında, kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan Na⁺ K⁺-ATPaz pompa inhibitörü olan digoksinin vazospazmı geriletmediğini ve hatta hiç oluşturmadığını histolojik ve morfolojik olarak göstermeye çalıştık. Literatürde digoksinin, vazospazm tedavisinde ve hatta proflaksisinde kullanılabileceğine dair başka çalışma olmaması nedeni ile bu sonuçların başka çalışmalar ile de desteklenmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Akdemir H: Subaraknoid kanama. Ed: Aksoy K: Temel Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, 1. Baskı, Cilt 1, s: 441-447, Ankara 2005
- 2- Sarioğlu AÇ: Subaraknoid kanama. Cem ofset, İstanbul, 1997
- 3- Chayette D, Nicolee CF, Douglas AN, Thoralf MS: Preliminary report: Effects of highdose metilprednisolon on delayed cerebral ischemia in patient at high risk for vasospasm after anurysmal subarachnoid haemorrhage. Neurosurg 21:676-680,1987
- 4- Kırış T, Sencer A: Subaraknoid kanamanın komplikasyonları. Ed: Aksoy K: Temel Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, 1. Baskı, Cilt 1, s: 448-450, Ankara 2005
- 5- Wecht DA and Awad IA : Subarachnoid Hemorrhage. In : Grossman RG and Loftus CM ed. Principles of Neurosurgery (2nd ed), Lippincot-Raven, pp: 297-310, 1999
- 6- A.S. Dumont, R.J. Dumont, M.M.Chow et al. Cerebral vasospazm After SubarachnoidHemorrhage: Putative Role of Inflammation. Neurosurgery 53(1):123-135, 2003
- 7- Weir B : Intracranial Aneurysms and SAH. In: Wilkins RH and Rangachary SS (Eds.) : Neurosurgery, pp : 1308-1329. Mc Graw Hill Book Comp., New York, 1985
- 8- Mayberg M.R. : Intracranial Arterial Spazm In: Wilkins RH and Rangachary SS (Eds.) : Neurosurgery, Neurosurgery Volume 2, Mc Graw Hill Book Comp., New York, pp : 2245-2254, 1996
- 9- Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of Stroke Council, American Hearth Association. Stroke 25: 2315-2328, 1994

- 10- Van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid hemorrhage: Diagnosis, causes and management. *Brian* 124:249-278, 2001
- 11- H.H. Dietrich, R.G. Dacey. Molekular Keys to the Problems of Cerebral Vasospazm. *Neurosurgery*, 46(3): 517-530, 2000
- 12- Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G: Cerebral vazospazm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16: 562-572, 1985
- 13- Weir BK, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospazm. *Acta Neurochir Suppl (wien)* 72:27-46, 1999
- 14- Mayberg MR, Batjer HH, Dacey RG Jr., Dringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr., Feinberg W, Thies W: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 25: 2315-2328, 1994
- 15- Haley EJ, Kassel NF, Torner JC, : The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: The North American Experience. *Stroke*, 23: 205-214, 1992
- 16- Jennet B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage: a practical scale. *Lancet* 1: 480-484, 1975
- 17- Heros RC, Zervos NT, Varsos V: Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 37:36-44, 1988
- 18- Morris KM, Shaw MDM, Foy PM: Smoking and subarachnoid hemorrhage: A case control study. *Br J Neurosurg* 6: 429-432, 1992
- 19- Rousseaux P, Scherpereel B, Bernaerd MH: Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms. *Surg Neurology* 14:459-465, 1980
- 20- Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL. Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 79(4): 494-499, 1993
- 21- Kayaalp O, Kalp glikozidleri ve kalp yetmezliğine karşı kullanılan diğer ilaçlar, *Tıbbi Farmakoloji cilt : 1 s:521-540 Ankara 2005*

- 22- Youmans JR. Neurological surgery, WB Saunders Co; Pp. 1644-1660, Philadelphia. 1990
- 23- Mayberg MR, Batjer HH, Dacey RG Jr., Dringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr., Feinberg W, Thies W: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 25: 2315-2328, 1994
- 24- E Taneda M, Kataoka K, Akai F et al: Traumatic subarachnoid hemorrhage as a Predictable Indicator of Delayed Ischemic Symptoms. *J Neurosurg* 84: 762-768, 1996
- 25- Greene KA, Marciano FF, Johnson BA, et al: Impact of Traumatic subarachnoid hemorrhage on Outcome in Nonpenetrating Head Injury, *J Neurosurg* 83: 445-452, 1995
- 26- Eskesen V, Serensen EB, Rosenorn J, Schimidt K: The prognosis in subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *J Neurosurg* 61: 1029-1031, 1984
- 27- Juul R, Frederiksen TA, Ringkjøb R. The prognosis in subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *J Neurosurg* 64: 359-362, 1986
- 28- Weir B. Aneurysm affecting the nervous system. Baltimore: Williams and Wilkins, 1987
- 29- Kırış T, Sencer A: Subaraknoid kanamanın komplikasyonları. Ed: Aksoy K: Temel Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, 1. Baskı, Cilt 1, s: 449-450, Ankara 2005
- 30- Brawley BW, Strandress DE JR, Kelly WA: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 28:1-8, 1968
- 31- Crompton MR: The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87: 491-510, 1964

- 32- Johshita H, Kassel NF, Sasaki T: Biphasic constriction of rabbit basilar artery: A morphometric study *Surg Neurology* 37:106-114, 1992
- 33- MacDonald RL, Weir BKA, Runzer TD: Etiology of cerebral vasospasm in primates. *J Neurosurg* 75:415-424, 1992
- 34- Takaku A, Suzuki S: Prognostic correlation with cerebral vasospasm and the operation for the intracranial aneurysms. *Brain Nerve* 22:1261-1267, 1970
- 35- Takemae T, Mizukami M, Kin H: Computed tomography of ruptured intracranial aneurysms in acute stage: relationship between vasospasm and high density on CT scan. *Brain Nerve* 30:861-866, 1978
- 36- Voldloy B, Pathophysiology of subarachnoid hemorrhage: Experimental and clinical data. *Acta Neurochir Suppl* 45:1-6, 1986
- 37- Kassel NF, Torner JC, Jane JA: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 73:18-36, 1990
- 38- Kassel NF, Torner JC, Jane JA: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 2: Overall management results. *J Neurosurg* 73:37-47, 1990
- 39- Mayberg MR: Intracranial arterial spasm. In Wilkins HR (ed.): *Neurosurgery*, Volume II, Second edition, Mc Graw-Hill, pp. 2245-2254, 1996
- 40- Saito I, Ueda Y, Sano K: Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 47:412-429, 1977
- 41- Dorsh N.W.C.: Incidence, effects and treatment of ischemia following aneurysm rupture. Sano K, Takakura K, Kassel NF and Sasaki T, *Cerebral vasospasm*, Tokyo: Univ. of Tokyo Press, 495:498, 1990
- 42- Kırış T, Sencer A: Subaraknoid kanamanın komplikasyonları. Ed: Aksoy K: *Temel Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları*, 1. Baskı, Cilt 1, s: 449-451, Ankara 2005
- 43- Rordorf AH, Koroshetz WJ, Copen WA, Gonzales G, Ogilvy CS, Sorenson AG, Diffusion and perfusion weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30:599-605, 1999

- 44- Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH. Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 88: 557-561, 1998
- 45- Zabramski JM, Spetzler RF, Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. *J Neurosurg* 18: 1-6, 1986
- 46- Macdonald RL, Weir BKA . A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22: 971-982, 1991
- 47- Macdonald RL, Weir BKA, Runzer TD, Grace MGA, Findlay JM, Saito K, Cook DA, Mielke BW, Kanamaru K . Etiology of cerebral vasospasm in primates. *J Neurosurg* 75: 415-424, 1991
- 48- Weir BK, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (wien)* 72:27-46, 1999
- 49- Roux S, Loffler BM, Gray GA, Sprecher U, Clozel M, Colzel JP. The role of endothelin in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 37: 78-86, 1995
- 50- Suzuki R, Masaoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K . The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 77: 96-100, 1992
- 51- Pluta RM, Boock RJ, Afshar JK, Clouse K, Bacic M, Ehrenreich H, Oldfield EH . Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 87:287-294, 1997
- 52- Weir BK, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (wien)* 72:27-46, 1999
- 53- Faraci FM, Brian JE Jr . Nitric oxide and cerebral circulation. *Stroke* 25: 692-703, 1994
- 54- Kim P, Lorenz RR, Sundt TM Jr, Vanhoutte PM . Release of endothelium derived relaxing factor after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 70: 108-114, 1989

- 55- Hatake K, Wakayabashi I, Kakishita E, Hishida S. Impairment of endothelium dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 23: 1111-1117, 1992
- 56- Wilkins RH: Attempts at prevention of treatment of intracranial arterial spasm: *Neurosurg* ; 18: 808-825, 1986
- 57- Handa Y, Kubota T, Kaneko M, Tsuchida A, Kobayashi H, Kawano H et al: Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM-1) on the cerebral artery following subarachnoid hemorrhage in rats. *Acta Neurochir (Wien)* 132:92-97, 1995
- 58- Oshiro EM, Hoffman PA, Dietsch GN, Watts MC, Pardoll DM, Tamargo RJ. Inhibition of experimental vasospasm with anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody in rats. *Stroke* 28: 2031-2038, 1997
- 59- Faraci FM. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of the cerebral circulation. *Neurosurgery* 33: 648-659, 1993
- 60- Kansas GS: Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. *Blood* 88: 3259-3287, 1996
- 61- Aihara Y, Kasuya H, Onda H, Hori T, Takeda J: Quantitative analysis of gene expressions related to inflammation in canine spastic artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 32: 212-217, 2001
- 62- Vikman P, Ansar S, Henriksson M, Stenman E, Edvinsson L: Cerebral ischemia induces transcription of inflammatory and extracellular matrix-related genes in rat cerebral arteries. *Exp Brain Res*. 183: 499-510, 2007
- 63- Zhou ML, Shi JX, Hang CH, Cheng HL, Qi XP, Mao L, Chen KF, Yin HX: Potential contribution of nuclear factor-kappaB to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Cerebral Blood Flow Metabolism* 9: 1583-1592, 2007
- 64- A.S. Dumont, R.J. Dumont, M.M.Chow et al. Cerebral vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Putative Role of Inflammation. *Neurosurgery* 53(1):123-135,2003

- 65- Kasuya H, Shimizu T: Activated complement components C3a and C4a in cerebrospinal fluid and plasma following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71: 741-746, 1989
- 66- Pellettieri L, Nilsson B, Carlsson CA, Nilsson U: Serum immunocomplexes in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 19: 767-771, 1986
- 67- German JV, Gross CE, Giclas P et al.: Systemic complement depletion inhibits experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 39: 141-146, 1996
- 68- Peterson JW, Searle R, Mandy FF et al.: Immunological reaction against the aging human subarachnoid erythrocyte: A model for the onset of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71: 718-726, 1989
- 69- Weir BK, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (wien)* 72:27-46, 1999
- 70- Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, Espinosa F: Arterial Wall Changes in Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery*, 25(5): 736-746, 1989
- 71- Mayberg M.R. : Intracranial Arterial Spasm In: Wilkins RH and Rangachary SS (Eds.) : *Neurosurgery, Neurosurgery Volume 2*, Mc Graw Hill Book Comp., New York, pp : 2245-2254, 1996
- 72- Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, Espinosa F: Arterial Wall Changes in Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery*, 25(5): 736-746, 1989
- 73- Hughes TJ, Schianchi PM: Cerebral Artery Spasm. *J Neurosurg* 48: 515-525, 1978
- 74- Mayberg M.R. : Intracranial Arterial Spasm In: Wilkins RH and Rangachary SS (Eds.) : *Neurosurgery, Neurosurgery Volume 2*, Mc Graw Hill Book Comp., New York, pp : 2245-2254, 1996
- 75- Hughes TJ, Schianchi PM: Cerebral Artery Spasm. *J Neurosurg* 48: 515-525, 1978
- 76- Kayaalp O, Kalp glikozidleri ve kalp yetmezliğine karşı kullanılan diğer ilaçlar, *Tıbbi Farmakoloji cilt : 1 s:521-540 Ankara 2005*

- 77- Ben Greenstein, Adam Greenstein: Cellular Structures, Color Atlas of Neuroscience, s: 87 Theme Stuttgart- New York 2000
- 78- Wang H, Yuan WQ, Lu ZR: Differential regulation of the sodium pump alpha-subunit isoform gene by ouabain and digoxin in tissues of rats. *Hypertens Res.* s: 55-60, 2000
- 79- Sagawa T, Sagawa K, Kelly JE, Tsushima RG, Wasserstrom JA: Activation of cardiac ryanodine receptors by cardiac glycosides. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 282 (3) s:1118-1126, 2002
- 80- Kafiluddi R, Kennedy RH, Seifen E: Effects of ryanodine on inotropic and arrhythmogenic actions of cardiotonic steroids. *Eur J Pharmacol.* 131(2-3) s:273-278, 1986
- 81- Wang JK, Portbury S, Thomas MB, Barney S, Rica DJ, Morris DL, Warner DS, Lo DC: Cardiac glycosides provide neuroprotection against ischemic stroke: Discovery by a brain slice-based compound screening platform: *Proc Natl Acad* 103:10461-10466, 2006
- 82- Wilhelm S, Georgios S: Endogenous and exogenous cardiac glycoides, their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth: *Am J Physiol Cell Physiol* 293: 509-536 2007, Germany
- 83- Newman RA, Yang P, Pawlus AD, Block KI: Cardiac glycosides as novel cancer therapeutic agents: *Mol Intery* 8: 36-49, 2008
- 84- Alexander Z, Robert E, Kazuya A, John Z: Prevention of vasospasm in penetrating arteries with mapk inhibitors in dog double-hemorrhage model: *Surg Neurol* 54: 221-228, 2000
- 85- Weir BK, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 72:27-46, 1999.
- 86- Okada T, Harada T, Bark DH, Mayberg MR. A rat femoral artery model for vasospasm. *Neurosurgery*, 27(3): 349-356, 1990

- 87- Brekke JF, Gokina NI, Osol G. Vascular smooth muscle stress as a determinant of cerebral artery myogenic tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283(6): H2210-6, 2002
- 88- Connor JA, Razani-Boroujerdi S, Greenwood AC, Cormier RJ, Petrozzino JJ, Lin RC. Reduced voltage-dependent Ca²⁺ signaling in CA1 neurons after brief ischemia in gerbils. *J Neurophysiol* 81: 299-306, 1999
- 89- Johnson EM Jr, Koike T, Franklin J. A "calcium set-point hypothesis" of neuronal dependence on neurotropic factor. *Exp Neurol* 115(1): 163-6, 1992
- 90- Marin J, Redondo J. Vascular sodium pump: endothelial modulation and alterations in some pathological processes and aging. *Pharmacol Ther* 84(3):249-71, 1999
- 91- Schoner W, Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am J Physiol Cell Physiol* 293: C509-C536, 2007
- 92- Wellman GC. Ion channels and calcium signaling in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 28(7): 690-702, 2006
- 93- Manunta P, Hamilton J, Rogowski AC, Hamilton BP, Hamlyn JM. Chronic hypertension induced by ouabain but not digoxin in the rat: antihypertensive effect of digoxin and digitoxin. *Hypertens Res* 23: S77-S85, 2000
- 94- Wang H, Yuan WQ, Lu ZR. Differential regulation of the sodium pump alpha-subunit isoform gene by ouabain and digoxin in tissues of rats. *Hypertens Res* 23 Suppl: 855-60, 2000
- 95- Wang JKT, Portbury S, Thomas MB, Barney S, Ricca DJ, Morris DL, Warner DS, Lo DC. Cardiac glycosides provide neuroprotection against ischemic stroke: Discovery by a brain slice-based compound screening platform. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(27): 10461-10468, 2006
- 96- Özsandık A. Sıçan femoral arter modelinde dexanabinol (HU-211)' ün etkinliğinin araştırılması, Uzmanlık tezi, Eskişehir, 2005