

22403

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

KÖPEK MODELİNDE OLUŞTURULAN
DENEYSEL VAZOSPAZM ÜZERİNE
NİMODİPİN, REKOMBİNE DOKU PLAZMİNOJEN AKTİVATÖRÜ,
MANNİTOL VE DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI DEKSTRAN'IN
ETKİSİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof.Dr. Aydın PAŞAOĞLU

Dr. Ali KURTSOY
UZMANLIK TEZİ
KAYSERİ-1992

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi



Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımın bütün safhalarında değerli katkılarıyla bana yön veren, her türlü yardım ve hoşgörüsünü esirgemyen Hocam Sayın Prof.Dr. Aydın PAŞAOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ali KURTSOY

TABLO, ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo I : Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası ölçülen hematokrit değerleri.....	37
Tablo II: Gruplara göre SAK öncesi, SAK sonrası ortalama hematokrit değerleri, azalma miktarı ve azalma yüzdesi.....	38
Tablo III: SAK öncesi anjiogram sırasındaki kan gazı değerleri.....	38
Tablo IV: SAK sonrası anjiogram sırasındaki kan gazı değerleri.....	38
Tablo V: Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası anjiografilerde ölçüm noktaları arasındaki ortalama farklar.....	39
Tablo VI: Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası anjiogramlardaki toplam ölçüm birimleri ve oluşan vazospazm yüzdesi.....	40
Tablo VII: SAK öncesi ve SAK sonrası anjiografilerde deney gruplarındaki hayvanlarda ölçüm noktaları değerleri ve SAK öncesi ve SAK sonrası angiografik ölçüm noktaları arasındaki farklar.....	41
Tablo VIII: Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası anjiografide ölçüm noktaları arasındaki farklar.....	42
Şekil 1: Gruplara göre SAK öncesi, ortalama SAK sonrası hematokrit değerleri ve azalma yüzdesi.....	37
Şekil 2 : SAK öncesi ve SAK sonrası yapılan anjiografilerde ölçüm noktaları arasındaki farkların gruplara göre grafiği.....	39

Şekil 3 : SAK öncesi ve SAK sonrası anjiografilerde ölçüm noktaları arasındaki fark ortalamalarının gruplara göre grafiği.....	40
Resim 1: Kontrol grubunun SAK öncesi anjiografisi.....	43
Resim 2: Kontrol grubunun SAK sonrası anjiografisi.....	43
Resim 3: Nimodipin 1 saat grubunun SAK öncesi anjiografisi.....	43
Resim 4: Nimodipin 1 saat grubunun SAK sonrası anjiografisi.....	43
Resim 5: Nimodipin 12 saat grubunun SAK öncesi anjiografisi.....	44
Resim 6: Nimodipin 12 saat grubunun SAK sonrası anjiografisi.....	44
Resim 7: Nimodipin 24 saat grubunun SAK öncesi anjiografisi.....	44
Resim 8: Nimodipin 24 saat grubunun SAK sonrası anjiografisi.....	44
Resim 9: rtPA grubunun SAK öncesi anjiografisi.....	45
Resim 10: rtPA grubunun SAK sonrası anjiografisi.....	45
Resim 11:Düşük molekül ağırlıklı dekstran grubunun SAK öncesi anjiografisi.....	45
Resim 12:Düşük molekül ağırlıklı dekstran grubunun SAK sonrası anjiografisi.....	45
Resim 13:Düşük molekül ağırlıklı dekstran + mannitol grubunun SAK öncesi anjiografisi.....	46
Resim 14:Düşük molekül ağırlıklı dekstran + mannitol grubunun SAK sonrası anjiografisi.....	46
Resim 15: Tüm deney gruplarının sakrifiye edildikten sonra çıkarılan beyin ve beyincikleri.....	47

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	32
BULGULAR	35
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	59
ÖZET	61
SUMMARY	63
KAYNAKLAR	65

GİRİŞ VE AMAÇ

Anevrizmal subaraknoid kanama (SAK)'ın şiddeti, yalnızca ilk kanamanın şiddeti ile değil, aynı zamanda kanama sonrası özellikle ilk iki hafta içerisinde gelişen komplikasyonların şiddetiyle de ilgili olabilmektedir. Kanama sonrası özellikle bu iki haftalık süreçte hastaların sıkı bir şekilde izlenmesi ve gerekli tıbbi tedavilerinin zamanında uygulanması, söz konusu komplikasyonların meydana gelmesini önlemede ve etkilerini sınırlamada önemli olmaktadır.

Bu komplikasyonlardan yeniden kanama ve geç iskemik serebral disfonksiyon hastalığının sonucunu belirleyen iki önemli olaydır. Konumuz dışı olduğu için üzerinde pek fazla durmayacağımız yeniden kanamanın önlenmesi ile ilgili olarak, en etkili yöntemin mümkün olan en kısa sürede yapılan erken anevrizma cerrahisi ile anevrizmanın sirkülasyon dışı bırakılması olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmanın ana konusunu, pre ve postoperatif peryotta yapılan medikal tedavilerle önlenmesi mümkün olabilen ve vakaların çoğunda serebral vazospazmın eşlik ettiği geç serebral iskemik disfonksiyonlar oluşturmaktadır.

Medikal tedavinin amacı, serebral perfüzyon basıncını koruyarak serebral kan akımını düzeltmektir. Geç serebral iskemik disfonksiyona eşlik eden vazospazmın mültifaktöriyel patojeniteye sahip olması çalışmamızda çok yönlü

olarak çeşitli drogları karşılaştırmalı olarak araştırmamızda etkili oldu. Buna göre, subaraknoid aralıktaki pıhtının erken prematüre lizisini gerçekleştirmek için recombined tissue Plasminogen Activator'ü (rtPA), vazokonstrüksiyon oluşumunda son ortak yol olan Ca^{++} .calmodulin zincirini inhibe etmek için nimodipin, serebral perfüzyon basıncını, dolayısıyla serebral kan akımını artıran hipervolemik hemodilüsyon için Düşük Molekül Ağırlıklı Dekstran (DMAD) ve intrakranial basıncı düşürmek suretiyle serebral kan akımını artırmak için mannitol araştırmamızda kullanılan ilaçları oluşturdu.



GENEL BİLGİLER

A-Tarihi gelişim

1761 yılında bir otopsi vakasında Morgagni, intrakranial anevrizmayı tanımlayan ilk kişi olmuşsa da, bu konudaki ilk yayın Biuni tarafından 1763 yılında yapılmıştır. 1872 yılında Bartholin ve 1877 yılında Osler, anevrizma ile subaraknoid kanama arasında ilişki üzerinde durmuşlardır. 1891 yılında Quincke'nin spinal ponksiyonu tanı yöntemi olarak geliştirilmesine karşın, ancak, 1923 yılında Sir Charles Symonds'ın teklifiyle, yaşayan hastalarda subaraknoid kanamanın tesbit edileceği konusu gündeme gelebilmiştir. Egaz Moniz'in 1927 yılında serebral anjiyografiyi tanı metodu olarak uygulamaya sokmasıyla, intrakranial vasküler lezyonların teşhisinde yeni bir döneme girilmiştir.

Bir intrakranial anevrizmaya ilk direkt müdahale eden kişi, 1931 yılında Dott olmuş ve bugün wrapping olarak bildiğimiz yöntemi gerçekleştirmiştir. Anevrizma boynunun kliplenmesi ilk kez 1938 yılında Walter Dandy tarafından başarılmıştır. 1941 yılında Krayenbühl, anevrizmaların yüksek mortalite ve morbiditesine rağmen ameliyatla tedavi edilebileceğini göstermiş ve daha sonraki yıllarda subaraknoid kanama, nöroşirürjenlerin ilgisini çeken bir konu haline gelmiştir.

1950'li yıllarda bazı klinisyenler, hastaların daha iyi duruma gelmesi için

geçen bekleme süresinde, yeni bir kanama riskini azaltmak için yatak istirahatine ilave olarak, hipotansiyon ve antifibrinolitik ajanların kullanılmasını önermişlerdir.

Bilindiği kadarıyla, posterior sirkülasyon anevrizmalarına yönelik ilk cerrahi müdahaleyi, 1927 yılında Walter Dandy, büyük bir baziller anevrizma için her iki vertebral arteri bağlayarak yapmıştır. 1937 yılında Dandy ve Tonnis, iki ayrı vaka da, tümör ön tanısıyla posterior sirkülasyon anevrizmalarını explore etmişler, daha sonraları Falconer ve Poppen vertebral arterlerin alt servikal ligasyonunu; Loque ise anevrizmanın hemen proksimalinde olacak şekilde intrakranial vertebral arter ligasyonunu gerçekleştirmişlerdir.

1967 yılında Donaghy'nin mikrovasküler cerrahide binokuler mikroskobu kullanması, Yaşargil'in anevrizma mikrocerrahisindeki katkılarına ön ayak olmuştur. Son iki dekatta vazospazm konusu mortalite ve morbiditedeki önemi nedeniyle sık sık gündeme gelmiş, 1974 yılında, trabeküller içerisindeki serbest sinir uçlarının vazospazm ile olan ilişkisine dikkat çekilmiştir (10).

B-Etiyoloji ve insidans

Locksley'in 5431 vakayı kapsayan araştırması sonucu subaraknoid kanamanın: %51 oranında sadece intrakranial anevrizmalara, %15 oranında hipertansiyon ve aterosklerotik vasküler hastalıklara, %6 oranında arteriovenöz malformasyonlara, % 6 oranında çeşitli nedenlere ve % 22 oranında da bilinmeyen nedenlere bağlı olarak meydana geldiği ortaya çıkmıştır (85,86).

Subaraknoid kanama geçiren vakaların %22'sinde kanamanın orijini ve nedeni anlaşılamamaktadır. Bunların pek çoğu, rüptüre olduklarında kendilerini ortadan kaldıran ince vasküler malformasyonlara ve anevrizmalara bağlı olabilmekte, anjiyografi ve otopsi çalışmalarında kolaylıkla gözden kaçabilmektedirler.

Hipertansiyon ve ateroskleroz, damar duvarını zayıflatarak subaraknoid kanamaya neden olur. Bu konuda önemli olan nokta, rüptüre anevrizma vakalarına çoğunlukla hipertansiyon ve aterosklerozun eşlik etmesi nedeniyle, hipertansiyon ve/veya ateroskleroza bağlı subaraknoid kanama teşhisinin, yeterli anjiyografik çalışmalar tamamlanıp, bir anevrizma veya arteriovenöz malformasyo-

nun elimine edildikten sonra konulmasıdır.

Çeşitli nedenlere bağlı olarak meydana gelen subaraknoid kanama grubu içerisinde, primer veya metastatik tümörlere bağlı olarak meydana gelen subaraknoid kanama, mikotik anevrizmalara neden olan bakteriyel endokardit ve kan diskreziyeleri veya antikoagulan ilaçların kullanılması sonucu oluşan koagulopatiler bulunur.

Genel popülasyonda subaraknoid kanamanın gerçek sıklığını bulmak kolay değildir. Herşeyden önce, subaraknoid kanama, belirli sayıdaki vakaların hastaneye yetiştirilemeden önce ölmelerine neden olmaktadır. Buna delil olarak, ani ölümleri içeren geniş otopsi serilerinde subaraknoid kanamanın %25.7 gibi yüksek bir oranda tesbit edilmesi gösterilebilir. Subaraknoid kanamanın sıklığını bulmaktaki ikinci zorluk ise, uzmanlaşmamış ünitelerde bu hastaların gözden kaçmasıdır. Genel popülasyonda intrakranial anevrizma insidansı, otopsi istatistiklerine göre, %0.2-9 arasında değişmektedir (152).

Serebral anevrizmaların klinik insidansını belirlemek aynı şekilde güçtür. Rüptüre serebral anevrizmaların insidansı ile ilgili en ciddi çalışma, Pakarinen'e ait olup, adı geçen yazar, Helsinki popülasyonunda subaraknoid kanamanın yılda 100.000'de 15.7 olduğunu, verifiye edilen anevrizma vakalarının ise 100.000'de 10.3 olduğunu bildirmiştir. ABD'de subaraknoid kanamaya bağlı ani ölüm hızı 100.000'de 16'dır (71,137,152). Intrakranial anevrizmalar, en sık 30-60 yaşları arasında subaraknoid kanamaya neden olup, 50-55 yaşlarında pik yaparlar. Kadın/erkek arasında genelde fazla bir farklılık olmamasına rağmen, intrakranial anevrizmalar kadınlarda biraz daha fazladır (137).

C-Klinik

Subaraknoid kanamalı hastalarda en sık görülen klinik semptom, ani , şiddetli ve hastanın daha önceden alışık olmadığı tarzda bir baş ağrısı olup, %85.3 ile %97 arasında gözlenir. İpsilateral, hemikranial veya hemifasial bir baş ağrısı sıklıkla posterior kominikan arter veya internal karotid arter anevrizmalarında ortaya çıkarken, anterior kominikan arter anevrizmalarında daha çok bifrontal baş ağrısı mevcuttur. Baş ağrısına bulantı, kusma ve baş dönmesi

eşlik edebilir. Uyarıcı diğer bulgular içerisinde, özellikle üçüncü sinir felci olmak üzere, ekstraoküler göz hareketlerinde bozulma girer.

Uyarıcı bulguların mevcut olduğu hastalarda mortalite ve morbidite oranının %28.9 olarak bulunmasına karşın, aynı oran bu bulguların olmadığı hastalarda %43.2 olarak tesbit edilmiştir. Bu tesbit, ilk hemorajinin teşhis edilmesinin klinik ve prognostik önemine dikkat çekicidir (137).

Kernig ve Brudzinski bulguları, subaraknoid kanamayı takip eden 6-24 saat içerisinde belirgin hale gelebilir.

Rüptüre anevrizmalı hastaların üçte birinden daha fazlasında oftalmolojik bulgular gözlemlenebilir. Olayın başlangıcında optik sinir, kiazma ve optik traktın bası altında kalmasıyla görme alanı anormallikleri, optik sinir kılıfında basıncın yükselmesiyle de görme bulanıklığı meydana gelebilir. Akut intrakranial hipertansiyonu olan hastalardan yapılan 46 göz incelemesinde, optik sinir kılıfı hemorajisi %87, intraoküler hemoraji %37 olarak tesbit edilmiştir. Genellikle posterior kominikan arter anevrizması ile birlikte görülen üçüncü sinir felci, karotid bifurkasyonu, posterior serebral arter, baziller bifurkasyon ve süperior serebellar arter anevrizmalarına da eşlik edebilir (137).

Subaraknoid kanamayı takiben meydana gelen fokal nörolojik defisitler tabii ki, olaya katılan beyin bölgesine göre özellik gösterir. Bu defisitler intraparaknoidal kanama, iskemi, tromboemboli veya subdural hematoma sekonder olarak ortaya çıkar. Hastaların önemli bir kısmında, anevrizmadan sızıntı devam edebilir veya yeniden kanama meydana gelebilir. Yeniden kanama sıklığı, geniş ölçüde serebral damarlarda altta yatan patolojik durumla ilgilidir. Teşhis çalışmalarının tamamlanamadığı hastaların yaklaşık üçte birinde, 8 hafta içerisinde yeniden kanama meydana gelebilir. Konservatif olarak tedavi edilen intrakranial anevrizmalı hastalarda, altı yıllık süreç içerisinde mortalite oranı %55'lere kadar çıkabilmektedir. Bu ölümlerin üçte birinin nedeni yeniden kanamadır.

Çocuk ve adolesan grubunda subaraknoid kanama nadir değildir. Pediatrik hastalarda anevrizmaya bağlı subaraknoid kanama insidansı %36-52 arasında değişirken, bu oran arteriovenöz malformasyon (AVM)' lar için %26-27 olarak

bulunmuştur (137).

Intrakranial anevrizmaya bağlı subaraknoid kanaması olan hastaların %1.4'ünde mevcut patolojiye AVM eşlik edebilir. Böyle durumlarda anevrizmaların arteriovenöz fistülü besleyen ana besleyici arter üzerinde geliştiği ve Willis poligonunda bir asimetri olduğu görülür.

Hamilelikte hem anevrizma hem de AVM rüptürü sonucu subaraknoid kanama meydana gelebilir. Fakat, kanama nedeni olarak anevrizma predominanttır. İster anevrizma ister AVM sorumlu olsun, hem fetal hem de maternal mortalite oranları yüksektir. Anevrizmalı hastalarda normal vajinal doğum kabul edilebilir, ancak, AVM bulunmasında böyle bir doğum şekli tehlikeli olarak mütalaa edilmelidir (137).

D-Subaraknoid kanamalı hastaların derecelendirilmesi

Subaraknoid kanamalı hastaların klinik derecelendirilmesi, hastaların şuur düzeyleri ve başağrıları konularında odaklanmıştır. Böyle bir sistem ilk kez 1966 yılında Botterell ve ark. tarafından uygulamaya sokulmuştur. Botterell derecelendirilmesini modifiye eden Hunt ve Hess kendi derecelendirmelerini 1968 yılında klinik olarak kullanmışlar ve bu derecelendirme geniş oranda kabul görmüştür. Botterell derecelendirmesinin diğer bir modifikasyonu Nishioka tarafından yapılanıdır. Sano ve Tamura derecelendirmesinde ise Glasgow koma skalası ek bir kriter olarak kullanılmıştır (137).

E-Anevrizmaların klasifikasyonu

Anevrizma etiyolojisinin kesinlik kazanmamış olması ve özellikle konjenital faktörler ile kazanılmış dejeneratif değişiklikler arasındaki ilişki gözönüne alınırsa, aşığıdaki gibi yapılan bir etiyolojik klasifikasyon makul olarak görülebilir (136).

Intrakranial anevrizmaların etiyolojik sınıflaması:

Fuziform anevrizmalar

A. Ateroskleroz

Serebral damarların genişleme ve uzamasının en sık nedeni olup, en fazla posterior sirkülasyon etkilenir.

B. Yapısal

1. Elastik ve mediya tabakalarının geniş alanlar boyunca mevcut olmaması
2. Diffüz arteriyel fibromusküler displazi

C. Genetik

Fuziform anevrizmalara Marfan sendromu ve psödoksantoma elastikum

D. Enfeksiyon

Sifiliz

E. Diğer kan damarı hastalıkları

Dev hücreli arteritis

F. Hemodinamik nedenler

Aort kuarktasyonu

Sakküler anevrizmalar

A. Hemodinamik nedenler

1. Intrakranial damarların bifurkasyo tepeleri ve dallarında internal elastik tabakada lokal dejenerasyona neden olan düzensiz pulsatil basınç
2. Kan akımını artıran nedenler
 - a. Distal arteriovenöz malformasyon
 - b. Kontrilateral damarlarda aplazi, hipoplazi veya ligasyon
 - c. Katıcı karotikobaziller (trigeminal, otik, hipoglossal, proatlantal) ve baziller-middle meningeal anastomoz
3. Kan basıncının artması (ve damar defektinin eşlik etmesi)
 - a. Aort kuarktasyonu
 - b. Polikistik böbrek hastalığı
 - c. Böbrek arterlerinin fibromusküler displazisi

B. Yapısal nedenler

1. Kombine media ve elastika defektleri
2. Preanevrizmal lezyonlar: infundibul, ince alanlar, mikroanevrizmalar

C. Genetik faktörler

1. Familial intrakranial anevrizmalar-dominant geçişli
2. Kan damarlarında anomalilerin bulunduğu genetik sendromlar: Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, psödoksantoma elastikum, Rendu-Osler-Weber sendromu, Klippel-Trenaunay-Weber sendromu

D. Travmatik nedenler

1. Kafatası kırıkları
2. Penetran yabancı cisimler
3. Cerrahi travmalar

E. Enfeksiyöz nedenler

1. Bakteriyel
2. Mantar

F. Neoplastik emboliler

1. Koryokarsinoma
2. Atriyal miksoma
3. İndiferensiye karsinoma

G. Kan damarlarını etkileyen diğer hastalıklar

1. Granulomatoz (dev hücreli) anjitis
2. Sistemik Lupus Eritematozis
3. Moyamoya hastalığı

F-Patogenez

Serebral anevrizmanın patogenezi sürekli tartışılan bir konu olup, tarihi gelişim içerisinde ileri sürülen hipotezleri, konjenital noksanlık teorileri, postnatal dejenerasyon teorileri ve kombinasyon teorileri başlıklarında toplamak mümkündür(137). Bu teorilerin bazılarını parankimatöz arterit, subakut bakteriyel orijinli enfekte emboliler, elastik tabaka destrüksiyonu, aterom ve hipertansiyon, mediyal tabakada dejenerasyon ve internal elastik tabaka destrüksiyonu şeklinde kısa başlıklarla sıralamak mümkündür (152).

1978 yılında yayınlanan bir makalede, esas patolojinin medial defektler tarafından oluşturulduğu ve kan akımı ile yüksek kan basıncının yardımcı faktörler olarak rol oynadığından söz edilerek, serebral anevrizma formasyonu için aşağıdaki patogenez formüle edilmiştir(152): Kan akımının medial defekte uyguladığı sabit gerilim, arter duvarında ince bir çukurluğa neden olmaktadır. Bu safhada anevrizma büyüklüğü 3 mm'den daha azdır ve ana arterin adventisyasına benzer bir fibröz dokudan ibarettir. Turbulans ve diğer hemodinamik kuvvetler lezyonun daha fazla büyümesine neden olurken, onarıcı süreçler anevrizma boyununun ve fundusun kalınlığını artırır. Bu olaydan endotelial hücreler, fibroblastlar ve elastik lifler etkilenir. Büyümenin devamı ile birlikte, damar esas olarak kollagen dokudan ibaret hale gelir ve muhtemel rüptür yerleri olarak ince alanlar gelişir. Rüptüre olan anevrizmalarda, fibrin ve araknoid, rüptür yerini kuvvetlendirir. Yaklaşık 3 hafta sonra, kapiller proliferasyon ve araknoidin kalınlaşması ile bu doku daha iyi organize olur.

Anevrizma formasyonuna neden olan fiziksel faktörlerin araştırıldığı bir başka çalışmada, anevrizma formasyonunun başlangıcında turbulansın belirgin bir faktör olmaz iken, teşekkül eden anevrizmanın büyümesinde ve anevrizma duvarının daha fazla dejenere olmasında bu rolün arttığı ve anevrizma içindeki basıncın direkt olarak ana arterdeki basınçla ilgili olduğu, kan basıncındaki artmayla anevrizmanın rüptüre olabileceği ileri sürülmüştür (152).

Sakküler anevrizmalar genellikle Willis poligonu üzerinde yerleşir. Bu anevrizmaların %85 -90'ının anterior sirkülasyonda, %3 -15'inin posterior

sirkülasyonda bulunduğunun düşünülmesine rağmen Drake'in serisi dışındaki büyük serilerin hiçbirinde, posterior sirkülasyon anevrizma insidansı %10'dan daha fazla değildir. İntrakranial anevrizmaya bağlı kanamaların, yerleşim yeri itibariyle sıklığı aşağıdaki gibidir (137):

İntrakranial anevrizmaların yerleşim yerlerine göre sıklığı

Anevrizmanın bulunduğu arter	yüzde
internal karotid	38
posterior komminikan arter	25
anterior serebral sistem	36
anterior komminikan arter	30
middle serebral sistem	21
vertebrobasiller sistem	5

İntrakranial sakküler anevrizmalar, polikistik böbrek hastalığı, aort koarktasyonu, Ehlers-Danlos sendromu, psödöksantoma elastikum, Freiderich ataksisi ve fibromüsküler displazi gibi tanımlanmış bir herediter sendrom ile birlikte bulunabilir (136). Adı geçen bu hastalık grubunda anevrizmalar sıklıkla multipldir. %20 oranında bulunduğu kabul edilen multipl anevrizmalara, rutin otopsilerde %22 ve anjiyografik olarak da %18.5 oranında rastlanılmaktadır (137).

Pakarinen (107), rüptüre sakküler anevrizmalarda mortalite oranını belki de en kesin olarak veren araştırmacıdır. Çünkü, kendisine ait istatistikler hastaneye ulaşmadan ölen hastaları ve tüm otopsi sonuçlarını kapsamaktadır. Pakarinen, ilk kanamadan sonraki mortalite oranını %43 olarak belirtmiş ve bunların %74'ünün ilk 24 saat içinde öldüklerini bildirmiştir. Hastaneye ulaşan ve opere edilmeyen sakküler anevrizmalı hastalarda mortalite oranı, birinci haftada %25, ikinci ayda %50 ve beşinci senede %70'dir. Aynı yazar, nüks kanamalarda mortalite oranlarını birinci ayda %24, ikinci ayda %34 ve birinci sene sonunda %38 olarak bulmuştur.

Sakküler anevrizmalar büyüklüklerine göre, 2 mm'den küçükler bebek anevrizmalar, 2-6 mm arasındakiler küçük anevrizmalar, 6-15 mm arasındakiler orta büyüklükte anevrizmalar, 15-25 mm arasındakiler büyük anevrizmalar, 25-60 mm arasındakiler dev anevrizmalar olmak üzere beş grup altında toplanırlar.

Aterosklerotik anevrizma terimi, arter duvarında ateromatöz dejenerasyon sonucu bir serebral damarın fusiform dilatasyonu için kullanılır.

Mikotik anevrizma insidansı, antibiyotik tedavisinin yaygın olarak kullanılması nedeniyle zamanımızda belirgin derecede azalmıştır. Periferik lokalizasyonları ile sakküler anevrizmalardan farklılık gösterirler. Multipl periferik anevrizmaların mevcudiyeti, embolik bir orijini düşündürmelidir. Primer odağın tedavisi süresince rüptüre olan vakalarda mortalite oranı %80'lere ulaşmaktadır. Bakteriyel endokarditli hastalarda mikotik anevrizma gelişme insidansı %3 olup, bu hastalara değişik aralıklarla anjiyografi yapılmalıdır. Tek ve periferik lokalizasyonlu vakalarda cerrahi önerilirken, multipl ve proksimal lokalizasyonlularda konservatif yaklaşım savunulmaktadır.

Serebral arterlerde kafatası kırıkları, penetran yabancı cisimler, anjiyografi veya cerrahi müdahaleler sonrası travmatik anevrizma gelişebilir. Etiyolojiden de anlaşılacağı üzere, büyük sıklıkla bazal arterlerde ve middle meningeal arterde lokalizedir. Travma ile anevrizma rüptürü arasındaki interval, ortalama 3 haftadır ve rüptüre vakalarda mortalite %30'dur.

Dissekan anevrizmalarda diseksiyon nedeni, travma, arterit, konjenital defektler, internal elastik tabakanın fokal yokluğu gibi gelişim anomalileridir. İki gruba ayrılan dissekan intrakranial anevrizmalarda 1. grupta diseksiyon, internal elastik tabaka ile media tabakası arasında olmakta ve bu hastalarda iskemik semptomatoloji ortaya çıkmaktadır. Daha az rastlanılan 2. grupta ise, diseksiyon, media tabakası içinde veya media ile adventisya tabakası arasında olmakta ve klinik bulgu olarak bu grupta subaraknoid kanama ile karşılaşmaktadır.

G-Tanı yöntemleri

1- Lomber ponksiyon (LP): Semptom ve bulguların subaraknoid kanamayı düşündürecek kadar açık olduğu vakalarda LP yapılarak teşhisin teyit edilmesi gerekir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) kanlı olarak bulunduğu takdirde, kanama dia-tezini ekarte edebilmek için, rutin laboratuvar testleri ile kanama ve pıhtılaşma zamanlarının normal olduğu gösterilmelidir.

Anamnezin karakteristik olduğu ve staz papiller veya lateralize kuvvet kaybı olan hastalarda LP yapılması tartışmalıdır. Bazı klinisyenler, teşhisi kesinleştirmek için ince bir LP iğnesi ile bir kaç damla BOS örneği alınmasını önermektedirler. Ancak dikkat edilmesi gereken husus, subdural ve epidural mesafelere devam eden BOS sızıntısının, intrakranial basıncı düşürerek, anevrizma duvarına etki yapan transmural basıncı artıracağıdır. Bu nedenle, şüpheli vakalarda önce kompüterize tomoğrafi (CT) yapılmalı ve bunun sonucuna göre LP için karar verilmelidir.

LP yoluyla elde edilen BOS'nın rengi, basıncı ve mikroskobisi kanama miktarı ve zamana göre değişkenlik gösterir (137). Semptom başlangıcından 1 saat veya daha erken süre içinde yapılan LP'da veya beyin dokusu içine rüptüre olan vakalarda BOS örneği tamamen normal olabilir.

Genel olarak semptomların başlamasından 6 saat sonra yapılan BOS tetkikinde ksantokromi görülmeye başlanır. Ksantokromi, BOS'da kan olduğunu gösteren iyi bir endikatör olup, eritrositlerden, daha sonra bilirübine dönüşecek olan oksihemoglobinin BOS içinde dilüe olmasına bağlıdır. Spektrofotometre kullanıldığında, oksihemoglobin 2 saat içinde görülmeye başlar. Oksihemoglobin platosu, kanamayı takibeden 3. ve 4. günlerde en yüksek seviyesine ulaşır ve daha sonra azalmaya başlar. 3 ve 4. günlerde belirginleşen bilirübin, 3. haftaya kadar BOS'da bulunur.

Başlangıçta BOS glikozu normal düzeylerde dir. Ancak, hastaların %70'inde ilk haftada hipoglukoraji bulunabilir. Birinci hafta süresince BOS'da fibrin yıkım ürünleri bulunabilirse de bu ürün düzeyleri, traneksamik asidin kullanıldığı antifibrinolitik tedavi nedeniyle değişkenlik gösterebilir. BOS içerisinde ana damarlar bulunduğundan dolayı serotonin, histamin, norepinefrin ve asetil kolin gibi, çok sayıda, ancak düşük konsantrasyonda, vazoaktif maddeler bulunur. Yakın zamanda subaraknoid kanama geçirdiğinden süphelenilen hastalarda BOS içinde araşidonik asit metabolitleri yüksek düzeyde bulunabilir. Bu fosfolipid katabolitleri, sisterne yakın rüptüre anevrizması olan ve klinik ve anjiyografik serebral vazospazmın geliştiği vakalarda, en yüksek konsantrasyonda bulunur. Ancak bugüne kadar anevrizmanın klinik grade'i ile prostoglandin konsantrasyonları

arasında kesin bir korelasyon bulunamamıştır.

Subaraknoid kanamaya eşlik eden diğer bir patoloji, kan beyin bariyerinin bozulmasıdır. Kanamayı çevreleyen beyin dokusunun vasküler sisteme enjekte edilen Evans mavisi ile boyandığı deneysel olarak gösterilmiştir(137) Klinik olarak kan beyin bariyerinin bozulması, subaraknoid aralık ve kortikal tabakalarda dansite artması şeklinde CT' de kontrast tutulumu olarak görülebilir.

Subaraknoid kanamanın başlamasından sonraki 24 saat içerisinde BOS'da polimorfnüveli lökositler artar ve bunu mononükleer hücreler ile lenfosit artışı izler. Lenfositler BOS'da oldukça uzun süre, hatta ksantokromi kaybolduktan sonra bile bulunabilir.

2- Kraniografi: Spesifik bir bulgu olmamakla birlikte kafa kaidesinde bulunan büyük anevrizmalar, özellikle sfenoid kemik ve sella tursikada erezyona neden olabilir. Bazan anevrizma kalsifikasyonu görülebilir.

3- Elektroensefalografi (EEG): Rüptüre olmayan anevrizmalar, serebral kortekse bası yapmadıkça, EEG'de herhangi bir değişikliğe neden olmazken, rüptüre anevrizma vakalarında EEG'de fokal yavaş dalgalar görülebilir. Bugün için EEG anevrizma teşhisinde sınırlı olarak kullanılsa da, multipl anevrizma vakalarında kanayan anevrizmanın ortaya konulmasında ve komatöz halde bulunan vakalarda beyin fonksiyonların değerlendirilmesinde uygulama alanına sahiptir.

4- Beyin sintigrafisi: Subaraknoid kanama nedeni olarak AVM veya intrakranial bir tümörü ya da subaraknoid kanama sonrası 1-6 haftalık periyotta infarkt alanını gösterebilir.

5- Serebral anjografi: Multipl anevrizma varlığının ortaya konulabilmesi, kolateral sirkülasyonun değerlendirilmesi, vasküler anomalilerin gösterilmesi, oklüzif hastalıklar ve subdural hematomaın teşhis edilmesi, anevrizmanın büyüklüğü, şekli, lobullerin sayısı, fundusun yönü, anevrizma duvarındaki düzensizlikler, anevrizma boynu ile ana arter arasındaki ilişkiler, anevrizma içindeki trombüsün varlığı gibi değerli bilgiler, bilateral karotid ve bilateral vertebral arterlerin femoral yol ile kateterize edildiği pedikül anjiyografisi ile elde edilebilir (137). Multipl anev-

rizma vakalarında anjiyografi ile hangi anevrizmanın kanadığını tesbit etmek mümkündür. Daha büyük olan anevrizmanın kanaması, anevrizmada sekonder lobülasyonların görülmesi, lokalize vasküler spazm ve lokalize kitle etkisinin mevcudiyeti, genellikle hangi anevrizmanın kanadığını gösteren özelliklerdir (137, 152).

Anjiyografik serebral vazospazm, anjiyografik olarak intraluminal çap daralması olup, sıklıkla rüptüre anevrizma ile birlikte ve özellikle de anevrizma çevresindeki damarlarda meydana gelir. Arteriyel çaptaki azalma, en az %25 ise hafif spazm, en az % 50 ise orta derecede spazm, %75 ise şiddetli spazm olarak değerlendirilir. Sadece tek bir arterde gösterilen şiddetli spazm, fokal olarak kabul edilmesine karşın, iki ve daha fazla sayıdaki arterde gösterilen şiddetli spazm diffüz olarak ifade edilir. Vazospazm genellikle anevrizma lehine bir bulgu olduğundan, anevrizma görülme bile vazospazm mevcudiyetinde anjiyografi 2-3 hafta sonra tekrarlanmalıdır (137).

6- Kompüterize tomografi : Hastalar tarafından gayet iyi tolere edilen CT ile en az 6 mm çapına kadar olan anevrizmaların tanısının konulabilmesinin yanısıra, aynı teknikle hematoma, infarkt, ventrikül genişliği, kontrast boyanma ile anevrizma mevcudiyeti, AVM ve subaraknoid kanamanın diğer nedenleri ve patolojik sekelleri açıklığa kavuşturulabilir.

H-Tedavi

Nonoperatif tedavi: Subaraknoid kanamanın nonoperatif tedavisi, anevrizma kliplenmesinden önce ve sonraki dönemde, çok ileri yaş nedeniyle cerrahi tedavinin uygun olmadığı vakalarda, ölmek üzere olan vakalarda, aşırı tıbbi komplikasyonu bulunan vakalarda, şiddetli diffüz ve semptomatik vazospazmı olan vakalarda, anevrizma büyüklüğü, şekli ve lokalizasyonu nedeniyle inoperable olarak kabul edilen vakalarda ve cerrahi müdahaleyi kabul etmeyen vakalarda endikedir (73,137).

Anevrizmal subaraknoid kanaması olan hastaların medikal tedavisindeki amaç, rezidü beyin fonksiyonlarını korumak, nörolojik ve sistemik komplikasyonları önlemektir. Tedavi süresince serebral ödem, herniasyon,

serebral iskemi, serebral infarkt, yeniden kanama ve hayatı tehdit eden tıbbi komplikasyonların önlenmesine özellikle dikkat edilmelidir.

Geç serebral iskemik disfonksiyon ve Serebral vazospazm

Önceleri, anevrizma rüptürü sonrası en dramatik ve en çok korkulan komplikasyon olan yeniden kanamanın morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olduğu kabul edilirdi. Ancak son yıllarda, anevrizmal subaraknoid kanaması olan hastalarda morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli sebebin, vazospazm nedeniyle oluşan serebral iskemi olduğu gösterilmiştir (25,73).

Intrakranial arteriyel spazm ve serebral vazospazm terimleri, intrakranial anevrizma rüptürü ve daha az sıklıkla da, kafa travması, hipotalamopitüiter bölge cerrahisi ve subaraknoid kanamanın diğer nedenlerinden sonra oluşan radyolojik ve klinik fenomenleri tanımlamak için kullanılır (3,136). Buna göre serebral arteriyel spazmı

- a-Ana intrakranial arter lümenlerinin anjiyografik olarak daralması
- b-Serebral iskemiyeye bağlı olduğu düşünülen geç nörolojik gerileme
- c-Arteriyel vazospazm ile geç serebral iskemik semptomların kombinasyonu

şeklinde kategorize etmek mümkündür (25).

1951 yılında ilk kez Ecker ve Riemenschneider (32) tarafından tanımlanan anjiyografik daralma , çoğu kez, ilk kanamayı takip eden 4. günden sonra belirginleşir ve 7. gün civarında en yüksek düzeyine ulaşır (16,52,66,78,79,87, 121,151). Sıklıkla anevrizma rüptürü nedeniyle bazal sisternlerde yoğun kan birikimiyle oluşan vazospazm ile geç iskemik defisitler ya da geç nörolojik disfonksiyonlar arasındaki ilişki 1970'li yılların ortalarında ileri sürüldü. Anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanaması olan hastaların yaklaşık %25-37'sinde şiddetli vazospazm meydana gelirken, aynı etiyoloji kalıcı nörolojik defisitlerin ve %7-17 arasında gözlenen ölümlerin en önemli sebebini oluşturur (73).

Şiddetli vazospazmın olup olmayacağını hadiseden sonraki 3. ve 4. günlerde çekilen CT'de bazal sisternler içerisindeki kanamanın hacmi ve dağılımının büyüklüğüne göre tahmin etmek mümkündür (77,97,132,136). Kistler

ve ark. (77), anevrizmal subaraknoid kanaması olan 41 vakalılık prospektif çalışmalarında, CT görünümleri temel alınarak, vakalarda şiddetli vazospazmın gelişip gelişmeyeceğini yüksek bir doğruluk yüzdesiyle tahmin edebilmişlerdir. Yazarlar, frontal interhemisferik lokalizasyonlu kanamaların düşük bir vazospazm riski taşıdığını, insular ve silvian sistem lokalizasyonlu kanamalarda bu riskin orta derecede olduğunu, ancak tüm sistemleri dolduran yoğun hematomların en yüksek oranda vazospazm riskine sahip olduklarını müşahade etmişlerdir.

Daha yakın bir zamanda yapılan rüptüre intrakranial anevrizma nedeniyle subaraknoid kanaması olan 187 hastayı kapsayan bir çalışmada, CT'de büyük oranda gözlenen subaraknoid kanamanın hem hidrosefali hem de vazospazm ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (35).

1-Patogenez:Serebral vazospazmın patogenizi pek iyi anlaşılmamıştır. Arteriyel daralmanın natürü veya sorumlu ajanlar açısından yapılan çalışmalar, doyurucu bir sonuca varmaktan uzaktır. Vazospazmın normal ya da anormal bir kontraksiyon veya arteriyel düz kas hücrelerinin gevşeyememesi veya damar duvarında hücresel bir kalınlaşma olup olmadığı konusu hala belirsizdir.

Konunun daha iyi anlaşılması için serebral düz kas kontraksiyon farmakolojisinin iyice anlaşılması zorunludur. Bu konu, Smith (136) tarafından kısaca aşağıdaki gibi özetlenmiştir: Düz kas kontraksiyonunda nörotransmitterler, transmembran mekanizması ve Ca^{++} akımı önemli roller oynarlar. Bir enerji maddesi olarak siklik nükleotidler de vasküler düz adalelerin gevşemesinde önemlidirler. Hücre membranına bağlı bir enzim olan adenilsiklaz, beta adrenerjik stimülasyonla aktif hale gelir. Bu uyarım üzerine, siklik adenozinmonofosfat (cAMP), hücre içerisinde herbiri ayrı bir role sahip, iki fraksiyona dönüşür. Stoplazmik fraksiyon, fosforilaz sistemini başlatan protein kinazı aktive ederek, glikojenin glikoz 1-fosfata dönüşümüne yol açar ve enerjiden zengin adenozin trifosfat (ATP) ve kreatin fosfat meydana gelir. Mikrozomal fraksiyon, sonuçta, kalsiyumu proteine bağlar. İyonik kalsiyumun proteine bağlanması vasküler düz kas hücrelerindeki aktin ve miyozin filamentlerinin gevşemesine neden olur.

Membrana bağlı diğer bir enzim olan guanilsiklaz, alfa reseptör ajanları

tarafından aktive edilerek guanozintrifosfat (GTP) reaksiyonlarını katalizler. Bunun ürünü olan siklik guanozintrifosfat (cGTP), hücre membranının Ca^{++} iyonlarına karşı geçirgenliğini artırır ve aktin/miyozin filamentlerinin kontraksiyonunu başlatır. Karşıt rollere sahip bu iki enzim, düz kas hücrelerinin Ca^{++} 'a bağlı kasılma ve gevşemelerini düzenlerler. cAMP sisteminin aktivasyonu ve cGMP sisteminin inhibisyonu düz kas hücrelerinin gevşemesine, tersine bir reaksiyon ise düz kas hücrelerinin kasılmasına neden olur.

Vazospazmın patogenezisindeki belirsizlik, tutulan arterlerdeki histopatolojik değişiklikler konusunda ileri sürülen fikirlerin birbirleriyle çelişmesi ve hala tartışma konusu olmasındandır(73). Deneysel subaraknoid kanamayı takiben daralan arterlerin morfolojik olarak normal olduğu bildirilirken (150), vazospazm durumunda mikroskopik değişmelerin olduğuna dair çok fazla bulgu vardır. Tanımlanan değişiklikler şunları kapsamaktadır: Alyuvar adezyonu ve trombüs oluşumu ile birlikte intralüminal platelet adezyonu ve agregasyonu (51), artmış endoteliyal pinositik aktivite veya kanal formasyonu, intimal şişme, proliferasyon, dejenerasyon ve deskuamasyon (1,65,73,134), subendoteliyal fibrozis (25,96, 135), düz kas hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu (26), lenfositlerin, plazma hücreleri ve makrofajların medial infiltrasyonu (144,146), immünglobülün ve kompleman depolanması (60), düz kas hücrelerinin nekrozu (26), internal elastik laminanın buruşması (90), tunika intima ve mediyada dejeneratif değişiklikler (37), perivasküler sinir terminallerinin degranülasyonu ve perivasküler sinirlerin dejenerasyonudur (45,84,108).

Zamanımızda, subaraknoid mesafedeki kanın vazospazm gelişimi ile ilişkili olduğu ve yine subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile vazospazm arasında yakın bir bağlantı olduğu konusunda hemen hemen bir kesinlik vardır (39,77,97,120, 142,143,168) Subaraknoid mesafedeki pıhtının çözünmesini önleyen antifibrinolitik tedavi, büyük ihtimalle klinik vazospazmın şiddet ve insidansını artırmakta (25, 72,73), pıhtının çıkartılması ise, iskemik defisitlerin şiddet ve insidansını azaltabilmektedir (61,119,122,140). Subaraknoid mesafeye olan kanamanın patolojik süreci başlatan temel neden olarak görülmesinin yanı sıra, pıhtıdan salınan spesifik spazmojenik maddeler kesin olarak tanımlanmıştır (127).

Varsayılan spazmojenik maddeler şunlardır: Epinefrin (4), norepinefrin (45, 148, 149), serotonin (116, 171), anjiotensin (67), trombin veya plazmin (157), fibrin yıkım ürünleri (25, 42, 62), prostoglandinler (11, 55, 68), tromboksan (33, 165), hiperperoksitler (124), potasyum (133, 147) ve hemoglobin (91, 94, 155) dir. Ratlarda kaudat nükleus içerisinde şişirilen mikrobalon modeliyle yapılan bir deneysel çalışmada kandaki vazokonstriktör elementler elimine edildiğinden, oluşan iskemik lezyonlar, aynı miktardaki kan enjeksiyonuyla oluşturulan lezyonlardan daha küçük hacimde bulunmuştur (93). Bu bulgu, kanamaya bağlı mekanik basının, yukarıda bahsedilen spazmojenik ajanlar tarafından agreve edildiği fikrini uyandırmaktadır. Arteriyel daralmanın patogenezi ile ilgili güncel olan başlıca hipotezler şunlardır:

1-Vazodilatatör aktivitenin bozulmasına neden olan etkenler: Serebral arteriyel düz kas hücrelerinin BOS'da bulunan vazoaktif maddelere sekonder kontraksiyonu (5, 18, 21, 127), süpersensitivite denervasyonu (93,108, 167), veya prostasiklin/tromboksan A₂ balansında bozulma (88, 125, 135), arteriyel duvar prostoglandinde SAK'ı takiben, muhtemelen, progresif endotelial dejenerasyon ile birlikte, progresif olarak azalma (88, 125, 136), kanlı BOS'taki oksihemoglobinin, asetilkoline bağlı vazodilatasyonu önlemesi (89), asetilkoline bağlı dilatasyonun arteriyel düz kas hücrelerindeki adventisiyal porların fibrin ve alyuvarlar tarafından tıkanması sonucu oluşan hipoksiyle inhibe edilmesidir (47,81). Üstelik, BOS'taki hemoglobin, endotelial kaynaklı relaksing faktörün oluşturduğu vazodilatasyonun yanısıra, nörojenik vazodilatasyonu da engelleyebilir (80).

2-Proliferatif vaskülopati: Ya subaraknoid pıhtıdan ya da yaralanmış endoteliumdan salınan benzer bir maddenin yanısıra, arteriyel lümene yapışık olan trombositlerdeki mitojenik maddeler; düz kas hücrelerinin ve mediya tabakasındaki fibroblastların proliferasyonuna neden olabilirler (44).

3-Vazospazm immünreaktif bir süreç olabilir. Klinik vazospazmlı hastaların arteriyel duvarının mediya tabakasında, hem IgG ve C₃ depolanması (109) hem de dolaşan immünkomlekste bir artma olduğu gösterilmiştir (60). Bu immünreaktivenin, damar duvarında veya etrafında olan anafloktoid reaksiyonun başlamasından veya bir inflamatuvar sürecin yan ürünlerinden ve/veya vazospas-

tik süreç esnasında olabilecek antijene karşı bir cevaptan (düz kas veya endotelial injüri, destruksiyon) (118) sorumlu olup olmadığı açık değildir.

4-Vazospazm, bir inflamatuvar süreç olabilir. Önemli derecedeki indirekt deliller, vazospazmın, çevrede bulunan pıhtı tarafından başlatılan ve arteriyel duvarda oluşan bir inflamatuvar sürecin sonucu olabileceğini telkin etmektedir (60, 153, 167). İnflamatuvar süreçle uyumlu morfolojik değişiklikler (98), kan damarları duvarında ve endotelial yüzeye yapışık lökositler (27, 130), multipl kompleks orijinli vazospazm (156), nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (159) ve steroidlerle (25) alınan eksperimental cevap ve inflamatuvar süreç üzerinde yapılan çalışmalar (64, 112) bu kavramı desteklemektedir.

5-Arteriyel daralma şu iki nedenden dolayı mekanik bir fenomen olabilir (30, 93): Birincisi arterler, periarteriyel pıhtı tarafından komprese edilmektedir. İkincisi desubaraknoid sistemlerde ana serebral arterleri bağlayan araknoid bantlar distorsiyone olmaktadır.

Yukarıda da görüldüğü gibi, arteriyel daralmanın gelişimi ile ilgili hipotezlerin çoğu, şunu varsaymaktadır: Etiyoloji, subaraknoid pıhtıdan salınan ve damar duvarındaki kontraksiyon ve morfolojik değişikliklerden sorumlu olan maddelerle ilişkilidir.

Klinik olarak, bazı hastalarda anevrizma rüptürünü takiben ana serebral arter bölgelerinde bazal sistemler içerisinde artmış arteriyel permeabiliteyi gösteren kontrast tutulumu tesbit edilmiş ve bu hastalarda vazospazm gelişimi yönünden büyük bir eğilim müşahade edilmiştir (29, 43). SAK'ın subakut ve kronik safhalarında, arteriyel endotelial hücreler dejenere olmakta, interendotelial tight junctionlar açılmakta, dolayısıyla kan/arter duvarı bariyerinde belirgin bir bozukluk meydana gelmektedir. Kan/arter duvarı bariyerindeki bu bozulma, plazmadaki konstrüktör maddelerin (katekolamin veya prostoglandin gibi) düz kas hücrelerine geçişine imkan sağlamaktadır. Ayrıca, subaraknoid kanamanın arteriyel düz kas hücrelerini depolarize ederek, onları kontraksiyona daha eğimli hale getirdikleri gösterilmiştir (111). Endotelial hasar, potent vazodilatör olan prostasiklin kaybına yol açabileceğinden (18, 21, 136), trombositlerden salınan tromboksan

Az'nin vazokonstrüktör etkisi engellenemeyecektir. Üstelik, trombositler, hasar görmüş endoteliuma veya soyulmuş subendoteliuma yapışarak, ilave olarak, serotonin gibi konstrüktör maddeleri salgılayabilirler (59,64,101).

Mediyal kalınlaşma ve luminal daralma, düz kas hücreleri ve fibroblastların proliferasyonu ile oluşabilir. Bunun da nedeni, ya subaraknoid pıhtıdaki trombositlerden salınan büyüme faktörünün derive trombosit veya arteriyel duvarın luminal yüzeyine yapışmış trombositler veya hasar görmüş endoteliumdan salınan benzer bir madde (53), ya da trombin, plazmin ve fibrinojenin spazmojenik etkileridir (160).

Daha önceki tartışmalardan da anlaşılacağı üzere, serebral vazospazmın patogenezi, büyük bir ihtimalle, komplike multifaktöriyel bir süreçtir. İn vivo veya in vitro olarak, arterlere kan veya diğer maddelerin uygulanmasını takiben oluşan sürecin akut safhasını incelemek için birçok deney yapılmıştır (158). Bu incelemeler kısa süreli arteriyel kontraksiyonun anlaşılmasında yeterli olabilirlerse de, SAK nedeniyle oluşan uzun süreli geç arteriyel daralmanın karmaşıklığını açıklamakta yeterli değildir.

Yapılan birçok SAK modellerindeki problemler şunlardır (31,73,149,154):

1-Kullanılan hayvan cinsleri daha basit ve subaraknoid mesafedeki trabekülleri daha az olduğundan veya BOS'larında insanlardakinden daha aktif bir fibrinolitik sistemleri olduğundan dolayı yeniden oluşturulabilir bir arteriyel daralma meydana getirmek çok güçtür.

2-Hemen hemen bütün hayvanlarda gecikmiş progresif nörolojik defisit geliştirilememiştir. Nörolojik defisit oluşturmaktaki güçlük, muhtemelen düşük türlerin serebral iskemiye daha fazla dirençli olmasıyla ilişkilidir. Çünkü, bu türlerde daha efektif bir kollateral dolaşım söz konusudur.

2-Patofizyoloji: Vazospazmın patofizyolojisi, patogeneze göre daha iyi anlaşılmıştır. SAK'ı takiben gelişen arteriyel daralma, artmış serebral vasküler dirençle sonuçlanır. Fakat, süreç muhtemelen arterioller seviyesine kadar

uzanmaktadır. Çünkü, kırmızı kan hücreleri ve muhtemelen plazma içeren spazmojenler, SAK'ı takiben Virchow-Robin mesafesine çok iyi geçmektedir. Bu, anjiyografik olarak demostre edilmiş vazospazmda serebral kan akımının iskemik seviyelere düşmesi için yeterlidir. Zira, serebral vasküler direncin yaklaşık yarısı bu damarlarda lokalizedir (15). Arteriyel daralmanın mevcudiyetinde başlangıçta oto-regulasyon ile, serebral kan akımı sabit tutulur. Fakat, eğer daralma ilerlerse oto-regulasyonun limiti geçilir ve serebral kan akımı yavaşlar. Serebral iskeminin eşik değeri yakın zamanda yapılan deneysel bir çalışmada aşağıdaki şekilde bulunmuştur. Deneysel şartlarda 23 ml/100gr/dk altındaki serebral kan akımı reversible nörolojik defisitlere, 10ml/100gr/dk altındaki kan akımları da irreversible nörolojik defisitlere yol açmaktadır. 10-15ml/100gr/dk arasında değişen kan akımına sahip beyin dokusu hala yaşayabilme şansına sahiptir ki, bu dokuya iskemik penumbra adı verilir (93). Geç serebral iskemik disfonksiyonlardan sorumlu bu dokuyu canlı tutabilme fikri, klinik ve anjiyografik vazospazmıla mücadele girişimlerinin temelini oluşturur.

Klinik vazospazm, serebral arteriyel daralmanın sonucunda oluşan iskemik bir sendrom olup, sinsiz başlangıçlı konfüzyon ve şuur düzeyinin gerilemesini takiben, fokal motor ve konuşma bozuklukları ile karakterizedir (137). Bu klinik sendromun, düz kas kontraksiyonu nedeniyle oluşan daralmış serebral arterlerin anjiyografik görünümü (anjiyografik vazospazm) ile karıştırılmaması gerekir (93).

Sıklıkla kan basıncının ve baş ağrısının gittikçe artması klinik sendrom için bir haberci niteliği taşır (73). Klinik tablonun seyri, kan basıncının düşürülmesi (genellikle antihipertansif tedavi), intravasküler volümün eksilmesi veya cerrahi müdahale ile hızlandırılabilir. Nörolojik disfonksiyon, büyük ihtimalle, büyük oranda vazospazmın provoke ettiği serebral kan akımının azalmasının bir sonucudur. Genellikle şuur düzeyinin azalması ve ateşle belirgin hale gelen vazospazmı, daralan damarların dağılım bölgeleri ile ilgili semptom ve bulgular takip eder. Defisitler birkaç gün içinde değişmeksizin sabit kalabilir veya çözülebilir veya kalıcı nörolojik defisitlere neden olacak şekilde progresyon gösterebilir. Eğer şiddetli ve diffüz bir vazospazm meydana gelirse sonuç ölüm olabilir.

Klinik vazospazmdaki zaman süreci ile anjiyografik vazospazmdaki zaman

süreci birbirleri ile paralellik gösterir. Fakat hastaların %70'inde arteriyel daralma meydana gelirken, yalnızca %20 -30 hastada nörolojik defisitler belirginleşir (8, 103,113,139). Anjiyografik ve klinik vazospazm arasındaki insidans zıtlığını açıklamak için en mantıklı görüş, arteriyel daralmanın derecesi ve lokalizasyonundaki farklılık ile kollateral dolaşımının yeterliliği ile ilgili olandır (73). İntrakraniyal anevrizma rüptürüne maruz kalan hastalarda klinik vazospazm riskinin her an ortaya çıkabilmesine karşın, oluşan nörolojik defisitlerin arteriyel daralma ile ilgili olduğunu kanıtlamak çoğu kez zordur. Çünkü, vakaların çoğunda vazospazm, geç iskemik disfonksiyonların en önemli nedeni ise de, iyi bir klinik tablo sergileyen hastalarda da şiddetli vazospazm bulunabilir (93).

Subaraknoid kanamalı vakaların çoğunda, nörolojik gerilemelerinin etiyolojik faktörü çok yönlüdür. Bu faktörleri damar daralması, serebral kan akımının azalması, yeniden kanama, hidrosefali, dehidratasyon, kardiyak output ve kan basıncının düşmesi, hiperglisemi ve epilepsi şeklinde sıralamak mümkündür. Tedavinin başarısı, bu faktörlerin klinik problemden hangi oranda sorumlu olduğunun tesbitine ve patolojinin düzeltilmesine bağlıdır (35,93).

1982 yılında transkraniyal doppler sonografinin uygulamaya girmesiyle vazospazmın başlangıcını, gelişimini ve şiddetini non-invaziv ve kolayca tekrarlanabilir bir yöntemle izlemek mümkün olabilmiştir (50,56). Bu tür bir bilgi, sekonder defisitlerin daha iyi analiz edilmesine ve daha spesifik hemodinamik tedavilerin planlanmasına imkan sağlar.

3-Tedavi:Vazospazmı önleme ve oluşmuş bir vazospazmı düzeltme girişimleri, arteriyel daralma etiyolojisinin anlaşılmasından dolayı yetersiz kalmış, günümüze kadar da hiçbir girişim başarılı olamamıştır (161).

Son zamanlarda vazospazmın tedavisinde değerlendirilen ilaçlar şunlardır: Anjiyotensin converting enzim inhibitörü olan teprotide (9,48), tromboksan A₂ sentetaz inhibitörleri (25,126), prostasiklin (19,46,115), fibrinolitik ajanlar (2,36, 37,132,166), Ca⁺⁺ antagonistleri (6,8,12,20,25,28, 41,75,104,128,169), steroidler (25,40,57), nonsteroid antiinflatuar ajanlar (159), barbitüratlar (25,69), hiperbarik oksijen (58), flunarize hidrokarbonlardan fluozol (54,102) ve vitamin E gibi

serbest radikalleri ortadan kaldıran ajanlardır (74,105).

Anjiografik vazospazmın önlenmesi ve düzeltilmesinde etkili girişimler, ilgili sürecin patogenetik tanımını gerektirmektedir. Öncelikle, arteriyel daralmanın natürü gün ışığına çıkartılmalıdır. Spazmojenik maddelerin bloke edilmesinde veya inaktivasyonunda kullanılacak spesifik ajanlar, arteriyel düz kas hücre kontraksiyonunu önlemede kullanılan nonspesifik ajanlardan daha etkili olmalıdır. Zira, kontraksiyonu engelleyen ajanlar, sadece tutulmuş serebral damarları değil, aynı zamanda beyin ve diğer organlardaki normal damarları da etkileyeceklerdir ki bu özellik, kullanılan ilaç için istenmeyen bir takım yan etkilerin ortaya çıkmasına yol açacaktır.

a- Kalsiyum antagonistleri: Vazospazm, büyük bir ihtimalle, spesifik düz kas hücre reseptörlerine bağlanan bir veya birden fazla vazojenik ajanların intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunu artırması nedeniyle oluşmaktadır (6,8,20, 25, 75,128,138). Bu nedenle, Ca^{++} kanal blokerleri en fazla ilgi toplayan ilaç grubunu oluşturmaktadır.

Ekstrasellüler ortamdan Ca^{++} girişi voltaj veya reseptörlerle çalışan kalsiyum kanalları aracılığıyla düzenlenir (22,25,131,138). Nöron ve glial hücrelerin yanısıra tüm kaslarda ve endokrin salgı bezlerinde bulunan kalsiyum kanalları karakteristik olarak voltaja bağımlıdır (22). Kalsiyum antagonistleri ve kalsiyum kanal blokerleri olarak da bilinen kalsiyum entry blokerleri, Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından kalsiyum kanallarına olan duyarlılıkları temel alınarak gruplandırılmıştır: Kalsiyum kanallarına selektif olanlar: Verapamil ve deriveleri, dihidropiridinler ve diltiazem; kalsiyum kanallarına non-selektif olanlar: Difenilpiperazinler (flunarizin) ve prenilamin deriveleridir. Ca^{++} antagonistleri tarafından etkilenen kalsiyum kanalları (voltage Operated Canal-VOC) voltaja bağımlı olarak çalışırlar. Buna göre bu kanallar geçici (Transient-T), yavaş (Low-L) ve nöronal (Neuronal-N) subgruplarına ayrılır. Bu kanallar içerisinde yalnızca L kanalları Ca^{++} antagonistleri tarafından etkilenirler.

Nimodipin, dihidropiridin tipi bir kalsiyum antagonisti olup iskelet kasından ziyade koroner ve serebral damar düz kaslarını etkilerler (22). Bu nedenle, bu

grup kalsiyum antagonistleri, vücudun diğer bölgelerindeki arteriyel tonusu bozmaksızın, serebral arterlerin kontraksiyonunu bloke edebilirler.

Kalsiyum kanal blokerlerinin primer olarak leptomeningeal kollateral arteriollerini dilate edici etki (12), eritrosit deformabilitelerini iyileştirici ve trombosit agregasyonu önleyici etki (22, 28) ve direkt nöronal etki (22) ile işlev görmesi söz konusudur. Bu ajanların subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazmı önleyebileceği veya azaltabileceği yönünde bazı iyimser bulgular mevcuttur (7, 22, 25, 50, 138, 162). Bu makaleler, serebral vazospazm veya serebral vazospazm ve komplikasyonlarına atfedilen iskemik gerilemelerin şiddet ve insidansı üzerine yoğunlaşmıştır.

b-Fibrinolitik tedavi: Yoğun araştırmalara rağmen klinik olarak SAK sonrası nörolojik gerilemeye neden olan geç serebral vazospazmın patofizyolojisinin ve patogenezinin tam olarak aydınlatılamamasına rağmen, kan yıkım ürünlerinden ortaya çıkan spazmojenik metabolitlerin salınımı sonucu subaraknoid aralıktaki kanın posthemorajik lizisinin serebral vazospazmın gelişmesinde önemli bir rol oynadığı genel bir kanıdır (2, 35, 36, 37, 132, 136). Bazal sisternlerdeki kan miktarı ile vazospazmın şiddet ve insidansı arasındaki belirgin ilişki, son deneysel çalışmalarda olduğu gibi, CT çalışmaları ile yapılan klinikoradyolojik değerlendirmelerle de gösterilmiştir (35, 77, 97, 132).

Vazospazmın meydana gelmesinde kan komponentlerinin sorumluluğunun yanısıra, subaraknoid mesafedeki kan miktarının da önemli olduğunun tesbit edilmesi, geç iskemik defisitleri önlemek için bazal sisternlerdeki düz kas reseptörlerinin etrafındaki yoğun kanı boşaltmaya yönelik ya cerrahi ya da farmakolojik girişimleri gündeme getirmiştir (2, 36, 37, 132).

Kanın mekanik olarak bazal sisternlerden çıkartılması gerektiği fikri ilk kez 1958'lerde ortaya atılmış, son yıllarda erken anevrizma cerrahisi ve bu cerrahi sırasında subaraknoid sisternlerin agresif intraoperatif irrigasyonunun artan kullanımı, Çöpcü Cerrahisi "Scavenger Surgery" gibi yeni bir kavramın doğmasına yol açmıştır (99, 123, 132, 145).

Deneysel çalışmalar, kan pıhtılarının çıkartılmasının, ancak anevrizma

rüptüründen sonraki 48 saat içinde yapıldığında, etkili olduğunu göstermektedir. Pıhtının mekanik olarak temizlenmesinin, anevrizma cerrahisi sırasında zaman zaman yapılan bir prosedür haline gelmesine rağmen, nöroşirürjenlerin çoğu bu prosedürün riskini ve doğal zorluklarını çok iyi bilir. Erken cerrahi sırasında bile, beyin kaidesindeki serebral damarlar etrafında bulunan kan pıhtıları bazan o kadar yapışık olur ki, özellikle perforan arterlerde zedelenme tehlikesi söz konusu olduğu zaman bunu gerçekleştirmek imkansızdır. Ayrıca, şiddetli SAK vakalarının çoğunda, subaraknoid sisternlerin hemen hemen tamamı kanla dolmuştur ve tek taraflı standart pterional yaklaşımla, ancak bir kaç sisterne ulaşılabilir. Bu metodun efektif olduğunu rapor eden birçok iyimser makale varken, bazı makalelerde de vazospazmın insidans ve şiddetini anlamlı derecede azaltmadığı belirtilmektedir (50, 61, 83). Taneda (145), subaraknoid kanamadan sonraki 48 saat veya daha geç operasyona aldığı 139 hastada, kronik vazospazmın önlenmesi üzerine boşaltılan kan pıhtılarının vazospazma olan ilişkisini araştırdı. Operasyonun 10 gün veya daha fazla süre ile geciktirildiği 44 hastanın % 25'inde, 48 saat içinde bazal sisternlerden kanı minimal boşalttığı 94 hastanın %27.7'sinde, ekstensif pıhtı çıkarılmasının 48 saat içerisinde yapıldığı 101 hastanın sadece %10.9'unda vazospazm oluştu. Mizukami ve ark. (99), hemorajiden sonraki 4 gün içerisinde opere ettikleri 64 hastada, benzer bir deneyim bildirmişlerdir. Operasyondan önce ve sonra çekilen CT, subaraknoid hematomların frontal interhemisferik fissür bölgesinden veya ipsilateral veya kontrilateral insular sisternlerden boşaltılamadığını ortaya koymuştur. Vazospazm, yalnızca bazal sisternlerde hematomun kaldığı hastalarda gelişmiştir. Buna göre, semptomatik vazospazm insidansının, subaraknoid aralıktaki hematomların erken ve komplet boşaltılması ile azaltılabileceği söylenebilir. Ancak, böyle bir prosedür, deneyimli ellerde bile, teknik olarak zordur ve kan pıhtılarının tamamen boşaltılması mümkün olmayabilir. Böyle bir durumda, rüptüre anevrizmadan uzaktaki vasküler alanlarda bile, serebral vazospazmı oluşturmak için yeterli miktarda rezidü pıhtı kalacaktır (132). Serebral vazospazm ile CT'de gözlenen subaraknoid kanamayı karşılaştıran Fisher ve ark. (39), belirli yerlerde yeterli miktarda bulunan subaraknoid kanın, yaş, seks, kan basıncı ve başağrısı gibi faktörlerden daha etkili olmak üzere vazospazm oluşmasında önemli rol oynadığını tesbit etmişlerdir.

Intraoperatif sisternal lavajın zor olması, subaraknoid kanın nonmekanik ve farmakolojik yollarla temizlenmesi gibi alternatif bir prosedürün geniş ölçüde araştırılmasına neden olmuştur.

Farmakolojik yöntemlerle subaraknoid kanamanın lizisi oldukça çekicidir. Çünkü, daha az hasarla ve daha emniyetli bir şekilde yapılabilir. Fibrinolitik maddelerin uygulanmasının arkasındaki gerçek, subaraknoid aralıktaki kan pıhtılarının prematüre lizisini gerçekleştirmek, bu suretle, BOS dolaşımı yardımıyla, lizis sonucu ortaya çıkan spazmojenik metabolitlerin temizlenmesini kolaylaştırmaktır (2, 36, 37, 132).

Son dekatta, bazal sisternlerin ürokinaz ve streptokinaz gibi fibrinolitik ajanlarla preoperatif ve postoperatif dönemlerde irrigasyonuyla vazospazmın önlenileceği ileri sürülmüştür (110). BOS/ürokinaz karışımı kullanılarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda serebral vazospazmı önlemede bu kombinasyonun başarılı olduğu gözlenmiş, ancak intrasisternal olarak verilen ürokinazın, sistemik fibrinogenolizise neden olma ihtimali, bu prosedürün şu ana kadar yaygın olarak kullanılmasına engel olmuştur.

Son yıllarda, rekombine deoksiribonükleid teknolojisiyle üretilen rekombine doku plazminojen aktivatörü (rtPA), ikinci jenerasyon yeni bir fibrinolitik ajan olup, ürokinaz gibi birinci jenerasyon droglara karşı bazı üstünlüklere sahiptir. Ürokinaza kıyasla, rtPA'nın dolaşımdaki plazminojene karşı affinitesi daha azdır ve bu affinite fibrine bağlı plazminojene dikkat çekecek derecede fazladır. Pıhtı selektif fibrinolizise yol açan bu özellik, ürokinaz ile ilgili deneyimlerde gözlenen sistemik fibrinolizisin ortaya çıkmasına izin vermez. Ayrıca, plazminojenin plazmine dönüşüm hızı fibrin mevcudiyetinde anlamlı derecede artar. Üstelik, beyin parankimi ve sisternal boşluğa enjekte edilen rtPA'nın etkisi ve güvenilirliği, ürokinaza kıyasla daha emniyetlidir. Subaraknoid mesafede serebral arterlerin adventisyal yüzeyine yapışarak damar duvarında patolojik değişiklikler ve endotelial hasar meydana getiren subaraknoid kan, vasküler yapıda oluşturduğu hasar nedeniyle intimal trombosit birikimini artırabilir. rtPA'nın prematüre lizisi gerçekleştirerek, söz konusu intimal trombosit birikimini önleyebileceği, yukarıda tartışılan etkilerine ilave olarak vazospazm patogeneğinde rolü olduğu kabul edi-

len trombositlerden salınan spazmojenik madde konsantrasyonlarını azaltacağı düşünülebilir. Serebral arterlerin adventisyal yüzeyine tatbik edilen kanın damar duvarında patolojik değişiklikler ve endotelial hasarla pozitif bir korelasyon göstererek intimal trombosit birikimini artırdığını gösteren Yamamoto ve ark. (166), deneysel SAK sonrası erken enjekte edilen rtPA'nın intimal trombosit birikimini inhibe ettiğini, geç enjekte edilenlerin ise bu birikimi inhibe edemediğini, ancak, her iki rtPA enjeksiyonunun da subaraknoid pıhtı yoğunluğunu azalttığını bildirmişlerdir.

Geniş yayılıma sahip subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazmın patofizyolojisinin ve patogenezinin multifaktoriyel olmasına karşın, pıhtı lizisi sırasında kanın parçalanma ürünlerinden salınan spazmojenik metabolitlerin, arteriyel daralmanın patogenezinde en önemli rolü oynadığı kabul edilebilir. Söz konusu spazmojenik ajanlar arasında en önemli rolü araşidonik asit metabolitlerinin veya eikosanoidlerin oynadığı yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir(2,35,36,37,132).

SAK sonrası hücre membranına bağlı fosfolipidlere serbest radikallerin etkisi sonucu ortaya çıkan araşidonik asit salınımındaki artma, siklooksijenaz ve lipooksijenaz aracılığıyla spazmojenik eikosanoidlerin birikimine sebep olur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda klinik ve anjiyografik vazospazm ile BOS'ta bulunan tromboksan A₂ ve prostaglandin E₂ gibi spazmojenik araşidonik asit metabolitlerinin konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunmuştur. Üstelik, subaraknoid aralıkta bulunan kan miktarı ile BOS'ta bulunan spazmojenik eikosanoid konsantrasyonları, birbirleriyle uyum göstermiştir(132).

rtPA'nın, subaraknoid pıhtıyı eritmek suretiyle SAK sonrası oluşan serebral vazospazmı önleyebileceği fikri çeşitli yazarlar tarafından araştırılmıştır. Literatürde rtPA ile ilgili çalışmalarda, bu ajanın intrasisternal tek doz enjeksiyonunun bazal sisternlerdeki pıhtı miktarını azalttığı, anjiyografik vazospazmı önlediği ve de injeksiyona bağlı nöral dokuda herhangi bir inflamasyona yol açmadığı belirtilmektedir (2,36,37,132).

Tüm bu özellikler, bazal sisternlerdeki subaraknoid kanı eritmek için,

mek için ideal bir fibrinolitik ajan yapar (36, 37).

c-Volüm genişletilmesi ve arteriyel hipertansiyon: Halen vazospazma bağlı nörolojik defisitlerin düzeltilmesi için en uygun tedavi volüm genişletilmesi ve farmakolojik olarak arteriyel hipertansiyon oluşturmak suretiyle serebral perfüzyon basıncının artırılmasıdır (17, 25, 35, 50, 92, 136).

1970 sonlarında gündeme gelen erken anevrizma cerrahisi, yeniden rüptüre olma riskini azaltmak suretiyle söz konusu tedavinin daha kolay yapılmasını mümkün kılmıştır (50).

Anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanaması olan hastalarda dolaşımdaki kan volümü ve kırmızı kan hücre kitlesinde bir azalma olduğu hakkında çok sayıda bulgu mevcuttur. Asemptomatik hastalar içinde, nörolojik defisiti gelişecek olanları ayırt etmede, kan volümü durumunun anahtar rolü oynadığı ileri sürülmektedir. 1979 yılında subaraknoid kanamalı, nonselektif 15 hastada kan volümünün değerlendirildiği bir çalışmada (35), hipovolemiyi dökümente eden yazarlar, kan volümündeki bu azalmanın, yatak istirahati, supine diürez, kanın periferde birikimi, negatif nitrojen balansı, kırmızı kan hücre yapımında azalma ve iatrojenik kan kaybı ile ilişkili olduğunu iddia ederek, subaraknoid kanama sonrası hastalarda dolaşan kan volümünde bir azalma olduğunu göstermişlerdir.

Subaraknoid kanama sonrasında total kan volümünün azalmasında artmış sempatik aktivite de önemli bir faktör olabilir (136). Kan volümündeki bu azalmaya katkıda bulunan diğer mekanizmalar içerisinde, diüretik ve antifibrinolitik ajanların kullanılması, kusma nedeniyle oluşan hiponatremi, diare, BOS drenajı, sıvı kısıtlanması ve serebral tuz kaybetme sendromu sokulabilir (25, 35). Giannotta ve ark. (49), subaraknoid kanamalı 17 hastanın 12'sinde vazospazma bağlı nörolojik defisitleri, 3'ünde de hastaların klinik durumlarını hipertansif hipervolemi tedavisi ile düzeltmişlerdir. Yazarlar, iskemik semptomların başlangıcından sonra santral venöz basıncın 5 cm. H₂O'dan daha az olduğuna dikkat çekmişler 1 ya da 2 ünite tam kan infüzyonu ile CVP'yi yükseltip ilave kan ve kan ürünlerinin infüzyonuyla CVP'yi 8-10 cm H₂O düzeyinde devam ettirmişlerdir. 17 hastanın 10'unda hiper-

volemiyle sistolik kan basıncı 140-170 mmHg'ye çıkartılmış, 1. gün başlanan düşük molekül ağırlıklı dekstran (20mg/kg/gün), azaltılarak daha sonraki iki gün süresince verilmiştir. Dirençli nörolojik defisiti olan hastalarda, sistolik kan basıncı intravenöz fenilefrin veya dopamin kullanılarak 150 mmHg gibi üst düzeylere yükseltilmiştir. Printz ve ark. (114) da, intravasküler volüm ekspansiyonu uyguladıkları anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanaması olan 4 hastada, nörolojik durumda iyileşme gözlemişler, agresif tedaviye rağmen hastaların hiç birinde, kardiak veya pulmoner komplikasyonlar gelişmemiştir.

Kassel ve ark. (70), vazospazma bağlı progressif nörolojik gerilemesi olan 58 hastayı, intravasküler volüm ekspansiyonu ve arteriyel hipertansiyon oluşturarak tedavi etmişlerdir. Tedaviye vagal cevabı deprese etmek için atropin, antidiüretik olarak da vazopresin ilave edilmiştir. Hastaların %81'inde vazospazma bağlı nörolojik gerileme çözülmüş, düzelme %74 oranında kalıcı, % 7 oranında geçici olmuştur. CVP'i yaklaşık 10 mm Hg düzeyinde tutup pulmoner wedge basıncını 20 mmHg'a kadar arttırmışlar, üriner output'u saatte 200 ml'den daha az düzeylerde tutabilmek için vakaların %28'ine sıvı pitresin vermişlerdir. Sistolik arteriyel kan basıncının maksimum 240 mmHg'ye kadar yükseltebilmek için hastalara dopamin ve dobutamin verilmiştir. Kan basıncı kritik düzeylere kadar yükseltildiğinde düzelen nörolojik defisitler, kan basıncı azaltıldığında yeniden ortaya çıkmıştır. Bazı vakalarda hipertansiyon oluşturulmadan önce bile intravasküler volüm ekspansiyonuyla düzelmeler meydana gelmiştir. Karşılaşılan komplikasyonlar, hastaların %19'unda yeniden kanama, %17'sinde pulmoner ödem, %3'ünde dilüsyonel hiponatremi, %3'ünde kuagulapati, %3'ünde pnömotoraks ve %2'sinde miyokard infarktüsü şeklinde tesbit edilmiştir. Sistolik kan basıncını, nörolojik defisitler başarılı bir şekilde düzeltilene kadar yükseltmeyi tavsiye eden yazarlar, anevrizmanın kliplendiği hastalarda sistolik kan basıncını 240 mmHg'ya, anevrizmanın kliplenmediği vakalarda ise sistolik kan basıncını maksimal 160 mmHg'ye çıkartmışlar, nörolojik defisitlerin çözümlenmesini takiben, tedavi 2 veya 3 günlük bir periyod içerisinde sonlandırmışlardır .

d-Mannitol: Nöroşirürjide çok çeşitli kullanım alanı olan mannitolün özellikle kullanıldığı alanları, artmış intrakranial basıncı düşürme, intrakranial operasyonlar

sırasında beyin volümünü azaltma ve serebral iskemiyi tedavi etme şeklinde sıralamak mümkündür (100, 134, 141).

Muizelaar ve ark. (100), kranial pencere tekniği kullanarak yaptıkları çalışmalarında mannitolün kan viskozitesini azaltarak, serebral kan akımını artırma eğilimi yarattığını, ancak bu hiperemiye cevap olarak analog bir otopregülasyon mekanizmasıyla, serebral kan volümünü sabit tutabilmek için, serebral kan damarlarının vazokonstrüksiyon yaptığını ileri sürmüşlerdir. Bu bulguları destekleyen bir başka çalışma, Rosner ve ark.'a (117) aittir. Sistemik arteriyel kan basıncındaki artışın intrakranial basınçta bir azalmayla sonuçlanacağı fikrinden yola çıkan araştırmacılar, intrakranial basınçtaki bu azalmanın ortalama arteriyel basınçtaki artma, dolayısıyla serebral perfüzyon basıncındaki artmayla oluştuğunu, bu artışın da serebral vazokonstrüksiyon yaparak serebral kan volümünü azalttığını ileri sürmüşlerdir.

Jafar ve ark. (63), mannitolün serebral kan akımına olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında intravenöz infüzyon şeklinde verilen mannitolün bölgesel kan akımını artırırken, ortalama kan basıncı ve intrakranial basınçta bir değişiklik yapmadığını, aksine, bolus olarak verilen mannitolün, bölgesel kan akımını daha uzun bir süreyle artırdığını, bunun yanısıra, kardiyak out-put'ta belirgin bir artışa neden olurken, intrakranial basıncı da düşürdüğünü gözlemişlerdir.

Mannitolün verilmiş süresinin yanısıra, bazı özel durumlarda mannitolün neden olduğu hiperemi daha uzun süre devam edebilir. Eğer metabolik kontrol bozulmamış ise, serebral kan akım artışı çok kısa sürer ve vazokonstrüksiyon ile intrakranial basınç çok kısa sürede düşer. Ancak, travma ve subaraknoid kanamalarda olduğu gibi, otopregülasyonun bozulması nedeniyle, belirgin bir intrakranial basınç azalması olmaksızın, serebral kan akımındaki artma uzun süre devam edecektir (100).

Temel olarak, normal otopregülatuar ortamda, ortalama arteriyel basınçta bir değişiklik meydana geldiğinde, intrakranial basınçta tersine değişimler oluşur. Böyle bir ortamda, sistemik arteriyel kan basıncı arttıkça, otopregülasyon basıncı vazokonstrüksiyon oluşturarak serebral kan akımının hemen hemen aynı

düzeyle devâm etmesini temin eder. Oluşan bu vazokonstrüksiyon, serebral kan volümünü azaltarak, intrakranial basıncı düşürür. Tersine bir durumda ise, sistemik arteriyel basınçtaki bir düşme serebral perfüzyon basıncını azaltarak vazodilatasyonu stimüle eder. Vazodilatasyon ise intrakranial basıncı artıracaktır (117).

Serebral kan akımının kısmen de olsa, serebral dokuya iletilen oksijeni etkileyeceği göz önüne alınırsa, mannitol infüzyonundan sonra değişen viskozite ve kırmızı hücre deformasyonu gibi faktörler de vazokonstrüksiyonu stimüle edeceklerdir (117). Muizelaar ve ark.(100) tarafından yapılan araştırmada, mannitol infüzyonundan sonra pial damarlarda oluşan vazokonstrüksiyonun kandaki viskozite değişiklikleriyle paralel seyrettiği tesbit edilmiştir.

Mannitolün pial arterler üzerine etkisini araştıran Muizelaar ve ark.(100), mannitol verilmesinden sonra üriner yolla olan sıvı kayıplarını yerine koymadıklarından deney sonunda kan viskozitesini, deney başlangıcından daha yüksek olarak bulmuşlar, bunun tabii sonucu olarak da, pial arterlerde geç dönemlerde vazodilatasyon tesbit etmişlerdir. Rebound fenomeni mevcudiyetini iddia eden makaleler, ICP'nin nöroşirürjide rutin kullanımından önce yazılmıştı. Bu nedenle mannitol ile birlikte intrakranial basıncın düşürülmesi için hastalara sıvı kısıtlaması uygulanıyordu. Bu şekilde uygulanan bir protokol tabii ki, kan viskozitesinin artmasına, serebral vazodilatasyona, serebral kan volümünün artmasına ve sonuçta intrakranial basıncın yükselmesine yol açacaktır. Bu nedenle mannitol tedavisi süresince kan viskozite ölçümlerinin yanısıra, hematokrit düzeylerinin sık sık kontrol edilmesi tedaviye ve bazı defisitlerin düzeltilmesine yol gösterici olacaktır. Schievink ve ark.'nın (129) yaptıkları klinik çalışmada elde ettikleri bulgular, bu hipotezi destekler niteliktedir. Yazarlar, şuûr düzeyi ve kan viskozitesi arasında ters bir ilişki bulmuşlar, fokal nörolojik defisiti olan hastalarda kan viskozitesinin daha yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Aynı çalışmada, klinik durumla ilişkili olarak hematokrit düzeylerinde ters bir korelasyon gözlenmiş, fokal nörolojik defisitli hastalarda postoperatif plazma viskozitesi daha yüksek bulunmuştur.

MATERYALve METOD

Erciyes Üniversitesi Deneysel ve Klinik Araştırma Biriminde yapılan bu çalışmada ağırlıkları 15-25 kg arasında değişen her iki cinsten toplam 24 kırma cins köpek kullanıldı. Gruplar için köpek seçimi rastgele yapıldı.

Cerrahi Teknik: İşlem öncesi hayvanlar 6mg/kg dozunda IM ketamin hidroklorid ile sedatize edildiler. Tartım sonrası 15 mg/kg IV sodyum tiopental indüksiyonu yapılan hayvanlar entübe edilip kontrollü ventilasyonun sürdürülmesi için hayvan respiratörüne bağlandılar. Deney sırasında ve sonrasında ilaç ve sıvıların etkin olarak verilebilmesi için sefalik ven kanüle edildi. 0.1 mg/kg pankronyum bromid ile paralizinin, 1 µgr/kg IV fentanil ile analjezinin sağlanmasını takiben rektal termometre kullanılarak hayvanın vücut ısısının ortalama 37°C düzeyinde kalmasına çalışıldı.

Kasık bölgesindeki tüyler traş edildikten sonra, cerrahi saha zefiran, iyod ve alkolle temizlendi ve steril örtülerle izole edildi. Femoral arter, retrograd femoro-serebral anjiyografi için kateterize edilip, 5 nolu sigmoid tip polietilen kateter, floroskobik kontrol altında C₄ hizasına kadar sol vertebral artere ilerletildi. 3 ml'lik ürografin enjeksiyonu ile anteroposterior planda vertebrobasiller anjiyogram gerçekleştirildi. İşlem bitimini takiben, kateter çıkartılıp, kanama kontrolü yapıldıktan sonra cerrahi saha tabakalar halinde kapatıldı. Daha sonra hayvanın

ense kısmı traş edilip, zefiran, iyod ve alkolle temizlendi. Steril örtülerle izolasyon yapıldıktan sonra yine floroskopik kontrol altında 19 no'lu spinal iğne ile orta hat-tan C₁₋₂ vertebraları arasından sisterna magnaya girildi. BOS geldiği görüldükten sonra hayvanın periferik veninden alınan yaklaşık 8 ml'lik otolog heparinize edilmemiş kan, 2 dk süren yavaş bir enjeksiyonla sisterna magna içerisine verile-rek deneysel SAK gerçekleştirildi. Bazal sisternlerde kanın homojen yayılımını te-min etmek için floroskopi masası 30⁰ trendelenburg pozisyonuna getirilerek bu pozisyonda 15 dk kadar tutuldu. 0.07 mg/kg prostigmin ve 0.02 mg/kg atropin İV enjeksiyonu ile deküarize edilen hayvanlar kafeslerine alınarak uyanmalarına izin verildi ve ait oldukları gruplara göre tedavi protokolleri tatbik edilmeye başlandı. Deney öncesi ve deney sırasında çalışılan kan gazı değerlerinde PCO₂'nin 40mm Hg civarında tutulmasına özen gösterildi. Tüm hayvanlara proflaksi amacıyla deney öncesinden başlanarak işlem sonrası 1 ve 2. günlerde devam edilen 100 mgr/kg seftriakson İM uygulandı.

SAK'ın 8. günü yeniden genel anestezi verilen hayvanlara aynı tekniklerle SAK sonrası anjiogram yapıldı ve hayvanlar uyandırılmadan 30 mg/kg gibi aşırı bir İV sodyum tiopental dozuyla sakrifiye edildi.

Burun üzerinden orta servikal bölgeye kadar cilt insizyonu yapıldıktan sonra skalp ve temporal adaleler temporal kaideye kadar sıyrıldı. Pariyetal bölgeye açılan burr-hole genişletilerek kraniektomi yapıldı. Mikrocerrahi teknik ile basiller arter ve bazal sisternlerdeki kan pıhtıları korunarak kaidedeki vasküler ve nöral yapılar disseke edildi. C₃ düzeyinden medulla spinalis kesilip beyin, beyincik ve beyin sapı komple çıkartılıp fotoğrafları çekildi.

Tedavi Grupları:

Kontrol grubu:Kontrol olarak kabul edilen 3 hayvana, 3 gün süreyle oral alımının yanısıra 1500 cc/m² 1/3 serum fizyolojik verildi.

Nimodipin grupları:Nimodipin grubundan 3 hayvana SAK'ın 1. saatinden itibaren 2 µgr/kg/dk dozunda olmak üzere 24 saat süreyle beş gün; 3 hayvana SAK'ın 12. saatinden itibaren yine 2 µgr/kg/dk dozunda olmak üzere 24 saat süreyle beş gün; diğer 3 hayvana da SAK'ın 24. saatinde başlamak üzere aynı süre ve dozda

nimodipin tedavisi verildi. 200 cc serum fizyolojik içerisinde çözünmüş hale getirilen nimodipin, kendi özel setinde ışıktan korunarak hayvanlara tatbik edildi.

Mannitol, Düşük Molekül Ağırlıklı Dekstran ve Mannitol+Düşük Molekül Ağırlıklı Dekstran Grupları: Mannitol grubuna alınan 3 köpeğe 1gr/kg/gün dozunda 5 gün süreyle %20'lik mannitol solusyonundan 8 saat arayla 10 dakikalık infüzyonlar yapıldı. Düşük molekül ağırlıklı dekstran (DMAD) ise ortalama 150 cc olarak yine 5 gün süresince sekiz saatte gidecek şekilde bir başka üç köpeklik gruba verildi. DMAD+mannitol grubuna alınan köpeklere DMAD ve mannitol aynı dozlarda ancak kombine edilerek verildi.

Rekombine Doku Plazminojen Aktivatör Grubu: rtPA grubundaki köpeklerde ise, SAK'nın 1. gününde 6 mg/kg dozunda İM olarak yapılan ketamin ile yeterli sedasyon sağlandıktan sonra sisterna magna steril şartlarda yeniden ponksiyone edilerek 1 ml serum fizyolojik içerisinde eritilmiş olan 25 µgr rtPA 30 dk'lık bir süre içinde intratekal olarak verildi. İlaç tatbikinden sonra hayvanlar 15 dakika trendelenburg pozisyonunda tutularak ilacın bazal sistemler içerisinde homojen olarak dağıtılmasına çalışıldı.

Nörolojik durum, fizyolojik ve radyolojik Ölçümler: Deney grubundaki tüm hayvanlar, oral alımları, uyarılara cevapları ve lateralize motor defisitleri yönünden SAK'ın 1., 3., ve 5. günlerinde değerlendirildi. SAK öncesi, SAK sonrası 1., 2., 3. ve 5. günlerde hematokrit düzeyleri için kan örnekleri alındı.

SAK öncesi ve SAK sonrası anjiogramlarda basiller arterlerin çapları, kalibreli optik mikrometre ile 4 kez büyütülüp tüm uzunluğu boyunca altı belirli noktadan ölçüldü.

İstatistiksel analiz: Tüm gruplarda 0. ve 8. günde elde edilen anjiografik damar çapı değişiklikleri, kan gazı, SAK öncesi ve SAK sonrası (1., 2., 3. ve 5. günler) hematokrit değerlerinin gruplar arası karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm sonuçlar ortalama±standart deviasyon ($ort\pm std.sp$) şeklinde sunuldu.

BULGULAR

8 tedavi grubuna ayrılan köpekler arasında belirgin bir davranış değişikliği gözlenmedi. Ancak tüm gruplardaki hayvanlar, SAK sonrası 1-3. günler arasında deney öncesine göre letarjik görünüyorlardı. Subaraknoid kanamadan sonraki ilk 24 saat içinde oral verilmeyen hayvanların daha sonraki günlerde oral alımları yeterli idi.

Hematokrit ölçümleri: DMAD, mannitol ve DMAD+mannitol gruplarında SAK sonrası 1., 2., 3. ve 5. gün ölçülen hematokrit düzeyleri sırasıyla ortalama %36.33, %37.17 ve %35.50 idi. Bu değerler söz konusu grupların SAK öncesi değerleri ve diğer gruplardan elde edilen SAK sonrası değerlerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlam ifade ediyordu ($p<0.05$). Hematokrit düzeyinde bu üç grupta sırasıyla ortalama %12.81, %12.18 ve %16.80 gibi anlamlı bir azalma tesbit edildi. (Tablo I - II, şekil 1).

Baziller arter anjiyografisi: Anestezi ve kontrollü ventilasyon sırasında, damarın anjiyografik çapı üzerine muhtemel bir etkisi nedeniyle, kan gazı parametrelerindeki anlamlı değişikliklerden tablo III ve IV 'de de sunulduğu gibi kaçınıldı.

Tüm grupların ortalama SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyografik baziller arter çapları ile anjiyografik vazospazm miktarları tablo V, VI, VII ve VIII'de özetlenmiş, elde edilen veriler şekil 2 ve 3' de sunulmuştur.

Kontrol grubunda SAK öncesi anjiyogramdaki ortalama çap 52.1 birim idi. SAK sonrası anjiyogramda bu ortalama 24 birim olarak bulundu. Bu grupta %53.93 olarak tesbit edilen anjiyografik daralma istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo VIII, resim 1 ve 2)

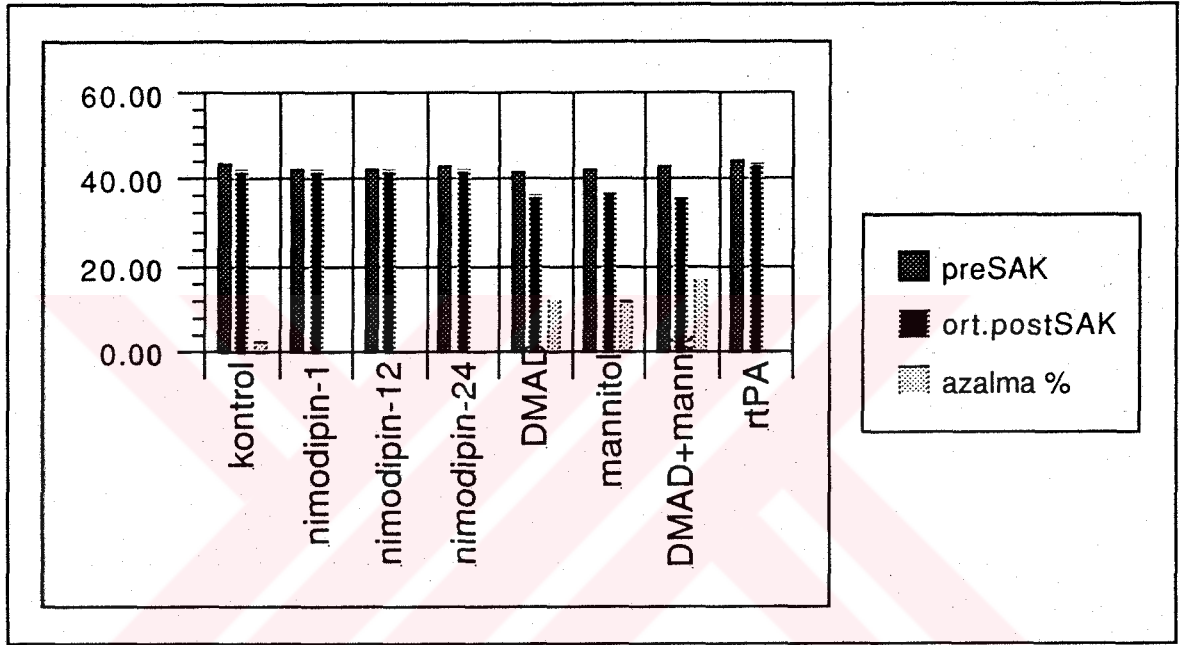
Nimodipin 1 saat grubunda %61.50 olarak bulunan vazospazm, kontrol grubuna kıyasla biraz daha şiddetli idi ancak aradaki fark istatistik değer taşıyamıyordu (Tablo VIII, resim 3 ve 4). Bu grup nimodipin 12 ve 24 saat ile rtPA grubu ile karşılaştırıldığında tesbit edilen anjiyografik daralma anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$)

Nimodipin 12 saat ve 24 saat grubunda SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyografide ölçülen damar çapları arasında farklar, kontrol, nimodipin 1 saat, DMAD, mannitol ve DMAD+mannitol gruplarına kıyasla anlamlı derecede azalmıştı (Resim 5,6,7 ve 8). rtPA grubuyla yapılan kıyaslama rtPA grubu lehine anlamlı bulundu (Resim 9 ve 10). Bu iki grup kendi arasında kıyaslandığında istatistiksel bir farklılık bulunamadı.

rtPA grubunda her iki anjiyogramda ölçülen damar çapları hemen hemen birbirinin aynısı idi (Tablo V, VI, VII, VII, resim 9, 10). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (SAK öncesi 48.8 birim, SAK sonrası 48.1 birim) ($p>0.05$). Bu grup diğer gruplarla kıyaslandığında istatistik değerlendirmelerin hepsi anlamlı olarak bulundu ($p<0.05$).

DMAD, mannitol ve DMAD+mannitol gruplarının anjiyografik ölçümleri kontrol grubu da dahil tüm gruplarla istatistiksel olarak farklılık gösterdi (Resim

11,12, 13 ve 14). Bu üç grupta en belirgin anjiografik vazospazm ölçümleri elde edildi (Sırasıyla %64.83, %52.82 ve%72.28). Bu üç grup arasında yapılan kıyaslamada DMAD+mannitol grubunda daha fazla vazospazm eğilimi görülüyorsa da gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p<0.05$).



Şekil 1: Gruplara göre SAK öncesi, ortalama SAK sonrası hematokrit değerleri ve azalma yüzdesi

Tablo I :Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası ölçülen hematokrit değerleri (ort±st.sp)

Gruplar	SAK öncesi	SAK sonrası			
		1.gün	2.gün	3.gün	5.gün
Kontrol	43.33±0.58	42.33±2.31	42.33±1.53	42.00±2.00	41.67±1.15
Nimodipin-1 st	42.33±1.15	41.33±0.58	41.67±1.15	42.33±0.58	42.33±1.53
Nimodipin-12 st	42.00±1.00	41.33±1.15	41.00±1.00	43.33±1.15	42.33±1.53
Nimodipin-24 st	42.67±2.08	42.00±1.73	43.00±1.00	42.00±1.73	42.67±1.53
Mannitol	42.33±1.15	37.33±1.53	36.33±1.15	36.00±1.73	39.00±1.00
DMAD	41.67±1.53	37.67±0.58	37.00±1.00	36.33±2.08	34.33±1.53
DMAD+Mannitol	42.67±1.53	36.67±0.58	36.33±1.53	34.67±1.53	34.33±0.58
rtPA	44.00±1.00	43.00±1.73	44.00±2.65	44.00±1.00	43.67±0.58

Tablo II: Gruplara göre SAK öncesi, SAK sonrası ortalama hematokrit değerleri, azalma miktarı ve azalma yüzdesi (OAM+SD=Ortalama Azalma Miktar+Standart Sapma)

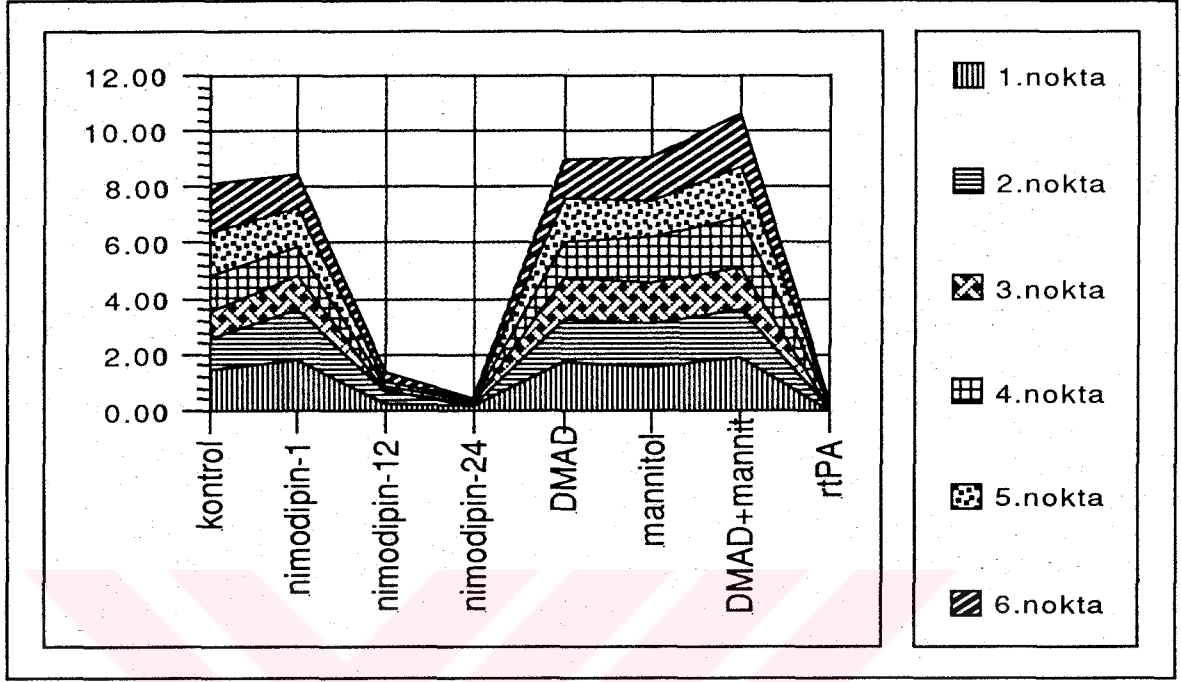
Gruplar	SAK öncesi	SAK sonrası	OAM+SD	%	p
Kontrol	43.33±0.58	42.08±0.32	1.25±0.26	2.88	>0.05
Nimodipin-1 st	42.33±1.15	41.97±0.50	0.41±0.65	0.96	>0.05
Nimodipin-12 st	42.00±1.00	42.00±1.05	0.00±0.05	0.00	>0.05
Nimodipin-24 st	42.67±2.08	42.42±0.50	0.25±1.58	0.58	>0.05
Mannitol	42.33±1.15	37.17±1.35	5.16±0.20	12.18	<0.05
DMAD	41.67±1.53	36.33±1.44	5.34±0.09	12.81	<0.05
DMAD+mannitol	42.67±1.53	35.50±1.17	7.17±0.36	16.80	<0.05
rtPA	44.00±1.00	43.67±0.47	0.33±0.53	0.75	>0.05

Tablo III: SAK öncesi anjiogram sırasındaki kan gazı değerleri

Gruplar	PH	PCO ₂	PO ₂
Kontrol	7.43±0.04	40.40±1.57	89.33±0.60
Nimodipin-1 st	7.39±0.03	37.87±1.91	90.53±1.40
Nimodipin-12 st	7.40±0.01	42.10±0.78	89.13±2.25
Nimodipin-24 st	7.42±0.01	40.87±1.80	87.27±1.72
DMAD	7.40±0.02	39.27±1.85	83.90±1.21
Mannitol	7.39±0.01	38.37±3.05	88.43±2.07
DMAD+Mannitol	7.29±0.03	33.80±2.91	78.60±2.98
rtPA	7.32±0.01	40.53±0.32	95.67±0.55

Tablo IV: SAK sonrası anjiogram sırasındaki kan gazı değerleri

Gruplar	PH	PCO ₂	PO ₂
Kontrol	7.42±0.03	40.20±2.07	89.17±1.12
Nimodipin-1 st	7.41±0.02	39.27±0.21	85.83±0.65
Nimodipin-12 st	7.44±0.02	42.40±2.25	87.47±1.52
Nimodipin-24 st	7.43±0.02	39.30±1.45	88.17±0.23
DMAD	7.40±0.03	41.23±0.85	88.07±1.53
Mannitol	7.41±0.04	38.07±1.46	86.80±3.12
DMAD+Mannitol	7.40±0.01	35.90±1.92	89.70±0.36
rtPA	7.41±0.03	38.67±0.46	89.87±0.84

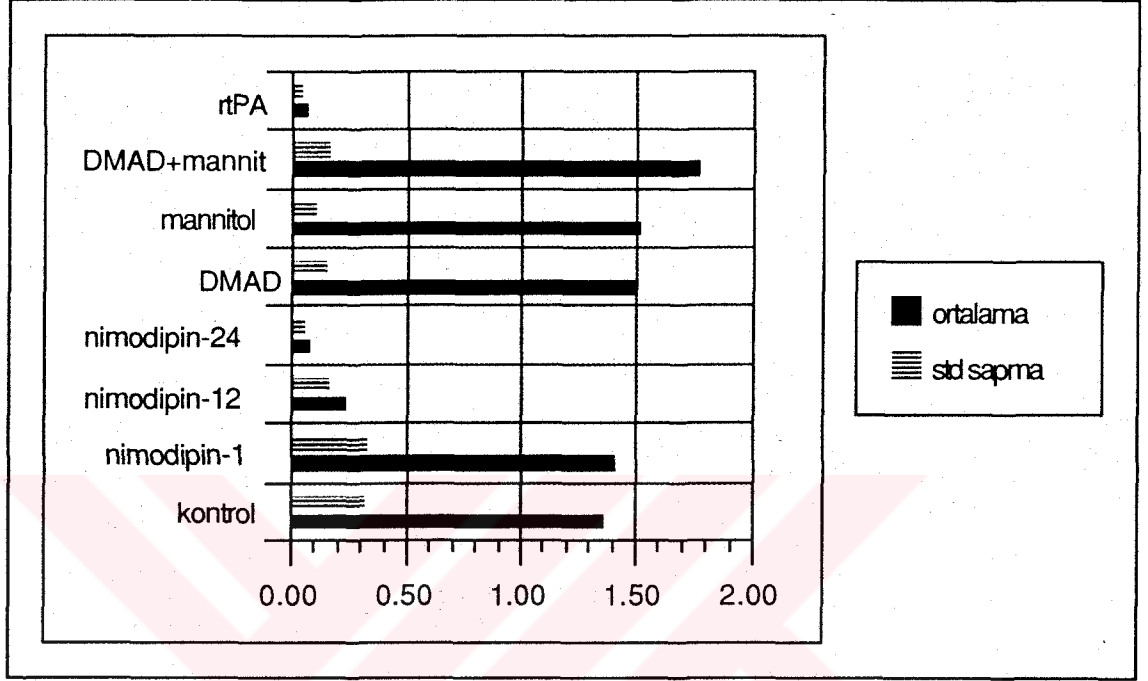


Şekil 2 : SAK öncesi ve SAK sonrası yapılan anjiyografilerde ölçüm noktaları arasındaki farkların gruplara göre grafiği (nimodipin 12 ve 24 saat ile rtPA grubundaki anjiyografik ölçüm noktaları arasındaki farkların küçük olması dikkat çekici idi)

Morfolojik görünüm: rtPA grubu hariç tüm gruplarda, hayvanlar sakrifiye edildiklerinde bazal sistemlerde belirgin bir kan birikimi dikkat çekiyordu. rtPA grubunda ise, bazal sistemler tamamen normal görünümdeydi (Resim 15).

Tablo V: Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyografilerde ölçüm noktaları arasındaki ortalama farklar

gruplar	1.nokta	2.nokta	3.nokta	4.nokta	5.nokta	6.nokta
kontrol	1.50±0.50	1.06±0.81	1.00±0.36	1.26±1.16	1.53±0.50	1.80±0.44
nimodipin 1 st	1.83±1.04	1.76±1.12	1.20±1.13	1.06±0.83	1.36±0.51	1.23±0.46
nimodipin12st	0.30±0.17	0.43±0.25	0.00±0.00	0.10±0.17	0.20±0.20	0.33±0.23
nimodipin24st	0.13±0.12	0.06±0.12	0.03±0.06	0.13±0.12	0.06±0.12	0.03±0.06
DMAD	1.70±0.26	1.56±0.21	1.46±0.06	1.30±0.17	1.56±0.40	1.43±0.40
mannitol	1.53±0.31	1.56±0.21	1.46±0.46	1.63±0.61	1.33±0.29	1.53±0.50
DMAD+mannit	1.86±0.81	1.80±0.72	1.46±0.99	1.80±0.40	1.83±1.04	1.83±0.61
rtPA	0.00±0.00	0.06±0.12	0.06±0.12	0.13±0.06	0.06±0.06	0.03±0.10



Şekil 3 : SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyografilerde ölçüm noktaları arasındaki fark ortalamalarının gruplara göre grafiği

Tablo VI: Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyogramlardaki toplam ölçüm birimleri ve oluşan vazospazm yüzdesi (değerler birim olarak alınmıştır)

Gruplar	SAK öncesi	SAK sonrası	Fark	%	P
Kontrol	52.1	24.0	28.1	53.93	<0.05
Nimodipin-1 st	41.3	15.9	25.4	61.50	<0.05
Nimodipin-12 st	40.8	36.7	4.1	10.04	>0.05
Nimodipin-24 st	50.4	49.0	1.4	2.77	>0.05
DMAD	41.8	14.7	27.1	64.83	<0.05
Mannitol	49.6	23.4	26.2	52.82	<0.05
DMAD+mannitol	43.3	12.0	31.3	72.28	<0.05
rtPA	48.8	48.1	0.7	1.43	>0.05

Tablo VII: SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyografilerde deney gruplarındaki hayvanlarda ölçüm noktaları değerleri ve SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyografik ölçüm noktaları arasındaki farklar (ÖN: Ölçüm Noktası)

gruplar	ÖN	1.hayvan	2.hayvan	3.hayvan
kontrol	1.nokta	4.0-3.0=1.0	4.0-2.0=2.0	4.0-2.5=1.5
	2.nokta	3.0-2.5=0.5	4.0-2.0=2.0	3.8-3.1=0.7
	3.nokta	2.5-1.8=0.7	3.0-1.6=1.4	3.0-2.1=0.9
	4.nokta	2.0-1.8=0.2	2.5-0.0=2.5	3.2-2.1=1.1
	5.nokta	2.0-0.0=2.0	2.5-0.9=1.6	2.3-1.3=1.0
	6.nokta	1.5-0.0=1.5	2.5-0.9=1.6	2.3-0.0=2.3
nimodipin 1 st	1.nokta	3.0-0.0=3.0	3.5-2.0=1.5	3.0-2.0=1.0
	2.nokta	3.0-0.0=3.0	3.5-2.0=1.5	2.8-2.0=0.8
	3.nokta	2.5-0.0=2.5	2.0-1.5=0.5	2.4-1.8=0.6
	4.nokta	2.0-0.0=2.0	1.5-1.1=0.4	2.0-1.2=0.8
	5.nokta	1.8-0.0=1.8	2.0-0.5=1.5	1.8-1.0=0.8
	6.nokta	1.5-0.0=1.5	1.5-0.0=1.5	1.5-0.8=0.7
nimodipin 12 st	1.nokta	3.5-3.0=0.5	4.0-3.8=0.2	3.8-3.6=0.2
	2.nokta	3.2-2.5=0.7	3.8-3.6=0.2	3.5-3.1=0.4
	3.nokta	2.2-2.2=0.0	2.0-2.0=0.0	2.0-2.0=0.0
	4.nokta	2.0-2.0=0.0	1.3-1.0=0.3	1.5-1.5=0.0
	5.nokta	2.0-1.6=0.4	1.0-0.8=0.2	1.0-1.0=0.0
	6.nokta	2.0-1.4=0.6	1.0-0.8=0.2	1.0-0.8=0.2
nimodipin 24 st	1.nokta	4.0-3.8=0.2	3.8-3.6=0.2	4.0-4.0=0.0
	2.nokta	4.0-3.8=0.2	3.6-3.6=0.0	4.0-4.0=0.0
	3.nokta	2.2-2.2=0.0	2.5-2.5=0.0	3.1-3.0=0.1
	4.nokta	2.2-2.0=0.2	3.0-2.8=0.2	3.0-3.0=0.0
	5.nokta	2.0-1.8=0.2	1.5-1.5=0.0	2.0-2.0=0.0
	6.nokta	2.0-2.0=0.0	1.5-1.4=0.1	2.0-2.0=0.0
DMAD	1.nokta	3.8-2.2=1.6	3.2-1.2=2.0	3.5-2.0=1.5
	2.nokta	3.6-2.2=1.4	2.8-1.0=1.8	3.5-2.0=1.5
	3.nokta	2.4-1.0=1.4	2.0-0.5=1.5	2.5-1.0=1.5
	4.nokta	2.4-1.0=1.4	1.1-0.0=1.1	2.0-0.6=1.4
	5.nokta	2.0-0.0=2.0	1.2-0.0=1.2	1.5-0.0=1.5
	6.nokta	1.8-0.0=1.8	1.0-0.0=1.0	1.5-0.0=1.5
mannitol	1.nokta	4.1-2.5=1.6	3.8-2.6=1.2	3.8-2.0=1.8
	2.nokta	4.0-2.5=1.5	3.8-2.4=1.4	3.8-2.0=1.8
	3.nokta	3.2-2.0=1.2	3.0-1.0=2.0	2.2-1.0=1.2
	4.nokta	3.2-2.1=1.1	3.1-0.8=2.3	2.0-0.5=1.5
	5.nokta	2.0-1.0=1.0	1.5-0.0=1.5	1.5-0.0=1.5
	6.nokta	2.0-1.0=2.0	1.6-0.0=1.6	1.0-0.0=1.0
DMAD + mannitol	1.nokta	4.0-1.2=2.8	2.3-1.0=1.3	3.0-1.5=1.5
	2.nokta	3.6-1.2=2.4	2.0-1.0=1.0	3.0-1.0=2.0
	3.nokta	3.6-1.0=2.6	1.8-1.0=0.8	2.0-1.0=1.0
	4.nokta	3.2-1.0=2.2	1.8-0.0=1.8	2.5-1.1=1.4
	5.nokta	3.0-0.0=3.0	1.0-0.0=1.0	1.5-0.0=1.5
	6.nokta	2.2-0.0=2.2	1.0-0.0=1.0	1.8-0.0=1.8
riPA	1.nokta	4.0-4.0=0.0	3.0-3.0=0.0	4.0-4.0=0.0
	2.nokta	3.8-3.8=0.0	3.0-3.0=0.0	4.0-3.8=0.2
	3.nokta	2.2-2.2=0.0	2.0-2.0=0.0	3.0-3.2=-0.2
	4.nokta	3.0-2.8=0.2	2.5-2.4=0.1	2.5-2.4=0.1
	5.nokta	2.0-1.8=0.2	1.5-1.6=-0.1	2.5-2.4=0.1
	6.nokta	2.0-1.8=0.2	1.8-1.8=0.0	2.0-2.1=-0.1

Tablo VIII: Gruplara göre SAK öncesi ve SAK sonrası anjiyografide ölçüm noktaları arasındaki farklar

gruplar	hayvanlar	1.nokta	2.nokta	3.nokta	4.nokta	5.nokta	6.nokta
kontrol	1.hayvan	1.0	0.5	0.7	0.2	2.0	1.5
	2.hayvan	2.0	2.0	1.4	2.5	1.6	1.6
	3.hayvan	1.5	0.7	0.9	1.1	1.0	2.3
	ortalama	1.500	1.066	1.000	1.266	1.533	1.800
nimodipin 1 saat	1.hayvan	3.0	3.0	2.5	2.0	1.8	1.5
	2.hayvan	1.5	1.5	0.5	0.4	1.5	1.5
	3.hayvan	1.0	0.8	0.6	0.8	0.8	0.7
	ortalama	1.833	1.766	1.200	1.066	1.366	1.233
nimodipin 12 saat	1.hayvan	0.5	0.7	0.0	0.0	0.4	0.6
	2.hayvan	0.2	0.2	0.0	0.3	0.2	0.2
	3.hayvan	0.2	0.4	0.0	0.0	0.0	0.2
	ortalama	0.300	0.433	0.000	0.100	0.200	0.333
nimodipin 24 saat	1.hayvan	0.2	0.2	0.0	0.2	0.2	0.0
	2.hayvan	0.2	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1
	3.hayvan	0.0	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
	ortalama	0.133	0.066	0.033	0.133	0.066	0.033
DMAD	1.hayvan	1.6	1.4	1.4	1.4	2.0	1.8
	2.hayvan	2.0	1.8	1.5	1.1	1.2	1.0
	3.hayvan	1.5	1.5	1.5	1.4	1.5	1.5
	ortalama	1.700	1.566	1.466	1.300	1.566	1.433
mannitol	1.hayvan	1.6	1.5	1.2	1.1	1.0	2.0
	2.hayvan	1.2	1.4	2.0	2.3	1.5	1.6
	3.hayvan	1.8	1.8	1.2	1.5	1.5	1.0
	ortalama	1.533	1.566	1.466	1.633	1.333	1.533
DMAD + mannitol	1.hayvan	2.8	2.4	2.6	2.2	3.0	2.2
	2.hayvan	1.3	1.0	0.8	1.8	1.0	1.0
	3.hayvan	1.5	2.0	1.0	1.4	1.5	1.8
	ortalama	1.866	1.800	1.466	1.800	1.833	1.666
rtPA	1.hayvan	0.0	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2
	2.hayvan	0.0	0.0	0.0	0.1	+0.1	0.0
	3.hayvan	0.0	0.2	+0.2	0.1	0.1	+0.1
	ortalama	0.000	0.066	+0.066	0.133	0.066	0.033



Resim 1 : Kontrol grubunun SAK öncesi anjiyografisi



Resim 2: Kontrol grubunun SAK sonrası anjiyografisi



Resim 3: Nimodipin 1 saat grubunun SAK öncesi anjiyografisi



Resim 4: Nimodipin 1 saat grubunun SAK sonrası anjiyografisi



Resim 5: Nimodipin 12 saat grubunun SAK öncesi anjiyografisi



Resim 6: Nimodipin 12 saat grubunun SAK sonrası anjiyografisi



Resim 7: Nimodipin 24 saat grubunun SAK öncesi anjiyografisi



Resim 8: Nimodipin 24 saat grubunun SAK sonrası anjiyografisi



Resim 9: rtPA grubunun SAK öncesi anjiyografisi



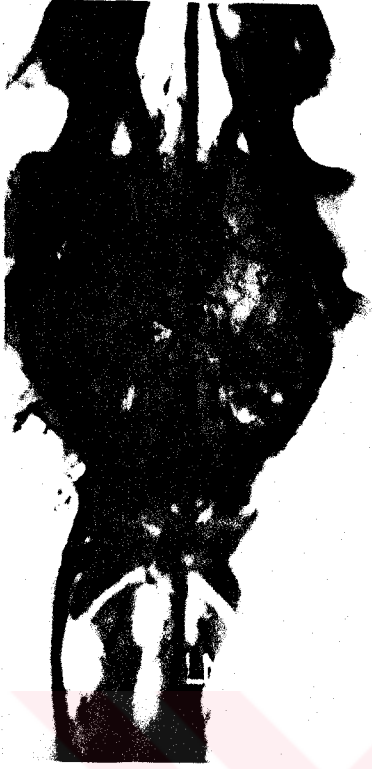
Resim 10: rtPA grubunun SAK sonrası anjiyografisi



Resim 11: Düşük molekül ağırlıklı dekstran grubunun SAK öncesi anjiyografisi



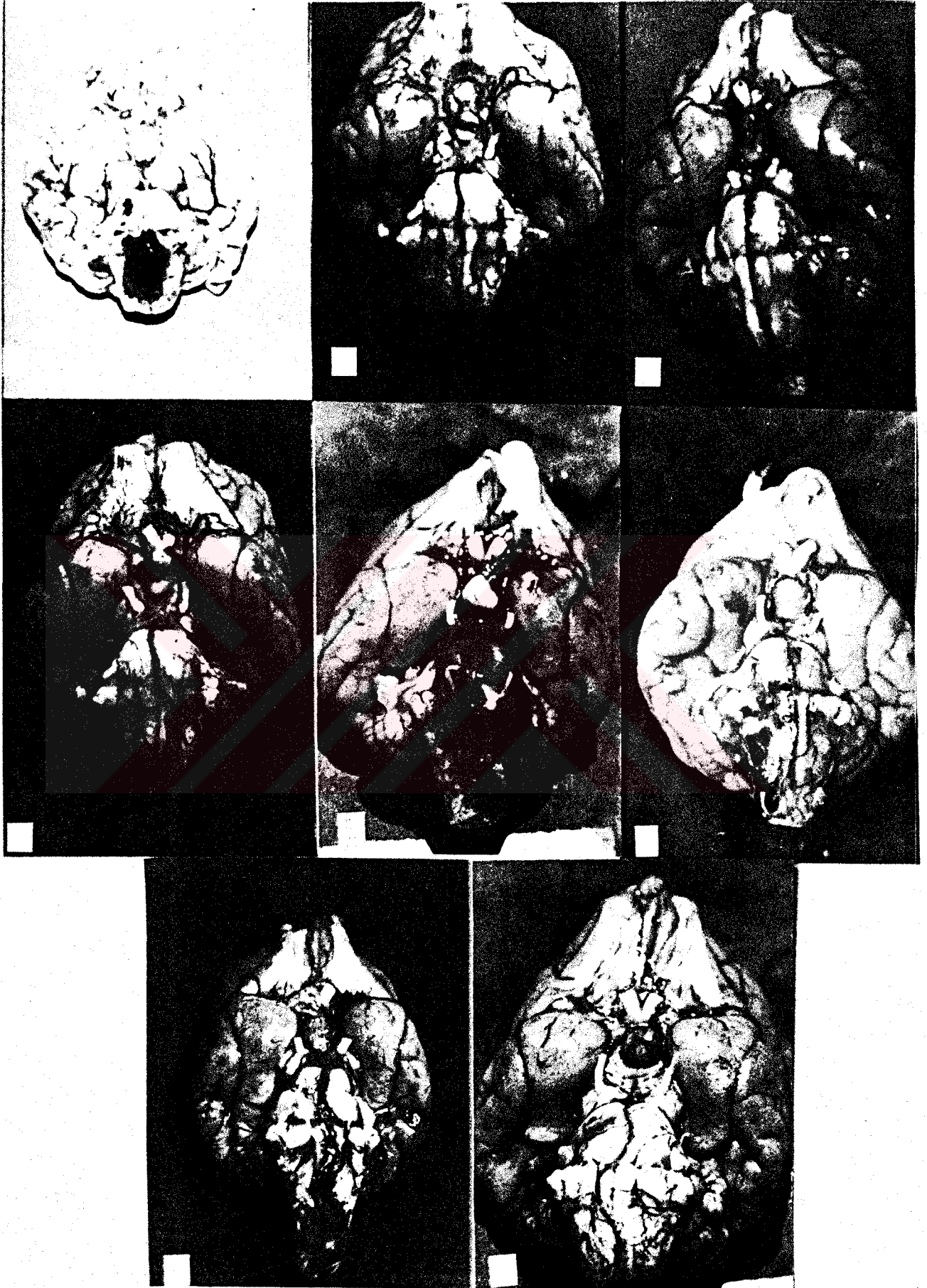
Resim 12: Düşük molekül ağırlıklı dekstran grubunun SAK sonrası anjiyografisi



Resim 13: Düşük molekül ağırlıklı dekstran+mannitol grubunun SAK öncesi anjiyografisi



Resim 14: Düşük molekül ağırlıklı dekstran+mannitol grubunun SAK sonrası anjiyografisi



Resim 15: Tüm deney gruplarının sakrifiye edildikten sonra çıkartılan beyin ve beyincikleri (A: kontrol grubu, B: nimodipin 1 saat grubu, C: nimodipin 12 saat grubu, D: nimodipin 24 saat grubu, E: mannitol grubu, F: DMAD grubu, G: mannitol+DMAD grubu, H: rPA grubu)

TARTIŞMA

Subaraknoid kanamanın en önemli nedenlerinden biri olan sakküler anevrizma, aniden rüptüre olduğunda, normalde 0-10 mm Hg basıncının hüküm sürdüğü subaraknoid aralık, yaklaşık 100 mm Hg basıncı ile sıkıştırılır (163). İnsan fizyolojisinden bildiğimiz kadarıyla intrakranial basınçtaki kısa süreli bu tür yükselmeler, serebral perfüzyon basıncını belirli sınırlar içerisinde sabit tutan serebral otopregülasyon mekanizmasının devreye girmesiyle serebral dolaşıma zarar vermezler. İlk kanamadaki bu derece anlamlı bir basınç değişikliği vakaların çoğunda tolere edilebildiğine göre, kanamayı niçin geç nörolojik disfonksiyonlarla karakterize klinik tablo izlemektedir?

Etiyolojisi ne olursa olsun subaraknoid kanama oluştuğunda en azından üç önemli patofizyolojik mekanizma harekete geçer (163).

- 1-Serebral perfüzyon basıncında azalma
- 2-Yaygın kortikal mikrosirkülasyon değişiklikleri
- 3-Serebral arteriyel ve arterioller daralma

Bu faktörlerin akut dönemdeki serebral iskemi oluşumundan sorumlu olması mümkün ise de, olaya tedavi perspektifinden bakıldığında, ilk kanamadan sonraki 4. günde belirginleşen ve 7. gün civarında en üst düzeyine ulaşan anjiyografik ve klinik vazospazmın patogenezi, patofizyolojisi ve tedavisi yoğun araştırmalara rağmen, hala tartışmalı olmaya devam etmektedir.

Geç serebral vazospazm veya semptomatik vazospazm gibi sinonimleri olan geç serebral iskemi, subaraknoid kanama ve daha az sıklıkla da kafa travması, hipotalamopitüiter bölge cerrahisi ve diğer subaraknoid kanama nedenlerinden sonra oluşan radyolojik ve klinik bir fenomeni tanımlar (136). Genellikle hastalarda nörolojik defisitlerle uyumlu anjiyografik vazospazm bulunmasına karşın, şiddetli anjiyografik vazospazmı demonstre edilen hastaların nörolojik durumlarının iyi olabilmesi, bunun aksine, anjiyografide vazospazm görülmeyen bazı vakaların şiddetli bir klinik vazospazm sergilemeleri, anjiyografik ve klinik vazospazmın farklı iki antite olarak mütalaa edilmeleri zorunluluğunu getirmiştir (73,93,163). Geç serebral iskemik disfonksiyonla karakterize klinik sendromu "vazospazm" olarak isimlendirmekten kaçınmak, klinisyenleri nörolojik gerilemenin diğer nedenlerini araştırmaya teşvik edici olacaktır.

Tartışılan konunun gözle görülür en önemli nedeni subaraknoid aralıkta bulunan kandır (35,77,97,132,136,163). Kistler ve ark. (77), yaptıkları klinik ve radyolojik çalışmalarında, CT görüntülerini temel alarak, hastalarda geç serebral iskemik disfonksiyon gelişip gelişmeyeceğini yüksek bir doğruluk yüzdesiyle tahmin etmişlerdir. 187 vakalılık bir başka çalışmada ise, subaraknoid aralıkta bulunan kan miktarı ile geç serebral iskemik disfonksiyon insidansı ve şiddeti arasında korelasyon tesbit edilmiştir (136). Zabramski (168), tekrarlanan subaraknoid kanama ve kan volümünün geç serebral vazospazma olan etkilerini araştırdığı köpek modeli çalışmasında, subaraknoid mesafede bulunan kan volümü ve subaraknoid kanama sayısı ile geç serebral vazospazm arasında belirgin bir korelasyon bulmuştur.

Rekombine Doku Plazminojen Aktivatörü

Vazospazmın meydana gelmesinde ve geç serebral iskemik disfonksiyon oluşumunda kan komponentlerinin sorumlu olmasının yanısıra, kan miktarının da önemli olduğunun gösterilmesi (2,36,37,132,135,168), geç serebral iskemiyi önlemek için bazal sistemlerdeki yoğun kanı boşaltmaya yönelik girişimleri gündeme getirmiştir. 1958 gibi erken dönemde ortaya atılan ve 1970 sonlarına

doğru oldukça fazla ilgi gören, erken cerrahi ile subaraknoid sisternlerin agresif intraoperatif irrigasyonu (99,123,124,132), hasara uğramış beyne yapılan retraksiyonla ilgili serebral hemoraji ve şiddetli beyin şişmesi, standart pterional yaklaşımla sisternlerin tamamının temizlenememesi, bu nedenle bazı vakalarda multipl kraniotomilere gerek duyulmasının (136) yanısıra, bazı vakalarda etkili olmaması (61) klinisyenleri daha basit, daha emniyetli ve mekanik olmayan bir metodla subaraknoid pıhtıların temizlenmesi cihetine yöneltmiştir (36,37,132).

Subaraknoid kanamada fibrinolitik maddelerin uygulanmasının arkasındaki gerçek, subaraknoid aralıktaki kan pıhtılarının prematüre lizisini gerçekleştirmek suretiyle, lizis sonucu ortaya çıkan spazmojenik metabolitlerin BOS dolaşımı yardımıyla temizlenmesini kolaylaştırmaktır (2,36,37,132).

Fibrinolitik sistem, aktive olduğu zaman fibrin yıkımına veya fibrinolizise neden olan ve daha sonra kan pıhtısını eriten bir enzim topluluğudur. Aktif fibrinolitik enzim, plazminojen proenziminin aktif ürünü olan plazmindir. Normal bir kan komponenti olarak plazmada 10-20 ng/100ml konsantrasyonda bulunan plazminojen, koagulasyon süresince fibrin polimerlerine arginin-valin bağı ile bağlanır. Bu bağın enzimatik yolla kırılması sonucu aktive olduğunda, pıhtı lizisi için gerçek cevap meydana gelir. En önemli endojen plazminojen aktivatörü, doku plazminojen aktivatörü (tissue Plasminogen Activator-tPA)dr. Vasküler endotelyum tarafından sentezlenen tPA, damar zedelenmesi veya damar tıkanmasıyla dolaşıma salınır. Plazminojen gibi fibrine karşı olan aşırı affinitesi nedeniyle, fibrin polimerlerine hızla bağlanır. Daha sonra hidrolizi başlatarak, fibrine bağlı plazminojeni aktif plazmin haline getirip trombüsün fibrin çatısını sindirmek suretiyle kan pıhtısını eritir.

Fibrinoliz süresince hız sınırlayıcı faktör, plazminojen aktivatörleridir. tPA, fibrin polimerlerine karşı plazminojenden daha fazla bir affiniteye sahiptir. Ayrıca tPA'nın fibrine bağlı plazminojeni selektif aktivasyonu, ürokinaz ve streptokinaz gibi egzojen fibrinolitiklerde gözlenen sistemik fibrinogenolizis probleminin oluşmasına engel olur. Doğal bir insan enzimi olması nedeniyle antijenitesinin bulunmayışının yanısıra pıhtıya selektif affinitesi, tPA'ı üstün bir fibrinolitik ajan yapar (36,37). Son yıllarda rekombine deoksiribonükleik teknolojisıyla üretilen re-

kombine doku plazminojen aktivatörü -rtPA- yeni bir ikinci jenerasyon fibrinolitik ajan olarak bu amaç için kullanılmaktadır.

Deneyisel subaraknoid kanama sonrası intratekal rtPA uyguladığımız hayvanlarda, anjiyografik vazospazmın tamamen önlendiğini tesbit ettik. Sakrifiye edildiklerinde bu gruptaki hayvanların bazal sisternlerinde, diğer tüm gruplarda gördüğümüz kanın tamamen temizlendiğini gözlemledik. Uygulanan dozdaki intratekal rtPA'nın hayvanların serebellar korteks ve pia-araknoid yapıların histolojik görünümüleri üzerinde hiç bir advers etki yapmadığını demostre ettik.

Intratekal rtPA ile subaraknoid kan pıhtılarının deneysel olarak eritilmesinin son derece etkili ve kolay bir metod olduğunu söyleyebiliriz. Deneyisel bulguları klinik baza indirgeyecek olursak, klinik vazospazm yönünden risk altında bulunan, bazal sisternleri dolduran şiddetli anevrizmal subaraknoid kanamalı seçilmiş vakalar, kanamadan sonraki ilk 72 saat içinde yapılan operasyonla, anevrizma kliplendikten sonra subaraknoid aralığa tek doz rtPA uygulaması ile tedavi edilebilirler. Bu konu ile ilgili olarak son zamanlarda yapılan klinik çalışmalar, böyle bir kombine protokolün, hem klinik hem de anjiyografik vazospazm üzerinde etkili olduğunu göstermiştir (38, 95, 106, 170). Bu öncül klinik denemelerde yapılan seri hematolojik testler, sistemik fibrinolizis ile uyumlu bulguların mevcut olmadığını ortaya koymuş olsa da, protokol ile ilişkili olması muhtemel bazı ekstradural ya da intraserebral kanama gibi komplikasyonlar meydana gelmiştir (38, 106, 170). Bu komplikasyonlar ve tedavi sonuçları birlikte ele alındığında, tedavi ile ilgili istenmeyen yan etkiler, ancak, vazospazm yönünden yüksek risk oranına sahip yoğun sisternal veya subaraknoid kanaması olan hastalar söz konusu olduğunda kabul edilebilir sınırlardadır. Aksi takdirde, böyle bir risk taşımayan vakalarda, rtPA tedavisi ile ilgili ortaya çıkabilecek komplikasyonlar tedavinin güvenilirliğini zedeleyecektir.

Sonuç olarak, seçilmiş vakalarda erken anevrizma cerrahisi ile kombine edilen intratekal rtPA uygulaması, geç serebral iskemik disfonksiyonların ve serebral vazospazmın önlenmesinde etkili bir yöntem olabilir.

Nimodipin

Vazospazm, büyük bir ihtimalle spesifik düz kas hücre reseptörlerine bağlanan bir veya birden fazla vazojenik ajanın intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunu artırması nedeniyle oluşur. Burada temel dayanak şu varsayımdır (14) : Serebral arteriyel düz kas hücrelerinin kontraksiyonu, ekstrasellüler Ca^{++} iyonlarının hücre içine akımının önlenmesiyle inhibe edilebilecek bir fenomendir. Vazospazma neden olan ajan veya ajanlar göz önüne alınmaksızın, kardiyak, sistemik arteriyel veya nöronal fonksiyonları bozmaksızın arteriyel düz kas kontraksiyonuna yol açan bütün süreçlerde son adım olan calmodolin ile aktin/miyozin kompleksinin aktivasyonunu önleme, intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunu azaltmakla mümkün olabilir (35,50). Intrasellüler ve ekstrasellüler Ca^{++} konsantrasyonları arasındaki yaklaşık 1/10.000 oranında olan gradient, istirahat halindeki plazma membranının kalsiyuma olan sınırlı geçirgenliğinin yanısıra hücresel aktif Ca^{++} atılım mekanizmasıyla temin edilir (22). Bu mekanizmada herhangi bir nedenle ortaya çıkacak bir bozulma intrasellüler Ca^{++} konsantrasyonunun artmasına bağlı zincirleme olayların meydana gelmesine neden olur.

Anevrizmal subaraknoid kanama sonrası oluşan geç serebral iskemik disfonksiyonlar üzerinde nimodipinin yararlı etkileri ile ilgili yayınlarda belirgin artma vardır (22,50,161,162,165).

2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozunda olmak üzere beş gün süreyle sürekli İV infüzyon şeklinde verdiğimiz nimodipin gruplarında subaraknoid kanamadan sonraki 8. günde yapılan serebral anjiografideki bulgularımız gruplara göre farklılık göstermektedir. Subaraknoid kanamadan 1 saat sonra tedaviye başladığımız grupta, SAK öncesi anjiyografik damar çapları ile SAK sonrası anjiyografik damar çapları arasındaki farklar belirgin idi ($p<0.05$). Bu grupta nimodipin tedavisinin, anjiyografik vazospazmı önleyemediğini tesbit ettik. Subaraknoid kanamadan 12 ve 24 saat sonra tedaviye başlanan gruplarda ise, SAK sonrası anjiyografide ılımlı bir vazospazm gözlemlendi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SAK sonrası anjiyografik damar çapları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$).

Espinoza ve ark. (34), maymunlarda yaptıkları nimodipin denemesinde, nimodipinin anjiyografik vazospazmı düzeltmediğini ancak, nimodipin grubunda plaseboya kıyasla geç serebral iskemik disfonksiyonlar yönünden anlamlı bir azalma olduğunu tesbit etmişlerdir.

Nosko ve ark (104), maymunlarda 6-4 ml otolog kan ile oluşturdukları deneysel subaraknoid kanama sonrası klinik ve radyolojik vazospazm üzerine 3, 6 ve 12 mg/kg dozunda her 8 saatte oral olarak verilen nimodipinin etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.

Zabramski ve ark (169), köpeklerde yaptıkları deneysel çalışmalarında, nimodipin ile tedavinin (10 mg/kg her 8 saatte, oral) kontrol grubuna kıyasla baziller arterde vazodilatasyon yaptığını ancak, aradaki farkın istatistiksel olarak bir anlam ifade etmediğini belirtmişlerdir.

Deneysel nimodipin denemelerinde anjiyografik vazospazmın önlenemediğinin gösterilmesinin (35, 104, 168) aksine, kalsiyum antagonistlerinin subaraknoid kanamaya bağlı klinik vazospazmı önleyebileceği veya en azından azaltabileceğine dair klinik bildiriler vardır (22, 35, 50, 75, 128, 161, 162, 165).

Subaraknoid kanaması olan ve iyi bir nörolojik grade'e sahip olan 125 vakalık, prospektif, çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir nimodipin denemesinde, hemorajiden sonraki 96 saat içerisinde serebral anjiyografi ve CT yapıp tedaviye başlanılmıştır (35). Oral olarak verilen 0.7 mg/kg lık yükleme dozunu takiben, 21 gün süreyle her 4 saatte 0.35 mg/kg dozunda nimodipine devam edilmiştir. Vazospazm nedeniyle, plasebo verilen 60 hastanın 8'inde, nimodipin verilen 56 hastanın 1'inde, şiddetli sakatlık veya ölüm meydana gelmiştir. Anjiyografinin yalnızca nörolojik defisit geliştiği zaman tekrarlanması nedeniyle, nimodipinin gerçekten de vazospazmın sıklığı ve/veya şiddetini azalttığı sonucunu kesin olarak söylemek zordur. Ancak sonuçlar, nimodipinin vazospazm nedeniyle ortaya çıkan, gerek nörolojik gerilemeyi gerekse de ölüm riskini azalttığını göstermektedir. Söz konusu çalışmanın yanısıra, diğer başka bir çalışmada da, 3 ayrı dozda -30, 60, 90 mg- kullanılan nimodipin prospektif, randomize, çift-kör yöntemle incelenmiştir (35). Çalışmaya anevrizmal rüptür sonrası subaraknoid

kanaması olan ancak, nörolojik olarak normal olan 214 hasta alınmıştır. Çalışmayı tamamlayan 170 hastanın %2.3'ünde, vazospazma bağlı şiddetli ve kalıcı nörolojik defisit gelişmiş, nimodipin'i 30 mg dozunda alan -4 saatte bir- hastalarda hiç bir faydalı etki gözlenmemesine rağmen, 60 veya 90 mg'lık nimodipin alan vakalarda vazospazma bağlı defisitlerin insidans ve şiddeti anlamlı derecede azalmıştır.

Bulgularımız, subaraknoid kanama sonrası 1. saatte tedaviye başlanan nimodipin grubu hariç, literatürle uyum göstermemektedir. Ancak, Ca^{++} antagonistlerinin hepsinin ortak farmakokinetik özellikleri oral veya infüzyon şeklinde alımdan sonra yoğun hepatik ekstraksiyon, yüksek oranda clearance ve plazma proteinlerine aşırı miktarda bağlanmadır (25). Bu derece yüksek clearance nedeniyle (yarılanma ömrü yaklaşık 1-2 saattir)(165), sabit bir plazma konsantrasyon düzeyini sağlamak için gerekli günlük dozun çok sık aralıklarla veya sürekli infüzyon şeklinde verilmesi gerekir. Literatürdeki deneysel nimodipin denemelerinde ilaç oral olarak 4-8 saat aralıklarla ve 1-12 mg/kg arasında değişen dozlarda verilmiştir. Çalışmamızda nimodipini 2 µg/kg/dk dozunda ve 5 gün süreyle İV infüzyon şeklinde vermemiz, söz konusu çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki en önemli farkı oluşturmaktadır. İlacın yarılanma ömrünün 1-2 saat olması nedeniyle uyguladığımız protokol ile kandaki nimodipin düzeyini belirli bir seviyede tutabilmiş olmamız elde ettiğimiz vazodilatasyon bulgularını izah edebilir. Bununla birlikte, subaraknoid kanamadan 1 saat sonra nimodipin tedavisine başladığımız grupta nimodipin infüzyonunun kesilmesinden yaklaşık 48 saat sonra yapılan SAK sonrası anjiyografi , yüksek clearance'e sahip nimodipinin plazma konsantrasyonunun azaldığı döneme rastlaması nedeniyle anjiyografik vazospazm tesbit edilmiş olabilir. Ancak, konunun hem oral hem de İV infüzyon şeklinde nimodipin verilerek karşılaştırmalı ileri çalışmalarla araştırılmasının uygun olacağı kanaatindeyiz.

Koruyucu nimodipin tedavisi ile kombine edilen anevrizma cerrahisinin, geç serebral iskemik disfonksiyonların önlenmesi için önerilebilecek bir tedavi protokolü olduğunu söyleyebiliriz.

Mannitol ve düşük molekül ağırlıklı dekstran

Vazospazm ve buna bağlı geç serebral iskemik defisitlerin düzeltilmesi için en uygun tedavinin volüm genişletilmesi ve farmakolojik olarak arteriyel hipertansiyon oluşturmak suretiyle serebral perfüzyon basıncının artırılması olduğu konusunda hemen hemen görüş birliği vardır (7,25,35,136). Bunun yanısıra eğer intrakranial basınç yüksek ise bu basınç düşürülerek de serebral perfüzyon basıncı artırılabilir.

Subaraknoid kanama sonrası tedavi döneminde, devamlı yatağa bağlı kalma, negatif nitrojen balansı, kırmızı kan hücre yapımında azalma, diüretik kullanımı, serebral tuz kaybetme sendromu, kanın periferde birikimi ve iatrojenik kan kaybı gibi faktörlerle dolaşan kan volümünde bir azalma meydana gelebilir (25,35). Sempatik aktivitede artma ve kardiyak aritmilerin de katkıda bulunabileceği (136) bu hipovoleminin tabii sonucu olarak serebral perfüzyon basıncında bir azalma ortaya çıkacaktır.

Giannota ve ark. (49), Kassel ve ark. (70) hipervolemik hemodilüsyon ve hipertansiyon, Wood ve ark. (164) ise yalnızca hipervolemik hemodilüsyon ile subaraknoid kanamaya bağlı geç serebral iskemik defisitleri düzeltebildiklerini bildirmişlerdir.

Vazospazmdan dolayı nörolojik defisiti gelişmiş hastaların serebral kan akımını artırmak gayesi ile hemodinamik statülerinin iyileştirilmesi, komplike olmasına rağmen, anlamlı derecede etkili bulunmuştur (25,35,87,137). Kronotropik veya inotropik ajanların (örn.izoproteranol) kullanılması ve intravasküler volümün artırılmasıyla, kardiyak output artırılabilir (25). Kardiyak output veya arteriyel basıncı artırmaksızın intravasküler kan volümünün artırılması, nabız basıncını artırmak suretiyle, serebral kan akımını iyileştirebilir (25,35). Bu konudaki yaklaşım, sistemik arteriyel basınç ile intrakranial basınç arasındaki fark olarak tanımlanan serebral perfüzyon basıncını, intrakranial basıncı azaltmak veya sistemik arteriyel basıncı artırmak suretiyle iyileştirme yöntemidir. Bu teorinin dayanağı şudur: İskemik zonlardaki kan akımı basınç yönünden pasiftir. Zira, damarlar mak-

simal olarak dilatedir. Otoregulasyon had safhadadır ve bu nedenlerle vazopresör ajanlarla arteriyel hipertansiyon indüklenir. Pratikte, eğer tedaviye infarktın önce başlanılmış ise, kardiak outputun artırılması ve arteriyel basıncın yükseltilmesi kombinasyonu ile nörolojik defisitlerin %70'i geri döndürülebil-mektedir. (35,70). Hipertansif - hipervolemik terapi, komplike ve oldukça tehlikeli olup, yoğun bir bakım zorunludur. İntravasküler volüm ekspansiyonu oluşturulduğu zaman, hematokriti %30-35 ve hemoglobini 10-12 gr/dl düzeyinde tutmak arzu edilir. Hemodilüsyon, kan viskozitesini azaltmak yoluyla kanın reolojik karakterini düzeltir. Deneysel damar oklüzyonundan sonra hipervolemik hemodilüsyonun, beynin iskemik alanlarına kollateral kan akımını artırarak infarktı azalttığı gösterilmiştir (163). İntravasküler volüm ekspansiyonu ve hemodilüsyon, albümin ve plazma gibi vasküler alanda kalmaya eğilimli ve /veya hematokrit %30'dan ve hemoglobin 10 gr/dl'den az ise paketlenmiş kırmızı kan hücreleri ile yapılmalıdır (82,136).

Hemodilüsyon tedavisi süresince nörolojik durum gerilerse tedavi hemen sonlandırılmalı, aksi takdirde, genellikle 4-5 gün süreyle devam edilen tedavi daha sonra azaltılarak kesilmelidir. Hipervolemik hemodilüsyonun kontrendikasyonları, serebral ödem ve yerleşmiş infarktı kapsar. Çünkü, bu vakalarda kan beyin bariyerinin bozulması nedeniyle, parankime sızan protein, serebral ödemi daha da artırarak, ödemin daha uzun süre devam etmesine neden olabilir. Kardiojenik ve nonkardiyojenik akciğer ödemi, anemi, intrakranial basınç artması da hemodilüsyonun kontrendikasyonları arasındadır. Hipervolemik hemodilüsyonun arzu edilmeyen yan etkileri veya komplikasyonları, serebral ödemin artması, akciğer ödemi ve oksijen taşıma kapasitesinde azalmadır.

Farmakolojik olarak arteriyel hipertansiyon oluşturmaksızın, hipervolemik hemodilüsyon amacıyla mannitol, düşük molekül ağırlıklı dekstran (DMAD) ve mannitol+DMAD kullandığımız deneysel çalışmamızda söz konusu ajanların kullanıldığı bu grupta, kontrol grubu, rtPA ve nimodipin gruplarına kıyasla, deney süresince ölçülen hematokrit düzeylerinde anlamlı bir azalmanın olduğunu tesbit ettik. SAK sonrası anjiyografide belirgin olarak demonstre edilen vazospazm, volüm ekspansiyonuna bağlı olarak artma eğilimi gösteren intrakranial kan

volümünü azaltan serebral otheregölasyon mekanizmasına bağlı olmalıdır.

Mannitolün intrakranial basınç ve beyin kitlesi üzerindeki osmotik etkisinin beyin su içeriğinin ekstrasellüler aralıktan intravasküler kompartmana geçişine aracılık etme şeklinde olduğu klasik olarak kabul edilse de (13), intrakranial basınç konusunda bir sempozyumda sunulan bir makalede, hem normal hem de su enjeksiyonu ile ödem oluşturulan beyin hemisferlerinde, mannitole rağmen, su muhtevasında bir azalmanın olmadığı, ancak, intrakranial basıncın düştüğü bildirilmiştir (100). Intrakranial hacim sabit olduğuna göre, bu etki, ya BOS miktarında ya da intrakranial intravasküler kan volümünde bir azalmanın sonucu olmalıdır.

Muizelaar ve ark. (100), kranial pencere tekniği kullanarak yaptıkları deneysel çalışmalarında, mannitolün kan viskozitesini azaltarak serebral kan akımında artma eğilimi yarattığını ancak, bu artışa cevap olarak, serebral otheregölasyon mekanizmasıyla serebral damarların vazokonstrükte olduğunu, sonuçta intrakranial intravasküler kan volümünün azalmasıyla intrakranial basıncın düştüğünü ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada hematokritte %20'lik bir azalmanın serebral kan akımında %45 oranında bir artışa, aksine hematokritte %10'luk bir artışın da serebral kan akımında %20'lik bir azalmaya yol açtığı tesbit edilmiştir. Rosner ve ark. (117) ile Jafar ve ark.'nın (63) deneysel çalışma bulguları bu hipotezi destekler niteliktedir. Hemodilüsyon ile hastaların şuur düzeyi ve fokal nörolojik defisitleri arasındaki korelasyonu klinik olarak inceleyen Schievink ve ark. (129), hematokrit düzeyi ile söz konusu parametreler arasında ters bir ilişki bulmuşlardır.

Mannitolün hemodilüsyon ve bunun sonucu olarak da kan viskozitesini azaltması (76,100,154), kırmızı hücre deformasyonunu düzelterek (23) dokuya iletilen oksijen miktarını artırması (24,117), serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırması (105) ve sistemik kan basıncını artıran volüm genişletici etkisi (117) ile vazokonstrüksiyona neden olarak, intrakranial intravasküler kan volümünü azaltmak suretiyle intrakranial basıncı düşürdüğü ileri sürülebilir.

Mannitol grubundaki deneysel bulgularımız, literatür bulguları ile uyumludur. Bu gruptaki hematokrit değerleri DMAD ve mannitol+DMAD grupları hariç, tüm

gruplara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bunun nedeni, intravasküler volüm artmasına bağlı hemodilüsyon olmalıdır. SAK sonrası anjiyografide gözlenen vazospazm da, volüm genişlemesine bağlı olarak devreye giren serebral otoregülasyon mekanizması ile izah edilebilir. Deney süresince manitol alan hayvanlara, oral alımlarıyla birlikte 1500 cc/m²'den verdiğimiz 1/3 lük serum fizyolojik ile renal atımla kaybedilen sıvıyı yerine koymamız, Muizelaar ve ark.'nın (100) deney sonunda gözledikleri kan viskozitesinde artmaya sekonder pial arterlerdeki vazodilatasyona bağlı intrakranial basınçtaki rebound artışı önlemiş olabilir.

Volüm genişletici etkisi nedeniyle kullandığımız DMAD grubundaki bulgularımız, manitol grubu bulgularına hem hematokrit hem de anjiyografik bulgular yönünden benzerlik göstermektedir. Mannitol, DMAD ve manitol+DMAD grubunda subaraknoid kanama sonrası ölçülen hematokrit ve baziller arter çap değerleri, Nimodipin 12 ve 24 saat grubu ve rtPA grubu ile karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış bulundu.

Mannitol ve DMAD grubu ile manitol+DMAD grubu birlikte değerlendirildiğinde kan viskozitesinin azaldığı, hematokrit değerlerinin hemodilüsyona bağlı olarak anlamlı derecede düştüğü, viskozitedeki azalmaya sekonder olarak devreye giren serebral otoregülasyon mekanizmasıyla intrakranial serebral arterlerde meydana gelen vazospazm nedeniyle intravasküler kan volümünün azaldığı, sonuçta, intrakranial basıncın düşmesiyle serebral perfüzyon basıncının arttığı sonucunu çıkarabiliriz.

SONUÇLAR

1- Vazospazmın meydana gelmesi ve geç serebral iskemik disfonksiyon oluşumuyla, bazal sisternler / subaraknoid mesafedeki kan miktarının korelasyon göstermesi temel alındığında, seçilmiş vakalarda erken anevrizma cerrahisi ile kombine edilen intratekal fibrinolitik tedavi, vazospazm ve geç serebral iskemik disfonksiyonun önlenmesinde etkili bir yöntem olabilir.

2- Vazospazm, büyük bir ihtimalle, spesifik düz kas hücre reseptörlerine bağlanan bir veya birden fazla vazojenik ajanın intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu artırmasıyla oluşmaktadır. Dihidropiridin tipi bir kalsiyum antagonisti olan nimodipin ile ilgili deneysel bulgularımız, bu grup ilaçların deneysel subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazm üzerinde yararlı olduğu sonucuna götürmüştür.

Anevrizmal subaraknoid kanaması olan vakaların pre ve postoperatuar medikal tedavilerine kalsiyum kanal blokerlerinin eklenmesi, hastalığın sonucu

üzerinde etkili olacaktır.

3- Mannitol, düşük molekül ağırlıklı dekstran, mannitol + düşük molekül ağırlıklı dekstran protokolü ile ilgili bulgularımız esasta benzerlik gösterdiğinden, söz konusu bu grupların sonuçları birlikte değerlendirilebilir. Ortak olan deneysel bulgular, tedavi süresince ölçülen hematokrit düzeylerinde azalma ve subaraknoid kanama sonrası tekrarlanan anjiografide belirgin vazospazmın gözlenmesidir.

Hem mannitol hem de düşük molekül ağırlıklı dekstran ile oluşturulan hemodilüsyon, serebral kan akımını arttırmış, bu artışa sekonder olarak devreye giren serebral otheregölasyon mekanizmasıyla vazokonstrüksiyon meydana gelmiştir.

Deneysel bulgular temel alındığında, serebral kan akımının azaldığı veya bu akımın yeterli olmadığı düşünülen vakalarda, çeşitli solusyonlarla oluşturulacak hemodilüsyonun serebral kan akımını artıracığı kanaatindeyiz.

ÖZET

Geç serebral iskemik disfonksiyon, anevrizmal subaraknoid kanamayı takiben oluşan klinik bir sendromdur. Multifaktoriyel bir patoloji olması nedeniyle kesin ve tek bir tedavisi yoktur.

Bu nedenle, her biri üçer adet köpekten oluşan, randomize, plasebo kontrollü bu deneysel çalışmada, ortalama 8 cc otolog kanın intrasisternal ponksiyonu ile oluşturulan deneysel subaraknoid kanamaya bağlı anjiyografik vazospazm üzerine nimodipin (subaraknoid kanamadan sonraki 1., 12., ve 24. saatlerde başlandı), rekombine doku plazminojen aktivatörü (rtPA), mannitol, düşük molekül ağırlıklı dekstran (DMAD) ve mannitol + DMAD' ın etkileri araştırıldı.

Mannitol ve DMAD ile tedavi edilen gruplarda, subaraknoid kanama sonrası ölçülen hematokrit düzeylerinde belirgin azalmanın yanı sıra, subaraknoid kanamanın 8. günü tekrarlanan anjiyografide şiddetli vazospazm tesbit edildi. Nimodipin-1 saat grubu hariç, nimodipin-12 ve 24 saat- ile rtPA gruplarında sub-

araknoid kanama öncesi ve sonrası yapılan anjiyografilerdeki damar çap ölçümleri arasındaki farklar istatistiksel değer taşıymıyordu.

Bulgularımız deneysel subaraknoid kanama sonrası oluşan anjiyografik vazospazmın, nimodipin veya rtPA uygulamasıyla önlenebileceğini göstermektedir.





SUMMARY

Delayed ischemic cerebral dysfunction is a clinical syndrome that occurred following aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH). It is multifactorial pathology, for this reason, it hasn't definitive and unique management.

For this reason, in this blind randomized and placebo-controlled trial, three dogs in each group, we evaluated the effects of nimodipine (used 1, 12, 24 hours after SAH), recombinant tissue Plasminogen Activator (rtPA), mannitol, low molecular weight dextran (LMWD) and mannitol + LMWD on angiographic vasospasm which experimentally induced by punctured approximately 8 cc otolog blood intracisternally.

In mannitol and LMWD groups, hematocrit levels significantly decreased following SAH and severely vasospasm was seen on angiography that was repeated on day 8. Except nimodipine 1 hour group, no statistically difference bet-

ween vessel caliber measures before and after SAH underwent angiography in nimodipine 12 and 24 hours with rtPA groups.

Results of this study were suggested that nimodipine and rtPA therapies might be prevented angiographic vasospasm which occurred following experimental SAH.



KAYNAKLAR

- 1- Alksne JF, Smith RW: Experimental models of spasm. **Clin Neurosurg** 24:216-227,1977
- 2- Alksne JF, Branson PJ, Bailey M: Modification of experimental post-subarachnoid hemorrhage vasculopathy with intracisternal plasmin. **Neurosurgery** 23:335-337,1987
- 3- Allen GS, Gross CJ: Cerebral arterial spasm. **J Neurosurg** 40:433-441,1974
- 4- Allen GS, Gross CJ: Cerebral arterial spasm Part 7: In vitro effects of alpha adrenergic agents on canine arteries from six anatomical sites and six blocking agents on serotonin-induced contractions of the canine basilar artery. **Surg Neurol** 6:63-70,1976
- 5- Allen GS, Gross CJ, French LA, Chou SN: Cerebral arterial spasm. Part 5: In vitro contractile activity of vasoactive agents including human cerebrospinal fluid on human basilar and anterior cerebral arteries. **J Neurosurg** 44:594-600,1976
- 6- Allen GS, Banghart SB: Cerebral arterial spasm: Part 9. In vitro effects of nifedipine on serotonin, phenylephrine, and potassium-induced contractions of ca-

nine basilar and femoral arteries. **Neurosurgery** 4:37-42,1979

7- Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al: Cerebral arterial spasm. A controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. **New Eng J Med** 308:619-624,1983

8- Allen GS: Role of calcium antagonists in cerebral vasospasm. **Am J Cardiol** 55:149B-153B,1985

9- Andrewes P, Papadakis N, Gavras H: Reversal of experimental acute cerebral vasospasm by angiotensin converting enzyme inhibition. **Stroke** 13:480-483,1982

10- Arutinov AI, Boron MA: The role of mechanical factors in the pathogenesis of short term and prolonged spasm of the cerebral arteries. **J Neurosurg** 40:459-471,1974

11- Asano T, Sasaki T, Ochiai C, Takakura T: In vitro evaluation of the inhibitory action of PGI₂ to vasoconstrictions induced by various prostoglandins, serotonin and hemoglobin using the canine basilar artery. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 22:507-512,1982

12- Auer LM: Pial arterial vasodilatation by intravenous nimodipine in cats. **Drug Research** 31:1423-1425,1981

13- Auer LM, Hasselberg K: Effect of intravenous mannitol on cat pial arteries and veins during normal and elevated intracranial pressure. **Neurosurgery** 21:142-146,1987

14- Barry KJ, Mikkelsen RB, Shucart W, Keough EM, Garvis V: Isolation and characterization of calcium-accumulating sub-cellular membrane fractions from cerebral arteries. **J Neurosurg** 62:729-736,1985

15- Baumbach GL, Heistad DD: Effect of sympathetic stimulation and changes in arterial pressure on segmental resistance of cerebral vessels in rabbits and cats. **Circ Res** 52:527-533,1983

16- Bergvall U, Galera R: Time relationship between subarachnoid hemorrhage, arterial spasm, changes in cerebral circulation and posthemorrhagic hydrocephalus. **Acta Radiol (Diagn)** 9:229-237,1969

17- Boscherstein FK, Reilly JA, Yahr MP, Correll JW: Effect of low molecular weight dextran on cortical blood flow. **Arch Neurol** 14:288-293, 1966

18- Boullin DJ, Mohan J, Grahame-Smith DG: Evidence for the presence of a vasoactive substance (Possibly involved in the actiology of cerebral arterial spasm) in cerebrospinal fluid from patients with subarachnoid hemorrhage. **J Neurol Neurosurg Psychiatr** 39:756-766,1976

19- Boullin DJ: Potential use of prostacyclin in the treatment of vasospasm. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Vasospasm** Williams & Wilkins, Baltimore 1980, pp 533-539

- 20- Brandt L, Andersson KE, Edvinsson L, Ljunggren B: Effects of extracellular calcium and of calcium antagonists on the contractile responses of isolated human pial and mesenteric arteries. **J Cereb Blood Flow Metab** 1:339-347,1981
- 21- Brandt L, Ljunggren B, Anderson KE, Hindfelt B, Teasdale G: Vasoconstrictive effects of human post-hemorrhagic cerebrospinal fluid on cat pial arterioles in situ. **J Neurosurg** 54:351-356,1981
- 22- Brandt LK, Anderson E, Ljunggren B et al: Cerebrovascular and cerebral effects of nimodipine-an update. **Acta Neurochir (suppl)** 45:11-20,1988
- 23- Brown FD, Hanlon K, Mullan S: Treatment of aneurysmal hemiplegia with dopamine and mannitol. **J Neurosurg** 49:525-529,1978
- 24- Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C: Effects of mannitol on blood viscosity. **J Neurosurg** 55:550-553,1981
- 25- Castel JP: Aspects of the medical management in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In: Symon et al (eds) **Advances and Technical Standards in Neurosurgery**, New York, Springer 1991, pp 47-110.
- 26- Clower BR, Haining JL, Smith RR: Pathophysiological changes in the cerebral artery after subarachnoid hemorrhage In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Vasospasm** Williams&Wilkins, Baltimore 1980, pp 124-131
- 27- Crompton MR: The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysm. **Brain** 87:491-510,1964
- 28- Dale J, Landmark KH, Myhre E: The effect of nifedipine, a calcium antagonist, on platelet function. **Am Heart J** 105:103-105,1983
- 29- Doczi T, Ambrose J, O'Laoires S: Significance of contrast enhancement in cranial computerized tomography after subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 60:335-342,1984
- 30- Dujovny M, Kaufman HH, Kassosky N, Hurtelon MS, Miller M, Canrel PC: Morphology of the subarachnoid space after subarachnoid hemorrhage. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams &Wilkins, Baltimore 1980, pp 139-143
- 31- Echlin FA: Vasospasm and focal cerebral ischemia. An experimental study. **Arch Neurol Psychiat (Chicago)** 47:77,1972
- 32- Ecker A, Riemerschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special references to saccular arterial aneurysm. **J Neurosurg** 8:660-667,1951
- 33- Ellis EF, Nies AS, Qates JA: Cerebral arterial smooth muscle contraction by thromboxane A₂. **Stroke** 8:480-482,1977
- 34- Espinosa F, Weir B, Boisvert D, Overton T, Caston W: A randomized placebo-controlled double-blind trial of nimodipine after SAH in monkeys. part 1. Clinical and radiological findings. **J Neurosurg** 60:1167-1175, 1984

- 35- Espinosa F, Weir B, Noseworthy T: Nonoperatif treatment of subarachnoid hemorrhage. In Youmans JR (ed): **Neurological Surgery** WB Saunders Company, Philadelphia 1990, pp 1661-1668.
- 36- Findlay JM, Weir BKA, Steinke D, Tanabe T, Gordon P, Grace M: Effect of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot and chronic vasospasm in a primate model of SAH. **J Neurosurg** 69:723-735,1988
- 37- Findlay JM, Weir BKA, Gordon P, Grace M, Baughman R: Safety and efficacy of intrathecal thrombolytic therapy in a primate model of cerebral vasospasm **Neurosurgery** 24:491-498,1989
- 38- Findlay JM, Weir BKA, Kassell NF, Disney LB, Grace MGA: Intracisternal recombinant tissue plasminogen activator after aneurysmal subarachnoid hemorrhage **J Neurosurg** 75:181-188, 1991
- 39- Fisher CM, Kistler JP, David JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. **Neurosurgery** 6:1-9,1980
- 40- Flower RG: Macrocortin and the antiphospholipase proteins. In Weisman G (ed): **Advances in Inflammation Research** Raven Press 1984, New York pp 1-34.
- 41- Forsman M, Fleisher JE, Milde JH, Steen PA, Michenfelder JD: The effects of nimodipine on cerebral blood flow and metabolism. **J Cereb Blood Flow Metab** 6:763-768,1986
- 42- Forster C, Mohan J, Whalley ET: Interaction of fibrin degradation products and 5-hydroxytryptamine on various vascular muscle preparations possible role in cerebral vasospasm In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams&Wilkins, Baltimore 1980, pp 186-189.
- 43- Fox JL, Ko JP: Cerebral vasospasm: A clinical observation. **Surg Neurol** 10:269-275,1978
- 44- Fox PL, Dicoletto PF: Regulation of production of a PDGF-like protein by cultured bovine aortic endothelial cells. **J Cell Phys** 121:298-308,1984
- 45- Fraser RAR, Stein MM, Barret RE, Pool JL: Noradrenergic mediation of experimental cerebrovascular spasm. **Stroke** 1:356-362,1970
- 46- Fukumori T, Tani E, Maeda Y, Sukenaga A: Effects of prostacyclin and indomethacin on experimental cerebral vasospasm. **J Neurosurg** 59:829-834,1983
- 47- Furchgott RF, Cherry PO, Zawadzki JV, Jothianandon D: Endothelial cells as mediators of vasodilatation of arteries. **J Cardiovasc Pharmacol** 6:S336-S343,1984
- 48- Gavras H, Andrews P, Papadakis N: Reversal of experimental delayed cerebral vasospasm by angiotensin converting enzyme inhibition. **J Neurosurg** 55:884-888,1981

- 49- Giannotta SL, McGillicuddy JE, Kindt GW: Diagnosis and treatment of post-operative cerebral vasospasm. **Surg Neurol** 8:286-290,1977
- 50- Gilsbach JM: Nimodipine in the prevention of ischaemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Acta Neurochir** (suppl) 45:41-50, 1988
- 51- Grady PA, Blaumanis OR, Nelson ER: Morphology and flow dynamics of focal arterial constriction In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** William&Wilkins, Baltimore 1980, pp 107-112.
- 52- Graf CJ, Nibbelink DW: Cooperative study of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 5:559-610,1974
- 53- Grottendorst GR, Sippa HES, Kleinman HK, Martin GR: Attachment of smooth muscle cells to collagen and their migration toward platelet derived growth factor. **Proc Nat Acad Sci** 78:S669-S672,1981
- 54- Handa H, Nagasawa S, Yonekawa Y, Narvo Y, Oda Y: New treatment of cerebral vasospasm with fluosol-DA 20%: Protective effect on cerebral ischemia and changes of cerebral blood flow (CBF). **Prog Cir Biol Res** 122:299-306,1983
- 55- Handa J, Yoneda S, Matsuda M, Handal T: Effects of prostoglandins A, E₁, E₂ and F_{2 α} on the basilar artery of cats. **Surg Neurol** 2:251-255,1974
- 56- Harders A, Gilsbach J: Transcranial doppler sonography **Ultrascharh M** 5:237-245,1984
- 57- Hashi K, Matsuoka T, Tanaka K, Ohkawa N: Treatment of cerebral vasospasm with large dose of hydrocortisone. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams&Wilkins, Baltimore 1980, pp 611-618.
- 58- Heyman A, Saltzman HA, Whalen RE: The use of hyperbaric oxygenation in the treatment of cerebral ischemia and infarction. **Circ** (suppl) 33/34 :20-27,1966
- 59- Holmsen H: Platelet secretion. In **Hemostasis and Thrombosis** Colman R,Hirsh J (ed), LP Lippicott, Philadelphia 1982, pp 390-403.
- 60- Hoshi T, Shimizu T, Kito K, Yamasaki N, et all: Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. Detection of immunoglobulins, C₃ and fibrinogen in cerebral arterial walls by immunoflouescence method **Neurol Med Chir** (Tokyo) 24:647-654,1984
- 61- Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K: Effect of clot removal on cerebral vasospasm. **J Neurosurg** 72:224-230,1990
- 62- Ito M: Experimental vasospasm-significance of oxyhemoglobin, fibrin degradation products and breakdown products of white ghost in the pathogenesis of cerebral vasospasm.Treatment of vasospasm with gabexate mesilate and diphenhydramine **Neurol Med Chir** (Tokyo) 20:225-236,1980
- 63- Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF: The effect of mannitol on cerebral blood flow. **J Neurosurg** 64:754-759,1986
- 64- Janoffa A, Carp H: Proteases, anti-proteases and oxidants: Pathways of

tissue injury during inflammation. In **Monographs in Pathology** Vol, 23. Majno G, Cotran R, Kaufman N (eds), Williams&Wilkins, Baltimore 1982, pp 62-82.

65- Joris I, Majno G: Endothelial changes induced by arterial spasm. **Am J Pathol** 102:346-358,1981

66- Kagström E, Palma L: Influence of antifibrinolytic treatment on the morbidity in patients with subarachnoid hemorrhage **Acta Nueroi Scand** 48:257,1972

67- Kapp J, Mahaley MS, Odom GL: Cerebral arterial spasm. Part 2: Experimental evaluation of mechanical and humoral factor in pathogenesis. **J Neurosurg** 29:339-349,1968

68- Kapp JP, Robertson JR, White RP: Spasmogenic qualities of prostoglandin $F_{2\infty}$ in the cat. **J Neurosurg** 44:173-175,1976

69- Kassel NF, Peerless SJ, Drake CG, Boarini DJ, Adams HP: Treatment of ischemic deficits from cerebral spasm with high dose barbiturate therapy. **Neurosurgery** 7:593-597,1980

70- Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced hypertension. **Neurosurgery** 11:337-343,1982

71- Kassel NF, Drake CG: Review of the management of saccular aneurysm **Neurological Clinics of North America** 1:73-86,1983

72- Kassel NF, Torner JC, Adams HP: Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage **J Neurosurg** 61:225-230,1984

73- Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART and Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 16:562-573 ,1985

74- Kato Y, Sano H, Katada T, Kanno T: Experimental and clinical study in the use of intrathecal α -tocopherol in vasospasm. Second International Symposium, "Cerebral Aneurysm Surgery in the Acute Stage". Graz, Austria, Sept 1984, p 179 (abstr)

75- Kazda S, Toward R: Nimodipine: A new calcium antagonistic drug with a preferential cerebrovascular action. **Acta Neurochir (Wien)** 63:259-265, 1982

76- Kee DB, Wood JH: Rheology of the cerebral circulation. **Neurosurgery** 15:125-131,1884

77- Kistler JP, Crowel RM, Davis KR, Heros R, Ojeman RG, Zervas T, Fisher CM: The relation of cerebral vasospasm to the extent and reaction of subarachnoid blood visualized by CT scan:A prospective study **Neurology (NY)** 33:424-436,1983

78- Kodoma N, Mizoi K, Sakurai Y, Suzuki J: Incidance and onset of vasospasm. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams&Wilkins, Baltimore

1980, pp 361-365

- 79- Kwak R, Niizuma H, Ohi T, Suzuki J: Angiographic study of cerebral vasospasm following rupture of intracranial aneurysm. Part 1. Time of appearance **Surg Neurol** 11:257-262,1979
- 80- Lee TJF, McIlhany MP, Sarwinski S: Erythrocyte extracts enhance neurogenic vasoconstriction of dog arteries in vitro. **J Cereb Blood Metab** 4:474-476,1984
- 81- Liszczak TM, Varsos VG, Black P, Kistler JP, Zervas NT: Cerebral arterial constriction after subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. **J Neurosurg** 58:18-26,1983
- 82- Little JR, Slugg RM, Latchaw JP Jr, Lesser RP: Treatment of acute focal cerebral ischemia with concentrated albumin. **Neurosurgery** 9:552-558,1981
- 83- Ljunggren B, Brandt L, Kagström E, Sundbarg G: Results of early operations for ruptured aneurysm. **J Neurosurg** 54:473-479,1981
- 84- Lobato RD, Marini J, Salaices M, Burgos J, Rivilla F, Garcia AG: Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on the adrenergic innervation of cerebral arteries. **J Neurosurg** 53:480-485,1980
- 85- Locksley HB: Report on the cooperative study of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. Section V part I. Natural history of SAH, intracranial aneurysm and arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 25:219-239,1966
- 86- Locksley HB: Report on the cooperative study of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. Section V part II. Natural history of SAH, intracranial aneurysm and arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 25:321-368,1966
- 87- Mac Donald E: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosci Nurs** 21:313-321,1989
- 88- Maeda Y, Tani E, Miyamoto T: Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. **J Neurosurg** 55:779-785,1981
- 89- Martin V, Villani GM, Jothianandan D, Furchgott RF: Selective blockade of endothelium dependent and glycerol-trinitrate induced relaxation by hemoglobin and methylene blue in the rabbit aorta. **J Pharmacol Exp Ther** 232:708-716,1985
- 90- Mayberg MR, Hauser OW, Sundt TM Jr: Ultrastructural changes in faline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 48:49-57,1978
- 91- Mayberg MR, Okoda T, Bark DH: The role of hemoglobin in arterial narrowing after subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 72:634-640, 1990
- 92- McMurty JG, Pool JL, Nova HR: The use of rheomecrodex in the surgery of intracranial aneurysm. **J Neurosurg** 26:218-222,1967
- 93- Mendelow AD: Pathophysiology of delayed ischaemic dysfunction of subarachnoid hemorrhage: Experimental and clinical data. **Acta Neurochir** (suppl)

45:7-10,1988

94- Miyaoka M, Nonaka T, Watanabe H, Chigasaki H, Ishii S: Etiology and treatment of prolonged spasm: Experimental and clinical studies. **Neurol Med Chir (Tokyo)**16:103-114,1976

95- Mizoi K, Yoshimoto T, Fujiwara S, Sugawara T, Takahashi A, Kosu K: Prevention of vasospasm by clot removal and intrathecal bolus injection of tissue type plasminogen activator: Preliminary report **Neurosurgery** 28:807-813, 1991

96- Mizukami M, Kin H, Araki G, Mihara H, Yoshida Y: Is angiographic spasm real spasm? **Acta Neurochir (Wien)** 34:247-259,1976

97- Mizukami M, Takemae T, Tazawa T, Kawase T, Matsuzaki T: Value of computed tomography in the prediction of cerebral vasospasm after aneurysmal rupture. **Neurosurgery** 7:583-586,1980

98- Mizukami M, Kawase T, Tazawa T, Nagata K, Yunoki K, Yoshida Y: Hypothesis and clinical evidence for the mechanism of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams & Wilkins, Baltimore 1980, pp 97-106.

99- Mizukami M, Kawase T, Usami T, Tazawa T: Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. **Neurosurgery** 10:301-307,1982

100- Muizelaar JP, Weir EP, Kontos HA, Becker DP: Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. **J Neurosurg** 59:822-828,1983

101- Mustard JF, Kinlough- Rathbone R, Packham M: In **Hemostasis and Thrombosis** Colman R, Hirsh J (ed), LP Lippincott, Philadelphia 1982, pp 703-715.

102- Naito R, Yokoyama K: Physical and chemical properties of fluosol-DA after mixing with annex solutions. In Naito F, Yokoyama K (eds): **Perfluorochemical Blood Substitutes** Green Cross Corporation, Osaka 1978, pp73-79.

103- Nibbelink DW, Torner JC, Henderson WG: Intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. A cooperative study. Antifibrinolytic therapy in recent onset subarachnoid hemorrhage **Stroke** 6:622-629,1975

104- Nosko M, Weir B, Krueger C, Cook O, Norris S, Overton T, Boisverd D: Nimodipine and chronic vasospasm in monkey: Part I. Clinical and radiological findings. **Neurosurgery** 16:129-136,1985

105- Oba M, Mizoi K, Fujimoto S, Yashimoto T, Suzuki J: Effect of postischemic administration of mannitol, vitamin E, dexamethasone and perfluorochemicals on cerebral ischemia. An experimental study. In Spetzler RF, Carter LP, Selman WR, Martin NA (eds): **Cerebral Revascularization for Stroke**, Thieme Stratton, New York 1985, pp 267-274

106- Öhman J, Servo A, Heiskanen O: Effect of intrathecal fibrinolytic therapy on

- clot lysis and vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 75:197-201, 1991
- 107- Pakarinen S: Incidence, aetiology and prognosis of primary subarachnoid hemorrhage. **Acta Neurochir** (suppl) 29:1-28, 1967
- 108- Peerless SJ, Kendal MJ: Cerebral vasospasm. Experimental cerebral vasospasm. In Whisnant JP, Sandok PA (eds): **Proceedings of the Ninth Princeton Conference on Cerebral Vascular Disease**. Grune/ Stratton, New York 1975, pp 48-58.
- 109- Pelletieri L, Carlson CA, Lindholm L: Is the vasospasm following subarachnoid hemorrhage an immunoreactive disease? **Experientia** 15:1170-1171, 1981
- 110- Peterson EW, Choo SH, Levis AJ, Lach B, Bormanis J: Lysis of blood clot and experimental treatment of subarachnoid hemorrhage. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams & Wilkins, Baltimore 1980, pp 625-627.
- 111- Peterson JW, Bun T, Cardia GJ, Ronner SF, Charnvis K, Zervas NT: Basilar arterial membrane is depolarized during cerebral vasospasm due to subarachnoid hemorrhage. **Stroke** 16:138, 1985
- 112- Pinckard RN: The new chemical mediators of inflammation. In **Monographs in Pathology** Vol 23. Majno G, Cotran R, Kaufman N (eds). Williams & Wilkins, Baltimore 1982, pp 38-52.
- 113- Post KD, Flam ES, Goodgold A, Rahsohoff J: Ruptured intracranial aneurysm. Case morbidity and mortality. **J Neurosurg** 46:290-295, 1977
- 114- Printz MB, Giannotta SK, Kindt GW, Mc Gillicuddy JE, Drager RL: Treatment of patients with neurological deficits associated with cerebral vasospasm by intravascular volume expansion. **Neurosurgery** 3:364-368, 1978
- 115- Quintana L, Kouda R, Ishibashi Y, Yoshimoto, Suzuki J: The effect of prostacyclin on cerebral vasospasm. An experimental study. **Acta Neurochir** (Wien) 62:187-193, 1982
- 116- Raynor RB, McMurtry JG, Pool JL: Cerebrovascular effects of topically applied serotonin in the cat. **Neurology** (Minneapolis) 11:190-195, 1961
- 117- Rosner MJ, Coley I: Cerebral perfusion pressure: A hemodynamic mechanism of mannitol and post-mannitol hemogram. **Neurosurgery** 21:147-156, 1987
- 118- Ryan US: Endothelial cells and inflammation. **Clinics in Laboratory Medicine** 3:557-599, 1983
- 119- Saito I, Ueda Y, Sano K: Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. **J Neurosurg** 47:412-429, 1977
- 120- Saito I, Sano K: Vasospasm following rupture of cerebral aneurysm. **Neurol Med Chir** (Tokyo) 19:103-107, 1979
- 121- Saito I, Sano K: Vasospasm after aneurysm rupture: Incidence, onset and course. In Wilkins RH (ed) : **Cerebral Arterial Spasm** Williams & Wilkins, Balti-

more 1980, pp 294-301.

122- Sano K, Saito I: Timing and indications of surgery for ruptured intracranial aneurysm with regard to cerebral vasospasm. **Acta Neurochir (Wien)** 41:49-60,1978

123- Sano K, Saito I: Early operation and washout of blood clots for prevention of cerebral vasospasm. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams&Wilkins, Baltimore 1980,pp 510-513

124- Sano K: Cerebral vasospasm and aneurysm surgery. **Clin Neurosurg** 30:13-58,1983

125- Sasaki T, Murota S, Wakai S, Asano T, Sano K: Evaluation of prostaglandin biosynthetic activity in canine basilar artery following subarachnoid injection of blood. **J Neurosurg** 55:771-778,1981

126- Sasaki T, Wakai S, Asano T, Takakura T, Sano K: Prevention of cerebral vasospasm after SAH with a thromboxane synthetase inhibitor OKY-1581. **J Neurosurg** 57:74-82,1982

127- Sasaki T, Asano T, Takakura T, Sano K, Kassel NF: Nature of the vasoactive substance in CSF from patient with subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 60:1186-1191,1984

128- Schanne FAX, Kane AB, Young EE, Farber JL: Calcium dependence of toxic cell death: A final common pathway. **Science** 206:700-702,1979

129- Schievink WI, Hageman LM, Velis DN, Vander Werf DJM, et all: Relationship between blood viscosity and cerebral ischemia after surgical treatment of ruptured intracranial aneurysm. **Surg Neurol** 27:537-542,1987

130- Schwartz SM, Ross R: Cellular proliferation in atherosclerosis and hypertension. **Progress in Cardiovascular Disease** 26:355-372,1984

131- Scriabine A, van den Kerckhoff W: Pharmacology of nimodipine: A review. **Ann NY Acad Sci** 522:698-706,1988

132- Seifert V, Eisert WG, Stolke D, Goetz C: Efficacy of single intracisternal bolus injection of recombinant tissue plasminogen activator to prevent delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery** 25:590-598,1989

133- Shiguma M: Change in the ionic environment of cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. Especially of potassium ion concentration in subarachnoid hematoma and its role in cerebral vasospasm. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 22:805-812,1982

134- Simeone FA, Ryan KG, Cotter JR: Prolonged experimental cerebral vasospasm. **J Neurosurg** 29:357-366,1968

135- Smith RR, Clower BR, Peeler DF Jr, Yoshioka J: Angiopathy of subarachnoid hemorrhage: Angiographic and morphologic correlates. **Stroke** 14: 240-

245,1983

136- Smith RR, Yoshioka J: Intracranial arterial spasm. In Wilkins RH, Rengachary SS (eds): **Neurosurgery** Mc Graw Hill Book Company, New York 1985, pp 1355-1362.

137- Smith RR, Miller JD: Pathophysiology and clinical evaluation of subarachnoid hemorrhage. In Youmans JR (ed): **Neurological Surgery** WB Saunders Company, Philadelphia 1990, pp 1644-1660.

138- Sosnowski C: Nimodipine: The use of calcium antagonists to prevent vasospasm following subarachnoid hemorrhage. **J Neurosci Nurs** 21(6): 382-384, 1990

139- Sundt TMJr, Whisnant JP: Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysm. Surgical management and natural history of disease. **N Eng J Med** 299:116-122,1978

140- Suzuki J, Yoshimoto T, Onuma T: Early operations for ruptured intracranial aneurysm-Study of 31 cases operated on within first four days after ruptured aneurysm. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 18:83-89,1978

141- Suzuki J, Yoshimoto T: The effect of mannitol in prolongation of permissible occlusion time of cerebral artery-Clinical data of aneurysm surgery. **Neurosurg Rev** 1:13-19,1979

142- Suzuki J, Komatsu S, Sato T, Sakurai Y: Correlation between CT findings and subsequent development of cerebral infarction due to vasospasm in subarachnoid hemorrhage. **Acta Neurochir (Wien)** 55:63-70,1980

143- Symon L, Bell BA, Kendall B: Relationship between effused blood and clinical course and prognosis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A preliminary computerized tomography scan study. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams&Wilkins, Baltimore 1980, pp 409-411.

144- Tanabe Y, Sakata K, Yamada H, Ito T, Takada M: Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. **J Neurosurg** 49:229-238,1978

145- Taneda M: Effect of early operation for ruptured aneurysm on prevention of delayed ischemic symptom. **J Neurosurg** 57: 622-628,1982

146- Tani E, Yamagata S, Ito Y: Intercellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. **J Neurosurg** 48:179-189,1978

147- Toda N: Responsiveness to potassium and calcium ions of isolated cerebral arteries. **Am J physiol** 227:126-1211, 1974

148- Toda N: Influence of dopamine and norepinephrin on isolated cerebral arteries of the dog. **Br J Pharmacol** 58:121-126,1976

149- Toda N: Alpha adrenergic receptor subtype in human, monkey and dog cerebral arteries. **J Pharmacol Exp Ther** 226:861-868,1983

- 150- Weir B, Erasmo R, Miller J, Mc Intyre J, Secord S, Milke B: Vasospasm in response to repeated subarachnoid hemorrhage in the monkey. **J Neurosurg** 33:395-406,1970
- 151- Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C: Time course of spasm in man. **J Neurosurg** 48:173-178,1978
- 152- Weir B: Intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage :An overview. In Wilkins RH, Rengachary SS (eds) : **Neurosurgery** WB Saunders Company, Philadelphia 1990, pp 1308-1329
- 153- Weir BKA, Okwnasaba FK, Cook DA, Krueger CA: Pharmacology of Vasospasm-Effects of various agents including blood on isolated cerebral arteries. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams& Wilkins, Baltimore 1980, pp 237-243.
- 154- Wellum GR, Irvine TW, Zervas NT: Dose responses of cerebral arteries of the dog, rabbit, and man to human hemoglobin in vitro. **J Neurosurg** 53:486-490,1980
- 155- Wellum GR, Irvine TW, Zervas NT: Cerebral vasoactivity of heme proteins in vitro: Some mechanistic considerations. **J Neurosurg** 56:777-783,1982
- 156- White RP: Multiple origins of cerebral vasospasm. In **Cerebrovascular Disease**. Price TR, Nelson E (ed), New York, Raven Press 1979, pp 307-319,
- 157- White RP, Chaplean CE, Dugdale M, Robertson JT: Cerebral arterial contractions induced by human and bovine thrombin. **Stroke** 11:363-368,1980
- 158- White RP: Vasospasm.I.Experimental findings.In Fox JL (ed): **Intracranial Aneurysm** Springer-verlag, New York 1983, pp 218-249.
- 159- White RP, Robertson JT: Comparison of piroxicam, medofenameta ibuprofen , aspirin, and prostacyclin efficacy in a chronic model of cerebral vasospasm. **Neurosurgery** 12:40-46,1983
- 160- White RP, Robertson JT: Role of plasmin, thrombin and antithrombin as aetiological factors in delayed cerebral vasospasm. **Neurosurgery** 16:27-35,1985
- 161- Wilkins RH: Attempted prevention or treatment of intracranial arterial spasm: A survey. In Wilkins RH (ed): **Cerebral Arterial Spasm** Williams&Wilkins, Baltimore 1980,pp 542-555
- 162- Wood JH, Simeone FA, Kron RE, Litt M: Rheological aspects of experimental hypervolemic hemodilution with low molecular weight dextran: Relationship of cortical blood flow,cardiac output, and intracranial pressure to fresh blood viscosity and plasma volume. **Neurosurgery** 11:739-753,1982
- 163- Wilkins RH: Attempts at prevention and treatment of delayed ischaemic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. **Acta Neurochir** (suppl) 45:36-40, 1988
- 164- Voldby B: Pathophysiology of subarachnoid hemorrhage. **Acta Neurochir**

(suppl) 45:1-6, 1988

165- Von Holst H, Granström E, Hammarbtröm S, Samuelsson B, Steiner L: Effect of leucotrien C₄, prostacyclin and thromboxane A₂ on isolated human cerebral arteries. **Acta Neurochir (Wien)** 62:177-185,1982

166- Yamamoto Y, Clower BR: Effect of tissue plasminogen activator on intimal platelet accumulation in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage in cats. **Stroke** 22:780-784,1991

167- Yaşargil MG, In **Microneurosurgery** Vol.1. Georg Thime Verlag, New York 1984, p 344

168- Zabramski JM, Spetzler RF, Bostelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. **Neurosurgery** 18:1-6,1986

169- Zabramski JM, Spetzler RF, Bostelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effect of calcium antagonists. **Neurosurgery** 18:129-135, 1986

170- Zabramski JM, Spetzler RF, Lee S, Papadopoulos SM, Bovill E, Zimmerman RS, Bederson JB: Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** 75:189-196, 1991

171- Zervas NT, Lavyne MH, Negoro M: Neurotransmitters and the normal and ischemic cerebral circulation. **N Eng J Med** 293:812-816,1975

Yükseköğretim Bakanlığı
Dokümantasyon Merkezi