

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANA BİLİM DALI

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI  
GELİŞEN SEREBRAL VAZOSPAZMIN  
ÖNLENMESİNDE SPERMİN/NİTRİK OKSİD  
KOMPLEKSİN İNTRAKAROTİD İNFÜZYONU**

UZMANLIK TEZİ

86352

**Dr. Osman Fikret SÖNMEZ**

86352

**Samsun- Nisan 1999**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROŞİRÜRJİ ANA BİLİM DALI

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI  
GELİŞEN SEREBRAL VAZOSPAZMIN  
ÖNLENMESİNDE SPERMİN/NİTRİK OKSİD  
KOMPLEKSİN İNTRAKAROTİD İNFÜZYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman SÖNMEZ

86352

Samsun- Nisan 1999

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ .....	4
GENEL BİLGİLER .....	5-26
Epidemiyoloji ve Etiyoloji .....	5
Fizyopatoloji .....	6
A. Vazospazmda rol oynayan sistemler .....	8
B. Nitrik oksid .....	16
C. Vazospazmda tedavi metodları .....	25
MATERYAL VE METOD .....	27-35
BULGULAR .....	36-50
TARTIŞMA .....	51-55
SONUÇ .....	56
ÖZET .....	57-58
KAYNAKLAR .....	59-66

## GİRİŞ:

Anevrizmaların yırtılması sonucunda gelişen SAK'ın primer mortalitesi yanında ilerleyen günlerde gelişen komplikasyonları, mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (53,74,115,129,138). Bu komplikasyonlar arasında hiç şüphesiz ki en önemlisi; halen etkin bir tedavisi olmayan vazospazmdır.

Serebral vazospazmın insidansı anjiyografik olarak %50-66, semptomatik olarak da %30-40 civarındadır (79). Serebral vazospazm %40 oranında nörolojik defisit yapmaktadır (110).

Serebral vazospazmın etiyopatogenezi, multifaktöriyeldir (72,137). Bu faktörler arasında en önemli rolü oynayan sistem, damar endotel tabakasıdır. SAK sonrasında damar endotelinin hasarlandığı, sirkülasyon düzenleyici etkisini kaybettiği bildirilmektedir (72,124,125,133). Bunun yanı sıra damar endotelinde vazokonstriktör ajanların arttığı, dilatatör etkili EDRF (Endotel kaynaklı gevşetici faktör)'nin azaldığı belirlenmiştir (46,54,85,110,124). Serebral vazospazmda azalan EDRF'nin, NO (Nitrik oksid-Nitric Oxide) ya da onun metaboliti olduğu düşünülmektedir (6,29,34,35). NO; Orijinal olarak potent bir vazodilatatör, nörotransmitter, immunomodulatör, sitotoksik etkili, bu arada doku hasarı oluşturmayan bir otakoid olarak bilinmektedir (6).

NO tedavisinin, SAK sonrası vazospazmın engellenmesinde kullanımı hakkında son yıllarda önemli çalışmalar mevcuttur (16,54,96,100,109,154). Bu çalışmada, herhangi bir enzimatik yola ihtiyaç duymaksızın belirli basınç ve sıcaklıkta saf Nitrik Oksid (NO) salan, zwitteriyon poliamin derivativesi olan; “*Spermin/Nitric oxide complex*” (Sper/NO)'in direkt intrakarotid tedavi ile vazospazma etkinliğini saptamayı amaçladık.

Tavşan deneysel subaraknoid kanama modelinde intrakarotid kanülasyon ile EC50 (İlacın maksimum etki dozunun %50'sine eşit etki oluşturan molar ilaç konsantrasyonu) dozunda Sper/NO verildi. Sonuçlar stereolojik görüntü analiz metodu ve kominis karotis arter basınç ölçümü teknikleri ile tetkik edildi.

## GENEL BİLGİLER

### TANIM :

Beyin Omurilik Sıvısı (BOS)'nın dolaştığı suaraknoid mesafeye, çeşitli sebeplerle sızıntı şeklinde kan dolmasına *subaraknoid kanama* denilmektedir.

*Intrakranial Arterial Spazm*: Kan veya endojen spazmojenlerin, subaraknoid mesafeye geçmesi ile serebral damarların yavaş gelişen devamlı bir kasılma sonucunda kalibrasyonunun azalması olarak adlandırılır.

Subaraknoid kanama sonucunda geçici vazospazm 3-5. günlerde başlar, 5. günden sonra 14. güne kadar ilerler ve yavaş yavaş gerileyerek 2-4 hafta sonra biter (41,56,79,147).

Vazospazm, özellikle tam bir korelasyon göstermemekle birlikte; subaraknoid mesafeye yüksek miktarda kanaması olan, klinik grade'i yüksek, intraventriküler kanamalı, takiplerinde ateş ve periferik lökositozu olan, hiponatremik, hipovolemik, antifibrinolitik (Epsilon-amino kaproik asit) ilaç kullananlar, middle serebral arter anevrizması olanlar, kadınlar ve genç bireyler, sigara içenler, alkol kullananlar, hipertansiyonlular, ilaç ve uyuşturucu bağımlıları (kokain ve sempatomimetik alanlarda), hiperkolesterolemili ve diyabetik olgularda daha çok görülmektedir (10,68,79,80,127,154).

Vazospazmın önemi, ilerleyici serebral infarktlar oluşturarak nörolojik iskemik defisit yapmasıdır (79). Spazmı olmayan olguların mortalitesi %9.2 iken lokal spazmı olanlarda %15.5 ve diffüz spazmlılarda ise %22 oranında tespit edilmiştir (115). Serebral vazospazm, Willis poligonunun kan basıncını direkt etki ile düşürmesinin yanısıra, mikrosikülasyonu bozarak, indirekt etkiyle distal embolilere sebep olmaktadır (79).

## EPİDEMİYOLOJİ VE ETİYOLOJİ

Nontravmatik SAK, tüm inme olgularının % 5-10'unu oluşturur (3,10,13,116,136). Spontan SAK'ların %80'i anevrizma ve arteriovenöz malformasyonların kanamasından ileri gelmektedir (40). SAK 40 yaş civarında sıklaşmaya başlar ve 50-60 yaş arasında pik yapar (13,14,15). Irk, coğrafi konum ve iklim gibi etkenlerin SAK oluşumunu etkilediği bilinen gerçeklerdendir (10,115,116).

Total SAK insidansını erkeklerde 33/100000/yıl, kadınlarda 25/100000/yıl olarak tespit edilmiştir (116). SAK total strokların %10 kadarını teşkil etmekle birlikte, genç erişkinlerde mortalite ve morbiditenin temel nedenlerindedir (116). SAK kadınlarda 55-64 yaşları arasında pik yaparken, erkeklerde daha erken olarak 35-45 yaşları arasında pik yapmaktadır. 25-34 yaş grubunda SAK/STROKE oranı en yüksektir (116). SAK ve vazospazmdan ölümler de III. dekatta en yüksektir (136).

Genel toplumda anevrizma insidansının %2-4.7 civarında olduğunu bildirmektedir (103), Ruptüre olma olasılığı ise %0.7 olarak bildirilmektedir

(136).

Literatürde, SAK sonucu ölüm oranını 6-18/100.000/yıl olarak bildirmektedirler. (64,136). Bu sonuçlar SAK'ın %70 civarında mortal seyrettiğini göstermektedir. mortalite ilk iki gün içinde %35, sonraki bir ay içinde %48 civarındadır (116). Sonuç olarak, genel toplum ölüm sebebinin %0.5'i anevrizma kaynaklıdır (148).

Otopsi çalışmalarında ailevi intrakranial anevrizma sıklığının %7-20 arasında olduğunu belirtilmektedir (118).

SAK geçiren olguların bir kısmı hastaneye ulaşmadan, bir kısmı ise yanlış teşhis ile kaybedilmektedir. Bu ve buna benzer sebepler sonucunda insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

Bir diğer ana sebep arteriovenöz malformasyon (AVM)'lardır ve SAK'ların %6.4'ünden sorumludur (115).

SAK yaptığı bilinen birçok beyin tümöründe SAK etiyojisinde rol oynamaktadır (115). Menenjitler, ensefalitler ve paraziter enfestasyonlar SAK'a neden olabilir (115). Sistemik hastalıklar (Lupus eritromatozis, dev hücreli arterit, amiloidozis, fokal vasküler nekroz, poliarteritis nodosa, Takayasu hastalığı, tromboangiitis obliterans ve Wegener granülomatozis'i, Behçet hastalığı ve Moya Moya hastalığı) SAK'a sebep olan etiyojik faktörlerdendir (115). Yine otozomal dominant geçişli polikistik böbrek olgularda, aort koarktasyonlularda, Marfan sendromlularda, Ehler-Danlos sendromlularda, pseudoksantoma elastikum ve Tip III kollajen bozukluğunda SAK görülebilmektedir (10). 4. ve 16. kromozom anomalilerinde de anevrizma ve SAK bildirilmektedir (10).

Sebebi belirlenemeyen SAK olguları %20 civarındadır (10,40,115). Bu olgularda spazm, tromboz ve anevrizmanın küçük çaplı olması ya da AVM'nun tromboz ve hematoma baskısından gösterilememesi düşünülmelidir. Bu olguların %25'ine 3-6 hafta sonra tekrarlanan anjiolarda tanı konulduğu bildirilmektedir (115).

## FİZYOPATOLOJİ

Anevrizma gelişiminden sorumlu etkenlerin başında, serebral arter duvarının, sistemik arter duvarından farklılığı gelmektedir. Periferik sistemik arterlerde, elastik membran çift tabaka halinde iken ve kalın bir media tabakası bulunurken; serebral damarların yapısı, tek sıralı elastik membran ve ince bir media tabakası içermektedir. Özellikle ana damarların bifurkasyon ve dal ayrımalarını yaptığı bölgelerde, internal elastik membranın bazı kişilerde genetik olarak defektli olduğu görülmüştür (148). Bu genetik defektif alanlarda kan akımının türbülans yapması, endotel de travmaya sebep olmakta, bu da zamanla medial tabakasında hasar yapmakta ve defektif olan elastik laminayı iterek bu bölgede anevrizmal gelişmeye sebep olmaktadır (148). Hipertansiyon; türbülans akımı ve media defektini artırarak, ateroskleroz; media tabakasını zedeleyerek, enfeksiyon ve travmalar da yine damar duvarının bütünlüğünü bozarak

anevrizmal gelişime sebep olurlar.

Anevrizma oluşumunun sakküler formda olabilmesi için media defektinin dar bir alanda gelişmesi gerekir (155).

Anevrizmalar, %95-98 konjenital, %0.2-4 enfektif, %1-2 aterosiklorotik, %0.1-0.4 travmatik kökenlidir (102).

Anevrizma duvarındaki internal elastik lamina özelliğini tamamen yitirmiştir. Endotel tabakası normal görünümde olsa dahi elastik laminanın desteğinden yoksun olması sebebi ile yer yer proliferasyon gösterebilir. Yine musküler tabaka özelliğini yitirmiştir. Hücreler sklerotik ve vakuolizasyon gösterir. Bu alana fibroblastların gelmesi ile fibro-hiyalin bir doku oluşur. Ekstrasellüler alan lipid ve lipofuscin granülleri içerir. Adventisia seyrek, dağınık hücrelerden oluşur (148) (Şekil 1).

Kanama için kritik büyüklük 5-10 mm. civarındır (115). Anevrizmaların %10 kadarı uyku esnasında, %30 kadarı da normal aktivite esnasında, % 50-60 kadarı da zorlama sonucunda (defekasyon, ağır kaldırma, seksüel aktivite) yırtılır (10,65). Anevrizmalar sabah 09<sup>oo</sup> akşam 21<sup>oo</sup> civarlarında sık ruptüre olur. İlkbahar ve sonbaharda da ruptür sıktır (10,94).



*Şekil 1: Normal serebral arterlerin damar duvarı ile anevrizma duvarının şematik görünümü.*

SAK'ta morbidite ve mortalitede; başlangıçtaki kanamanın şiddeti, serebral vazospazm, yeniden kanama ve cerrahi komplikasyonlar etkindir. Yaşayan grubun 1/2 kadarı ağır bir morbidite göstermektedir. İyi bir cerrahi girişim geçirseler bile hastaların 2/3 kadarı eski yaşam kalitesine ulaşamamaktadır (64,101). SAK tedavisi görmüş hastalarda; zamansız uyuklama (%50-80), kişilik bozukluğu (%48.3), hafıza problemi (%41), baş ağrısı (%16.5), hemipleji (%13.8), görme kaybı (%11.4), konuşma bozukluğu (%8.1),

çalışmada azalma, aile geçimsizlikleri görülmektedir. Cerrahiden sonra antiepileptik, ağrı kesici ve sigara bağımlılığının da arttığını bildirmektedirler (94).

Anevrizma ruptüründen vazospazma kadar geçen zaman içinde, pek çok patojen ajan ve sistem aktif rol oynamaktadır (72,90):

a. Kanın subaraknoid boşluğa geçmesi ile hemoglobin yıkılımı başlar, oluşan oksihemoglobin vazokonstriktör ajanlığının yanında birçok sistemi tetiklemesi ile de önemlidir.

b. Serbest radikallerin salınması

c. Lipid peroksidasyonu

d. Bilürubin metabolizması

e. Diğer potansiyel spazmojenler

f. Vazoaktif eikosanoidler

g. Endotelin (ET)

h. Damar duvarındaki perivasküler sinir zedelenmesi

i. EDRF inhibisyonu

j. Arter duvarının zedelenmesi

k. Diğer spazmojenler,

## **VAZOSPAZMDA ROL OYNAYAN SİSTEMLER**

### ***A.1. KAN ELEMANLARININ VAZOSPAZMA ETKİSİ***

#### **A.1.1. ERİTROSİT VE YIKIM ÜRÜNLERİNİN VAZOSPAZMA ETKİSİ**

##### **1. Oksihemoglobin Ve Methemoglobin**

Subaraknoid aralıkta toplanmış olan kan, damar duvarının beslenmesi için gerekli olan ve BOS'dan gelen oksijen ve diğer maddelerin damar duvarına girişini mekanik olarak engeller. Kan elemanları arasında ilk irritatif etkiyi eritrositler içinde bulunan hemoglobin yapmaktadır (72). Hemolize olmuş eritrositten oksihemoglobin oluşur. Oksihemoglobin (OxyHb) güçlü bir vazokonstriktördür, serotoninin düz kaslarda oluşturduğu vazospazmın yaklaşık %70 kadarını oluşturabilecek güçtedir (23,72,82,107,128,130). Ayrıca oksihemoglobin inositol fosfat sistemini düz kaslarda aktifleyerek uzun süreli kasılmaya sebep olmaktadır (78,92). Yine OxyHb, nitrik oksit ile etkileşime girerek nitrik oksid yıkımını artırmaktadır (136). ET salınımını da ET reseptörlerini uyararak otoregülasyonun vazospazm yönüne kaymasını sağlamaktadır (58). Lipid peroksidasyonunu ve trombositlerin agregasyonunu da tetikleyerek, vazokonstriktör etkisini artırmaktadır (138).

OxyHb, anstabil olduğu için otooksidasyon ile hızla methemoglobine (MetHb) dönüşür. MetHb, +3 değerlikli ferrik demir bulundurmaktadır. Ferrik demir, Methemoglobin redüktaz tarafından +2 değerlikli demire çevrilir.

Oksihemoglobinin, vazospazmın ilk tetiğini çekmekte olup, uzun süreli vazospazmda etkin olmadığı düşünülmektedir (72).

## 2. Biluribin

İn vivo şartlarda hem grubunun yıkılması ile OxyHb ve MetHb, bunların yıkılması ile de biluribin açığa çıkar. BOS'ta bulunan albumin biluribini bağlayarak antioksidan görev yapar. SAK'ta albumin serbest yağ asitleri ile de bağlanır. Böylece BOS'daki, biluribin bağlayan albumin miktarı azaldığından, biluribin toksisitesi ortaya çıkar (73). Biluribinin vazokonstriktör etkisinin damar duvarında %13 oranında olduğunu bildirilmektedir (72).

### A.1.2. SERBEST RADİKALLER VE SERBEST RADİKAL MEKANİZMALARI:

#### 1. Serbest Oksijen Radikalleri:

OxyHb'nin, MetHb'e dönüşümü sırasında, süperoksit serbest radikallerde ortama çıkmaktadır. Serbest radikaller bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulundurabilen moleküllerdir. Biyolojik sistemlerdeki en önemlileri, oksijenden oluşan radikallerdir. Süperoksit radikali ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu meydana gelir. Moleküler oksijenin; çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu peroksit oluşur ve peroksit molekülü iki hidrojen molekülü ile birleşerek hidrojen peroksiti meydana getirir.



Hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçebilen uzun ömürlü bir oksidandır ve serbest bir radikal olmadığı halde süperoksit ile reaksiyona girerek en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali oluşturmak üzere kolayca yıkılabilir. Bu radikallerin esas etkisi lipid peroksidasyonunu başlatmalarıdır (39). Ayrıca serbest radikaller doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden proteinlerle de kolayca reaksiyona girebilirler. IgG ve Albumin fazla miktarda disülfid bağ içerir. Radikaller ile reaksiyon sonucu üç boyutlu formasyonu değişen albumin ve IgG fonksiyonlarını yerine getiremez. Yine membran proteinlerinin de yapısını bozarak fonksiyon yapamamasını sağlarlar (4).

Lipid peroksidasyonu biyolojik membranlarda, geçirgenliğin azalmasına, membran potansiyellerinin azalmasına, hidrojen ve kalsiyum gibi diğer iyonlara permeabilitenin artması ile elektrofizyolojik olayların değişmesine yol açabilir. Bu da hücre ve organel içeriğinin salınması ile hücre membranının ruptürene yol açar (22).

#### 2. Demir İyonları:

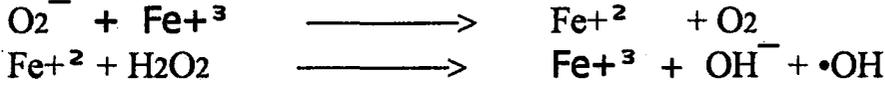
Oksihemoglobin, eritrosit lizisi sırasında meydana gelişini takiben otooksidize olmakta, methemoglobin, hematin ve demir iyonu serbest hale gelmektedir. BOS kapasitesinin üstünde demir iyonu bulunması, glutatyon

peroksidaz ve katalaz enzimlerinin yetersizliği durumunda süperoksit anyon radikalleri ve hidrojen peroksit gibi oksijen ve hidroksil radikalleri üretilir

(Haber- Weiss Reaksiyonu) (31).



Ayrıca Fenton Reaksiyonu,  $\text{Fe}^{+3}$  katalizörlüğünde daha hızlı hidroksil radikal ( $\bullet\text{OH}$ ) üretimi olur.



Hidroksil radikali ( $\bullet\text{OH}$ ), son derece reaktif oksidan radikaldir. Yarılanma ömrü çok kısa olmakla birlikte oluştuğu alanda büyük hasarlar yapabilir. Tioller ve yağ asitleri ile de reaksiyona girerek moleküllerden bir proton koparıp yeni radikallerin oluşumunu sağlamaktadır.

Demir iyonunun serbest radikalleri aktive etmesi, lipid peroksidasyonunu artırarak zincirleme reaksiyonu başlatarak, vazospazma sebep olmaktadır (28):

Haber-Weiss ve Fenton Reaksiyonları sonucu aktive olmuş;

**OKSİJEN RADİKALLERİ**



Oksijen radikallerinin etkisiyle pıhtı çevresine lökositlerin toplanması ve **ENFLAMASYONUN BAŞLAMASI**



**TEKLİ OKSİJEN KAYNAKLARI**

- a. Aktive olmuş nötrofiller
- b. Hipohalit radikaller
- c. Hidrojen peroksit
- d. Laktik asit reaksiyonu



Bu kaynaklardan NADPH (Nicotine amid adenine dinucleotide phosphate) bağımlı mikrozomal lipid peroksidasyonu yolu ile üretim oluşmaktadır.



Lokal olarak biriken serbest  $\text{O}_2$  radikalleri poliansatüre yağ asitleri ile reaksiyona girerler ve lipid peroksitlerin oluşmasına neden olurlar.



Lipid peroksitler **VAZOSPAZMA** neden olur.

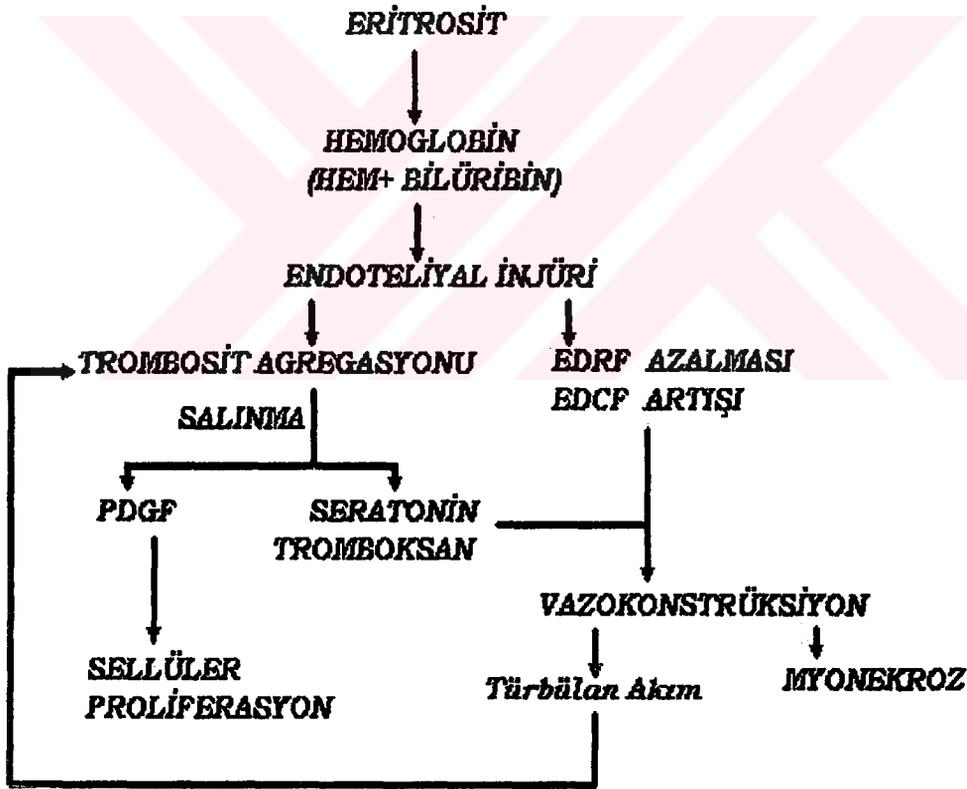
Vazospazmın tedavisi için ortamdaki demir iyonlarının uzaklaştırılması ile ilgili pek çok yayın mevcuttur (23,43,70,142,143).

### A.1.3. LENFOSİT VE LÖKOSİTLERİN VAZOSPAZMA ETKİSİ

Lökositler vazospazmda çok etkin bir rol oynamazlar (40). Bununla birlikte ortamdaki fagositik hücreler serbest radikal kaynağıdır. Serbest oksijen bu hücreleri uyararak fagositozu artırır. Fagozom içinde bulunan enzimlerde (NADPH oksidaz, myeloperoksidaz vs.) otooksidatif doku injürisi yaparak antioksidan metabolizmanın bozulmasına sebep olurlar. Bu durum süperoksit aktivitesinin artmasını ve lenfositlerin mitojenlere cevabında azalmayı sağlar (4).

### A.1.4. TROMBOSİTLERİN VAZOSPAZMA ETKİSİ

Trombositlerden salınan serotonin, prostaglandin, histamin ve diğer katekolaminler hücre zarı permeabilitesini artırarak, kalsiyumun hücre içersine girişini artırmaktadır. Serebral vazospazmda, trombosit agregasyonunun arttığı bildirilmektedir (95). Bu agregasyon artışının sebepleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Trombosit sistemi vazospazmın iskemik semptomlarında önemli bir faktördür.



Şekil 2: SAK sonrası gelişen vazospazmda, artan trombosit agregasyonunun indükleyici yolu ve trombositlerin vazospazm yapıcı etkisi. EDRF, endotel kaynaklı gevşetici faktör; EDCF, endotel kaynaklı kasılma faktörü; PDGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü.

### A.1.5.EİKOSANOİDLERİN VAZOSPAZMA ETKİSİ

Eikosanoidler, araşidonik asit (AA) metabolizması sonucu oluşurlar. Bu metabolizmanın ürünleri, prostaglandinler (PG), tromboksanlar (Tx) ve lökotrienlerdir. OxyHb, araşidonik asit metabolizmasına etki ederek siklooksijenaz aktivitesini artırmaktadır (40,59). Vazodilatatör etkili prostaglandin seviyesinin düşmesini, zedelenen endotele trombositlerin agrege olması takip eder. Trombositlerden salınan TxA<sub>2</sub> ve vazokonstriktör etkili PG'ler (PGF<sub>2</sub>α, PGE<sub>2</sub> vs..) damar duvarındaki vazodilatör mekanizmanın vazokonstriktör tarafa kaymasını sağlamaktadır. Bu etkiyi EDRF'nin OxyHb'den dolayı azalması da provake etmektedir. SAK'ta bradikinin seviyesi de düşer (72,98). Bradikinin vazodilatatör etkisinin büyük kısmını PGI<sub>2</sub> sentezini artırarak yapar. Bozulan bradikinin metabolizması PGI<sub>2</sub> seviyesinin düşmesinin bir diğer sebebidir (60,110). TxA<sub>2</sub> seviyesi SAK'ta değişmemektedir (78,102). PGF<sub>2</sub>α seviyesinin ise arttığı saptanmıştır (149).

Artan siklooksijenaz ve ksantinoksidaz aktivitesi, hidroperoksieikosatetranoik asit ve lökotrien derivelerinin artmasını sağlar. Burada, araşidonik asidin lökotrienlere dönüşmesi esnasında çıkan ara ürünler süperoksid içeren maddelere dönüşme eğilimindedirler. Bu anstabil süperoksidler, ortamdaki süperoksit dismutaz ile reaksiyona girip hidrojen peroksite dönerler. Oluşan bu maddelerin, spazm yapıcı, hücreye zarar verici olduğu saptanmıştır (23).

### A.1.6. DİĞER SPAZMOJENLER:

1:HİSTAMİN: Beyin damarlarında H1 ve H2 reseptörleri mevcuttur. Trombositlerden salınan histamin H1 reseptörlerini uyardığında vazospazm oluşmaktadır (40).

2:ANJİOTENSİN: Adrenaline benzer etkiyle spazm yapar (40).

3:SEROTONİN: Ortamdaki trombositlerden salınır. SAK sonrası serebral arterlerin serotonine yüksek bir duyarlılığı olduğu bildirilmektedir (85,98). Fakat anstabil olması nedeniyle uzun süreli vazospazmda etkili olmayacağı düşünülmüştür (19).

4: SUBSTANS P ve CALCİTONİN GENE-RELATED FACTOR (CGRP): Santral sinir sisteminin vasküler tonusunu düzenleyen etkenlerden biri de, Trigeminal Ganglion'dur (52). SAK sonucunda *trigemino-vasküler sistem* uyarılır (49). Parasempatik aktivite ile Substans P, CGRP ve neurokinin A salgılanır. Vazospazmlı hastalarda CGRP'nin arttığı bildirilmektedir (24,49,51,52). Ayrıca substans P'nin bazı spazmojenlerin salınmasına sebep olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (126). Vazospazmlı hastalarda gasser ganglionu termokoagülasyonuyla %25-30 oranında vazodilatasyon elde edildiği bildirilmektedir (135).

5: NÖROPEPTİT Y: Nöropeptit Y; limbik sistem, korteks, hipotalamus, hipofiz, pineal bez, beyin sapı ve epandim olmak üzere beyin bir çok bölgesinde mevcuttur (69,108).

Nöropeptit Y, vazokonstriktör etkiye sahiptir (108,150). Bu etkisini, sempatik sinir sistemi yoluyla vazoaaktif katekolaminleri potansiyelize ederek yapmaktadır (18,145,150). Aynı zamanda nöropeptit Y yüksek konsantrasyonda direkt vazokonstriktör etkiye de sahiptir (108 ).

6: LİZOFOFOTİDAZ (LPA): LPA trombositlerden, endotel hücrelerinden ve fibroblastlardan salınmaktadır. LPA'nın yükseliş trendi, vazospazmın gelişme günlerine denk gelmektedir (120). Damar duvarında kalibrasyonun %20 azalmasına sebep olduğu saptanmıştır (7,8,9).

### ***A.2. SİNİR SİSTEMİNİN VAZOSPAZMA ETKİSİ***

Serebral damarlar, adventisialarının derin katlarında ayrı adrenerjik ve kolinerjik özellikleri bulunan bir sinir ağına sahiptir (20,115). SAK sonrası damar innervasyonunda belirgin azalma tespit edilmiştir. Serebral damarlardaki adrenerjik innervasyonun herhangi bir nedenle ortadan kalkması, denervasyona bağlı olarak hipersensibilite yaratmaktadır. Vazospazm, innervasyonunun yoğun olduğu yerlerde görülür ve denervasyon zamanı vazospazm gelişme günleri ile eşzamanlılık gösterir (19). SAK ile birlikte aşırı bir sempatik aktivite görülmektedir. Bu da denervasyon süpersensitivite teorisi olarak bilinmektedir ve sempatik hiperaktivite vazospazmın ortaya çıkmasını kolaylaştırır (20).

### ***A.3. NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN VAZOSPAZMDA ETKİSİ***

Hastalarda sodyum kaybı ve diürez mevcuttur (152). Bu da vazospazmın gelişmesine zemin hazırlamaktadır (79).

Bu etki atrial natriüretik peptidin (ANP)'in SAK sonrası salınım bozukluğuna bağlıdır fakat beyinde C-tipi ve ANP ile benzerlik gösteren bir natriüretik peptidin yapılabildiği gösterilmiştir (50). Natriüretik peptid sistemi, sodyum hemoestazisini kontrol ederek vasküler tonus üzerine etkili olmaktadır (145,151,152).

SAK'tan sonraki 2. ve 3. günlerde natriüretik peptid miktarı artmaktadır (152). Hipotalamusun etkilendiği anterior sistem anevrizmalarında artışın belirgin olduğu bildirilmektedir (50,152).

### ***A.4. İMMÜN SİSTEMİN VAZOSPAZMA ETKİSİ***

2. ve 3. günlerde hemolize olan eritrositlerin aktiflemesi sonucu serebral damar duvarında immün komplekslerin (özellikle IgG ve C3) biriktiği, enflamatuar mediatörlerin arttığı bilinmektedir (105). Bu maddeler lökosit migrasyonunu artırmaktadır. SAK'ta aktiflenen antijenik ve nonantijenik hücrelerden C5b, C7, C8, C9 gibi komplemanlar salınır (104). Bu

koplemanlardan özellikle C5b ve C9, zedelenen hücrelerdeki geniş nonspesifik iyon kanallarını bozarak, kalsiyum ve diğer iyonların hücre içinde kalmasını sağlarlar (104). Kompleman sistemi bu etki ile vazospazmı artırır.

Ayrıca artan kompleman sisteminin reseptör bağımsız olarak guanine nucleotide-binding regulatory protein'i aktifleyerek, diasilgliserol ve protein kinaz C'yi de artırarak vazospazm oluşmasına katkıda bulunur (104). İmmün sistem araşidonik asit metabolizmasına etki ederek ve lökotrienleri artırarak membran depolarizasyonunu bozar (104).

### **A.5. HÜCRE İÇİ HABERCİLERİN VAZOSPAZMA ETKİSİ**

Kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) iskelet kasında olduğu gibi düz kasların kasılmasında da rol oynamaktadır. Fakat düz kasların sarkoplazmik retikulumları farklıdır. Kasılma voltaja bağımlı kanallar aracılığı ile hücre dışı ortamdan hücre içine  $Ca^{+2}$  girişi ile sağlanmaktadır. Ayrıca düz kastaki miyozinin fosforilasyonu, miyozin ATP-azı ile olmaktadır. Düz kastaki  $Ca^{+2}$  kalmodulin ile bağlanır ve ortaya çıkan kompleks miyozinin fosforilasyonunu katalizleyen bir enzim olan kalmoduline bağımlı miyozin hafif zincir kinazı (MLC20) aktive eder. Bu olayın sonucunda aktin miyozin üzerinden kayarak kasılmayı meydana getirir. Miyozin hücrede bulunan fosfatazlar sayesinde defosforile edilir. Ancak defosforilasyon gevşemeye neden olur diye bir kural yoktur (37). Bunun yerine stoplazmik  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu düştükten sonra bile defosforile olmuş miyozin çapraz köprülerinin aktine bağlı kaldığı görülür. Buna düz kasın "Kilitlenmiş Köprü Olayı" adı verilir. Bu olay sayesinde özellikle damar düz kaslarında önemli olan kasılma cevabının uzaması sağlanmış olur. Bu kasılma tonik özelliindedir (92).

Siklik adenozin monofosfat (cAMP);  $\beta$  Adrenerjik stimülasyonla, CGRP ve VIP ile aktive olarak ATP'yi cAMP'ye hidrolize eder. Bu sirkülasyon damar musküler tabakasının kasılıp gevşemesi için gerekli olan enerjiyi sağlar. Kalsiyumu mikrozomal proteinlere bağlayan sistemi aktive eder, intrasellüler kalsiyum seviyesini düşürür, aynı anda kalsiyumun hücre içine girişini supresse eder. Böylece kasılma engellenir.

Siklik guanozin monofosfat (cGMP);  $\alpha$  Adrenerjik, kolinerjik, serotonin ve  $PGF_2\alpha$  ile aktive olan guanil siklaz, GTP (Guanosin triphosphate)'den cGMP (Guanosin monophosphate) hidrolizasyonunu sağlar. Primer etkisi damar gevşemesini sağlamaktır (1). SAK'ta vasküler relaksasyon için gerekli cGMP'nin çeşitli yollarla bozulduğu bildirilmektedir (99).

Fosfolipaz C: Anjiotensin,  $\alpha$  adrenerjik noradrenalin, histamin, asetilkolin, substans P, VIP, CGRP, araşidonik asit türevleri ( $TxA_2$ ), Endotelinler, trombosit aktive edici faktör ve vazopressin ile aktive olur ve hücre içinde inozitol trifosfat ve diasilgliserolu artırarak protein kinaz C (PKC)'yi aktive eder (19,78,92). SAK'ta bu reaksiyon gelişmektedir

(19,61,78,92,119,122).

Membran reseptörlerinin bir çoğu aktive edildiğinde ikinci habercilerin salınmasını sağlar veya GTP-bağlayıcı proteinler üzerinden diğer hücre içi olayları başlatırlar. İkinci haberciler genelde protein kinazları aktive etmekte olup bu kinazlar proteinlerdeki aminoasitlerin fosforilasyonunu katalize eder. Düz kas kasılmasında etkili kinazlar: Kalmoduline bağımlı miyozin hafif zincir kinazı, fosforilaz kinaz, kalsiyum fosfolipide bağımlı protein kinaz C, döngüsel nükleotide bağımlı cAMP kinaz ve cGMP bağımlı kinazdır.

Kalsiyum hücre içine iki tür kanal üzerinden girer; voltaj kapılı kalsiyum kanalları ve ligant kapılı kalsiyum kanalları. Ligant kapılı kalsiyum kanallarının katokolaminler ya da prostaglandinler ile uyarılması sonucu G protein yolu ile fosfolipaz C aktive olur. Aktive olan PKC; prekürsör fosfotidilinozitolü etkiyerek, fosfotidilinozitol-1,2-bifosfat → inozitol-1,4,5-trifosfat (IP3) ve diasilgliserol (DG) oluşumunu sağlar (36). IP3; sarkoplazmik retikuluma etkileyerek  $Ca^{+2}$  açığa çıkartır. DG; bir ikinci haberci olarak davranıp endojen olarak tekrar PKC aktivasyonu yapar. DG ayrıca eikosanoid yapımını da artırır. SAK'ta, DG'nin vazospazm yapıcı etki oranının %34-50 arasında değiştiğini bildiren yayınlar mevcuttur (61,92). Ayrıca SAK sonrası ölçümlerde DG'nin seviyesinde belirgin artış saptanmıştır (92). Her iki yolla da artan PKC, IP3 yapımını artırır ve endoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  salınır. Kamodulin sistem aktivasyonu ile kasılma oluşur (92).

OxyHb, erken dönemde ortamdan kaldırılırsa hücre içi  $Ca^{+2}$  normale dönmektedir. Böyle bir işlemin 3.-4. günlerde yapılması ise bir fayda vermemektedir (19).

Hücre içi  $Ca^{+2}$  seviyesinin yüksekliğini sadece bu sistemin sağladığı düşünülmemektedir. Damar düz kasının plastisite özelliğinin de bu sisteme yardımcı olabileceği düşünülebilir. Çünkü, düz kaslar gerilme sonucu da uyarılabilmektedir. SAK'ta olduğu gibi BOS hacminin ani artışı damar duvarına bası yapmaktadır. Düz kas belirli basınç değerine kadar göreceli olarak daha az kasılırken, belirli bir değerden sonra gelişen kasılma kuvvetli ve uzun süreli olmaktadır.

Yine hücre içi  $Ca^{+2}$  yüksekliğinin hücrede PKC yıkımını sağlayan Calpain (kalpain) tarafından da oluşturulduğu düşünülmektedir. Çünkü  $Ca^{+2}$  bağımlı bir proteaz olan kalpain hücre içinde sınırlı ölçüde PKC yıkabilmektedir. Deneysel SAK modellerinde kalpainin otolitik modifikasyona uğradığı gösterilmiştir (122,139). Bu çalışmalarda, artan  $PGF_{2\alpha}$ 'nın ATP, aktin-h-kaldezmon, kalpain ve MLC20 seviyesini düşürdüğü, sonuçta *noncyclic cross-bridge*'lerin (Rigor mortise benzer) oluşup devamlı bir kasılmanın oluşabileceği düşünülmektedir (117,122). SAK sonrası hücre hasarında potasyum kanalları da etkilenmekte ve etkisi vazodilatatör yönde olan bu kanallar potasyum-adenozin trifosfat sistemini etkiyerek gerekli enerji metabolizmasını azaltmakta, sonuçta

vazospazmın gelişmesini artırmaktadır (67).

#### **A.6. ENDOTEL KÖKENLİ FAKTÖRLERİN VAZOSPAZMA ETKİSİ**

Endotel hücreleri birçok vazoaaktif madde yapabilme yeteneğindedir. Bu vazoaaktif maddelerden bilinen en güçlü vazokonstriktör endotelin (ET)'dir (21,32,58,63,66,106,114,133,140,146). Endotelin, membran reseptörlerine monopolar bağlanmaya sahiptir (19).

Endotelin salgılanmasını vazospazmada artıran maddenin oksihemoglobin olduğu; SAK sonucu ortamdaki OxyHb'nin endotelin yapımını gerçekleştiren mRNA miktarını artırdığı gösterilmiştir (58,97). Ayrıca endotelin seviyesini; trombin, A23187, growth faktör  $\beta$ , anjiotensin, vazopresin ve trombositlerde artırmaktadır (21,58,106).

Endotelin damar vazoeffektör etkisini, kalsiyum kanal blokajını antagonize edip hücre içine kalsiyum akışını artırarak sağlar. Sonuçta, fosfolipaz A2 ve C ile PKC ve de Sodyum/Hidrojen değişimi, aktiflenir (58,146). NO sentezinin inhibisyonu, soluble guanilat siklaz inhibisyonu, Süperoksid dismutaz (SOD) inhibisyonu ile de etki ettiğine dair kuvvetli deliller mevcuttur (133).

## **NİTRİK OKSİT**

NO, sinir, sindirim, immün, kardiovasküler ve ürogenital sistemlerde bulunan ve düzenleyici bir molekül, ikinci haberci, transmitter ve bir serbest radikal olduğu ifade edilmektedir. Fizyolojik hadiselerin dışında, septik şok, hipertansiyon, strok, nörodejeneratif hastalıklarda da rol oynamaktadır. Ağrı duyusunun iletimine, transmitter ve hormon serbestleştirilmesine yardımcı olur. Sinir sisteminde morfin bağımlılığının gelişmesini sağlar. Uyku-uyanıklık ve diğer ritmik olayları düzenler (6,76,153). NO önemli bir endojen vazodilatatördür. Trombosit agregasyonunu önler. Demir metabolizmasını düzenler. Sindirim peristaltizmini düzenler. Akciğer fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar (6,76).

NO, lipofilik, kimyasal stabilitesi olmayan, reseptör bağımsız, difüze olan ve bilinen en düşük molekül ağırlıklı bioaktif hücre sekresyon ürünüdür (76,87). Sağlam damar endoteli bazal bir hız ile NO oluşturmaktadır (6,30,46,54,85,96,109). Fizyolojik bir stimulus, agonist etki ile bu yanıtı artırır. Fizyolojik etki sonucunda intrasellüler kalsiyum artar ve nitrik oksit sentetaz (NOS) aktive olur. Bu aktivasyon, L-Argininden NO sentezler. NO, endotel hücresinden düz kaslara diffüzyon ile geçerek, soluble guanilat siklazı aktive eder ve cGMP'yi artırır. Sonuçta vazodilatasyon olur.

NO'nun organizmada bulunması ile sinir hücreleri arasındaki haberleşmede bilgilerin değişmesine neden olmuştur. Bilinen haberleşme yolları genellikle aminoasit ve peptit yapıları maddelerden oluşmaktadır. Sinir ucundaki presinaptik alanlarda kesecikler içinde depolanan bu maddeler, kalsiyuma

bağımlı olarak sinaptik aralığa salıverilirler. Buna karşılık NO, bir kesecik sistemine ve reseptörlere ihtiyaç göstermez, bilinen bir salgı mekanizması yoktur (76,153).

### B.1. NİTRİK OKSİT SENTEZİ VE SİSTEMİK ETKİLEŞİMİ

**Fizikokimyasal özellikler:** NO, kimyasal olarak ( N=O) azot monoksit yada nitrik oksit olarak tanımlanmaktadır. Tek sayıda elektron içeren renksiz, gaz halinde, inorganik serbest bir radikaldir (11,87,141). Eşlenmemiş elektron, nitrojen ve oksijen atomu üzerinde yer değiştirerek rezonans stabilitesi sağlar.



NO, 3-5 saniye gibi çok kısa bir yarı ömre sahiptir. Su ve oksijen varlığında aşağıda belirtilen bir dizi nitrojen oksitleri oluşabilir (Tablo 1 ve 2) (6).

*TABLO1: Oksijen varlığında nitrik oksitten, nitrojen oksitlerin oluşma mekanizması*

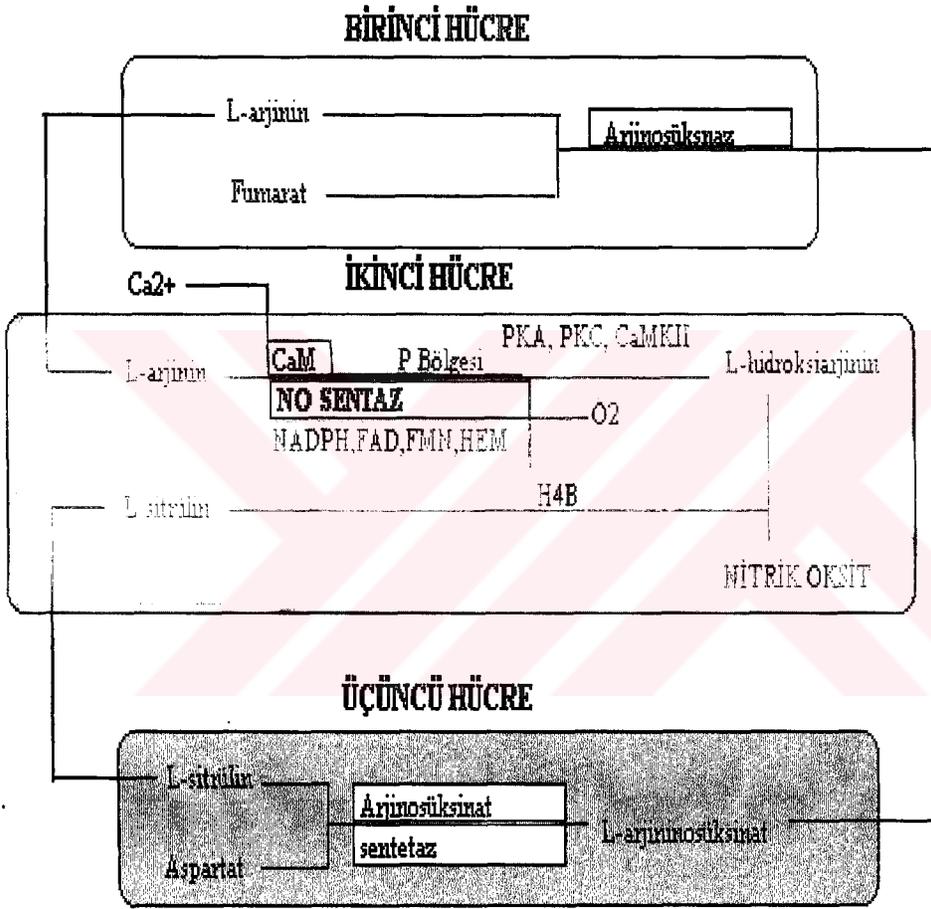


*TABLO 2: Nitrojenin okside metabolitleri ve sistemik etkileri.*

Sembol	İsim	Etki
NO	nitrik oksid	serbest radikal (S-R)
NO <sub>2</sub>	nitrojen dioksid	S-R. nitroze edici etken ajan
N <sub>2</sub> O	nitroz oksid	anestetik
N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	dinitrojen trioksid	nitroze edici etken ajan
N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	dinitrojen tetroksid	dimerik NO <sub>2</sub> nitroze edici ajan
NO <sub>2</sub>	nitrit	asidik ortamda NO oluşturur
NO <sub>3</sub>	nitrat	stabil anyon

**Biosentezi:** NO, insanlarda sitokrom p-450 redüktaz benzeri ve NOS olarak adlandırılan enzimlerce yapılmaktadır (18). Beyinde L-sitrülin'i, L-argino süksinata ve onu da L-arginine dönüştüren enzimlerin bulunduğu bilinmektedir (6). Bu yol beyinde L-argininin bulunur halde olmasını sağlamaktadır (Şekil 3).

L-argininden, NO oluşturan enzimler çok yakın zamanda klonlanmışlardır. Bu sentezde NOS haricinde NADPH, hem, FMN (Flavine mononucleotide), FAD (Flavine adenine dinucleotide) ve tetrahydrobiopterin gereksinimi vardır (6).



Şekil 3: Organizmada nitrik oksidin üretimi ve sürekli bulunmasını sağlayan döngüsel siklusun şematik görünümü. Bu siklusun üç ayrı hücre gerektirdiği sanılmaktadır (76). CaM, kalmodulin; NADPH, nikotinamid adenin dinükleotide fosfat; FMN, flavine mononükleotide; FAD, flavine adenine dinükleotide; H4B, tetrahydrobiopterin; HEM, hem; PKA, protein kinaz A; PKC, protein kinaz C; CaMK II, kalsiyum-kalmoduline bağlı protein kinaz II; P Bölgesi, enzimin fosforilasyon bölgesi.

NOS'un şu ana kadar klonlanan dört farklı izoenzim formu vardır:

1. **b.NOS** : Nöronlarda redükte NADPH ile birlikte hazır halde bulunur ve kalsiyum-kalmoduline bağımlıdır (76). NMDA reseptörlerinin uyarılması ile NO üretir. Beyin korteksindeki hücrenin %2 mevcuttur.

2. **e.NOS**: n.NOS gibi kalsiyum bağımlıdır. Santral nöronlar, nonkolinerjik ve nonadrenerjik nöronlarda, endotel nötrofil ve mast hücrelerinde, astrosit ve trombositlerde de bulunur. SAK'ta etkilenen enzim şeklidir (46,123).

3. **m.NOS**: Fizyolojik sınırlar içinde kalsiyum bağımlı değildir. Makrofajlarda bulunur, beyinde rastlanmaz fakat toksik ve enfeksiyöz uyarı ile beyinde de bulunabilir (76).

4. **h.NOS**: Hepatositlerde bulunur. Kalsiyuma-kalmodüline bağlanma eğilimindedir (76).

NOS'lar, L-arginin nitrik oksite dönüşümünü iki basamakta katalizler:

I. Basamak: Arginin Nw-hidroksiarginine dönüşümü; bu basamakta kofaktör olarak NADPH, flavin, moleküler oksijen, kalsiyum, kalmodulin ve tetrahidrobiopterin kullanılır. Bu basamağı karbonmonoksitir bloke eder.

II. Basamak: Hidroksiargininden, nitrik oksit ve sitrülün oluşumu; bu basamak oksidasyon işlemidir. NADPH, moleküler oksijen, kalsiyum, kalmodulin ve tetrahidrobiopterin kullanılır. Karbonmonoksit ve arginin analogları bu basamakta blokaj yapar. Ayrıca üretilen NO, NOS'un hem prostatik grubuna bağlanarak bu basamakta negatif feedback ile üretimi azaltarak kontrolü sağlar (76).

### B.1.1. NO-ENDOTEL HÜCRESİ

Fiziksel, kimyasal ve hormonal etkenler, kalsiyum-kalmodulin sistemi aracılığı ile endoteldeki NOS'u uyararak NO oluştururlar. NO damar duvarında guanilat- siklazı aktive ederek GTP (Guanilat trifosfat)'den cGMP (Siklik guanilat monofosfat) oluşturur. Oluşan cGMP, kalsiyum düzeylerini azaltarak damar duvarında relaksasyon ve vazodilatasyona sebep olur (62).

### B.1.2. NO-NÖRONLAR

NO, beyinde bir nörotransmitter olarak etki gösterir. Snaptik plastisite, görme, koklama, ağrı duyusunun algılanması, öğrenme ve bellek oluşumunda önemli rol alır (6).

NO'nun nöronlarda oluşumunu 6 basamakta sıralayabiliriz (38):

1. Eksitator nörotransmitter, glutamik asit, presinaptik nöronlarda sinaptik aralığa salınır.

2. Postsinaptik nöronun N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörüne bağlanarak bu maddeyi aktive eder.

3. Kalsiyum kanalları açılır.

4. Kalsiyuma kalmodulin bağlanır ve nNOS aktive olur.

5. L-argininden nitrik oksit oluşur.

6. Nitrik oksit etkisi ile glutamik asit artar.

Bu oluşumdan etkilenen sistemler; bellek sistemi, gastrointestinal ve mesane fonksiyonları, penisin ereksiyonu ve en önemlisi kan akımının düzenlenmesidir (62).

### B.1.3. NO-MAKROFAJLAR

Oluşan sitokinler ve endotoksinler makrofajlarda transkripsiyonel indüksiyonu artırarak NOS'u aktifler, oluşan NO hedef hücreye geçer. NO, hedef hücrenin mitokondrial elektron transport zinciri enzimlerini inhibe ederek sitotoksik etki ve DNA sentez eden ribonükleotid redüktaz enzimlerini inhibe ederek antiprolitif etki gösterir (62).

### B.1.4. NO-LİPİD RADİKALLERİ

Lipid radikalleri olan alkoksil ve peroksid radikallerini, lipid peroksilnitrokoksit ürünleri halinde etkileyerek antioksidan etki oluşturabilirler.

NO, süperoksit anyon radikalleri ile de etkileşerek peroksinitrit anyonu veya perosinitröz asidi oluşturur. Bu radikallerin %20-30 kadarı hidroksil radikali haline dönüşebilir (33,34,47,84,86,88).

Ayrıca oluşan peroksinitrit ferrik demirle birleşerek, demir nitrazonyum kasyonu oluşturarak proteinlerde 3-nitrotrozın meydana getirir. Bu madde ise sinyal iletimi için gereken fosforilasyonu bloke eder (34). Ortamda süperoksit fazlalığında (SAK sonrası gibi vs), nitrik oksidin lipid peroksidasyonunu artırmasına sebep olur (33).

### B.1.5. NO-İMMUNİTE

NO, immunité ve enflamasyonun oluşmasında makrofaj aktivasyonu sağlar (6).

## B.2. NİTRİK OKSİT HOMEOSTAZINA ETKİLİ İLAÇLAR

Nitrovazodilatatörler, endojen kaynak olan EDRF'nin yerine geçerek, NO metabolizmasını düzenleyen maddelerdir. Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, ateroskleroz, kalp yetmezliği ve vazospazmda patolojinin gelişmesine ilişkin faktörler arasında NO metabolizmasının fonksiyon bozukluğu da sayılmaktadır.

NO metabolizmasına etkili ilaçlar:

- (1). Nitrovazodilatatörler ve NO donörleri,
- (2). L-arginin ve yoluna etkili ilaçlar,
- (3). Anestetik NO inhalasyonu,
- (4). NO sentez inhibitörleri.

Bu bölümde çalışmanın içeriğine uygun olarak sadece birinci grup ilaçların farmakokinetiği ve farmakodinamiğine değinilecektir. Nitrovazodilatatörlerin çoğu NO serbestleştirerek etki eder. En çok kullanılan NO vericileri şunlardır:

1. Sodyum nitroprussit (SNP)
2. Hidroksilamin
3. İzosorbit dinitrat
4. 3-morfoline-sidnonimin (SIN-1)
5. S-nitrozo-N-penisilamin (SNAP)
6. S-nitro glutatyon (SNOG)
7. Molsidomin

Nitrovazodilatörlere bağlı gevşeme oldukça hızlı ve doza bağımlıdır. Mikromolar konsantrasyonlarda hızlı bir cGMP artışı ile birlikte seyrederek. Bunu kısa süre sonra cGMP kademeli azalması ve eski durumuna nazaran başlangıçtaki pike kıyasla daha düşük kararlı bir durum şeklinde plato çizer. Bu bifazik görünüm düz kasın yapısındaki sGS'ye bağlanmaktadır (6).

Nitrovazodilatörlere kısa sürede tolerans geliştiği ve hatta çapraz toleransların da gelişebildiği bilinmektedir. Bu toleranslar vücuttan atılımın artması şeklinde (Farmakokinetik) değil, daha çok ilacın dokudaki biotransformasyonundaki azalma (Farmakodinamik) şeklinde olmaktadır (6).

Nitrovazodilatörlerin verdiği NO ömrü çok kısadır. Hemoglobin veya hem grubu bulunduran maddeler ile kolayca bağlanır. Ortamda oksijen bulunduğu yüksek oksidlere dönüşür, süperoksit varlığında bu ömür daha da kısalmaktadır. (6). Etkisini uzatabilmek için süperoksit dismutaz kullanılabilir.

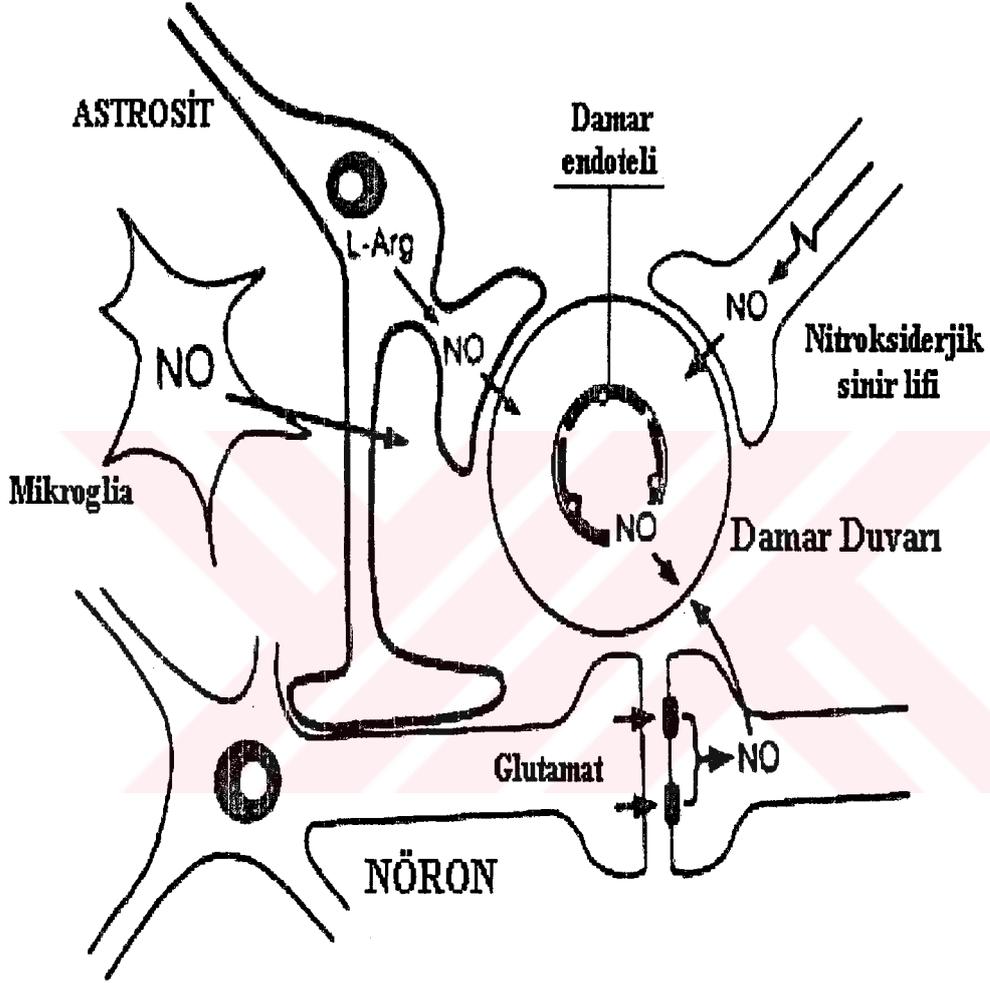
### **B.3. SUBARAKNOİD KANAMA SONUCU GELİŞEN VAZOSPAZMDA ENDOTEL KAYNAKLI GEVŞETİCİ FAKTÖR (EDRF) İNHİBİSYONU:**

EDRF, vasküler yatağın regülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır. Serebral arterlerde kan yoluyla gelen uyarıcı maddelerin artmasıyla endotel tabakası uyarılarak L-Arjininden EDRF oluşturur. EDRF, cGMP ile vazodilatasyon yapmaktadır (Şekil 5 ve 6). Bu gevşemede kalsiyum ile aktive olan potasyum kanalları da rol almaktadır (67, 91,99).

SAK'ta bu yolun bozulduğu bildirilmektedir (26,30,46,54,55,57, 85,96,100,109,110,111,129,154). Bu sistemin çalışmamasının ana sebebi OxyHb'dir (72). Eritrosit yıkılımı ile oluşan OxyHb ve redükte Hb, üzerinde taşıdığı O<sub>2</sub>'i vererek NO/Hb ile etkileşime girer ve Nitrozohemoglobin oluşur (HbNO). HbNO, methemoglobin ve nitrat iyonu oluşturmak üzere yıkılır; MetHb, methemoglobin redüktaz ile tekrar hemoglobine dönüşürken, nitrat idrar ile atılır (125). Ayrıca SAK'ta oluşan lipid radikalleri (Peroksil ve Alkoksil radikali) de, NO ile bağlanıp lipidperoksil-NO oluşturur. Bu maddeler antioksidandır. Süperoksit anyon radikali ile NO birleşerek peroksinitrit anyonu oluşabilir ve serbest radikal oluşumunu artırarak lipid peroksidasyonunu artırır (34).

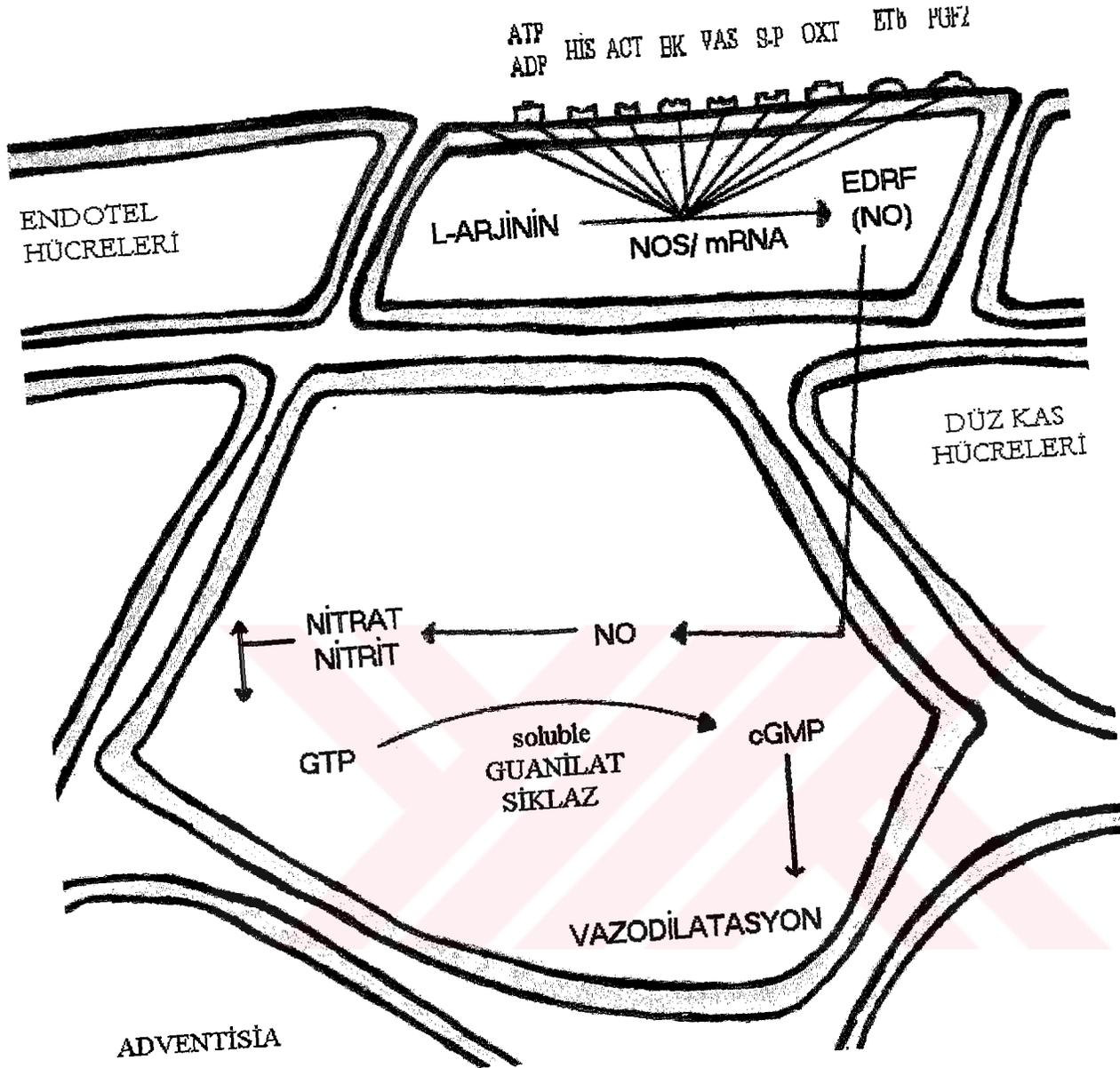
Ayrıca SSS damarları etrafında nitroksiderjik nöronlarda vardır. Bu nöronların SAK sonrası gelişen adventisial hasar ile zarar görmesi ve

vazodilatasyonu sağlayamaması da vazospazmda etkin olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (30,85,110,111) (Şekil 4).



Şekil 4: Santral sinir sisteminde damar duvarının nitrik oksid ile gevşemesinde rol oynayan hücre ve sistemlerin şematik görüntüsü.

Not: Kaynak 30'den modifiye edilmiştir.



Şekil 5: Serebral arter duvarında nitrik oksid / endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) sentezini artıran reseptör bağımlı maddeler ve sonuçta gelişen vazorelaksasyonun şematik görünümü. Oluşan NO/EDRF damar düz kasına difüzyon ile geçerek solubl guanilat siklazı aktifler. Bu enzim gevşeme için gerekli siklik guanozin monofosfatı üretir. NO işlevini saniyeler içinde görerek nitrat redüktaz tarafından yıkılır. ATP, adenozin trifosfat; ADP, adenozin difosfat; HIS, histamin; ACT, asetilkolin; BK, bradikinin; VAS, vazopresin; S-P, substans P; OXT, oksitosin; Etb, endotelin B reseptör sistemi; PGF2, prostoglandin F2; NO, nitrik oksid; EDRF, endotel bağımlı gevşetici faktör; NOS, nitrik oksid sentetaz; cGMP, siklik guanozin monofosfat; GTP, siklik guanozin trifosfat.



## **VAZOSPAZMDAKİ TEDAVİ METODLARI**

Vazospazma etkili olduğu kesin belirlenmiş bir profilaksi bulunmamaktadır (115). Vazospazm riski olan hastaları olabildiğince çabuk opere etmek ve operasyon esnasında sistemler içindeki kanı temizlemenin yararlı olduğu düşünülmektedir (19,115). Her ne kadar erken cerrahi tedavinin vazospazm gelişimini azalttığını bildiren yayınlar mevcut ise de, fikir birliği yoktur (71,115,121). Ayrıca ameliyat riski bulunan, başka organ hastalığı olan, genel durumu kötü ve operasyonu kabul etmeyen hastalarda tıbbi tedaviye başvurulmaktadır. Vazospazmda, tıbbi tedavinin amacı (19):

- I. Arteriyel daralmanın engellenmesi veya geri çevrilmesi,
  - II. İskemik nörolojik kayıpların engellenmesi;
    - a) Kanın içeriğinin değiştirilerek kan akımını düzeltmek,
    - b) Kan akım hızını artırmak,
    - c) Dokuların oksijen dağılımını düzenlemek.
  - III. Serebral enfarktlerin engellenmesi;
- Bugün için kliniklerde uygulanan tedavi planları:

### **C.1. Hipertansiyon / Hipervolemi / Hemodilüsyon Tedavisi;**

SAK sonrası artan BOS asit metabolitleri, serebral perfüzyon basıncının düşmesine bu da intrakranial hipertansiyona ve serebral iskemiye yol açmaktadır (55). Hipertansiyon, hipervolemi, hemodilüsyon (HHH) tedavisi ile amaç bunları düzeltmektir (129). Hasta monitörize edilmelidir (Baş 30 derece kaldırılmalı, arteriyel kan basıncı takibi yapılmalı, ICP monitörizasyonu takılmalı, saatlik tansiyon arteriyel alınmalıdır). Hastaya yüksek doz kortikosteroid verilmelidir. Arteriyel oksijen basıncı 70 cmH<sub>2</sub>O altına indirilmeden daha önceki tansiyon arteriyel seviyesi öğrenilerek, bu seviye korunulmaya çalışılmalıdır (19,115).

Hasta saatler içerisinde mümkünse hazırlanıp cerrahiye alınmalıdır.

SAK'lı hastada spontan hipovolemiye gidiş vardır. Mayi kısıtlaması olan hastalarda vazospazmın daha fazla olduğu gösterilmiştir (45). Mayi açığının, santral venöz basınçla hesaplanmasının yeterli olmadığı erken cerrahi ve takiben hipertansif-hipervolemik replasman önerilmektedir (19,115). Replasman tam kan, eritrosit süspansiyonu, plazma ve albumin ile yapılabilmektedir. ICP (İntrakranial basınç); 10cmH<sub>2</sub>O civarında ve mümkünse pulmoner arter Wedge basıncı 20cmH<sub>2</sub>O altında tutulmalıdır (19).

Hipertansif tedavide, dopamin ve dobutaminden yararlanılmaktadır. Tansiyon arteriyel artırılmasında kural, hastanın eski tansiyon seviyesinin korunmasıdır. Bazen bu tedaviler vagal depressör cevap oluşturabilir. Bunu engellemek için atropin ve diüretiklerden yararlanılabilir. Pulmoner ödem gibi bir komplikasyon geliştiğinde hasta digitalize edilmelidir (19).

### **C.2.Antifibrinolitik Tedavi;**

Bu tedavide amaç, fibrin ve diğer ürünleri mesafeden uzaklaştırmaktır. Antifibrinolitik tedavi çalışmalarında streptokinaz, ürokinaz ve plazmin gibi maddeler kullanılmış fakat etkinliği hakkında aksi görüşler bildirilmiştir (12,31,40,77,115).

Bugün için en yaygın kullanılan ilaçlar; sentetik aminokarboksilik asit ve traneksanik asittir (17). Bu ilaçların antihipertansiflerle kullanımının sakıncalı olduğu bildirilmiştir (17). Antifibrinolitik uygulama kısıtlı bir tedavi yoludur (7).

### **C.3.Antioksidan ve Antienflamatuvar Tedavi;**

Vazospazm patogeneğinde rol alan serbest radikal ve lipid peroksidasyonunu engellemeye yönelik olarak, antioksidanlar ve antienflamatuvar ajanlar (İbuprofen, 21-Aminosteroidler ve metilprednizolon v.s) kullanıldığı bildirilmektedir (80,131). Steroid ve non-steroid antienflamatuvarlar, siklooksijenaz inhibisyonu yolu ile etki etmektedirler (80). Fakat klinik çalışmalar bu ilaçların etkinliğinin kısıtlı olduğunu göstermektedir (80).

### **C.4. Kalsiyum Kanal Antagonistleri;**

Kalsiyum kanal antagonistlerinin hücre membranının faz 2 depolarizasyonu esnasında kalsiyumun membran üzerinden geçişini engellediği bilinmektedir (19,144). Kalsiyum kanal blokerleri, kesin bilinmemekle birlikte sekonder vazokonstriksiyonu, pial damarları genişleterek ve kollateral kan akımını artırarak yaptığı düşünülmektedir (44,80).

Bu maddeler, birçok alt gruba ayrılır:

- a. Dihidropiridin grubu (Nimodipin, nifedipin, nikardipin),
- b. Difenil alkalın grubu (Verapamil ),
- c. Benzotiazepin grubu (Diltiazem ).

Kalsiyum kanal blokerlerinin selektivitesi önemlidir. Yağda eriyen 1,4dihidropiridin grubu yüksek oranda serebrovasküler selektiviteye sahiptir (19,144).

Nimodipin, nikardipin ve nifedipin ile araştırmalarda enfarkt gelişimini azalttığını iddia edilirken, bazı araştırmacılar aksi görüş bildirmektedir (42,93,137,144). Kalsiyum kanal blokeri olarak kliniklerde en sık kullanılan nimodipinin oral ile intravenöz yoldan uygulanması arasında etkinlik açısından bir fark yoktur (19).

### **C.5.Transluminal Anjioplasti;**

Bu tedavi daha çok segmenter vazospazmı olan hastalarda kullanılmaktadır. Transluminal anjioplasti ile dört tip etki kısa sürede elde edilmektedir (19):

- I. Hastaların %60-80 kadarında klinik düzelme,
- II. Transluminal anjioplasti ile damarın vazospazmı azalmakta,
- III. Damar kan akımı düzelmekte,
- IV. Bu hastalarda komplikasyon daha az gelişmektedir.

## MATERYAL VE METOD

### Araştırma Denekleri:

Çalışma öncesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi bünyesindeki Etik Kurula, çalışma denekleri ve deney şekli bildirilerek izin alındı.

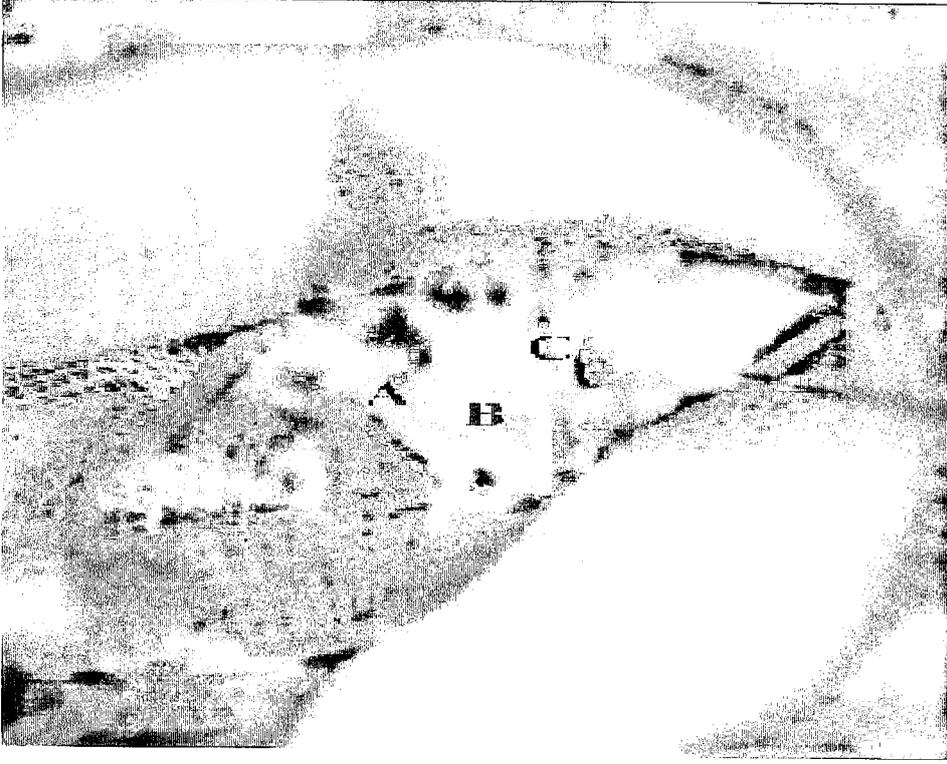
Bu çalışmada toplam 30 adet, ağırlıkları 2.6-3.4 kg arasında değişen beyaz renkli, erkek Yeni Zellanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanlar rastlantısal olarak dört guruba bölünerek numaralandırıldı.

### Cerrahi Prosedür ve Anestezi:

Bütün tavşanlar ortak cerrahi prosedür olarak ameliyat masasına alındı. Vücut ısısının ayarlanabilmesi için blanket yerleştirildi. Rektal termometre konularak vücut ısılarının 36-37.5°C arasında olması sağlandı. Femoral artere Mediflon Cannula (Çap:0.9mm, Uzunluk: 25mm, Akım: 36ml/dk, Eastern Medikit Ltd./İNDIA) marka polietilen kateter yerleştirilerek işlemler süresince sistemik arteriyel kan basıncı ve kan gazı ölçümleri yapıldı. Tüm deney hayvanlarına kulaktan İ.V. mayii replasmanı için 1/3 Serum Fizyolojik (Eczacıbaşı-Baxter) takıldı. Mayi açığı kanlanan spanç miktarı ve sistemik tansiyona göre ayarlandı. Tavşanlara, 4mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar ampul, Eczacıbaşı) İ.M. ve 8mg/kg xylazine (Rompun ampul, Bayer) İ.M. ile anestezi verildi. Supine pozisyonda transservikal-transklival yaklaşım için boyun bölgesi traş edildi. Cerrahi saha %10 povidon-iyot (Betadin solüsyon, Kansuk) ile cild temizliği yapıldı. Tüm tavşanlara cerrahi işlem öncesi profilaktik olarak 25mg/kg tek doz cephalothin (Keflin flakon, Lilly) İ.M. yapıldı. Bistüri ile cild, cild altı geçildi, adele dokusu disseksiyon ile ayrılarak sağ common karotis arter bulundu (Resim 1). Heparin ile yıkanmış Mediflon Cannula (Çap:0.9mm, Uzunluk: 25mm, Akım: 36ml/dk, Eastern Medikit Ltd./İNDIA) + Mandrin-Vasofix® (BRAUN) marka polietilen kateter konuldu. Cerrahi saha 4-0 krome catgut ile suture edildi ve kateter cilde tespit edildi.

Deney gruplarından SAK, Plasebo ve İlaç grubuna sedatizasyon (8mg/kg xylazine ve eter ile) sonrası, deney hayvanı prone pozisyona alınarak suboksipital bölge traş edildi. %10 povidon-iyot ile cild temizliği yapıldı. Saha steril kompres ile örtüldü. Suboksipital bölgeden No:23 kelebek set (Bıçakçılar ®) ile perkütan ilerlenerek sisterna magna bulundu. Bir miktar BOS gelişinden sonra femoral yolla alınan 0.7 ml/kg nonheparinize arterial kan, 2-3 dakika içerisinde yavaş infüzyon ile sisterne verildi (Resim 2). Deney hayvanına verilen otolog kanın, sisternlere dağılması için tavşanlar 5-10 dakika 45° transvers pozisyonda bekletildiler.

SAK oluşturulduğu gün 0.gün kabul edildi.



*Resim 1: Transservikal-Transklival yaklaşım sonrası sağ kommon karotis ve komşu yapılar. A, ven; B, sinir; C, kommon karotis.*



*Resim 2: Subaraknoid kanama yapmak için kullanılan perkütan subokspital girişim görüntüsü.*

### Arastırma İlacı:

Bu çalışmada patenti National Institutes of Health'a ait (US patent 5,155,137,) zwitteriyon poliamin derivelereinden spermin/nitrik oksit kompleks; SPER/NO, (N- (2 – Aminoethyl ) -N- (2 – Hydroxy –2 - nitrosohydrazino) -1,2-ethylenediamine ) 25mg. Solubl solüsyon (37°C'de fosfat tamponlu, pH: 7,4) kullanıldı. Bu maddenin saf NO verici olması, enzimatik bir yol istememesi, yarılanma ömrünün uzun olması, saklama kolaylığı ve vücut ısılarında NO salıvermesi sebebiyle seçildi (25,48,75). SPER/NO doz skalası, Maragos ve ark. (75) tarafından belirtilen kanda EC50 dozu 6.2 mikroM ulaşabilmek için 325.2 mikrogram madde 1ml serum fizyolojik içinde çözünerek hazırlandı. Bu skalaya göre doz, 3.252 gram madde 100 ml serum fizyolojikte çözünerek stok çözelti hazırlandı ve buzdolabında saklamaya alındı (48). Bu stok çözeltiden 3 kg.'lık bir tavşan için 1ml.; 2 kg.'lık bir tavşan için 0.67ml. ; 1.5 kg.'lık bir tavşan için 0.5ml. kullanıldı. Tablo 3'de dördüncü grup tavşanların ağırlıkları ve doz prosedürünü görülmektedir.

*Tablo 3: Uygulanan doz skalası*

TAVŞAN	1	2	3	4	5	6
AĞIRLIK	2900gr	2700gr	3100gr	3200gr	2900gr	3100gr
DOZ	3.143µgr	2.926µgr	3.360µgr	3.468µgr	3.143µgr	3.360µgr

### İnfüzyon Metodu:

Plasebo ve ilaç gruplarında long-Term (Uzun süreli) infüzyon uygulaması için Flo-Gard 6201(Eczacıbaşı-Baxter) marka infüzyon pompası kullanıldı. Plasebo grubunda 30 ml NaCl %0,9, 30 dakikada intrakarotid polietilen kataterden verildi. İlaç grubuna, SPER/NO (325.2 mmol/ml) tavşan ağırlığına göre doz ayarlandı. İlaç 30 ml'ye tamamlanarak 30 dakikada intrakarotid infüze edildi.

### Histopatolojik Prosedür:

Bütün tavşanlar gerçeğe uygun histopatolojik görünümü elde edebilmek için belirtilen şekilde perfüzyon-fiksasyona tabi tutulmuştur: Tavşanlar toraks bölgesi açıldıktan sonra sol ventrikül kanüle edilip heparinize edildi. Önce sağ aurikula açılarak inen aorta kleplendi. Vasküler sisteme 300 ml'lik Hanks' dengeli tuz solüsyonu (Sigma pH: 7.4) verilerek yıkandı. Daha sonra 500 ml %1'lik paraformaldehit ve %1.5'lik glutaraldehit solüsyonu ile perfüzyon işlemi tamamlandı. Tüm perfüzyon solüsyonları 75 mmHg basınçta verildi. Perfüzyon-fiksasyon tamamlandıktan sonra deneklerin beyin dokusunu alabilmek için, kranial boşluğa servikal 2. ve 1. vertebraya laminektomi yapıldı. Foramen magnum arkasından ilerlenerek kranial boşluğun superioruna total kraniektomi yapıldı. Beyin ve beyin sapı çıkarıldı. Bu işlem esnasında optik sinirler, kiazma

önünden; N. Vestibulo-cochlearis beyin dokusuna en yakın noktadan ve medulla spinalis ikinci servikal vertebra hizasından mikromakasla kesildi. Alınan dokular fiksatif %10 paraformaldehit solüsyonu içinde +4°C'de, 24 saat bekletilerek baziller arter çap ölçümü için kesitler alınmak üzere hazırlandı.



*Resim 3 ve 4: Suboksipital perkütan yol ile subaraknoid kanama yapılan deneklerin örnek görünümü üstteki resim anterior görünüm, A, baziller arter; B, baziller arter çevresi kanama alanı. alttaki resim posterior görünüm).*

Tüm işlemler esnasında yetersiz SAK oluşturulan, karotis girişiminde başarısız olunan altı adet tavşan çalışmaya dahil edilmedi.

Araştırma ilacının SAK sonrası gelişen vazospazma etkinliğinin değerlendirilmesi için üç değişik parametre kullanıldı.

#### A. Karotis Basınç Ölçümü:

Serebral kan akımı, kan basıncı ile serebral damar yatağı direncine bağlıdır. Buna göre; Serebral kan akımı ölçümü: Sistemik Kan Basıncı – İntrakranial basınç ( Serebral Perfüzyon basıncı) / Serebral Vasküler Direnç denklemi ile hesaplanmaktadır

$$\text{AKIM} = \frac{\text{BASINÇ}}{\text{DİRENÇ}}$$

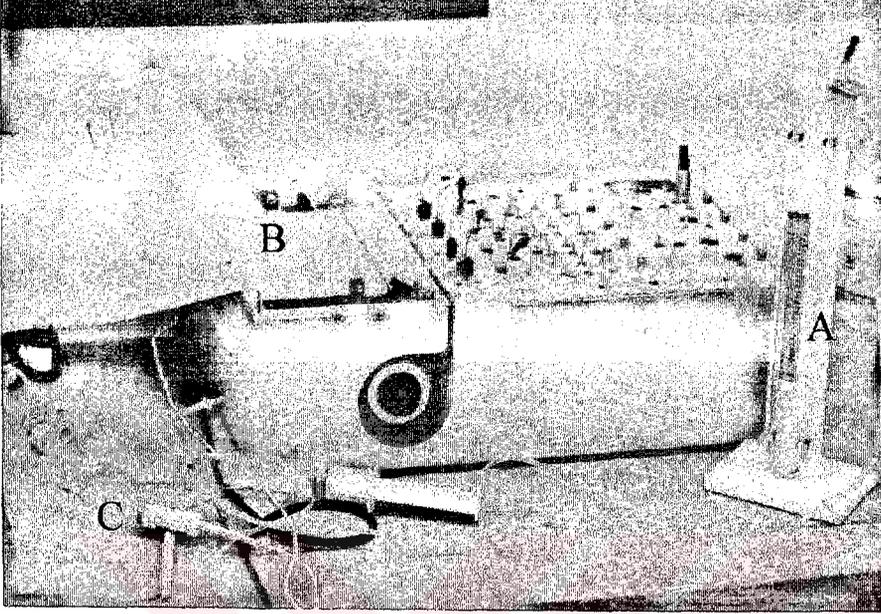
Serebral kan akımının ayarlanması otoregülasyonla olmaktadır. Bu sistem myojenik, nörojenik ve metabolik faktörlerden gelen uyarılar ile görev yapmaktadır. SAK sonucu gelişen vazospazmda otoregülasyonun bozulduğu bilinmektedir (55). Spazm, direnci artırarak serebral akımı azaltır ve infarktlerin gelişmesine sebep olur (79).

Nitrik oksid donörü ilacımızın vasküler yatak direncine etkisini araştırmak için tüm tavşanlara ortak prosedür olarak uygulanan sağ kommon karotis arter kateterizasyonundan Universal Oscillograph ( Harvard) (Resim 5) ile aşağıda belirtilen zamanlarda basınç ölçümü yapıldı (TABLO 4).

Tablo 4: Karotis yansıyan basınç ölçüm zamanları.

KONTROL GRUBU	Kateter yerleştirildikten sonra 2dk. süre ile ölçüm yapıldı.
SAK GRUBU	SAK oluşturulmasından 48.saat sonra 2dk. süre ile ölçüm yapıldı.
PLASEBO GRUBU	SAK oluşturulduktan 48.saat sonra verilen %0.9 NaCl infüzyonunun bitiminde 2dk. süre ile ölçüm yapıldı.
SPER/NO GRUBU	SAK oluşturulduktan 48.saat sonra verilen ilaç infüzyonundan sonra 2dk. süre ile ölçüm yapıldı

Ayrıca ölçümlerin yapıldığı zamanlarda femoral kateter yardımı ile sistemik kan basıncı da ölçülerek ilacın sistemik etkisine bakıldı.



Resim 5: Karotis ve femoral ölçümlerin yapıldığı "Universal Oscillograph. A, standizasyon için kullanılan civalı manometre; B, kayıt skalası ve kalemi; C, sensör.

### C. Baziller Arter Kesitsel Yüzey Ölçümü:

SAK sonrası willus poligonunda gelişen vazospazmın her zaman diffüz bir şekilde olmadığı bilinmektedir. Bazı SAK deney değerlendirmelerinde yapılan direkt damar çap ölçümlerinde kesitin tam bir daire olmaması, damar çeperinin kalınlığının değişik olması sonuçları etkilemektedir. Yine ölçümler bir yada birkaç seviyeden yapıldığında fokal ve segmenter spazmlar atlanabilmektedir. Tavşan baziler arteri gibi deneysel çalışmalarda, damar çapındaki küçük ölçüm hataları sonuçları olumsuz yönde etkileyebilmektedir.

Bu hatayı elimine etmek için deneyimizde "Stereolojik Görüntü Analiz Metodu" kullanıldı. Stereolojik görüntü analiz metodunun anlamı; histolojik yöntemlerle kesit alınabilen dokuda, dokunun geometrik şekli ne olursa olsun kesitsel yüzey alanının ve volümetrik ölçümlere imkan sağlamasıdır (113).

Anatomik olarak baziler arter posterior sirkülasyonun ana kaynağını oluşturur. Her iki vertebral arterin medulla oblongata önünde birleşip, süperiora doğru seyredip, pons üst hizasında süperior sebellar arterlere ayrılmasına kadar uzanan damarsal bir yapıdır. Kafa kaidesinde damar, interpedinküler sistern içerisinde yer almaktadır. Bu sisternin, sisterna magna ile ilişkisi mevcuttur.

Deneyimizde, sisterna magna içine verilen non-heparinize arteryel kanın sisternler içerisinde yayılması sonrası, vazospazm açısından etkilediği ilk damardır.

Fiksatif %10 formaldehit içindeki denek beyinleri baziler arter segmenti, vertebral arter bileşkesinden ameliyat mikroskobu (Zeiss 100-127V) yardımı ile kesildi. Baziler arter, üst kısımda yine aynı mikroskop kullanılarak dallanma bölgesinden kesildi. Tüm denek örnekleri komşu dokularla birlikte, medulla oblongata üstte kalacak şekilde bloklanması için parafin içine yerleştirildi.

Deneyimizin stratejisi için, deney dışı bir tavşanda pilot çalışma yapılarak; stereolojik görüntü analiz metodu kurallarına uygun kesitlerin 7µm kalınlıkta olması gerektiği hesaplandı. Mikrotom ayarlanarak, pilot çalışma materyali baştan sona kesildi. Pilot çalışmada, dokunun bir ucundan diğer ucuna 137 kesitin geldiği tespit edildi.

Stratejinin saptanabilmesi için dikkat edilmesi gereken husus; kesilen objenin birbirine tamamen paralel dilimlere ayrılması yanında ilk kesitin seçimidir. Bunun için, bloklar kesime alındığında, dokunun geleceği anlaşıldığı andan itibaren, dilim kalınlığı kadar uzak olan ( 7µm arasında) bir noktadan başlandı. Stereolojide buna d-0 (Başlangıç kesiti) denilmektedir (113). Bu yaklaşımla araştırmada alınan kesitlerde standardizasyon sağlanarak, araştırmacının keyfi başlama noktası seçmesi ortadan kaldırılmaktadır. Buna metodoloji yani stereoloji terminolojisinde "*Rastgele Örneklem Modeli*" denilmektedir (113).

Pilot çalışmada elde edilen 137 kesit tek tek incelenerek, baziler arterin ölçüm yapılabilecek düzeyleri tespit edildi. Buna göre 1. ile 15. kesitler arasında baziler arter görünmüyordu. 15.-30. kesitler arasında vertebral arterler görülüyordu. Baziler arter 30-130.'cu kesitlerde mevcuttu. 130.'cu kesitten sonra arter süperior dağılıma başlıyordu. Sonuçta, pilot çalışmada 30-130.'cu kesitler arasında ölçüm yapılmasının uygun olacağı belirlendi.

Bu sisteme göre her bir denek için 100 kesitte sayım yapılması gerekmektedir. Yine stereolojik prensipler içinde örneklem stratejisi geliştirilerek, 1/10 oranında örnek alınıp, baziler arter sayımı yapıldı.

30.-130.'cu kesitler arasındaki 100kesitte 1/10 oranında kesit seçilirken de rast gelelik kuralı esas alındı. Buna göre: Bir blokta, 30. ile 130.'cu kesitler arasında rast gele seçimle (Örneğin, 8.'ci kesit seçilmiş ise, 10-20. kesitler arasında 18. kesit; 20-30. kesitler arasında 28. kesit; 20-30. kesitler arasında 28. kesit...), 1%10 oranı sabit kalarak doku sonuna kadar örnekler seçildi.

Bu sistemle taraflı sayım noktalarında tatbik edilen rastgele örneklem modeli yerine, "*Sistemik Rastgele Örneklem Modeli* " yapılmış oldu.

Bütün gruplardaki bloklarda, sistemik rastgele örneklem ile seçilen, her bir blok için 10 ile 12 adet kesit, Resim 7. görünen sistemdeki mikroskoptan kameraya oradan da monitöre aktarılarak sayıldı.

Resim 7.'de görülen sistemin ayarları:

- a) Mikroskop 1: 1'de
- b) Mikroskop 2: 2,1'de
- c) Objektif: x3,2'de
- d) Kamera: En yakın pozisyonda.

Monitöre sabit olarak yerleştirilen test ölçeğinde her bir nokta arası uzaklık 2,1cm.'dir. Buna göre sayımda, lümeneye düşen her nokta, alan olarak  $4.41\text{cm}^2$ 'ye karşılık gelmektedir (2,1cm x 2,1cm). (Resim 6).

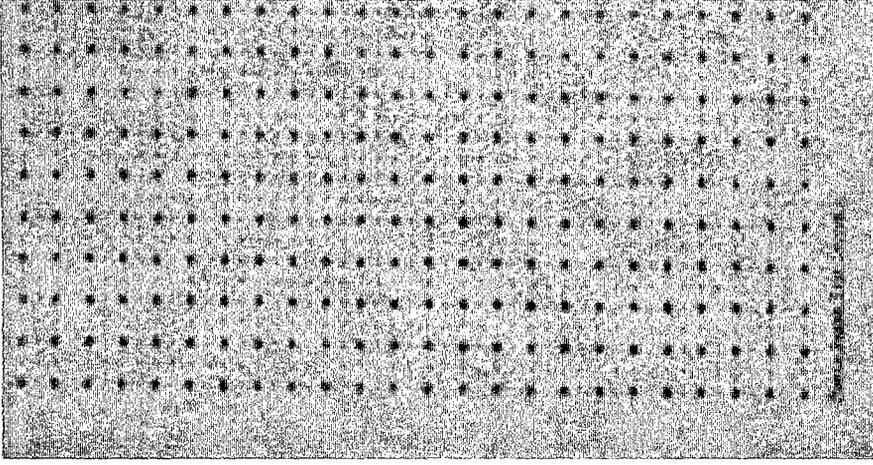
Alan hesaplarının yapılabilmesi için, standart lam mikroskoba yerleştirildi. Lam üzerinde  $100\mu\text{m}$ 'nin mikroskop ayarları sabit tutulduğunda, monitörde 2 cm'ye karşılık geldiği ölçüldü.

Bu ölçüm ile, test ölçeğindeki iki nokta arasının gerçekte  $105\mu\text{m}$  olduğu anlaşıldı. Yine aynı değerler kullanılarak test ölçeğindeki her bir nokta  $11025\mu\text{m}^2$  'yi temsil etmekte idi ( $105\mu\text{m} \times 105\mu\text{m}$ )

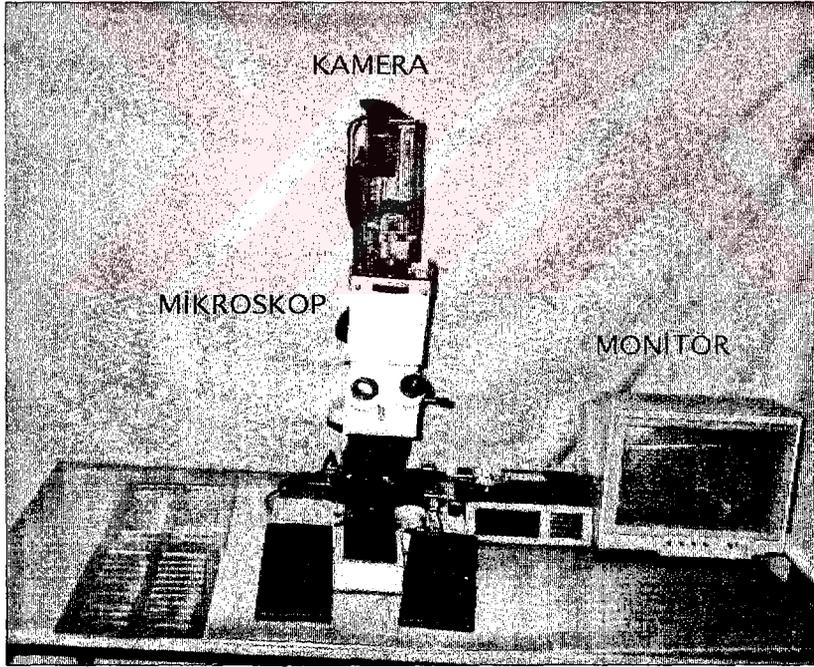
Sistematik rastgele örnekleme ile seçilen her kesitte nokta sayımı yapıldı. Hata kat sayısını minimuma indirgeyebilmek için, her kesit monitör üzerinde kaydırılarak üç kez sayıldı ve ortalaması alınarak aşağıda verilen formül ile gerçek baziler arter alanı hesaplandı.  $ALAN = a.(p) \times \Sigma Pi$  Formülde, a.(p): Test ölçeğinde bir noktanın karşılık geldiği alan ( $11025\mu\text{m}^2$ ); Pi: monitör ekranında sayılan nokta sayısını ifade etmektedir.

#### **D. Damar Duvarı Morfolojik İncelemesi:**

Vazospazm sonrası damar duvarının elastik lamina düzensizliği, düz kas dokusunun proliferatif yapısı ve lümenin görünümü Zeiss Axiophot (JAPAN) marka ışık mikroskobu kullanılarak 100-200-400 kez büyütülerek normal denek preparatları ile karşılaştırıldı.



*Resim 6: Stereolojik görüntü analiz metodunda kullanılan test ölçeği, her bir nokta aralığı 2,1 cm'dir. Deneyde; her aralık 105 $\mu$ m'ye ve her nokta 11025 $\mu$ m<sup>2</sup>'ye karşılık gelmektedir.*



*Resim 7: Baziller arter kesitsel alanının stereolojik analiz metodu ile hesaplanması için kullanılan görüntüleme sistemi.*

*Mikroskop: Olympus BH-2, Japan, Kamera: Panasonic F10-WV-AD36E, Japan, Monitör: Exper 1765 CD, Taiwan.*

## BULGULAR

### Fizyolojik Parametreler:

Deney gruplarının hepsinde, cerrahi öncesi sistemik arteriyel kan basıncı ölçümü (OSAB), en yüksek 105 mmHg, en düşük 85 mmHg olarak ölçüldü. Gruplar arasında belirgin farklılık saptanmadı. Arteriyel kan gazı ve pH ölçümleri normal fizyolojik sınırlar içinde idi (pH:7.35-7.45, pO<sub>2</sub>: 85-110 mmHg, pCO<sub>2</sub>: 33-40 mmHg, rektal ısı: 36.5-37.5°C).

Postoperatif takip edilen tavşanların hiçbirisinde enfeksiyon gözlenmedi.

Sisterna magnaya nonheparinize arteriyel kan verilmesi esnasında, geçici hipertansif atak gözlenirse de bu yükselme kısa sürede geriye dönerek fizyolojik sınırlar içerisinde kaldı.

### Klinik gözlemler:

SAK oluşturulan 2. grup, plasebo grubu ve Sper/NO tedavisi yapılan 4. grup arasında klinik bir farklılık gözlenmedi.

Cerrahi prosedür esnasında, karotis kateterizasyonu sırasında başarısız kalınan iki tavşan deney dışı bırakıldı. 2.-3.-4. grup tavşanların klinik gözlemleri esnasında, apatik olmaları dışında fokal nörolojik defisit tespit edilmedi.

### Işık Mikroskopu Morfolojik Bulguları:

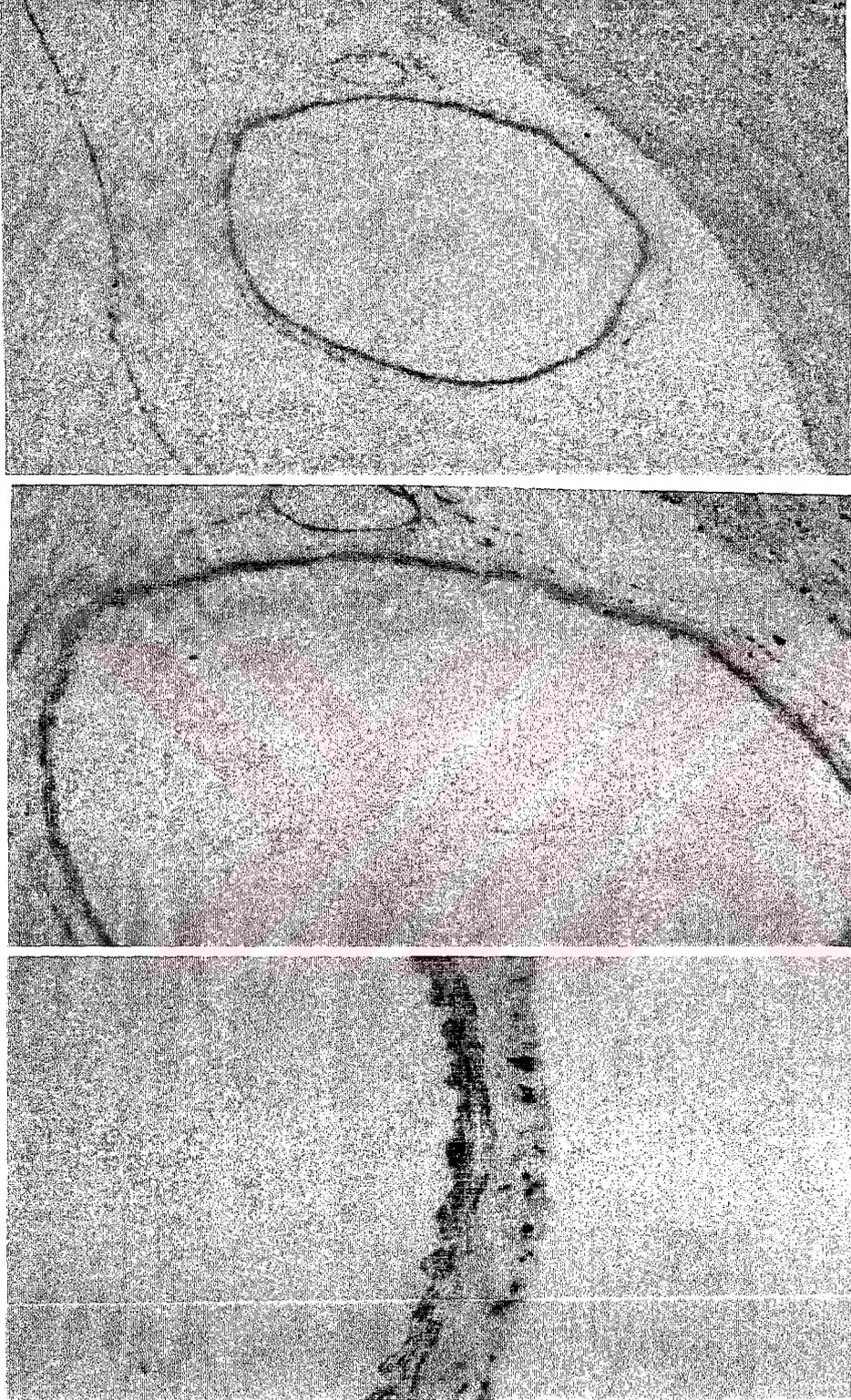
Perfüzyon sonrası, yeterli SAK oluşturulamayan 4 tavşan deney dışı bırakıldı. Diğer bütün gruplardaki tavşanlarda sistemlerde, pons önünde kan değerleri ve pıhtı gözlendi. 7µ kalınlığındaki her deneğe ait 10-12 preparat ışık mikroskopunda morfolojik olarak incelendi.

Kontrol grubunun; baziller arter lümeninin diğer gruplardan geniş olduğu, endotel tabakasının düzenli olduğu, internal elastik laminanın arter lümenini çevrelediği gözlendi. Media tabakasında morfolojik bozukluk yoktu. Resim 8.

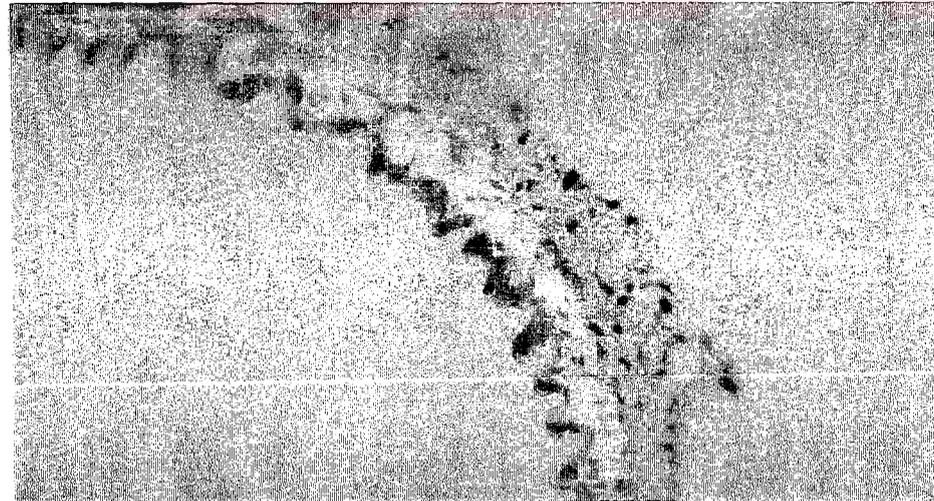
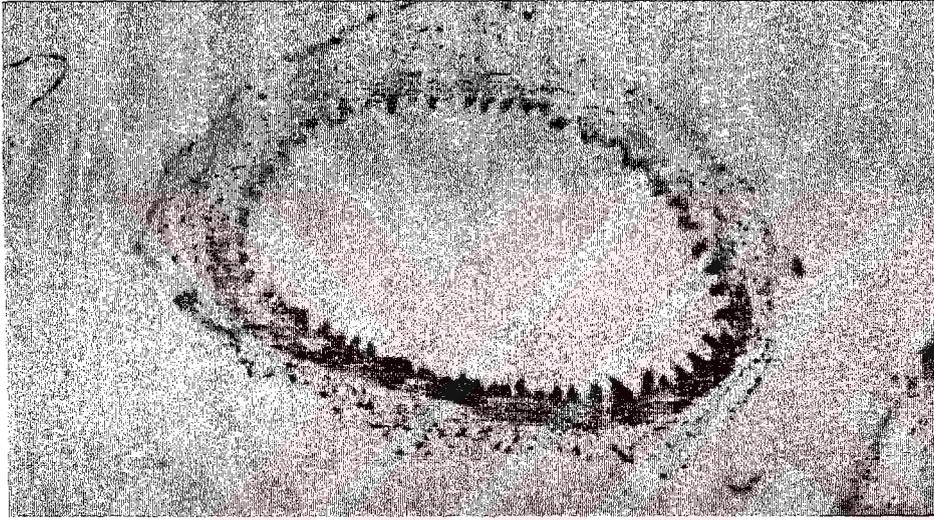
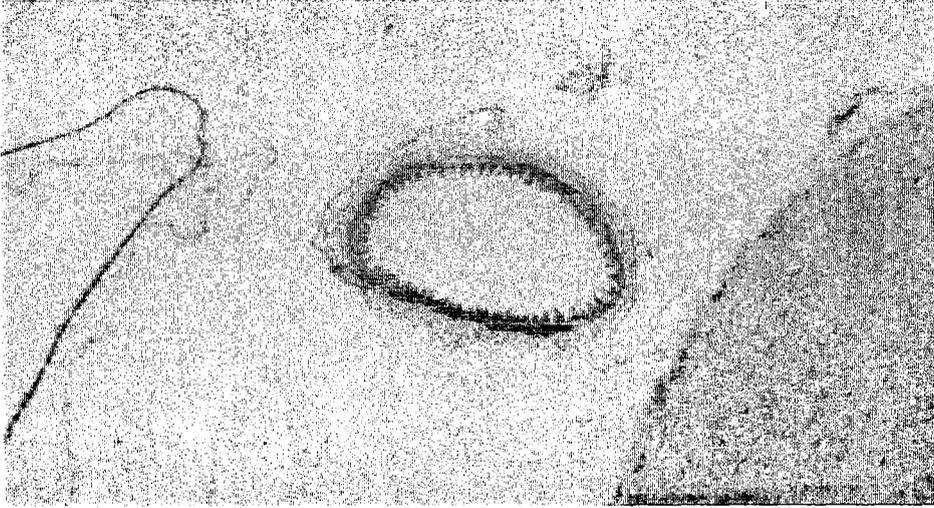
SAK grubunda; özellikle internal elastik laminanın düzensizleştiği, kas tabakasının proliferere olduğu ve lümenin belirgin şekilde daraldığı gözlendi (Resim 9).

Plasebo grubunun morfolojik incelemesi de, SAK grubu tavşanlara benzemektedir. Lümeninde minimal genişleme gözlenmiştir (Resim 10).

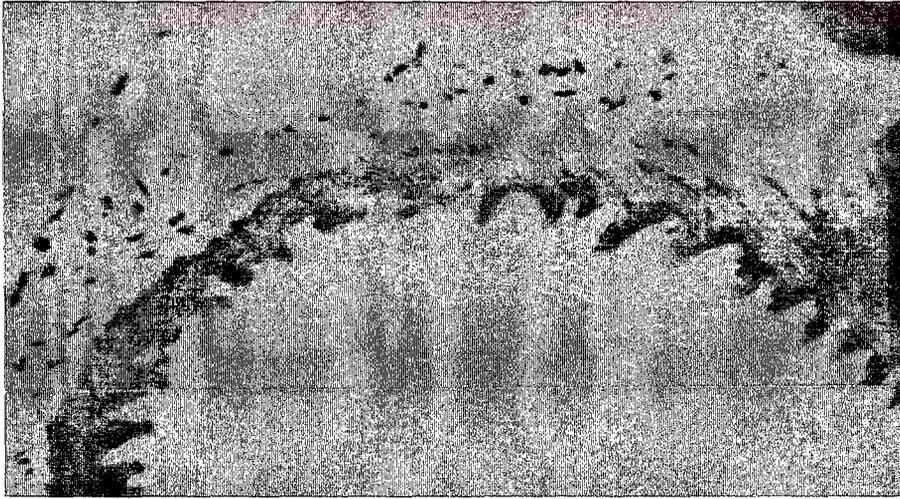
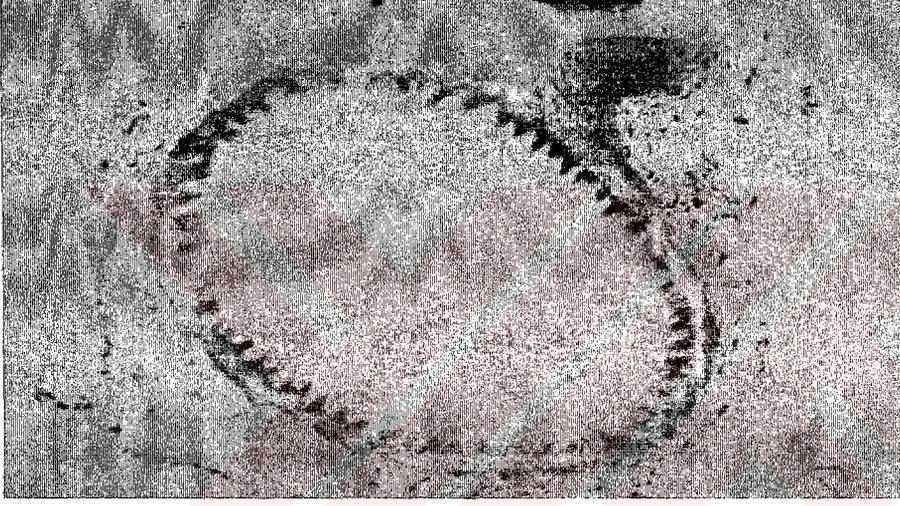
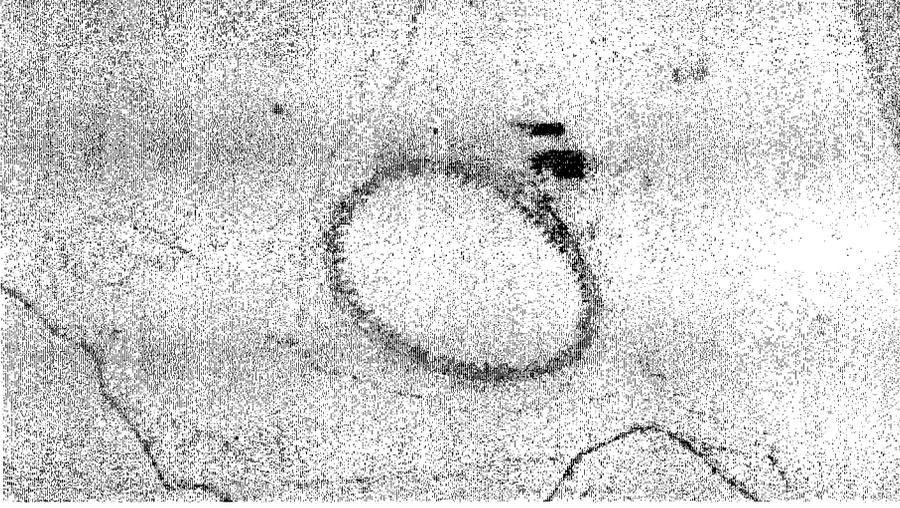
Sper/NO kompleks grubunun; baziller arter duvarında, özellikle endotel tabakasının düzenliliğini koruduğu ve kas tabakasının daha az proliferasyon gösterdiği belirlendi (Resim 11).



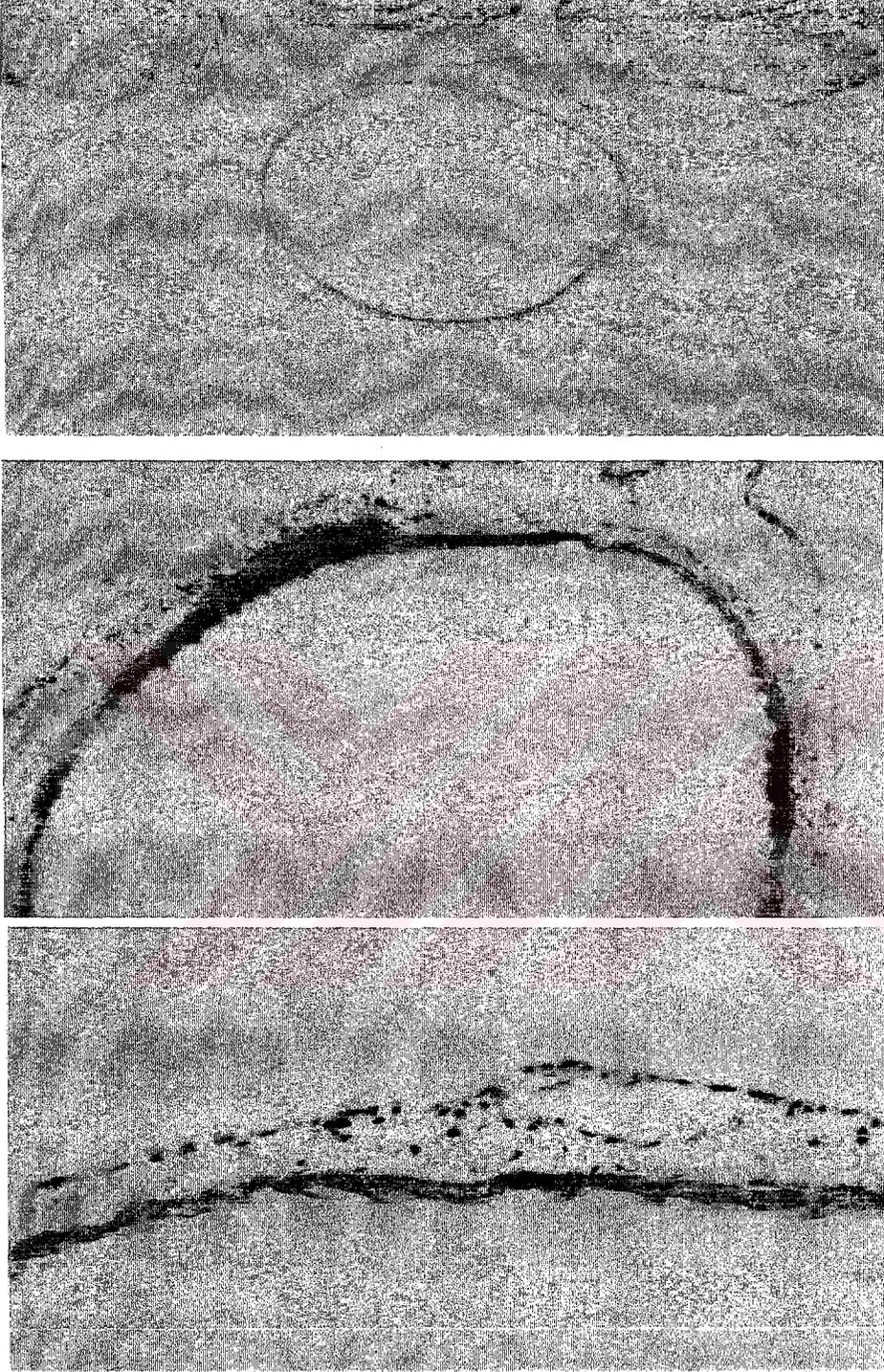
*Resim 8: Normal denekte baziler arter görünümü (H&E, üstte x100; ortada x200; altta x400).*



*Resim 9: SAK sonrası baziler arter görünümü, SAK Grubu örneği (H&E, üstte x100; ortada x200; altta x400).*



*Resim 10: Plasebo grubu baziler arter görünümü (H&E, üstte x100; ortada x200; altta x400).*



*Resim 11: SPER/NO ile tedavi edilen denek baziler arter görünümü (H&E, üstte x100; ortada x200; altta x400).*

***Morfometrik Bulgular:***

Stereolojik görüntü analiz metodu kullanılarak, lümen yüzey ölçümü  $\mu\text{m}^2$  (Mikrometre kare) cinsinden hesaplandı. Gruplara ait bulgular Tablo 5.-6.-7.-8.'da verilmiştir.

***Tablo 5: Normal deneklerin stereolojik görüntü analiz sonuçları.***

DENEK	ORTALAMA NOKTA SAYISI	DENEK BAZİLER ARTER ALANI	GRUP ORTALAMA NOKTA SAYISI VE ALANI
1	23.8	262395 $\mu\text{m}^2$	23.45 $\pm$ 1.21 258536 $\pm$ 13340 $\mu\text{m}^2$
2	23.6	260190 $\mu\text{m}^2$	
3	24.6	271215 $\mu\text{m}^2$	
4	23.6	260190 $\mu\text{m}^2$	
5	24	264600 $\mu\text{m}^2$	
6	21.1	232628 $\mu\text{m}^2$	

Tablo 6: SAK grubu deneklerin stereolojik görüntü analiz sonuçları

DENEK	ORTALAMA NOKTA SAYISI	DENEK BAZİLER ARTER ALANI	GRUP ORTALAMA NOKTA SAYISI VE ALANI
1	11.2	123480 $\mu\text{m}^2$	12,07 $\pm$ 1.19  133035 $\pm$ 13120 $\mu\text{m}^2$
2	10.7	117967 $\mu\text{m}^2$	
3	12	132300 $\mu\text{m}^2$	
4	11,8	130095 $\mu\text{m}^2$	
5	12,6	138915 $\mu\text{m}^2$	
6	14,1	155453 $\mu\text{m}^2$	

*Tablo 7: Plesebo grubu deneklerin stereolojik görüntü analiz sonuçları*

DENEK	ORTALAMA NOKTA SAYISI	DENEK BAZİLER ARTER ALANI	GRUP ORTALAMA NOKTA SAYISI VE ALANI
1	15.9	175297 $\mu\text{m}^2$	13.58 $\pm$ 2.02 149940 $\pm$ 22271 $\mu\text{m}^2$
2	16.2	178605 $\mu\text{m}^2$	
3	12.9	142223 $\mu\text{m}^2$	
4	11.1	122377 $\mu\text{m}^2$	
5	12.9	142223 $\mu\text{m}^2$	
6	12.5	137813 $\mu\text{m}^2$	

*Tablo 8: Sper / NO ile tedavi uygulanan deneklerin stereolojik görüntü analiz sonuçları.*

DENEK	ORTALAMA NOKTA SAYISI	DENEK BAZİLER ARTER ALANI	GRUP ORTALAMA NOKTA SAYISI VE ALANI
1	18.6	205065 $\mu\text{m}^2$	18.13 $\pm$ 0.59  199883 $\pm$ 6505 $\mu\text{m}^2$
2	18.7	206168 $\mu\text{m}^2$	
3	18	198450 $\mu\text{m}^2$	
4	17.1	188527 $\mu\text{m}^2$	
5	18.4	202860 $\mu\text{m}^2$	
6	18	198450 $\mu\text{m}^2$	

## **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Alınan sonuçlar, bilgisayar ortamında değerlendirildi. Gruplar arasında fark olup olmadığının araştırılması için bu tip (Dört gruplu ve plasebo çalışmalı) deneylerde kullanılan “*Kruskal- Wallis Testi*” yapıldı. Test sonucunda dört grup arasında da fark vardı.

İkili karşılaştırmalar için “*Mann- Whitney U Testi*” yapıldı. Sonuçlarda  $p < 0.05$  anlamlı;  $p > 0.05$  anlamsız kabul edildi.

Bu sonuçlar doğrultusunda, kontrol grubu baziller arter kesitsel yüzey ölçümü  $23.45 \pm 1.21$  dir (0.49). SAK grubu yüzey ölçümü  $12.07 \pm 1.19$  dur (0.49). Plasebo grubu yüzey ölçümü  $13.58 \pm 2.02$  dir (0.83). Sper/NO grubu yüzey ölçümü  $18.13 \pm 0.59$  dur (0.24).

Not: Parantez içindeki değerler hata katsayısıdır.

Mann- Whitney U Testine göre; Normal denekler ile SAK oluşturulan denekler arasında anlamlı fark vardı ( $p = 0.0039$ ,  $p < 0.05$ ). Sper/NO grubu ile normal denekler arasında da fark vardı ( $p = 0.0038$ ,  $p < 0.05$ ). SAK ile Sper/NO farkı anlamlı idi ( $p = 0.0039$ ,  $p < 0.05$ ), Sper/NO ile plasebo grubu sonuçlarında farklılık gösteriyordu ( $p = 0.0038$ ,  $p < 0.05$ ). Fakat SAK grubu ile plasebo grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu ( $p = 0.1488$ ,  $p > 0.05$ ).

*Sper/no kompleksin, infüzyon tedavisi sonrasında değerlendirilecek sonuçlar:*

Normal denekler ile SAK grubu arasında kesitsel yüzey ölçümü farkı yaklaşık %51 dir. Bu sonuç, R.M. Pluta ve ark (16)'nın çalışmasında oluşturulan vazospazm miktarı ile benzerlik göstermektedir.

SAK grubu ile Sper/NO grubu arasında , kesitsel yüzey ölçümü farkı % 25.84 dür. Bu sonuç Sper/NO'nun vazospastik damarları uyguladığımız metodla yaklaşık %26 oranında genişlettiğini göstermektedir.

Bu deneydeki SAK sonrası vazospazmı ve normal denekleri baz aldığımızda, Tadavi etkinliği %58.25 dir, fakat plasebo etkisini göz önüne alındığında Sper/NO tedavisinin gerçek etkinliği % 40 dir.

Karotis Basınç Ölçümü Bulguları:

Karotise yerleştirilen katater ve femoral katater yardımı ile yapılan ölçüm sonuçları Tablo 9.-10.-11.-12.'de verilmiştir.

*Tablo 9: Kontrol grubu karotis yansıyan basınç ölçümleri.*

DENE	1	2	3	4	5	6
KAR OTİS YANSIYAN BASINÇ (mmHg)	66	60	54	68	55.5	57.5
SİSTE MİK ARTERİYAL BASINÇ (mmHg)	100	95	90	110	90	95

*Tablo10: SAK grubu karotis yansıyan basınç ölçümleri.*

DENE	1	2	3	4	5	6
KAR OTİS YANSIYAN BASINÇ (mmHg)	75	82	85.5	82	90	87
SİSTE MİK ARTERİYAL BASINÇ (mmHg)	100	105	105	110	120	110

*Tablo 11: Plasebo grubu karotis yansyan basınç ölçümleri.*

K	DENE	1	2	3	4	5	6
	KAR						
	OTİS YANSIYAN BASINÇ (mmHg)	74	81	83	75	80	78
	SİSTE						
	MİK ARTERİYAL BASINÇ (mmHg)	95	110	110	105	100	105

*Tablo 12: Sper/NO ile tedavi grubu karotis yansyan basınç ölçümleri.*

K	DENE	1	2	3	4	5	6
	KAR						
	OTİS YANSIYAN BASINÇ (mmHg)	55	50	54	50	40	52
	SİSTE						
	MİK ARTERİYAL BASINÇ (mmHg)	85	80	75	85	80	80

## **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME**

Stereolojik görüntü analiz metodunda olduğu gibi karotis ve sistemik basınç ölçüm sonuçları, önce Kruskal-Wallis Testi ile gruplar arasında farklılık açısından değerlendirildi. Farklılık bulunması sonucunda, Mann-Whitney U Testi ile ikili karşılaştırmaya geçildi.

Kommon karotise kan akımının tersi yönünde yerleştirilen ve femoral artere konulan kataterler ile yapılan ölçüm sonuçları:

Normal grupta; Karotis basınçlarının ortalaması,  $60.17 \pm 5.70$  mmHg (2.33), sistemik basınç ortalaması  $96.67 \pm 7.53$  mmHg'dır (3.07).

SAK grubunda; karotis basınçlarının ortalaması  $83.58 \pm 5.20$  mmHg (1.12), sistemik basınç ortalaması  $108.33 \pm 6.83$  mmHg'dır (2.79).

Plasebo grubunda; karotis basınç ortalaması  $78.50 \pm 3.51$  mmHg (1.43), sistemik basınç ortalaması  $104.17 \pm 5.85$  mmHg'dır (2.39).

Spe/NO grubunda ise; Karotis basınç ortalaması  $50.17 \pm 5.38$  mmHg (2.20), sistemik basınç ortalaması  $80.83 \pm 3.76$  mmHg'dır (1.54).

Not: Parantez içindeki değerler hata katsayısıdır.

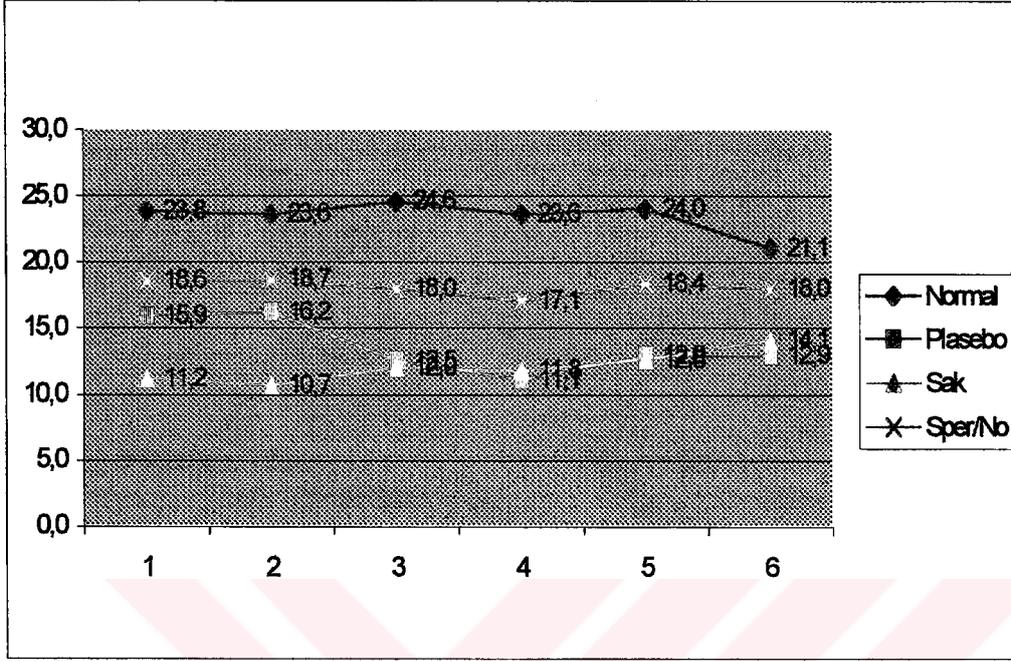
Karotis basınçları açısından normal grupla, SAK grubu arasında anlamlı farklılık vardı ( $p= 0.0039$ ,  $p<0.01$ ). Bu sonuç deneyimizde SAK sonrası vazospazmın beyin damarsal direncini belirgin ölçüde artırabildiğimizi göstermektedir (Yaklaşık % 38.9 oranında). Yine aynı şekilde SAK grubu ile Sper/ NO grubu arasında da anlamlı farklılık vardı ( $p= 0.0038$ ,  $p<0.01$ ). Sper/NO ile Plasebo grubu arasında da  $p=0.039$  ( $p<0.01$ ) bulundu. Fakat SAK grubu ile Plasebo grubu arasında belirgin farklılık yoktu ( $p=0.0646$ ,  $p>0.01$ ).

Karotis basıncını (Akım direncini kırma) düşürmesi açısından deney verileri baz alındığında Sper/NO normal damar direncini %16.62 oranında, SAK sonrası vazospazmlı damarı yaklaşık % 47 oranında kırmaktadır.

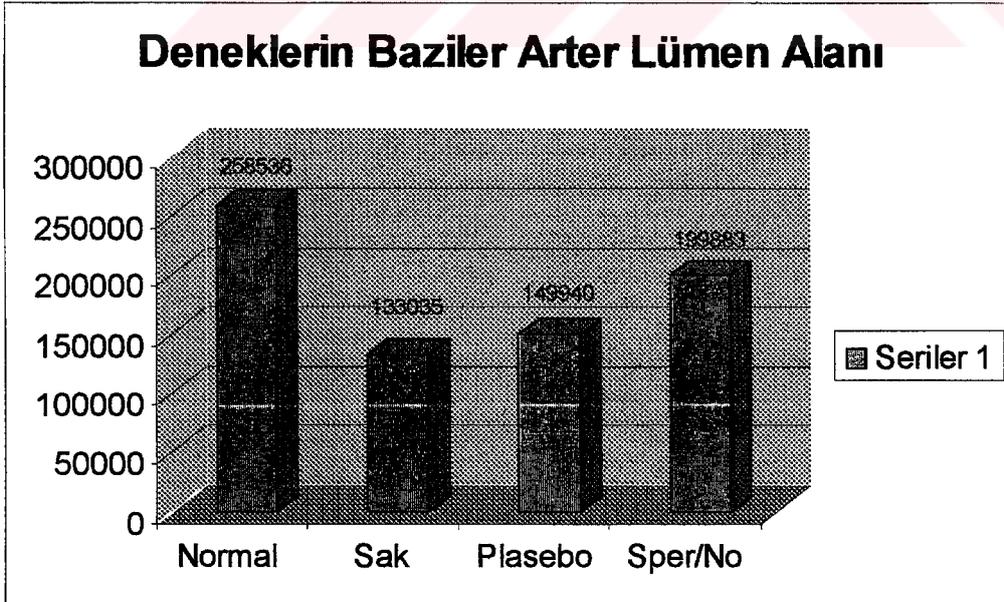
Normal ve SAK sonrası sistemik basınçlar arasında da farklılık tespit edildi ( $p<0.01$ ). Fakat deney ölçümlerinde tespit edilen değerlerin hiçbiri fizyolojik sınırlar dışında değildir. Deneyde sistemik basınçların ortalaması açısından Normal grupla, Sper/NO grubu arasında Mann-Whitney U Testi'ne göre farklılık vardı ( $p= 0.0080$ ,  $p<0.01$ ).

Burada önemli bir sonuç çıktı. Sper/NO sistemik basıncı da normal denek grubunun sonuçlarına göre % 16.38 oranında düşürmekte idi. Böylece deneydeki ölçümlerin sağlaması yapılmış oldu. Ayrıca sonuç olarak deneyde,

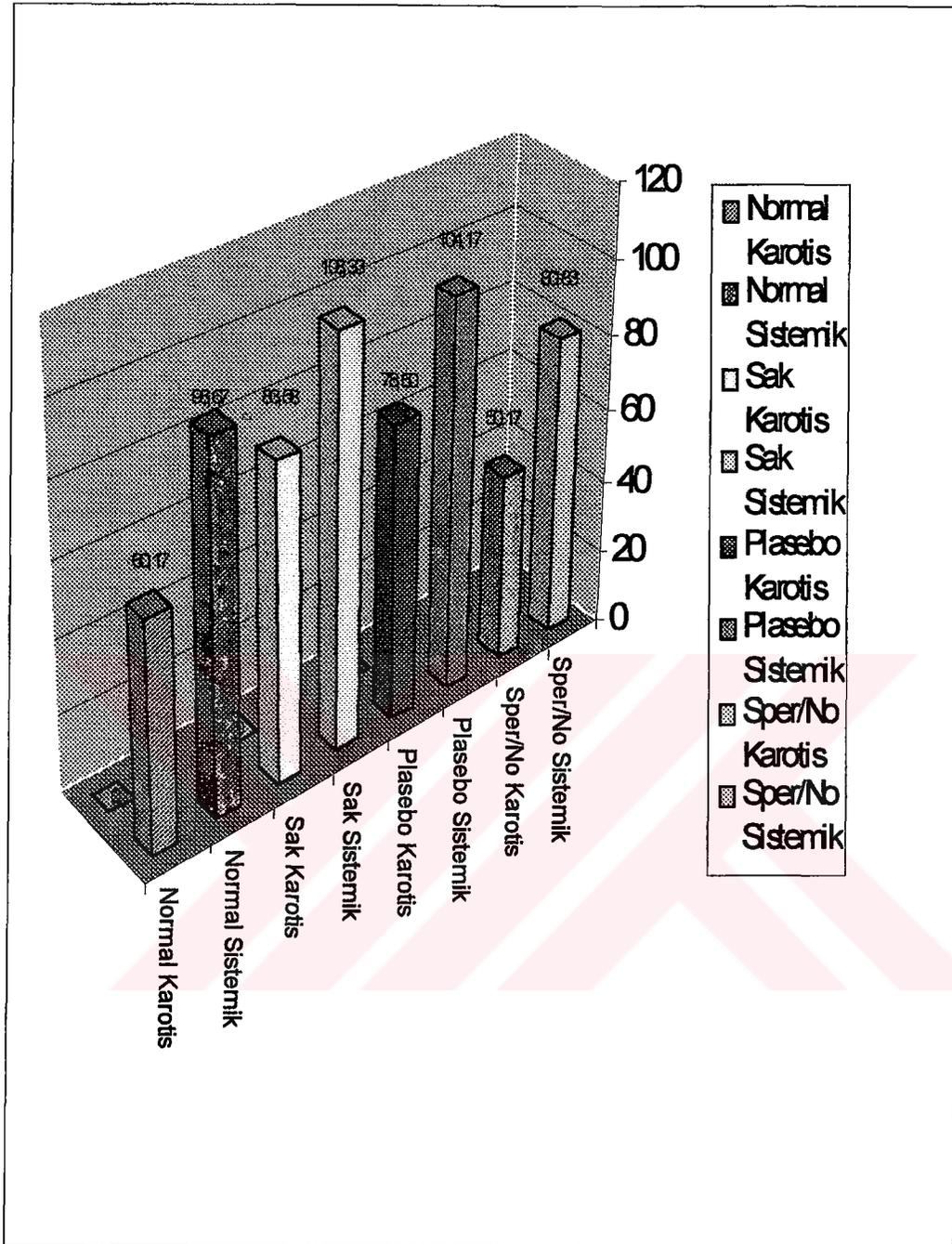
SAK sonrası vazospazmın tedavisi için kullanılması planlanan Sper/NO'nun komplikasyon olarak düşünülen sistemik hipotansif etkisinin de yaklaşık %16 civarında olduğu tespit edildi.



Grafik 1: Stereolojik görüntü analiz metodu ile ölçülen baziler arter lümen alanının gruplara göre nokta miktarlarının görünümü. X eksen, denekler; Y eksen, nokta sayısı.



Grafik 2: Baziler arter lümen alanlarının gruplara göre ortalama miktarları. X eksen, Gruplar; Y eksen,  $\mu\text{m}^2$  olarak alan .



*Grafik 3: Gruplara göre kommon karotis ve sistemik arteriyel kan basınç ortalamaları.*

*Y eksenini; mmHg olarak basınç miktarıdır.*

## TARTIŞMA

SAK sonrası gelişen vazospazm nöroşirürjenler için tedavisi güç bir problemdir. Bütün tedavi protokollerine rağmen %15'lik morbidite ve mortaliteye sahiptir (79). Etkin bir tedavinin olmaması, bu konudaki araştırmaların devam etmesinin en büyük sebebidir.

Nitrovazodilatatörler, çok uzun süredir özellikle anjina tedavisinde tercih edilen ilaçlardır (6). Buna karşılık nitrovazodilatatörlerin etki mekanizmasının açıklanabilmesi uzun yıllar almıştır. Bundan 15 sene kadar önce yapılan deneylerde, daha önceden toksik olarak kabul edilen NO'nun vücutta önemli bir modülatör olduğunun anlaşılması ve vücudun her yerinde endojen nitrik oksit metabolizmasının bulunduğu saptanması, bu zamana kadar olan bilgilerimizde değişikliğe sebep olmuştur. EDRF, vücudun vasküler yapısının tonusunu ayarlama önemli bir maddedir (1,6,46,55,60,72,109,111,154). EDRF'nin yapımını yada sentezini bozan hastalıklarda NO ile EDRF'nin yerine konulması son 10 yılda daha bir popülerite kazandırmıştır. Bu mekanizmanın vücudun her yerinde önemli aktivitelerinin olması, sadece kardiovasküler sistemde kullanılan nitrovazodilatatörlerin, başka sistemlerde de kullanılmasını sağlamıştır.

SAK'ta NO tedavisi halen deneysel aşamadır. Belirgin bir ilaç protokolü yada tedavinin nasıl yapılacağı konusunda kesin kurallar yoktur. SAK sonucu gelişen vazospazmın etiopatogenezinde, birçok mekanizma suçlanmaktadır (1,72,111). Multifaktöriyel bu mekanizmaların tedavisinin tek bir ilaçla giderilmesi bugün için mümkün görülmemektedir.

Deneysel vazospazm tedavilerini üç grupta toplayabiliriz:

1. Vazospazmı başlatan sistemlerin etkisini ortadan kaldırmaya yönelik çalışmalar.
2. Vazospazmıda gelişen tonik kasılmanın engellenmesine yönelik çalışmalar.
3. SAK sonrası oluşmuş olan vazospazmın komplikasyonlarının giderilmesine yönelik çalışmalar.

Birinci gruptaki tedavi yolları, etkin bir erken cerrahi ile subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesi, demir şelatörleri ve doku plazminojenleri ile vazospazmın başlamasındaki tetik noktaların azaltılması, steroid veya diğer membran stabilizatörleri ile dokunun duyarlılığının azaltılması denenmiştir (4,12,80,81). Ancak her zaman için vazospazmın gelişmesine engel olunamamıştır (19).

Üçüncü tedavi yolunda oluşan komplikasyonların giderilmesi artık işin en son kısmı olup, yerleşen nörolojik defisit çoğu zaman tedavi edilemediği, bu sebepten kişilerin eski yaşamlarına dönemmediği bilinmektedir (94).

İkinci tedavi yolunda, SAK sonrası gelişen tonik kasılmanın engellenmesinin mekanizmasını iki yönlü düşünebiliriz. SAK sonrası aktiflenen vazokonstriktör (Endotelin, adezyon molekülleri, protein kinaz C sistemi)

mekanizmanın inaktive edilerek kasılmanın engellenmesi yada SAK sonrası azalan vazodilatatör mekanizmasının aktiflenmesi.

SAK sonucu azalan EDRF'nin NO ile aktiflenerek tekrardan vasküler regülasyonun kazanılması da bir tedavi metodudur. Bu tedavi vazodilatasyonun sağlanması yanında, vazospazmın gelişmesinde etkin olduğu belirtilen bazı mekanizmaları (Trombosit agregasyonunun artışı, vazopressin inhibisyonu, lökosit adezyonunun artışı ve nöronal uyarı inhibisyonu) da ters yönde etkilemesi açısından diğer tedavi planlarına göre üstünlük sağlamaktadır (30,91,112).

NO'nun yerine konulması, zorluklar arz etmektedir (109,154). NO'yu yerine koymak için üç yol kullanılabilir. Bu yollardan birisi; sistemik uygulamadır. Direkt olarak verilen oral tabletlerin yıkımının çok fazla olması, etkin bir şekilde NO'nun beyin dokusuna geçmesini engellemektedir. Çünkü NO, önce karaciğer, dalak ve benzeri dokularda yıkılacaktır (6). Beyin dokusuna NO'nun etkin oranda geçmesi dozu artırarak yapılabilir. Fakat bu uygulama sonuçta sistemik yan etkilerin ve toksisitenin ortaya çıkmasına sebep olacaktır. Sistemik intravenöz uygulama, yıkımın azalmasını engellemekle birlikte, vasküler yatağın direkt cevabı ile vazodilatasyon oluşturacağından sistemik hipotansiyona yol açmaktadır. Bu SAK'lı bir hastada serebral perfüzyon basıncının düşmesine ve de akımın azalarak yeni infarktlerin oluşmasına sebep olacaktır (79).

Geriye NO replasmanı için iki yol kalmaktadır.

Bunlardan birisi, intrasisternal / intratekal / intraventriküler uygulamadır. Lokal bir alanda NO replasmanı son yıllarda çalışılan bir konudur (54,134,154). Subaraknoid mesafeye NO verilerek hem musküler tabakaya geçmesi düşünülmüş hem de bozulan adventisial nöronal regülasyonun yeniden sağlanması planlanılmıştır (154). BOS dolaşımına NO uygulamanın gündeme gelmesinin asıl sebebi sistemik uygulamada oluşan hipotansiyonun engellenmesidir. Bu yolun şu ana kadar ki çalışmalarda bildirilmemesiyle birlikte gerçekte olabilecek yan etki ve komplikasyonları mevcuttur. Subaraknoid mesafe SAK sonrası kan ile dolar. Eritrositin yıkımı ortama 4-7 gün boyunca OxyHb vermektedir (72). OxyHb, verilen NO'yu bağlayacağından intrasisternal NO etkinliği azalacaktır. 4. günden sonra başlayan doku yıkımı, prekürsör olarak verilen intrasisternal NO donörlerinde etkin olmamasını sağlayacaktır.

SAK sonrası subaraknoid mesafede demir ve OxyHb'den tetiklenen lipid peroksidasyonunun ortamda hidroksil radikallerinin bulunmasını sağlayacaktır (72). Hidroksil radikalleri primer toksisitesinin yanında lokal uygulanan NO'yu da bağlayarak lipidperoksi, peroksinitrit anyonu ve peroksinitröz asidin oluşmasına neden olacaktır (6,154). Bu da replasmanla verilen NO'nun tedavi yerine toksik bir madde haline gelmesini sağlayabilir.

Intratekal NO donörünün etkisi W.E.Wolf ve ark.(154) tarafından araştırılmış ve deneyde donör olarak DETA/NO seçilmiştir. Bu maddenin seçilme sebebi, NO'nun bağlı bulunduğu diazaniumdiolate grubu proteinin BOS dolaşımından emilebilmesidir. Nisbeten uzun etkili ilacın, bazal aktivitesinin 4.

saatte maksimal olduğu daha sonra bu etkisinin azaldığı bildirilmektedir. İntratekal verilen bir maddenin BOS dolaşımının tersi istikamette ilerleyerek bazal sistemler içerisinde dağılması için BOS'dan daha ağır bir molekül yapısına sahip olması ve ilk etapta hasta pozisyonel bir tedaviye ihtiyaç göstermesi gerekmektedir. Ayrıca, artan intrakraniyal basınç etkisi ile de beyinde birçok sistem kapalı olacaktır. Bu duruma birde, sistemler içindeki kanın blokaj etkisi eklenince NO donörünün etkinliğinin sisternal dolaşım ile daha az olacağını düşünmek gerekmektedir.

Egemen ve ark.'nın (27) intratekal Na-Nitroprussid uygulamasında da yüksek oranda diffüze olan bu maddenin sinir köklerinden emilmesi olasıdır.

Intraventriküler uygulamanın intrasisternal uygulamadan daha kolay olduğu düşünülebilir. Fakat ventriküle verilen NO donörünün kısa yarı ömre sahip olması halinde, sistemlere ulaşmaya kadarki sürede etkisini kaybetmesi ve ventrikül içinde NO vererek nörotoksik etki göstermesi gibi problemler arz etmektedir. Öyle bir ilaç olmalıdır ki, ventriküle verildiği anda NO vermeyip, madde subaraknoid mesafeye geçtiğinde etki gösterebilsin. Böyle bir NO donörü şu an için bulunmamaktadır. NO donörünün yada prekürsörünün intraventriküler uygulaması son yıllarda Thomas ve Rosenwasser (134) tarafından klinik uygulama olarak yapılmıştır. Anjiyografik olarak etkili bulunan bu çalışmanın eleştirilerinde de belirtilen intraventriküler uygulamanın belirli bir morbiditesi mevcuttur. Ayrıca postoperatif diğer uygulamalar (İntratekal trombolitik tedavi, transluminal anjioplasti ve intrasisternal /intraarteriyel papaverin) NO donör tedavisine üstünlük sağlamaktadır.

Üçüncü uygulama yolu, intraarterial / intrakarotid yoldur. İntraarteriyel olarak, femoral yol kullanıldığında yine direkt vazodilatör etkiden dolayı serebral perfüzyon basıncı düşecektir. Bu yüzden spesifik olarak femoralden ilerletilen kataterin karotise konulması ve NO donörünün direkt olarak beyine giden serebral kana verilmesi en uygun yol olarak görülmektedir (109).

NO prekürsörleri SAK tedavisinde kullanılmıştır (54,91,96). Fakat prekürsör tedavinin etkili olduğu bildirilse de, SAK sonucu gelişen endotel ve adventisia hasarının, NO üretimine ne derece etkileyeceği bu konunun en büyük tezatıdır. Bu zamana kadar uygulanan prekürsörlerin yan etkilerini kısaca gözden geçirdiğimizde; 1) SIN-1'in NO ile birlikte yüksek oranda süperoksit meydana getirdiği, 2) Hidroksilaminin, katalaz aktivitesini duraklatarak özellikle serebellumda serbest radikal toksisitesine yol açabileceği, 3) S-Nitrozoglutatyonun, NO üretimi yanında glutamat metabolizmasını da aktifleterek, beyin gelişiminde, öğrenme ve bellekte etkisi olan bu metabolizmanın bolluğuna yol açıp gelişme ve fonksiyon bozukluklarına ve de beyin hasarına sebep olabileceğini bildirilmektedir (76). ) S-Nitrozoglutatyonun, trombosit agregasyon etkisinin vazodilatör etkisinden daha fazla olması da ilk etapta düşünülen vazodilatasyona tezat oluşturmaktadır (83).

SAK sonrası, EDRF sistemi görevini tam olarak yerine getirememektedir. OxyHb'nin başlattığı hücresel dejenerasyon zamanla hücre içi enzimatik sistemi

etkileyerek NOS aktivitesini azaltmaktadır (46,110). NOS ve NOS yapımını sağlayan mRNA miktarının azalması, adventisiadaki nitroksiderjik nöronların görevini yerine getirememesi ile sonuçlanmaktadır (110). Etkilenen endotel dokuda olaya katılınca, prekürsör tedavi etkisinin daha az olacağı düşünülmelidir. Morikawa ve ark. (89), L-arjinin infüzyonu ile bölgesel kan akımını artırarak infarkt volümünü azaltmaya yönelik çalışmasında, eksojen L-arjinin ile kan akımının arttığını ve volümün azaldığını bildirdiler. Burada bizi ilgilendiren husus, araştırmacıların da belirttiği gibi prekürsör tedavinin ilk saatler içinde yapılması gerektiğidir. Çünkü daha sonra yapılan tedavi etkilenen hücrelerden dolayı yeterli NO oluşturamamaktadır.

Saf NO salıveren, nonenzimatik NO donörlerinin SAK'ta kullanımı hakkında şu ana kadar çok az yayın mevcuttur (2,16,109). Bu çalışmalarda NO donörü olarak diethylamine-NO, proly-NO, glucantime-NO kullanılmıştır. Bu maddelerin yarılanma ömrü 18 saniye ile 2.3 dakika arasında değişmektedir. Bu çalışmada amaçlanan, kısa sürede NO salıveren bu maddelerin intrakarotid infüzyonla serebral dolaşıma verilerek NO replasmanın yapılmasıdır. Çalışmada kullanılan diethylamine-NO, NO salıvermesinin uzun süreli olması ve sistemik yan etkisinin çıkması sebebi ile kayda değer bulunmamıştır.

Bizim hipotezimiz; NO donörünün, nonenzimatik, böylece hücrel farklılaşma gerektirmeden uzun yarı ömürlü ve kontrollü NO salıvermesi ile serebral kan akımının düzenlenmesinin yanısıra, vazospazma etkili ve sistemik bozulan mekanizmaları da etkileyebilecek oranda NO veren, toksik marjı geniş (EC50: 3.252mg/kg - LD50: 33mg/kg) bir madde olan, kısa sürede replasman ve uzun etki için SPER/NO kullanmanın uygun olacaktır. SPER/NO da sistemik yan etkiye (hipotansiyon yapabilme) sahiptir.

Sıvı replasman tedavisi ile sistemik hipotansiyonu gidererek, serebral perfüzyon basıncı artırılmış ve yan etkiyi, hipervolemi tedavisi ile engellemeyi amaçladık.

R.M. Pluta ve ark. (109), kısa etki süreli NO donörleri ile yaptıkları uzun süreli replasman tedavisinde intrakarotid katateri 5 gün boyunca karotis içerisinde tutmaktadırlar. Bu uygulamanın dezavantajı, uzun süre kalan kataterin oluşturacağı yan etkilerdir. Çünkü karotisin çapının daralmasına ve buna bağlı olarak bu kısımdan gidecek serebral kanın azalmasına sebep olacaktır.

Bizim çalışmamızda, yukarıda belirtilen yan etkiden dolayı SPER-NO kısa süreli infüzyon ile uzun süreli etki düşünülmüştür. E.W. Wolf ve ark. (154)'nın belirttiği ardı sıra infüzyonların sitotoksik etkisinin oluşmaması için de tek doz kullanılmıştır. Ayrıca, kısa sürede NO verebilen ilaçların etkisinin ard arda verilen kürlerle daha etkin olduğunun bildirilmesi yaptığımız çalışmanın amacı ile tezat oluşturmaktadır. Fakat olay NO'nun entoksikasyonu ve NO'ya karşı kısa sürede tolerans gelişme riski açısından değerlendirilmelidir. Oluşan tolerans, farmakodinamik niteliktedir (6). İlacın etki ettiği dokudaki biotransformasyonundaki azalmadan kaynaklanmaktadır.

İlacın etkinliğini ölçmek için, öncelikle diğer araştırmalarda da kullanılan SAK sonrası vazospazm miktarını ve ilacın spazm sonrası etki miktarını ölçmek için morfometrik yöntemine en yakın sonuçları verebilecek stereolojik görüntü analiz metodunu kullandık (5,113). Stereolojik görüntü analiz metodu ölçümlerimizde, baziller arter alanında kontrol grubuna göre SAK grubunda %51 oranında bir azalma gözlemlendi. Bu oran R.J.Boock ve ark. (16)'nın çalışmaları ile eşdeğerlik göstermektedir. T. Yamada ve ark (137)'nin köpeklerde çift kamamalı modelde kullandıkları sisteme verilecek, vazospazm yapabilen kan miktarı oranı, elde edilen verilere göre ilk kez tavşan deneysel SAK modeline uygulanmıştır. 0.7mg/kg kanın sisteme verilmesi yeterli vazospazmı oluşturmaktadır.

Serebral nitrit ve nitrat seviyesinin erkek ve dişilerde farklı olmadığı bildirilmiştir (151). Fakat gonadal hormon mekanizmasında da rol oynayan NO sisteminin oluşturabileceği yan etkiyi minimuma indirebilemek için deneyde erkek tavşanlar kullanılmıştır.

Vazospazm sonucu NO replasman tedavisi ile baziller arter alan ölçümleri  $199883 \pm 6505 \mu\text{m}^2$  kadardır. Bu oran SPER-NO kompleks ile SAK sonrası gelişen vazospazmın arter duvarının % 40 civarında genişlediğini göstermektedir. Bu oran yapılan Y. Kajita ve ark (55)'nin prekürsör ve enzim inhibitörü tedavisinden daha iyidir. Birden fazla uygulanan doz ve kısa yarı ömürlü NO donör tedavilerinin de etkisine yakın bir orandadır (16,109).

Musküler dokuya diffüze olacağını düşündüğümüz plazma NO'sunun, tedavi sonrası doku seviyesindeki miktarının ölçülmesi, en doğru sonucu verebilecek parametrelerden birisidir. Şu ana kadar ki çalışmalarda dokuda NO ölçümü ile ilgili bir yayına ulaşamadık.

İlacın serebral perfüzyon basıncına etkisini araştırmak için uygulanan yöntem, aslında, sistemik tansiyon, ICP (İntraserebral Basınç) ve anjiyografik olarak damar çapının ölçülmesi ile yapılmaktadır (60,109,154). Deneysel olarak bu çalışmaların yapılması, serebral kan akımının belirlenmesinde en uygun yoldur. Birçok çalışmada bu metod uygulanmıştır. Fakat serebral kan akımının belirlenmesinde, önemli olan etken serebral vasküler direncin ne kadar kırıldığıdır. Bizim çalışmamızda teknik yetersizliklerden dolayı, yeni bir sistem denedik. Buna göre karotisten uygulanan katater vasıtasıyla karotise yansıyan basıncı ölçmeye çalıştık. Amacımız; standart serebral kan akımının ölçümüne sahip olmayan merkezlerde, SAK'ta artan vasküler rezistansın NO tedavisi ile ne derece azaldığını ölçmeye çalışmaktır. Deneyimizde elde edilen karotid basıncındaki %38.9 oranındaki iyileşme R.J. Boock ve ark. (16)'nın elde ettiği orandan daha iyidir.

Çalışmamızda ilacın sistemik hipotansif etkisi dezavantaj gibi gözükse de, SPER-NO kompleksin intrakarotid infüzyon ile SAK sonrası vazospazmlı damarların vazodilatasyonuna etkinliği %40 oranındadır.

## SONUÇ

Vazospazm fizyopatolojisi oldukça komplekstir ve anjiografik olarak %70 oranında görülmektedir. Vazospazm oluşumunda rol oynayan faktörlerin çokluğu sebebiyle, tek bir patojene ya da sisteme ait engelleme tedavileri yetersiz kalmaktadır. Vazospazm oluşumundan sonra yapılan destekleyici tedavilerin etkisi ise kısıtlıdır.

Vazospazmda etkilenen primer sistem damar duvarıdır. Subaraknoid mesafedeki kan ve vazospastik maddeler damar düz kasının kasılma mekanizmasını bozmaktadır. Damar duvarının vazodilatasyonunu sağlayan en önemli madde, endotel bağımlı gevşetici faktördür (EDRF). Subaraknoid kanama (SAK) sonrası azalan bu maddenin, nitrik oksid (NO) veya onun metaboliti olduğu bilinmektedir.

Nitrovazodilatatörler, EDRF metabolizmasını düzenleyici etkiye sahiptir. Fakat bir çoğunun enzimatik yola ihtiyaç göstermesi yada hücre içinde aktivite kazanması, SAK gibi endotel hasarı yapan durumlarda, etkilerinin azalmasına sebep olmaktadır. Yeni jenerasyon NO donörlerin enzimatik yola ihtiyaç göstermemeleri vazospazm tedavisinde daha efektif olabileceklerini göstermektedir.

Uzun yarılanma ömürlü yeni jenerasyon NO donörü spermin nitrik oksid kompleksini vazospazm tedavisinde intrakarotid infüzyonla kullandık.

Deney sonuçlarımız, tek doz NO donörünün vazospastik damara %40 kadar etki yaptığını gösterdi.

Bu tedavi özellikle cerrahi girişim esnasında ve maniplasyonlara bağlı vazospazm gelişiminin engellenmesinde kullanılabilir. İkinci etki olarakta, operasyonda oluşabilecek hipertansif atakların engellenmesinde yararlı olabileceğini telkin etmektedir.

Spermin nitrik oksid kompleksin klinik ve cerrahi kullanıma girebilmesi için yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## ÖZET

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmda, damar endotelinde bulunan endotel bağımlı gevşetici faktör (EDRF)'ün azaldığı tespit edilmiştir. EDRF'nin nitrik oksid (NO) ile benzerlinden yola çıkarak, vazospazmda azalan EDRF'nin etkisini artırmak için uzun yarı ömürlü NO donörü spermin nitrik oksid kompleks (N- (2 – Aminoethyl ) -N- (2 – Hydroxy –2 - nitrosohydrazino) -1,2- ethylenediamine ) (SPER/NO) tek doz olarak intrakarotid infüzyonla etkisi araştırıldı.

Çalışmada tavşan deneysel subaraknoid kanama modeli kullanıldı. İlk grup kontrol olmak üzere dört grup oluşturuldu. 2., 3., 4., grup deneklerde sisterna magnaya 0.7ml/kg. femoral yolla alınan non-heparinize arteriyel kan verilerek subaraknoid kanama (SAK) oluşturuldu. SAK'dan 48. saat sonra ikinci grup deneklerin femoral ve karotid basınçları ölçüldü. Plasebo ve Sper/NO tedavisi yapılan deneklerde, infüzyon sonrası femoral ve karotid basınçları ölçüldü. Denekler baziler arter lümen alanının ölçümü için 24. saat sonra perfüzyon-fiksasyon yapıldı. Baziler arter lümen alanının ölçümü için stereolojik görüntü analiz metodu kullanıldı. Sper/NO tedavisinin damar duvarına morfolojik etkisi de incelendi.

Gruplara ait bulgular, Kruskal-Wallis varyans analiz metoduna göre karşılaştırıldı. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmesi üzerine Mann-Whitnet U testi ile gruplar arasında ikili karşılaştırmalar yapıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak değerlendirildi.

Kontrol grubu ile SAK grubunun damar lümen alanları arasındaki fark %51 civarındadır (Normal grup:  $258536 \pm 13340 \mu\text{m}^2$  - SAK grubu:  $133035 \pm 13120 \mu\text{m}^2$ ). SAK sonrası sper/NO ile tedavi edilen deneklerin baziler arter alanları  $199883 \pm 6505 \mu\text{m}^2$  olarak ölçüldü. Sonuçta Sper/NO ile vazospazm tedavisinin %40 civarında etkin olduğu belirlendi.

Uzun yarılanma ömürü sebebiyle intrakarotid Sper/NO'nun sistemik komplikasyonu hipotansiyonun değerlendirilmesi için femoral arter basınçları ölçüldü. Sper/NO ile normal deneklerin sistemik kan basıncı arasında %16 azalma tespit edildi (Normal grup:  $96.67 \pm 7.53$  mmHg – Sper/NO grubu:  $80.83 \pm 3.76$  mmHg).

Sper/NO tedavisinin serebral damar direncine etkisini değerlendirmek için karotis basınçları ölçüldü. SAK grubu ile Sper/NO grubu arasında anlamlı fark vardı ( $p < 0.01$ ). Bu deneyde SAK grubu deneklerin karotis basıncında %38.9 oranında artış gözlemlendi (Normal grup:  $60.17 \pm 5.70$  mmHg – SAK grubu:  $83.58 \pm 5.20$  mmHg). Sper/NO ile tedavi edilen grubun karotis basıncı

50.17±5.38mmHg olarak ölçüldü. Tedavinin %47 oranında damar direncini azalttığı belirlendi.

Deney sonrası sonuçlar literatür eşliğinde tartışıldı. Daha önce bu tip bir deneyde kullanılmayan Sper/NO'nun tek doz intrakarotid infüzyon ile vazospazmı oluşturan serebral direnç artışı; kan akımı azalması; damar duvarının tonik kasılmasına etki edebileceği ve vazospazm tedavisinde kullanılabileceği görüldü.

Klinik ve cerrahi uygulama için yeni çalışmaların desteklenmesi gerektiği belirlendi.



## KAYNAKLAR

1. Alabadi J.A, Terregrosa G, Miranda F.J, Salom J.B, et al: İmpeirment of the modulatory role of nitric oxide on the endothelin-1-elicited contraction of cerebral arteries: A pathogenetic factor in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 41 : 245-253,1997.
2. Afshar J.K, Pluta R.M, Boock R.J, Thompsen B.G., Oldfield E.H: Effect of intracarotid nitric oxide on primate cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 83: 118-122,1995.
3. Andriolli G.C, Salor G, Rigabello S, et al: Subarachnoid hemorrhage of unknown aetiology, *Acta Neurochir.* 48: 217-224, 1979.
4. Arthur A.S, Fergus A.H, Lanzino G, Mathys J, Kassell N.F, Lee K.S: Systemic administration of the iron chelator deferiprone attenuates subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm in the rabbit, *Neurosurgery* 41 : 1385-1392, 1997.
5. Augsburg H.R, Cruz- Orive L.M, Arnold S: Morphology and stereology of the female canine urethra correlated with the uretral pressure profile, *Acta Anat.* 148: 197-205,1993.
6. Bayındır O, Soydan İ, Ülker S: Nitrik oksidin patolojik olaylardaki rolü, Ed: S. Koşay, Ege Üniversitesi Yayınları No:83, Bornova/ İzmir,1996.
7. Bavbek M, Caner H.H: Vazospazmın tedavisi, Temel Nöroşirürji'den, Ed: K.Baykaner, Ankara,153-169,1998.
8. Bavbek M, Kwan A-L, Polin R, Kassell N.F, Lee K: Prevention of cerebral vasospasm by monoclonal antibodies againts the adhesion molecules ICAM-1 and CD-18 in an experimental model of subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 28: 248,1997.
9. Bavbek M, Kwan A-L, Polin R, Kassell N.F, Lee K.S, et al: Monoclonal antibodies againts ICAM-1 and CD18 atteneue cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits, *Stroke* 29: 1930-1936, 1998.
10. Becker K.J.: Epidemiology and clinical presentation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Neurosurg. Clin. North Am.* 9 (3):435-444, 1998.
11. Beckman J: Reactions and diffusion of nitric oxide, *The Biochemistry* pp: 8-10, 1994.
12. Bell T.E, Kongable G.L: Innovations in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intracisternal t-PA for the prevention of vasospasm, *J.Neuroscience Nursing.* 28 (2): 107-13, 1996.
13. Biller J, Godersky J.C, Adams H: Management of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 19: 1300-1305, 1988.
14. Bonita R, Beaglehole R, Northly J.D.K: Subarachnoid hemorrhage in New Zealand. An epidemiological study, *Stroke* 14: 342-347, 1983.
15. Bonita R, Thomson S: Subarachnoid hemorrhage: Epidemiology, diagnosis, management and outcome, *Stroke* 16: 591-594, 1985.
16. Boock J.R, Pluta R.M, Afshar K.B, Oldfield E.H: İntracarotid infusion of a nitric oxide donating compaund in primates increases cerebral blood flow and resolves cerebral vasospasm, *19 th international joint conference on stroke and cerebral circulation* 1996.
17. Braughlier J.M, Pregonzer J.F, Chase L.R, Duncan L.A: Novel 21-amino steroids as potent inhibitors of iron dependent lipid peroxidation, *J. Biological Chemistry* 262: 10438-10440, 1987.
18. Bredt D.S, Hwang P.H, Glatt C.E, Lowenstein C, et al: Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase, *Nature* 351: 714-718, 1991.

19. Caner H.H, Bavbek M: Serebral vazospazmın patofizyolojisi, Temel Nöroşirürji, ed. K. Baykaner, Ankara 139-152, 1998.
20. Caner H.H, Handa Y, Kayashi M, Nojyo Y: Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on the sympathetic nerves of cerebral arteries investigated with WGA-HRP anterograde tracing in the rat, *Turkish Neurosurgery* 1: 56-59, 1989.
21. Caner H.H, Kwan A-L, Arthur A, Kassell N.F, Lee K.S, et al: Systemic administration of endothelin-converting enzyme for attenuation of cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 85: 917-922, 1996.
22. Caner H.H, Oruçkaptan H, Bolay H, Kılınç K, et al: The role of lipid peroxidation in the genesis of vasospasm secondary to subarachnoid hemorrhage, *J. Med. Science* 37: 13-20, 1991.
23. Comair Y.G, Schipper H.M, Brem S: The prevention of oxyhemoglobin-induced endothelial and smooth muscle cytoskeletal injury by deferoxamine, *Neurosurgery* 32: 58-65, 1993.
24. Dinh Y.R, Debdi M, Couraud J-Y, Creminon C, et al: Time course of variations in rabbit cerebrospinal fluid levels of calcitonin gene-related peptide and substance-P-like immunoreactivity in experimental subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 25: 160-164, 1994.
25. Diodati J.G, Quyyumi A.A, Keefer L.K: Complexes of nitric oxide with nucleophiles as agents for the controlled biological release of nitric oxide: Hemodynamic effect in the rabbit, *J. Cardiovas. Pharmacology* 22: 287-292, 1993.
26. Edwards D.H, Byrne J.V, Griffith T.M: The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries, *J. Neurosurgery* 76: 830-837, 1992.
27. Egemen N, Türker R.K, Şanlıdilek U, et al: The effect of intrathecal sodium-nitroprusside on severe chronic vasospasm. *Neurol. Res.* 15: 310-315, 1993.
28. Fadel M.M, Foley P.L, Kassell N.F, et al: Histidine attenuates cerebral vasospasm in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurology* 43: 52-58, 1995.
29. Faraci F.M: Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of the cerebral circulation. *Neurosurgery* 33: 648-658, 1993.
30. Faraci F.M, Brian J.E: Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 25 (3): 692-703, 1994.
31. Findlay J.M, Weir B.K.A, Kassell N.F, et al: Intracisternal recombinant tissue plasminogen activator after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 75: 181-188, 1991.
32. Foley P.L, Caner H.H, Kassell N.F, Lee K.S: Reversal of subarachnoid hemorrhage-induced vasoconstriction with an endothelin receptor antagonist, *Neurosurgery* 34: 108-113, 1994.
33. Freeman B: Free radical chemistry of nitric oxide, *Chest* 105 (3): 79-84, 1994.
34. Fukuo K, Inoue T, Morimoto S, et al: Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells, *J. Clin. Invest.* 95: 669-676, 1995.
35. Furchott R.F, Khan M.T, Jothianandan D: Comparison of properties of nitric oxide and EDRF: some preliminary findings, in EDRF, Ed. G.M. Rubanyi, Karger, Basel, İsviçre, 8-21, 1990.
36. Furchott R.F, Zawadzki J.V: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature* (London) 228: 373-376, 1980.
37. Ganong W.F: Review of medical physiology, Simon & Schuster Company, San Francisco USA, March 1995.
38. Garthwaite J: Nitric oxide signalling in the nervous system, *S. Neuroscience* 5: 171-180, 1993.

39. Gutteridge J.M, Hallwell B: The measurements and mechanism of lipid peroxidation in biological systems, *T. Biological Science* 15: 129-135, 1990.
40. Hacıyakupoğlu S: subaraknoid kanamanın medikal tedavisi, Temel Nöroşirürji, Ed: Nur Altınörs, Ankara, 1-32, 1997.
41. Haley E.C.Jr, Kassell N.F, Torner J.C, et al: The international cooperative study on the timing of aneurysmal surgery, The North American experience, *Stroke* 23: 205-214, 1992.
42. Haley E.C.Jr., Kassell N.F, Torner J.C, et al: A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: Angiographic and transcranial doppler ultrasound results, a report of the Cooperative Aneurysm Study, *J. Neurosurgery* 78: 548-553, 1993.
43. Harada T, Mayberg M.R: Inhibition of delayed arterial narrowing by the iron-chelating agent deferoxamine, *J. Neurosurgery* 77: 763-767, 1993.
44. Haraldseth O, Grønås T, Unsgard G: Quicker metabolic recovery after forebrain ischemia in rats treated with the antioxidant U74006F, *Stroke* 22 : 1188-1192, 1991.
45. Hasan D, Vermeulen M, Wijndicks E.F.M: Effect of fluid intake and hypertensive treatment on cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 20: 1511-1515, 1989.
46. Hino A, Tokuyama Y, Weir B, Takeda J, Yano H, Macdonald R.L, et al: Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys, *Neurosurgery* 39: 562-568, 1996.
47. Hogg N, Usmar V.M.D, Wilson M.T, Moncada S: Production of hydroxyl radicals from the simultaneous generation of superoxide and nitric oxide, *Biochem. Journal* 281: 419-424, 1992.
48. Hrabie A.J, Klose R.J, Wing D.A, Keefer K.L: New nitric oxide-releasing zwitterions derived from polyamines, *J. Org. Chem.* 58:1472-1476, 1993.
49. Inoue T, Shimizu H, Kaminuma T, Tajima M, et al: Prevention of cerebral vasospasm by calcitonin gene-related peptide slow-release tablet after subarachnoid hemorrhage in monkeys, *Neurosurgery* 39 : 984-990, 1996.
50. İstotoni E, Suzuki R, Tomita K, et al: Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 25: 2198-2203, 1991.
51. Juul R, Aakhus S, Bjornstad K, Gisvold S.E, Brubakk A.O, et al: Calcitonin gene-related peptide (human alpha-CGRP) counteracts vasoconstriction in human subarachnoid hemorrhage, *Neuroscience Lett.* 170 (1): 67-70, 1994.
52. Juul R, Hara H, Gisvold S.E, Brubakk A.O, Fredriksen T.A, et al: Alterations in perivascular dilatory neuropeptides (CGRP, SP, VIP) in the external jugular vein and in the cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage in man, *Acta Neurochirurgica* 132 (1-3) 32-41, 1995.
53. Juvela S, Öhman J, Servo A, Heiskanen O, Kaste M: Angiographic vasospasm and release of platelet thromboxane after subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 22: 451-455, 1991.
54. Kajita Y, Suzuki Y, Oyama H, Tanazawa T, Takayasu M, et al: Combined effect of L-arginine and superoxide dismutase on the spastic basilar artery after subarachnoid hemorrhage in dogs, *J. Neurosurgery* 80: 476-483, 1994.
55. Kajita Y, Takayasu M, Dietrich H.H, Dacey R.G. Jr: Possible role of nitric oxide in autoregulatory response in rat intracerebral arterioles, *Neurosurgery* 42: 834-842, 1998.
56. Kassell N.F, Torner J.C, Jane J.A, et al: The international cooperative study on the timing of aneurysmal surgery, surgical results, *J. Neurosurgery* 73: 37-47, 1990.
57. Kasuya H, Weir B.K.A, Nakane M, Pollock J.S, et al: Nitric oxide synthase and guanylate cyclase levels in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 82 : 250-255, 1995.
58. Kasuya H, Weir B.K.A, White D.M, Stefansson K: Mechanism of oxyhemoglobin-induced release of endothelin-1 from cultured vascular endothelial cells and smooth-muscle

cells, *J. Neurosurgery* 79: 892-898, 1993.

59. Katayama K, Shimuzi J, Suzuki S, Memezawa H, et al: Role of arachidonic acid metabolism on ischemic brain edema and metabolism, *Advan. Neurology* 52: 105-108, 1990.

60. Katusic Z.S, Milde J.H, Cosentino F, Mitrovic B.S: Subarachnoid hemorrhage and endothelial L-arginine pathway in small brain stem arteries in dogs, *Stroke* 24 (3):392-399, 1993.

61. Kawamata T, Peterson J.W, Bun T, Zervas N.T: Augmentation of both hemolysate-induced contraction and activation of protein kinase C by submaximum activation in canine cerebral arteries in vitro, *J. Neurosurgery* 87: 908-915, 1997.

62. Knowles R: Nitric oxide synthases, *The Biochemistry* pp: 3-6, 1994.

63. Kobayashi H, Hayashi M, Kobayashi S, Kabuto M, et al: Cerebral vasospasm and vasoconstriction caused by endothelin, *Neurosurgery* 28: 673-679, 1991.

64. Kumral K, Kumral E: Subaraknoid kanama, Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıklarından, Ege Üni. Tıp Fak. Yayınları No:72, 291-304, 1993.

65. Kumral K, Özdamar N: Nöroloji-Nöroşirürji II. Ege Üniversitesi Yayınları, Bornova-İzmir, 1992.

66. Kwan A-L, Bavbek M, Jeng Y.A, Toyoda T, Kassell N.F, Lee K, et al: Prevention and reversal of cerebral vasospasm by an endothelin-converting enzyme inhibitor, CGS26303, in an experimental model of subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 87: 281-286, 1997.

67. Kwan A-L, Lin C-L, Yanamoto H, Howng S-L, Kassell N.F, Lee K: Systemic administration of the potassium channel activator cromacalim attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 42 : 347-351, 1998.

68. Lasner T.M, Weil R.J, King J.T.Jr., Zager E.L, et al: Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 87: 381-384, 1997.

69. Leibowitz S.F: Brain neuropeptide Y: An integrator of endocrine, metabolic and behavioral processes, *Brain Research Bull.* 27 (3-4): 333-337, 1991.

70. Luo Z, Harada T, London S, Gajdusek C, Mayberg M.R: Antioxidant and iron-chelating agents in cerebral vasospasm, *Neurosurgery* 37: 1154-1159, 1995.

71. Macdonald R.L, Wallace M.C, Coyne T.J: The effect of surgery on the severity of vasospasm. *J Neurosurg* 80: 433-439, 1994.

72. Macdonald R.L, Weir B.K.A: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm, *Stroke* 22 : 971-982, 1991.

73. Macdonald R.L, Weir B.K.A, Runzer T.D, et al: Etiology of cerebral vasospasm in primates, *J. Neurosurgery* 75: 415-424, 1991.

74. Manno E.M, Gress D.R., Ogilvy C.S, Stone C.M, Zervas N.T: The safety and efficacy of cyclosporin A in the prevention of vasospasm in patients with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhages: A pilot study, *Neurosurgery* 40 : 289-292, 1997.

75. Maragos C.M, Morley D, Wing D.A, Dunans T.M, et al: Complexes of nitric oxide with nucleophiles as agents for the controlled biological release of nitric oxide. Vasorelaxant effects, *J. Med. Chemistry* 34: 3242-3247, 1991.

76. Marangoz C: Nitrik oksit ve deneysel epilepsi. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 13 (3):165-183, 1996.

77. Mathis J.M, Jensen M.E, Dion J.E: Technical considerations on intra-arterial papaverine hydrochloride for cerebral vasospasm, *Neuroradiology* 39: 90-98, 1997.

78. Matsui T, Sugawa M, Johshita H, Takuwa Y, Asano T: Activation of the protein kinase C-mediated contractile system in canine basilar artery undergoing chronic vasospasm, *Stroke* 22 : 1183-1187, 1991.

79. Mayberg M.R: Cerebral vasospasm, *Neurosurg. Clin. North Am.* 9 (3): 615-627, 1998.

80. Mayberg M.R: Intracranial arterial spasm, In Wilkins RH (Eds.), McGraw-Hill Co., vol. (II),217:2245-2254, 1996.
81. Mayberg M.R, Harada T: Inhibition of delayed arterial narrowing by the iron-chelating agent deferoxamine, *J. Neurosurgery* 77: 763-767, 1992.
82. Mayberg M.R, Okada T, Bark H.D: The role of hemoglobin in arterial narrowing after subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 72: 634-640, 1990.
83. Megson I.L, Greig I.R, Gray G.A, Webb D.J, Butler A.R: Prolonged effect of a novel S-nitrosated glyco-amino acid in endothelium-denuded rat femoral arteries: potential as a slow release nitric oxide donor drug, *British J. Pharmacology* 122: 1617-1624,1997.
84. Mendelson M.E, O'Neill S, George D, Loscalzo J: Inhibition of fibrinogen binding to human platelets by S-Nitroso-N-Acetyl cysteine, *J. Biolog. Chem.* 265: 19028-19034, 1990.
85. Miranda F.J, Alabadi J.A, Terregrosa G, Salom J.B, et al: Modulatory role of endothelial and nonendothelial nitric oxide in 5-hydroxytryptamine-induced contraction in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 39: 998-1003, 1996.
86. Mittal C.K: Nitric oxide synthase: Involvement of oxygen radicals in conversion of L-arginine to nitric oxide, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 193 (1): 126-132, 1993.
87. Moncada S, Higgs E.A: Endogenous nitric oxide: Physiology, pathology and clinical relevance, *J. Clin. Invest.* 21: 361-374, 1994.
88. Moncada S, Palmer R.M, Higgs E.A: Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine; a pathway for the regulation of cell function and communication, *Biochem. Pharmacology* 38: 1709-1715, 1989.
89. Morikawa E, Moskowitz M.A, Huang Z, Yoshida T, et al: L-Arginine infusion promotes nitric oxide- dependent vasodilatation, increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat, *Stroke* 25: 429-435,1994.
90. Nakagomi T, Kassell N.F, Sasaki T, Lehman R.M, Torner J.C, et al: Effect of removal of the endothelium on vasoconstriction in canine and rabbit basilar arteries, *J. Neurosurgery* 68: 757-766,1988.
91. Nakao K, Murata H, Kanamaru K, Waga S: Effects of nitroglycerin on vasospasm and cyclic nucleotides in a primate model of subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 27 : 1882-1888, 1996.
92. Nishizawa S, Peterson J.W, Shimoyama I, Uemura K: Relation between protein kinase C and calmodulin systems in cerebrovascular contraction: Investigation of the pathogenesis of vasospasm after subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 31 : 711-716, 1992.
93. Nosko M, Schulz R, Weir B.K.A, Cook D.A, et al: Effects of vasospasm on levels of prostacyclin and thromboxane A2 in cerebral arteries of the monkey, *Neurosurgery* 22: 45-50,1985 (Abstr).
94. Ogden J.A, Utley T, Mee E.W: Neurological and psychosocial outcome 4 to 7 years after subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 41: 25-34,1997.
95. Ohkuma H, Suzuki S, Kimura M, Sobata E: Role of platelet function in symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 22 : 854- 859, 1991.
96. Ohta K, Rosner G, Graf R: Nitric oxide generation from sodium nitroprusside and hydroxylamine in brain, *Neuroreport* 8 (9-10): 2229-2235, 1997.
97. Ohlstein E.H, Storer B.L: Oxyhemoglobin stimulation of endothelin production in cultured endothelial cells, *J. Neurosurgery* 77: 274-278, 1992.
98. Onoue H, Kaito N, Akiyama M, Tomii M, Tokudome S, Abe T: Altered reactivity of human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 83: 510-515, 1995.
99. Onoue H, Katusic Z.S: The effect of subarachnoid hemorrhage on mechanisms of

vasodilation mediated by cyclic adenosine monophosphate, *J. Neurosurgery* 89: 111-117, 1998.

100. Onoue H, Tsutsui M, O'Brien T, Katusic Z.S, et al: Expression and function of recombinant endothelial nitric oxide synthase gene in canine basilar artery after experimental subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 29: 1959-1966, 1998.

101. Övül İ: Subaraknoid kanama, ed: K. Baykaner, Temel Nöroşirürji II, Türk Nöroşirürji Derneği Yayını, Ankara 1998.

102. Özdamar M.N: Serebral anevrizmalarda sınıflandırma, Temel Nöroşirürjiden, Ed: N. Altınörs, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 1997.

103. Pakarinen S: Incidence, aetiology and prognosis of primary subarachnoid hemorrhage: a study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period, *Acta Neurol Scand.* 29: 1-128 (Abstract).

104. Park C.C, Shin M.L, Simard J.M: The complement membrane attack complex and the bystander effect in cerebral vasospasm, *J. Neurosurgery* 87: 294-300, 1997.

105. Peterson J.W, Kwun B-D, Hackett B.S, Zervas N.T: The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm, *J. Neurosurgery* 72: 767-774, 1990.

106. Pluta R.M, Afshar J.K.B, Boock R.J, Oldfield E.H, et al: Source and cause of endothelin-1 release into cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 87: 287-293, 1997.

107. Pluta R.M, Afshar J.K.B, Boock R.J, Oldfield E.H: Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 88: 557-561, 1998.

108. Pluta R.M, Deka-Starosa A, Zauner A, et al: Neuropeptide Y in the primate model of subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 77: 417-423, 1992.

109. Pluta R.M, Oldfield E.H, Boock R.J: Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusion of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 87: 746-751, 1997.

110. Pluta R.M, Thompson B.G, Dawson T.M, Boock R.J, Oldfield E.H: Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm, *J. Neurosurgery* 84: 648-654, 1996.

111. Rise I.R., Kirkeby O.J: Effect of reduces cerebral perfusion pressure on cerebral blood flow following inhibition of nitric oxide synthesis, *J. Neurosurgery* 89: 448-453, 1998.

112. Rosenblum W.I: Endothelium-derived relaxing factor in brain blood vessels is not nitric oxide, *Stroke* 23: 1527-1532, 1992.

113. Royet J.P: Stereology: a method for analyzing images, *Progress in Neurobiology* vol:37 pp: 433-474, 1991.

114. Salom J.B, Terregrosa G, Alborch E: Endothelins and the cerebral circulation, *Cerebrovas. & Brain Metabol. Reviews* 7 (2): 131-152, 1995.

115. Sarıoğlu A.Ç: Subaraknoid kanama, İstanbul, 1997.

116. Sarti C, Tuomilehto J, Salomaa V, Sivenius J, et al: Epidemiology of subarachnoid hemorrhage in Finland from 1983 to 1985. *Stroke* 22: 848-853, 1991.

117. Sato M, Tani E, Matsumoto T, Fujikawa H, Imajoh-Ohmi S: Generation of the catalytic fragment of protein kinase C alpha in spastic canine basilar artery. *J. Neurosurgery* 87: 752-756, 1997.

118. Schievink W.I, Parisi J.E, Piepgras D.G: Familial intracranial aneurysms: An autopsy study, *Neurosurgery* 41: 1247-1251, 1997.

119. Shiota T, Bernanke D.H, Parent A.D, Hasui K: Protein kinase C has two different major roles in lattice compaction enhanced by cerebrospinal fluid from patients with subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 27: 1889-1895, 1996.

120. Sills K.A.Jr., Clatterbuck R.E, Thompson C.R, Cohen L.P, Tamargo J.R: Endothelial cell expression of intercellular adhesion molecule 1 in experimental

posthemorrhagic vasospasm, *Neurosurgery* 41: 453-461, 1997.

121. Solomon R.A, Onesti S.T, Klebanoff L: Relationship between the timing of aneurysm surgery and the development of delayed cerebral ischemia, *J. Neurosurgery* 75: 56-61, 1991.

122. Sun H, Kanamaru K, Ito M, Suzuki H, Kojima T, et al: Myosin light chain phosphorylation and contractile proteins in a canine two-hemorrhage model of subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 29: 2149-2154, 1998.

123. Suzuki S, Kassell N.F, Lee K.S: Hemin activation of an inducible isoform of nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells, *J. Neurosurgery* 83: 892-896, 1995.

124. Suzuki S, Takenaka K, Kassell N.F, Lee K.S: Hemoglobin augmentation of interleukin-1 $\beta$ -induced production of nitric oxide in smoothmuscle cells, *J. Neurosurgery* 81: 895-901, 1994.

125. Suzuki Y, Osuka K, Noda A, Tanazawa T, Takayasu M, et al: Nitric oxide metabolites in the cisternal cerebral spinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 41 : 807-812, 1997.

126. Svengaard N, Zygmunt T.J.D, Shiokawa Y: Involvement of trigeminal afferents in cerebral vasospasm in monkey, In *Cerebral Vasospasm* , ed. J.M. Findlay, New York 235-238, 1993.

127. Takemae T, Mizukami M, Kin H, et al: Computed tomography of ruptured intracranial aneurysm in acute stage: Relationship between vasospasm and high density on CT scan, *Brain Nerve* 30: 861-866, 1978.

128. Takanashi Y, Weir K.A, Kasuya H, Macdonald R.L, et al: Time course of changes in concentration of intracellular free calcium in cultured cerebravascular smooth muscle cells exposed to oxyhemoglobin , *Neurosurgery* 30: 346-350, 1992.

129. Takeuchi H, Handa Y, Kobayashi H, Kawano H, Hayashi M: Impairment of cerebral autoregulation during the development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates, *Neurosurgery* 28: 41-47, 1991.

130. Tanishima T: Cerebral vasospasm: Contractile activity of hemoglobin isolated canine basilar arteries, *J. Neurosurgery* 53: 787, 1980.

131. Taşdemiroğlu E, Christenberry P.D, Ardell J.L, Chronister R.B, Taylor A.E: Effects of antioxidants on the blood-brain barrier and postischemic hyperemia, *Acta Neurochirurgica* 131 (3-4): 302-309, 1994.

132. Taşkıran D, Kutay F.Z, Sözmen E, Pogun S: Sex differences in nitrit-nitrate levels and antioxidant defense in rat brain, *Neuroreport* 8: 881-884, 1997.

133. Thomas J.E, Nemirovsky A, Zelman V, Giannotta S.L: Rapid reversal of endothelin-1-induced cerebral vasoconstriction by intrathecal administration of nitric oxide donors, *Neurosurgery* 40: 1245-1249, 1997.

134. Thomas J.E, Rosenwasser R.H: Reversal of severe cerebral vasospasm in three patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Observations regarding the use of intraventricular sodium nitroprusside in humans, *Neurosurgery* 44: 48-58, 1999

135. Tran Dinh Y.R, Thurel C, Cunin G, Serrie A, Seylaz J: Cerebral vasodilation after the thermocoagulation of the trigeminal ganglion in humans, *Neurosurgery* 31: 658-663, 1992.

136. Truelsen T, Bonita R, Duncan J, Anderson N.E, Mee E: Changes in subarachnoid hemorrhage mortality, incidence, and case fatality in New Zeland between 1981-1983 and 1991-1993, *Stroke* 29: 2298-2303, 1998.

137. Yamada T, Tanaka Y, Fujimoto K, Nakahara N, et al: Relationship between cytosolic Ca<sup>2+</sup> level and contractile tension in canine basilar artery of chronic vasospasm, *Neurosurgery* 34: 496-503, 1994.

138. Yamamoto Y, Clower B.R, Haining J.L, Asari S, Smith R.R: Adventitial red

blood cells produce intimal platelet accumulation in cerebral arteries of cats following subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 22 : 373- 377, 1991.

139. Yamamura I, Tani E, Saido T, Suzuki K: Calpain- calpastatin system of canine basilar artery in vasospasm, *J. Neurosurgery* 79: 537-543, 1993.

140. Yamamura I, Tani E, Maeda Y, Minami N, Shindo H: Endothelin-1 of canine basilar artery in vasospasm, *J. Neurosurgery* 76: 99-105, 1992.

141. Vallence P, Pattons S, Bhagat K: Direct measurement of nitric oxide in human beings, *Lancet*: 346, 1995.

142. Vollmer D.G, Hongo K, Ogawa H, Tsukahara T, Kassell N.F. A study of the effectiveness of the iron-chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage, *Neurosurgery* 28: 27-32, 1991.

143. Vollrath B, Chan P, Findlay M, Cook D: Larazoids and deferoxamine attenuate the intracellular effects of oxyhemoglobin in vascular smooth muscle, *Cardiovascular Res.* 30: 619-626, 1995.

144. Vorkapic P, Bevan J.A, Bevan R.D: Clentiazem protects against chronic cerebral vasospasm in rabbit basilar artery, *Stroke* 22: 1409-1413, 1991.

145. Waeber B, Burnier M, Nussberger J, Brunner H.R: Role of atrial natriuretic peptides and neuropeptide Y in blood pressure regulation, *Hormone Research* 34 (3-4): 161-165, 1990.

146. Wanebo E.J, Arthur A.S, Louis H.G, West K, Kassell N.F, Lee K, et al: Systemic administration of the endothelin-A receptor antagonist TBC11251 attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: Dose study and review of endothelin-based therapies in the literature on cerebral vasospasm , *Neurosurgery* 43 : 1409-1418, 1998.

147. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: Time course of vasospasm in man, *J. Neurosurgery* 48: 173-178, 1978.

148. Weir B, Macdonald R.L: Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: An overview, In Wilkins RH ( ed.), McGraw-Hill Co.vol II-part214: 2191-2213, 1996 .

149. Wendling W.W, Harakal C: Effects of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  and thromboxane A<sub>2</sub> analogue on bovine cerebral arterial tone and calcium fluxes, *Stroke* 22: 66-72, 1991.

150. Wettstein J.G, Earley B, Junien J.L: Central nervous system pharmacology of neuropeptide Y, *Pharmacology & Therapeutics* 65 (3): 397-414, 1995.

151. Wijdicks F.M.E, Ropper A.H, Hunnicutt E.J, Richardson G.S, Nathanson J.A: Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 22: 1519-1524, 1991.

152. Wijdicks E.F.M, Schievink W.I, Burnett J.C: Natriuretic peptide system and endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *J. Neurosurgery* 87: 275-280, 1997.

153. Wincent S.R: Nitric oxide; A radical neurotransmitter in the central nervous system, *Prog. Neurobiology* 42: 129-160, 1994.

154. Wolf E.W, Banerjee A, Soble-Smith J, Dohan F.C, White R.P, et al: Reversal of cerebral vasospasm using an intrathecally administered nitric oxide donor, *J. Neurosurgery* 89: 279-288, 1998.

155. Yaşargil M.G: Microneurosurgery vol.I. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York, 279-347, 1984.