



T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANA BİLİM DALI

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE
PİRİBEDİL'İN SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ercan TAŞPINAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alper BAYSEFER

KONYA-2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	III
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tanım.....	3
2.1.1. Subarachnoid Kanama.....	3
2.1.2. Serebral İskemi.....	5
2.1.3. Serebral Vazospazm	6
2.2. Epidemiyoloji	7
2.3. Patoloji.....	8
2.3.1. Vazospazmda Arteriyel Duvar Değişiklikleri	8
2.4. Etimoloji ve Patogenez.....	8
2.4.1. Etiyoloji	8
2.4.2. Patogenez.....	9
2.4.2.1. Proliferatif, İmmun ve İnflamatuvar mekanizmalar.....	9
2.4.2.2. Serbest Radikaller.....	9
2.4.2.3. Eikazonoidler ve Vazospazm	10
2.4.2.4. Endotel ve vazospazm	11
2.4.2.5. Hipotalamik hasar ve denervasyon hipersensitivitesi	11
2.4.3. Vazospazmın Önlenmesi ve Serebral Koruma.....	11
2.4.3.1. Sıvı Kontrolü	11
2.4.3.2. Subaraknoid Kannın Temizlenmesi	12
2.4.3.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	12
2.4.3.4. Diğer Önleyici Tedaviler.....	12
2.5. PİRİBEDİL.....	12
2.5.1. Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri	12
2.5.2. Farmakolojik Özellikleri	12
2.5.2.1. Etki Mekanizması.....	13
3. MATERYAL ve METOD.....	15
3.1. Deney Grupları	15
3.2. Cerrahi İşlem	16
3.2.1. Anestezi	16
3.2.2. Subarachnoid Kanama Oluşturulması	16
3.2.3. Anjiyografi Uygulaması	17
3.2.4. Patolojik Değerlendirme.....	17
3.3. İstatiksel Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA.....	24
6. SONUÇ	27
7. ÖZET.....	
8. SUMMARY	
9. KAYNAKÇA.....	28
10. TEŞEKKÜR	

KISALTMALAR

ADH	Atrial diüretik hormon
AMPA	Alfa-metil propionik asid
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
c-AMP	Siklik Adenozin 3'-5' Monofosfat
DSA	Dijital substraksiyon anjiyografisi
EEG	Elektroensefalogram
ET	Endotelin
GABA	Gama-amino bütirik asid
GSH	Redükte Glutasyon
MAO	Monoaminoaksidaz
MDA	Malondialdehid
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	N-metil-D-aspartat antagonisti
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
SAK	Subaraknoid Kanama
SOD	Süperoksid Dismütaz
3DCT	Three Dimensional Computerize Tomografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Pia mater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşlukta çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan kanamalar subaraknoid kanama olarak bilinmektedir. (SAK) Subaraknoid kanamanın en sık nedeni anevrizma rüptürü olup önemli oranlarda mortalite ile seyrederek (1, 2, 3). Ülkemizde, her yıl 6000 - 10000 kişi anevrizmal subaraknoid kanama nedeni ile tedavi altına alınmakta olup bu nedenle; nöroşirürjiyenler açısından subaraknoid kanama ve beraberinde getirdiği problemler oldukça iyi bilinmesi gereken patolojilerdir (4).

SAK kanaması sonrası ortaya çıkan vazospazma bağlı gelişen serebral iskemi, subaraknoid kanamadan sonra gelişen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Her ne kadar serebral vazospazmın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, yapılan çok sayıdaki araştırma sonucunda elde edilen bulgular subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın multifaktöriyel olduğu ortaya çıkmaktadır (5).

Serebral vazospazm, subaraknoid kanamadan sonra beyin tabanında bulunan arterlerde ortaya çıkan patolojik daralmalardır ve genellikle etkilenen arterin distalinde perfüzyonda azalma ile birlikte görülür. Serebral vazospazm tanısı: subaraknoid kanamayı takiben beynin bir bölgesinde ortaya çıkan iskemi veya infarkta bağlı olarak gelişen nörolojik kötüleşme ile klinik olarak ve arter duvarı mükümler tabakasında kontraksiyon veya endotelial hasar sonucu gözlenen intrakranial arterlerin lümenindeki daralmanın gösterilmesi ile radyolojik olarak konulabilir. Anjiyografik vazospazm ana serebral arterlerde bölgesel veya yaygın olarak daralma olarak gözlenir. Anjiyografik vazospazm zamana bağımlıdır ve yedinci günde en yüksek noktasına ulaşır. (6, 7). Klinik vazospazm ise serebral arterlerin daralmasına bağlı ortaya çıkan iskemiye sekonder olarak gelişen bir sendromdur. Genellikle baş ağrısındaki artış ve kan basıncındaki yükselmeyi takiben ortaya çıkan yavaş başlangıçlı konfüzyon ve şuur seviyesinde azalma ile kendini gösterir. Klinik vazospazmın ortaya çıkış zamanı anjiyografik vazospazm ile paralellik gösterse de hastaların %70 inde anjiyografik vazospazm saptanırken sadece %30 hastada klinik vazospazm gözlenir. Geniş araştırmalara rağmen serebral vazospazmın etyoloji ve patogenezi halen çok iyi anlaşılamamış ve serebral vazospazmıda halen efektif bir medikal tedavi yöntemi bulunamamıştır. Çok sayıda yapılmış araştırmalardan ortaya çıkan sonuçlar, subaraknoid kanama sonrası açığa çıkan bazı eksitator ve inhibitör kimyasalların hücre hasarında ve nöronal korumada rol aldıklarını ortaya koymuştur (8, 9, 10).

Subaraknoid kanama sonrası, glutamat ve aspartat kontrolsüz olarak salınmaktadır. Glutamata maruz kalan nöronla glutamat, N-metil-Aspartat antagonisti (NMDA) ve Alfa-metil propionik asid (AMPA) reseptörlerini aktive ederek kalsiyum, sodyum ve suyun hasarlı bölgedeki hücelere girişine sebep olur. Böylece hücre içi kalsiyum artarak, hücrel oksidatif stresin artışına neden olarak hücre hasarına neden olur. Aynı zamanda, artan hücre içi kalsiyum lipaz, proteaz ve endonükleaz gibi enzimlerin aktive olmasına neden olarak DNA, hücre proteinleri ve lipidlerin hasar görmesine bağlı olarak hücre hasarını meydana getirir. Bunun yanında, hücre hasarını en aza indiren endojen koruyucu mekanizmalar bulunmaktadır, bunlara en iyi örnek olarak ise GABA erjik nöronal transmisyon gibi inhibitör nöronal siklusların aktivasyonunu göstermek mümkündür (11,12, 13).

Çalışmamızın amacı, deneysen olarak oluşturulan vazospazma bağlı olarak serebral damar duvarlarında gelişen yapısal değişikliklerde, dopamin agonisti ve periferik vazodilatatör olan piribedilin etkinliğini ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

2.1.1. SUBARAKNOİD KANAMA (SAK)

Santral sinir sistemi kanamalarına bağlı ölümler, santral sinir sistemine bağlı hastalıkların neden olduğu ölümlerin yaklaşık 1/3 - 1/4'ini oluşturmaktadır.(2) Kanama, beyin parankiminden ziyade daha çok subaraknoid aralığa olmuş ise şekillenen bu klinik tabloya subaraknoid kanama (SAK) adı verilmektedir (1,2,). Tüm inmelerin yaklaşık %3-6'ünü oluşturan subaraknoid kanamanın etiolojisinde, intra kraniyal anevrizma rüptürü %80'lik oran ile en büyük kısmı oluşturmaktadır. Diğer nedenler arasında arterio-venöz malformasyonlar, tümörler, enfeksiyonlar, vaskülit vb sistemik hastalıklardır . Subaraknoid kanamanın oluşumunda bazı risk faktörlerinin olduğunu kabul edilmektedir. Risk faktörleri içerisinde hipertansiyon, alkol sigara kullanımı ile intrakraniyal basıncın artmasına neden olabilecek aktiviteler sayılabilir (14).

Subaraknoid kanamanın insidansı ve prevalansı ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların sonucunda ortak bir sonuca ulaşmak mümkün olmamıştır. Bunun nedeni ise farklı populasyonlarda, farklı yaşam tarzı, genetik yapı ve risk faktörlerinin bulunması gösterilmiştir(16).

İnsanlarda SAK sonrası gelişen angiyoğrafik vazospazm ilk kez Ecker ve Riemerschneider tarafından yayınlanmıştır.(15) Günümüzde kabul gören genel görüşe göre başta oksihemoglobin olmak üzere kanama sonrasında ortaya çıkan spazmojenik ajanlar serebral vazospazmın gelişmesinde önemli olan faktörlerdir. Serebral vazospazm SAK dan sonraki bir ile üçüncü gün arasındaki akut faz ve bunu takip eden gecikmiş faz olmak üzere bifazik karakterde ortaya çıkmaktadır (14). Akut serebral vazospazm intrakranial basınç artışı, serebral kan akımında ve serebral perfüzyon basıncında azalma ile karakterizedir. Geç başlayan vazospazm ciddi nörolojik bozukluklara ve ölüme neden olabilirken tedaviye daha dirençlidir. Angiografik vazospazm SAK sonrasında 4. ile 14. günlerde maksimale ulaşarak, 2 ile 4 hafta içerisinde giderek azalır. Vakaların yaklaşık yarısında vazospazm, gecikmiş nörolojik defisit ortaya çıkması ile klinik olarak kendini gösterir. Geniş serilerde bu tip hastaların yaklaşık 1/5 'sinin tedaviye rağmen stroke geçirdiği yada vazospazm sebebiyle öldüğü bildirilmektedir. Gecikmiş nörolojik defisit genellikle anjiografik vazospazmın ortaya çıkmasından hemen sonra akut yada subakut olarak fokal veya genel olan semptom ve bulgular ile ortaya çıkar. Vakaların yaklaşık %50 sinde

serebral infarkt bulguları gelişirken, geri kalan vakalarda anjiyografik vazospazm sürmesine rağmen defisit gelişmeden iyileşirler.(16)

Subaraknoid kanama geçiren hastaların yaklaşık %50'sinde bazı öncü bulguların ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu bulgular genellikle anevrizmadan olan hafif sızıntılara veya kitle etkisi sonucunda meydana gelebilecek nöronal yapıların basısına bağlı olabilir. Kitle etkisiyle, özellikle posterior sirkülasyon anevrizmalarında 3. kranial sinir felci ve görme alanı defektleri ile karşılaşılabilir. Ani ortaya çıkan, zonklayıcı tarzda ve dayanılması güç baş ağrısı SAK'ı aklı getirmelidir. Hastaların büyük bir kısmında ağrı ile birlikte kanamanın miktarına göre kısa süreli şuur kaybından komaya kadar değişebilen bilinç bozukluğu tablosunda gelebilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda genellikle kanamanın ilk saatlerinde ense sertliği, Kerning ve Brudzinski gibi meninks irritasyon bulguları ortaya çıkar. Bu bulgular üç günden iki haftaya kadar devam edebilir. Bu tabloya uyarıcı sızdırma adı da verilmektedir.(17, 18).

Bunun dışında motor ve sensoriyel bulgular konvülsiyonlar, kranial sinir bulguları, görülebilecek diğer bulgularıdır. Sıvı-elektrolit dengesizlikleri, sempatik sistem deşarjı sonucunda gelişen subendokardiyal iskemi nedeni ile meydana gelen EKG değişiklikleri vb. sistemik problemler ortaya çıkabilir. Retina ve vitreusa olan intraoküler hemorajiler oluşabilir ve bu durumda subaraknoid kanama için oldukça karakteristik olan subhyaloid kanamalar meydana gelir(1). SAK'ın tanısında altın anahtar hastanın subaraknoid kanama geçiriyor olabileceğinden şüphelenmektir. Lomber ponksiyon kullanılan en eski yöntemdir. Ardışık üç tüpe alınan BOS örneklerinde santrifüj sonrası ksantokromi izlenir. BOS'da ksantokromi 4 ila 6 saatte gelişir. Travmatize BOS'tan ayırt edilmelidir. Ancak son yıllarda intramural basıncı düşürdüğü ve kanama riskini arttırdığı için Lomber ponksiyon yapılmaması konusundan düşünce birliği mevcuttur(19, 20, 21, 22, 23).

Teşhis yöntemleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT); tanı amacı ile kullanılan en önemli yöntemdir. Günümüzde birçok merkezde kolaylıkla bulunabilmesi, erken dönemde tanı konulmasında yardımcı olması, kanama ile beraber hidrosefali, intraserebral hematoma, subdural hematoma gibi intrakraniyal patolojileri de hızlı bir şekilde gösterebilmesi BT'nin öneminin korunmasında etkilidir. Erken dönemde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile subaraknoid kanama tanısı konulabilir, ancak acil kullanım zorluğu, işlemin uzun sürmesi ve subaraknoid kanama geçiren hastaların büyük

kısının klinik tablosunun stabil olmaması nedeni ile bu süreyi tolere edememeleri kısıtlayıcı faktörlerdir.(2)

Kanamanın nedeninin anlaşılmasında dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA); en önemli yöntemdir. Bununla birlikte, sadece kanama nedeninin bulunmasında değil aynı zamanda birden fazla anevrizmanın da tespit edilmesinde, vasküler anatominin detaylı bir şekilde ortaya konmasında da gereklidir. Son yıllarda 3D CT kullanımı da tanıda önemli yer tutmaktadır.

2.1.2. SEREBRAL İSKEMİ

Fokal veya global nörolojik semptomların görüldüğü serebral damarlara ait patolojiler, damar duvarının herhangi bir lezyonu, permeabilite değişikliği, damar lümeninin emboli veya trombus ile tıkanması, kan viskozitesindeki artış, ateroskleroz, arterit vb. durumlar olabilir. Serebral kan akımı 50-100 ml/dk/100 g beyin dokusu olup, (gri madde %75, ak madde %25) bu değer 15 ml'nin altına indiği durumlarda nöronal fonksionlarda azalma başlar. Azalma birkaç dakika veya saat içinde iskemik alanın kollateraller tarafından beslenmesi veya oklüzyona neden olan parçaların doğal fibrinolitik yollarla devre dışı bırakılması ile normale dönebilirse, yavaşlamış olan nöronal fonksionlar de normale dönebilir. Bu duruma geçici iskemik atak adı verilmektedir. Eğer serebral perfüzyon bu sürede regüle edilemez ve hipoperfüzyon devam ederse iskemik enfarkt, klinik inme ile sonlanır. Belirtildiği gibi normal olarak ortalama 50-100 ml/dk/100 g beyin dokusu olan serebral kan akımı, 20-25 ml'nin altına indiğinde beyin işlevleri bozulmaya ve EEG (Elektroensefalogram) yavaşlamaya başlar. 15-20 ml olduğunda EEG düz çizer, 10 ml'nin altına indiğinde ise dönüşümsüz beyin hasarı oluşur. (24, 25, 26)

Bazen elektriksel analiz olarak sessiz ancak iyon pompaları bozulmamış bölgeler olabilir. Yani kan akımı yeniden sağlanabilir veya çeşitli koruyucu metotlar ile uygun müdahalede bulunulabilirse bu bölge canlılığını tekrar kazanabilir. Bu durum iskemik penumbra olarak bilinir. İskemik stroktaki tedavilerin hedefi de bu bölgenin canlılığını tekrar kazandırmaktır. Hem anterior, hem de posterior sirkülasyonda meydana gelen değişiklikler nedeni ile iskemi ortaya çıkabilmektedir. Anevrizma rüptürü sonucu meydana gelen subaraknoid kanamada şekillenen iskemi nedenleri serebral vazospazm ve hipotansiyon aşağıdaki şekilde özetlenebilir. Santral olarak nörojenik ve hümoralempatik deşarja bağlı sistemik olarak kardiyak veya iatrojenik sebeplere bağlıdır. Hipovolemi nedenleri arasında kardiyak outputun azalması, hipotalamik disfonksiyona bağlı uygunsuz ADH (Atrial diüretik hormon) ve atrial natriüretik faktör salınımı söylenebilir.

İntrakraniyal basınç artışı sonucunda tekrar kanama, hematoma, hidrosefali, ödem vb. oluşabilir. Sempatik deşarja bağlı artan stres hormonları nedeni ile glukoz toleransının azalması gibi metabolik olaylar görülebilir.(27, 28, 29)

2.1.3. SEREBRAL VAZOSPAZM

Serebral vazospazm; SAK sonrasında ortaya çıkıp, sisterna içinde toplanmış olan kan, kan metabolitleri ve bazı kimyasal maddelerin, beyin bazalindeki damarlarda neden olduğu patolojik bir daralma olarak tarif edilebilir. SAK sonrası gelişen fokal serebral iskemiyin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Klinik olarak diğer iskemik inmelere farkı, ortaya çıkmasının öngörülebilirliği, önlenilebilirliği ve tedavi edilebilirliğidir. Subaraknoid kanamadan günler sonra ortaya çıkan değişken şiddette ve reversibl olabilen serebral arterlerin daralmasına serebral vazospazm denilmektedir. Subaraknoid kanama genellikle sakküler bir anevrizmanın rüptürüne bağlı gelişmekle birlikte travmatik vasküler malformasyonlar ve tümoral kanamalar la da olabilir. Klinik vazospazm ise daha az sıklıkta görülen serebral iske mi veya nörolojik defisite nedeni olan bir daralmadır.(30, 31, 32, 33, 34, 36)

Kanın lokalizasyonu ve kalınlığına bağlı olarak vazospazm değişiklik gösterebilir. Willis poligonundan çıkan büyük çaplı arterlerden birinin beslediği alanda fokal veya global serebral kan akımının azalmasına bağlı olarak belirtiler farklı olabilir. Bir çok araştırmacı serebral vazospazmdaki kliniğin ortaya çıkışını; serebral kan akımındaki azalmaya, serebral mikrosirkülasyondaki bozulmaya ve distal mikroembolilere bağlı olarak açıklamışlardır.(37, 38) Vazospazm sonrası gelişen serebral enfarktın tomografik görünümü ile otopsi bulguları ve serebral büyük arterlerin dağılım alanındaki iskemik uyuma dikkat çekilmektedir. Semptomatik vazospazmın klinik bulgularının ortaya çıkması bir takım faktörlere bağlıdır. Bunların içerisinde etkilenen arterin lokalizasyonu, etkilenme şiddeti, hastanın yaşı, hipertansiyon, hipotansiyon gibi faktörlerin varlığı, kollateral sirkülasyonun durumu gibi faktörler sayılabilir. Nörolojik bulguların başlangıcında sıklıkla meninjismus bulguları, ateş yüksekliği, ve nonspesifik bir klinik vardır. Anterior sistem etkilenmişse daha çok hemiparezi, hemihipoestezi, görme bozuklukları, disfazi ve bilinçte dalgalanmalar klinik tabloya hakimdir. Posterior sirkülasyon tutulmuşsa dizartri, diplopi, vertigo, ataksi ve solunum değişiklikleri ön plandadır. Geç ortaya çıkan vazospazmın diğer iske mi türlerinden farklı bir tedavi algoritmi bulunması gerekmektedir. Her ne kadar serebral vazospazm, subaraknoid kanama geçiren insanların mortalite ve morbiditelerinin yüksek olmasında halen çok önemli bir etken olsa da son 20 yılda vazospazm hakkındaki

bilgilerimizin artması ve onu kontrol edebilme yeteneğimizin ilerlemesi vazospazma bağlı mortalite ve morbiditesini azaltmıştır. (37, 38, 39, 40)

2.2. EPİDEMİYOLOİ

Subaraknoid kanama sonrası anjiyografik vazospazm insidansı yaklaşık %50, dir. Vazospazm, başlangıç kanamasından sonraki ilk hafta içinde ortaya çıkar, ikinci hafta içerisinde şiddetli bir pik yapar ve genellikle üçüncü veya dördüncü haftalarda sonlama eğilimindedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) de görülen kanamanın miktarı ve lokalizasyonu ile anjiyografik vazospazm riski ve dağılımı arasında bağlantı olduğunu gösterilmiştir.(35) Fisher derecelendirme sistemi ve modifikasyonu bu amaçla kullanılmaktadır. Bu sisteme göre BT’de subaraknoid kanama 4 gruba ayrılır.

Grup I: Kan görülmemekte (çok az riskli)

Grup II: 1mm den az kalınlıkta ince kan tabakası

Grup III: 1mm den kalın kan tabakası (orta derece yüksek)

Grup IV: İntra serebral veya intra ventriküler klot

Buna göre cerrahi ile subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesinin anjiyografik vazospazm riskini azaltacağı söylenebilir. Ancak klinikteki yararı tartışmaya açıktır. Risk faktörleri aynı zamanda semptomatik vazospazm için de belirlenmiştir

2.3. PATOLOJİ

2.3.1. Vazospazmda Serebral Arter Değişiklikleri

Deneysel subaraknoid kanamadan sonra hayvanlarda ve anjiyografik vazospazmın görüldüğü insanlarda yapılan biopsilerde patolojik bir takım arteriyel duvar değişiklikleri görülmüştür. Elektron mikroskopik inceleme ile yapılan çalışmalarda 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 mediya katmanının kontraksiyonuna neden olmuştur. Bunun sonucunda damar lümenindeki ve çapındaki değişiklikler belirlenmiştir. Bu çalışmalarda polimorf hücre infiltrasyonu, granülasyon dokusu oluşumu, ödem, düz kas hücrelerinin migrasyonu veya proliferasyonuna bağlı fibroplazi ve kollejenizasyona bağlı intimal kalınlaşma belirlenmiştir.(41, 42, 43)

İnsandaki vazospastik damarların özelliği belirgin kalınlaşmış media tabakası ve subaraknoid kanamadan sonra damar duvarında yangısal veya hipertrofik reaksiyonel sekonder değişikliklerdir. Damar duvarı kalınlığı primer olarak vasküler kontraksiyon ve duvar alanında artış, adventisyanın enflamatuar infiltrasyonuna bağlıdır. Vazospazma tunika mediada değişik miktarda myonekroz eşlik edebilir. (44)

2.4. ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ

2.4.1. Etiyoloji;

Subaraknoid mesafedeki bulunan kandaki kırmızı kan hücrelerinin hemolizi sonucu ortaya çıkan hemoglobin ve özellikle de oksihemoglobinin vazospazmdan primer olarak sorumlu olduğu düşünülmektedir.(45)

2.4.2. Patogenez;

Deneysel çalışmalar patogenez ile ilgili birçok teori elde edilmiştir. Bunların sonucunda vazospazmın kompleks ve multifaktöryel nedenlerle olduğu, tek bir mekanizma veya hipotez ile de açıklanamayacağı ortaya çıkmıştır.(46)

2.4.2.1. Proliferatif, İmmun ve Enflamatuar Mekanizmalar:

Spasmodik arter duvarı, normal arter duvarına göre daha kalındır, bu da subaraknoid kanama ile bağlantılı olarak vazospazmda damar duvarına yangısal hücre infiltrasyonu veya migrasyonu olduğu ve arter duvarının yapısında bulunan hücrelerin proliferere olduklarını akla getirmektedir. Bu durum, vazokonstrüksiyonun tek başına belirgin arter duvarı kalınlaşmasına neden olduğunu göstermektedir. İmmun mekanizmalar da vazospazmda rol almaktadır. Geliştirilen teorilerde buna kanıt olarak da subaraknoid kanama geçirmiş ve vazospazm bulunan hastaların serumlarında C3 immün kompleks miktarının yüksek olduğu belirtilmiştir. Non-immun enflamatuar süreçlerin de rolü olduğu düşünülmüş ve periarteriyel enflamasyon, sitokinler ve intrasellüler adezyon molekülleri incelenmiştir.(45, 46)

2.4.2.2. Serbest Radikaller:

Dış yörüngesinde i serbest bir elektron bulunduran atom veya moleküllere serbest radikal denmektedir. Serbest radikal reaksiyonları normal biyolojik olaylar sürecinde geniş bir spektrum içinde yer alır ve birçok hücrel enzim ve elektron transport sisteminde katalizör fonksiyonu görebilirler. Ara ürün olarak sınırlı miktarlarda meydana gelen bu radikaller biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Bazen serbest

radikallerin aşırı miktarda üretilmesi istenmeyen etkilere yol açar. İleri derecede reaktif olan bu moleküllerin, serebral iskemi, kafa travması gibi serebral hasara neden olan durumlardan sonra gelişen nöronal zedelenmede önemli rollerinin olduğu belirlenmiştir. Oksijen merkezli serbest radikaller; Süperoksit Radikali ($O_2\cdot$), Hidrojen Peroksit (H_2O_2), Hidroksil Radikali (OH) radikalidir. O_2 , oksijen molekülünün bir elektron kabul etmesi ile oluşur. Bu radikal en hızlı ve en kolay oluşan radikaldır ve diğer radikalleri oluşturduğu için önemlidir. Oksijen toksisitesinin ana faktörüdür. Oluşumuna etki eden faktörler çevresel faktörler, enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonlar olarak açıklanabilir. H_2O_2 , oksijen molekülüne iki elektron eklenmesi ile oluşur. Ortamda su bulunduğu süperoksit dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksiti oluşturur. Mitokondrial süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile süperoksit radikal konsantrasyonu minimal düzeyde tutulup oluşan radikalin sitoplazmaya geçişi engellenmeye çalışılır. Bu radikal yüksek konsantrasyonlara ulaştığında hücreyi penetre ederek içeri girer. ATP seviyesini azaltır, hücre membranını, DNA, Ca^{++} rezervlerini ve mitokondri gibi hedef organelleri tahrip ederek hücrenin saniyeler içinde parçalanmasına neden olur. OH , oksijen molekülüne üç adet elektron eklenmesi ile hidroksil radikali oluşur. Hidroksil radikali en aktif olandır ve oluşması için ortamda katalizör olarak demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi transizyonel metallerin bulunması gerekir. Bu metallerin varlığında meydana gelen fenton reaksiyonları ile hidroksil radikali oluşur. Hidroksil radikali hücre içindeki hemen tüm moleküllerle reaksiyona girebilir. Reaktif oksijen türevleri (ROT) aerobik canlılar için gerekli birçok reaksiyonda yer alırlar ve bunlar endojen antioksidan sistemlerle ortadan kaldırılırlar. Normalde ROT ile endojen antioksidan mekanizmalar arasında var olan denge ortadan kalkarsa oksidatif stres gelişir. ROT biyolojik moleküllerle etkileşirler. Proteinleri hasara uğratırlar, DNA'yı kırar ve lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Serbest radikallerin biyolojik hücre kaynakları olarak indirgenmiş flavinler, tiyoller, epinefrin, antibiyotik gibi küçük moleküllerin oto oksidasyon, ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, aldehid oksidaz, amin oksidaz, flavin dehidrogenaz enzimlerin katalitik siklusu, mitokondriyal elektron transport zinciri, peroksizomal oksidan enzimler, katekolaminler, granülosit aktivasyonu, vasküler endotel, demir, bakır gibi transizyonel metaller sayılabilir. Hedefleri ve toksik etkileri proteinler, nükleik asitler, DNA, karbonhidratlar, membran lipidleri ve lipid peroksidasyonu üzerine olmaktadır. (13, 47, 48, 49)

2.4.2.3. Eikozanoidler ve Vazospazm:

Eikozanoidler genellikle membran fosfolipidlerinden elde edilen bileşimlerdir. Subaraknoid kanama gibi belirgin etkenler fosfolipidlerin metabolize olmasına neden olarak prostoglandinler ve lökotrienlerin oluşmasını sağlarlar. Bazı prostoglandinlerin vazodilatasyon yapan ve prostoglandin E2, tromboksan A2 gibi daha çok vazokonstriksiyon yapan prostoglandin veya lökotrienlerin sonucunda geliştiği düşünülmektedir (47, 48).

2.4.2.4. Endotelin ve Vazospazm:

Vasküler endotel damar düz kas tonusunu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Vasküler endotel vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler salgılar ve bu belirli bir denge içindedir. Böylece dış etkenlere karşı damar dilatasyon veya konstrüksiyona uğrayarak cevap verir. Asetilkolin ve bradikinin damar, endotelinden birçok maddenin salınımına neden olur. Bunlardan en önemlilerinden birisi EDRF (Endotel kökenli relaksasyon faktörü)'dir. Bu madde damar duvarındaki düz kaslarda vasküler relaksasyona neden olmaktadır. Periarteriyel kan pıhtısından salınan oksihemoglobinin normal EDRF ile etkileşerek bunun sonucunda uzamış vazokonstriksiyon geliştiği düşünülmektedir. Vasküler endotelden salınan en önemli vazokonstriktör madde Endotelin 1(ET1) ve ET2 dir. Endotelin vasküler endotelden salınan bir peptittir ve son derece kuvvetli bir vazokonstriktördür. (49)

2.4.2.5. Hipotalamik Hasar ve Denervasyon Hipersensitivitesi:

Subaraknoid kanama sonucu serebral arterlerde oluşan adrenerjik inervasyon kaybının denervasyon hipersensitivitesine yol açtığı, bunun da vazospazma neden olduğu düşünülmektedir. Subaraknoid kanamaya bağlı kafa içi basıncının artması sonucunda anterior hipotalamusun hasarlanması ile sempatik hiperaktivite meydana gelir ve subendokardial iskemi ve benzer olaylar sonucunda kardiovasküler sistem de etkilenir ve EKG değişiklikleri meydana gelir. (49)

2.4.3. VAZOSPAZMIN ÖNLENMESİ VE SEREBRAL KORUMA

2.4.3.1. Sıvı Kontrolü

Vazospastik iskemiye önlemedeki en önemli metod, subaraknoid kanamadan sonraki hipovolemiden ve anemiden uygun hidrasyon ve eritrosit ile kaçınmak ve

antihipertansif ve antifibrinolitik ilaçları mümkün olduğunca almamaktır. Sistemik kan basıncını hafif düzeyde hipertansif (130-160 mm Hg) tutmak önemlidir.(48)

2.4.3.2. Subaraknoid Kanın Temizlenmesi

Klinik ve deneysel çalışmalar subaraknoid mesafedeki kanamanın cerrahi olarak temizlenmesinin vazospazm riskini azalttığını göstermiştir. (48)

2.4.3.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri

Nimodipin dihidropiridin-sensitif (L-tip), kalsiyum kanallarını bloke ederek intrasellüler kalsiyum artışını engeller ve bu konuda yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı etkinliği gösterilmiştir (Anevrizmal subaraknoid kanamadan sonra) (48).

2.4.3.4. Diğer Önleyici Tedaviler:

Değişik çalışmalarda vazospazmda koruma amaçlı test edilen diğer ilaçlar yüksek doz metilprednizolon, vazodilatör kalsitonin ilişkili peptid, hidroksil radikali temizleyicileri, papaverin, nöroprotektif ebselen, bir grup ET-1inhibitörü ve proflaktik balon anjioplastidir.(19, 20)

2.5. PİRİBEDİL

2.5.1. Yapısı ve Fizikokimyasal Özellikleri

Piribedil, dopamin agonisti, vazodilatör etkili bir ilaçtır. Açık formülü, 2-[4-(1,3 benzodioksol-5-ilmetil)-1-piperazinil] pirimidin'dir. Kapalı formülü C₁₆H₁₈N₄O₂, molekül ağırlığı 298.35'tir. Beyaz renkte, kokusuz bir tozdur. Kloroformda serbestçe, %95'lik etil alkolde yavaşça çözünür; distile suda ise pratik olarak çözünmez. Suda ancak 0.07 mg/ml oranında çözünebilir. Piribedil, yüksek lipofiliteye (log Poct=2.84) ve hiç veya çok az H-bağ verici asiditeye (Alog Poct-hep=0.75) sahiptir. (50, 51, 52, 53)

2.5.2. Farmakolojik Özellikleri

Piribedil ve metabolitlerine ilgi son yıllarda artmış ve bu ilacın farmakolojik etkilerini de içine alan çalışmalar sıklaşmıştır.

Piribedil, vazodilatör aktivitesi eskiden beri bilinen bir ilaçtır. Dopaminerjik reseptörleri stimüle edebilecek kapasiteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, striatum yüzeyindeki asetilkolini artırır. Piribedil'in serebral fonksiyonlar üzerinde dopamine bağlı çeşitli etkileri tespit edilmiştir. Bunlar arasında, fonksiyonları düşünebilme, hareketlerde düzensizlik, motor düzen, işitme ve optik algılama sayılabilir. Parkinson'lu hastaların özellikle titremelerinin kontrolünde piribedil'in etkinliği

ispatlanmıştır. Bu konuyla ilgili olarak, iki dopaminerjik agonist olan piribedil ve lisurid'in bazı davranışsal ve histolojik değişiklikler üzerindeki etkilerini saptamak için Pribedil ile bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya ait bulgular, dopaminin serebral iskemide rol oynadığını ve bu dopaminerjik agonistlerin nörodejenerasyona neden olan iskemiye engellemede yararlı oldukları göstermiştir. Piribedil'in farmakolojik üstünlüğü diğer bazı çalışmalarda da gösterilmiştir. Sıçanlarla yapılan bir beyin mikrodializ çalışmasında, piribedil ve bromokriptinin bölgedeki etkinlikleri incelenmiştir. (54, 55, 56, 57, 58)

2.5.2.1. Etki Mekanizması

Piribedil'in dopamin aktivitesi, dopamin ile olan kimyasal benzerliğinden daha çok yapısına dayanmaktadır. Molekülünün üstün yapısal esnekliği dopamin reseptörlerine bağlanmasını mümkün kılmaktadır. Şu ana kadar beş adet temel dopamin reseptör alt tipi tanımlanmıştır. Piribedil'in reseptör afinitesi ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, limbik bölgedeki D₃ dopamin reseptörleri için güçlü bir inhibitör olduğu görülmüştür. Yine aynı çalışmada, piribedilin dopamin D₃afinitesinin, dopamin D₂reseptörleri afinitesinden 20 kez daha yüksek olduğu ve ayrıca dopamin D₁ reseptörü için çok düşük afiniteye sahip olduğu rapor edilmiştir. Bir başka çalışma ise, piribedilin muskarinik reseptörler ile de bağlandığı fikrini vermektedir. Özellikle D₂ ve D₃reseptörlerine karşı seçici afinitesi, piribedil'in çeşitli hastalıklar üzerindeki aktivitesini açıklamaktadır. Bu yolların her biri farklı fonksiyonları düzenler ve kontrol eder. Piribedil, bu serebral dopamin yolları üzerine etki etmek için kan-beyin engelini aşar. Postsinaptik reseptörler üzerindeki agonist etkisine bağlı olarak yollardaki dopamin eksikliğini giderir.(55, 56, 57)

Yan Etkileri ve Toksisitesi

Piribedil'in şiddetli yan etkilerine ait şikayetler, kullanılmaya başlandığı yıllardan bu yana dikkat çekmiştir. Tedavi değeri ile ilgili yapılan çalışmalarda, şiddetli psikiyatrik yan etkilerinden dolayı tedavinin kontrolü dahi zor olmuştur . Bugün tedavi sırasında gözlenen yan etkiler arasında bulantı, kusma, bradikardi, baş ağrısı, baş dönmesi, gastrointestinal bozukluklar, diskinezi, öfori, mani, uykusuzluk, "flushing" yer almaktadır. Bu yan etkiler özellikle doz artırıldığı sırada ortaya çıkmaktadır. Dozun yavaş yavaş artırıldığı durumlarda, tüm dopaminerjik agonistler ile sıkça görülen kontrendikasyonlara (kardiyojenik şok, akut faz myokard enfarktüsü) dikkat edilmelidir. Piribedil, çok yüksek dozlarda, C.T.Z. (chemoreceptive trigger zone) üzerine etkiyle kusmaya yol açar. Bu şekilde tabletler derhal atılacağından, doz aşımı ile ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.(56, 57, 58)

3.MATERYAL METOD

3.1. DENEY GRUPLARI

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma laboratuvarı ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı anjiyografi ünitesinde gerçekleştirildi. Araştırmamızda, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı ve ağırlıkları 2500-3500 gr arasında değişen 24 adet erkek beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Deney düzeninde kontrol grubu (Grup I; GI) 8, subaraknoid kanama grubu (Grup II; GII) 8 ve SAK+Piribedil grubu (Grup III; GIII) 8 olmak üzere 3 grup oluşturuldu.

Grup I'deki hayvanlara subaraknoid kanama oluşturmaksızın sisterna magna dan negatif basınç ile 2cc serebrospinal sıvı aspire edildi, hemen sonrasında 2cc salin enjeksiyonu uygulandı ve 72 saatin sonunda sakrifiye edildi. Grup II'deki hayvanlara sisterna mangadan 2cc serebrospinal sıvı aspire edildi, hemen sonrasında 2cc otolog kan enjeksiyonu uygulandı ve 72 saatin sonunda sakrifiye edildi. Grup III' deki hayvanlara sisterna mangadan negatif basınçla 2cc serebrospinal sıvı aspire edildi, hemen sonrasında 2cc otolog kan enjeksiyonu uygulandı, takiben 24 saatte bir intraperitoneal Piribedil uygulandı ve 72 saatin sonunda sakrifiye edildi.

Deney süresince denekler standart hayvan yemi ile beslenip çeşme suyu verildi. Tüm deneysel protokoller Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hayvan Araştırmaları Komitesi tarafından onaylandı.

Tüm hayvanlara anjiyografi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Anjiyografi ünitesinde çekildi. Tüm hayvanların sakrifikasyonu Selçuk Üniversitesi Meram Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı. Yine tüm gruplardaki hayvanların baziller arter muskuler tabakasının kalınlığı, lümen alanlarının hesaplanması Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Patoloji Anabilimdalı laboratuvarında yapıldı.

3.2. CERRAHİ İŞLEM:

3.2.1. Anestezi:

Cerrahi işlem öncesi deneklere intra peritoneal yoldan 35 mg/kg ketamin-hidroklorid (Ketalar %5 lik solüsyon, Parke-Davis/Eczacıbaşı, İstanbul) ve 1,5 mg/kg xylazine (Rompun %2 lik solüsyon, Bayer, İstanbul) verilerek anestezi sağlandı. Çalışma esnasında oksijen saturasyonu, kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve arteryel kan basıncı devamlı olarak monitörize edildi.

3.2.2. SAK Oluşturulması:

Anestezi altındaki deneklere SAK oluşturmak için gerekli olan homolog arteryel kanın temini için kulak arterleri 21 nolu kanül ile kanüle edildi. SAK öncesi ve SAK sonrası 72. saatte sakrifikasyondan hemen önce yapılacak olan venöz anjiyografi için hayvanlar steril cerrahi tekniğe uygun olarak santral kulak venlerinden 16 nolu kanül (Dickinson-Bacon, Utah, USA) ile kanüle edildi. Anjiyografi masasına alınan deneklere baziller arterin SAK öncesi Bazal çapını belirlemek amacı ile intravenöz yolla serebral anjiyografi çekildi ve elde edilen anjiyografilerde baziller arter çapı ölçülerek görüntüler kaydedildi. Anjiyografiden sonra denekler lateral dekübit pozisyonuna alındı. Baş hiper fleksiyona getirilip atlanto-oksipital bölgeden 23 nolu kelebek seti ile sisterna magnaya girildi. Tüm deneklerden 2 cc BOS boşaltıldı. Grup I e sisterna magnaya 2cc salin enjekte edilirken grup II ve grup III' deki deneklere kulak arterinden alınan 2 cc otolog kan sisterna magnadan verilerek posterior sirkülasyonda subaraknoid kanama oluşturuldu. SAK sonrasında denekler 45 derecelik trendelenburg pozisyonunda 10 dak tutuldu. Bu uygulama sonrasında solunum düzensizliği ve pupil genişlemesi gözlenen ya da nöbet geçiren bazı deneklere solunumları düzenli ve yeterli oluncaya dek mekanik solunum desteği sağlandı.

Kontrol grubuna (GI) ve SAK grubuna (GII) herhangi bir tedavi uygulanmazken III. Gruba 24 saatte bir intraperitoneal Piribedil 100 mg/kg uygulandı. 72 saatin sonunda sakrifiye edilmeden hemen önce anestezi uygulanan hayvanlar tekrar anjiyo masasına alındı. Kontrol intravenöz yolla serebral anjiyografileri çekildi elde edilen anjiyografilerde baziller arter çapı ölçülerek görüntüler kaydedildi. Hemen sonrasında hayvanlar sakrifiye edilerek beyin ve beyin sapı bir bütün olarak zedelenmeden çıkartıldı.

3.2.3. Anjiografi Uygulanması:

Denekler anjiografi masasında alındı ve 0. günde (bazal anjiogram; ilk enjeksiyondan hemen önce) ve SAK sonrası 3. günde (sakrifikasyondan hemen önce) anjiografi çekildi. Santral kulak veni 16 nolu intravasküler kanül ile kanüle edildi (Dickinson-Bacon, Utah, USA). 37 santigrad derecede ısıtılmış Iomeprol (300 mgrI/ml, Bracco SpA, Milan, İtalya) santral kulak veninden 0.3 gI/kg dozunda ve 70 psi basınçla enjekte edildi. Maksimum doz 4 mililitre idi. İdeal baziller arter opaklaşması 5-7 saniye sonra oluştu. Arter çapı, ölçü skalası yardımıyla kalibrasyondan sonra baziller arterin vertebral arter birleşme yerinden, ortasından ve sonundan 3 kesit alınmış ve istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

3.2.4. Patolojik Değerlendirme:

Tüm deneklere sisterna magna ponksiyonundan 72 saat sonra yeniden anestezi yapıldı ve torakotomi uygulandı. Sol ventrikülden aortaya iletilen kateter yolu ile 1000 cc %0,9'luk NaCl solüsyonu 150 cm H₂O basıncında verildi. Sağ atriyum açılarak verilen serum fizyolojik geri alındı. Berrak serum elde edilinceye kadar perfüzyona devam edildi. Bundan sonra dekapitasyon ile denekler sakrifiye edildi. Skalp açılarak kalvaryum ortaya konuldu. Beyin ve beyin sapı bir bütün olarak zedelenmeden çıkartıldı.

Her 3 gruba ait tavşanlardan alınan beyinler %10'luk formaldehit tespit solüsyonunda 5 gün süre ile tutuldu. Dokular daha sonra dereceli alkoller, metil benzoat ve benzolden geçirilerek parafinde bloklandı. Bloklardan mikrotom yardımı ile alınan 5 mikronluk kesitlere Hematoksilen – Eozin boyama yöntemi uygulandı.

Her baziller arterden 5 kesit alındı. Kesitler aynı patolog tarafından baziller arter alanı ve muskuler tabaka kalınlığı BAB Bs 200 ProP (Türkiye) görüntü analiz ve değerlendirme sistemiyle değerlendirilmiştir.

3.3. İstatistiksel analiz

Değerler bilgisayar yardımıyla Windows yazılımında SPSS 13.0 programı ile değerlendirilmiştir. Tüm grupları karşılaştırmada Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası farklılıkları değerlendirmede post-hoc Bonferroni testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Anjiyografik luminal çap, patolojik lüminal alan, muskuler duvar kalınlıkları istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Anjiyografik değerlendirmede baziller arterin bazal çapları değerlendirildiğinde kontrol grubunda (n=8) 0.69 ± 0.05 mm, SAK grubunda (n=8) 0.69 ± 0.06 mm, SAK+Piribedil grubunda 0.69 ± 0.05 mm sonucuna ulaşıldı.

Üçüncü günde çekilen anjiyografide baziller arterin ortalama çapı kontrol grubunda 0.70 ± 0.03 mm, SAK grubunda 0.38 ± 0.05 mm, SAK+Piribedil grubunda ise 0.70 ± 0.03 mm olarak tespit edildi. Bazal anjiyografik luminal çapların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında grup I-II-III arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$). 3. gün çekilen anjiyografilerde baziller arterin ortalama çapları değerlendirildiğinde ise grup II (sadece sak grubu) ve grup I-III ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin fark mevcuttu.

Baziller arterin ortalama patolojik luminal alanı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (n=8) 189513 ± 19158^a μm^2 , SAK grubunda (n=8) 115050 ± 10056 μm^2 , SAK+Piribedil grubunda (n=8) 130425 ± 18180 μm^2 tespit edildi (Tablo 1).

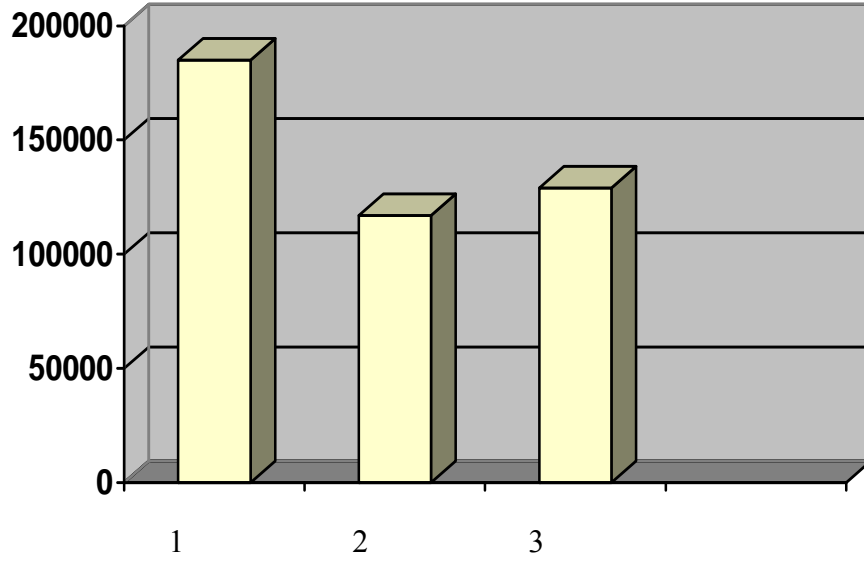
İstatistiksel olarak gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu bulundu ($p<0.05$). Ayrıca, grafiksel dağılımda da her 3 grup arasındaki fark belirgin şekilde gözlemlendi (Tablo 2).

Baziller arterin muskuler tabakasının kalınlığının karşılaştırılmasında kontrol grubunda $26,345\pm 0,61$ μm , SAK grubunda $44,303\pm 2,26$ μm , SAK+Piribedil grubunda ise $30,477\pm 2,76$ μm sonucuna ulaşıldı. İstatistiksel olarak baziller arterin hem luminal alanın, hemde muskuler tabakasını değerlendirilmesinde farklılık tespit edildi. ($p<0.05$). (şekil 1, 2, 3)

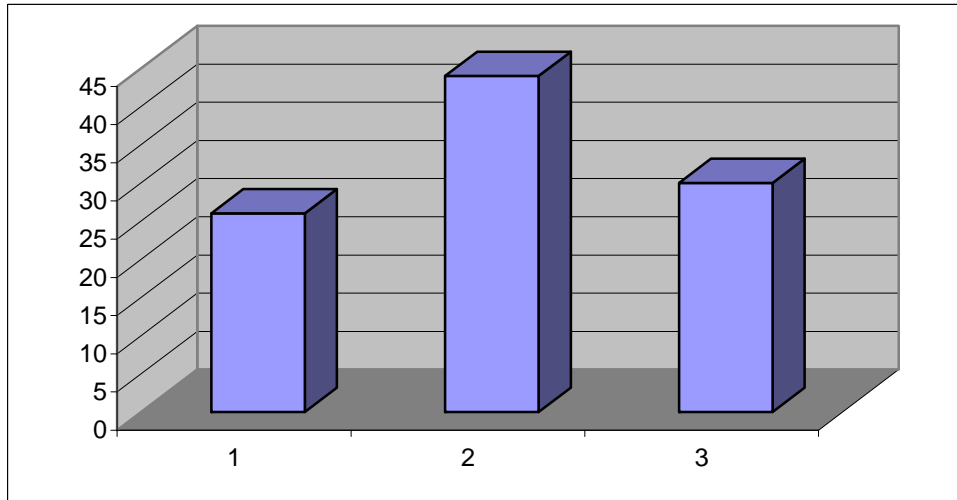
Tablo 1: Grupların basiller arter lumen yüzey alanları ve ortalama değerleri.

Kontrol Grubu (n=8):	SAK (n=8):	SAK-Piribedil (n=8):
1. 249666 μm^2	1. 91671 μm^2	1. 82704 μm^2
2. 231009 μm^2	2. 98388 μm^2	2. 132165 μm^2
3. 183576 μm^2	3. 180588 μm^2	3. 123648 μm^2
4. 186951 μm^2	4. 73785 μm^2	4. 111405 μm^2
5. 168354 μm^2	5. 106641 μm^2	5. 119538 μm^2
6. 117531 μm^2	6. 123282 μm^2	6. 246939 μm^2
7. 190012 μm^2	7. 110892 μm^2	7. 74949 μm^2
8. 189014 μm^2	8. 135177 μm^2	8. 152052 μm^2
Ortalama: 189513 μm^2	115050 μm^2	130425 μm^2

Tablo 2: Damar lümen alanı ortalamalarının grafiksel dağılımı

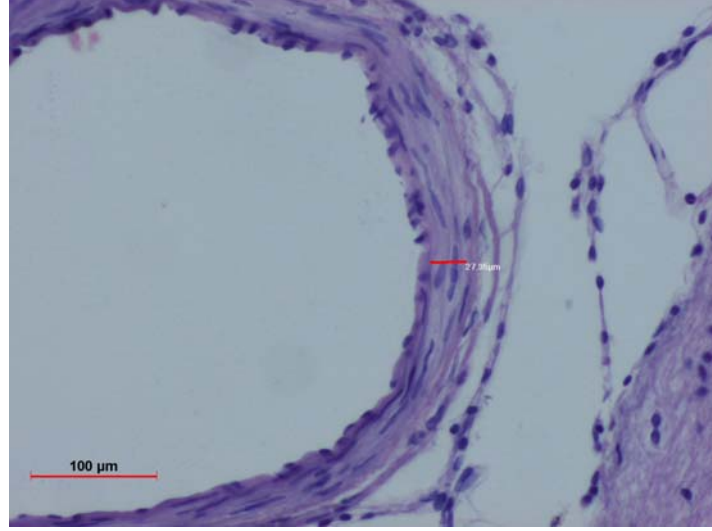


Damar muskuler tabakasının kalınlığının grafiksel dağılımı

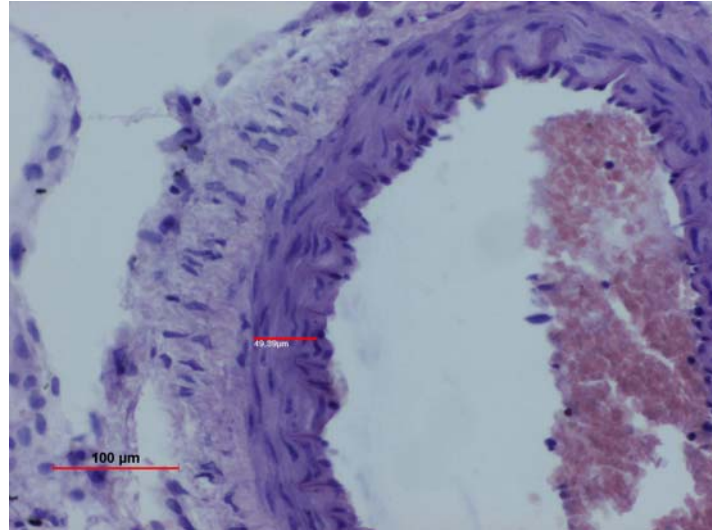


- 1) Kontrol
- 2) SAK
- 3) SAK + Piribedil

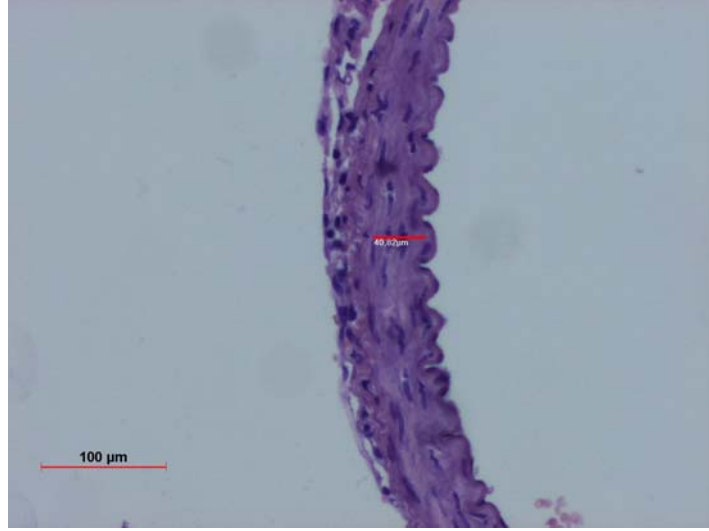
Sonuç olarak hem anjiyografik çap, hem patolojik luminal alan hemde muskuler tabakanın kalınlığı hesaplandığında intraperitoneal Piribedil tedavisi SAK a bağlı baziller arterde gelişen vazospazmda iyileştirici etkisinin olduğu tespit edildi.



Şekil 1. Kontrol grubuna ait bir tavşanın baziller arterinin görünümü. H-E X200



Şekil 2. SAK grubuna ait bir tavşanın baziller arterinin görünümü. H-E X200



Şekil 3. Tedavi grubuna ait bir tavşanın baziller arterinin görünümü. H-E X200

5. TARTIŞMA

SAK en sık olarak serebral arterlerdeki bir anevrizma rüptürü sonucu oluşur ve buda kanama formasyonuna nerden olur. SAK tüm inmelerin % 5-10 nun dan sorumlu olup %30-50 ölüme vede %40-50 oranında önemli derecede nörolojik defisite neden olur. İskemik nörolojik defisit, SAK sonrası oluşan vazospazmın en önemli sonuçlarından birisidir. Anjiyografik vazospazmın insidansı %50 den yüksek olduğu halde semptomatik vazospazmın %30 hastada görülmektedir. (8)

Anevrizma kanamasından sonra gelişen en korkutucu komplikasyon tekrar eden kanamayken, erken cerrahinin yaygın olarak uygulanır olması sayesinde bu sorunun önemi azalmış ve vazospazm subaraknoid kanamanın mortalite ve morbitide açısından en riskli komplikasyonu haline gelmiştir. Uluslararası ortak bir çalışmada cerrahi olarak tedavi edilen 3521 hasta incelenmiş ve bunların % 27'sinde klinik vazospazm ortaya çıktığı görülmüştür. Yine bu çalışmada klinik vazospazm gelişen hastaların mortalite oranı % 23.5 olarak bildirilmiştir (25,36,37,41).

Bir anevizma rüptürü sonucu gelişen vazospazm başarılı bir anevrizma tedavisi sonucu bile yüksek oranlarda mortalite ve morbitite oranına sahip bulunmaktadır. Bu nedenle vazospazmın erken etkili ve hızlı bir tedaviye ihtiyacı vardır.

SAK sonucu oluşan vazospazmın mekanizması bir çok etkinin katkıda bulunduğu kompleks ve multi faktöriyel bir durumdur. Klot formasyonundan oksihemoglobinin salınımı ve lipid peroksidasyonu bu zincirde önemli bir yer tutmaktadır. (8,9)

Kamezaki tarafından yapılan çalışmada Fosfadilkolin ve kolesteiril esterinde vazospazm oluşumunda etkisi gösterilmiştir.(8)

Deneysel çalışmalarda subaraknoid mesafeye enjekte edilen kanın vazospazma neden olduğu gösterilmiştir. Fiziopatolojik olarak düz adale dokusunun uzamış kontraksiyonu olup, düz adale kontraksiyonuna etkisinin direkt mi yoksa indirekt başka mekanizmaları olduğu tartışılmaktadır. . Olasılıkla birden fazla mekanizmayla etki etmektedir. Araşidonik asit metabolizmasının ürünlerinden olan vazoaktif prostoglandinlerin vazospazmda arttığı çeşitli deneysel modellerde gösterilmiştir.(9,12)

SAK ve vazospazm, serebral arterlerdeki endotelial hücrelerde histopatolojik hasarla ilişkilidir. Serebral vazospazmın etyopatogenezinde, hümoral ve hücrel immunolojik reaksiyonlar değişik derecelerde rol oynamaktadır. SAK'ın tedavi yaklaşımında erken antiinflamatuvar veya antisitokin stratejilerin uygulanmasının, SAK'ın

hemodinamik komplikasyonlarını önleyebileceği bildirilmiştir.(9) Ayrıca SAK geçirmiş hastaların BOS incelemelerinde düzeylerinin vazospazmın ağırlığıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Bunların yanı sıra vasodilatörlerin deneysel SAK modellerinde vazospazmı hafifletici etkileri gösterilmiştir.

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 akut dönemde lamina elastikada kıvrımların oluşması, endotel hücrelerindeki değişimler, apoptozis, subendotel alanda sıvı toplanması sayılabilir. Bu morfolojik değişimler sonucu damar bir daha eski şekline dönemez ve ilaçlara da duyarsız bir hale gelmektedir (16,18).

Çalışmamızda kullanılan piripecilin; dopamin agonisti ve vazodilatör bir ilaçtır. Dopaminerjik etkisini molokülün yapısal esnekliği sonucu dopamin reseptörlerine kolayca bağlanarak göstermektedir. Bu nedenle daha önceleri iskemik inme modellerinde ve Parkinson hastalığında faydalı etkileri görülmüştür. SAK sonrası gelişen vazospazmın etkileri azaltmaya yönelik bir çalışma ise tespit edilememiştir.

Subaraknoid kanama ve vazospazmın invitro çalışmaları, incelenecek arterin hayvanın ölümünden hemen sonra çıkarılmasını içermektedir. Sonrasında arter tespit edilir ve otolog kan da dahil çeşitli testlere tabi tutulur. Yalnız bu testlerin kısıtlamalarından birisi invitro deneyler arterlerin doğal çevrelerinden ayrılmasını gerektirdiğinden bu gibi çalışmalardan elde edilecek bilgi sınırlı olacaktır. Bu nedenle subaraknoid kanama ve vazospazm için invivo modeller geliştirilmiştir. Bir invivo modelde en azından yaşayan bir hayvanda damarı çevreleyen kan klotu bulunmalıdır. Bu kan klotu zaman içinde vazokonstrüksiyona neden olacaktır. Bizim çalışmamızda yöntem olarak otolog kan, tavşanların sisterna magnasına (bu esnada tavşanın başı eğimli tutularak) enjekte edilmektedir.

Vazospazmın en belirgin göstergesi baziller arter lümen çapındaki daralma ve internal elastik laminadaki kısalmadır. Bunun dışında yine baziller arter duvar kalınlığının artması da vazospazmın kriterlerinde kabul edilmektedir. Ancak mediya tabakasındaki değişiklikler denekten deneğe farklılık gösterdiği için güvenilir kabul edilmemektedir.

1992 yılında Kassell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tavşanlarda sisterna magna içine yine otolog kan verilerek deneysel subaraknoid kanama oluşturulmuş ve baziller arterin morfolojik değişiklikleri 6 gün içinde periyodik olarak incelenmiştir.

Çalışma sonucunda hayvanların hiçbirisinde nörolojik defisit gelişmemiş, ilk iki gün içinde otopsi yapılan hayvanlarda baziller arter çevresinde kalın bir pıhtı olduğu, takip eden günlerde ise bu pıhtının aşamalı olarak rezorbe olduğu belirlenmiştir (59). Yaptığımız çalışmada GII deney hayvanlarında sakifikasyon önce pıhtı gösterilmiş buna karşın tedavi grubu olan GIII de pıhtı formasyonu tespit edilememiştir.

Yaptığımız bu çalışmada ki ilk amacımız oluşturulan subaraknoid kanama modeli ile arter duvarında değişikliklerin olduğunu gözlemlemektir. Burada vazospazm nedeni ile SAK grubunun damar lümen alanının K grubundan daha küçük olmasını bekliyorduk. İstatiksel hesaplamaların sonucunda bulduğumuz değerlerin beklentilerimiz ile uyumlu olduğunu en küçük arter lümen alanının SAK grubunda olduğunu bununla birlikte en büyük arter lümen alanının K grubunda olduğunu gördük.

Ancak hayvan sayısının az olması, çalışma süresinin kısa olması ve Piribedil dozunun düşük olması bu çalışmanın kısıtlamaları olup daha sonraki dönemde daha geniş hayvan sayısı ve daha geniş zaman diliminde, daha yüksek dozlarla çalışma yapılarak istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar bulunabileceği ve bu ajanın subaraknoid kanaması olan hastalarda hem dopamin agonisti hem de vazodilatatör önleyici olarak aynı zaman dilimi içinde tek seferde iki önemli fonksiyonu göstermesi açısından çok daha efektif çalışmalar yapılmalıdır.

6. SONUÇ

Çalışmada kullanılan piripedil vasodilatator etkileri olan bir ilaçtır.

Daha önce iskemik inme, kronik obliteran arteriyopati, iskemik retina hastalıkları, parkinson, gibi hastalık modellerinde incelenen ve faydalı etkileri bildirilen bu ajanın SAK ve vazospazmda etkilerini irdeleyen herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Bu özelliği ile bir ilk olan bu çalışma ile piripedilin bu hastalık modelinde etkilerini araştırmak ve olası faydalı etkilerini ortaya koymak, kanıta dayalı tıp uygulamalarına örnek teşkil eden bir çalışma olacak ve ileri çalışmalar ile desteklenerek önemli mortalitesi ve morbiditesi olan bu hastalığın tedavisinde klinik uygulamalara temel teşkil edecektir.

Yapılan incelemelerin sonucunda en büyük damar lümen alanının K grubunda olduğu, en küçük lümen alanının ise SAK grubunda olduğu gözlenmiş, Piribedil grubunun lümen alanlarının ise SAK grubu ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğu ve her iki grup arasındaki bu sayısal farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü. Tüm bu bulguların ışığında Piribedil özelliği de göz önüne alınarak bu ajanın deneysel SAK modelinde ortaya çıkan vazospazmın önlenmesinde olumlu etkilerinin olduğu söylenebilir.

ÖZET

Bu çalışmada aynı zamanda vasodilatatör bir ilaç olan Piribedil deneysel subaraknoid kanama modelinde meydana gelen vazospazmı engelleyici etkisini görmek istedik.

Bu çalışmada 24 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı SAK, SAK+Tedavi ve kontrol gruplarına ayrılarak tüm gruplardaki deneklere sisterna magna ponksiyonu yapıldı. Kontrol grubu dışındaki deneklere ponksiyon sonrası otolog non heparinize kan verilerek SAK oluşturuldu. Tedavi grubuna 72 saat boyunca 24 saatte bir 100 mg/kg intra peritoneal Piribedil verildi ve tüm denekler 72 saatin sonunda sakrifiye edildi.

Histopatolojik incelemeler ve baziller arter lümen alanlarının ölçümleri sonucunda en küçük arter lümen alanına SAK grubunda rastlanırken, en büyük arter lümen alanına K grubunda rastlandı. SAK+Piribedil grubunun değerleri ise bu ikisinin arasında bulundu ve elde edilen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tüm bu bulgular ışığında biz çalışmamızda Piribedilin deneysel SAK modelinde oluşan vazospazm üzerinde koruyucu olduğunu gördük.

SUMMARY

In this study we wanted to demonstrate the preventive effect of Piribedil on vasospasm caused by experimental subarachnoid hemorrhage.

To perform subarachnoid hemorrhage we punctured the cisterna magna of 24 New Zealand rabbits and infused autolog arterial blood in cisterna magna. The experimental SAH was induced by injection of autologous blood into the cisterna magna. Piribedil was administered in 100 mg/kg/day dose for three days after first SAH and the rabbits had been sacrificed.

As we assessed the luminal areas of basillary arteries we demonstrated that the largest area was seen in control group, and the minimum area was seen in SAH group. The area of SAH+Piribedil group was between control and SAH group. The differences were significant.

As a result of these findings we concluded that Piribedil prevents vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage.

KAYNAKÇA

1. WEIR B, Macdonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In:Wilkins DH,Regechary SS,eds.Neurosurgery.2 nd ed. New York.1996; 26: 91- 211.
2. LINN F.H, Rinkel GS, Algra A, van Gijns. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of compitorised tomography:A meta anlysis .Stroke 1996; 27: 625-9.
3. PFOHMAN M, Criddle LM. Epidemiology of intra cranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. J Neurologic surg 2001; 33: 39-40.
4. KASSELL NF, Torner JC ,Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kangable GL.The international co- perative study on the timing of aneurysm surgery ,Part I: Overall Management results. J Neurosurg 1990; 23: 18-36.
5. FINDLAY MS. Cerebral Vasospasm. Youmans Neurological Surgery eds: Winn RH, Vol II Chapter 2004; 109: 1839-67.
6. FITZPATRICK DF, Hirschfield SL, Coffey RG. Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. Rapid Comm. 1993; 363:774-778.
7. ALLOCK JM, Drake CG. Ruptured l-C aneurysm: role of arterial spasm. J. Neurosurgery. 1965; 22:21-29.
8. KAMEZAKI T, Yanaka K, Nagase S. increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vazospazm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2002; 97: 1302-1305.
9. VAN Gijm J, Wij dicks EFM. Medical management of subarachnoid hemorrhage. In: Adams HP , ed. Handbook of Cerebrovascular Diseases. New York: Marcel Dekker 1993; 64: 467-508.
10. DUMONT A, Dumont R, Chow M, Linc L, CalisarellerT, Leg KF, Kassell NF. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage:Putative role of inlammation. Neurosurgery 2003; 3:123-35.
11. FINDLAY MS. Cerebral vasospasm Youmans Neurological Surgery eds: Winn RH, Vol II chapter 2004; 109:1839-67.
12. AMBROSIO A.F, Silva AP, Araujo I, Malva JO, Carvalho AP, Carvalho CM. Neurotoxic/neuroprotective profile of carbamazepine, oxcarbazepine and two new putative antiepileptic drugs. Eur J Pharmacol 2000 ; 406:191-201.
13. ASHTON D, Williams R, Wynants J, Van J, Marrannes R, Clincke G. Altered Na(+)channel function as an in vitro model of the ischemic penumbra:action of lubeluzole and other neuroprotective drugs.Brain Res 1997;745: 210-221.
14. SCHIEVINK WI. Genetics of intracranial aneurysms. In: Winn HR, ed: Youmans Neurological Surgery 5 th. Ed. New York. NY; Saunders 2004; 1769-79.
15. ECKER A. Riemenschneider PA.Arteriographic demonstration of spasm of intracranial arteries. J Neurosurgery. 1951; 8:660-667.
16. VIJAY A,Santhenam R,Katusic ZS.Genetic Modification of cerebral arterial: Implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. Neurol Res 2006; 28: 759-68.

17. BASTIANETTO S, Zheng W, Quirion R. Neuroprotective abilities of resveratrol and red wine constituents against nitric oxide-related toxicity in cultured hippocampal neurons. *B.J. Pharm.* 2000; 131:711-720.
18. MORREALLE VM, Meissner I. Intracranial aneurysms. Yanagihara T, Piepgras DG, Atkinson JLD (eds): *Subarachnoid Hemorrhage*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1998; pp 79-112.
19. CHYATTE D, Fode NC, Nichols DA, Sundt TM. Preliminary report: effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia in patients at high risk for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1987; 21:157-160.
20. GILSBACH JM, Härders AG. Morbidity and mortality after early aneurysm surgery: a prospective study with nimodipine prevention. *Acta Neurochirurgue*. 1989; 96:1-7.
21. HEROS RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. *Ann Neurol*. 1983; 14: 599-608.
22. HIGASHIDA RT, Halbach W, Cahan LD. Transluminal angioplasty for treatment of intracranial arterial vasospasm. *J Neurosurgery*. 1989; 16:648-655.
23. BASSI P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mongoni A. Warning signs in Subarachnoid hemorrhage: A cooperative study. *Data Neurol Scand* 1991; 84:27781.
24. BLACKWOOD W. Vascular disease of central nervous system . In: Greenfield's *Neuropathology*. London: Edward Arnold 1971 ;71-137.
25. RUBINSTEIN A.A, Wijdiks E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; Current treatment options. *Neurolog* 2005; 7: 99-107.
26. HARROD CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients Presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005; 98:63354.
27. HANTA J, Hayashi M, Takeuchi H, et al. Time course of the impairment of cerebral autoregulation during chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *Neurosurg* 1992; 76: 493-501.
28. KASSAM A, Horowitz M, Chag FY, Peters D. Altered Arterial Homeostasis and Cerebral aneurysms . *Neurosurgery* 2004; 78: 1999-212.
29. KHURANA GV, Benarroch EE, Katosic SZ. Cerebral blood flow and metabolism. Youmans .In: Winn RH, ed. Chapter 86 Part II Philadelphia: Elsevier 2004; 467-94.
30. LE Roux PD, Winn HR. Surgical decision making for the treatment of cerebral aneurysms. In; Winn HR, ed. *Youmans Neurological Surgery*. 5 th ed. Philadelphia. Saunders: 2003 ; 1793-812.
31. SOLESKI NJ, Haley CE, Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: A report of the cooperative study. *Crit Care Med* 1995; 6:1007-17.
32. KASSELL NF, Pearlless SJ, Durward QS, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficit from vazospasm with intra vascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982; 11: 337-43.
33. ALLCOCK JM. Arteriel spasm in subarachnoid haemorrhage :A clinical and Experimental study. *Acta Radiol Diagn*(Stockh) 1966; 5: 73-82.

34. DUMONT AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 2003; 53: 123-33.
35. FISHER CM, Kistler JP, Dawis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualised by computerised tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6:1-9.
36. RUBINSTEIN AA, Wijdicks E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; current treatment options. *Neurolog* 2005; 7 :99-103.
37. PARK S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang H. Neurovascular Protection Reduces Early Brain injury After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2412-2417.
38. LISZCZAK TM, Varsos VG, Black P. Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. *J Neurosurg* 1983; 58: 18-26.
39. RINKEL GS, Wijdicks EF, Vermulan M, Hasan D, Brouwes PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *ANN Neurology* 1991; 29: 463-8.
40. CONWAY LW, McDonald LW. Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1972; 37: 715-723.
41. ZUBHOW AY, Ogihan K, Bernanke DH, Parent AD, Zhang J. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurology* 2000; 53: 206-6.
42. ZHANG Z, Nagata I, Kikuchi H, Xue JH, Sakai N, Sakai H, Yanamoto H. Broad-Spectrum and Selective Serine Protease Inhibitors Prevent Expression of Platelet-Derived Growth Factor-BB and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1665-1672.
43. SHISHIDO T, Suzuki R, Qian L, Hirakawa K. The role of superoxide anions in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1994; 25: 864-8.
44. SUZUKI R, Masaoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77: 96-100.
45. PLUTA RM, Oldfield EH, Boock RJ. Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 746-51.
46. BARONE FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-834.
47. MURAKAMI K, Kondo T, Epstein CJ, Chan PH. Over expression of CuZn-superoxide dismutase reduces hippocampal injury after global ischemia in transgenic mice. *Stroke* 1997; 28: 1797-1804.
48. JANJUA N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 113-119.
49. KAZUYA A, Alexander Y, Zubkov , Lan B, John H. Therapeutic effect of caspase inhibitors in the prevention of apoptosis and reversal of chronic cerebral vasospasm. *Journal of Clinical Neuroscience* 2002; 9(6): 672-677.

50. LEGENDRE J.Y., I. Rault, A. Petit, W. Luijten, I. Demuynck, S. Horvath, Y.M. Ginot, A. Cuine, Effects of β -cyclodextrins on skin: Implications for the Transdermal Delivery of Piribedil and a Novel Cognition Enhancing-Drug, S-9977, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 1995; 3, 311-322
51. ROMANO G.G. Caruso, G. Musumarra, D. Pavone, G. Cruciani, Qualitative Organic Analysis. Part 3. Identification of Drugs and Their Metabolites by PCA of Standardized TLC Data, *J. Planar Chromatogr. Mod. TLC*, 1994; 7(3), 233-41.
52. SARAU S., S. Caccia, Solid-Phase Extraction of Piribedil and its Metabolites from Plasma and Urine Without and After Deconjugation, by High Performance liquid Chromatography, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.*, 1992; 17(3), 205-211.
53. CACCIA S., A. Notarnicola, M.H. Fong, E. Benfenati, Identification and Quantitation of 1-Arylpiperazines, Metabolites Resulting From Side-Chain Cleavage of (4-Substituted Aryl-1-Piperaziny) Alkyl Heterocyclic Derivatives In Rat Plasma and Brain, *J. Chromatogr.*, 1984; 283, 211-221.
54. HALL M.D., P. Jenner, CD. Marsden, Differential Labelling of Dopamine Receptors in Rat Brain In Vivo: Comparison of pH] Piribedil, pH] S 3608 and pH] ~, N, n-Propylnorapomorphine, *Eur. J. Pharmacol.*, 1983; 87,85-94.
55. CALDWELL M.A., J.M. Reymann, D. Bentue-Ferrer, H. Allain, B.E. Leonard, The Dopamine Agonists Iisuride and Piribedil Protect Against Behavioral and Histological Changes Following 4-vessel Occlusion in the Rat, *Neuropsychobiology*, 1996; 34(3), 117-124.
56. PAGLIARÌ R., L. Peyrin, O. Crambes, Differential Regional and Kinetics Effects of Piribedil and Bromocriptine on Dopamine Metabolites: a Brain Microdialysis Study in Freely Moving Rats, *J. Neural. Transm.: Gen. Sect.*, 1995; 101 (1-3), 13-26.
57. SARATÌ S., G. Guiso, S. Garattini, S. Caccia, Kinetics of Piribedil and Effects on Dopamine Metabolism. Hepatic Biotransformation is not a Determinant of its Dopaminergic Action in Rats, *Psychopharmacology*, 1991; 105, 541-545.
58. CACCIA S., M.H. Fong. G. Guiso, Disposition of the Psychotropic Drugs Buspirone, MJ-13805 and Piribedil, and of Their Common Active Metabolite 1-(2-Pyrintidiny)-Piperazine in the Rat, *Xenobiotica*, 1985; 15(10), 835-844.
59. KASSEL NF, Helm G, Simmas N, Phillips CD, Coil WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 1992; 77:848-52.

TEŞEKKÜR

Nöroşirürji ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgmeden her türlü desteği sağlayan sayın Prof. Dr. Alper BAYSEFER, Prof. Dr. Ertuğ ÖZKAL, Prof. Dr. Mehmet Erkan ÜSTÜN, Doç. Dr. Önder GÜNEY, Doç. Dr. Yalçın KOCAOĞULLAR, Doç. Dr. Erdal KALKAN ve Yrd. Doç. Dr. Sahika Liva CENGİZ'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Tez konusunu seçmemde ve manipülasyonlardaki yardımları nedeniyle tez hocam Prof. Dr. Alper BAYSEFER'e, patoloji konusunda Yrd. Doç. Dr. Hacı Hasan ESEN ve Radyoloji konusunda Yrd. Doç. Osman KOÇ'a ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, teşekkürlerimi borç bilirim.