

60096

TC.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMADA
OKTRETOTİD ASETAT'IN SEREBRAL VAZOSPAZMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

60096

Dr. Cengiz ÇOKLUK

SAMSUN 1997

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3-4
2. GENEL BİLGİLER.....	5-25
A. Embriyoloji ve meningeal gelişim.....	5
B. Etyoloji ve fizyopatoloji	6
C. Vazospazmda arter duvarı morfolojik değişiklikleri.....	14
D. Nöroendokrin ve immün etkileşimler.....	15
E. Farmakoloji.....	17
F. Tedavi.....	23
3. MATERYAL VE METOD...26-30	
4. BULGULAR.....	31-41
5. TARTIŞMA.....	42-47
6. ÖZET.....	48-49
7. SONUÇ.....	50
8. KAYNAKLAR.....	51-56

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral vazospazm subaraknoid kanama (SAK)'dan sonra bazal serebral arterlerde fokal, segmental veya diffüz daralma olarak tanımlanabilir (1). Vazospazmın en yaygın nedeni anevrizmal SAK'dır, ancak arteriovenöz malformasyon kanaması, tümörler ve kafa travmalarından sonra da ortaya çıkabilir (1). Laboratuvar ve klinik araştırmalar bu bozukluğun etyoloji, patofizyoloji ve tedavi modaliteleri üzerinde yoğunlaşmış, ancak henüz serebral vazospazmın temel mekanizmaları tam olarak aydınlatılamadığı gibi tedavisinde palyatif sınırlar içerisinde kalmıştır (2).

Serebral vazospazmın insidansı üzerinde yapılan retrospektif çalışmalar arasında az farklılıklar olmakla birlikte, anjiyografik vazospazmın insidansı %50 (%50-66) olarak bildirilmektedir, bu olguların %32 (%30-40)'sinde semptomatik vazospazm görülmektedir (2).

Serebral anjiyografide görülen arterial daralmaların bir kısmı semptom vermeden düzelmektedir (2). Anjiyografik vazospazm 3-5. günlerde başlamakta, 5-14. günde maksimum seviyeye ulaşmakta, 2-4. haftadan sonra kademeli olarak azalmaya başlamaktadır (3). İnsanlarda serebral vazospazm için risk periyodu olarak kabul edilen zaman, SAK'ın 4-14. günleridir (2). Bu süreler içerisinde yapılan cerrahi girişimin mortalite ve morbiditeyi artırdığı bildirilmektedir (2, 3, 4). Anjiyografik vazospazm saptanan olguların yaklaşık olarak yarısında geç iskemik nörolojik defisit görülmesiyle vazospazm manifest hale geçer, bu iskemik defisit ya düzelmekte veya kalıcı serebral infarktüse progresyon göstermektedir (2).

Serebral vazospazmın etyopatogenezi multifaktöriyel orjinlidir (2). Subaraknoid mesafede kanla temas eden serebral arterlerin endotel hücrelerinde pekçok değişiklik gözlenmektedir, bunlar arasında prostaglandin metabolizmasında değişme, permeabilitenin artması, endotel bağımlı relaksasyon faktörlerinin (EDRF) salınımının azalması ve güçlü vazokonstriksiyon yapıcı etkilerinin olduğu bilinen endotelinlerin sentezlenerek BOS ve plazma içerisindeki konsantrasyonunun artması sayılabilir (2, 5). Bunlara ilave olarak serbest radikal mekanizmaları ve

inflatuar/immünolojik reaksiyonların da vazospazmın etyopatogenezinde önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (2).

SAK'tan sonraki 2. günde, immünoaktif endotelin-1 seviyesi diğer günlerdekenden belirgin derecede yüksektir, bu bulgu bize bu günlerde ortaya çıkan serebral vazospazmın temelinde endotelinlerin önemli rol oynadıklarını göstermektedir (5).

21 aminoasit diziliminden oluşan endotelinlerin, endotel hücreleri tarafından üretilmeleri ve subaraknoid mesafeye salınmaları başta growth faktörler, trombin, arginin-vazopressin ve angiotensin II olmak üzere değişik maddeler tarafından kontrol edilmektedir (5, 6, 7, 8).

Bu çalışmada, tavşan deneysel subaraknoid kanama modelinde, vazospazmın önlenmesi amacıyla sentetik bir somatostatin analogu olan oktreotid asetat kullanıldı. Somatostatin etkisini, beynin değişik bölgeleri, araknoid, piamater, ön hipofiz, pankreas, gastrointestinal sistem mukozası ve immün sistem hücrelerinde bulunan spesifik membran reseptörleri aracılığı ile oluşturmaktadır (9). Somatostatin growth hormon, growth faktörler ve insülin sekresyonunu inhibe eder (9). Gastrointestinal sistem hormonlarının üretim ve salınımını azaltmasının yanında güçlü immünomodülatör etkisi de bulunmaktadır (9, 10). Deneysel çalışmalarda değişik derecelerde tümör büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Somatostatinin bu etkisi direkt olarak growth faktörlerin inhibisyonuna bağlanmaktadır (9, 10). Oktreotid asetat somatostatinden daha güçlü ve daha uzun etkili, sentetik somatostatin analogudur. Somatostatin gibi sadece infüzyon yoluyla değil, subkutan yolla da uygulanabilmektedir (9).

Bizim çalışmamızda somatostatin analogu olan oktreotid asetat'ın deneysel çalışmalarda bildirilen iki etkisinden yararlanılarak vazospazmın şiddetinin azaltılması amaçlanmıştır. Bunlardan birincisi endotel hücrelerince endotelinlerin sentezinin growth hormon ve growth faktörlerin inhibisyonu yoluyla azaltmak, diğeri ise immünomodülatör etkisinden yararlanarak immün kompleksler (immünglobulin ve kompleman) ve sitokinlerin (2, 11) neden olduğu immünolojik reaksiyonların kontrol altına alınmasını sağlamaktır.

Bu çalışmada, tavşan deneysel subaraknoid kanama modeli kullanılarak düşük doz (150 mikrogram /gün) ve yüksek doz (600 mikrogram/gün) oktreotid asetat verilen grupların baziller arter lümeninin kesitsel stereolojik alan ölçümleri, plasebo, tedavi verilmeyen SAK grubu ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

Subaraknoid mesafede, SAK, menenjit, beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşım bozukluğu, tümörler ve AVM'ler gibi pekçok klinik, patofizyolojik olay görülmektedir (12).

A. EMBRİYOLOJİ VE MENİNGEAL GELİŞİM

Beyin ve spinal kord meninksler olarak bilinen membranöz bir yapı içerisindedir. Meninksler, pakimeninks (dura mater) ve leptomeninks (araknoid ve piamater) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır(12).

23-26. gestasyonel günde (2,5-5,5 mm crown-rump uzunluğu [CR]) primitif nöral tüpün lateral kenarı boyunca ilk hücreler görülmeye başlamaktadır. Bu hücreler muhtemelen nöral krestten köken almaktadırlar. 26-30. gestasyonel günde (3-5 mm CR) nöral tüpü çevreleyen dokularda vaskülarizasyon başlamakta, 35-38. gestasyonel günde ise (7-9 mm CR) nöral tüp tamamen damarlar tarafından çevrenmektedir. Nöral tüp bu evrede, ayrı bir hücresel tabaka tarafından çevrilmektedir. Bu mezoderm tabakası meninks primitava olarak adlandırılmaktadır(12).

37-42. gestasyonel günde (8-11 mm CR) nöral tüp meninks primitava tarafından tamamen çevrilmiştir. Meninks primitiva'dan kaynaklanan nöral tüpe komşu tek tabakalı hücre sırasına primitif intima pia adı verilmektedir. Laterallerde meninks primitiva vertebral primordia ile komşudur(12).

42-48. gestasyonel günde (11-17 mm CR) vasküler kanallar nöral tüpü penetre ederler, adventisiayı oluşturmak için intima pia ve meninks primitiva hücreleri mobilize olmaktadır. Yine bu bölgede pia materin ikinci bir komponenti olan epipial dokudan, intima pianın tek sıralı hücreleri üzerinde stratifiye hücre tabakası oluşmaktadır(12).

48-53. gestasyonel günde (16-22 mm CR) meninks primitiva kavitasyonuna başlamaktadır. Kavite olmuş meninks primitiva'nın en dış tabakası kompakt bir yapıya sahiptir, bu yapı dura mater olarak

şekillenmektedir. Bu evrede bu yapı halen kondrifiye olan vertebraların perikondriumu ile devam etmektedir. Kranial seviyede tek tabaka olarak ayırt edilen bu ilk dura, spinal seviyede epidural mesafenin oluşmasıyla iki tabaka halindedir. 56-60. gestasyonel gün (27-31 mm CR) embriyonik gelişimin sonudur(12).

Meninks primitiva'nın kavitasyonu ile primitif subaraknoid mesafeler de oluşmaya başlamaktadır. Primitif subaraknoid tabaka muhtemelen dura materin en iç tabakasından gelişmektedir ve mezodermal orjinlidir. Bazal sistemler, araknoid trabekülasyonların total olarak regresyona uğramasıyla oluşmaktadırlar. Sistemlerin oluşmasıyla embriyolojik gelişim tamamlanmaktadır. Embriyolojik gelişimin sonunda foramen magendi oluşmuş durumdadır(12).

B. ETYOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİ

Serebral vazospazmın temel patojenik ajanı oksihemoglobindir (13). Bu madde serebral vazospazmda önemi olan pek çok değişik olayın mekanizmasında rol oynamaktadır (14).

Oksihemoglobin:

Oksihemoglobin hemoliz sırasında eritrositlerden salınmaktadır (14, 15). İn vitro ve in vivo şartlarda yapılan deneysel çalışmalar, oksihemoglobinin serebral arterlerin güçlü bir spazmojeni olduğunu bildirmektedir(14).

Eritrositlerin lizisi ile ortaya çıkan hemoglobinin büyük kısmı oksihemoglobindir (14, 15). Oksihemoglobin unstabil olduğu için hızla methemoglobine otooksidize olmaktadır (15). Eritrositler ve/veya tüm kan içerisindeki bazı maddeler oksihemoglobinin stabilizasyonunu veya oluşan methemoglobinin tekrar oksihemoglobine dönüşümünü sağlamaktadırlar (15). Methemoglobindeki ferrik (Fe^{+++}) demirin oksihemoglobindeki ferröz (Fe^{++}) demire dönüşümünü sağlayan enzim, eritrositlerde bol miktarda bulunan methemoglobin redüktazdır (15).

Oksihemoglobin tek başına total kan hemolizatının oluşturduğu vazokonstriksiyona ulaşamamaktadır (14, 15). Bunun nedeni hemolizat içerisinde vazokonstriksiyonu güçlendirici bağımsız vazoaktif aminlerin bulunması ve/veya hemolizat içerisindeki faktörlerin oksihemoglobinin damarlar üzerine olan etkisini güçlendirmesidir (15).

Oksihemoglobinin methemoglobine dönüşümüyle eş zamanlı olarak süperoksit serbest radikallerinin salındığı, endotele bağlı relaksasyonun

baskılandığı, arterial endotel hücrelerinden endotelinlerin salınımının arttığı ve perivasküler sınırların hasara uğradığı bildirilmiştir (14).

Oksihemoglobin, düz kas kontraksiyonunda ikinci haberci olarak görev alan inositol fosfatın intrasellüler konsantrasyonunu yükseltmektedir (14). Oksihemoglobinin intrasellüler etkisini araştıran pek az yayın bulunmaktadır, bu nedenle bu konudaki sorular tam olarak aydınlatılamamıştır (14).

Eikosanoidler:

Eikosanoidler prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienler başta olmak üzere araşidonik asit metabolizma ürünleridir (16). Subaraknoid kanamadan sonra maymun ve köpek vazospastik damarlarında PGI₂ sentezi azalmakta, vazokonstriksiyon yapıcı etkisi olduğu bilinen PGE₂ sentezi artmaktadır (16, 17). PGI₂'nin vazodilatatör etkisinin azalması, hasara uğramış endotel duvarına plateletlerin tutunarak vazokonstriksiyon yapıcı prostaglandinleri ve tromboksan A₂'yi salması vazospazmla sonuçlanmaktadır (13, 16).

Prostaglandin ve tromboksan sentez inhibitörleri vazospazmı önleyememektedir (14). Bunun nedeni oksihemoglobinin değişik mekanizmaları harekete geçirerek vazospazma neden olmasıdır, bu mekanizmalardan birisinin önlenmesi vazospazmı yeterli düzeyde engelleyememektedir (14). Yine lökotrienler gibi diğer güçlü vazoaktif ajanların subaraknoid kanamadan sonra BOS içerisinde konsantrasyonları artmaktadır, ancak yapılan çalışmalar bu konunun tam olarak aydınlatılması için yeterli değildir (14).

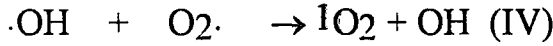
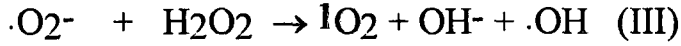
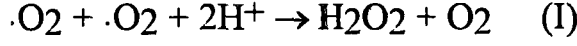
Serbest Radikaller:

Subaraknoid kanamadan sonra görülen serebral vazospazmın etyolojisinde suçlanan faktörlerden biriside serbest radikal mekanizmalarıdır (18). Serbest radikal üretiminde temel aracı, subaraknoid mesafedeki pıhtının hemolizi sırasında ortaya çıkan oksihemoglobindir (18). Oksihemoglobinin spontan olarak methemoglobine otoksidize olması süperoksit anyon radikalleri ve hidrojen peroksit üretilmesine neden olmaktadır (19).

Demir komplekslerinin varlığında ve/veya yetersiz katalaz ve glutation peroksidaz seviyelerinde Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonlarıyla süperoksit anyonu ve hidrojen peroksitten tekli oksijen ve hidroksil radikaller üretilmektedir (20).

Fenton (II) ve Haber-Weiss (III) reaksiyonları aşağıda gösterilmiştir(18).

Buradaki $\cdot\text{O}_2^-$; süperoksit anyonunu, $\cdot\text{OH}$; hidroksi radikali ve IO_2 ; tekli oksijeni temsil etmektedir.



Aktive olmuş oksijen radikalleri subaraknoid mesafedeki pıhtı çevresinde lokositlerin toplanarak enflamasyonun başlamasına neden olmaktadır (18). Tekli oksijen aktive olmuş nötrofiller tarafından salınan hipohalit radikaller, hidrojen peroksit ve laktik asit reaksiyonu sonucu oluşmaktadır (21). Nakano ve arkadaşları (22) tekli oksijenin NADPH-bağımlı mikrozomal lipid peroksidasyonu yoluyla üretildiğini bildirmiştir.

Lokal olarak birikmiş olan oksijen radikalleri araşidonik asit gibi poliansatüre yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşmasına neden olmaktadır (18). Buna ilave olarak hematin gibi oksihemoglobin yıkım ürünleri poliansatüre yağ asitlerinin hidro ve endoperoksitlere dönüşümünü başlatmaktadır (18). Lipid peroksitlerinin in vitro ve in vivo olarak serebral arterlerde vazokonstriksiyon yaptığı ve yapısal değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir(18). Demir-bağımlı lipid peroksidasyon inhibitörü olan U74006F primate subaraknoid kanama modelinde vazospazmın şiddetinde belirgin azalmaya neden olmaktadır (23).

Lipid peroksidasyonunun başlangıç mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen subaraknoid kanamadan sonra BOS içerisinde 5-hidroksieikosatetraenoik asidin bulunması lipid peroksidasyonunun başladığının göstericisidir (14).

Lipid peroksidasyonunun vazokonstriksiyon yapıcı mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir (18). Hücre membranındaki sülfidril gruplarının oksidasyonu ve düz kas hücrelerine kalsiyum geçişinin değiştirilmesi düz kas kontraksiyonuyla sonuçlanan muhtemel mekanizmalardır (14).

Lipid peroksidasyonunun hücresel fonksiyonlar üzerine olan genel etkilerini şu şekilde sıralamak mümkündür; enzim aktivitesinin değiştirilmesi, proteolizis ve enzimatik hidrolize yatkınlığın artması,

disülfid oksidasyonu yoluyla membran proteinlerinin fonksiyonunun değiştirilmesi, membran transport proteinleri gibi fonksiyonel proteinlerin yıkılması (14).

Yapılan pek çok çalışma, oksihemoglobinin serebral arterlerin vazoaaktivitesi üzerine olan etkisinin değiştirilmesinde serbest radikal süpürücü maddelerin etkinliğini incelemiştir (14).

Süperoksit dismutaz ve katalaz tek başlarına oksihemoglobine bağlı vazospazmı önleyemezler. Bunun nedeni serbest radikal mekanizmalarının serebral vazospazm oluşumu için tek faktör olmamasıdır (14).

Özetle; serbest radikal mekanizmalarının serebral vazospazmın etyopatogenezinde önemli rol oynadığını gösteren delilleri üç grupta toplamak mümkündür. 1. Subaraknoid kanamadan sonra hastalarda ve deneysel olarak köpeklerde BOS içerisinde lipid peroksitlerin konsantrasyonlarının yükselmesi. 2. 15-HPAA, linoleat hidroperoksit, hidrojen peroksit gibi lipid peroksitlerin ve serbest radikal üretici ajanların vazokonstriksiyon yapıcı etkilerinin olması. 3. Lipid peroksidasyonunu inhibe edici ilaçların serebral vazospazmın şiddetini değişik derecelerde azalttığını gösteren pek çok çalışmanın bulunmasıdır (14, 20, 23).

Endotel Bağımlı Relaksasyon:

Furchgott ve Zawadzki (24), asetikolinin tavşan aortu üzerindeki vazodilatatör etkisinin endotel hücreleri tarafından bir aracı maddenin salınmasıyla oluşturulduğunu bildirmiştir. Bu madde endotel bağımlı relaksasyon faktörü (EDRF) olarak adlandırılmaktadır (14). Diğer vazodilatatör maddeler vasküler düz kasları bu endotel bağımlı mekanizma yoluyla dilatasyona uğratmaktadır (14).

Methemoglobin dışında diğer ferröz hemoproteinler, ferrik hemoproteinler ve oksihemoglobinin, in vitro olarak hazırlanan vasküler materyallerde endotel bağımlı relaksasyonu inhibe ettikleri bildirilmiştir (14). Subaraknoid kanamanın endotele bağımlı relaksasyonu inhibe etmesi bazal ve stimüle edilmiş siklik guanozin monofosfat üretiminin azaltılmasına bağlıdır (14).

Byrne ve arkadaşları (25), in vivo olarak endotele bağımlı relaksasyon ve hemoglobin üzerinde çalışmışlardır. Domuzlarda oksihemoglobinin intrasisternal olarak verilmesi intratekal arterlerin akut vazokonstriksiyonuna neden olmaktadır (25). Asetilkolinin intrakarotid

infüzyonu oksihemoglobin verilmesinden önce vazodilatasyona, verildikten sonra ise vazokonstrüksiyona neden olmaktadır (25).

Kanamaru ve arkadaşları (26), subaraknoid kanamalı hastaların ksantokromik beyin omirilik sıvısının in vitro olarak köpek baziller arterlerinde A23187'nin oluşturduğu endotel bağımlı relaksasyonu inhibe ettiğini bildirmiştir. BOS'taki oksihemoglobin seviyesi endotel bağımlı relaksasyon inhibisyon derecesiyle doğru orantılıdır (26).

Bilürubin:

Duff ve çalışma grubu (27), bilürubin solüsyonlarının köpek ve baboon baziller arterlerinde progressif vazokonstrüksiyona neden olduğunu yazmıştır. Arterlerin elektron mikroskopik incelemesinde; endotelial hücrelerin şiştiği, aksonların dejenerasyona uğradığı, adventisyada varikositlerin olduğu, düz kas ve endotel hücrelerinde aşırı vakuolizasyon meydana geldiği bildirilmiştir (14).

Bilüribinin BOS içerisinde ortaya çıkma zamanı subaraknoid kanamadan sonra görülen serebral vazospazmın ortaya çıkış zamanına uymaktadır (14). Neonatal ve obstrüktif sarılık gibi diğer pekçok hastalıkta BOS yüksek konsantrasyonlarda bilürubin içermektedir (28). Wahlgren ve Bergstrom (28), obstrüktif sarılıklı hastaların BOS'unun yüksek konsantrasyonda bilürubin içermesinin vazospazma neden olduğunu bildirmiştir.

Nörojenik Etkiler:

Adrenerjik, kolinerjik ve pepdiderjik innervasyona sahip olan serebral arterler seratonin, dopamin ve histamin gibi nörotransmitterler için reseptörlerde taşırlar (14).

Deneysel subaraknoid kanamadan sonra serebral arterlerdeki adventisiyal sinir uçları dejenerasyona uğramaktadır (29). Bu duruma serebral arterler çevresinde geçici, histoflöran olarak gözlenebilen, katekolamin kaybı eşlik etmektedir (14). Subaraknoid kanamadan sonra perivasküler sinir kaybı rat ve primat modellerinde vazospazmın derecesi ile ilişkili değildir (30). Hayvanlarda deneysel vazospazm modelinde ve insanlarda sempatektominin önemli bir etkisinin olmadığı veya vazospazmı önleyici etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir(14).

Serebrovasküler innervasyonun vazospazm üzerinde çok az etkisinin bulunduğu bilinmesine rağmen subaraknoid kanamanın serebral

arter sinirlerini belirgin derecede hasara uğrattığı ve bu hasardan da oksihemoglobinin sorumlu olduğu bilinmektedir (31). Oksihemoglobinin serebral arterlerin innervasyonu üzerine olan etkileri henüz tüm detaylarıyla incelenmiş değildir (14).

Nitrik Oksit:

Nitrik oksit, L-arginin aminoasitinden Ca^{+2} bağımlı bir enzim olan nitrik oksit sentetaz tarafından sentezlenmektedir (32). Değişik çalışmalar, nitrik oksitin bazal salınımının serebral kan akımı ve kan basıncının düzenlenmesinde önemli rolü olduğunu bildirmiştir(32).

Nitrik oksit, serebral arterlerde substans P, arginin-vazopressin, adenozin trifosfat ve adenozin difosfat gibi vazodilatatör maddelerin relaksasyon yapıcı etkisini düzenlerken, norepinefrin, 5-hidroksitriptamin ve MK-801 gibi bazı vazokonstrüktör ajanların etkisini de parsiyel olarak önlemektedir(33). Subaraknoid kanamadan sonra nitrik oksitin bu modülatör etkisi ortadan kalkmaktadır (33).

Nitrik oksit, vasküler düz kas hücrelerinin yanı sıra nitrooksiderjik nöronlar olarak adlandırılan nonadrenerjik, nonkolinerjik vazodilatatör nöronlardan da salgılanmaktadır(34). Bu nitrooksiderjik nöronlar vazoaaktif maddeler ve sinir stimülasyonuna cevap olarak nitrik oksit salmakta, bu da serebral kan akımının regülasyonunda rol oynamaktadır(34).

Serebrovasküler endotelin konstrüktör ve relaksan maddeler salgılayarak vasküler tonusu düzenleyici etkisi subaraknoid kanamadan sonra bozulmaktadır(35). Böylece serebral arterler subaraknoid kanamadan sonra, 5-hidroksi triptamin gibi vazoaaktif maddelere hiperreaktivite göstermektedir (35). 5-hidroksitriptaminin subaraknoid kanamadan sonra plateletler tarafından subaraknoid mesafeye salındığı ve vazospazmda önemli rol oynadığı bilinmektedir (35).

Nöropeptit Y:

Nöropeptit Y'nin keşfedilmesi, amino asit yapısının belirlenmesi, insan feokromasitomasından haberci ribonükleik asitin izolasyonu ve bunun tamamlayıcısı deoksiribonükleik asitin sentez edilmesi bu peptidin oynadığı fizyolojik rol üzerinde pek çok çalışmanın yapılmasına neden olmuştur(36). Yapılan immün histokimyasal çalışmalar (80), memeli santral sinir sistemi içerisinde Nöropeptit Y'nin geniş bir dağılıma sahip olduğunu bildirmiştir(36). Nöropeptit Y, hipotalamus, hipofiz bezi, limbik sistem, korteks, epandim ve beyin sapı başta olmak üzere santral sinir

sisteminin pek çok değişik bölgesinden izole edilmiştir (37). Kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, böbrek ve adrenal medullanın periferik sempatik sinir sistemleri ile pankreas, tiroid bezi, testisler ve pineal bez gibi diğer endokrin organların da Nöropeptit Y bulundukları bilinmektedir (37). Nöropeptit Y etkisini sempatik sinir sistemi yoluyla oluşturmaktadır (37).

Nöropeptit Y'nin in vivo ve in vitro şartlarda periferik damarlarda vazokonstrüksiyon yapıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir(37). Nöropeptit Y in vitro şartlarda düz kas hücrelerinde direk etkiyle vazokonstrüksiyon yaparken, in vivo şartlarda bu etkisini vazoaaktif katekolaminleri potansiyalize ederek gerçekleştirmektedir (37).

Nöroeffektör bileşkede Nöropeptit Y'nin üç etkisi bulunmaktadır; 1) 3', 5' siklik adenozin monofosfat sentezinin inhibisyonu yoluyla direkt postsinaptik etki, 2) norepinefrinin postsinaptik etkisini güçlendirmek, 3) sempatik sinirlerden norepinefrin salınımının presinaptik olarak inhibe edilmesi (37).

Nöropeptit Y'nin vazokonstrüksiyon yapıcı etkisinin olması, serebral kan akımını etkilemesi, serebral damarlar üzerine etki edebilmesi, BOS ve plazmada bulunması, subaraknoid kanamadan sonra BOS'taki konsantrasyonunda artış gözlenmesi serebral vazospazmda rolü olduğunu göstermektedir (37).

Endotelinler:

21 amino asit sırasından oluşan endotelinler, endotelial hücreler, astrositler, spinal kord nöronları, dorsal root ganglion hücreleri ve glial hücreler tarafından üretilmekte, in vivo ve in vitro şartlarda serebral arterlerde uzun süreli vazokonstrüksiyona ve düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olmaktadır (38). Amino asit dizilişindeki farklılığa göre ET-1, ET-2 ve ET-3 olmak üzere üç değişik şekli bulunmaktadır (38). Endotelinleri vazokonstrüktör etkilerine göre ET-1>ET-2>ET-3 şeklinde sıralamak mümkündür (38).

Endotelin prekürsörü olan preproendotelin, endotelin dönüştürücü enzimin etkisiyle big endoteline çevrilmekte bu olay endotelinlerin oluşumuyla sonuçlanmaktadır (38). Endotelin molekülü N ve C-terminali olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır (8). N-terminali iki disülfid bağı ile birbirine bağlı, rijit yapılı, 15 amino asit dizisinden oluşmaktadır. C-terminali ise hidrofobik amino asitlerden kurulu bir heksapeptiddir (8).

Serebrovasküler damarların endotelin-1'e olan vazokonstriktif cevabı α -adrenerjik, H₁ -histaminerjik, seratonerjik, siklooksijenaz ve lipoksijenazla antagonize edilemez (5). Bu da endotelin-1'in serebrovasküler düz kas hücrelerinde kendi reseptörlerinin bulunduğunu ve vazokonstrüksiyonun bu reseptörler aracılığıyla oluştuğunu göstermektedir (5, 8). Endotelinlerin, endotelin-A ve B olmak üzere iki tip reseptör alt grubu bulunmaktadır (39).

3 nM endotelin solüsyonunun vertebral arter içerisine infüzyonu normal köpek baziller arter çapında herhangi bir değişikliğe neden olmazken, 0,6-1,2 pmol/kg endotelin-1 solüsyonunun intrasisternal enjeksiyonu normal köpek baziller arterinde 24 saatten daha uzun süre devam eden bifazik kontraksiyona neden olmaktadır (38).

Köpek deneysel subaraknoid kanama modelinde, baziller arterdeki immünoreaktif endotelin-1 seviyesi ikinci günde belirgin derecede artmaktadır(5). Aynı modelde yedinci gündeki immünoreaktif endotelin-1 seviyesinin ikinci günden daha düşük olduğu bulunmuştur (5). Bu sonuç bize ikinci günde gelişen vazokonstrüksiyonun büyük oranda endotelinlere bağlı olduğunu göstermektedir (5).

Endotel hücreleri tarafından endotelinlerin üretimi başta growth faktörler, trombin, arginin-vazopressin ve angiotensin II olmak üzere değişik maddeler tarafından kontrol edilmektedir (5, 6, 7, 8).

İnsan vasküler düz kas hücre kültüründe transforming growth faktör β , platelet kökenli growth faktör AA, epidermal growth faktör, anjiotensin II ve arginin-vazopressinin endotelin üretimine neden olduğu bildirilmiştir (40).

İkinci günde baziller arterde endotelin-1 artışının mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, ancak muhtemelen yukarıda sayılan maddelerin endotel hücrelerine olan lokal etkileriyle bu artış sağlanmaktadır (5).

Enflamasyon ve İmmünolojik Reaksiyonlar:

Serebral vazospazmın etyopatogenezinde, humoral ve hücrel immünolojik reaksiyonlar değişik derecelerde rol oynamaktadır (1). Bu immünolojik reaksiyonlar, inflamatuvar mediatörler, eikosanoidler (prostaglandinler, lökotrienler), immün kompleksler (IgG, C₃) ve sitokinleri içermektedir (1, 41). Hayvan deneysel SAK modellerinde, SAK'tan sonra serebral damarların duvarlarında immün komplekslerin biriktiği ve inflamatuvar hücre infiltrasyonunun görüldüğü bildirilmiştir(41).

SAK sonrası vazospazm gelişen olgularda sistemik dolaşımdaki immünkompleks miktarı artmaktadır (42). Klinikte vazospazm semptomlarıyla eş zamanlı olarak periferik lökositoz gibi immün sistem aktivitesini gösteren bulguların arttığı bildirilmektedir (1). Vazospastik serebral arter duvarında IgG ve C₃ birikiminin gösterilmesi serebral vazospazmda immünolojik arteritisin etkin rol oynadığı yönündeki görüşü desteklemektedir (43). Tavşan deneysel SAK modelinde, immünoestimülasyonu arter duvarında hücresel infiltrasyonu artırdığı, immünoosupresyonun ise hücre infiltrasyonunda beligin derecede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (44). Ryba ve ark. (45), Siklosporin A'nın, SAK sonrası gelişen nörolojik bozukluklarda değişik derecelerde düzelmeye neden olduğunu bildirmiştir. Manno ve ark. (46) Fisher Grade 3'teki SAK'lı hastalarda Siklosporin A kullanmış ve benzer sonuçlar almıştır. Heriki grubun başarılı sonuçlar alması serebral vazospazmda immünolojik reaksiyonların önemli rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır (45, 46).

C. VAZOSPAZMDA ARTER DUVARI MORFOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİ

Deneysel SAK modellerinde hayvanlarda (47) ve subaraknoid kanamadan sonra insan otopsi çalışmalarında (48) serebral arterlerde morfolojik değişiklikler tanımlanmıştır. Bu morfolojik değişiklikler damarın uzun süre vazokonstrüksiyona maruz kalmasından, subaraknoid trombüsten salınan vazotoksinlerden veya bunların herikisinden de olabilir (47). Damar duvarında görülen bu morfolojik değişiklikleri myonekroz, medial tabakanın fibrozisi, adventisiada inflamatuvar değişiklikler ve subintimal tabakada proliferatif değişiklikler olarak özetlemek mümkündür (47).

Subaraknoid kanamadan sonra arter çevresi kan pıhtısı ile çevrelenmektedir, birkaç gün devam eden vazokonstrüksiyonla birlikte medial tabakada kalınlaşma, internal elastik lamina ve intimada düzensizlik görülmektedir (47). Vazokonstrüksiyonun devamında arter duvarının fonksiyonel yetmezliği ile birlikte endotelial vakuolizasyon, tight bileşkelerinin kaybı, internal elastik laminada defekt ve medial myonekroz gibi yapısal değişiklikler görülmektedir (47). Birkaç hafta içerisinde damarların büyük çoğunluğu tekrar eski kalibrasyonuna dönmektedir, ancak morfolojik değişiklikler uzunca bir süre devam etmektedir (47). Nadir olmakla birlikte serebral vazospazm persistan arterial stenoza

sonuçlanabilmektedir (47). Conway ve McDonald (48) persistan arterial stenozun belirgin intimal kalınlaşma nedeniyle oluştuğunu bildirmişlerdir.

D. NÖROENDOKRİN VE İMMÜN ETKİLEŞİMLER

Nöral ve endokrin fonksiyonlarla immünolojik sistem karşılıklı olarak etkileşim içerisindedir (49). Bu etkileşim büyük oranda modülatör peptidler (somatostatin gibi) ve spesifik reseptörler (growth hormon, prolaktin ve tropin gibi) aracılığı ile olmaktadır (49).

Nöroimmünoloji:

Santral sinir sistemi (SSS) hem kendi içerisindeki immün sistem hem de periferik immün sistem ile etkileşim içerisindedir (49). Aktive olan monosit, lenfosit, makrofaj gibi immün sistem hücreleri kan-beyin bariyerini geçerek burada, lökotrienler, prostaglandinler ve sitokinleri salgılamaktadırlar (49). SSS'nin iç immün yapısının bir parçası olan mikroglialar ve astrositler, embriyolojik ve fonksiyonel olarak makrofajlara benzemektedirler (49). Bu hücreler toksinler, antijenik yapılar, hücre ve eritrosit yıkım ürünleri tarafından aktif hale getirilebilmektedir (49). Aktif hale gelen astrosit ve mikroglialar da diğer immün sistem hücreleri gibi inflamatuvar mediatörleri ve sitokinleri salgılayabilmektedirler (50).

Serebral kan damarlarının endotel ve düz kas hücreleri, antijen, toksin, eritrosit ve hücre yıkım ürünlerine bir cevap olarak endotelin, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi maddeleri sentezlemektedirler (49). Lokal doku yaralanması beyin sitokinlerinin sentezini artırmaktadır (49). Sentezlenen bu sitokinler ise gliaların proliferasyonu ve makrofajların migrasyonuna neden olmaktadır (49). Yaralanma veya toksinler nedeniyle SSS içerisinde interlökin-1 gibi sitokinlerin aktive olması önemli bir nörotrofik faktör olan sinir growth faktör sentezini artırmaktadır (51).

Nöroimmünomodülasyon:

Sinir sistemi ve immünolojik sistem arasındaki etkileşim değişik yollardan olmaktadır (49). Ön hipofiz hormonlarının herbirisi hipotalamusun nöroendokrin kontrolü altındadır. Hipotalamik sekresyon ise çevresel sinyaller, uyku ritmi, fiziksel ve emosyonel stress gibi suprahipotalamik stimuluslar tarafından etkilenebilmektedir (49). Ön hipofizden salgılanan hormonlar direkt veya indirekt yollarla immün sistemi etkilemektedirler (49). Hipotalamik hipofizer sistem tarafından

sağlanan nöroimmünomodülasyon örneklerinden birisi, antijenik veya inflamatuvar reaksiyonlar karşısında adrenokortikal sekresyonun artırılmasıdır (49).

Lenfositler başta olmak üzere immün sisteme ait hücreler spesifik reseptörler aracılığı ile direkt olarak growth hormon ve prolaktin tarafından etkilenmektedirler (49). Deneysel growth hormon yetmezliği oluşturulan hayvanlarda timus atrofiye gitmekte, aynı hayvanlar growth hormonla tedavi edildiğinde timus hipertrofiye uğramaktadır (52). İmmünoşüpressif bir ilaç olan siklosporin lenfositler üzerindeki prolaktin reseptörlerine bağlanarak etkisini göstermektedir (53). Prolaktin sentezini inhibe eden bromokriptinin otoimmün ensefalitin şiddetinde azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (49).

Nöral immünomodülasyonun ikinci yolu sempatik sinir sistemine dahil olan otonomik sinir uçları ve adrenal medulladan katekolaminlerin salgılanmasıyla gerçekleşmektedir (49). Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu veya epinefrin enjeksiyonu lökositoz, lenfopeni ve natural-killer hücre aktivasyonunun inhibisyonuyla sonuçlanmaktadır (49). İmmün sistemin temel organları olan lenf nodları, timus, dalak ve barsağın payer plakları otonomik sinir sistemi tarafından innerve edilmektedir (49).

Nöronlarda lenfosit fonksiyonlarını etkileyen pek çok nörotransmitter ve nöropeptit bulunmaktadır (49). Bunlar arasında substans P, vazoaaktif intestinal polipeptit (VIP), anjiotensin II ve somatostatin sayılabilir (54, 55).

Nöroendokrin ve İmmün Sistem Hücrelerinde Bulunan

Nöroregülatörler ve Reseptörler:

Lenfositler immünoreaktif tirotropin içermektedirler (49). Bu hormonun sekresyonu TRH tarafından aktive edilmekte, tiroid hormonu ve somatostatin tarafından inhibe edilmektedir (49). Lenfositler aynı zamanda growth hormon ve prolaktin için mRNA kodu içermektedirler (49). Değişik stimuluslar karşısında bu hormonları salgıladıkları bildirilmiştir (54, 56). Bunun dışında immün sistem hücreleri değişik nöropeptit ve nörotransmitteri salgılamakta veya bu maddelerden etkilenmektedir (49). Bu maddeler arasında Substans P, VIP, anjiotensin II ve somatostatin başta gelmektedir (49).

Değişik hormon ve peptidlerin etkilediği primer immün sistem hücreleri ve hormonların immünomodülatör etkileri Tablo I'de gösterilmektedir.

Tablo I. Değişik hormon ve peptidlerin etkilediği primer immün sistem hücreleri ve hormonların immünomodülatör etkileri.

Hormon veya peptit	Hücre	İmmünomodülatör etki
Growth hormon	T-lenfosit	*Timus hipertrofisi, lenfosit aktivasyonu *Somatostatin tarafından etkileri önlenmektedir
Tirotropin	T-lenfosit	*IgG sentezi, lenfositlerin aktive edilmesi *TRH tarafından stimüle edilir, somatostatin tarafından inhibe edilir
Prolaktin	Mononükleer hücreler	*Timus aktivasyonu, lenfositlerin aktive edilmesi *Siklosporin ve bromokriptin tarafından inhibe edilir
Somatostatin	Mononükleer hücre, mast hücresi, polimorfonükleer hücreler	*T-hücre proliferasyonunun inhibe edilmesi *İnflamatuar kaskadın inhibe edilmesi

E. FARMAKOLOJİ

Somatostatin (Growth hormon salınımını inhibe edici faktör):

Growth hormon salgılanmasını inhibe eden bu peptit ilk kez rat hipotalamusunda growth hormon salgılatıcı faktörün dağılımının çalışıldığı sırada bulunmuştur (57). Bu peptidin 14 adet aminoasit içeren sıklık bir yapısı olduğu ortaya çıkarılmış ve somatostatin olarak adlandırılmıştır (57). Daha sonraları bunu takip eden çalışmalarda bu peptidin organizmadaki temel fonksiyonunun growth hormon sekresyonunun düzenlenmesi olduğu bildirilmiştir (57). Somatostatinin, somatostatin-14 ve somatostatin-28 olmak üzere iki önemli biyoaktif şekli vardır(57).

Diğer hormonlarda olduğu gibi somatostatin, büyük bir prohormonun enzimatik yolla yıkılması sonucu ortaya çıkan biyoaktif ürünler olarak sentezlenmektedir (57). Somatostatin santral sinir sisteminde nöroiletimde (nörotransmitter) görev almakta ve growth hormon ve tirotropinin salınımında düzenleyici rol oynamaktadır

(nörohormon) (9). Somatostatinin aynı zamanda ekzokrin ve endokrin pankreas başta olmak üzere gastrointestinal traktus hormonları üzerinde de düzenleyici etkisi bulunmaktadır (9). Somatostatin spesifik reseptörleri aracılığı ile aktive olmuş immün sistem hücrelerini de inhibe ederek immün düzenleyici rol oynamaktadır (49).

Somatostatin Hücrelerinin Anatomik Dağılımı:

Nöromodülatör, nörotransmitter ve immünomodülatör fonksiyonu olduğu bilinen somatostatin, başta santral sinir sistemi olmak üzere geniş bir dağılım alanına sahiptir (57). Somatostatinerjik nöronlar sinir sisteminde, nörohipofiz, limbik sistem, beyin sapı ve spinal kord içerisinde bulunmaktadır (57). Hipotalamik somatostatinerjik hücreler ve bu hücrelerin uzantıları hipofizeal portal damarların başlangıç yeri olan median eminente sonlanmaktadır (57). Bu liflerin büyük çoğunluğunun köken aldığı yer anterior paraventriküler nükleustur (57). Bu liflerin bir bölümü limbik sisteme ait iken diğer bir bölümü kaudale ilerleyerek beyin sapı ve spinal kordda sonlanmaktadır (57). Normal sirkadian ritim, vücut ısısı ve endokrin fonksiyonların düzenlenmesinde rolü olan suprakiazmatik nükleus içerisinde de somatostatinerjik hücreler bulunmaktadır (57). Ağrı duyusu, görme, dokunma, iştme ve ısı fonksiyonları ile ilgili sinir sistemi bölümlerinin değişik oranlarda somatostatinerjik nöron içerdikleri bildirilmiştir (57). Serebral korteks içerisinde de somatostatinerjik nöron gövdeleri bulunmaktadır (57). Hipotalamustan bağımsız olarak çalışan bu nöronlar ortamdaki nörotransmitter miktarı ve etkisini düzenlemektedir (57).

Sinir sistemi dışında somatostatin hücreleri, gastrointestinal sistem, pankreas adacıkları, tükürük bezleri ve üriner sistem içerisinde yerleşmiştir (57). Bu organlardaki fonksiyonları buldukları organlara bağlı olarak değişmektedir (57).

Somatostatin Sekresyonunun Düzenlenmesi:

Somatostatin nöron ve epitelial hücrelerin endoplazmik retikulumunda sentezlenmektedir (57). Daha sonra golgi cisimciğine taşınarak prohormon şeklinde granüller içerisine depolanmaktadır (57). Granüller içerisine paketlenen bu hormon aksoplazmik akım yoluyla sinir uçlarına taşınmaktadır (57). Kimyasal, elektriksel veya eksternal depolarizan stimulusa cevap olarak somatostatin salınımı olmakta ve spesifik membran reseptörleri aracılığı ile etkisini göstermektedir (57).

Somatostatin salınımı üzerine etkisi olan pek çok nörotransmitter ve nöropeptit bulunmaktadır (57).

Somatostatin Reseptörleri:

Somatostatin etkisini spesifik membran reseptörlerine bağlanarak oluşturmaktadır (Resim 1, Resim 2). Somatostatin reseptörleri beynin değişik bölgeleri, leptomeninksler (araknoid ve piamater), ön hipofiz, endokrin ve ekzokrin pankreas, gastrointestinal sistem mukozası ve immün sistem hücrelerinde bulunmaktadır (58). İnsan somatostatin reseptörlerinin 5 alt grubu tanımlanmıştır. Bu reseptör alt gruplarının aminoasit dizileri %42-60 oranında birbirlerine benzemektedir (59). Tüm reseptör alt grupları fonksiyonel olarak adenilat siklaz üzerinden etkilerini oluşturmaktadırlar (59).

Beyinde somatostatin fosfalipaz C ve fosfalipaz A'yı aktive ederek kalsiyumu mobilize etmektedirler (60). Somatostatin reseptör alt gruplarından 1 ve 2'nin aktive olması tirozin fosfatı aktive etmektedir. Bu aktivasyon sayesinde somatostatinin antimitotik etkisi ortaya çıkmaktadır (60). Hücre proliferasyon inhibisyonu somatostatin reseptör alt grubu 5 tarafından sağlanmaktadır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu da muhtemelen bu mekanizmayla gerçekleşmektedir (60).

Somatostatinin Sinir Sistemi Üzerine Olan Genel Etkileri:

Somatostatin, spinal kord, hipotalamus, serebral ve serebellar korteksteki nöronların uyarılma eşiklerini yükseltmektedir (57). Bu etkisi bir nörotransmitter olan gama-aminobütirik asit (GABA)'e benzemekte, ancak GABA antagonistleri tarafından bloke edilememektedir (57). Somatostatinin hipokampal pramidal hücrelerde de aktiviteyi düşürücü etki göstermektedir (57).

Subaraknoid Mesafe ve Somatostatin:

Somatostatin serebrospinal sıvı içerisine salınmaktadır (57). Bu salınımın kaynağı, beyin ve spinal kord içerisindeki somatostatinerjik nöronlardır (57). Serebrospinal sıvı somatostatin konsantrasyonu sirkadian ritime bağlı olarak, günün değişik saatlerinde artmakta veya azalmaktadır (57). Serebrospinal sıvının ortalama somatostatin konsantrasyonu 62.8 pg/ml'dir (57).

Somatostatin analogları:

Somatostatinin klinikte kullanımı oldukça zordur, bunun nedenleri arasında somatostatinin intravenöz infüzyon gerektirmesi, etki süresinin oldukça kısa olması (dolaşımdaki yarılanma ömrü 3 dk'dan daha azdır) ve growth hormon, insülin ve glukagon gibi hormonların infüzyon sonrası rebound hipersekresyonu sayılabilir (57). Sentetik somatostatin analogları bu dezavantajlara sahip değildir (9).

Oktreotid klinikte ilk kullanılan sentetik somatostatin analogudur (61). Oktreotid maymunlarda growth hormon, glukagon ve insülini somatostatin-14'ten sırasıyla 45, 11, ve 1,3 kez daha fazla inhibe etmektedir (61). Subkutan uygulamadan sonra eliminasyon yarılanma ömrü 2 saattir, rebound hipersekresyon etkisi görülmez (10).

Diğer iki siklik somatostatin analogu olan vapreotid (RC-160) ve lantreotid (BIM-23014)'in etki profilleri birbirinden farklıdır. Henüz klinik çalışmalarda test edilmektedir (9).

Somatostatin reseptörlerinin tümü somatostatin-14 ve somatostatin-28'e, birbirine benzer şekilde yüksek afinite göstermektedirler (9). Somatostatin analogları ise tüm reseptörlere eşit oranda bağlanmazlar (9). Oktreotid, somatostatin reseptör alt grubu 2 ve 5'e yüksek afinite gösterirken, 3'e orta derecede affinite göstermekte, alt grup 1 ve 4'e ise hiç bağlanmamaktadır (9). Vapreotid ve lantreotidin reseptör bağlanma özellikleri birbirinden çok az farklılıklar göstermektedir (9).

Oktreotid gibi siklik somatostatin analogları growth hormon salınımını insülin salınımından daha fazla inhibe etmektedirler (61). Growth hormon ve insülin sekresyonunun inhibisyonu farklı reseptör alt grupları tarafından olmaktadır (62). Oktreotid serum growth hormon seviyesini düşürdüğü gibi growth faktörleride düşürmektedir (9).

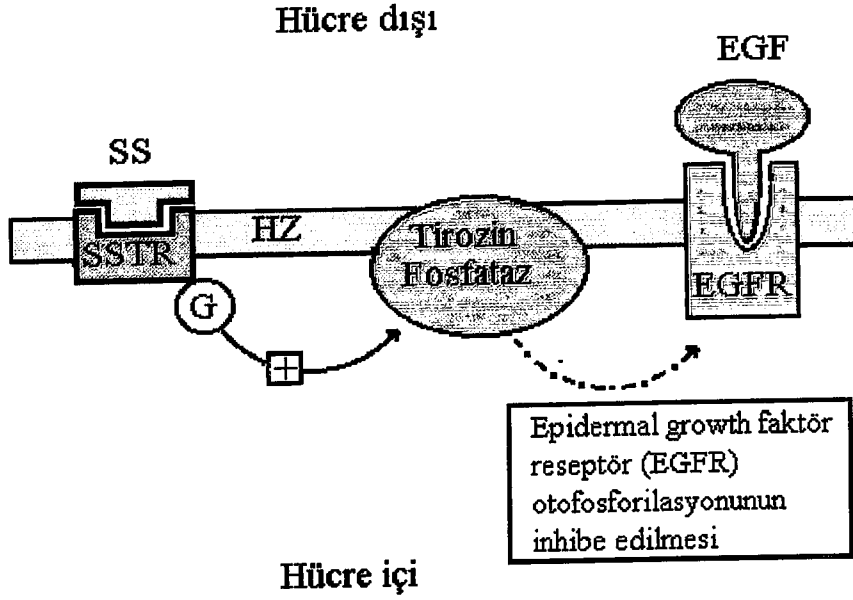
Oktreotid akromegali ile birlikte görülen baş ağrısının azaltılmasında özellikle etkilidir, bu etkisini opioid reseptörleri aracılığı ile oluşturmaktadır (63). Somatostatin analogları hayvanlarda tümör büyümesini değişik derecelerde inhibe etmektedirler (10). Somatostatin analoglarının bu etkisi growth hormon, growth faktörler, insülin ve gastrointestinal hormonların üretiminin direkt veya indirekt yoldan inhibisyonuna bağlıdır (10). Böylece tümör dokusunda anjiogenesis ve tümör hücresi proliferasyonu direkt olarak önlenmektedir (9).

Oktreotid asetat klinikte en yaygın olarak akromegali tedavisi için kullanılmaktadır (9). Bu amaç için başlangıç dozu günde üç kez tekrarlanan 100 µg subkutan oktreotid asetatıdır(9). Doz daha sonra 300-

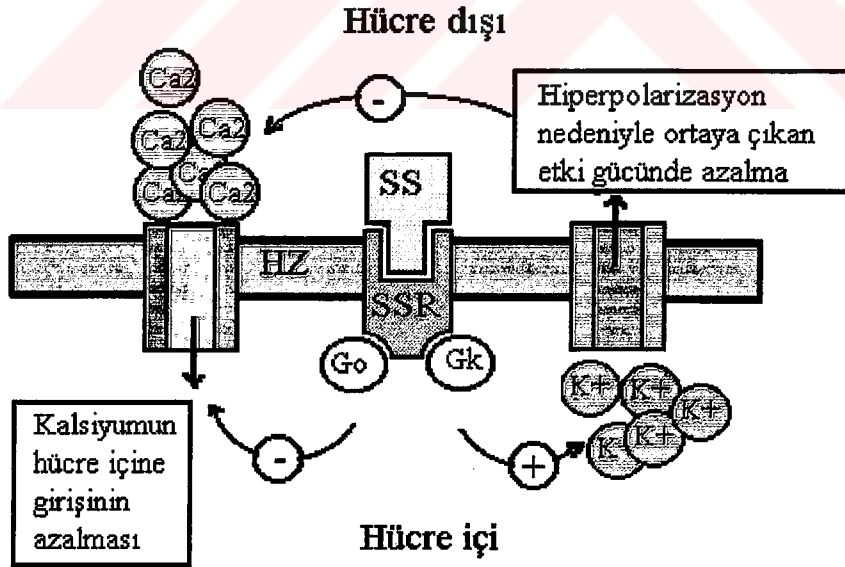
600 µg/gün'e yükseltilebilir(9). İlacın bu tedavi dozlarında hastaların %90'ında serum growth hormon düzeyini 5 µg/litre'nin altına düşürdüğü bildirilmiştir (9). Oktreotid asetat aynı hastaların %70'inde serum insülin benzeri growth faktör I konsantrasyonlarını normal seviyelere indirmektedir (9). Bizler çalışmamızda düşük dozla tedavi ettiğimiz gruba 150 µg/gün, yüksek dozla tedavi ettiğimiz gruba ise 600 µg/günlük subkutan oktreotid asetat tedavisi uyguladık.

Yan etkileri:

Oktreotid tedavisinin klinikte en sık karşılaşılan yan etkileri, bulantı, abdominal kramplar, diyare, yağ malabsorbsiyonu ve gaz şikayetleridir. Bu şikayetler ilk enjeksiyondan birkaç saat sonra başlayabilmekte ve tedavinin devam ettiği 10-14 güne kadar sürebilmektedir (8, 63).



Resim 1. Somatostatin reseptör aktivasyonu tirozin fosfat üzerinden epidermal growth faktör reseptör fosforilasyonunu önlemektedir. Böylece epidermal growth Faktörün etkisi reseptör düzeyinde önlenmektedir. Bu şekilde somatostatinin antimitotik etkisi ortaya çıkmaktadır. SS: Somatostatin, SSTR: Somatostatin reseptörü, G: G protein, EGFR: Epidermal Growth Faktör Reseptörü, EGF: Epidermal Growth Faktör, HZ: Hücre zarı.



Resim 2. Somatostatin reseptör birleşmesinin iyon kanallarına etkisi görülmektedir. Reseptör aktivasyonu kalsiyumun hücre içine girişini azaltırken, potasyumun hücre dışına çıkışını artırmaktadır. SS: Somatostatin, SSTR: Somatostatin reseptörü, Go ve Gk: Go ve Gk proteinleri, HZ: Hücre zarı.

F. TEDAVİ

Maksimal tedavi protokollerine rağmen vazospazm nedeniyle ortaya çıkan stroke ve ölümün önüne geçilememektedir (2). Tedavinin bir bölümü profilaktik amaca dönük iken (hipertansiyon, hipervolemi, trombolitik ajanlar ve kalsiyum antagonistleri) diğer bir bölümü semptomlar başladıktan sonra kullanılmaktadır (transluminal anjioplasti) (2).

Poiseuille formülü damardan geçen kan akımını şu şekilde formüllendirmektedir:

$$\text{Akım} = \Delta p \pi r^4 / 8LN$$

Burada Δp basınç gradienti, r =çap, L = uzunluk, N =akışkanlıktır.

Vazospazm tedavisinde amaç spazma uğrayan segmente yönelik olarak gerçekleşmektedir (2). Basınç gradienti ve çapın artırılması, uzunluk ve viskozitenin düşürülmesi esas amaçtır (2).

Vazodilatasyon Yapıcı Ajanlar:

Serebral damarların uzun süre kana maruz kalması, damarları vazokonstriktör ve vazodilatatör ilaçlara karşı kısmen duyarsızlaştırmaktadır (2). Vazodilatatör ajanlar son dekada çekiciliğini kaybetmişlerdir (2). Spazma uğrayan arter yakınından verilen intraarterial papaverinin hem semptomatik hemde radyolojik vazospazmı önlediğine dair kontrolsüz çalışmalar yayınlanmıştır (2). Bu tedavi şekli diğer tedavilere cevap vermeyen hastalarda önerilmektedir (2).

Hipertansiyon/Hipervolemi/Hemodilüsyon:

1976 yılında Kosnik ve Hunt (64)'in, başlangıç yayınlarını takip eden diğer pek çok yayın kan basıncı yükselmesi ve/veya volüm ekspansiyonunu takiben vazospazmın değişik derecelerde düzeldiğini bildirmişlerdir (2).

Bu tedavinin etkinliği kontrollü çalışmalarla onaylanmış değildir. Vazospazm saptanan hastalarda üçlü H tedavisi uygulananlarda stroke veya ölüm %15 oranında diğer serilerden azalmış olarak bulunmuştur (2).

Üçlü H tedavisi beraberinde hasta için bazı riskleride getirmektedir, bunlar kardiak yetmezlik, elektrolit bozuklukları, serebral ödem, kanama bozuklukları ve klipe edilmemiş anevrizmanın tekrar kanamasıdır (65). Bu

tedavinin uygulanmasına karar verilen hastalar, nöroşirürji yoğunbakım ünitelerinde Swan-Ganz kateteri, arterial hat ve sık serum elektrolit ölçümleriyle takip edilmelidirler(65).

Kalsiyum Kanal Antagonistleri:

Bu grupta bulunan ilaçları şu şekilde sıralamak mümkündür; dihidropiridinler (nimodipin, nicardipine, nifedipine), difenilalkaminler (Verapamil) ve benzotiazepinler (diltiazem) (2). Bu ilaçların hepsi düz kas hücrelerinde reseptöre bağlı kalsiyum kanallarını (L-Kanalları) bloke ederler (2). Bazı ilaçlar (diltiazem, nicardipine ve nimodipine) serebral arterler üzerine özellikle afinite gösterirler ve invitro şartlarda vazokonstriksiyon yapan ilaçların etkisini antagonize ederler (2). İlave olarak lipofilik kalsiyum kanal antagonistleri kan-beyin bariyerine direk geçerler, nöronlara bağlanırlar, iskemi sırasında glutamat reseptörleri tarafından stimüle edilen kalsiyum influksuna engel olurlar (2).

Yeni grup kalsiyum kanal antagonistleri intraselüler kalsiyum üzerine etki etmekte ve protein kinaz-C'yi inhibe etmektedirler (2). Heriki mekanizmanında düz kas kontraksiyonunda etkisi bulunmaktadır (2).

Pıhtı Temizlenmesi ve Fibrinolizisi Etkileyen İlaçlar:

Antifibrinolitik ilaçlar (epsilon amino kaproik asit, traneksemik asit) 1970-1980'li yıllarda cerrahinin geciktirildiği hastalarda tekrar kanama riskini azaltmak amacıyla yaygın olarak kullanılmıştır (2). Bu ajanlar anevrizmanın rüptüre olduğu bölgede plazmine bağlı trombüsü inhibe ederek trombüs stabilizasyonu sağlamaktadırlar (2). Ancak bu ilaçlar artere komşu kanın da lizisine engel olarak vazospazmı alevlendirici rol oynamaktadırlar (2). Antifibrinolitik ilaç verilen hastalarda gecikmiş nörolojik defisit oranı belirgin derecede (%24-42) fazladır (2). Antifibrinolitik ilaçlarla tekrar kanama riskinin önüne geçmeye çalışmak yerine bu hastalarda erken cerrahiye gidilmesi daha doğrudur(2).

Weir ve ark. (66), intratekal fibrinolitik ajanların kullanılmasının (doku plazminojen aktivatör -tPA- ve ürokinaze) subaraknoid pıhtının lizisini sağlayarak vazospazmı değişik derecelerde önleyebildiklerini yazmışlardır. Diğer taraftan trombolizisin artırılması kanama riskinide beraberinde getirmektedir (2).

Antioksidanlar ve Antiinflamatuvar İlaçlar:

Yapılan deneysel çalışmalar hayvan modellerinde antiinflamatuvar ajanlar (ibuprofen ve metilprednizolon vs.) ve antioksidanların (21 aminosteroid ve deferroksamin) vazospazmı düzeltme sağladığını ortaya koymasına rağmen klinik çalışmalar bu ilaçların etkinliğinin kısıtlı olduğunu göstermektedir (2).

Transluminal Anjioplasti:

Zubkov ve ark. (67), ilk kez intravasküler bir balon kullanılarak daralmış bir segmentin genişletilmesiyle semptomatik vazospazmın düzeldiğini yazmışlardır. Bu rapor 1980'lerin sonuna kadar ilgi görmemiş bu tarihte intrakranial arterler içerisine balon uygulamasının güvenilirliği üzerine görüşler belirginleşmiştir (2). Translüminal anjioplastinin etkisini şu şekilde sıralamak mümkündür: 1. Dilatasyondan sonraki dakikalar içerisinde hastaların %60-80'inde belirgin düzeltme saptanır. 2. Normal anjiyografik kalibrasyona ulaşıldığı zaman tekrar vazospazm gelişme riski düşüktür. 3. Trans kranial doppler (TCD) ve SPECT ile kombine olarak yapılan çalışmalarda serebral kan akımında belirgin düzelmenin varlığı gözlenmiştir. 4. Komplikasyonlar (damar veya klipe edilmemiş anevrizma rüptürü) vakaların %5'inde gelişmektedir (2).

Ameliyat Zamanı:

Mekanik stimülasyon nedeniyle serebral arterlerde geçici süreyle daralma meydana geldiği için cerrahinin vazospazm oluşturduğu veya oluşmakta olan vazospazmı alevlendirdiği kabul edilmektedir (1, 2). Vazospazmın neden olduğu beyin inflamasyonu ve şişme retraksiyon injürisi ile birleştiği zaman cerrahi morbiditede artış gözlenmektedir (2). Serebral vazospazm için risk periyodu olarak kabul edilen sürelerde (4-14. gün) cerrahi girişim uygulanması mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır (2). Mortalite ve morbidite oranları erken (3. günden önce) ve geç (14. günden sonra) cerrahi girişim uygulanan gruplar arasında önemli farklılıklar göstermemektedir, erken cerrahi uygulanan grupta vazospazm, geç cerrahi uygulanan grupta tekrar kanama siktir (2).

III. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, ağırlıkları 2,7-3,1 kg arasında değişen, beyaz renkli, dişi, 38 erişkin Yeni Zellanda tipi tavşan kullanıldı. Tavşanlar Tablo II'de gösterildiği şekilde rastlantısal olarak beş gruba ayrıldı.

Tablo II. Tavşan deneysel SAK modelinde, oktreetid asetat'ın serebral vazospazm üzerine olan etkilerinin incelenmesi için oluşturulan deneysel gruplar.

<u>GRUP</u>	<u>SAYI</u>	<u>UYGULANAN TEDAVİ ŞEKLİ</u>
I. Kontrol	7	SAK oluşturulmayan, tedavi uygulanmayan grup
II. SAK	10	SAK oluşturulan, tedavi verilmeyen grup
III. Plasebo	7	SAK oluşturulan, 4 ml/gün SF, 2 gün süresince, 6 saat arayla, subkutan yolla verilen grup
IV. Düşük doz	7	SAK oluşturulan, 150 mikrogr./gün oktreetid asetat, 2 gün süresince, 8 saat arayla, subkutan yolla verilen grup
V. Yüksek doz	7	SAK oluşturulan, 600 mikrogr./gün oktreetid asetat, 2 gün süresince, 8 saat arayla, subkutan yolla verilen grup

Tavşanlara intramusküler 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar ampul, Eczacıbaşı) ve 8 mg/kg xylazine (Rompun ampul, Bayer) ile anestezi verilerek, spontan solunuma bırakıldı. Femoral artere polietilen kateter yerleştirilerek, işlem süresince civalı manometre ile arterial kan basıncı monitorizasyonu ve arterial kan gazı ölçümleri yapıldı. Tavşanların PaCO₂ basıncının 35-45 mm Hg, SAK oluşturmadan önceki arterial kan basıncının 85-105 mm Hg arasında kalması sağlandı. Tavşanların altına blanket yerleştirilerek, rektal termometre ile vücut ısısı ölçümleri yapıldı.

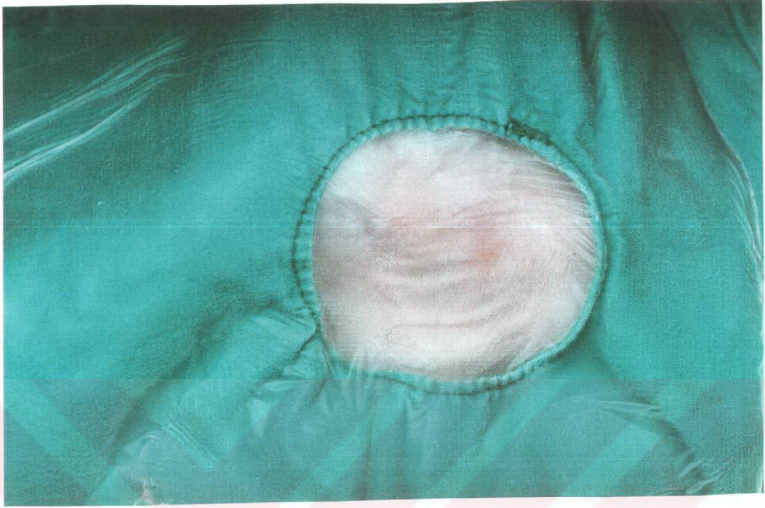
Cerrahi girişimden önce suboksipital bölge traş edilerek, %10 povidon-iyot (Betadine solüsyon, Kansuk) solüsyonu ile cilt temizliği sağlandı. Saha yeşil delikli kompres ile örtülerek, üzeri steril cerrahi drape ile kapatıldı (Resim 3).

Femoral yolla 3-4 ml nonheparanize arterial kan alındı. Perkutan yolla, 23 numara kelebek iğne sisterna magna içerisine yerleştirildi. 0,5-1 ml BOS aspire edilerek iğnenin sisterna magna içerisinde olup olmadığı kontrol edildi. Alınan arterial kan, sisterna magnaya 2-3 dakikada, yavaşça enjekte edildi (Resim 4). İğne çıkarılarak, kanın üst subaraknoid sistemlere yerçekimine bağlı olarak serbestçe ulaşabilmesi için, baş 45 derece aşağıda kalacak şekilde 15 dakika bekletildi.

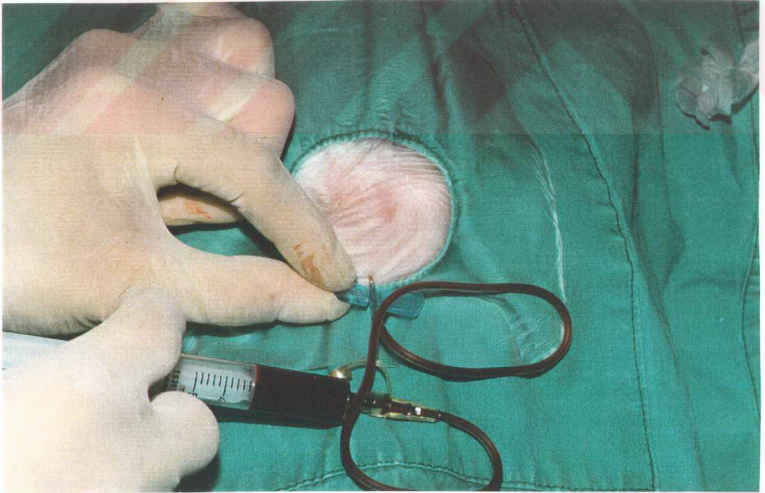
SAK'ın oluşturulduğu gün, 0. gün olarak kabul edildi. Grup IV ve V'teki tavşanlara subkutan oktreotid asetat (Sandostatin 100, SANDOZ AG, 90327 Nürnberg) ve grup III'teki tavşanlara plasebo (subkutan, %0,9'lük NaCl solüsyonu) tedavisi uygulandı. İlk doz kanamadan 30 dakika önce verildi. Bütün tavşanlar aynı ortam şartlarında, mikropellet yem diyeti ile beslendi. Tedaviye tavşanlar sakrifiye edilene kadar devam edildi. Deney gruplarına uygulanan enjeksiyon protokolü Tablo II'de gösterilmektedir.

SAK'tan iki gün sonra tavşanlara intramusküler ketamin (50 mg/kg) ve xylazine (8 mg/kg) ile tekrar anestezi uygulandı. Femoral arter kateterize edilerek arterial kan basıncı monitörizasyonu ve arterial kan gazı ölçümleri yapıldı. Arterial kan gazları, kan basıncı ve vücut ısısının fizyolojik sınırlar içerisinde kalması sağlandı.

Bütün tavşanlar gerçeğe en yakın histopatolojik görüntüyü elde edebilmek amacıyla perfüzyon fiksasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. Perfüzyon fiksasyon işlemi aşağıdaki şekilde uygulandı; Toraks açıldı, sol ventrikül kanüle edilerek heparin verildi. Perfüzyona başlamadan hemen önce sağ auriküla açılarak inen aorta klemlendi. Oda sıcaklığında, vasküler sistem 300 ml'lik Hanks' dengeli tuz solüsyonu (Sigma, pH 7,4) ile yıkandı. Bunu takiben, 500 ml %1 paraformaldehit ve %1,5 glutaraldehit içeren Hanks' dengeli tuz solüsyonu (pH 7,4) verildi. Tüm tavşanların perfüzyon işlemi 75 mm Hg'da gerçekleştirildi. Perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandıktan sonra kafa açılarak kan pıhtısı kontrol edildi. Yetersiz SAK oluşturulan tavşanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tavşanların beyin ve beyinsapı çıkarılıp fiksatif solüsyon içerisine bırakılarak, bir gün boyunca +4C⁰'de bekletildi. Gruplar kodlanarak araştırmacının tedavi gruplarından habersiz olması sağlandı.



Resim 3. Girişim uygulanmadan önce suboksipital bölgenin görünüşü



Resim 4. Sisterna magna içerisine otolog arterial kanın enjekte edilmesi.

Baziller Arter Kesitsel Yüze Alanının Stereolojik Ölçümü:

Örneklerin Hazırlanması:

Vertebral arter bileşkesinin hemen üzerindeki baziller arter segmenti, ameliyat mikroskobu altında (Zeiss, 100-127V), beyin sapı ile birlikte eşit uzunlukta dört parçaya ayrılarak doku takibine alındı. Ayrılan bu segmentler parafin içerisine yerleştirilerek bloklandı. 5µm kalınlığında kesitler alınarak lam üzerine yerleştirildi. Hematoksilen ve eozin ile boyanarak, lamel ile kapatıldı. Aynı tavşana ait dört blok ve bu bloklardan hazırlanan mikroskobik slaytlar aynı rakam ile kodlandı. Kod numaralarının hangi gruptaki tavşana ait olduğu araştırmacı tarafından bilinmiyordu.

Sistemin Kurulması

Baziller arter kesitsel alanının stereolojik analiz yöntemiyle hesaplanması için, mikroskop (Olympus BH-2, JAPAN), mikroskoba monte edilen video kamera (Panasonic, F10, Model WV-AD36E, JAPAN) ve monitör ekranı (Exper Color Monitör Model 1765CD, TAIWAN)'ndan oluşan bir sistem kullanılmıştır. Kurulan bu sistem, ışık mikroskobu görüntülerini x150 büyütme ile monitör ekranına aktarmaktadır (Resim 5).

Nokta Sayım Metodu

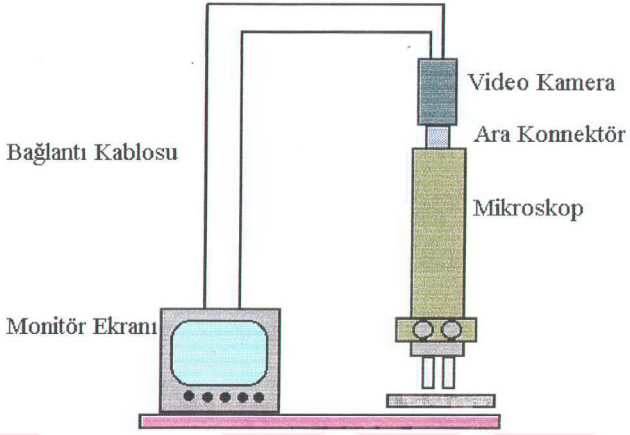
500 referans noktalı şeffaf test ölçeği (iki nokta arasındaki uzaklık 10 mm) monitör ekranı üzerine konularak nokta sayımı yöntemi ile baziller arter kesitsel alanına düşen nokta sayısı bulunmuştur. Bu amaç için kullanılan şeffaf test ölçekleri Resim 6'da gösterilmektedir. Her bir tavşanın baziller arter yüzey alanı ölçümü aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\text{Alan} = d^2/M^2 \times 1/4 \times \sum_{i=1}^4 P_i$$

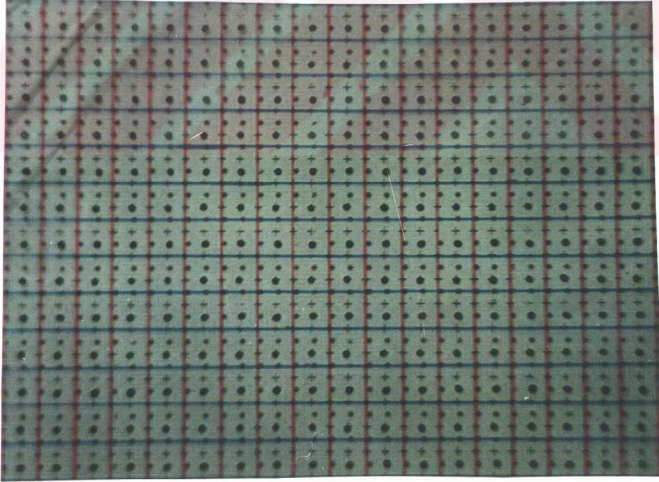
Burada d; şeffaf test ölçeğindeki noktalar arası uzaklık, M; mikroskobik görüntülerin monitör ekranına aktarılmasındaki magnifikasyon derecesi, P_i; monitör ekranında sayılan nokta sayısını ifade etmektedir.

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için Student's eşleştirilmemiş t testi kullanılmış, p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.



Resim 5. Baziller arter kesitsel alanının stereolojik analiz yöntemiyle hesaplanması için, mikroskop, mikroskoba monte edilen video kamera ve monitör ekranından oluşan bir sistem kullanılmıştır.



Resim 6. Nokta sayım yöntemi için monitör ekranı üzerine konulan şeffaf test ölççeklerinden birisi örnek olarak gösterilmektedir.

IV. BULGULAR

Fizyolojik Parametreler ve Klinik Gözlemler:

Oktreotid asetat tedavisi verilen ve tedavi verilmeyen SAK'lı tavşanlar arasında önemli klinik farklılık gözlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen tavşanların fizyolojik parametreleri ve baziller arter kesitsel yüzölçümleri Tablo III'de toplu olarak gösterilmektedir.

Tüm tavşanların başlangıç ortalama sistemik arteriyel kan basıncı (OSAB) 78-82 mmHg olarak ölçüldü. Gruplar arasında farklılık saptanmadı. Sisterna magna içerisinde arteriyel kan verilmesinden hemen sonra OSAB 25 mmHg (Standart sapma=5 mmHg) yükseldi. OSAB 2-3 dakika sonra kademeli olarak enjeksiyon öncesi normal değerlerine geri döndü.

Tavşanların ilk arteriyel kan gazı ölçümü enjeksiyondan 5 dakika önce yapıldı ve işlem süresince normal fizyolojik sınırlar içerisinde (pH; 7.35-7.45, pO₂; 80-100 mmHg, pCO₂; 35-40 mmHg) tutuldu.

Bazı tavşanlar anesteziden çıktıktan sonra geçici bir süre apatik ve konfüze olarak kaldı. SAK, tavşanların hiçbirisinde fokal nörolojik defisite neden olmadı. Postoperatif birinci gün içerisinde 10 tavşan exitus olmuştur, bu tavşanlar çalışmaya dahil edilmedi.

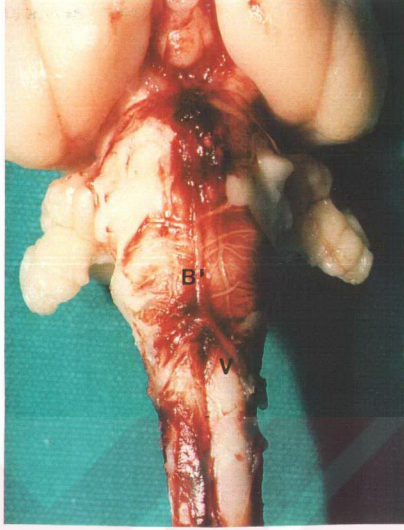
Gros ve Işık mikroskopik Morfolojik Bulgular:

Gros Gözlemler:

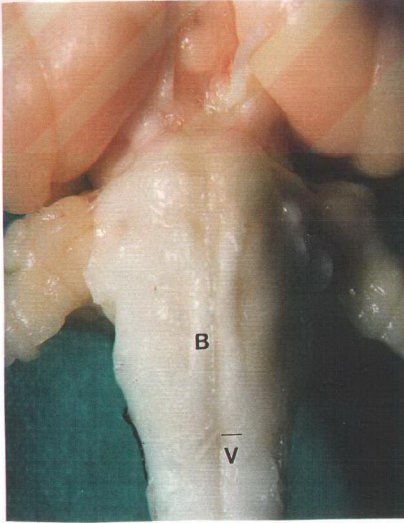
SAK oluşturulan tavşanların hepsinde bazal subaraknoid sistemler içerisinde gros kan pıhtısı gözlenmedi. Kan pıhtısı özellikle ponsun ventral yüzü, baziller arter çevresi ve sisterna magna içerisinde diğer bölgelerdekinden daha fazladır (Resim 7). SAK oluşturulmayan gruptaki tavşanların bazal beyin ve beyin sapı yüzeylerinde gros morfolojik değişiklik gözlenmedi (Resim 8).

Işık Mikroskopik Bulgular:

a. Kontrol Grubu (SAK oluşturulmayan ve tedavi uygulanmayan grup). İncelenen baziller arter lümeni diğer gruplardaki tavşanların baziller arter lümeninden daha geniştir. Lümeni tek sıralı endotel tabakası çevirmektedir. Endotel tabakası, altındaki internal elastik lamina düzensizlik göstermeksizin arteri çevrelemektedir. Media tabakası düz kas hücrelerinde ve adventisiada önemli morfolojik değişiklikler saptanmadı (Resim 9, 10).



Resim 7. SAK oluşturulan tavşanların beyin sapının 2. gününde önden görünüşü. V: Vertebral arter, B: Baziller arter.



Resim 8. SAK oluşturulmayan tavşanların beyin sapının önden görünüşü. V: Vertebral arter, B: Baziller arter.

b. Tedavi Uygulanmayan SAK'lı Grup. Bu gruptaki tavşanların baziller arter lümeni daralmıştır. Endotel tabakası bütünlüğü korunmuş ve tek sıralı olarak lümeni çevrelemektedir. İnternal elastik lamina belirgin derecede düzensizleşerek daralmıştır. Media tabakası düz kas hücreleri proliferasyona uğramışlardır (Resim 11, 12).

c. Oktreotid Asetat Tedavisi Uygulanan SAK'lı Gruplar. Bu gruptaki tavşanlarda baziller arter lümeni tedavi uygulanmayan SAK'lı tavşanlardakinden daha geniştir. Endotel tabakası bütünlüğü korunmuş olarak tek sıralıdır. İnternal elastik laminadaki düzensizlik ve media tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonu tedavi uygulanmayan SAK'lı tavşanlardakinden daha azdır (Resim 13, 14, 15, 16).

Tablo III. Çalışmaya dahil edilen tavşanların fizyolojik parametreleri ve baziller arter kesitsel yüzölçümlerinin toplu olarak değerleri

Parametreler*	Kontrol	SAK	Plasebo	Düşük doz oktreotid asetat	Yüksek doz oktreotid asetat
Tavşan sayısı	7	10	7	7	7
Vücut ağırlığı (Kg)	2.9±0.2	3.1±0.1	2.8±0.1	3.1±0.2	3.1±0.2
Ortalama arteriyel kan basıncı (mmHg)	79±11	81±12	82±11	81±16	82±18
PaCO ₂ (mmHg)	40.2±2.3	38.2±2.6	39.3±2.5	38.9±2.1	38.2±2.2
Baziller arter kesitsel yüzölçümü (µm ² x10 ³)	323±48	111±7	115±5	196±17	231±14

*Sonnular Ortalama ±Standart deviasyon olarak verilmiştir.

Morfometrik Bulgular:

Grupların baziller arter lümen yüzölçümleri mikrometre cinsinden hesaplandı. SAK oluşturulan gruptaki tavşanların ortalama baziller arter lümen yüzölçümü (Ortalama ± SEM) 111.2x10³ µm² ± 2.09 olarak hesaplandı. Kontrol grubu tavşanlarının ortalama baziller arter lümen

yüzölçümü $322.7 \times 10^3 \pm 18.3 \mu\text{m}^2$, düşük doz (150 mikrogram/gün) oktreotid asetat ile tedavi edilen grupta $196 \times 10^3 \pm 6.3 \mu\text{m}^2$, yüksek doz (600 mikrogram/gün) oktreotid asetat ile tedavi edilen grupta $231.1 \times 10^3 \pm 5.1 \mu\text{m}^2$ olarak bulundu.

x150 büyütme ile monitör ekranına aktarılan baziller arter görüntüleri kullanılarak stereolojik yöntemlerle (nokta sayım metodu) hesaplanan baziller arter lümen yüzölçümleri ve lümen içerisine düşen nokta sayıları (test ölçeği noktaları arası uzaklık 10mm, toplam nokta sayısı 500 adet) gruplara göre Tablo IV, V, VI, VII, VIII'de gösterilmektedir. Grupların baziller arter kesitsel yüzölçümlerine ait değerler grafiksel olarak Grafik 1'de gösterilmektedir.

Tablo IV. SAK grubu

<u>Denek</u>	<u>Nokta Sayısı</u>	<u>Yüzölçüm ($\mu\text{m}^2 \times 10^3$)</u>
1	26	115.7
2	25	111.3
3	24	106.8
4	26	115.7
5	22	97.9
6	25	111.3
7	24	106.8
8	27	120.2
9	24	106.8
10	26	115.7

Ortalama \pm SEM

111.2 \pm 2.09

Tablo V. Plasebo tedavisi uygulanan SAK grubu.

<u>Denek</u>	<u>Nokta Sayısı</u>	<u>Yüzölçüm ($\mu\text{m}^2 \times 10^3$)</u>
1	27	120.2
2	26	115.7
3	25	111.3
4	24	106.8
5	26	115.7
6	25	111.3
7	27	120.2

Ortalama \pm SEM

114.9 \pm 1.92

Tablo VI. Kontrol Grubu

<u>Denek</u>	<u>Nokta Sayısı</u>	<u>Yüzölçüm ($\mu\text{m}^2 \times 10^3$)</u>
1	60	267
2	86	382.7
3	87	387.2
4	76	338.2
5	63	280.4
6	66	293.7
7	69	307
Ortalama \pm SEM		322.7 \pm 18.3

Tablo VII. Düşük doz oktotrid asetat ile tedavi edilen grup

<u>Denek</u>	<u>Nokta Sayısı</u>	<u>Yüzölçüm ($\mu\text{m}^2 \times 10^3$)</u>
1	38	169.1
2	46	204.7
3	45	200.3
4	47	209.2
5	43	191.4
6	40	178
7	48	213.6
Ortalama \pm SEM		196 \pm 6.32

Tablo VIII. Yüksek doz oktotrid asetat ile tedavi edilen grup

<u>Denek</u>	<u>Nokta Sayısı</u>	<u>Yüzölçüm ($\mu\text{m}^2 \times 10^3$)</u>
1	53	235.9
2	55	244.8
3	56	249.2
4	48	213.6
5	50	222.5
6	52	231.4
7	49	218
Ortalama \pm SEM		231.1 \pm 5.13

İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analiz için Student's eşleştirilmemiş t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Plasebo tedavisi uygulanan SAK grubu ile tedavi uygulanmayan SAK grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.460$).

SAK oluşturulan ve tedavi verilmeyen grup ile düşük doz (150 mikrogram/gün) oktreotid asetat uygulanan grup arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı olarak bulundu ($p=0.022$).

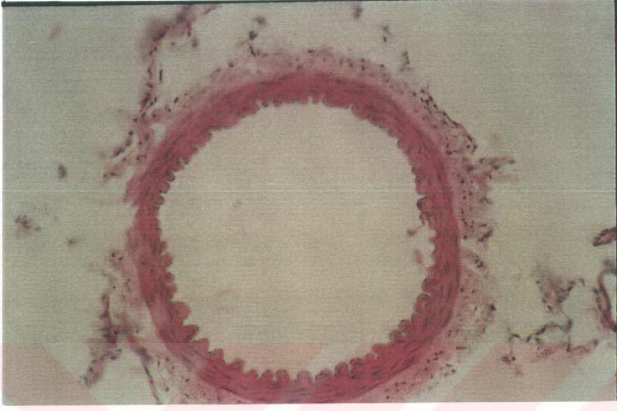
SAK oluşturulan ve tedavi verilmeyen grup ile yüksek doz (600 mikrogram/gün) oktreotid asetat tedavisi uygulanan grupların baziller arter kesitsel yüzölçümleri arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı olarak bulundu ($p=0.035$).



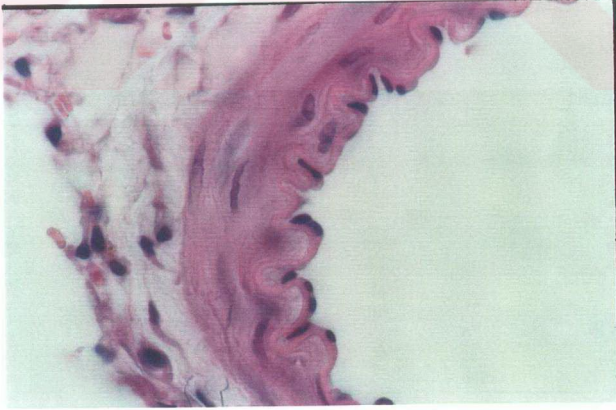
Resim 9. SAK oluşturulmayan tavşanların baziller arter kesitinin mikroskopik olarak görünüşü (H&Ex200)



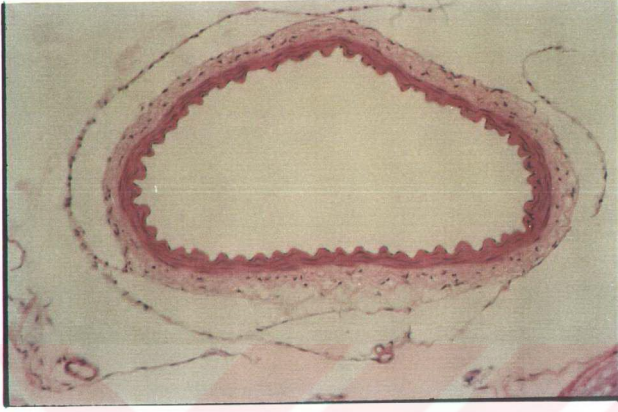
Resim 10. SAK oluşturulmayan tavşanların baziller arter duvarının mikroskopik olarak görünüşü (H&Ex400)



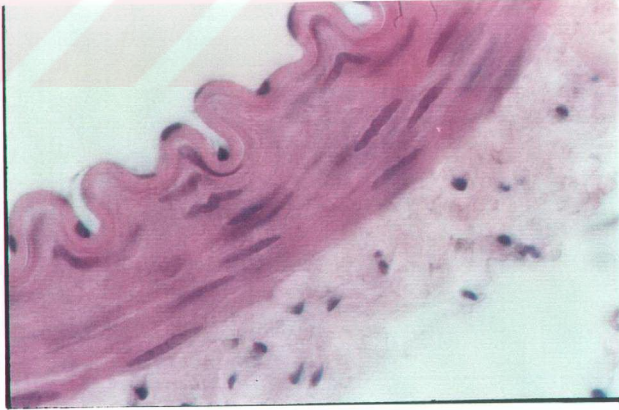
Resim 11. SAK oluşturulan ancak tedavi uygulanmayan tavşanların baziller arter kesitinin mikroskopik olarak görünüşü (H&EX200)



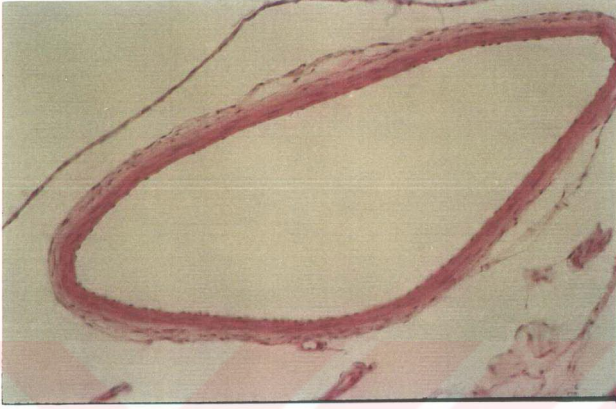
Resim 12. SAK oluşturulan ancak tedavi uygulanmayan tavşanların baziller arter duvarının mikroskopik olarak görünüşü (H&EX400).



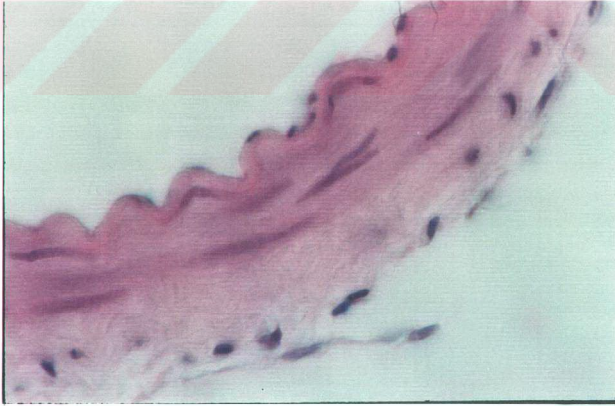
Resim 13. SAK oluşturulan ve düşük doz oktreotid asetat tedavisi uygulanan tavşanların baziller arter kesitinin mikroskopik olarak görünüşü (H&EX200).



Resim 14. SAK oluşturulan ve düşük doz oktreotid asetat tedavisi uygulanan tavşanların baziller arter duvarının mikroskopik olarak görünüşü (H&EX400).

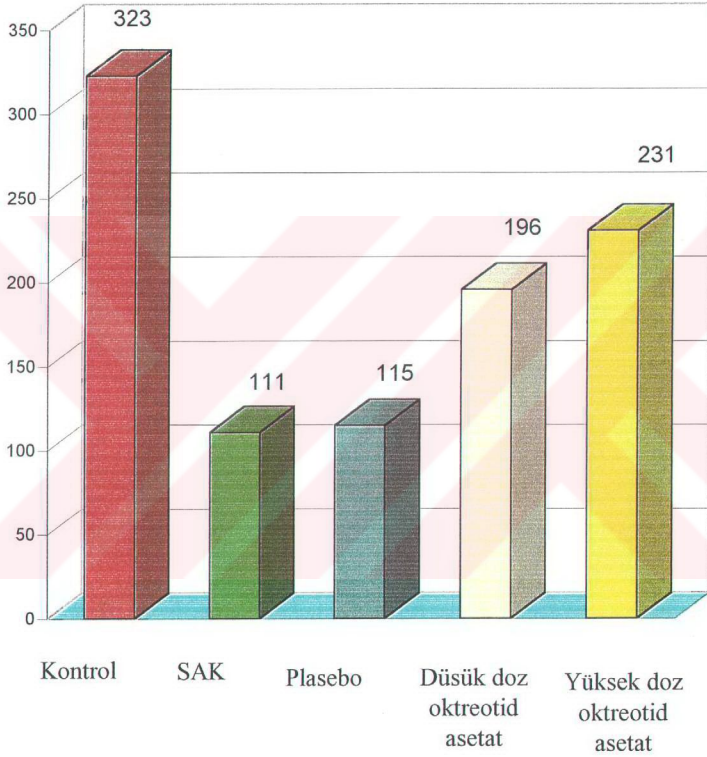


Şekil 15. SAK oluşturulan ve yüksek doz oktreotid asetat tedavisi uygulanan tavşanların baziller arter kesitinin mikroskopik olarak görünüşü (H&EX200)



Şekil 16. SAK oluşturulan ve yüksek doz oktreotid asetat tedavisi uygulanan tavşanların baziller arter duvarının mikroskopik olarak görünüşü (H&EX400).

Baziller arter kesitsel yüzölçümü
($\mu\text{m}^2 \times 10^3$)



Grafik 1. Grupların baziller arter kesitsel yüzölçümlerine ait değerlerin grafiksel olarak gösterilmesi.

V. TARTIŞMA

Anevrizmatik SAK, nöroşirürji pratiğinde sık karşılaşılan durumlardan birisidir (2). Kalıcı serebral enfarktüsle sonuçlanabilen serebral vazospazm teşhis ve tedavideki ilerlemelere rağmen özellikle anevrizmal SAK'lı hastalarda morbidite ve mortalitenin en büyük sebebi olarak durmaktadır (2) Geniş serilerde, olguların %15'i maksimal tedaviye rağmen vazospazm nedeniyle stroke veya ölüme maruz kalmaktadır (3).

Serebral vazospazmın nörolojik defisit oluşturma mekanizması; Willis poligonunu oluşturan bazal serebral arterlerdeki, fokal, segmental ve diffüz daralma nedeniyle bölgesel veya global serebral kan akımının normal seviyelerin altında kalmasıdır (2). Bazı otörler (68), kanın beyin yüzeyine direk etkisi nedeniyle serebral mikrosirkülasyon bozuklukları veya distal emboliler gelişerek, nörolojik defisitler oluşabileceğini yazmışlardır.

SAK'tan sonra görülen serebral vazospazmın araştırılmasında in vitro ve in vivo pek çok değişik deneysel model kullanılmıştır. İn vitro deneysel modeller izole serebral arter, arteriol veya serebral arter düz kas hücre kültürlerinde yapılmaktadır. İn vivo deneysel modeller ise sistem magna veya ön sistemlere otolog arteriyel kan, kan ürünleri ve diğer spazmojenlerin (endotelinler, oksihemoglobin, bilirubin vs.) verilmesiyle oluşturulmaktadır. En uygun SAK modeli primat modeli olarak kabul edilmekle birlikte en sık rat, tavşan ve köpek modeli kullanılmıştır (2). Literatürde yayınlanmış pek çok çalışma tavşan deneysel SAK modeli üzerinde yapılmıştır. Bu deneysel çalışmada, oktretid asetatın vazospazm üzerine olan etkisini araştırmak amacıyla tavşan deneysel SAK modeli kullanılmıştır.

İn vivo deneysel SAK modeli tek veya çift kanamalı olarak yapılabilir. Tek kanamalı deneysel SAK modelinde vazospazm oluşması için beklenen süre 2 gün iken çift kanama modelinde, 2 gün sonra ikinci kanama oluşturulmakta ve toplam 7 gün beklenilmektedir. Çift kanama modeli insanlarda ilaç tedavisine dirençli, damar duvarında yapısal değişikliklerin olduğu kronik vazospazmı ifade etmektedir (2). Bu nedenle serebral damar duvarında yapısal değişikliklerin olduğu ve insanlardaki kronik vazospazma karşılık gelen çift kanamalı deneysel SAK

modeli bizim çalışmamız için uygun bir model değildir. Deneysel SAK modellerinde 2. gün immünoaktif endotelin-1 seviyesinin, diğer günlerdekinden belirgin derecede yüksek olduğu ve bu günlerde ortaya çıkan serebral vazospazmın temelinde endotelinlerin önemli rol oynadıkları bildirilmiştir (5). Subkutan oktreotid asetat tedavisiyle endotelin sentezinin azaltılması ve immünolojik reaksiyonların düzenlenmesini amaçlayan bizim çalışmamızda tek kanamalı deneysel SAK modeli kullanıldı. Kanamanın oluşturulduğu gün 0. gün olarak kabul edildi. 2 tam gün geçtikten sonra tavşanlar 3. gün sakrifiye edildi. Bu şekilde immünoaktif endotelin-1'in baziller arter üzerindeki etkisinin en yüksek olduğu günde baziller arterin histolojik ve stereolojik tekniklerle incelenmesi amaçlandı.

Endotelin sentezi ve immünolojik/inflamatuar reaksiyonlar vazospazmın başlaması ve sürdürülmesinde etkin olan mekanizmalardan ikisidir. Tavşan deneysel SAK modeli üzerinde yapılan bu çalışmanın amacı bu iki temel mekanizma üzerinden vazospazmın şiddetinin azaltılmasıdır. Endotelin-1 uzun etkili, güçlü bir serebral vazokonstriktör ajandır. SAK'tan sonra hastaların BOS ve plazmalarında endotelin konsantrasyonunda artma, in vivo şartlarda intrasisternal endotelin enjeksiyonu ile serebral arterlerde uzun süreli daralma (vazospazm) meydana gelmektedir (5, 15, 38). Deneysel çalışmalar endotelin sentezinde growth faktörlerin önemli rol oynadıklarını bildirmektedir. Oktreotid asetat kullanılmasının amacı growth faktörler üzerinden endotelin sentezinin azaltılmasıdır. Serebral vazospazmda eikosanoidler (prostaglandinler, lökotrienler) gibi inflamatuvar mediatörler, immünglobulin ve kompleman gibi immün kompleksler ve sitokinlerin (interlökinler) önemli rol oynadıklarını bildirmektedir (14). Pek çok yayın humoral ve hücre sel immünite üzerinde somatostatinin düzenleyici etkisinin olduğunu bildirmektedir. Somatostatinin bu etkileri genel bilgiler bölümünde detaylı olarak tartışılmıştır.

SAK'tan sonra endotelinlerin sentezini başlatan temel mekanizma tam olarak bilinmemektedir (38). Hemogloblin subaraknoid mesafede lizise uğrayan kan hücrelerinden salınmaktadır, bu hemogloblinin büyük kısmı oksihemoglobindir (14, 15). Anstabil olan oksihemogloblin hızla methemoglobline otoksidize olmaktadır (15). Ortaya çıkan bu maddeler endotel ve düz kas hücrelerine girerek endotelinlerin üretimini başlatmaktadır (69).

Endotelinler gen bağımlı protein sentezi şeklinde 212 aminoasit dizisinden oluşan büyük prepropeptit olarak üretilmektedir (69). Özel

membran reseptörlerine afinite gösteren 21 aminoasitli endotelin-1 üretimi değişik konversiyon aşamalarından sonra gerçekleşmektedir (70). Konversiyon basamaklarının son aşamasında Big endotelin-1 (yaklaşık 40 aminoasit dizisinden oluşmaktadır) bir fosforamidon duyarlı metalloproteaz tarafından proteolitik modifikasyonla endotelin-1'e çevrilmiştir (70). İnaktif Big endotelin-1'i fizyolojik olarak aktif endotelin-1'e çeviren bu metalloproteaz, endotelin konverting enzim olarak adlandırılmaktadır (70). Endotel hücreleri tarafından endotelinlerin sentezlenmesi transforming growth faktör β (TGF- β), platelet kökenli growth faktör AA (PDGF), epidermal growth faktör (EGF), anjiotensin II ve arginin-vazopressinin kontrolü altında olduğu bildirilmiştir (5).

Endotelin-1 daha sonra spesifik extrasellüler membran reseptörlerine bağlanarak serebrovasküler tonusu değiştirmektedir (71). Endotelin-1, endotelin-A ve -B olmak üzere iki reseptör alt grubuna bağlanmaktadır (39). Endotelin-A reseptörleri damar düz kas hücrelerinde bulunmakta, vazokonstriksiyon ve proliferasyona neden olmaktadır. Endotelin-B reseptörleri ise beyin, endotel ve düz kas hücrelerinde bulunmakta, endotele bağlı vazodilatasyondan sorumlu tutulmakta, fakat vazokonstriksiyona da neden olabilmektedir (39). Son yıllarda hayvan deneysel SAK modeli üzerinde yapılan çalışmalar, peptidik ve nonpeptidik endotelin reseptör antagonistlerinin serebral vazospazmın şiddetinde azalmaya neden olduğunu bildirmektedirler (39).

1991 yılında Shigeno ve ark. (72), bir ribonükleik asit sentetaz inhibitörü olan Aktinomisin D'nin köpek deneysel SAK modelinde, serebral vazospazm üzerine olan etkisini incelemişler ve bu ilacın de novo mRNA sentezini inhibe ederek endotelinlerin üretilmesini engellediğini, böylece vazospazmın şiddetinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

De novo mRNA sentezi serebral vazospazm oluşumundaki temel aşamalardan birisidir (72). PDGF, TGF- β gibi hücre growth faktörlerin ve endotelinlerin serebral damarlarda hem mitojenik hemde vazokonstriksiyon yapıcı etkiye sahip oldukları, SAK'tan sonra bu maddelerin birbirlerinin üretimini karşılıklı olarak artırdıkları bildirilmiştir (72). Örnek olarak; trombin (plateletlerden ve subaraknoid kan pıhtısından salınmaktadır) ve TGF- β , endotelin mRNA sentezini belirgin derecede artırmaktadır (72). Endotelinler, trombin ve growth faktörler *c-myc*, *c-fos* ve *c-jun* gibi hücrel proto-onkogenlerin transdüksiyonunu da artırmaktadırlar (73).

Oktreotid asetat, growth faktörlerin etkisini spesifik membran reseptörlerine bağlanarak engellemektedir (Şekil 1). Tümör dokusunda anjiogenezis ve tümör hücresi proliferasyonunu engellediği bildirilen oktreotid asetat bu etkisini growth faktörleri reseptör düzeyinde engelleyerek oluşturmaktadır (9). Bu çalışmada oktreotid asetat kullanılarak growth faktörlerin inhibisyonu yoluyla vazospazmı etkilerinin olduğu bildirilen endotelin miktarının, sentez aşamasında azaltılması amaçlanmaktadır.

Son yıllarda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, inflamasyon ve immünolojik reaksiyonların (humoral ve hücresele immünite) serebral vazospazmı etkin rol oynadıklarını bildirmişlerdir (41). İmmünolojik reaksiyonlar serebral vazospazmı aktif rol oynadıkları gibi etkin olan diğer vasküler reaksiyonları da provoke etmektedirler (13).

İnsan otopsi çalışmalarında, SAK'tan sonra başta makrofaj ve nötrofil olmak üzere immün sistem hücrelerinin intima, media ve subaraknoid mesafeyi infiltre ettikleri bildirilmiştir (74). Yapılan klinik çalışmalar, SAK'tan sonra kompleman sisteminin aktive olduğunu, bu aktivasyonun vazospazmın şiddetiyle doğru orantılı olarak gerçekleştiğini bildirmişlerdir (75). Deneysel çalışmalar, spastik arter duvarında vazospazmın şiddetiyle doğru orantılı olarak başta IgG olmak üzere immün komplekslerin biriktiğini bildirmiştir (76).

Antiinflamatuvar ilaçlar immünolojik cevabı, prostaglandin sentezi üzerinden inhibe etmektedirler (77). Böylece kompleman aktivasyonu baskılanmakta ve inflamatuvar hücre migrasyonu engellenmektedir (41, 77). Handa ve ark. (41), primat deneysel SAK modelinde, organ transplantasyonlarından sonra humoral ve hücresele immüniteyi baskılamak için kullanılan Siklosporin'in anjiyografik vazospazmın şiddetini azalttığını bildirmişlerdir.

Etkisini spesifik membran reseptörlerine bağlanarak gösteren somatostatin, bir nöropeptittir (49). Nöroiletimin yanında GH ve TSH sekresyonu ve salınımında düzenleyici rol oynamaktadır (49). GH endotelin sentezi ve immünolojik reaksiyonlarda (timus büyümesi, T-lenfositlerin aktivasyonu) aktif rol oynamaktadır (5, 49, 72). TSH ise humoral immünitede IgG sentezini artırıcı rol oynamaktadır (49). Somatostatin, GH ve TSH sekresyonunu baskılamasının yanında direk olarak T-hücre proliferasyonu ve inflamatuvar reaksiyon zincirini baskılayıcı fonksiyon da göstermektedir (49). Bu çalışmada, sentetik bir somatostatin analogu olan oktreotid asetatın immünolojik reaksiyonlar

üzerine olan üç temel etkisinden yararlanılarak vazospazmın şiddetinin azaltılması amaçlanmaktadır; 1) TSH'nun IgG sentezini artırıcı etkisinin oktreotid asetat tarafından engellenmesi, 2) timus büyümesi ve T-hücre aktivasyonuna neden olan GH'nun reseptör düzeyinde baskılanması, 3) direkt olarak T-hücre proliferasyonu ve enflamatuvar reaksiyon zincirinin oktreotid asetat tarafından baskılanması. Somatostatin ile benzer etkiye sahip olan oktreotid asetat subkutan yolla kullanılabilen, etki süresi uzun, sentetik bir somatostatrin analogudur(9, 57). Klinikte gözlenen yan etkileri oldukça azdır (9). Bu avantajlarından dolayı bizim çalışmamızda, klinikte SAK'lı olgularda kullanılabilirliği de gözönünde tutularak, subkutan yolla oktreotid asetat tedavisi uygulandı. Yapılan literatür taramalarında oktreotid asetatın serebral vazospazm üzerine olan etkisini araştıran yayına rastlanmadı.

Deneyel modellerde, vazospazmın değerlendirilmesi için serebral anjiyografi ve/veya damarın histolojik (ışık veya elektron mikroskop) incelemesi yapılmaktadır. Gros mikroskopik incelemede; internal elastik laminanın düzensiz, kıvrımlı bir şekil alması, damar lümeninin daralması ve damar çeperinin kalınlığının artması vazospazm lehinde yorumlanmaktadır. Histolojik incelemede baziller arter çapını ölçenlerin (78) yanında, damarın kesitsel yüzölçümünü hesaplayan yayınlar da (18) bulunmaktadır. Damarın kesitsel yüzölçümü bilgisayarlı görüntü analiz sistemi (18) veya stereolojik olarak nokta sayım metodu yoluyla yapılabilir. Yapılan histolojik çalışmalarda (78, 80, 81), stereolojik metodun sonuçlarının güvenilir olduğu bildirilmiştir. Mikroskopik görüntülerin alan veya volümlerinin hesaplanması amacıyla kullanılan stereolojinin prensipleri ve uygulama metodları Royet (82) tarafından yayımlanmıştır.

Bu çalışmada, baziller arter kesitsel yüzölçümü stereolojik yöntem kullanılarak hesaplandı. Bu amaç için mikroskop, video kamera ve monitörden oluşan bir sistem kuruldu. Monitör ekranı üzerine aktarılan görüntüler şeffaf test ölçekleri kullanılarak analiz edildi. Damar lümenine düşen nokta sayısından baziller arter kesitsel yüzölçümü hesaplandı.

Bu çalışmada oktreotid asetat tedavisi, tavşanlarda vazospazmın şiddetini azaltıcı etki göstermiştir. Düşük doz (150 µg/gün) oktreotid asetat ile tedavi edilen tavşanlar, tedavi uygulanmayan SAK'lı tavşanlarla karşılaştırıldığında serebral vazospazmın şiddetinde %39.9 iyileşme gözlenmiştir (p=0,022). Yüksek doz (600 µg/gün) oktreotid asetat ile tedavi edilen tavşanlarda ise vazospazmın şiddetinde %56.7'lik iyileşme

gözlenmiştir ($p=0,035$). Oktreotid tedavisi uygulanan SAK'lı tavşan grubu ile tedavi uygulanmayan SAK'lı tavşan grubu arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamlıdır.

Oktreotid asetat tedavisinin tavşan deneysel SAK modelinde serebral vazospazmın şiddetini azaltıcı etki göstermesinin muhtemel mekanizmalarını şu şekilde özetlemek mümkündür; 1. endotelinlerin sentezinde artırıcı rol oynayan growth faktörlerin (PDGF, TGF- β gibi) etkilerinin azaltılması, 2. düz kas hücreleri üzerinde direk olarak mitojenik ve vazokonstriktif etki gösteren growth faktörlerin (PDGF ve TGF- β gibi) inhibe edilmesi, 3. endotelinlerin vazospazm yapıcı etkisini potansiyalize eden PDGF'ün inhibe edilmesi, 4. extrasellüler bir stimulus karşısında nükleer sinyal transdüksiyonunda rol oynayan mitojenik etkiye sahip, *c-myc*, *c-fos* ve *c-jun* gibi protoonkogenlerin etkilerinin indirekt yoldan azaltılması, 5. SAK'tan sonra sinyal molekülü olarak görev yapan ajanların (trombin ve TGF- β gibi) birbirlerinin etkilerini potansiyalize etmelerinin growth faktörlerin inhibisyonu yoluyla önlenmesi, 6. GH tarafından aktif hale getirilebilen immün sistem hücrelerinin GH'un inhibisyonu yoluyla baskılanması, 7. TSH tarafından stimüle edilen IgG sentezinin azaltılması, 8. direkt yoldan T-hücre proliferasyonu ve inflamatuvar reaksiyon zincirinin inhibe edilmesi.

Oktreotid asetatın tavşan deneysel SAK modelinde serebral vazospazmın şiddetini azaltıcı etki göstermesi, ribonükleik asit sentetaz inhibitörü olan aktinomisin-D'nin endotelin sentezini azaltarak (72) ve siklosporinin humoral ve hücreyel immüniteyi baskılayarak (41) serebral vazospazmın etkisini azaltmasına benzetilebilir.

Tavşan deneysel SAK modeli üzerinde serebral vazospazmı önleyici etki gösteren oktreotid asetat insanlarda akromegali başta olmak üzere birkaç hastalıkta kullanılmaktadır. Yan etki profilinin az olması diğer bir avantajıdır. Bu deneysel çalışma oktreotid asetatın klinikte SAK olgularında, serebral vazospazmı önlemek amacıyla kullanılabileceğini telkin etmektedir.

VI. ÖZET

SAK'tan sonra bazal serebral arterlerdeki fokal, segmental veya diffüz daralma serebral vazospazm olarak tanımlanabilir. Bazal serebral arterlerdeki daralma sonucu bölgesel veya global serebral kan akımı normal seviyelerin altında kalmaktadır. Anjiyografik vazospazm saptanan olguların yaklaşık olarak yarısında geç iskemik nörolojik defisit görülmesiyle vazospazm manifest hale geçer, bu iskemik defisit ya düzelmekte veya kalıcı serebral infarktüse progresyon göstermektedir (2). Serebral vazospazm teşhis ve tedavideki ilerlemelere rağmen özellikle anevrizmal SAK'lı hastalarda morbidite ve mortalitenin en büyük sebebi olarak durmaktadır (2).

Serebral vazospazmın etyopatogenezi multifaktöriyel orijindir (2). Temel patojenik ajan oksihemoglobindir (13). Bu madde serebral vazospazmda önemi olan pek çok değişik olayın mekanizmasında rol oynamaktadır (14). SAK'tan sonra prostaglandin metabolizmasında değişme, permeabilitenin artması, endotel bağımlı relaksasyon faktörlerinin salınımının azalması ve güçlü vazokonstrüksiyon yapıcı etkilerinin olduğu bilinen endotelinlerin sentezlenerek BOS içerisine salınması başlıca vazospazm nedenleridir (13).

Etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamayan serebral vazospazmın tedavisinde palyatif sınırlar içerisinde kalmıştır. Henüz serebral vazospazmı tam olarak önleyen tedavi modaliteleri geliştirilememiştir.

Bu çalışmada, tavşan deneysel subaraknoid kanama modelinde, vazospazmın önlenmesi amacıyla sentetik bir somatostatın analogu olan oktreotid asetat kullanıldı. Somatostatın etkisini, beyin değişik bölgeleri, araknoid, piamater, ön hipofiz, pankreas, gastrointestinal sistem mukozası ve immün sistem hücrelerinde bulunan spesifik membran reseptörleri aracılığı ile oluşturmaktadır (9). Somatostatın growth hormon, growth faktörler ve insülin sekresyonunu inhibe eder (9). Gastrointestinal sistem hormonlarının üretim ve salınımını azaltmasının yanında güçlü immünomodülatör etkisi de bulunmaktadır (9, 10). Deneysel çalışmalarda değişik derecelerde tümör büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. Somatostatının bu etkisi direkt olarak growth faktörlerin inhibisyonuna bağlanmaktadır (9, 10). Oktreotid asetat somatostatinden daha güçlü ve

daha uzun etkili, sentetik somatostatin analogudur. Somatostatin gibi sadece infüzyon yoluyla değil, subkutan yolla da uygulanabilmektedir (9).

Bizim çalışmamızda somatostatin analogu olan oktreotid asetat'ın deneysel çalışmalarda bildirilen iki etkisinden yararlanılarak vazospazmın şiddetinin azaltılması amaçlanmıştır. Bunlardan birincisi endotel hücrelerince endotelinlerin sentezinin growth hormon ve growth faktörlerin inhibisyonu yoluyla azaltmak, diğeri ise immünomodülatör etkisinden yararlanarak immün kompleksler (immünglobulin ve kompleman) ve sitokinlerin (2, 11) neden olduğu immünolojik reaksiyonların kontrol altına alınmasını sağlamaktır.

Bu çalışmada oktreotid asetat tedavisi, tavşanlarda vazospazmın şiddetini azaltıcı etki göstermiştir. Düşük doz (150 µg/gün) oktreotid asetat ile tedavi edilen tavşanlar, tedavi uygulanmayan SAK'lı tavşanlarla karşılaştırıldığında serebral vazospazmın şiddetinde %39.9 iyileşme gözlenmiştir ($p=0,022$). Yüksek doz (600 µg/gün) oktreotid asetat ile tedavi edilen tavşanlarda ise vazospazmın şiddetinde %56.7'lik iyileşme gözlenmiştir ($p=0,035$). Oktreotid tedavisi uygulanan SAK'lı tavşan grubu ile tedavi uygulanmayan SAK'lı tavşan grubu arasındaki fark istatistiksel olarak ($p<0.05$) anlamlıdır.

Bu deneysel çalışma oktreotid asetat tedavisinin SAK'tan sonra serebral vazospazmın önlenmesi amacıyla klinikte kullanılabileceğini göstermektedir. Yan etki profilinin oldukça düşük olması ve subkutan yol gibi kolay bir yolla kullanılabilmesi diğer avantajlarıdır. Ancak bu deneysel çalışmanın sonuçlarının diğeri klinik ve laboratuvar çalışmalarla da desteklenmesine ihtiyaç vardır.

VII. SONUÇ

Sentetik bir somatostatin analogu olan oktreotid asetat tavşan deneysel SAK modelinde doza bağlı olarak serebral vazospazmın şiddetini azaltıcı etki göstermektedir. Oktreotid asetat bu etkisini growth faktörleri bloke ederek endotelin sentezini azaltmasının yanında, immünojenik/inflamatuar reaksiyonları bloke ederek oluşturmaktadır. Subkutan kullanım kolaylığı yanında yan etki profili oldukça düşüktür.

Tavşan deneysel SAK modelinde oktreotid asetat tedavisi vazospazmı tam olarak önleyememekte, vazospazmın şiddetini azaltıcı rol oynamaktadır. Bunun nedeni; SAK'tan sonra görülen serebral vazospazmın etyopatogenezinde endotelinler ve immünojenik reaksiyonlardan başka, eikosanoidler, nitrik oksit, nöropeptit-Y ve serbest radikal mekanizmalarında etkin rol oynamasıdır.

Serebral vazospazmın etyopatogenezinin multifaktöriyel orijinli olması tedavinin palyatif sınırlar içerisinde kalmasına neden olmaktadır. Bu deneysel çalışmanın sonuçları daha önceden literatürde yayınlanan serbest radikal süpürücüler, endotelin antagonistleri, antiinflamatuar ilaçlar, kalsiyum kanal antagonistlerinden elde edilen serebral vazospazmı önleyici etkilerine yakındır.

Bu deneysel çalışma subkutan oktreotid asetat tedavisinin klinikte SAK sonrası gelişebilen serebral vazospazmın şiddetinin azaltılmasında profilaktik olarak veya diğer tedavi protokolleri ile (serbest radikal süpürücüler, Ca^{++} kanal blokerleri ve antiinflamatuar ilaçlar) kombine şekilde kullanılabileceğini telkin etmektedir.

Oktreotid asetat tedavisinin yan etki profili oldukça düşüktür. Subkutan gibi kolay bir yolla kullanılabilir. Etkisi kısa süre içerisinde başlamaktadır.

Oktreotid asetatın serebral vazospazmı önleyici etkisi diğer klinik ve laboratuvar çalışmalarıyla desteklenmesi gerekmektedir.

VIII. KAYNAKLAR

1. Wilkins RH: *Attempts at prevention or treatment of intracranial arterial spasm: an update. Neurosurg* 18: 808-825, 1986.
2. Mayberg MR: *Intracranial arterial spasm. In Wilkins RH (ed.) Neurosurgery (2nd ed). Vol. 2. McGraw-Hill Co., 2245-2254, 1996.*
3. Haley EC Jr., Kassel NF, Torner JC, et al: *The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. Stroke* 23: 205-214, 1992.
4. Gilsbach JM, Harders AG: *Morbidity and mortality after early aneurysm surgery-a prospective study with nimodipine prevention. Acta Neurochir (Wien)* 96: 1-7, 1989.
5. Yamaura I, Tani E, Maeda Y, et al: *Endothelin-1 of canine basilar artery in vasospasm. J Neurosurg* 76: 99-105, 1992.
6. Emori T, Hirata Y, Ohta K, et al: *Secretory mechanism of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun* 160: 93-100, 1989.
7. Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T, et al: *Transforming growth factor-beta stimulates the expression of endothelin mRNA by vascular endothelial cells. Biochem Biophys Res Commun* 159: 1435-1440, 1989.
8. Yanagisawa M, Masaki T: *Molecular biology and biochemistry of the endothelins. Trends Pharmacol Sci* 10: 374-378, 1989.
9. Lamberts SWJ, Lely AJ, Herder WW, et al: *Octreotide. The New Engl J of Med* 334(4): 246-254, 1996.
10. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC: *The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. Endocr Rev* 12: 450-482, 1991.
11. Chyatte D: *Anti-inflammatory agents and cerebral vasospasm. Neurosurg Clin North Am.* 1: 433-450, 1990.
12. Yaşargil MG: *Operative anatomy. In Yaşargil (ed). Microneurosurgery. Vol. 1. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York pp 5-54, 1984.*
13. Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART, et al: *Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke* 16: 562-572, 1985.
14. Macdonald RL, Weir BKA: *A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. Stroke* 22: 971-982, 1991.

15. Macdonald RL, Weir BKA, Runzer TD, et al: Etiology of cerebral vasospasm in primates. *J Neurosurg* 75: 415-424, 1991.
16. Nosko M, Schulz R, Weir B, et al: Effects of vasospasm on levels of prostacyclin and thromboxane A₂ in cerebral arteries of the monkey *Neurosurg* 22: 45-50, 1988.
17. Maedada Y, Tani E, Miyamoto T: Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 55: 779-785, 1981.
18. Fadel MM, Foley PL, Kassel NF, et al: Histidine attenuates cerebral vasospasm in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 43: 52-8, 1995.
19. Wever R, Oudega B, van Gelder BF: Generation of superoxide radicals during the autoxidation of mammalian oxyhemoglobin. *Biochim Biophys Acta* 302: 475-478, 1973.
20. Sano K, Asano T, Tanishima T, et al: Lipid peroxidation as a cause of cerebral vasospasm. *Neurol Res* 2: 253-272, 1980.
21. Bagchi D, Bagchi M, Douglas DM, et al: Generation of singlet oxygen and hydroxyl radical from sodium chlorite and lactic acid. *Free Rad Res Commun* 17: 109-120, 1992.
22. Nakano M, Noguchi T, Koneda T: Mechanism of the generation of singlet oxygen in NADPH-dependent microsomal lipid peroxidation. In: Hayaishi O, Asada K, eds. *Biochemical and medical aspects of active oxygen*. Tokyo University of Tokyo Press: 29-42, 1977.
23. Steinke DE, Weir BKA, Findlay JM, et al: Atrial of the 21 aminosteroid U-4006F in a primate model of chronic cerebral vasospasm. *Neurosurg* 24: 179-186, 1989.
24. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376, 1980.
25. Byrne JV, Griffith TM, Edwards DH, et al: Investigation of the vasoconstrictor action of subarachnoid haemoglobin in the pig cerebral circulation in vivo. *Br J Pharmacol* 97: 669-674, 1989.
26. Kanamaru K, Waga S, Kojima T, et al: Endothelium-dependent relaxation of canine basilar arteries: Part 2: Inhibition by hemoglobin and cerebrospinal fluid from patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 18: 938-943, 1987.
27. Duff TA, Feilbach JA, Yusuf Q, et al: Bilirubin and the induction of intracranial arterial spasm. *J Neurosurg* 69: 593-598, 1988.
28. Wahlgren NG, Bergstrom K: Determination of haem derivatives in the cerebrospinal fluid: A semiquantitative method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 46: 653-658, 1983.

29. Duff TA, Scott G, Feilbach JA: Ultrastructural evidence of arterial denervation following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 64: 292-297, 1986.
30. Hara H, Nosko M, Weir B: Cerebral perivascular nerves in subarachnoid hemorrhage: A histochemical and immunohistochemical study. *J Neurosurg* 65: 531-539, 1986.
31. Lee TJF, McIlhany MP, Sarwinski S: Erythrocyte extracts enhance neurogenic vasoconstriction of dog cerebral arteries in vitro. *J Cereb Blood Flow Metab* 4: 474-476, 1984.
32. Moncada S, Palmer RMJ: The L-Arginine: nitric oxide pathway in the vessel wall, in Moncada S, Higgs EA (eds): *Nitric oxide from L-Arginine: A Bioregulatory system*. Amsterdam, Elsevier pp 19-33, 1980.
33. Hatake K, Wakabayashi I, Kakishita E, et al: Impairment of endothelium-dependent relaxation in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 23: 1111-1117, 1992.
34. Toda N, Ayajiki K, Yoshida K, et al: Impairment by damage of the pterygopalatine ganglion of nitroxydergic vasodilator nerve function in canine cerebral and retinal arteries. *Circ Res* 72: 206-213, 1993.
35. Miranda FJ, Alabadi JA, Toregrosa G, et al: Modulatory role of endothelial and nonendothelial nitric oxide in 5-hydroxytryptamine-induced contraction in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 39(5): 998-1004, 1996.
36. Tatemoto K: Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 5485-5489, 1982.
37. Pluta RM, Deka-Starosa A, Zauner A, et al: Neuropeptide Y in the primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 77: 417-423, 1992.
38. Kobayashi H, Hayashi M, Kobayashi S, et al: Cerebral vasospasm and vasoconstriction caused by endothelin. *Neurosurg* 28: 673-679, 1991.
39. Zimmermann M, Seifert V, Löffler BM, et al: Prevention of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage by RO 47-0203, a newly developed orally active endothelin receptor antagonist. *Neurosurg* 38: 115-120, 1996.
40. Resink TJ, Hahn AWA, Scott-Burden T, et al: Inducible endothelin mRNA expression and peptide secretion in cultured human vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 168: 1303-1310, 1990.
41. Handa Y, Hayashi M, Takeuchi H, et al: Effect of cyclosporine on the development of cerebral vasospasm in a primate model. *Neurosurg* 28: 380-386, 1991.

42. Ostergaard JR, Kristensen BO, Svehag S-E, et al: Immune complexes and complement activation following rupture of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 66: 891-897, 1987.
43. Pellettieri L, Carlsson C-A, Lindhom L: Is the vasospasm following subarachnoid hemorrhage an immunoreactive disease? *Experientia* 37: 1170-1171, 1981.
44. Ryba M, Iwanska K, Walski M, et al: Immunomodulators interfere with angiopathy but not vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 108: 81-84, 1991.
45. Ryba M, Pastusko M, Iwanska K, et al: Cyclosporin A prevents neurologic deterioration of patients with SAH: A preliminary report. *Acta Neurochir (Wien)* 112: 25-27, 1991.
46. Manno EW, Gress DR, Ogilvy CS, et al: The safety and efficacy of cyclosporine A in the prevention of vasospasm in patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhages: A pilot study. *Neurosurg* 40: 289-293, 1997.
47. Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, et al: Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurg* 25: 736-746, 1989.
48. Conway LW, McDonald LW: Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 37: 715-723, 1972.
49. Reichlin S: Neuroendocrin-immune interactions. *The New Eng J of Med* 329(17): 1246-1253, 1993.
50. Benveniste EN: Cytokines influence on glial cell gene expression and function In: Blalock JE, ed, *Neuroimmunoendocrinology* 2nd. ed. Basel, Switzerland: Karger, 84-105, 1992.
51. Friedman WJ, Larkfors L, Ayer-Lelievre C, et al: Regulation of beta-nerve growth factor expression by inflammatory mediators in hippocampal cultures. *J Neurosci Res* 27: 374-382, 1990.
52. Weigent DA, Blalock JE: Growth hormone and the immune system. *Prog Neuroendocrinimmunol* 3: 231-41, 1990.
53. Russel DH: New aspects of prolactin and immunity: a lymphocyte derived prolactin-like product and nuclear protein kinase C activation. *Trends Pharmacol Sci* 10: 40-4, 1989.
54. Blalock JE: A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine system. *Physiol Rev* 69: 1-32, 1989.
55. Payan DG, McGillis JP, Goetz EJ: Neuroimmunology. *Adv Immunol* 39: 299-323, 1986.
56. Kelley KW, Arkins S, Li JM: Growth hormone, prolactin and insulin-like growth factor: new jobs for old players. *Brain Behav Immun* 6: 317-326, 1992.

57. Reichlin S: Somatostatin. *N Eng J Med* 309: 1495-1563, 1983.
58. Reubi JC, Kvols L, Krenning E, Lamberts SWJ: Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 39: Suppl 2: 78-81, 1990.
59. Patel YC, Srikant CB: Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr 1-5). *Endocrinology* 135: 2814-7, 1994.
60. Akbar M, Okajima F, Tomura H, et al: Phospholipase C activation and Ca²⁺ mobilization by cloned human somatostatin receptor subtypes 1-5, in transfected cos-7 cells. *FEBS lett*, 348: 192-6, 1994.
61. Bauer W, Briner U, Doepfner W, et al: SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life sci* 31: 1133-40, 1982.
62. Rossowski WJ, Coy DH: Specific inhibition of rat pancreatic insulin or glucagon release by receptor-selective somatostatin analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 205: 341-6, 1994.
63. Lamberts SWJ: The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocr Rew* 9: 417-36, 1988.
64. Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 45: 148-154, 1976.
65. Levy ML, Gianotta SL: Cardiac performance indices during hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 75: 27-31, 1991.
66. Findlay JM, Weir BKA, Steinke D, et al: effects of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot and chronic vasospasm in a primate model of SAH. *J Neurosurg* 69: 723-735, 1988.
67. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA: Ballon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)* 70: 65-79, 1984.
68. Powers WJ, Grubb RL Jr, Baker RP, et al: Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm: determination by positron emission tomography. *J Neurosurg* 62: 539-546, 1985.
69. Foley PL, Caner HH, Kassel NF, et al: Reversal of subarachnoid hemorrhage-induced vasoconstriction with an endothelin receptor antagonist. *Neurosurg* 34: 108-113, 1994.
70. Caner HH, Kwan AL, Arthur A, et al: Systemic administration of an inhibitor of endothelin-converting enzyme for attenuation of cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 85: 917-922, 1996.

71. Feger GI, Schilling L, Ehrenreich H, et al: Endothelin-induced contraction and relaxation of rat isolated basilar artery: effect of BQ-123. *J Cereb Blood Flow Metab* 14: 845-852, 1994.
72. Shigeno T, Mima T, Yanagisawa M, et al: Prevention of cerebral vasospasm by actinomycin D. *J Neurosurg* 74: 940-943, 1991.
73. Komura I, Kurihara T, et al: Endothelin stimulates c-fos and c-myc expression and proliferation of vascular smooth muscle cells. *FEBS Lett* 238: 249-252, 1988.
74. Hughes JT, Schianchi PM: Cerebral artery spasm. A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 48: 515-525, 1978.
75. Kasuya H, Shimizu T: Activated complement components C3a and C4a in cerebrospinal fluid and plasma following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 71: 741-746, 1989.
76. Hoshi T, Shimizu T, Kito K, et al: Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage: Detection of immunoglobulins, C3, and fibrinogen in cerebral arterial walls by immunofluorescence methods. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 24: 647-654, 1984.
77. Davies EF, Avery GS: Ibuprofen: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic disorders. *Drugs* 2: 416-446, 1971.
78. Nakagomi T, Kassell NF, Hongo K, et al: Pharmacological reversibility of experimental cerebral vasospasm. *Neurosurg* 27: 582-586, 1990.
79. Anderson RH, Stitt AW, Gardiner TA, et al: Estimation of the surface area and volume of the retinal capillary basement membrane using the stereologic method of vertical sections. *Analyt Quant Cytology and histology* 16 (4): 253-260, 1994.
80. Augsburg HR, Orive-Cruz LM: Stereological analysis of the uretra in sexually intact and spayed female dogs. *Acta Anat* 154: 135-142, 1995.
81. Augsburg HR, Cruz-Otrive LM, Arnold S: Morphology and stereology of the female canine urethra correlated with the urethral pressure profile. *Acta Anat* 148: 197-205, 1993.
82. Royet JP: Stereology: A method for analyzing images. *Progress in Neurobiology* 37: 433-474, 1991.