



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA
MODELİNDE İV % 20 MANNİTOLÜN SEREBRAL
VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Ömer SANRI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA
MODELİNDE İV % 20 MANNİTOLÜN SEREBRAL
VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Ömer SANRI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yrd. Doç. Dr. Yahya TURAN

DİYARBAKIR 2015

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim sırasında engin bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin gerçekleşmesi sırasında bana her aşamada yardımcı olan, desteğini, sabrını ve hoşgörüsünü esirgemeyen tez danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Yahya TURAN ‘a, bana ve tüm asistan arkadaşlarıma bir baba şevkati ile yaklaşan, sadece bilimsel değil hayatın tüm alanlarında bize kelimenin tam anlamıyla ‘hocalık’ yapan Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Adnan CEVİZ’e, birlikte çalıştığımız beş sene boyunca bir arkadaş samimiyeti ile her derdimize kucak açan Prof. Dr. M. Serdar KEMALOĞLU’na, ihtisas sürem boyunca engin tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Tevfik YILMAZ’a, Doç. Dr. Cüneyt GÖÇMEZ’e, Yrd. Doç. Dr. Kağan KAMAŞAK’a, Yrd Doç. Dr. Hüseyin ÖZEVREN’e,

Uzun yıllardır birlikte çalıştığım, çalışma arkadaşlığının yanı sıra dostluk ve kardeşliği paylaştığım, aynı ekipte olmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Adil YILMAZ, Dr. Pınar AYDIN, Dr. Abdurrahman ARPA, Dr. Barış GÜNGÖRMEZ ve Dr. Mesut KASIMOĞLU’na; bütün hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Çok değerli zamanını ayırarak tezimin histopatolojik inceleme ve değerlendirmelerini yapan sayın Yrd. Doç.Dr. İbrahim İBİLOĞLU’a, istatistik çalışmasında bana yardımcı olan sayın Prof. Dr. Ömer SATICI’ ya ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Bu uzun ve yorucu süreçte hayatımın hiçbir döneminde maddi-manevi desteklerini esirgemeyen annem, babam, kardeşlerim, hayatımda olmasından onur duyduğum, dar günlerimin dostları sevgili Ferit BATMAZ’a, Mehmet ARTUÇ’a ,Erdal RENÇBER’e hiçbir konuda desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili eşim Evin’e ve bana kazandırdığı yeni aileme; gelişile hayatımıza anlam katan canımdan çok sevdiğim biricik kızım Heja’a tüm kalbimle teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Ömer SANRI , Diyarbakır 2015

TABLO VE ŞEKİL

Tablo 1. Hunt-Hess Sınıflaması

Tablo 2. WFNS Sınıflaması

Tablo 3. Gruplar

Tablo 4. Deneklerin baziler arter ölçümleri

Tablo 5. Varyans analiz tablosu

Tablo 6. Test of Homogeneity of Variances

Tablo 7. Duvar kalınlığı posthoc-LSD test sonuçları

Şekil 1. Hücre içi kalsiyum artışı ile vasküler düz kas tonusunun regülasyonu

Şekil 2. Basınç ve gerilime duyarlı kanallardan kalsiyum influksiyonu sonucu oluşan vasküler düz kas kasılması

Şekil 3. Stimülatör ve inhibitör G proteinlerinin aktivasyonu ve sinyal transdüksiyonu ile gelişen reseptör bağımlı mekanizma

Şekil 4. Endotelial faktörlerin vasküler düz kas tonusuna etkileri

RESİM VE GRAFİK

Resim 1. Standart laboratuvar koşulları

Resim 2. Yeni Zelanda beyaz tavşanı

Resim 3. Oksiput C1 vertebra aralığının ortaya konması

Resim 4. Subaraknoid kanama oluşturulması

Resim 5. SAK oluşturulmuş deneklerin beyin sapının önden görünüşü

Resim 6. SAK oluşturulmuş deneklerde beyin sapının arkadan görünüşü

Resim 7. Kontrol grubu baziller arter kesiti(H&E X20)

Resim 8. Grup 2 (SAK) baziller arter kesiti (H&E X20)

Resim 9. Grup 3(mannitol) baziller arter kesiti (H&E X20)

Resim 10. Grup 4(SAK+mannitol) baziller arter kesiti (H&E X20)

Grafik 1. Deney grupları ortalama duvar kalınlıkları

Grafik 2. Deney grupları ortalama duvar kalınlıkları

KISALTMALAR

SAK: Subaraknoid Kanama

BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı

SVS: Serebral Vazospazm

HT: Hipertansiyon

ACoA: Anterior Kommunikan Arter

WFNS: Dünya nörolojik cerrahlar federasyonu

GKS: Glaskow Koma Skalası

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

LP: Lomber ponksiyon

DSA: Digital subtraksiyon anjiyografi

3DCTA: 3 boyutlu bilgisayarlı tomografi anjiyografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ADH: Antidiüretik hormon

ABD: Amerika birleşik devletleri

PET: Pozitron emisyon tomografi

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

SPECT: Single photon emission computerized tomography

Ca: Kalsiyum

K: Potasyum

Na: Sodyum

Cl: Klor

MLCK: Myozin hafif zincir kinaz

MLC: Myozin hafif zincir

cGMP : Siklik guanozin monofosfat

NO: Nitrik oksit

GS: Guanilat siklaz

PKC: Protein kinaz C

EDRF: Endotel kaynaklı relaksasyon faktörü

EDCF: Endotel kaynaklı konstriktör faktör

EDHF: Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör

ET: Endotelin

eNOS: Endotelyal nitrik oksit sentaz

KİBA: Kafa içi basınç artışı

MCA: Orta serebal arter

TCD: Transkranyal dopler

ÖZET

AMAÇ: Taradığımız tüm ingilizce literatürde Subaraknoid Kanama (SAK) tedavisinde sıklıkla kullanılan %20 monnitölün SVS üzerine etkilerinin incelenmediğini gördük. Bu nedenle bu çalışmada tavşanlarda deneysel SAK modelinde bir osmotik diüretik ajan olan ve kafa içi basınç artışı (KİBA) durumunda sıklıkla kullanılan intravenöz %20 mannitol uygulamasının serebral vazospazm üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda toplam 28 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanı kullanıldı. Tavşanlar Grup 1[kontrol,n=7],Grup 2[SAK (+),n=7],Grup 3[SAK(-)%20 Mannitol (+) ,n=7], Grup 4[SAK(+),%20 Mannitol(+) ,n=7] olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deneysel SAK modeli Grup 2 ve 4 teki tavşanların sisterna mangalarına otolog arteriyel kan verilerek SAK oluşturuldu. Grup 3 ve 4'teki tavşanlara 1gr/kg/gün % 20 mannitol 4 eşit doza bölünerek 3 gün süre ile intravenöz olarak verildi.

Tüm tavşanlar SAK oluşumunu takip eden 72.saatte sakrifiye edilerek beyin beyin sapı global olarak çıkarılıp fiske edildi. Deneklerin baziller arterlerinden elde edilen kesitler Hematoksilen ve Eosin ile boyanarak mikroskop altında incelendi.

BULGULAR: Elde edilen baziller arter kesitlerinde damar kalınlığı, damar çapı, lümen çapı, lümen kesit alanı ve damar toplam alanları ölçüldü. Grup 1,3,4 arasında damar duvar kalınlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı(p=0,01). Tüm gruplar arasında en fazla damar duvar kalınlığı grup 2'de ölçüldü. Grup 1 ve 3 karşılaştırıldığında baziller arter lümen çapları arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0,46).Grup 1,2,4 lümen çapları arasında fark saptanmadı. Baziller arter lümen kesit alanları arasında da anlamlı fark saptanmadı(p=0,08).

SONUÇ: %20 Mannitol tedavisinin Subaraknoid kanama deneysel modeli sonrası gelişen serebral vazospazm üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı.

ANAHTAR KELİMELEER: Subaraknoid kanama , Serebral vazospazm, Mannitol, Baziller arter , Deneysel SAK

SUMMARY

Objective: This study aimed to examine the effects of mannitol , an osmotic diuretic agent in experimental models of subarachnoid hemorrhage (SAH) in rabbits.Mannitol is used frequently in the event of increased intracranial pressure on the intravenous administration of mannitol 20% of cerebral vasospasm .

Material and Method: In this study a total of 28 New Zealand white rabbits were used. Rabbit Group 1 [control, n = 7] and Group 2 [SAH (+), n = 7] Group 3 [SAH (-) 20% Mannitol (+), n = 7] Group 4 [SAH (+) 20% Mannitol (+), n = 7] were divided into 4 groups. SAH has created one of the rabbits in groups 2 and 4 cisterns manga given the autologous arterial blood. Group 3 and 4 rabbits were 1g/kg/day intravenously for 3 days, 20% mannitol in 4 equally divided doses.

All rabbits were sacrificed 72th h after the formation of SAH in the brain and brain stem were removed globally and fixed. The subjects of the basilar artery sections obtained from stained with hematoxylin and Eosin were examined under a microscope.

Results: The resulting thickness of basilar artery cross-sectional vessel, the vessel diameter, lumen diameter and lumen cross sectional area and total vessel area was measured. There was no significant difference between the 1,3,4. groups in terms of vessel wall thickness($p=0,01$). Among all groups, maximum vessel wall thickness was measured in the group 2. Compared to Group 1 and 3, there was no significant difference between the basilar artery lumen diameter($p=0,46$). There was no significant difference between the basilar artery lumen cross-sectional area($p=0,08$).

20% mannitol therapy on developing experimental models of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage has been found to have any beneficial or adverse effects.

Keywords: subarachnoid hemorrhage, serebral vasospasm,%20 mannitol, basillar artery, experimental SAH model

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR.....	ii
TABLO VE ŞEKİL.....	iii
RESİM VE GRAFİK	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET	vii
SUMMARY	viii
İÇİNDEKİLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİGİLER.....	2
2.1. SUBARAKNOİD KANAMA.....	2
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyoloji.....	3
2.1.4. Subaraknoid Kanama İçin Risk Faktörleri.....	4
2.1.5. Subaraknoid Kanamanın Semptomları	5
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	6
2.1.7. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları	8
2.2. SEREBRAL VAZOSPAZM (SVS).....	9
2.2.1. Tanım ve Tarihçe	9
2.2.2. Epidemiyoloji.....	10

2.2.3. Klinik Özellikleri	10
2.2.4. Tanı	10
2.2.5. Tedavi.....	11
2.2.5.1. Cerrahi Tedavi	11
2.2.5.2. Medikal Tedavi.....	11
2.2.5.3. Endovasküler Tedavi.....	12
2.2.6. Serebral Vazospazm'da Patofizyoloji	13
2.2.6.1. Kan Yıkılım Ürünleri.....	13
2.2.6.2. Uzamış Arteriyel Kontraksiyon	13
2.2.6.3. İnflamatuvar Yanıt	17
2.2.6.4. Arter Duvarındaki Yapısal Değişiklikler	18
2.2.7. Vasküler Düz Kas	19
2.3. % 20 MANNİTOL	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. ANESTEZİ.....	27
3.2. SUBARAKNOİD KANAMA OLUŞTURULMASI.....	27
3.3. % 20 MANNİTOLÜN İNTRAVENÖZ YOLDAN VERİLMESİ	28
3.4. PERFÜZYON VE FİKSASYON İŞLEMİ	28
3.5. TEDAVİ GRUPLARI.....	28
3.6. BAZİLER ARTER ÖLÇÜMLERİ	29
3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKLAR	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Spontan subaraknoid kanama (SAK); genellikle anevrizma rüptürüne bağlı olarak meydana gelen ve beyin omurilik sıvısının (BOS) yer aldığı subaraknoid boşlukta gelişen kanama olarak tanımlanır(1,2) .Genel olarak farklı toplumlarda, farklı yaşam tarzı, genetik yapı ve değişik risk faktörlerinin bulunması nedeni ile insidansı hakkında fikir birliğine varılamamıştır. Ancak tüm inmelerin %5-10'unu oluşturduğu bilinmektedir (3) . Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir patolojidir. Mortalite ve morbiditenin yüksek olmasından başlıca tekrar kanama (rebleeding) ve vazospazm sorumlu tutulmaktadır. Erken cerrahi girişim seçeneğinin nöroşirürjiyenler tarafından kabul edilmesi ve uygulanması yeniden kanamaya bağlı mortalite oranlarını azaltmıştır.

Spontan SAK sonrası Serebral Vazospazm (SVS) mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. Subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile vazospazmın şiddeti birbiri ile bağlantılıdır(4).Kanamanın 3.gününden itibaren ortaya çıkan arter lümenindeki daralmanın şiddetine bağlı olarak, geç nörolojik kayıp, baş ağrısı ve klinik kötüleşme serebral vazospazmı akla getirmelidir. Radyolojik olarak gösterilmesi tek başına tanı koydurmasa da klinik tanıyı destekler. Etiyopatogenezi aydınlatmak amacı ile birçok çalışma yapılmasına rağmen net bilgiler elde edilememiştir. SVS gelişiminde birkaç hipotez ortaya atılmış, ancak hiçbir fizyopatolojiyi net olarak açıklayamamıştır. Çok faktörlü olması nedeni ile ortaya atılan hipotezler üzerinden uygulanan tedaviler mortalite ve morbiditeyi değiştirememiştir.

SAK sonrası kafaiçi basınç artmasında (KİBA) intraventriküler kanama, parankimal hematoma ve iskemik beyin ödemi gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır. Hematomun boşaltılması, ventriküler kateter yerleştirilmesi, sedasyon, farmakolojik tedavi ve ventilasyonun düzenlenmesi uygulanabilecek tedavi yöntemlerindendir(5).

KİBA'nın farmakolojik tedavisinde mannitol kullanılmaktadır. 1962'de kafa içi basıncının azaltıcı etkisinin en az hipertonic üre kadar olduğu gösterildikten sonra nöroşirürjide kullanımı yaygınlaşmıştır(6).

Bu çalışmada SAK sonrası gelişebilen KİBA tedavisinde kullanılan mannitolün deneysel SAK sonrasında gelişen SVS'a etkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİGİLER

2.1. SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Damar içindeki kanın çeşitli nedenlerle beyin veya spinal kordda, araknoid ile pia arasında bulunan subaraknoid boşluğa geçmesine subaraknoid kanama adı verilir. Beyin, beyincik, beyin sapı veya omurilik yüzeyindeki sıklıkla arter, daha nadiren ven ve kapillerlerin çeşitli nedenlerle kanaması şeklinde olmakla birlikte, kanın beyin omurilik sıvısı (BOS) dolanım yollarına girmesi esastır. Beyin parankimi içerisindeki bir kanamanın beyin korteksi yönünde yüzeye açılması veya ventriküllere geçerek yine BOS'a karışması ve nadiren de subdural mesafedeki kanın araknoid membranı delerek subaraknoid aralığa geçmesi sonucunda ortaya çıkabilmektedir. En sık travmaya sekonder olmakla birlikte altta yatan herhangi bir neden olmaksızın spontan olarak da gelişebilir.

Subaraknoid kanama ilk olarak 1700'lu yıllarda Morgagni tarafından saptanmıştır. İlk anevrizma tarifini 1765 yılında Biumi yapmış, 1814 yılında da Blackall kanamış bir anevrizmayı bildirmiştir⁷.

2.1.2. Epidemiyoloji

Spontan SAK'ın yıllık insidansının 10-16 / 100000 arası değiştiği bildirilmektedir(8). SAK kanamaya neden olan inmelerin %5-10'unun nedenidir (3). Bu durumun toplam mortalite oranı %30-70'tir ve sağ kalanların %10-20'sinde ciddi nörolojik bozukluklar görülür(9). SAK sonrası izlenen klinik tabloda hastaların %10-15'i medikal tedavi almadan kaybedilirken, tedavi edilmeyenlerin %40-60'ı ilk 30 gün içerisinde kaybedilmektedir (10,11).

SAK sıklığı ile ilgili farklı rakamlar ortaya atılmıştır. Gerçek sıklığı hakkında fikir öne sürmek bazı nedenden dolayı oldukça güçtür. Ciddi bir klinik tablo olması nedeniyle olguların bir kısmının tanı konulacak bir merkeze varamadan kaybedilmesi ve daha sili klinik bulgular ile başvuru sonrasında konulabilen yanlış tanıları bu belirsizliğin esas nedenlerindendir. Literatürde SAK ile ilgili ilk rakamlar otopsi

serilerinden elde edilmiştir. Dolayısıyla SAK ve kanamanın sebeplerine yönelik çalışmalar olmadıkları için bu rakamlar çok sağlıklı değildir. Subaraknoid kanamanın insidansı ve prevalansı ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların neticesinde ortak bir sonuca varmak mümkün olmamıştır. Bunun nedeni ise farklı populasyonlarda, farklı yaşam tarzı, genetik yapı ve risk faktörlerinin bulunması gösterilmiştir (1,12,13,14).

Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı büyük bir çalışmada SAK'ın yaşa göre düzeltilmiş yıllık insidansı karşılaştırıldığında Çin'de 2,0/ 100 000, Finlandiya'da 22,5 / 100 000 olmak üzere ülkeler arasında 10 kat farklılık olduğu bulundu(15). Yine toplum temelli yapılan bir başka çalışmada SAK insidansı Avusturalya ve Yeni Zelanda'da 8,1 / 100000 Japonya'da ise 23/100000 olarak saptandı (16). Japonların yaptığı başka bir çalışmada erken ölümler dahil edilseydi SAK'a atfedilen oranın 32/100 000 olacağı ileri sürüldü (13). SAK en sık 40-60 (ortalama 50) yaşları arasında görülmekle birlikte çocukluk ve yaşlılıkta da görülebilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 1,6 kat fazla görülmektedir (17). SAK'ların erkeklerde geç sonbaharda ve kadınlarda ise geç ilkbaharda daha fazla görüldüğü belirlenmiştir(18). Bunların yanı sıra siyah ırkta, beyaz ırka nazaran 2,1 kat daha fazla risk taşındığını gösteren çalışmalar vardır (19).

2.1.3. Etiyoloji

Subaraknoid kanama nedenleri şu şekilde sıralanabilir (20):

1. Travma: En sık SAK sebebidir. Kapalı kafa travması, elektrik yaralanması, ateşli silah yaralanmaları, penetran kafa travmaları, ısıya bağlı hasar, radyasyon, trafik kazaları

2. Vasküler: En sık non-travmatik SAK sebebidir. Anevrizma, rüptüre arteryovenöz malformasyon, ateroskleroz, iskemik enfarkt, vaskülitler, hipertansiyon, antikoagulan tedavi

3. idiyopatik: Benign perimezensefalik SAK

4. Enfeksiyonlar: Bakteriyel, viral, fungal menenjitler

5. Toksinler: Amfetamin, kokain, alkol, eter, morfin, nikotin

6. Neoplazmlar: Glioma, meningioma, hemanjiyoblastoma, sarkoma, hipofiz adenomu, epandimoma

7. Kan hastalıkları: Lösemi, hemofili, orak hücreli anemi, polistemi, trombositopenik purpura, disemine intravasküler koagülopati

SAK'ın en sık sebebi kafa travmalarıdır. Nontravmatik SAK'ın en sık sebebi ise vasküler lezyonlardır.

2.1.4. Subaraknoid Kanama İçin Risk Faktörleri

Genetik faktörler; vakaların %5-20'sinde pozitif aile hikayesi vardır (21). Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı ve tip IV Ehler Danlos sendromu örnek olarak sayılabilir(22).

Sigara; Sigarayı bırakan popülasyonda içenlere oranla daha az SAK görüldüğü gösterilmiştir(23).

Alkol; Orta ve aşırı alkol kullananlarda daha fazla görülmekle birlikte şüpheli risk faktörüdür.

Hipertansiyon; Özellikle tansiyon takibi düzensiz olanlarda daha fazla görülmektedir.

Oral Kontraseptif Kullanımı: Diğer risk faktörlerinden bağımsız, kontrollü çalışmalar olmadığı için SAK ve oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki çok net değildir (7).

Madde bağımlılığı; Kokain ve fenilpropanolamin içeren semptomimetik maddeler risk faktörleri olarak bildirilmiştir(24,25,26).

Diabet SAK için bir risk faktörü olarak görülmemektedir (27).

SAK için bazı risk faktörlerinin (sigara, bayan cinsiyet, hipertansiyon, postmenapozal dönem) multipl anevrizma görülme riskini artırdığı gösterilmiştir(28).

Rüptüre olmuş anevrizma nedeni ile tedavi edilmiş hastalarda yeni anevrizma oluşma oranı yıllık %1-2 arasındadır (29,30).

2.1.5. Subaraknoid Kanamanın Semptomları

Ani, Şiddetli Başağrısı: Tipik olarak eforla oluşur. Genellikle bıçak saplanır tarzdadır. Bazen SAK olmadan ve kısa sürede düzelebilen uyarıcı (sentinel)‘ başağrıları olabilmektedir. Sentinel başağrıları anevrizmanın genişlemesi veya anevrizma duvarına lokalize ufak kanamalar nedeniyle olabilmektedir. Subaraknoid kanama ile ilgili olarak özel bir durum ise uyarıcı sızma‘dır (warning leaks). Uyarıcı sızma, klasik SAK‘dan önce gelişen minör bir kanamadır. Birkaç saat, gün veya hafta önce oluşur, bunu klasik SAK izler. Başağrısı ani olarak ortaya çıkar (31,32).

Bulantı ve Kusma: Genellikle başağrısı ile birlikte.

Ense Sertliği: SAK sonrası birkaç saat içerisinde (yaklaşık 6- 8 saat) gelişebilir. Bazen spinal mesafeye ulaşan kanın sinir köklerini irrite etmesiyle sırt ve bel ağrıları da oluşabilir.

Baş Dönmesi ve Senkop

Fotofobi

Hafif Ateş Yükselmesi: Birkaç gün süren subfebril ateş görülebilir. Muhtemelen kanamanın rezorbsiyonu ile ilgili oluşur.

Hipertansiyon: Kan yıkım ürünlerinin hipotalamusu uyarak katekolamin deşarjına sebep olması ile HT oluşur.

Subhiyaloid Kanama: Genellikle kanamadan yaklaşık 24- 48 saat sonra papil ödem- subhiyaloid kanamalar izlenebilir. Bu, venöz dönüşün subaraknoid aralıkta bloke olmasına bağlıdır. Olguların %10- %15‘inde intrakranial basınç artışı sonucu papil ödemi gelişebilir(33). ACoA kanamalarında vitreus içindeki kanama ‘Terson Sendromu’ olarak adlandırılmaktadır.

Hemiparezi: Anevrizma ya da hematoma direkt etkisi ile fokal nörolojik kayıplar oluşabilir. Sıklıkla motor kayıp, disfazi ve oftalmopleji şeklinde gelişmektedir.

Konfüzyon, Ajitasyon, Koma: Geçici veya sürekli şuur bozukluğu kafa içi basınç artması ve serebral dokularda iskemi nedeniyle olabilir. Direkt kortikal irritasyon nedeniyle epileptik nöbetler de tabloya dahil olabilir.

Anevrizma rüptürü sonrası SAK olan olgularda cerrahi riski ve prognozu belirleme amacı ile değişik klinik değerlendirmeler yapılmıştır. Yaygın olarak

kullanılanları; Botterel, Hunt-Hess (Tablo-I), Yaşargil ve son olarak Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) (Tablo-II) SAK sınıflamasıdır(34,35).

Tablo- I. Hunt-Hess Sınıflaması

- Evre 0** Kanamamış anevrizma, nörolojik bozukluk yok
- Evre 1** Aseptomatik, hafif baş ağrısı ve ense sertliği
- Evre 2** Orta veya şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci
- Evre 3** Uykuya eğilim, hafif fokal nörolojik defisit
- Evre 4** Stupor, orta veya ciddi hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk
- Evre 5** Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi

Tablo-II. WFNS Sınıflaması

- Evre 1** Glasgow Koma Skalası (GKS) 15 Motor defisit yok
- Evre 2** GKS 13-14 Motor defisit yok
- Evre 3** GKS 13-14 Motor defisit var
- Evre 4** GKS 7-12 Motor defisit var veya yok
- Evre 5** GKS 3-6 Motor defisit var veya yok

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Acil servise baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların %1'inde SAK saptandığından bu hastalar çok dikkatli değerlendirilmelidir(36). SAK'tan şüphelenmek en can alıcı noktadır. Alışılmamış tipte şiddetli baş ağrısı şikayeti ile gelenlerde ilk tanı yöntemi olarak mutlaka Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) çekilmelidir. BBT aynı zamanda ventriküllerin büyüklüğü, hematoma, enfarkt, sisterna ve fissürlerdeki kan miktarı, çoğul anevrizmalı olgularda hangi anevrizmanın kanadığı ve anevrizmanın yeri hakkında bilgi verir (37).

Lomber ponksiyon (LP), subaraknoid kanama şüphesi olan olgularda kesin tanı konulmasını sağlamakla birlikte bakteriyel menenjit gibi benzer kliniği yapan enfeksiyöz durumların ayırıcı tanısında da yardımcı olmaktadır. İntraserebral hematom gelişme ihtimalinin yüksek olması ve muhtemel bir intrakranial kitle lezyonu bulunabilmesi nedeni ile intrakranial görüntüleme yapmadan LP yapılmamalıdır. LP kullanılan en eski yöntemdir. Ardışık üç tüpe alınan BOS örneklerinde santrifüj sonrası ksantokromi izlenmesi SAK için tanı koydurucudur. BOS’da ksantokromi 4 ila 6 saatte gelişir(38).

Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA) anevrizma görüntülenmesinde altın standarttır. Anjiyografide anevrizmanın varlığı, birden fazla ise sayısı, boynun genişliği, anevrizma duvarının şekli, domun büyüklüğü, yönü ve diğer vasküler yapılar ile olan ilişkisi değerlendirilebilir (39).

DSA, anevrizma görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilmekle birlikte; non invaziv olması, hızlı görüntüleme yapması, arter ve anevrizma duvarındaki kalsifikasyonları göstermesi, hızlı üç boyutlu rekonstrüksiyon olanağı vererek şüpheli lezyonlar hakkında bilgi vermesi nedeni ile bir çok merkez ilk inceleme metodu olarak Üç Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (3DCTA) kullanmaktadır (40).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), acil kullanım zorluğu olması, işlemin uzun sürmesi ve subaraknoid kanama geçiren hastaların büyük kısmının klinik tablosunun stabil olmaması ve inceleme süresini tolere edememeleri nedeniyle SAK tanısında rutin kullanımda değildir.

Semptomatolojisinin değişken olması nedeni ile SAK;

-Migren, sinüzit, gerilim tipi baş ağrısı, hipertansiyon, subdural hematom gibi baş ağrısı ile seyreden hastalıklardan;

-Servikal artroz, servikal disk hernisi, menenjit gibi ense sertliğinin bulunduğu hastalıklardan;

-Akut gastroenterit, gıda zehirlenmesi, peptik ülser, akut apendisit ve akut miyokard infarktüsü gibi bulantı-kusmanın eşlik edebileceği hastalıklardan;

-Uyuşturucu kullanımı, alkol intoksikasyonu, akut psikoz gibi konfüzyon, letarji ve kişilik değişikliklerinin varlığıyla seyreden hastalıklardan;

-Serebral iskemik olay veya spontan intraserebral hematom gibi fokal nörolojik defisitlerle seyreden hastalıklardan ayırdedilmelir.

2.1.7. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları

1. Kafa içi basınç artışı
2. İntraserebral kanama
3. İntraventriküler kanama
4. Subdural kanama
5. Hipertansiyon
6. Yeniden kanama (Rebleeding)
7. Serebral vazospazm , serebral iskemi
8. Nöbet
9. Akut veya kronik, kommunikan veya non kommunikan Hidrosefali
10. Solunum bozuklukları (aspirasyon pnömonisi, pulmoner ödem, pulmoner emboli)
11. Kardiyovasküler komplikasyonlar(miyokard infarktüsü , disritmiler)
12. Sıvı elektrolit bozuklukları (uygunsuz ADH salınımı , serebral tuz kaybı ,diabetes insipitus)
13. Tromboembolik komplikasyonlar
14. Nöropsikolojik bozukluklar
15. Gastrointestinal bozukluklar (motilite değişiklikleri, kanama)

SAK'da prognozu kanamanın yeri ve miktarı, eşlik eden vazospazm, akut hidrosefali ve hastanın klinik tablosu belirler.

2.2. SEREBRAL VAZOSPAZM (SVS)

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

SVS, subaraknoid kanamadan günler sonra meydana gelen, değişken şiddette ve geri dönüşlü olabilen serebral damarların daralmasıdır. Tekrar kanama, anevrizmal rüptürün en korkulan komplikasyonu olmasına rağmen vazospazm ölüm ve nörolojik sekellerin primer potansiyel nedenidir. SVS klasik olarak anevrizma rüptürüne bağlı SAK'ın komplikasyonu olmasına rağmen %5-10 oranında ağır kafa travması ve daha az oranlarda meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda görülebilir (41,42,43).

SVS hakkındaki ilk bilgilerimiz Peabody'nin 1891 yılındaki çalışmalarına dayanır. Peabody spazmı damar düz kaslarının spazmodik kontraksiyonu şeklinde tanımlamıştır. 1942 yılında Ercline, 1959'da Gurdjian ve Thomas baziler arteri mekanik yolla stimüle ederek spazm meydana getirmişlerdir. 1965'de Echline subaraknoid mesafeye taze kan enjekte ederek deneysel subaraknoid kanamaya bağlı SVS'in evrelerini göstermiştir. Robertson ilk kez 1949'da anevrizma rüptürüne bağlı SAK ile SVS ilişkisini bildirmiştir. Anjiyografik vazospazm ilk defa 1951 yılında bir nöroşirürjiyen olan Ecker ve bir radyolog olan Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır(44). Bu çalışmaların neticesinde vazospazmın kanama sonrası birkaç hafta içinde geliştiğini, anevrizmaya yakın vasküler etkilenmenin maksimum ancak komşu vasküler yapılarda daha az derecelerde olduğunu ve anevrizma rüptürü sonrası prognozda etkili olduğunu göstermişlerdir. Yine de bu görüşlerin nöroşirürjiyenler arasında o dönemde kabul görmesi yavaş olmuştur. 1960'ların başından itibaren nöroşirürjikal çalışma laboratuvarlarında hayvanlar üzerinde deneysel SAK modelleri ile vazospazmın fizyopatolojisi yoğun bir şekilde çalışılmaya başlanmış, vazospazmı önlemek veya tedavi etmek için birçok başarısız ilaç denemeleri yapılmıştır. İlk olarak Kosnik ve Hunt 1976 yılında, Giannota ve arkadaşları ise 1977 yılında vazospazm nedeniyle gelişen iskemik nörolojik defisitinin tedavisinde hipertansiyonun etkisini bildirmişlerdir(45).Kassel ve arkadaşları 1982 yılında standart hipervolemik ve hipertansif tedavinin vazospazma bağlı geç iskemi tedavisindeki olumlu etkilerini göstermişlerdir. 1980'li yıllarda Sasaki ve arkadaşları, oksijen radikallerinin membran

fosfolipidlerinde peroksidasyona yol açtığını, bunun da serebral vazospazmın etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir (46).

2.2.2. Epidemiyoloji

Subaraknoid kanama insidansında coğrafi bölge, iklim, ırk gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmekle beraber bu olguların bir kısmının daha hastanelere ulaşmadan ölmeleri nedeniyle SAK'ın gerçek sıklığının belirlenmesi zordur. Anevrizmal SAK insidansı ABD'de yıllık 6-16/100.000 ve Finlandiya'da 22/100.000 iken bu oran Japonya'da 23/100.000'dir (47). SAK sonrasında yapılan anjiyografilerde hastaların % 30-70'inde serebral vazospazm görülmektedir ve bu hastaların da % 20-30'unda vazospazm beyin iskemisi ve enfarkta yol açacak derecede şiddetlidir (48,49). Vazospazmın en sık görüldüğü zaman dilimi SAK'tan sonraki 5 ile 14. gündür ve sonrasında zamanla azalır (50). Serebral vazospazm gelişimiyle subaraknoid mesafedeki kan miktarı başta olmak üzere yaş, sigara kullanımı ve hipergliseminin ilişkili olduğu literatürde belirtilmiştir(51,52,53,54).

2.2.3. Klinik Özellikleri

Semptomatik vazospazm, geç iskemik nörolojik defisit olarak da adlandırılır ve nöral doku kaybının lokalizasyonuna uygun olarak semptom ve bulgular verir. Arter daralmasının şiddeti ve lokalizasyonu, hastanın yaşı ve klinik durumu, kafa içi basınç yüksekliği, intraserebral hematoma, hidrosetali, hiponatremi, hipovolemi ve hipotansiyon gibi komplike faktörlerin eşlik edip etmemesine ve geniş kollateral dolaşımın varlığına bağlı olarak vazospazm kliniği değişkenlik gösterir. Nitekim anjiyografik serebral vazospazm tespit edilen hastaların yarısı asemptomatik olabilmektedir (47).

2.2.4. Tanı

SVS olduğu düşünülen hastalarda transkranyal doppler ultrasonografi, serebral arterlerdeki akımı gösterebilmesi açısından önemli bir tetkiktir. BBT, MRG, MRA,

Xenon BT, PET (Positron Emission Tomography) ve SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) perfüzyon defektini ve iskemik alanları göstermede etkili tetkiklerdir. Serebral vazospazm tanısında en önemli tetkik daralan arterleri göstermesi nedeniyle DSA'dır. DSA'da görülen vazospazmı açmak amacı ile balon anjioplasti de yapılabilmektedir. Durumu akut kötüleşen hastalarda hidrocefaliyi, intraserebral hematomu, iskemik alanları ayırt etmesi, kolay ulaşılabilir olması ve kısa sürede sağlanabilir olması nedeni ile BBT faydalı bir tetkiktir (55).

2.2.5. Tedavi

2.2.5.1. Cerrahi Tedavi

Anevrizmal SAK olgularında son yıllarda giderek yaygınlaşan görüş erken cerrahi tedavi ve anevrizmanın kliplenmesi yönündedir (49). Erken cerrahi tedavi ile kanayan damarın kliplenmesi, yeniden kanama riskini azaltmasının yanı sıra vazospazmın en büyük etkeni olan kanın temizlenmesine ve 3H tedavisi, trombolitik ve anjiyoplastik tedavi gibi agresif medikal tedavi yöntemlerinin uygulanmasına olanak sağlamaktadır(56,57).

2.2.5.2. Medikal Tedavi

Hipervolemi, hemodilüsyon ve hipertansiyon 3H (Hipertansiyon, Hipervolemi, Hemodilüsyon) tedavisi olarak en yaygın tedavi yöntemidir. Sıvı yüklenmesi ve hemodilüsyon ile kan viskozitesinin azaltılması ve tansiyonun yükseltilmesinin serebral kan akımı, serebral perfüzyon ve mikrosirkülasyonu artırarak hastalarda nörolojik düzelmeye yol açtığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (44,58 ,59).

Vasküler düz kaslar, çizgili kas ve kalp kasının aksine yavaş, tonik ve uzun süreli kasılırlar. Kasıldıklarında damar boşluğunu daraltacak şekilde organize olmuşlardır. Vasküler düz kasların kasılmasını engellemek amacıyla kullanılan pek çok deneysel ajan klinik çalışmalarda benzer etkinliği gösterememiştir. Ancak nicardipin ve intraarteriyel yüksek doz papaverin uygulamasının erken semptomatik vazospazm tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (60,61).

Subaraknoid kanama sonrasında oluşan kan yıkım ürünleri membran depolarizasyonuna yol açar ve bunun sonucunda voltaj kontrollü kalsiyum kanallarının açılmasıyla hücre içi kalsiyum (Ca) düzeyi artar. Serebral damar kasılmasında intrasellüler kalsiyum düzeyi esas olarak ekstrasellüler mesafedeki kalsiyum miktarına bağlıdır(62). Yapılan çalışmalar Ca kanal blokörü olan nimodipinin vazospazm sıklığını %10'un altına indirdiği yönünde olup bu etkisini damarları genişletmekten ziyade iskemik nöronal hücrelere kalsiyum girişini engellemek suretiyle gösterdiği bildirilmiştir(63).

SAK sonrasında ortamdaki kan pıhtısına karşı sellüler ve moleküler inflamatuvar yanıt gelişir. Antiinflamatuvar birer ajan olan ibuprofen ve metilprednizolon ile antioksidan birer ajan olan 21-aminosteroid ve desferroksaminin vazospazmda etkili oldukları deneysel çalışmalarda gösterilmişse de klinik düzeyde benzer etkileri görülememiştir (59,60).

2.2.5.3. Endovasküler Tedavi

Son yıllarda gelişen teknik ve teknoloji endovasküler girişimleri serebral vazospazm tedavisinde bir alternatif olarak ortaya çıkarmıştır. Bu yöntemlerden bilinen en önemli ikisi balon anjiyoplasti ve intrarteriyel papaverin uygulamasıdır. Balon anjiyoplastiyle olumlu sonuçlar alınmasına karşın işleme bağlı komplikasyonların %2-5 gibi yüksek düzeyde olması bu yöntemin yaygın olarak kullanılmasını engellemiştir (64,65,66). Yıllardır nöroşirürjiyenler tarafından spazmı çözmek üzere topikal olarak kullanılan papaverinin intraarteriyel selektif enjeksiyonu da vazospazm tedavisinde kullanılmaktadır. İntrarteriyel papaverinin spastik damarı açmakta başarılı olduğu, ancak bu etkisinin kısa sürede kaybolduğu ve tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması gerektiği bildirilmiştir. İntraarteriyel tedavi ile anjiyografik spazmın açılmasıyla klinikteki düzelme arasında zayıf bir korelasyon bulunduğuda gösterilmiştir. Papaverin enjeksiyonları sırasında kafa içi basıncın yükseldiği, bununla serebral perfüzyon basıncını düşürüp iskeminin artmasına yol açabileceği, bu nedenle papaverin enjeksiyonlarının intrakraniyal basınç monitörizasyonu altında yapılması gerektiği bildirilmiştir(67,68,69).

2.2.6. Serebral Vazospazmda Patofizyoloji

SAK sonrası gelişen vazospazm halen tam anlaşılamamış olmakla birlikte patofizyolojinin multifaktöryel olduğu kabul edilir. Patofizyolojisinde 4 temel mekanizma mevcuttur:

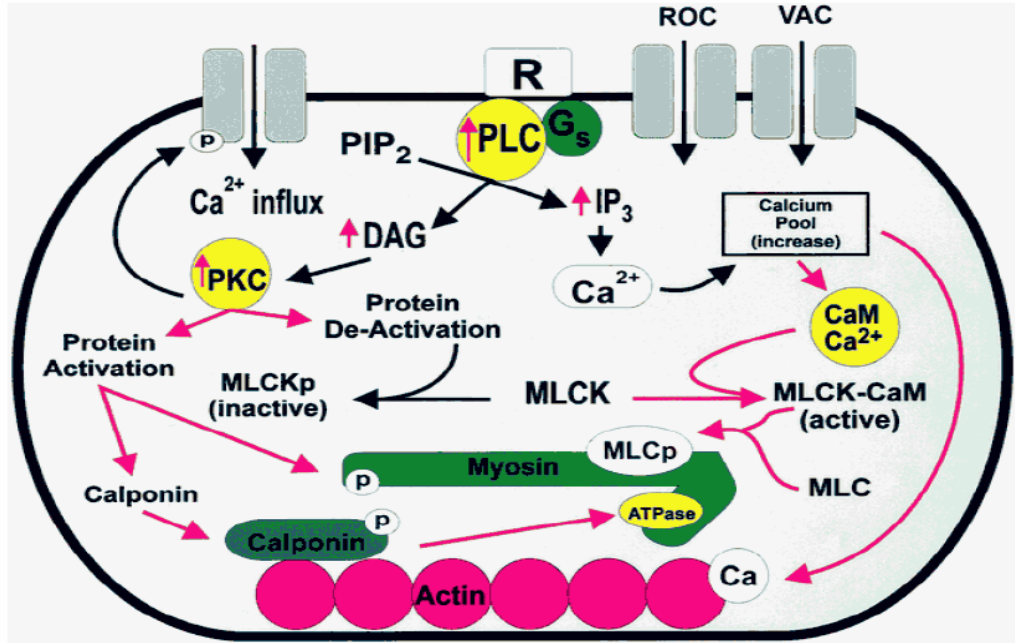
2.2.6.1. Kan Yıkılım Ürünleri

Vazospazmın patofizyolojisinde kabul edilen teorilerden biri, olayın ekstrasvaze olmuş eritrosit ve trombositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan spazmojenler tarafından tetiklendiğidir(70). Tanımlanmış spazmojenlerden bazıları serotonin, prostaglandinler, katekolaminler, histamin, anjiotensin, oksihemoglobindir.

SAK sonrası hemoliz hemen başlar ve eritrositler tamamen lizise uğrayıncaya ve/veya fagosit edilinceye kadar devam eder. Yapılan çalışmalar BOS'un eritrositlerden tamamen temizlenmesinin birkaç gün ile bir ay arasında bir sürede gerçekleştiğini göstermiştir(71). İn vivo çalışmalar, kan pıhtısı içinde eritrositlerin vazospazma yol açtığını, beyaz kan hücreleri, trombositler ve plazmanın tek başına böyle bir etkisinin olmadığı göstermiştir. Bütün bu bulgular asıl spazmojenik faktörün hemoglobin olduğunu düşündürse de(72), birçok modelde hemoglobin dışında daha birçok madde ihtiva eden kırmızı kan hücrelerinin hemolizatlarının, izole halde hemoglobinden daha potent vazokonstriktör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (73). Bütün bu bulgular hemoglobinin de tek başına vazospazma yol açmadığını telkin eder niteliktedir.

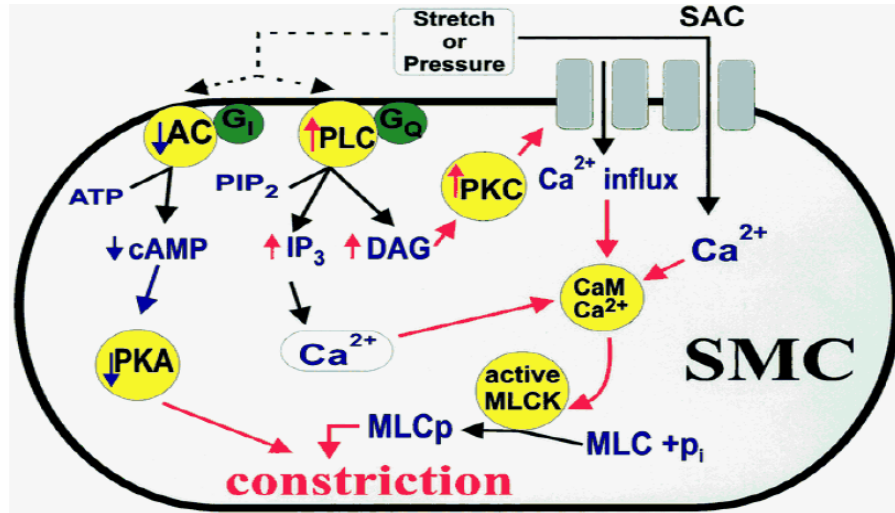
2.2.6.2. Uzamış Arteriyel Kontraksiyon

Uzamış arteriyel kontraksiyon halen vazospazm gelişiminde en fazla kabul gören teorilerdendir. Kas kontraksiyonu ile ilgili regülatuar mekanizmaları gözden geçirmek gerekirse, en önemli mekanizma hiç kuşkusuz sitozol içindeki kalsiyum aktivitesidir(74)(şekil 2). Kalsiyum, kalmodulini ve sonrasında kalmodulin miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder. Bu miyozin hafif zincirinin (MLC), serine 19 pozisyonunda fosforilasyonuna neden olur. Aktin filamentiyile etkileşme sonucunda kasılma gerçekleşir.



Şekil 1. Hücre içi kalsiyum artışı ile vasküler düz kas tonusunun regülasyonu

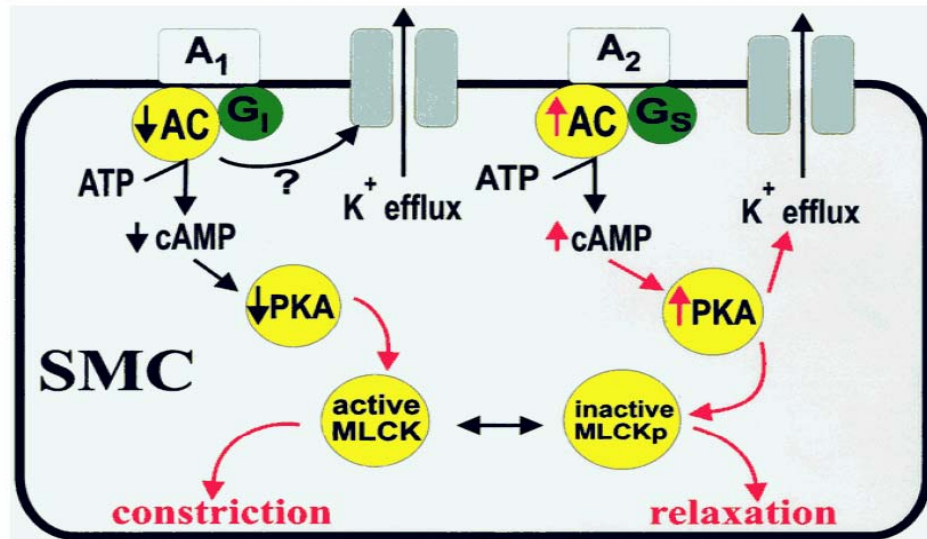
Düz kas hücresi için kalsiyumun primer kaynağı sakroplazmik retikulum ve ekstraselüler alandır. Ekstraselüler kalsiyumun kalsiyum kanallarından girişi voltaj veya reseptör bağımlı mekanizmalarla olabildiği gibi (şekil 1) mekanik gerilme ve basınca duyarlı mekanizmalarla da olabilir (şekil 2). Sarkoplazmik retikulumdan ise kalsiyum girişi intrasellüler 1, 4, 5 trifosfat artışı veya ryanodine duyarlı reseptörler aracılığı ile de olabilir (74).



Şekil 2. Basınç ve gerilime duyarlı kanallardan kalsiyum influksiyonu sonucu oluşan vasküler düz kas kasılması

Hücre içi kalsiyum azaltılma yolu ise siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ın sarkoplazmik membrana bağımlı kalsiyum pompalarını aktive etmesi ile mümkün olur. Bu sayede düz kas hücresinde relaksasyon gerçekleşir(75). Nitrik oksit (NO) ise, cGMP üreten guanilat siklazın (GS) ana aktivatörüdür.

Düz kas hücresi içindeki kalsiyum aktivitesi düz kas kasılmasının temel mekanizmasını oluşturmaya rağmen, sitozol içi kalsiyum aktivitesi değişmeksizin vasküler tonusu regüle eden başka mekanizmalar da vardır. Bunlar genellikle protein fosforilasyon/defosforilasyonu yoluyla gerçekleşirler. Bu kaskad miyozinin serine 19 dışında başka bir pozisyonda fosforilasyonu, protein kinaz C (PKC) ile aktin düzenleyici proteinler olan caldesmon veya calponinin fosforilasyonu, miyozin hafif zincir kinazın fosforilasyonu nedeniyle deaktivasyonu gibi mekanizmaları içerir. Serebral dolaşımda özellikle stimülatör veya inhibitör G proteinlerine bağlı reseptörleri aktive ederek vasküler düz kas hücresinin tonusunu reseptör bağımlı mekanizmalarla etkileyebilen birçok agonist tanımlanmıştır. Aynı madde, etkilediği reseptörlere göre stimülatör veya inhibitör G proteinlerini kullanarak birbirine zıt etkiler ortaya çıkarabilir. Örneğin A₂ reseptörlerinin uyarımı ile stimülatör G proteinlerinin aktivasyonu relaksasyon oluştururken, A₁ reseptörlerinin uyarımı inhibitör G proteinleri üzerinden vazokonstriksiyonla sonuçlanır(76,77) (şekil 3).



Şekil 3. Stimülatör ve inhibitör G proteinlerinin aktivasyonu ve sinyal transdüksiyonu ile gelişen reseptör bağımlı mekanizma

Endotelial hücreler hem endotelial kaynaklı relaksasyon faktörlerini (EDRF) hem de endotelial kaynaklı konstriktör faktörlerini (EDCF) salgırlarlar.

EDRF grubunda birkaç madde olmasına rağmen bunların en önemlileri NO veya bununla ilişkili maddeler (78,79,80), başta prostosiklin olmak üzere bazı prostoglandinler (81), endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF)'dür (82). İntraselüler kalsiyum artışı NO sentaz ve siklooksijenaz enzimlerini aktive eder (83). Sonrasında NO düz kas hücresine geçerek GS'ı aktive eder. Artan cGMP sayesinde sitozolik kalsiyum sarkoplasmik retikulumu alınır. NO yapımı hücre içi kalsiyum düzeyi 200 nmol/L gibi bir değere ulaşana kadar uyarılırken, daha yüksek değerler prostaglandin kökenli maddelerin üretimini tetikler. Prostaglandin kökenli EDRF'ler düz kas hücresinin potasyum kanallarını veya adenilat siklaz enzimini aktive ederler (84,85). Henüz kesin olarak tanımlanamamakla birlikte EDHF'ün sitokrom P450 kaskadından kaynaklandığı(86) ve düz kas hücresini hiperpolarize ederek hücre dışına kalsiyum atılımını sağladığı düşünülür. Prostosiklin ise potasyum kanallarını aktive ederek (87) ve MLCK'ı inaktive ederek damar düz kasında relaksasyon sağlar.

EDCF'lerin en iyi bilinenleri endotelin (ET), anjiotensin II ve tromboksanlardır. ET, trombin ve anjiotensin stimülasyonu ile endotel hücresinde üretilen bir peptiddir. ET düz kas hücresi ve ekstraselüler alanda da üretilebilir (88). ET, hem endotel hem de düz kas hücresi üzerindeki ET A ve ET B reseptörleriyle etki gösterir. Düz kas hücresi ET reseptörlerinin uyarımı, fosfolipaz C ve protein kinaz C aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum miktarını artırır ve vazokonstriksiyona neden olur. Birkaç tane ET ve ET reseptörü tanımlanmıştır(89,90). ET-1 ve ET-2'nin her ikisi de ET A ve ET B reseptörlerine bağlanabilse de ET-3 sadece ET B reseptörüne bağlanabilir.

SAK sonrası vazospazm gelişiminde bu anlatılan mekanizmaların pekçoğu damar düz kasında kontraksiyona yol açarak etkili olmaktadır. Oksihemoglobinin tetiklediği uzamış düz kas kasılması, vazospazm gelişiminde önemli rol oynar(91). Oksihemoglobin vasküler düz kas hücresi üzerine direkt veya arter duvarından lokal vazoaaktif maddelerin salınımı, serbest radikallerin ve lipid peroksidlerin üretimini sağlayarak indirekt olarak etki edebilir (74). In vitro çalışmalar hemoglobinin ürettiği oksijen radikallerinin endotel ve düz kas hücrelerine zarar verdiğini ortaya koymuştur(92,93,94). Oksijen radikalleri endotelial geçirgenliği artırarak, hücre içi

kalsiyum ve 1, 4, 5 trifosfat miktarını yükselterek ve hücre depolarizasyonunu sağlayarak etki gösterirler. Ayrıca serbest radikaller kalsiyum ve/veya kalmodulin bağımlı mekanizma ile bir vazokonstriktör olan prostaglandin E₂ ve bir vazodilatatör olan prostoglandin I₂ arasındaki dengeyi prostaglandin E₂ lehine değiştirirler (95).

Yapılan deneysel SAK modellerinde baziler arterde endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu gösterilmiştir (96,97). Endotelyal patolojik sürece en fazla yol açan kan komponenti daha önce belirtildiği gibi oksihemoglobindir(98). Bunun nedeni oksihemoglobinin ortamdaki nitrik oksidi (NO) düşürmesi, böylece guanilat siklazı (GS) inaktive etmesi veya oksijen radikal üretimini arttırmasıdır. Hemoglobinin NO'ı bağlaması(99) sonucunda, azalmış GS aktivitesi vazoskonstriksiyonla sonuçlanır. Hino ve arkadaşları(100) maymunlarda SAK sonrası GS ve nöronal nitrik oksid sentaz miktarı değişmeksizin, endotelyal nitrik oksid sentaz (eNOS)'da %56 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir.

Vermeulen(101) 1996'da SAK sonrası insan BOS'nda ET içeriğinin arttığını, aynı sene Hino ve arkadaşları(102) SAK sonrası maymun serebral arterlerinde ET reseptörlerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda tavşan ve ratlarda ET reseptör blokajının vazospazmı yavaşlattığı gösterilmiştir(103,104). SAK sonrası azalmış endotelyal NO ve artmış ET etkisi vazospazm gelişiminde etkili olabilir(105). Yine, SAK sonrası ortaya çıkan hipoksi gibi faktörler başka bir şekilde EDCF ve EDRF'lerin normal fizyolojik dengesini değiştirerek indirekt olarak prostosiklin üretimini azaltıp tromboksan sentez aktivasyonuna neden olarak ve NO temizleyen oksijen radikallerinin üretimini sağlayarak(106) vazospazm gelişimine katkıda bulunur.

2.2.6.3. İnflamatuvar Yanıt

SAK sonrası görülen vazospazm patogenezindeki son teori patolojinin hem nörojenik ve hem de klasik inflamatuvar yanıt neticesinde meydana geldiğidir (107).Yapılan çalışmalarda, subaraknoid kanama sonrası BOS'nda substance P ve kalsitonin gen ile ilişkili peptit konsantrasyonlarında artış gösterilmiştir(108). Nörojenik inflamatuvar yanıttan sorumlu bu maddeler histamin, bradikinin, 5-

hidroksitriptamin ve ET-1 ile beraber kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak etkilerini gösterirler.

SAK sonrası ekstravaze olan kan bir takım mekanizmalarla klasik inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olur. Bu mekanizmalar ;

- Eritrositlerin lizisi sonucu hemoglobinin ortaya çıkması
- Lipooksijenaz, siklooksijenaz, NO sentaz enzim aktivitelerinde artış
- ET-1'in etkileri
- Komplaman ve trombinin protrombotik ve proinflamatuvar etkileri
- Trombositlerin aktivasyonu ve trombosit kökenli growth faktör üretimi
- Perivasküler ve intramural makrofaj ve granülositlerin adhezyon molekülleriyle etkileşimleri
- Proinflamatuvar sitokinlerin etkileri gibi basamakları içerir.

2.2.6.4. Arter Duvarındaki Yapısal Değişiklikler

Vazospazm sırasında damarlarda, sadece gelip geçici bir daralma değil, aynı zamanda, ağır vakalarda daha sık olmak üzere, damar duvarının hemen her katında morfolojik değişimler de ortaya çıkmaktadır. Bunlar arasında mikroskobik olarak akut dönemde lamina elastikada kıvrımların oluşması, endotel hücrelerindeki değişimler, subendotel alanda sıvı toplanması ve düz kas hücrelerindeki değişiklikler sayılabilir. Daha sonraki haftada, düz kas hücrelerinde nekroz görülür. Adventisyada lenfosit, plasma ve mast hücreleri ile makrofaj ve bağ dokusunda artış saptanır. İki ay sonra ise düz kas hücrelerinin toplanması ile intimada progressif kalınlaşmalar olmaktadır(109).

Elektron mikroskobik incelemeler ile yapılan çalışmalarda ise endotel hücre tabakalarında vakuolizasyon, interendotelial sıkı bağlantılarda bozulma ve endotelial dökülme ve luminal mikrotrombozis gibi değişiklikler görülmüştür. Tunika intima, altta kalan internal elastik lamina gibi media katmanının kontraksiyonuna neden olmuştur (110,111).

Hem deneysel hem de insandaki vazospastik damarların özelliği belirgin kalınlaşmış media tabakası ve subaraknoid kanamadan sonra damar duvarında yangısal veya hipertrofik reaksiyonel sekonder değişikliklerdir. Bu nedenle damar duvarı kalınlığı primer olarak vasküler kontraksiyon ve duvar alanında artış, adventisyanın enflamatuvar infiltrasyonuna bağlıdır(112). Vazospazma tunika mediada değişik miktarda myonekroz eşlik eder. Serebral arterlerde eksternal elastik lamina bulunmaz ancak subaraknoid kanamadan sonra adventisya genellikle fibrin ve eritrositlere bağlı olarak gelişen granülasyonla sekonder kalınlaşmıştır.

2.2.7. Vasküler Düz Kas

Damar tonusunu belirleyen düz kas hücresi membran potansiyeli sabit olmayıp ritmik olarak sürekli değişir, yani damar düz kası sürekli bir kısmi kasılma durumundadır. Bu durum periferik kan basıncını ve organların kan akımını düzenler (113). Damar düz kas hücresi membran potansiyelinin depolarizasyonu düz kasta kontraksiyona neden olurken, repolarizasyonu ya da hiperpolarizasyonu relaksasyona yol açmaktadır. Depolarizasyonda en önemli katyon Ca^{2+} iyonu iken, hiperpolarizasyonda en önemli katyon potasyum (K) iyonudur(114).

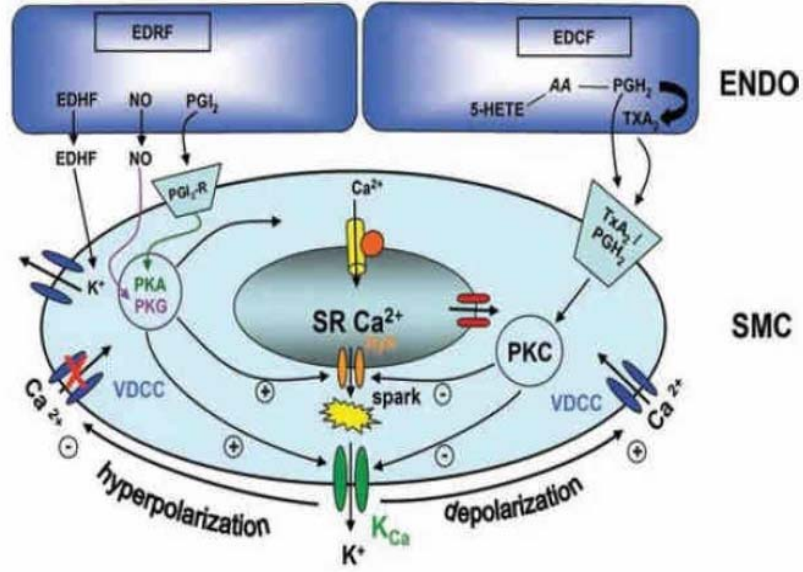
Hücre membrandaki Ca^{2+} iyon kanallarının eksitasyon sırasında açılması sonucu hücre dışı Ca^{2+} iyon kanallarından hücre içine girerek sarkoplazmik retikulum ve sitoplazma membranının iç yüzüne bağlı Ca^{2+} havuzundan Ca^{2+} salıverilmesine neden olur ve böylece artmış hücre içi Ca^{2+} düz kas kasılma sürecini başlatır(115). Yapılan deneysel çalışmalarda serebral vazospazmın erken döneminde kalsiyumun etkili olduğu gösterilmesine rağmen kronik dönemde hücre içi kalsiyum artışının vazospazm ile ilişkisi gösterilememiştir(116,117).

Hücre membran hiperpolarizasyonu damar düz kasında relaksasyona neden olup başlıca K gradienti ile tayin edilir. Serebral vazospazmın, hücre membranı K iyon kanallarının inaktivasyonu sonucu serebral damar düz kas hücresi membran potansiyelinde oluşan kronik depolarizasyondan kaynaklandığı da öne sürülen bir diğer görüştür ve K kanallarını aktive eden veya açan farmakolojik ajanların vazospazmın tedavisinde etkin rol oynadığı literatürde bildirilmiştir(118,119).

Serebral arteriyel damar tonusu vazokonstriktör ve vazodilatör sistemlerin uyum içinde çalışması ile dengede tutulmaktadır. Endotel, düz kas hücreleri üzerinde hem NO gibi vazodilatör, hem de endotelin (ET) gibi vazokonstriktör maddeler üretmektedir. Günümüzde serebral vazospazma yol açan en önemli faktörlerin endotel kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hem klinik çalışmalarda hem de hayvan deneylerinde SAK sonrası NO düzeylerinin 10. dakikada düştüğü gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonuna yol açan asıl faktörün ise oksihemoglobin veya bilirubin olduğu sanılmaktadır (120).

Normal koşullarda endotel hücrelerinden salınan NO vasküler düz kas hücrelerine difüze olarak solubl guanilat siklazı aktive etmektedir. Guanilat siklaz siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretmek suretiyle hücre içi kalsiyum kanallarını aktive etmekte, bunun sonucunda da düz kas hücreleri gevşemektedir (Şekil 2). SAK sonrasında ise hemoglobin NO'ye bağlanarak etkinliğini azaltmaktadır. Ayrıca hemoglobinin direk olarak guanilat siklazı inhibe edici etkisi de bulunmaktadır (119).

SAK sonrası inflamatuvar süreçte proinflamatuvar sitokinlerin yanında ET-1 de sentezlenmektedir. Subaraknoid mesafedeki kan pıhtısı hemolize olduktan sonra lökositlerden ET-1 sentezini indüklemekte, ET-1 ise hem vazokonstriksiyona yol açarak hem de endotelial ve düz kas hücreleri üzerindeki proliferatif etkisi ile vazospazm gelişmesine katkıda bulunmaktadır (119)(şekil 4).



Şekil 4. Endotelyal faktörlerin vasküler düz kas tonusuna etkileri

2.3. % 20 MANNİTOL

Hipertonik ve hiperosmolar bir ajan olan mannitolün molekül ağırlığı 182 dalton olup, altı karbonlu ve altı hidroksil içeren basit bir şekerdir(121). Mannitol 1940’larda glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için kullanılmış, 1962’de ise kafa içi basıncının azaltıcı etkisinin en az hipertonic üre kadar olduğu gösterildikten sonra nöroşirürjide kullanımı yaygınlaşmıştır(6). Mannitol vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Travmatik beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır(122). Kafa içi basıncı azaltmak için kullanılır. Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar(120,123,124). Kafa içi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakika arasındadır. Maksimum etkisi 20-60 dakikadır. 0,25 gr/kg mannitol dozunun bazı hastalar da kafa içi basıncı (KİB) azaltmada yeterli olduğu gösterilmiştir. Ancak doz 1 gr/ kg’a kadar çıkılabilir. Önceki yüksek doz daha sonraki dozun etkinliğini azaltır. Bunun için en ufak etkin dozu kullanmak gerekir. Mannitolun etkinliği lup üzerinden etki eden diüretiklerin kullanımı ile birleştiği zaman sinerjik olarak artar. Serum

ozmolaritesi 320 mOsm/L olduğu sürece etkilidir. Bu düzeyin üzerinde böbrek yetmezliği ve sistemik asidoz meydana gelebilir (122,125 ,126).

Mannitol diüretik etki mekanizması řu şekildedir: Mannitol glomerülerden süzüldükten sonra proksimal tübüllerden geçerken reabsorbe edilmez, filtratın osmalitesinin yükselmesine ve sodyum konsantrasyonunun düşmesine neden olur, böylece suyun reabsorpsiyonunu azaltır; su ile birlikte Na ve Cl iyonlarının reabsorpsiyonu da azalır. Ancak mannitolün proksimal tübülden henle kıvrımının inen koluna geçen su ve Na miktarında az bir artışa yol açtığı bulunmuştur. Bu gözlem, ozmotik diüretiklerin primer etki yerinin proksimal tübul olduğu iddiasını doğrulamaz. Mannitol, lümende henle kıvrımının çıkan kalın kolunun ötesine geçen sodyum ve klor miktarında belirgin artma yapar; ayrıca büyük kısmı bu segmentte absorbe edilen Magnezyumun ıtrahını artırır. Bu durum, ozmotik diüretiklerin bilinmeyen bir mekanizma ile henle kıvrımının çıkan kalın kolunu etkilediğini ve primer etki yerinin orası olduğunu düşündürmektedir. Diüretik etkiden sorumlu diğerk bir olay, böbrek medullasında interstisyumun hipertonicliğinin ozmotik diüretikler tarafından azaltılmasıdır; bunun nedeni osmotik diüretiklerin böbrek kan akımını arttırmaları olabilir. Söz konusu olan medullanın hipertonicliğini düşürüp osmotik gradiyenti azalttığı için henle kıvrımının inen kolunda ve toplayıcı tübüllerde su reabsorpsiyonu yavaşlatır. Osmotik diüretikler dokularda, intrasellüler kompartmandan ekstrasellüler aralığa ve oradan dolaşım içine su çekilmesine neden olurlar; bu durum hipervolemiye, plazma proteinlerinin dilüsyonuna ve kanın viskozitesinin düşmesine yol açar. Bu nedenle ve hipervolemi sonucu kalp debisini arttırmalarına bağılı olarak renal kan akımını artırdıkları için glomerüler filtrasyon hızını artırırılar. Öte yandan hipervolemi, kalp yetmezliğine eğilimi bulunan olgularda sorun yaratabilir. Bazen akut akciğerk ödemi oluşturdıkları bildirilmiştir (120).

Osmotik diüretikler her ne kadar sodyum reabsorpsiyonunu ikincil olarak ve belirgin şekilde bozarlarsa da sodyum klorür ıtrahında yaptıkları artma fazla olmaz. Fraksiyonel sodyum ıtrahını ancak % 2'ye çıkarabilirler. Bu ilaçlar vücuttan, tuzdan ziyade suyun atılmasını artırırılar (120).

Osmotik diüretikler böbrek dışı yollardan aşırı sıvı kaybına bağılı olarak gelişen oligüriyi başarılı bir şekilde düzeltebilirler. Ancak oligüri, akut veya kronik böbrek

yetmezliğine ve özellikle akut tübüler nekrozda olduğu gibi glomerül ve tübüllerin lezyonuna bağlı ise etkinlikleri düşüktür; bu durumda ilk tercih olan furosemid ile birlikte uygulanmaları gerekebilir (120).

Mannitolün kafa içi basıncını düşürücü etkisini açıklayabilecek olası mekanizmalar:

- a. BOS yapımını azaltıp, reabsorpsiyonunu artırıp, intraventiküler volümü azaltarak (127).
- b. Ekstravasküler aralıktan intravasküler aralığa su çekerek beyin su içeriğini azaltıp, beyin doku volümünü azaltarak(128,129).
- c. Kan viskozitesinin azalmasıyla vazokonstriksiyon oluşturup, beyin kan volümünü azaltarak(128)
- d. Beyin arter ve venlerindeki vasküler basıncı değiştirerek(6,127)
- e. Hemodinamik açıdan vazodilatatör bir ajan olduğundan beyin kan akımında otoregülasyonla hem direkt hem de indirekt değişikliğe yol açarak (128,130).

İntrakraniyal basıncın yükseldiği durumlarda, mannitol uygulanması beyin interstisyel sıvısı ve BOS'a pek dokunmadan plazmanın osmotik basıncını yükseltir. Böylece bu ortamlar arasında yükseltilmiş olan osmolalite farkı intrakraniyal alandan dolaşıma su geçişine yol açar. Bunun için serum osmolalitesinde 5-10 miliosmol/kg'lık bir artma yapmalarının yeterli olduğu bulunmuştur. Beyin ödemi düzeltmelerinde intrakraniyal basıncı düşürmelerinde, plazma osmolalitesini yükseltmelerine ilave olarak diüretik etkileri ve ayrıca hemodilüsyon sonucu kanın akışkanlığını (reolojisini) artırarak beyine oksijen sağlanmasını artırmaları ve kompansatuvar (oksijen gelişinin artmasına bağlı) vazokonstriksiyon yapmaları da rol oynayabilir. Kandan elimine edilmelerinin ardından BOS'taki konsantrasyonları bir süre plazmadakinden fazla olabileceği için paradoksik intrakraniyal basınç yükselmesi yapabilirler. Ancak BOS'a pek geçmediklerinden oradaki konsantrasyonları fazla olmaz. Dozlarının yinelenmesi diüretik etkilerini azaltır (120). Mannitolün osmotik gradient oluşturabilmesi için kan beyin bariyerinin intakt olması gereklidir. Eğer beyin dokusunda küçük lokalize bir bölgede kan beyin bariyeri

bozulsa bile, buradan uzaktaki sağlam kan beyin bariyerinde ödem sıvısının azalmasına ve kafa içi basıncının düşmesine yardımcı olabilmektedir. Kafa travmalı olgularda otoregülasyonun sağlam olduğu durumda mannitolün kafa içi basıncını düşürdüğü, otoregülasyonun bozuk olduğu durumda kafa içi basıncında az bir düşüşe neden olduğu belirtilmektedir (129).

Mannitolün veriliş hızı da oldukça önemlidir ve 10-15 dakikadan daha kısa sürede verilmesi önerilmemektedir. Mannitolün hızlı verilmesi sonucunda ortalama arteriyel basınçta %7'lik bir düşme olduğu, başka bir çalışmada ise klinik dozlarda %20 mannitolün veriliş hızı ve dozuna göre ortalama arteriyel basınçta %23, total periferik dirençde ise %38 azalma yaptığı gösterilmiştir ve neden olarak da hiperosmotik solusyonların iskelet kaslarında yaptığı vazodilatasyon ileri sürülmüştür(131).

%20 mannitol 0,5-2 gr/kg yükleme dozuyla intravenöz olarak verilir. Bolus uygulama ile kafa içi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakikada ortaya çıkar; en yüksek etki 20-60. dakikalar arasındadır. %20 mannitolün idame tedavisinde doz 0,25-1 gr/kg arasında değişir ve 2 gr/kg'dan yüksek dozlarda önerilmez. İdame tedavisinde genel olarak sürekli verilmekten ziyade küçük boluslar şeklinde verilir. Total doz 6 saatlik intervallerle verilir. Yüksek dozda mannitol kafa içi basıncında üniform bir düşüş sağlamayacağı gibi, intravasküler ve kardiyak yüklenmeye, elektrolit ve asit baz bozukluğunun yanı sıra, pontin hemoraji ve myelin bozulmasına neden olabilir. Ayrıca yine yüksek dozlarda kullanıldığında kan beyin bariyerini bozarak ya da bozulmuş olan kan beyin bariyerini geçerek beyinde konsantrasyon gradienti oluşturup, kafa içi basıncında rebound artışa yol açabileceği belirtilmektedir (6,120,126,132).

Beyin ödeminin azaltılmasında mannitol kullanımının yararı büyüktür. Mannitol vazojenik, sitotoksik ve intertisyel ödemden kaynaklanan ödem sıvısını azaltmada etkindir. Tek veya muhtelif dozda mannitol uygulamasının geç etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda, mannitol infüzyonundan sonra beyin dokusunda mannitolün birikebildiğini ve bu birikimin travmatize ve ödemli beyinde daha fazla olabileceği gösterilmiştir(6). Dolayısı ile kafa içi basıncında rebound artış olabileceği, bu nedenle

tekrarlanan doz uygulamasında dozun düşük tutulması ve bolus uygulamalarda da etkiyi oluşturabilecek en düşük doz önerilmektedir (6, 126, 132).

Mannitolün güçlü diüretik özelliğinden dolayı intravasküler hacimde azalma ve hipotansiyon görülebilir. Hipotansiyona bağlı sekonder iskemik hasar gelişebileceğinden hipovolemiden kaçınacak sıvı replasmanı yapılmalıdır. Mayi kısıtlaması ile birlikte uzun süre mannitol kullanılması elektrolit kaybı ve hiperosmolalite ile sonuçlanabilmektedir (126,132).

%20 mannitol sudaki solusyonunda; her 100 ml'sinde 20 gr mannitol ve 100 ml enjeksiyonluk su içerir. Kardiyovasküler sistemin durumu, mannitol uygulananından önce mutlaka dikkatlice değerlendirilmelidir. Mannitol uygulananımı sırasında ise renal fonksiyon, idrar akımı, sıvı dengesi, serum sodyum ve potasyum düzeyleri izlenmelidir. Uygulama bölgesinde lokal ödem ve cilt nekrozuna neden olabilir. Elektrolit içermeyen mannitol solüsyonları kanla birlikte aynı anda verilmemelidir. Hastaya mannitolle birlikte aynı anda kan da vermek gerekiyorsa, psödoaglutinasyondan kaçınmak için her 1 litre mannitol solüsyonuna en az 20 mEq sodyum eklenmelidir. Solüsyonun gebelik ve laktasyonda kullanımı ile ilgili bilinen herhangi bir özel uygulama bildirilmemiştir. Çok gerekli durumlar dışında gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Anne sütüne geçişi ile ilgili yeterli bilgi yoktur(120).

Mannitolün yan etkileri:

Mannitol tedavisi sırasında görülen en önemli yan etkiler, sıvı ve elektrolit düzensizlikleridir. Özellikle yetersiz idrar çıkışı ya da yüksek dozların hızla verilmesi mannitol birikimine neden olur. Dolaşımdaki aşırı yüklenme sonucu pulmoner ödem, konjestif kalp yetmezliği, akut renal yetersizlik, su intoksikasyonu, kardiyak rezervi düşük hastalarda yetmezlik oluşabilir. Mannitol ile oluşturan diürez sonucunda, bazı hastalarda asit - baz dengesinin bozulması ve solunum depresyonu oluşabilir. Santral sinir sistemi: Özellikle asidozlu vakalara yüksek doz mannitol uygulanması sonucu, ilaç kan-beyin engelini aşar ve beyin omurilik sıvısının pH'sının idame ettirebilmesini engelleyebilir. Rebound olarak kafa içi basıncı artmasına neden olabilir.

Diğer yan etkiler: Asidoz, ağız kuruluğu, susama, başağrısı, bulanık görme, ürikozüri, bulantı, titreme, kusma, kan basıncı değişiklikleri, taşikardi, allerjik reaksiyonlar (ürtiker, anaflaksi), anjina benzeri göğüs ağrıları gibi yan etkiler oluşabilir (120).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya ait deney protokolü Dicle üniversitesi hayvan deneyleri yerel Etik Kurulu tarafından incelendi ve 14.01.2015 tarihindeki oturumda 2015/6-8 karar numarası ile onaylandı. Çalışma Dicle Üniversitesi sağlık araştırmaları laboratuvarında uygun koşullarda gerçekleştirildi(Resim 1).

Bu çalışmada ağırlıkları 2500 gr. ile 3000 gr. arasında değişen 28 adet erkek Yeni Zelanda beyaz tavşanı (Resim 2) kullanıldı. Deney süresince hayvanlar standart laboratuvar koşullarında tutuldu ve standart yem ile beslendi (Resim 1). Deney planında 4 grup belirlendi :

- Grup 1** (n=7): Kontrol grubu
- **Grup 2** (n=7): SAK (+)
- Grup 3** (n=7) : SAK (-) +%20 Mannitol
- Grup 4** : SAK (+) + % 20 Mannitol

3.1. ANESTEZİ

İşlemin bir gece öncesinden aç bırakılan hayvanlara genel anestezi sağlamak için Ketamin hidroklorür 50 mg/kg (Ketaset) ve Xylazine 10 mg/kg (Rompun) intramüsküler olarak enjekte edildi. Anestezi sağlandıktan sonra denekler kendi solunumlarına bırakıldı.

3.2. SUBARAKNOİD KANAMA OLUŞTURULMASI

Genel anestezi sağlandıktan sonra hayvanların başı hafif fleksiyona getirilerek oksiput ile Servikal 1. vertebra(C1) arası palpasyonla bulundu. Bu bölge traş edildikten sonra yaklaşık 1 cm'lik cilt insizyonu yapıldı ve adale diseksiyonunu takiben oksiput ile C1 vertebra aralığı ortaya kondu (resim 3). Bu bölgeden insülin enjektörü ile sisterna magnaya girilerek 1 cc BOS boşaltıldı ve hayvanın kulak

arterinden alınan 2 cc kan sisterna magnaya enjekte edildi (resim 4). SAK oluşturulduktan sonra hayvanlar 45 derecelik trandelenburg pozisyonunda 15 dakika bekletildi.

3.3. % 20 MANNİTOLÜN İNTRAVENÖZ YOLDAN VERİLMESİ

Grup 3 ve grup 4'teki hayvanlara %20 mannitol kulak venlerinden intravenöz yoldan verildi. % 20 mannitol, SAK sonrasında 12. saatte başlamak üzere üç gün süre ile 6 saatte bir 1gr/kg/gün dozunda uygulandı.

3.4. PERFÜZYON VE FİKSASYON İŞLEMİ

Genel anestezi sağlandıktan sonra torakotomi yapılan hayvanların inen aortaları bulundu ve klempile kapatıldı. Sol ventrikülleri 14 F nelaton sonda ile kanüle edilip buradan 1000 ml ringer laktat solusyonu verildi. Beyin perfüzyonunu takiben kalbe geri dönen sıvı sağ atrium acı olarak boşaltıldı. Ardından 100 ml %2'lik gluteraldehit solusyonu verilerek vasküler yapıların fiksasyonu sağlandı.

3.5. TEDAVİ GRUPLARI

Grup 1: (Kontrol, n=7): Bu gruptaki deneklerde SAK oluşturulmadı. Genel anestezi sonrası perfüzyon ve fiksasyon işlemini takiben geniş kraniektomi yapılarak beyin ve beyin sapı global olarak çıkarıldı.(resim 5) Çıkarılan dokular formaldehit içerisinde konularak +4 derecede muhafaza edildi.

Grup 2: (SAK pozitif, n=7) : Bu gruptaki deneklere yukarıda teknik kullanılarak SAK oluşturuldu. SAK oluştuktan 72 saat sonra genel anestezi uygulanarak yapılan perfüzyon ve fiksasyon işlemini takiben geniş kraniektomi yapıp beyin ve beyin sapı global olarak çıkarıldı. Çıkarılan dokular formaldehit içerisinde konularak +4 derecede muhafaza edildi.

Grup 3: (SAK negatif +%20 mannitol, n=7): Bu gruptaki deneklerde SAK oluşturulmadı. Bu hayvanlara 6 saat ara ile 3 gün boyunca intravenöz olarak %20 mannitol 1 gr/kg dozunda verildi. 72. saatte genel anestezi uygulanarak yapılan

perfüzyon ve fiksasyon işlemini takiben geniş kraniektomi yapıp beyin ve beyin sapı global olarak çıkarıldı. Çıkarılan dokular formaldehit içerisinde konularak +4 derecede muhafaza edildi.

Grup 4: (SAK pozitif + % 20 Mannitol, n=7) : Bu gruptaki deneklere yukarıda anlatılan teknik uygulanarak SAK oluşturuldu. SAK oluştuktan sonra 6 saat ara ile 3 gün boyunca % 20 mannitol 1 gr/kg dozunda intravenöz olarak verildikten sonra 72. saatte genel anestezi uygulandı ve yapılan perfüzyon ve fiksasyon işlemini takiben geniş kraniektomi yapılarak beyin ve beyin sapı global olarak çıkarıldı. Çıkarılan dokular formaldehit içerisinde konularak +4 derecede muhafaza edildi.

3.6. BAZİLER ARTER ÖLÇÜMLERİ

Perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlanan hayvanlara geniş kraniektomi yapılarak beyin ve beyin sapı birlikte global olarak çıkartıldı(resim 5).Bu dokulardan beyin sapı dikkatlice ayrıldı. Takiben, baziler arter yatağında kalacak şekilde boyu 5 mm ve eni 4 mm olan preparatlar mikroskop altında hazırlandı ve parafine gömüldü. Parafin bloklar hazır hale geldikten sonra her hayvanın baziler arterinden 0.5 mikron kalınlığında 3 adet kesit alındı. Kesitler hemotoksilen eozin boyasıyla boyanarak incelemeye hazır hale getirildi. Preparatlar mikroskop altında 20X büyütmede incelenerek tüm kesitlerin fotoğrafları çekildi(resim 7, 8, 9,10). Çekilen bu fotoğraflar üzerinden baziller arter lümen çapı ve baziller arter duvar kalınlıkları mikronmetre olarak baziller arter lümen kesit alanları ise mikronmetrekare olarak ölçüldü. Bu ölçümler için Spot Windows:Version 4.1 bilgisayar programı kullanıldı.

3.7. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı.İlk olarak verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri incelendi. Gruplara göre ortalamaları elde etmek için ANOVA (tek yönlü varyans analizi), gruplar arası farkı incelemek amacıyla ise Kruskal Wallis testi uygulandı

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 28 adet Yeni Zelanda Beyaz Tavşanı dahil edildi. Bu hayvanlar n= 7 olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Tüm gruplardan elde edilen baziler arterlerden üçer kesit alındı. Elde edilen değerlerin ortalaması alınarak her ölçüm için tek bir değer elde edildi. Toplam 28, damar kalınlığı, lümen çapı, damar çapı, lümen kesit alanları ve damar toplam alanı ölçüldü.(Tablo 4)

DeneySEL SAK modeliyle oluşturulan serebral vazospazma % 20 mannitolün etkisini incelemek amacıyla dört grup tavşanda inceleme yapıldı. Tavşanlar kontrol grubu, SAK oluşturulmayıp sadece % 20 Mannitol verilen grup, SAK oluşturulup % 20 Mannitol verilmeyen grup ve SAK oluşturulup % 20 Mannitol verilen grup olmak üzere 4 gruba ayrılmış ve elde edilen veriler de bu gruplara göre incelendi. (Tablo 3)

Tablo 3. Gruplar

Grup 1	Kontrol
Grup 2	SAK (+)
Grup 3	SAK(-), Mannitol (+)
Grup 4	SAK (+) + Mannitol (+)

Tablo 4. Deneklerin baziler arter ölçümleri

GRUP	DUVAR KALINLIĞI (µm)	LÜMEN ALANI (µm ²)	TOPLAM ALAN (µm ²)	LÜMEN ÇAPI (µm)	TOPLAM ÇAP (µm)
G1	131,53	162166,4	424170,5	2237	2771
	127,6	65648,21	321928,7	1723	2519
	142,3	72704,07	279231,8	1035	1944
	115,13	49208,3	214349,3	1169	1849
	128,6	66530,01	316486,4	1568	2306
	125,5	80350,7	325441,4	1678	2512
	133,5	86648,45	297466,7	1741	2601
G2	165,3	73245,17	370637,4	1401	2371
	122	11514,99	316511,4	1253	2050
	142,86	92344,58	301194,3	1114	1952
	171,16	67699,2	333878,9	1013	2089
	159,53	75419,89	316087,7	1551	2349
	251,23	62111,82	320144,2	1353	2084
	255,81	66880,14	334845,6	1192	2247
G3	141,86	98712,6	296851,7	1315	2311
	165,13	90405,1	287125	1257	2072
	143,9	82605,94	302757,6	1095	2066
	175,23	135985,7	437167,8	2736	3507
	132,56	90921,11	285020,4	1271	2099
	148,61	95651,4	311720,5	1480	2382
	154,84	103845,6	331290,6	1592	2452
G4	141,2	118963	362741	1527	2215
	128,83	103180,8	319827,9	1326	2129
	135,96	48624,46	211916,3	866	1848
	182,28	76377,21	397759,9	2060	2790
	134,56	189952,7	453011,3	1682	2431
	136,47	102484,6	332564,3	1290	2114
	152,52	113644,3	365772,8	1681	2342

Deneysel olarak gerçekleştirilen SAK ve kontrol grubunda damar kalınlığı gruplara göre incelendi. Tavşandan elde edilen damar kalınlıklarının dağılımları ve homojenitesi normal bulundu. Gruplara göre ortalamaları elde etmek için ANOVA, gruplar arası farkı incelemek amacıyla ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Kontrol grubu ile SAK oluşturulmadan sadece % 20 Mannitol verilen grup karşılaştırıldığında baziler arter damar kalınlıkları arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Kontrol, SAK oluşturulan ve SAK oluşturulup % 20 Mannitol verilen gruplar arasında damar kalınlığı yönünden anlamlı fark saptandı ($F=4,002$ $p=0,01$). Tüm gruplar içinde en fazla damar kalınlığı SAK oluşturulup ilaç verilmeyen grupta bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Varyans analiz tablosu

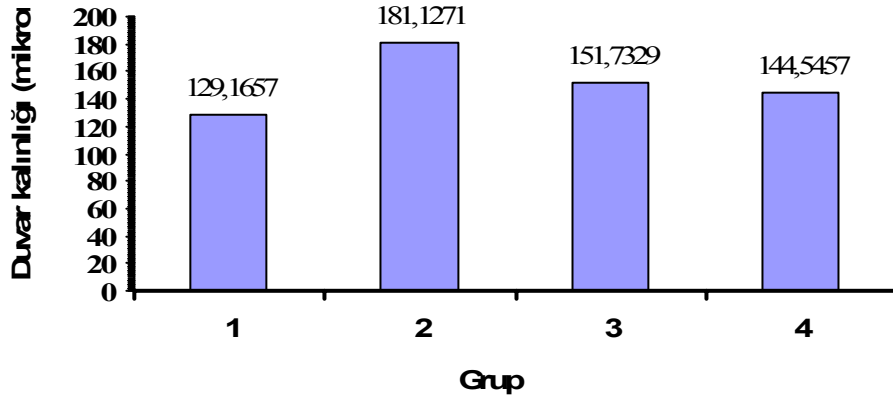
ANOVA						
Gruplar		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
DUVAR KALINLIĞI	Gruplar arası	9974,458	3	3324,819	66,019	4,002
	Grup içinde	19940,428	24	830,851		
LÜMEN ALANI	Gruplar arası	7766721118	3	2588907039	0,212	2,47
	Grup içinde	25159623664	24	1048317653		
TOPLAM ALAN	Gruplar arası	5334241817	3	1778080606	66,508	0,552
	Grup içinde	77271757820	24	3219656576		
LÜMEN ÇAPI	Gruplar arası	423637,286	3	141212,429	0,213	0,881
	Grup içinde	3845815,143	24	160242,298		
TOPLAM ÇAP	Gruplar arası	250749,857	3	83583,286	0,119	0,683
	Grup içinde	2938132	24	122422,167		

Tablo 6. Test of Homogeneity of Variances

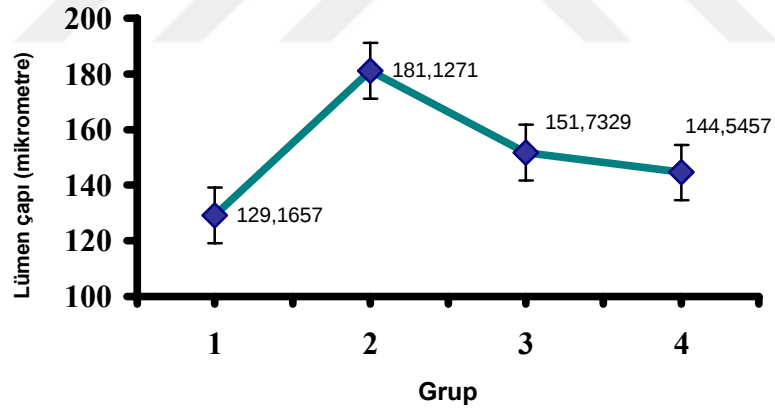
		Sig.
DUVAR KALINLIĞI	Gruplar arası	0,019
LÜMEN ALANI	Gruplar arası	0,086
TOPLAM ALAN	Gruplar arası	0,652
LÜMEN ÇAPI	Gruplar arası	0,465
TOPLAM ÇAP	Gruplar arası	0,571

Tablo 7. Duvar kalınlığı posthoc-LSD test sonuçları

Gruplar	N	Subset for alpha = 0.05	
		1	2
Kontrol	7	129,1657	
SAK + Manitol	7	144,5457	144,5457
Manitol grup	7	151,7329	151,7329
Sak grubu	7		181,1271



Grafik 1. Deney grupları ortalama duvar kalınlıkları



Grafik 2. Deney grupları ortalama duvar kalınlıkları

Deneysel olarak gerçekleştirilen SAK ve kontrol grubunda lümen çapı gruplara göre incelendi. Tavşanlardan elde edilen lümen çaplarının dağılımları ve homojenitesi normal olarak bulundu. Gruplara göre ortalamaları elde etmek için ANOVA, gruplar arası farkı incelemek amacıyla ise Kruskal Wallis testi uygulandı. Grup 1 ile Grup 3

karşılaştırıldığında baziler arter lümen çapları arasında anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,46$). Grup 1, Grup 2 ve Grup 4'te gruplar arasında lümen çapı yönünden anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$) (Tablo 6).

Deneyssel olarak gerçekleştirilen SAK ve kontrol grubunda lümen çapından hesaplanan lümen kesit alanları gruplara göre incelendi. Tavşanlardan elde edilen lümen kesit alanlarının dağılım ve homojenitesi de lümen çapında olduğu gibi normal dağılıma uygunluk göstermiştir. Gruplara göre ortalamaları elde etmek için ANOVA, gruplar arası farkı incelemek amacıyla ise Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Kontrol grubu ile SAK oluşturulmadan sadece % 20 Mannitol verilen grup karşılaştırıldığında baziler arter lümen alanları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı($p>0,05$). Kontrol, SAK oluşturulan ve SAK oluşturulup % 20 Mannitol verilen gruplar arasında lümen alanı yönünden anlamlı fark saptanmadı($p=0,65$) . Lümen kesit alanı SAK oluşturulup tedavi verilen grupta, SAK oluşturulup tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6)

5. TARTIŞMA

Tıp alanında son yıllardaki hızlı gelişmelere, tanı ve tedavi yöntemlerindeki seçeneklerin hızlı artışına rağmen SAK sonrası ortaya çıkan vazospazm, tedavisi ve sonuçları konusunda önemini korumaktadır.

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın patogenezi halen tam olarak açıklanamamakla beraber multifaktoriyel olduğu düşünülmektedir. Vazospazm sonrasında ortama salınan vazoaktif maddeler proinflamatuvar, proapoptotik, vazokonstriktör ve henüz bilinmeyen birçok etki ile hastalığın seyrini belirlemektedir. Serebral vazospazm, fizyopatolojisi üzerine yapılan birçok çalışmanın varlığına rağmen hala en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Bu durum, verilen tedavilerin birden çok faktöre etkili olamamasına ya da istenmeyen zararlı etkilerine bağlanmaktadır (63).

SAK geçiren hastalarda asıl sorun, intrakranial arterlerdeki kalıcı vazospazm sonucu 3. ve 14. günler arasındaki subakut dönemde gelişen semptomatik beyin iskemisidir. Birçok deneysel ve klinik çalışmaya rağmen etkin bir tedavisi ve önleme yöntemi bulunamamıştır(119). SAK sonrası ilk iki hafta içinde SVS varlığı mortaliteyi 1,5 kattan 3 kata kadar arttırmaktadır(94).

Vazospazmın 1951’de ilk olarak radyolojik olarak gösterilmesinin ardından birçok çalışmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda SAK geçiren hastaların %70’inde radyolojik vazospazm görülmesine rağmen %30-40’ında semptomatik serebral iske mi geliştiği görülmüştür (133).

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm halen deneysel nöroşirürjinin en önemli konularından birisidir. Ancak tam anlamıyla insan benzeri bir model yoktur ve araştırmalarda primat, köpek, tavşan, fare ve sıçan gibi hayvan modelleri kullanılmaktadır(134). Çalışmamızı kolay bulunabilmeleri, kolay çalışılabilimleri ve üzerlerinde daha önce yapılmış çok sayıda çalışma olmasından dolayı tavşanlar üzerinde gerçekleştirdik. Logothetis’in çalışmasında kraniotomiye takiben orta serebral arter (MCA) ve superior sagittal sinüse ponksiyon yapılmak suretiyle akut ve kronik vazospazm oluşturulabileceğini bildirmiştir(135). Endo ise bilateral karotid

arter bağlanması takiben sisterna magnaya otolog kan enjekte ederek subaraknoid kanama gerçekleştirmiş ve anjiyografik vazospazmın maksimum 3 ve 4. Günlerde olduğunu göstermiştir(136). Spallone yaptığı çalışmada 24 saat arayla iki kez subaraknoid aralığa kan vermiş, anjiyografik olarak vazospazmın 3. günde ortaya çıktığını belirtmiş, ancak bu yöntemde yüksek mortalite görülmesi nedeniyle modelin kullanılabilirliğinin sınırlı olduğunu belirtmiştir(137). Egemen ise yaptığı çalışma ile tavşanlarda transklival yaklaşımla baziler artere ponksiyonu ile subaraknoid kanama oluşturma metodunu tariflemiştir(138). Kwan ise CG26303'un vazospazma etkisini değerlendirdiği çalışmasında sisterna magnaya 3ml otolog kan infuzyonunu takiben CG26303'u 12, 24 ve 36. Saatlerde uygulamış ve 48. Saatte hayvanları sakrifiye etmiş ve değerlendirme yöntemi olarak mikroskopik olarak damar duvarındaki değişiklikleri incelemiştir(139). Biz de çalışmamızda kolay uygulanabilir olması ve literatürde yapılan birçok çalışmada da kullanılması nedeniyle sisterna mangaya otolog kan infuzyonu ile subaraknoid kanama oluşturma modelini kullandık.

Deneysel vazospazmın değerlendirmesinde anjiyografi, TCD ve histolojik ölçümler yaygın kullanılan yöntemler olup bölgesel serebral kan akımının ölçülmesi ve transkranyal magnetik stimülasyon gibi yöntemler de tariflenmiştir(134,138 ,140,141,142). Biz çalışmamızda halen güvenilir ve sık kullanılan bir yöntem olması nedeniyle histolojik ölçümlerle değerlendirme yapmayı tercih ettik.

SAK sonrasında en sık görülen komplikasyonlar yeniden kanama, hipertansiyon, artmış kafa içi basıncı, intraserebral ve intraventriküler kanama, vazospazm, hidrocefali ve nöbettir. Ek olarak kardiyovasküler, gastrointestinal komplikasyonlar ve sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir (143).

Mannitol 1962'de kafa içi basıncının azaltıcı etkisinin en az hipertonic üre kadar olduğu gösterildikten sonra nöroşirürjide kullanımı yaygınlaşmıştır(6). Mannitol vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Travmatik beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır(121) Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar (120,122,123) Kafaiçi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakika arasındadır.

Maksimum etkisi 20-60 dakikadır. 0,25 gr/kg mannitol dozunun bazı hastalarda kafaçi basıncı (KİB) azaltmada yeterli olduğu gösterilmiştir.

SAK sonrasında gelişen parenkimal hematoma ve KİBA durumlarında mannitol nöroşirurji pratiğinde sık kullanılan bir ajandır. Ayrıca anevrizma cerrahisi öncesi herniasyon riskini azaltmak, retraksiyon komplikasyonlarını azaltmak amaçlı kafaçi basıncını düşürmek için sıklıkla mannitol kullanılmaktadır.

Bizim bildiğimiz kadarı ile ve taradığımız tüm İngilizce literatürde SAK tedavisinde sıklıkla kullanılan % 20 Mannitolun SVS üzerine etkileri incelenmemiştir .Bu nedenle biz bu çalışmada 1 gr/kg % 20 Mannitolün SVS üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

Çalışmamızda yer alan dört grup karşılaştırıldığında baziler arter kesit alanları ve baziler arter lümen çapları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı. SAK oluşturulup % 20 Mannitol tedavisi verilen grup ile SAK oluşturulan ancak % 20 Mannitol tedavisi verilmeyen grubun baziler arter çapları, baziler arter lümenleri, baziller arter lümen alanları ve toplam damar alanı arasında anlamlı fark saptanmadı.

6. SONUÇ

Sonuç olarak SAK oluşturulup tedavi alan grupta baziler arter çapları ve lümen kesit alanları SAK oluşturulup tedavi almayan gruba göre anlamlı fark bulunamamıştır. % 20 Mannitolün SVS gelişimi üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim bu çalışmamız bu konuyla ilgili bir ön çalışmadır. Daha geniş sayıdaki deneklerle ve daha farklı dozlarda % 20 Mannitol ile ileri deneysel çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.





Resim 1. Standart laboratuvar koşulları



Resim 2. Yeni Zelanda beyaz tavşanı



Resim 3. Oksiput C1 vertebra aralığının ortaya konması



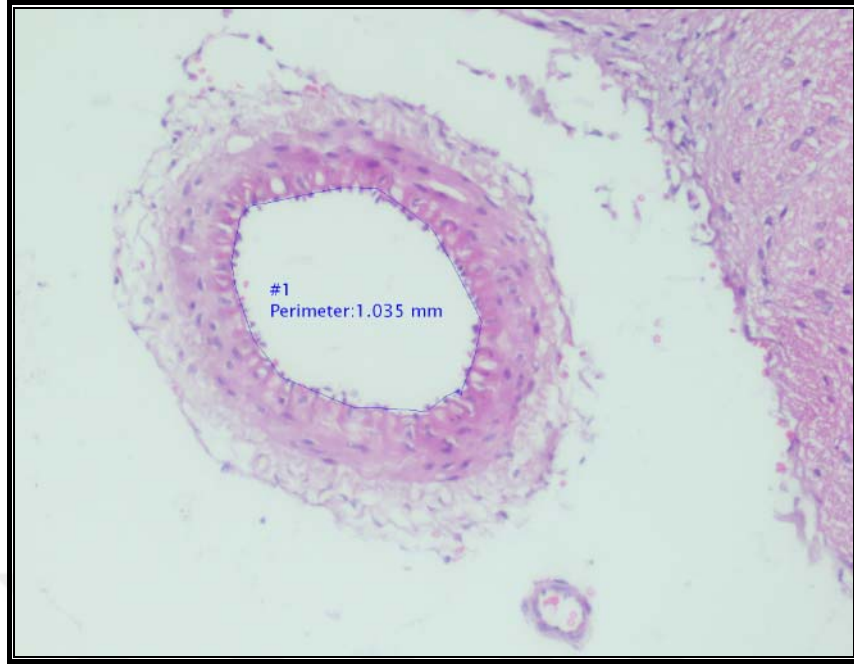
Resim 4. Subaraknoid kanama oluşturulması



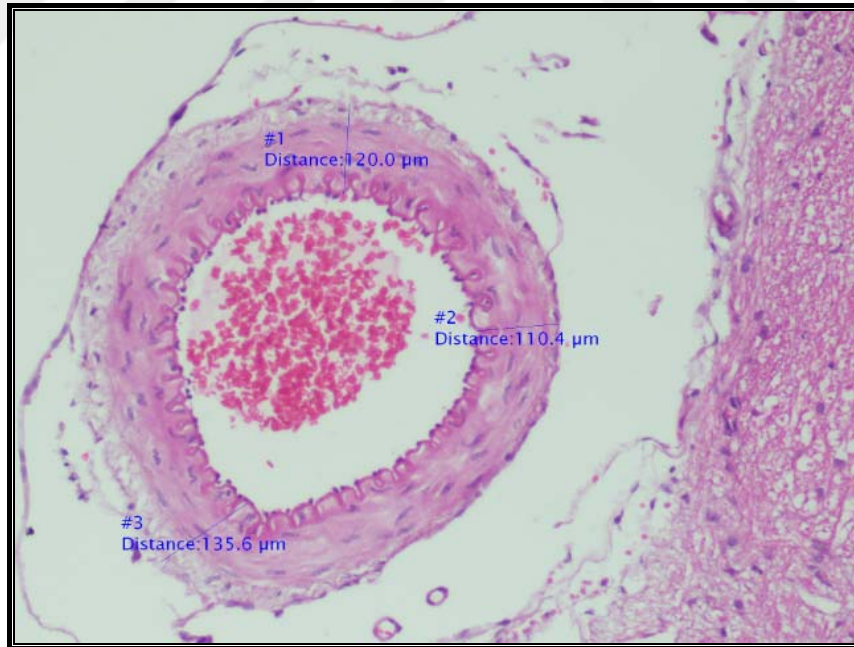
Resim 5. SAK oluşturulmuş deneklerin beyin sapının önden görünüşü



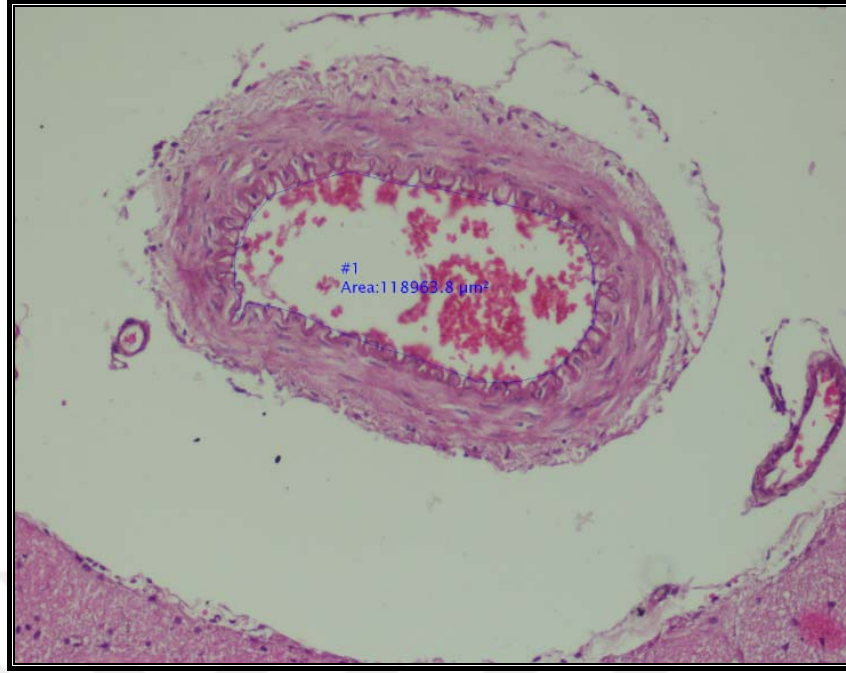
Resim 6. SAK oluşturulmuş deneklerde beyin sapının arkadan görünüşü



Resim 7. Kontrol grubu baziller arter kesiti (H&EX20)



Resim 8. Grup 2 (sak) baziller arter kesiti (H&EX20)



Resim 9. Grup 3(mannitol) baziller arter kesiti(H&EX20)



Resim 10. Grup 4(sak+mannitol) baziller arter kesiti(H&EX20)

7. KAYNAKLAR

- 1- Linn FH, Rinkel GS, Algra A, van Gijns. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of computerized tomography. A meta analysis. Stroke 1996;27 625-9.
- 2- Weir B, McDonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In. Wilkins DH, Regechary SS, eds. Neurosurgery. 2 nd ed. New York. 1996; 26: 91- 211
- 3- Takahashi M, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage. Contemporary Neurosurgery 2006; Vol 28 No 15.
- 4- Kassell NF, Shaffrey ME, Shaffrey CL. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In Apuzzo MED, ad. Brain Surgery: Complication Avoidance and management. New York , Churchill Livingstone 1992; 847-56
- 5- Selcuki D, Selcuki M: Aneurysmal subarachnoidal hemorrhage: post hemorrhagic complications. Turkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006; (2) 22: 79-84.
- 6- Kaufman AM, Cardoso ER. Aggrevation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. J Neurosurgery 1992; 77: 584-9.
- 7- Yasargil M. Microneurosurgery, Vol. II. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984; 165-221
- 8- Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W: Guidelines for the management to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25: 2315-2328
- 9- Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Case-fatality rates and functional outcome. After subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke 1997; 28: 660-664
- 10- Mocco J, Brad E. Zacharia, Ricardo J. Komotar, E. Sander Connolly JR: A review of current and future medical therapies for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Focus 2006; 21(3):E9
- 11- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25:1342-1347
- 12- Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. In: Winn HR, ed: Youmans Neurological Surgery 5 th. Ed. New York. NY; Saunders 2004; 1769-79
- 13- Hacıyakupoğlu S. Subaraknoid kanamanın medikal tedavisi. Temel Noroşirurji. Turk Noroşirurji Derneği Yayını 1997; 16: 1-32

-
- 14- Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surg Neurol* 1997;47:47-53.
- 15- Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31:1054–1061
- 16- Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2000;31:1843–1850.
- 17- Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(pt 2):249–278.
- 18- Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM: Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *J Neurosurg* 81:525-530, 1994
- 19- Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 1992;326:733–736.
- 20- MacDonald RL, Weir B: Perioperative Management of subarachnoid hemorrhage, in Winn HR (ed): *Youmans Neurological Surgery*, Fifth Edition. USA, Volume 2, pp 1813-1838
- 21- Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. (Review) *Neurosurg* 40:651-662, 1997
- 22- Locksley HB. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg*. 1966;25: 321–368
- 23- Kawachi I, Colditz GA, Stamfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 269: 232-236, 1993
- 24- Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. *Neurosurgery*. 2000;46:1063–1067
- 25- Oyesiku NM, Colohan AR, Barrow DL, Reisner A. Cocaine-induced aneurysmal rupture: an emergent negative factor in the natural history of intracranial aneurysms? *Neurosurgery*. 1993;32:518–525

-
- 26- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, Morgenstern LB, Wilterdink JL, Horwitz RI. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:1826–1832
- 27-Adams HP Jr, Putman SF, Kassell NF, Torner JC. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 1984;41:1033–1035
- 28- Qureshi AI, Suarez JJ, Parekh PD, Sung G, Geocadin R, Bhardwaj A, Tamargo RJ, Ulatowski JA. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998;43:22–26
- 29- David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. *J Neurosurg*. 1999;91:396–401.
- 30- King JT Jr, Berlin JA, Flamm ES. Morbidity and mortality from elective surgery for asymptomatic, unruptured, intracranial aneurysms: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 1994;81:837– 842.
- 31- Kumral K: intrakranial kanamalarda klinik bulgular, Ed.Özdamar N, Aydın kitabı 43, intrakranial kanamalar. izmir, Ege Üniversitesi Matbaası1; 5-25. 1985
- 32- Mohr JP, Ksittler JP, Zabramski JM: Intracranial aneurysms, Bornett JM, Mohr J P, Stein B M, Yatmu F M. Stroke, Diagnosis and Management, Newyork. 2003
- 33- Drake CG: Managements of cerebral aneurysms. *Stroke*; 12: 273-283, 1981
- 34- Drake CG: Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scala. *J Neurosurg* 1988; 68:985-986
- 35- Aksoy K, Palaoglu S, Pamir N,Tuncer R(Ed): Temel nörosirürji, Türk Nöroşirürji Derneği yayınları Cilt 1 2005; 441-457
- 36- Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid menorrhage. A statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council. American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:994-1025.
- 37- Karamessini MT, Kagadis GC, Petsas T, Karnabatidis D, Konstantinou D, Sakellariopoulos GC, Nikiforidis GC, Siablis D. CT angiography with threedimensional techniques for the early diagnosis of intracranial aneurysms. Comparison with intraarterial DSA and the surgical findings. *Eur J Radiol* 2004; 49: 212-23

-
- 38- Binet EF, Angtuaca EJC. Radiology of intracranial aneurysm. In Wilkins RH, New York. 1985; 1341-54.
- 39- Uysal E, Yanbuloglu B, Erturk M, Kilinc BM, Basak M. Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 77-82
- 40- Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemelä M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surgical Neurology* 2008; 70: 8–29
- 41- Allen GS, Bahr AL: Cerebral arterial spasm. Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine. *Neurosurgery* 4: 43, 1979
- 42- Kuniyoshi O: Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg.* 47: 403-411, 1977
- 43- Findlay MS. Cerebral vasospasm Youmans Neurological Surgery eds: Winn RH, Vol II chapter 2004; 109:1839-67
- 44- Ecker A, Riemenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries: With special reference to saccular arterial aneurysm. *J Neurosurg* 8: 660-667, 1951.
- 45- Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11: 337-343, 1982
- 46- Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K. The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm. *J. Neurosurgery* 54: 357-365, 1981
- 47- Pakarinen S: Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand* 43 (Suppl 29): 1-28, 1967.
- 48- Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16 (4):562-572, 1985.
- 49- Biller J, Godersky JC, Adams HP Jr: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19 (10): 1300-1305, 1988.
- 50- Haley EC, Kassell NF, Tomer JC: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: the North American experience. *Stroke* 23 (2):205-214, 1992.

-
- 51- Rabb CH, Tang G, Chin LS, Giannotta SL: A statistical analysis of factors related to symptomatic cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 127(1-2): 27-31, 1994.
- 52- Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES: Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 87(3):381-384, 1997.
- 53- Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC: Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30(7): 1402-1408, 1999.
- 54- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6 (1): 1-9, 1980.
- 55- Yonas H: Cerebral blood measurements in vasospasm. *Neurosurg Clin North Am* 1990; 1:307-318
- 56- Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77 (6): 848-852, 1992.
- 57- Ohman J, Heiskanen O: Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysm: A prospective randomized study. *J Neurosurg* 70 (1): 55-60, 1989.
- 58- Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 45(2): 148-154, 1976.
- 59- Muizelaar JP, Becker DP: Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. Direct effect on cerebral blood flow. *SurgNeurol* 25 (4): 317-325, 1986.
- 60- Flamm ES, Adams HP, Beck DW: Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 68 (3): 393-400, 1988.
- 61- Bevan JA, Bevan RD, Frazee JG: Functional arterial changes in chronic cerebrovasospasm in monkeys: an invitro assessment of the contribution to arterial narrowing. *Stroke* 18 (2):472-481, 1987.
- 62- Kolia AG, Sen J, Belli A: Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res* 87(1): 1-11, 2009.
- 63- Auer LM: Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 15(1): 57-66, 1984.

-
- 64- Jestaedt L, Pham M, Bartsch AJ, Kunze E, Roosen K, Solymosi L, Bendszus M: The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 62(3): 610-617, 2008.
- 65- Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar L: The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 42 (5):979-982, 1998.
- 66- Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, Mayberg MR, Winn HR: Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery* 42 (3):510-516, 1998.
- 67- Milburn JM, Moran CJ, Cross DT, Diringner MN, Pilgram TK, Dacey RG: Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *J Neurosurg* 88 (1):38-42, 1998.
- 68- Numaguchi Y, Zoarski GH, Clouston JE, Zagardo MT, Simard JM, Aldrich EF, Sloan MA, Maurer PK, Okawara SH: Repeat intra-arterial papaverine for recurrent cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 39 (10):751 - 759, 1997.
- 69- McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Winn HR: Intraarterial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg* 83 (3):430-434, 1995.
- 70- Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH: Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*, 56 (4): 633-54, 2005.
- 71- Weir B.K., Macdonald R.L., Stoodley M : Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl.* 72:27-46, 1999
- 72- Macdonald R.L. and Weir B.K. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm *Stroke* ;22(8):971-982. Aug 1991
- 73- Aoki T, Takenaka K, Suzuki S, Kassell NF, Sagher O, Lee KS: The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in the rabbit basilar arteries. *J Neurosurg* 81: 261-266, 1994.
- 74- Winder SJ, Allen BG, Clément-Chomienne O, Walsh MP: Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. *Acta Physiol Scand* 164: 415-426, 1998.

-
- 75- Ignarro LJ: Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 535-560, 1990.
- 76- Dietrich H.H. ,Dacey R.G. Molecular Keys to the Problems of Cerebral Vasospasm. *Neurosurgery* ,46(3) : 517-530 ,2000
- 77- Inscho EW, Mitchell KD, Navar LG: Extracellular ATP in the regulation of renal microvascular function. *FASEB J* 8: 319-328, 1994.
- 78- Ignarro LJ , Byrns RE, Buga GM, Wood KS: Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 61: 866-879, 1987.
- 79- Myers PR, Guerra R Jr, Harrison DG: Release of NO and EDRF from cultured bovine endothelial cells. *Am J Physiol* 256: H1030-H1037, 1989.
- 80- Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-dependent relaxing factor. *Nature* 327: 524-526, 1987.
- 81- Xu J, Qu ZX, Moore SA, Hsu CY, Hogan EL: Receptor-linked hydrolysis of phosphoinositides and production of prostacyclin in cerebral endothelial cells. *J Neurochem* 58: 1930-1935, 1992.
- 82- Chen G, Suzuki H, Weston AH: Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol* 95:1165–1174, 1988.
- 83- Parsaee H, McEwan JR, Joseph S, MacDermot J: Differential sensitivities of the prostacyclin and nitric oxide biosynthetic pathways to cytosolic calcium in bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 107:1013–1019, 1992.
- 84- Bolton TB, Lang RJ, Takewaki T: Mechanisms of action of noradrenaline and carbachol on smooth muscle of guinea-pig anterior mesenteric artery. *J Physiol (Lond)* 351:549–572, 1984.
- 85- Paternò R, Faraci FM, Heistad DD: Role of Ca^{2+} -dependent K^{+} channels in cerebral vasodilatation induced by increases in cyclic GMP and cyclic AMP in the rat. *Stroke* 27:1603–1607, 1996.
- 86- Rubanyi GM, Vanhoutte PM: Nature of endothelium-derived relaxing factor: Are there two relaxing mediators? *Circ Res* 61:II61–II67, 1987.
- 87- Schubert R, Serebryakov VN, Mewes H, Hopp HH: Iloprost dilates rat small arteries: Role of KATP- and KCa-channel activation by cAMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol* 272:H1147–H1156, 1997.

-
- 88- Schiffrin EL, Touyz RM: Vascular biology of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 32[Suppl 3]:S2-S13, 1998.
- 89- Mombouli JV, Vanhoutte PM: Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35:679–705, 1995.
- 90- Rubanyi GM, Polokoff MA: Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 46:325–415, 1994.
- 91- Macdonald RL: Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 77: 7-11, 2001.
- 92- Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS: Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium. *Acta Neurochir (Wien)* 139:240–248, 1997.
- 93- Steele JA, Stockbridge N, Maljkovic G, Weir B: Free radicals mediate actions of oxyhemoglobin on cerebrovascular smooth muscle cells. *Circ Res* 68:416–423, 1991.
- 94- Vollrath B, Chan P, Findlay M, Cook D: Lazaroids and deferoxamine attenuate the intracellular effects of oxyhaemoglobin in vascular smooth muscle. *Cardiovasc Res* 30:619–626, 1995.
- 95- Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA: Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 2001 Feb;48(2):249-61; discussion 261-2. Feb 2001
- 96- Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM: The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. *J Neurosurg* 76:830–837, 1992.
- 97- Hongo K, Ogawa H, Kassell NF, Nakagomi T, Sasaki T, Tsukahara T, Lehman RM: Comparison of intraluminal and extraluminal inhibitory effects of hemoglobin on endothelium-dependent relaxation of rabbit basilar artery. *Stroke* 19:1550–1555, 1988.
- 98- Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH. Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* ; 88:557-561,1998
- 99- Gibson QH, Roughton FJW: The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin. *J Physiol (Lond)* 136:507–526, 1957.

-
- 100- Hino A, Tokuyama Y, Weir B, Takeda J, Yano H, Bell GI, Macdonald RL: Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 39:562–568, 1996.
- 101- Vermeulen M: Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis and treatment. *J Neurol* 243:496–501, 1996.
- 102- Hino A, Tokuyama Y, Kobayashi M, Yano M, Weir B, Takeda J, Wang X, Bell GI, Macdonald RL: Increased expression of endothelin B receptor mRNA following subarachnoid hemorrhage in monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:688–697, 1996.
- 103- Clozel M, Watanabe H: BQ-123, a peptidic endothelin ET_A receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. *Life Sci* 52:825–834, 1992.
- 104- Zuccarello M, Boccaletti R, Romano A, Rapoport RM: Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke* 29:1924–1929, 1998.
- 105- Alabadi JA, Torregrosa G, Miranda FJ, Salom JB, Centeno JM, Alborch E: Impairment of the modulatory role of nitric oxide on the endothelin-1-elicited contraction of cerebral arteries: A pathogenetic factor in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery* 41:245–253, 1997.
- 106- Katusic ZS, Shepherd JT: Endothelium-derived vasoactive factors: Part II—Endothelium-dependent contraction. *Hypertension* 18:III86–III92, 1991.
- 107- Sercombe R, Tran Dinh YR, Gomis P: Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 88:227 – 249, 2002.
- 108- Tran Dinh YR, Debdi M, Couraud JY, Creminon C, Seylaz J, Sercombe R: Time course of variations in rabbit cerebrospinal fluid levels of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like immunoreactivity in experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25: 160 – 164, 1994.
- 109- Rubinstein AA, Wijdicks EF. Patterns of Cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005 May;36(5):992-7. 2005
- 110- Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang H. Neurovascular Protection Reduces Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*;35: 2412-17,2004.
- 111- Zubkov AY, Ogihara K, Bernanke DH, Parent AD, Zhang J. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurol*; 53(3): 260-6,2000.

-
- 112- Soleski NJ, Haley CE, Kassell NF. Medical complications of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: A report of the cooperative study. *Crit Care Med*; 6:1007-17,1995.
- 113- Heistad DD, Kontos HA: Cerebral circulation, in Shepherd JT, Abboud FM(eds): *Handbook of Physiology. Section: Circulation*. Bethesda, Am Physiol Soc, 1993, vol 3, pp 137-182.
- 114- Kitazono T, Faraci FM, Taguchi H, Heistad DD: Role of potassium channels in cerebral blood vessels. *Stroke* 26 (9): 1713-1723, 1995.
- 115- Alborch E, Salom JB, Torregrosa G: Calcium channels in cerebral arteries. *Pharmacol Ther* 68 (1): 1-34, 1995.
- 116- Benham CD, Hess P, Tsien RW: Two types of calcium channels in single smooth muscle cells from rabbit ear artery studied with whole-cell and single channel recordings. *Circ Res* 61 (4): 10-16, 1987.
- 117- Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB: Calcium channels, potassium channels, voltage dependence of arterial smooth muscle tone. *Am J Physiol* 259 (1): C3-18, 1990.
- 118- Zuccarello M, Bonasso CL, Sperelakis N: Role of membrane potential in vasospasm after SAH, in Findlay JM(ed): *Cerebral Vasospasm*. Amsterdam, Els Sci Pub Co, 1993, pp 229-233
- 119- Zhang H, Cook D: Cerebral vascular smooth muscle potassium channels and their possible role in the management of vasospasm. *Pharmacol Toxicol* 75 (6): 327-336, 1994.
- 120- Grasso G: An overview of new pharmacological treatments for cerebrovascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res Brain Res Rev* 44 (1): 49-63, 2004.
- 121- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe Taş Yayınları, S: 553-554, 2005.
- 122- Garretson HD, McGraw CP, O'Connor C et al. Effectiveness of Fluid Restriction, Mannitol and Furosemide in Reducing ICP. In *Intracranial Pressure V*, Ishii S, Nagai H and Brock M(eds), Springer-Verlag Berlin 1993. pp:742-5.
- 123- Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. *Neurosurgery* 1993; 32(3): 444-50.
- 124- Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal-fluid pressure. *J. Neurosurg* 1962; 19: 1038-43.

-
- 125- Önal Ç. 1996. Deneysel beyin ödeminde ventrikül içi albumin uygulamasının etkisi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul.
- 126- Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus* 2007; 22(5): 1-12.
- 127- Arttra AA. CSF dynamics, cerebral edema, and intracranial pressure, Ablin MS (ED), *Textbook of Neuroanesthesia* Mc Graw Hill Companies 1997, 61-115.
- 128- Silver P, Nimkoff L, Siddigi Z et al. The effect of mannitol on intracranial pressure in relation to serum osmolality in a cat model of cerebral edema. *Intensive Care Med* 1996; 22(5): 434-8.
- 129- Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter content. *J Neurosurg* 1986; 65(1): 41-3.
- 130- Muizelaar JP, Lutz HA, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984; 61(4): 700-6.
- 131- Ravussin P, Archer DP, Tyler JL et al. Effects of rapid mannitol infusion on cerebral blood volume. A positron emission tomographic study in dogs and man. *J Neurosurg* 1986; 64(1): 104-13.
- 132- Pollary M. Blood Brain Barrier; Cerebral Edema. Wilkins RH, Rengachary SS (ED) *Neurosurgery* 1 Second ed. New York: Mc Grawvn Hill 1996, 335-44.
- 133- Liu-Deryke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 2006 Feb; 26(2):182-203
- 134- Marbacher S, Fandino J, Kitchen ND: Standardintracranial in vivo animal models of delayed cerebral vasospasm. *Br J Neurosurg* 24 (4): 415-434, 2010.
- 135- Logothetis J, Karacostas D, Karoutas G, Artemis N, Mansouri A, Milonas I: A new model of subarachnoid hemorrhage in experimental animals with the purpose to examine cerebral vasospasm. *Exp Neurol* 81 (2): 257-78, 1983.
- 136- Endo S, Branson PJ, Alksne JF: Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits. *Stroke* 19 (11): 1420-1425, 1988.
- 137- Spallone A, Pastore FS: Cerebral vasospasm in a double-injection model in rabbit. *Surg Neurol* 32 (6): 408-417, 1989.

-
- 138- Egemen N, Sanlıdilek U, Zorlutuna A, Baskaya M, Bilgic S, Çağlar S, Unlu A: Transclival approach to rabbit basilar artery for experimental induction of chronic vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 115 (3-4): 123-126, 1992.
- 139- Kwan AL, Bavbek M, Jeng AY, Toyoda T, Kassell NF, Lee KS: Attenuation of experimental subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm by CGS 26303, an endothelin-converting enzyme inhibitor. *J Cardiovasc Pharmacol* 31 (Suppl 1): 320-322, 1998.
- 140- Nelson RJ, Perry S, Hames TK, Pickard JD: Transcranial Doppler ultrasound studies of cerebral autoregulation and subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *J Neurosurg* 73 (4): 601-610, 1990.
- 141- Roux S, Clozel M, Wolfgang R, Sprecher U, Clozel JP: Comparative evaluation of acute cerebral vasospasm by the microsphere and the angiography techniques. *J Neurosci Methods* 59 (2): 245-252, 1995.
- 142- Goksel HM, Akgun M, Topalkara K, Solak O, Topaktas S: Evaluation of cerebral vasospasm with transcranial magnetic stimulation: an experimental study. *Clin Exp Med* 1 (1): 43-49, 2001.
- 143- Kırıs T, Sencer A: Subaraknoid kanamanın komplikasyonları, in Aksoy K (ed): *Temel Norosirurji*.Ankara, TND Yayınları, 2005, cilt 1, pp 448-453.

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : .../.../20...

BAŞKAN
imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Dicle Üniversitesi

ÜYE

imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi

ÜYE

imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi

ÜYE

imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi

ÜYE

imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi