

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

Prof.Dr.ALPER BAYSEFER
ANABİLİMDALI BAŞKANI

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE
MOKSONİDİN'İN SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. M. KEMAL İLİK

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. YALÇIN KOCAOĞULLAR

KONYA-2009

I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER	i
II. KISALTMALAR.....	iii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.1.1. Subaraknoid Kanama.....	2
2.1.2. Subaraknoid Kanamalarda Serebral İskemi.....	6
2.1.3. Serebral Vazospazm.....	7
2.2. Patoloji.....	11
2.2.1. Vazospazmda Arteriyel Duvar Değişiklikleri.....	11
2.3. Serebral Vazospazmın Etyoloji ve Patogenezi.....	12
2.4. Vazospazmın Önlenmesi ve Serebral Koruma.....	14
2.4.1. Sıvı Kontrolü.....	14
2.4.2. Subaraknoid Kanın Temizlenmesi.....	15
2.4.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	15
2.4.4. Diğer Önleyici Tedaviler.....	16
2.4.5. Endovasküler Tedavi.....	16
2.5. Moksonidin.....	17
3. MATERYAL ve METOD.....	19
3.1. Deney Grupları.....	19
3.2. Cerrahi İşlem.....	20
3.2.1. Anestezi.....	20
3.2.2. Subaraknoid Kanama Oluşturulması.....	20
3.2.3. İntraperitoneal Moksonidin Uygulanması.....	21
3.3. Anjiyografi Uygulanması.....	21
3.4. Histopatolojik Değerlendirme.....	22
3.4.1. Perfüzyon ve Dekapitasyon.....	22
3.4.2. Doku Örneklenmesi ve Değerlendirme	22
3.5. İstatiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ.....	34
7. ÖZET.....	35
8. SUMMARY.....	36
9. KAYNAKLAR.....	37

II. KISALTMALAR

ADH : Antidiüretik Hormon

ANF: Atrial Natriüretik Faktör

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

DSA: Dijital Substraksiyon Anjiyografi

EDRF: Endotelial Kökenli Relaksasyon Faktörü

EEG: Elektroensefalogram

EKG: Elektrokardiyografi

MCA: Orta Serebral Arter

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NO: Nitrik Oksit

PET: Pozitron Emission Tomografi

SAK: Subaraknoid Kanama

SPECT: Single Photon Emission Komputere Tomografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral vazospazm subaraknoid kanamadan sonra serebral arterlerde fokal, segmental veya diffüz daralma olarak tanımlanabilir. Anevrizmaların rüptürüne bağlı meydana gelen subaraknoid kanama vazospazmın en yaygın nedenidir. Serebral vazospazm tanısı, klinik olarak subaraknoid kanama (SAK) sonrası beynin bir kısmında ortaya çıkan iskemi ve infarkta bağlı olarak gelişen nörolojik kötüleşme ile, radyolojik olarak ise serebral arterin lümenindeki daralmanın gösterilmesi ile konulabilir.

Yapılan pek çok araştırmaya rağmen serebral vazospazmın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da elde edilen bulgular subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın multifaktöriyel ve komplike bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır. Subaraknoid mesafede serebral arterlerin kanla temas etmesiyle endotel hücrelerinde pek çok değişiklik gözlenmektedir. Bunlar arasında nitrik oksit (NO) sentezinin azalması ve güçlü vazokonstriksiyon yapıcı etkilerinin olduğu bilinen endotelinlerin sentezlenerek beyin omurilik sıvısı (BOS) ve plazma içerisindeki konsantrasyonlarının artması sayılabilir.

Bizim çalışmamızda deneysel subaraknoid kanama modelinde vazospazmın önlenmesi amacıyla 0.5 mg/kg intraperitoneal moksonidin kullanıldı. Moksonidin selektif olarak imidazolin I1 reseptörlerine bağlanarak etki gösteren, periferik olarak katekolamin deşarjını azaltarak sempatotik cevaba neden olan, NO sentezini artıran, nöroprotektif etkileri kanıtlanmış yeni kuşak bir antihipertansiftir.

Çalışmamızda deneysel subaraknoid kanama modelinde intraperitoneal moksonidin verilen grupların baziller arterlerinin anjiyografik bulguları ve baziller arter lümeninin ve damar duvarının ölçümleri, kontrol grubu ve tedavi verilmeyen SAK grubu ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. TANIM

2.1.1. Subaraknoid Kanama

İntrakraniyal kanamaya bağlı ölümler, santral sinir sistemine bağlı hastalıkların neden olduğu ölümlerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Beyin, beyincik ve spinal kordun parankiminden ziyade subaraknoid mesafesi içerisine genellikle arteriel, nadiren de diğer nedenlere bağlı olarak oluşan kanamaya subaraknoid kanama (SAK) denilmektedir (1,2,3,4,5). Subaraknoid kanama tüm strokların yaklaşık %5-15'ini oluşturur. SAK sonrasında izlenen klinik tabloda hastaların %12'si medikal tedavi verilemeden ölürken, %25' i ilk 24 saat içerisinde, %40-60'ı ise ilk 30 gün içerisinde ölümcül seyretmektedir (6,7,8).

SAK'ın etiolojisinde, anevrizma rüptürü %80'lik oran ile en büyük kısmı oluşturmakta iken arterio-venöz malformasyonlar, tümörler, infeksiyonlar, vaskülit vb. sistemik hastalıklar, subaraknoid kanamanın diğer nedenleri arasında sayılabilir (9).

SAK'ın insidansı ve prevalansını belirlemek amacıyla bir çok araştırma yapılmış ancak bu çalışmalar farklı yaşam tarzı, farklı genetik yapı ve farklı risk faktörleri bulunan toplumlarda yapıldığı için ortak bir sonuca ulaşmak mümkün olmamıştır (2,3,5,8). Ancak araştırmalar sonucunda bazı risk faktörlerinin (hipertansiyon, tütün ürünleri ve alkol kullanımı ile intrakraniyal basıncın artmasına neden olabilecek aktiviteler, kokain ve amfetamin gibi ilaç alışkanlıkları) subaraknoid kanamanın oluşumunda rol alabileceği kabul edilmektedir (9).

SAK geçiren hastalar çok geniş bir klinik spektrumu ile karşımıza çıkmaktadır. Nörolojik muayenesinde baş ağrısı dışında hiçbir patolojik bulgusu bulunmayan hastaların yanında koma tablosunda acil servise getirilen hastalar da olabilmektedir (10).

Anevrizmaların %90'ından fazlası rüptüre oluncaya kadar semptom vermezler ve bir kez rüptüre olduklarında subaraknoid kanamanın karakteristik semptom ve

bulgularından ibaret bir spektrum meydana gelmesine neden olurlar. Bunlar arasında baş ağrısı, ense sertliği, şuur seviyesinde bozukluklar, çeşitli fokal nörolojik bozukluklar sayılabilir. Subaraknoid kanamanın başlangıcında kafanın herhangi bir yerinde olabilen baş ağrısına veya en azından baş ağrısının bu ani başlangıcına, dramatik tabiatına ve kısmi lokalizasyonuna alışık olmayan birinde ani, şiddetli ve çoğu zaman korku veren baş ağrısı olabilir ki, bu anevrizma duvarının rüptürüne bağlıdır. Hastalığın daha sonraki devrelerinde olan baş ağrısı ise meningeal irritasyona ve intrakranial basınç artışına bağlıdır. Ağrının ensede lokalize olması çoğunlukla sırt üstü yatan hastada kanın sisterna magna bölgesinde toplanmasına bağlıdır. Kanamanın şiddetine bağlı olarak meningeal irritasyon bulguları ortaya çıkar. Genellikle kanamadan sonraki 12-24 saat içinde ense sertliği oluşursa bazı nadir vakalarda subaraknoid mesafede kan bulunmasına rağmen meninks irritasyonuna ait bulgular oluşmayabilir. Meningeal irritasyonun subjektif bulguları arasında fotofobi, hiperakuzi ve hiperestezi bulunur. Hastaların %25'inde bulantı ve kusma olur (10,11).

Baş ağrısını takiben ani şuur kaybı subaraknoid kanamanın en sık rastlanılan semptomlarından biridir ve bazı serilerde şuur kaybı başlangıç semptomu olarak %9-35 arasında değişmektedir. Vakaların yaklaşık olarak yarısında şuur kaybı hastalığın gelişiminin herhangi bir evresinde olabilir. Konvülsiyonlara %20 oranında rastlanılır (10,11).

Görme bozuklukları son derece önemlidir. Akut dönemde vizyonun bulanıklaşması nadir rastlanılan bir durum değildir ve subaraknoid mesafedeki basıncın ani olarak optik sinir boyunca yayılmasına bağlıdır. Papiller staz genellikle 24 saat sonra oluşur ve vakaların %11-21'inde görülür. Fokal nörolojik belirtiler ise vazospazm, hematoma veya tromboza bağlı ortaya çıkar ve kuvvet kusuru, duyu bozukluğu ve konuşma bozukluğu şeklinde görülür (10,11,12).

Anevrizma vakalarının yaklaşık %10 kadarı rüptüre olmadan klinik belirti vermektedir. Bunlar arasında en sık rastlanılan örnek posterior komminikan arter anevrizmalarının üçüncü kranial sinire bası yaparak okülomotor sinir paralizisine neden olmasıdır. İnternal karotid arterin dev infraklinoid anevrizmaları kavernoöz sinüs

içinde lokalize olup intrakavernöz anevrizmalar olarak isimlendirilirler ve kavernöz sinüsten geçen 3,4,6. kranial sinirler ile 5.kranial sinirin birinci dalına ait kompresyon semptomları oluştururlar. İnternal karotid arterin supraklinoid anevrizmaları ise optik sinir ve kiazmaya bası yaparken yukarıya doğru uzananlar subfrontal kitle etkisi oluşturarak tek taraflı vizyon kaybı ve anosmiye yol açabilirler (10,11).

SAK vakalarında ateş, nabız ve kan basıncı yükselmesi, kusma, anti diüretik hormonun uygunsuz sekresyonu, pitiüter yetmezlik, gastrointestinal kanama, kan şekerinin yükselmesi ve aşırı katekolamin deşarjına bağlı olarak EKG'de myokard infarktına benzer bulguların görülmesi gibi sistemik belirtilerde ortaya çıkabilir. Retina ve vitreusa olan intraoküler hemorajiler oluşabilir ve bu durumda subaraknoid kanama için oldukça karakteristik olan subhyaloid kanamalar meydana gelir (1).

SAK tanısında altın anahtar hastanın subaraknoid kanama geçiriyor olabileceğinden şüphelenmektir. Semptom ve bulguların subaraknoid kanamayı düşündürecek kadar açık olduğu vakalarda lomber ponksiyon yapılarak teşhisin teyid edilmesi lazımdır. Lomber ponksiyonda serebrospinal sıvı kanlı olarak bulunduğu takdirde kanama diyatezini ekarte edebilmek için rutin labaratuvar testleriyle kanama ve pıhtılaşma zamanlarının normal olduğu kanıtlanmalıdır. Subaraknoid kanama vakalarında lomber ponksiyon ile elde edilen BOS'un rengi, basıncı ve sellüler kapsamı kanamanın miktarına ve zamanına göre değişiklik gösterir. Semptomların başlamasından bir saat sonra veya daha az bir zaman geçtikten sonra yapılan lomber ponksiyonda BOS'un rengi normal olarak bulunabilir ancak subaraknoid mesafede rüptüre olan anevrizma vakalarında genellikle semptomların başlamasından dört saat sonra BOS'da ksantokromi görülmeye başlanır. Ksantokromi BOS'da kan olduğunu gösteren iyi bir endikatördür. Ksantokrominin nedeni eritrositlerden, daha sonra billüribine dönüşecek olan, oksihemoglobinin çıkarak BOS içinde dilüe olmasına bağlıdır. Yeni bir kanama olmadığı takdirde BOS 3-4. günlerde sarı renkte görülür ve birkaç hafta içinde de rengi normale döner.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); ile erken dönemde subaraknoid kanama tanısı konulabilir, ancak acil kullanım zorluğu, işlemin uzun sürmesi ve subaraknoid kanama geçiren hastaların büyük kısmının klinik tablosunun stabil olmaması nedeni ile bu süreyi tolere edememeleri kısıtlayıcı faktörlerdir (2).

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 hematom, subdural hematom gibi intra kraniyal patolojileri de hızlı bir şekilde gösterebilmesi BT'nin öneminin korunmasında etkilidir (2).

Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA); kanamanın nedeninin anlaşılmasında en önemli yöntemdir. Bununla birlikte, sadece kanama nedeninin bulunmasında değil aynı zamanda birden fazla anevrizmanın da tespit edilmesinde, vasküler anatomisinin detaylı bir şekilde ortaya konulmasında da gereklidir. Ayrıca DSA serebral vazospazmı göstermede altın standarttır. İnvaziv bir yöntem olmasına karşılık, son yıllarda özellikle anevrizmanın tamamen kapanıp kapanmadığını anlamak için ameliyat sonrası anjiyografi yapılması giderek yaygın hale gelmektedir. DSA'nın bir yararında işlem sırasında endovasküler tedavi yollarını deneme olanağı sağlamasıdır (2).

Spiral Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA); willis poligonu BTA ile kolaylıkla görüntülenebilmektedir. Anevrizmalar, vazospazm, vasküler malformasyonlar başlıca endikasyonları oluşturur. Subaraknoid kanama şüphesi olan hastalarda önce opaksız rutin BT uygulandıktan sonra spiral BTA önerilir. Willis poligonu anatomisini göstermekte BTA %88 oranında başarılı olmuştur. Üç boyutlu BTA intrakranial anevrizmayı multipl yönlerden görüntülediği için anevrizma yeri ve boynu ile ilgili DSA dan daha fazla bilgi vermektedir (2).

2.1.2. Subaraknoid Kanamalarda Serebral İskemi

Intrakranial anevrizmaların rüptürüne bağlı fokal iskemik bulguların eşlik etmesi oldukça sık rastlanılan bir durum olup geri döndürülebilir iskemik durumdan, komplet serebral infakta kadar değişen şekillerde ortaya çıkabilir. Beyin dokusunda ortalama 50-100 ml/dk/100 g olan serebral kan akımı, 20-25 ml'nin altına indiğinde beyin işlevleri bozulmaya ve Elektroensefalogram (EEG) yavaşlamaya başlar. 15-20 ml olduğunda EEG düz çizer, 10 ml'nin altına indiğinde ise dönüşümsüz beyin hasarı oluşur (13,14,15,16,17) . Otopsi serilerinde serebral infakt insidansı %8-80 arasında

değişmektedir. İskemik nekroz anevrizmanın orjin aldığı arterin beslediği sahalarda görülebilirse de ilgili hemisferin diğer bölümlerinde hatta paradoksal lezyonlar olarakta görülebilir (16).

Subaraknoid kanamada hem anterior, hem de posterior sirkülasyonda meydana gelen değişiklikler nedeni ile iskemi ortaya çıkabilmektedir. Anevrizma rüptürü sonucu meydana gelen subaraknoid kanamada şekillenen iskemi nedenleri başlıca aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

a) Serebral vazospazm

b) Hipotansiyon

I-Santral: Nörojenik ve hümoralempatik deşarja bağlı

II-Sistemik: Kardiak veya iatrojenik sebeplere bağlı

c) Hipovolemi: Kardiak outputun azalması, hipotalamik disfonksiyona bağlı uygunsuz Antidiüretik Hormon(ADH) ve Atrial Natriüretik Faktör (ANF) salınımı.

d) İntrakraniyal basınç artışı: Tekrar kanama, hematoma, hidrosefali, ödem vb.

e) Metabolik bozuklular: Sempatik deşarja bağlı artan stres hormonları nedeni ile glukoz toleransının azalması.

2.1.3. Serebral Vazospazm

Subaraknoid kanama sonrasında ortaya çıkan serebral vazospazm, beyin tabanında bulunan geniş arterlerde daralmayla birlikte olan iskemik nörolojik defisit olarak tanımlanır ve genellikle etkilenen arterin distalinde perfüzyonda azalma ile birlikte dir. Serebral vasospazm SAK'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli komplikasyon olarak nöroşirürji için patofizyolojisi hala tam anlamıyla çözülememiş ciddi bir durumdur (18,19,20). Subaraknoid kanamalı hastaların yaklaşık % 10-40'ında serebral vazospazm kötü gidiş nedenidir (21, 22).

Serebral vazospazmın anjiyografik ve klinik olarak iki tanımlaması vardır. Serebral vazospazm tanısı; klinik olarak subaraknoid kanamayı takiben beynin bir bölgesinde ortaya çıkan iskemi veya infarkta bağlı olarak gelişen nörolojik kötüleşme ile, radyolojik olarak intrakranial arterlerin lümenindeki daralmanın gösterilmesi ile konulabilir. Serebral vazospazm SAK sonrası üçüncü-dördüncü günde görülmeye

başlar; yedinci-onuncu günler en üst düzeye ulaşır ve şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzelir (22,23,24) . Serebral vazospazmın insidansını saptamak, yapılan çalışmalardaki tanısal kriterlerin birbirleri ile uyuşmamasından dolayı zordur. Adams, ortak yapılan anevrizma çalışma raporunda, anjiyografik vazospazm insidansının %50'den fazla, semptomatik vazospazmın ise hastaların %32' sinde olduğunu belirtmiştir (25). Biller, SAK sonrası hastaların % 70 'inde serebral vazospazm görüldüğünü, bunların % 36'sında beyin iskemisi ve infarkta yol açacak derecede vazospazm geliştiğini bildirmiştir (26).

Serebral vazospazm tanısı klinik muayenede şüphe sonucu transkraniyal Doppler Ultrasonografi ve daha sonra da en önemli tanı yöntemi olan serebral anjiyografiye dayanır. Ayrıca Xenon Bilgisayarlı Tomografi, Single Photon Emission Computerized Tomography(SPECT), Positron Emission Tomography(PET), BT anjiyografi (BTA) gibi yöntemler vazospazm tanısında yardımcı olabilir (27,28). BT iskemik alanları göstermesi ve nörolojik olarak kötüleşen hastada hidrosefali, intrakraniyal hematoma gibi durumların ekartasyonu için faydalıdır. Ancak BT'de görülen fokal hipodens alanların infarkt olmayabileceği, tamamen geri döndürülebileceği unutulmamalıdır (28).

Ecker ve Riemenschneider 1951 yılında serebral vazospazmı ilk kez anjiyografik olarak olarak göstermişlerdir (29). Dorsch literatür araştırmasında, ikinci hafta anjiyografi yapıldığında hastaların % 67'sinde serebral vazospazm saptandığını, %32'sinde geç iskemik defisit geliştiğini belirtmiştir (30).

Klinik vazospazm; SAK sonrası üçüncü-dördüncü günlerde bilinç bozulması, motor defisit veya afazi halinde doğrudan düşünülmeli; baş ağrısında artma, subfebril ateş halinde ise kuşkulmalıdır. Başlıca semptomu baş ağrısıdır. Artan baş ağrısı ile birlikte ateş yükselmesi, hafif bir konfüzyon ile ilk belirtiler başlayabilir. Arteriyel daralma devam ederse fokal nörolojik defisitler gelişir, serebral dokuda infarkt gelişir, hastanın bilinci kapanır. Nörolojik muayenede spazmın şiddetine bağlı olarak çok değişik bulgular çıkmasına karşılık ilk bulgu genellikle diplopidir (22,23,31,32,33). Orta serebral arter spazmı, karşı taraf hemipareziye ve dominant hemisfer etkilendiyse afaziye neden olur. Çift taraflı anterior serebral arter spazmı; parapleji, frontal bulgular, akinezi, mutizm ve inkontinansa neden olurken, tek taraflı tutulumlar

karşı alt ekstremitelerde motor defisite yol açar. Posterior serebral arter spazmı; bilateral pitoza ve hemianopsiye neden olabilir. Posterior fossada vazospazm geliştiğinde beyin sapına ait bulgular ortaya çıkabilir. Şiddetli vazospazm halinde hıçkırık, Cheyne-Stokes solunumu, diensefalik-mezensefalik yapıların etkilenmesi ile kontrol altına alınamayan ateş ve kan basıncı değişiklikleri görülebilir (31).

Vazospazm sonucu gelişen kortikal iskemik alan epileptik nöbetlere yol açabilir. Ateş 38-39 °C'ye yükselebilir ve ortalama 4-5 gün sürer. Vazospazmlı hastalarda yapılan çalışmalarda ateşin, vazospazm gelişmeyen hastalara göre yaklaşık iki kat daha sık olduğu görülmüştür. Ateşin oluşması başağrısı ve meninjismus gelişmesi ile eş zamanlıdır. Vazospazmda lökosit miktarı da artabilir. SAK'da ortaya çıkan katekolaminlerin ateş ve lökositoya neden olduğu kabul edilmektedir (31). SAK sonrasında hiponatremi oluşabilir. Bunun, hipotalamik etkilenme sonucu yetersiz antidiüretik hormon salgılanması nedeniyle olduğu düşünülmektedir (34). SAK sonrası gelişen vazospazmda ST segmenti depresyonu, anormal T dalgaları, uzamış Q-T aralığı veya uzun U dalgalarının varlığını içeren EKG değişiklikleri oluşabilir. Anjiyografik vazospazmı olan kişilerde bu bulgulara rastlanma oranı %80 iken, vazospazm olmayanlarda %40'dır (27).

Serebral vazospazm, SAK sonrası bir ile üçüncü gün arasındaki akut safha ve bunu takip eden gecikmiş safha olmak üzere bifazik karakterde ortaya çıkmaktadır (18,35). Akut serebral vazospazm intrakranial basınç artışı, serebral kan akımında azalma ve serebral perfüzyon basıncında azalma ile karakterizedir (18). Geç başlayan vazospazm ciddi nörolojik bozukluklara ve ölüme neden olabilir ve tedaviye daha dirençlidir (36). Klinik vazospazmın ortaya çıkış zamanı anjiyografik vazospazm ile paralellik gösterse de, hastaların %70'inde serebral vazospazm anjiyografik olarak görünürken, sadece %30 hastada klinik vazospazm gözlenir (37,38).

SAK sonrası serebral vazospazm gelişimi açısından risk faktörleri; başlangıçtaki klinik evrenin yüksekliği, BT'de belirgin subaraknoid kan görülmesi, ventrikül içi kan bulunması ve akut hidrosefali olması, hipovolemi ve hiponatremi olması, periferik lökositoz ve ateş bulunması, orta serebral arter anevrizması başta olmak üzere anevrizmanın yerleşim yeri olarak sayılabilir (31).

Niizuma , anevrizma lokalizasyonu ve vazospazm arasındaki ilişkiyi araştırmış ve buna göre, en yüksek vazospazm insidansı, silvian fissürdeki büyük pıhtının etkisi ile orta serebral arterde bulunmuştur (%25,7) (31). Orta serebral arterden sonra sırasıyla; anterior serebral arter (%25), anterior kominikan arter (%21.4) ve internal karotid arter anevrizmalarında (%16.8) vazospazm saptanmıştır (39).

Subaraknoid boşluktaki perivasküler trombüsün miktarı ile serebral vazospazmın şiddeti arasında belirgin bir ilişki olduğunun düşünülmesi (40,41,42) cerrahi sırasında agresif pıhtı temizleme düşüncesini doğurmuştur (43). Fisher ve ark, majör serebral arterlerde anjiyografik vazospazm gelişme riskinin, BT'de görülen subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (Tablo-I) (44). Taneda serisinde, erken cerrahi uygulanan ve subaraknoid mesafedeki kanın dikkatle temizlendiği olgularda semptomatik vazospazm sıklığının %10, SAK sonrası onuncu gün opere edilen olgularda ise %25 olduğunu belirtmiştir (45). Loj içine papaverin uygulanması ve internal karotid arter üzerindeki sempatik liflerin soyularak sempatektomi uygulanması operasyon esnasında vazospazma karşı alınabilecek önlemlerdir. Subaraknoid mesafedeki kanın uzaklaştırılması amacıyla postop dönemde doku tipi plazminojen aktivatörü(tPA), ürokinaz gibi fibrinolitik ajanlar kullanılabilir veya ventriküler ya da lomber drenaj ile BOS boşaltılması yapılabilir (46,47).

Tablo-I. Anevrizmal Subaraknoid Kanamada Fisher BT Derecelendirme Skalası

- 1.Derece:** Saptanabilen subaraknoid kan yok
- 2.Derece:** 1mm kalınlıktan daha ince ve diffüz kan
- 3.Derece:** 1 mm veya daha fazla kalınlıkta ve/veya lokalize kan
- 4.Derece:** İntraserebral veya intraventriküler kan

Serebral vazospazm ayırıcı tanısında, SAK sonrası nörolojik durumun değişmesine neden olabilecek tüm faktörler değerlendirilmelidir. SAK sonrası gelişebilen hidrosefali, yeniden kanama, nöbet ile birlikte bilinç değişikliklerinin vazospazmdan ayrılması gereklidir. Genel durumu bozulan hastalarda hiponatremi ve hipoksi gibi metabolik bozukluklar ortaya çıkabilir. Böbrek veya karaciger yetmezliği de gözardı edilmemelidir. Ayrıca kronik alkoliklerde ve eroin kullananlarda mental değişikliklerin olması nedeniyle ayırıcı tanıda zorlanılabilir.

2.2. PATOLOJİ

2.2.1. Vazospazmı Arteriyel Duvar Değişiklikleri

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 mikroskopik 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 (48).

Elektron mikroskopik 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 (48,49,50).

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 enflamatuar infiltrasyonuna bağlıdır (51,52). 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 (53).

2.3. SEREBRAL VAZOSPAZMIN ETİYOLOJİ ve PATOGENEZİ

Her ne kadar subaraknoid kanamayı takiben serebral vazospazm gelişebileceği anjiyografik olarak 1950'li senelerin başlarından itibaren gösterilmeye başlanmışsa da etyolojisi hakkında bilgiler halen sınırlıdır. Önceleri anevrizma rüptüründe vazospazm meydana gelişiyile ilgili yapılan araştırmalarda ileri sürülen teoriler arasında vazospazmın anevrizma rüptürüne karşı bir adrenerjik sinir sisteminin nörojenik cevabı, arter duvarının primer myojenik cevabı olduğu düşünülmüştür. 1980 ve 1990'lı yıllarda yapılan araştırmalarda kırmızı kan hücreleri, bunların hemolizi sonucu ortaya çıkan hemoglobin ve özellikle de oksihemoglobinin primer olarak vazospazmdan sorumlu olduğu düşünülmüştür (54).

Ancak deneysel hayvan çalışmalarında yıllar içerisinde patogenez ile ilgili birçok teori elde edilmiştir (54,55,56). Bunların sonucunda vazospazmın kompleks ve multifaktöryel bir patogenezi olduğu, tek bir mekanizma veya hipotez ile de açıklanamayacağı ortaya çıkmıştır (56).

Vazospastik arter duvarının normal arter duvarı ile kıyaslandığında daha kalın olduğu bulgusu, subaraknoid kanama ile bağlantılı olarak vazospazmda damar duvarına yangısal hücre infiltrasyonu veya migrasyonu olduğu ve arter duvarının yapısında bulunan hücrelerin proliferasyon oldukları düşüncesini geliştirmiştir (57). Son çalışmalar, vazokonstrüksiyonun tek başına belirgin arter duvarı kalınlaşmasına neden olduğunu göstermektedir (56).

Eritrosit artıkları içerisinde oksihemoglobin primer olarak vazospazmdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Hemolizle birlikte eritrositlerden açığa çıkan oksihemoglobin anstabil olduğu için hızla methemoglobine okside olur. Oksihemoglobinin methemoglobine dönüşümüyle eş zamanlı olarak süperoksit serbest radikallerinin salındığı, NO salınımının baskılandığı, arteriel endotel hücrelerinden endotelinlerin salınımının arttığı ve perivasküler sinirlerin hasara uğradığı tespit edilmiştir (54). Ayrıca oksihemoglobin, düz kas kontraksiyonunda ikinci haberci olarak görev alan inositol fosfatın intrasellüler kontantrasyonunu da yükseltmektedir (56).

Subaraknoid kanamadan sonra görülen serebral vazospazmın etyolojisinde suçlanan faktörlerden biriside serbest radikallerdir. Serbest radikal reaksiyonları normal biyolojik olaylar sürecinde geniş bir spektrum içinde yer alır ve birçok hücrel enzim ve elektron transport sistemi sınırlı miktarda serbest radikal oluşturur. Fizyolojik şartlar altında ara ürün olarak sınırlı miktarlarda meydana gelen bu radikaller biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Ancak bazı patolojik durumlarda serbest radikallerin aşırı miktarda üretilmesi istenmeyen etkilere yol açar. İnsan vücudunda pek çok serbest radikal bulunmaktadır. Bunlar molekül yapılarına göre oksijen merkezli (süperoksit radikali), sülfür merkezli(glutatyon radikali), karbon merkezli (CCI₃) gibi isimlendirilirler. En sık görülen oksijen merkezli radikallerdir. Aktive olmuş oksijen radikalleri subaraknoid mesafedeki lökositlerde toplanarak inflamasyonun başlamasına neden olmaktadır (11). Son yıllarda ileri derecede reaktif olan serbest oksijen radikallerinin birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol aldığı belirlenmiştir. Bu moleküllerin, serebral iskemi, kafa travması gibi serebral hasara neden olan durumlardan sonra gelişen nöronal zedelenmede önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir (11).

Hinder ve arkadaşları fosfolipidlerin subaraknoid kanama gibi uyarılarla metabolize olmasına neden olduğunu ve sonuçta ortama prostoglandinler ve lökotrienlerin salındığını tesbit etmişlerdir. prostoglandin E₂, tromboksan A₂ gibi vazokonstrüktör prostoglandin veya lökotrienlerin ortama salınmasıyla vazospazmın geliştiğini belirtmişlerdir (58).

Albin ve arkadaşları geliştirdikleri teorilerinde immun mekanizmalarında vazospazmda rol aldığını öne sürmüşlerdir. Buna kanıt olarak da subaraknoid kanama geçirmiş ve vazospazm bulunan hastaların serumlarında C3 immun kompleks miktarının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (17).

Serebral damarların tonusu büyük ölçüde vasküler endotelyum tarafından düzenlenir. Bu, endotel kaynaklı gevşemeye yol açan faktör NO ve endotel kaynaklı kasılmaya yol açan faktör endotelin arasındaki dengeyle sağlanmaktadır. Subaraknoid kanamayla birlikte eritrositlerin parçalanmasıyla ortaya çıkan oksihemoglobinin otooksidasyonu ile üretilen süperoksit anyon serbest radikalleri NO'yu inaktive eder. Ayrıca NO sentaz üretimini sağlayan mRNA belirgin düşüş

meydana gelir ve sonuçta vazokonstriktör görevi olan endotelin 1, 2 (ET-1, ET-2) ve vazodilatatör görevi olan NO arasındaki denge endotelin lehine bozularak vazokonstriksiyonun meydana geldiği gösterilmiştir (60).

Kazuya ve arkadaşları vazospazmın gelişiminde; denervasyon hipersensitivitesi ve kafa içi basıncının artması sonucunda anterior hipotalamusun hasarlanmasının neden olduğunu belirtmişler ve hipotalamusun fonksiyonel olarak etkilenmesi sonucu elektrolit değişiklikleri, hipertansiyon, kardiyak anomalilerin ortaya çıkabileceğini göstermişlerdir. Hipotalamik disfonksiyon genellikle perforan damarların hasarına değil direkt olarak hipotalamusun yaralanmasına veya kompresyonuna bağlı olarak meydana gelmektedir (59).

2.4. VAZOSPAZMIN ÖNLENMESİ VE SEREBRAL KORUMA

2.4.1. Sıvı Kontrolü (Hipervolemi/Hipertansiyon/Hemodilüsyon Tedavisi)

Gelişen vazospazmla birlikte etkilenen arterin çapının daralır. Serebral vasküler direncin artması ve bölgesel serebral kan akımının bozulmasıyla serebral infarkta kadar giden bir süreç gelişir. Bu sebeple, araştırmaların ana ilgi odağı vazospazmı engelleyerek sonrasında ortaya çıkan serebral iskemik olayları önlemek üzerine yoğunlaşmıştır. İskemiye engellemek için hastanın hemotokrit değeri ve hemoglobinin oksijenasyonu yeterli düzeyde tutulmalı, kalp ve beyine yeterli basınçta ve akımda kan sağlayacak şekilde düzenli çalışmalıdır.

Hipervolemi, hipertansiyon ve hemodilüsyon (üçlü “H” tedavi) tedavisi vazospazmın günümüzde temel tedavisi olarak kabul edilmektedir. İskemik beyinde verilen bu tedavi, kardiyak parametreler monitorize edilerek uygulanır. Damar içi hacmin artırılması serebral kan akımını ve dolayısı ile serebral perfüzyonu artırır. Hemodilüsyon zaten bu tedavinin zorunlu bir sonucudur. Hemotokritin azaltılması periferik direnci azaltarak kan akımını artırır. Bu tedavi bir çok merkezde uygulanmaktadır. Fakat bu konuda çok geniş çaplı klinik veya deneysel çalışmalar ortaya konulmamıştır. Üçlü “H” tedaviye rağmen hastaların % 34’ünde semptomatik vazospazm gelişmektedir (61). Tedavinin komplikasyonları küçümsenecek ölçüde değildir. Komplikasyonlar arasında pulmoner ödem, miyokard iskemisi, hiponatremi,

böbrek medüller yaralanması, katetere bağlı komplikasyonlar (enfeksiyon), varsa diğer anevrizmada kanama (çoklu anevrizma), hemorajik enfarktüs ve serebral ödem başlıcalarıdır (vazojenik ödem) (62).

2.4.2. Subaraknoid Kanın Temizlenmesi

Vazospazmın nedenlerinden biri de subaraknoid aralıkta bulunan eritrositlerin hemolizine bağlı ortaya çıkan spazmojenik ajanlardır. Yapılan çalışmalar bu maddeler arasında vazospazmda ana sorumlunun oksihemoglobin olduğunu göstermiştir (58,59). Birden fazla mekanizmayla etki eden oksihemoglobin endotel hücrelerden vazokonstrüktör prostaglandinlerin salgılanmasına neden olur. Oksihemoglobin, vazokonstriktör endotelin üretimini artırırken vazodilatör NO'yu inhibe eder. Klinik ve deneysel çalışmalar subaraknoid kanın cerrahi olarak temizlenmesi eritrositlerden açığa çıkan oksihemoglobinin ortamdaki uzaklaşmasına neden olarak vazospazm riskini azalttığını göstermiştir (73).

2.4.3. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum antagonistleri hem nöron koruyucu hem de vazodilatatör özelliklerinden dolayı kullanılmaktadırlar. Bu ajanlar kalsiyumun arter damar duvarında bulunan düz kaslara salınımını engelleyerek hem kasılmayı önlerler hemde endotel ve trombositlerden aktif maddelerin ortama bırakılmasını engellerler (63).

Nimodipin, bir kalsiyum kanal antagonisti olup SAK sonrası serebral enfarktüsü % 34 azaltmakta ve kötü nörolojik tabloyu ise % 40 düzeltmektedir (64). Damar içi kullanımına bağlı olarak hastalarda genellikle sistemik hipotansiyon gelişir (65). Diğer bir kalsiyum antagonisti nikardipindir. Yapılan çalışmalarda semptomatik ve anjiyografik vazospazmı azalttığı ortaya çıkarılmıştır (66). Bu ajan özellikle üçlü "H" tedavisi veya anjiyoplasti ile birlikte kullanılmaktadır çünkü tek başına çok etkili değildir. Hipotansiyon, pulmoner ödem ve böbrek yetmezliği bildirilmiş komplikasyonlardır (65, 66). Fasudil hidroklorid (AT877), placebo kontrollü bir çalışmada kullanılmış ve anjiyografik vazospazmı % 38 ve semptomatik

vazospazmı ise % 30 oranında azalttığı gösterilmiştir (67). Fakat henüz rutin olarak kullanılmamaktadır ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.4.4. Diğer Önleyici Tedaviler

Son yıllarda vazospazm patofizyolojisi hakkında fikir sahibi olundukça bu yıkıcı komplikasyonun önlenmesinde bir çok çalışma anti-inflamatuar ajanlar üzerine yoğunlaşmıştır. Bu ajanların çoğu hayvanlar üzerinde denenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Bununla beraber klinik uygulamaları henüz tam anlamıyla başlamamıştır. Bunlar arasında süperoksit radikal temizleyiciler (bakır-çinko süperoksit dismutaz), lazaroidler (trilazad), demir şelatörleri, nonsteroid anti-inflamatuar ajanlar, glukokortikoidler, serum proteaz inhibitörleri (FUT-175), siklosporin A, endotelin antagonistleri, NO donörleri (sodyum nitroprussid), potasyum kanal agonistleri (kromakalim) sayılabilir (65,68, 69).

2.4.5. Endovasküler Tedavi

Teknolojik imkanların gelişmesiyle birlikte medikal tedaviye cevabın alınmadığı veya komplikasyonların geliştiği durumlarda damar segmentine balon anjiyoplasti uygulanmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda bu tip tedavinin semptomların başlangıcını takiben ilk 6-12 saat içinde uygulanması durumunda hastaların % 70'inde başarılı sonuçlar alındığını ortaya koymuştur (70,71,72). Arter içi papaverinin geçici etki sağladığı düşünülmektedir (73). Ancak hipotansiyon, nöbet, midriyazis, tek taraflı körlük, geçici nörolojik defisitler, aritmi, solunum durması gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (74,75). Ayrıca balon anjioplastide mortalite oranının %5-10 civarında olması vazospazm tedavisinde rutin olarak kullanılmasını engellemiştir.

Yukarıda verilen açıklamalardan sonra şu bir gerçektir ki vazospazm patofizyolojisi bir çok deneysel ve klinik çalışmalara rağmen henüz tam olarak aydınlatılmadığı için SAK sonrası görülen inflamasyon ve yürütücü moleküller ortaya konuldukça daha rasyonel bir tedavide ortaya konulabilecektir.

2.5. MOKSONİDİN

I1 imidazolin reseptörleri ventrolateral medullada bulunur ve kan basıncının santral düzenlenmesinde önemli role sahiptir (76-77). Bu bölgeyi etkilemek için yeni kuşak antihipertansifler geliştirilmiştir. Klonidin, apraklonidin, rilmenidin ve moksonidin bu bölgeyi etkileyerek imidazolin I1 reseptörleri ve santral α_2 adrenoreseptörleri aracılığı ile sempatoinhibisyon yaparak antihipertansif etki gösteren yeni kuşak santral etkili ajanlardır (78). Moksonidinin kimyasal yapısı [4-chloro-N-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-6-methoxy-2-methyl-5-pyrimidine hydrochloride] şeklindedir. Oldukça lipifoliktir ve bu özelliği sayesinde kolaylıkla kan beyin bariyerini geçer (79). Moksonidinin antihipertansif etkisi klonidine benzemesine rağmen selektif olarak imidazolin I1 reseptörlerine ve daha az da alfa-2 adrenerjik etkileri olması nedeniyle yan etkileri klonidine göre daha azdır. Klonidin alfa-2 reseptörlerine selektif etki göstermesi nedeniyle uykusuzluk, sedasyon, letharji ve ağız kuruluğu sık görülürken moksonidin tedavisinde ise yan etki olarak nadiren ağız kuruluğu görülür (80,81).

Ayrıca bu ilaçların imidazolin reseptörlerini etkileyerek nöroprotektif etkileri mevcuttur (82). Örneğin rilmenidin'in serebral infarkt alanını azalttığı ve moksonidin'in normal ve iskemik durumlarda (tek taraflı karotis tıkanıklığı ile oluşturulan deneysel çalışmalarda) tavşanlarda kortikoserebral kan akımını artırdığı tespit edilmiştir (83).

Moksonidin aynı zamanda periferik olarakta sempatolitik cevaba yol açar ve plazma katekolamin konsantrasyonu üzerine azaltıcı etkisi mevcuttur. Daha da önemlisi mikronörografi ile ölçülebilen kas sempatik sinir aktivitesini azaltır (84,85,86).

Normotansif ve hipertansif ratlarda moksonidinin hipotansif etkisinin NO sentezinin blokajının azalmasına bağlı olduğu ve oluşan vazodilatasyonun da belirli ölçüde NO salınımına bağlı olduğu bilinmektedir (86). Endojen NO vasküler rezistansın sağlanmasında ve arteriel basıncın sağlanmasında önemli roller oynar (87,88). NO'nun periferik ve santral olarak kan basıncına etkileri bilinmektedir. Periferik NO sentaz enziminin inhibisyonu, artmış arteriel basınçla neticelenir (89). Bu durum vasküler endotelin NO sentezlediğini ve böylece bazal vazodilatasyonun

sağlandığını göstermektedir (88). NO sentezinin blokajı normotansif ratlarda veya oksidatör amino asit sentezinin blokajı sonucu akut hipertansif hale getirilen ratlarda, moksonidin tarafından oluşturulan vazodilatasyonu engeller (59). Buna göre santral moksonidine bağlı hipotansif etkilerin bir kısmı NO sentezine bağlıdır (90,91,92,93). NO kimyasal stabilitesi olmayan, reseptöre bağımlı olmadan kolayca difüze olabilen ve düşük moleküler ağırlıklı oldukça lipofilik bir maddedir (94,95,96,97). NO büyük arterlerden en küçük kapiller damarlara kadar bütün endotelial dokularda bulunmakta ve sağlam damar endotelinden bazal bir hızda üretilmektedir. Vasküler endoteliumdan düşük düzeylerde salınan NO damar tonusunun ve arteriyel kan basıncının ve lokal kan akımının düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. NO, cGMP (siklik guanozin monofosfat) üzerinden vasküler düz kaslarda gevşemeye yol açarak vazodilatasyonu sağlamaktadır (98,99).

3.MATERYAL METOD

3.1. DENEY GRUPLARI

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji ve Patoloji Anabilim Dallarında 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 1; G1) 8 adet , SAK grubu (Grup 2; G2) 8 adet ve SAK+Moksonidin grubu (Grup 3; G3) 8 adet olmak üzere tavşanlar arasında 3 grup oluşturuldu.

Grup 1' deki hayvanlara subaraknoid kanama oluşturmaksızın sisterna magnadan negatif basınç ile 2cc serebrospinal sıvı aspire edildi, hemen sonrasında 2cc % 0.9 NaCl enjeksiyonu uygulandı ve 72 saatin sonunda sakrifiye edildi. Grup 2 ' deki hayvanlara sisterna magnadan 2cc serebrospinal sıvı aspire edildi, hemen sonrasında 2cc otolog kan enjeksiyonu uygulandı ve 72 saatin sonunda sakrifiye edildi. Grup 3' deki hayvanlara sisterna magnadan negatif basınçla 2cc serebrospinal sıvı aspire edildi, hemen sonrasında 2cc otolog kan enjeksiyonu uygulandı, takiben ilk doz 24 saat sonra olmak üzere 24 saatte bir intraperitoneal 0.5 mg/kg moksonidin uygulandı ve 72 saatin sonunda sakrifiye edildi.

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

Tüm hayvanlara Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Anjiyografi ünitesinde anjiyografi çekildi. Tüm hayvanların sakrifikasyonu Selçuk Üniversitesi Meram 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 otolog arteryel kanın temini için kulak arterleri 21G 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 16G kanül(Dickinson-Bacon, Utah, USA) ile kanüle edildi. Anjiyografi masasına alınan deneklere baziller arterin SAK öncesi bazal çapını belirlemek amacı ile serebral venöz anjiyografi çekildi ve elde edilen anjiyografilerde baziller arter çapı ölçülerek görüntüler kaydedildi. Bazal anjiyografiden sonra denekler lateral dekübit pozisyonuna alındı. Baş hiperfleksiyona getirilip atlanto-oksipital bölgeden 23 g kelebek seti ile sisterna magnaya girildi. Tüm deneklerden 2 cc BOS boşaltıldı. Grup 1 e sisterna magnaya 2cc % 0.9 NaCl enjekte edilirken grup 2 ve grup 3' 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 dakika 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.

3.2.3. İntra Peritoneal Moksonidin Uygulanması

Tedavide kontrol grubuna (G1) ve SAK grubuna (G2) herhangi bir tedavi uygulanmazken SAK+Moksonidin grubuna ilk doz 24 saat sonra olmak üzere 24 saatte bir intraperitoneal 0.5 mg/kg moksonidin uygulandı.

72 saatin sonunda tüm denekler sakrifiye edilmeden hemen önce anestezi uygulanan hayvanlar tekrar anjiyografi masasına alındı. Kontrol serebral venöz 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.

3.3. ANJİOGRAFİ UYGULANMASI

Deneklere anjiyografi masasına alındı ve 0. günde (bazal anjiyogram; ilk enjeksiyondan hemen önce) ve SAK sonrası 3. günde (sakrifikasyondan hemen önce) anjiyografi çekildi. Santral kulak veni 16 Gauge intravasküler kanül ile kanüle edildi (Dickinson-Bacon, Utah, USA). 37 santigrad derecede ısıtılmış Iomeprol (300 mgrl/ml, Bracco SpA, Milan, İtalya) santral kulak veninden 0.3 gl/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.

3.4. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

3.4.1. Perfüzyon ve Dekapitasyon

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.

3.4.2 Doku Örneklenmesi ve Değerlendirme

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 hematoksilin – eozin boyama yöntemi uygulandı.

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

Baziller arter luminal alan; internal elastik lamina hariç tutulacak şekilde lümen sınırı esas alınarak yapıldı. Bu hesaplama yapılırken her bir arterden alınan 5 kesitinde luminal alanı hesaplandı. Her bir arterin ortalama değerleri final değeri olarak not edildi. Musküler tabaka kalınlığı; her bir arterin luminal sınır ve eksternal muskuler sınır arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı. Her arterde 4 kadrandan ölçüm yapıp bunların değerleri final değeri olarak not edildi.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

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

Grup 2 ve grup 3'teki deneklere otolog kan enjeksiyonu ile subaraknoid kanama yapıldıktan sonra klinik olarak hareketlerde azalma, konfüzyon, ataksi, iştahsızlık izlendi. Grup 1 deki deneklerde ise klinik olarak herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Makroskopik olarak; sisterna magna'ya otolog kan enjeksiyonu ile subaraknoid kanama oluşturulan Grup 2 ve Grup 3'deki deneklerin bilateral total kraniektomi sonrası hepsinde beyin ventral yüzeyinde bazal sisternlere doğru yaygın subaraknoid kanama izlendi (Fig 1). Grup 1 de ise makroskopik görünüm normaldi.

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

Sıfırıncı günde yapılan anjiyografide baziller arterin bazal çapları değerlendirildiğinde kontrol grubunda (n=8) 0.71 ± 0.05 mm, SAK grubunda (n=8) 0.72 ± 0.06 mm, SAK+moksonidin grubunda 0.71 ± 0.05 mm sonucuna ulaşıldı (Fig2).

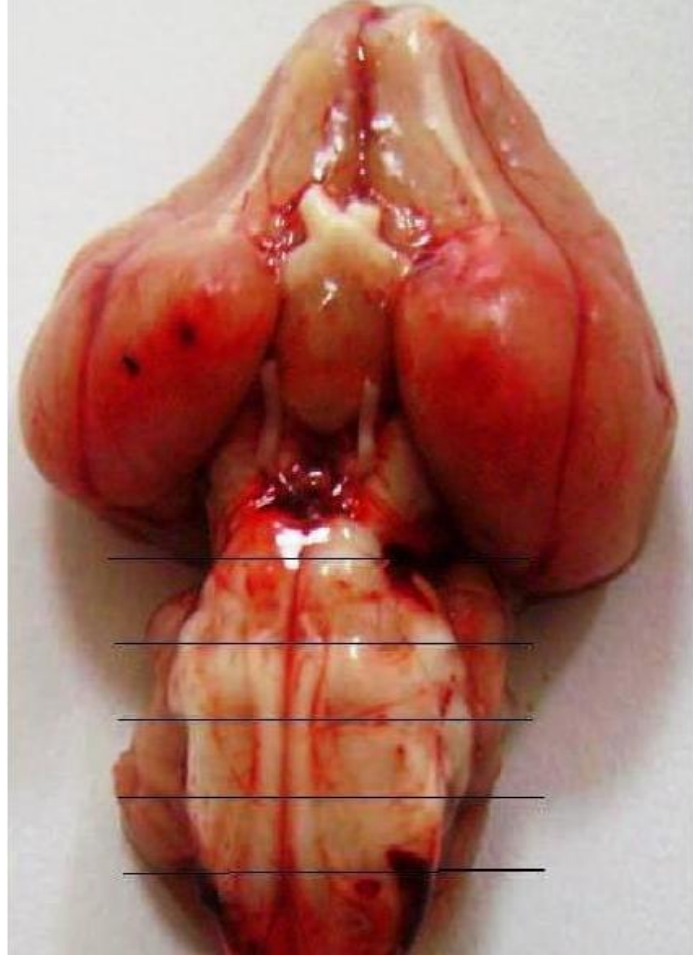
Üçüncü günde çekilen anjiyografide baziller arterin ortalama çapı kontrol grubunda 0.70 ± 0.03 mm, SAK grubunda 0.41 ± 0.05 mm, SAK+moksonidin grubunda ise 0.69 ± 0.05 mm olarak tespit edildi. Bazal anjiyografik luminal çapların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında grup 1-2-3 arasında fark tespit edilmedi ($p>0.05$). 3. gün çekilen anjiyografilerde baziller arterin ortalama çapları değerlendirildiğinde ise grup 2 (sadece SAK grubu) ve grup 1-3 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak belirgin fark mevcuttu (fig 2).

Baziller arterin ortalama patolojik luminal alanı değerlendirildiğinde kontrol grubunda (n=8) 261357.87 ± 9917.36 μm^2 , SAK grubunda (n=8) 124920.3 ± 4235.76 μm^2 , SAK+moksonidin grubunda (n=8) 248979.63 ± 13743.26 μm^2 tespit edildi.

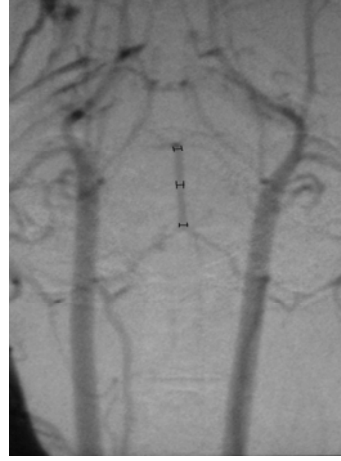
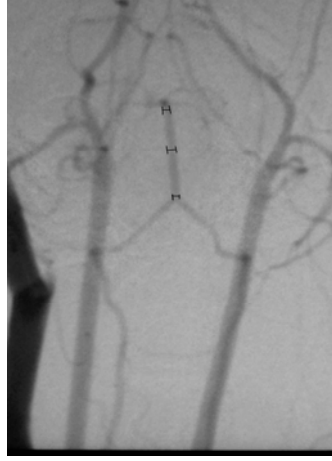
Baziller arterin muskuler tabakasının kalınlığının karşılaştırılmasında kontrol grubunda $27,742\pm 1,62$ μm , SAK grubunda $47,603\pm 1,97$ μm , SAK+Moksonidin grubunda ise $29,374\pm 1,73$ μm sonucuna ulaşıldı. İstatistiksel olarak baziller arterin

hem luminal alanın, hemde muskuler tabakasını değerlendirilmesinde farklılık tespit edildi. ($p<0.05$) (fig3).

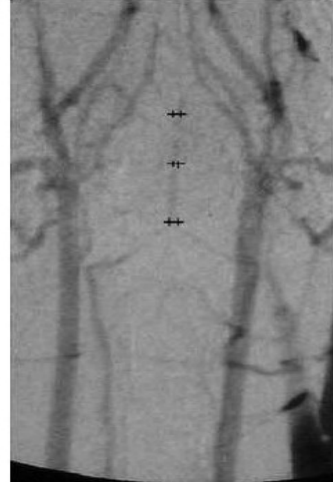
Sonuç olarak hem anjiyografik çap, hem patolojik luminal alan hemde muskuler tabakanın kalınlığı hesaplandığında intraperitoneal moksonidin tedavisi SAK'a bağlı baziller arterde gelişen vazospazmda önleyici etkisinin olduğu tespit edildi (tablo 1-2-3).



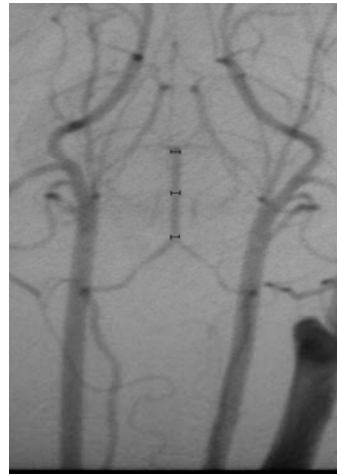
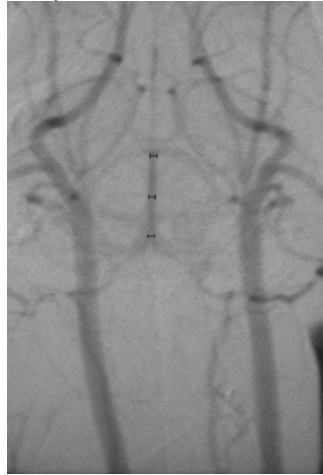
Figür 1: SAK oluşturulan deneklerde ventral yüzde yaygın kanama izlenmekte



Grup1

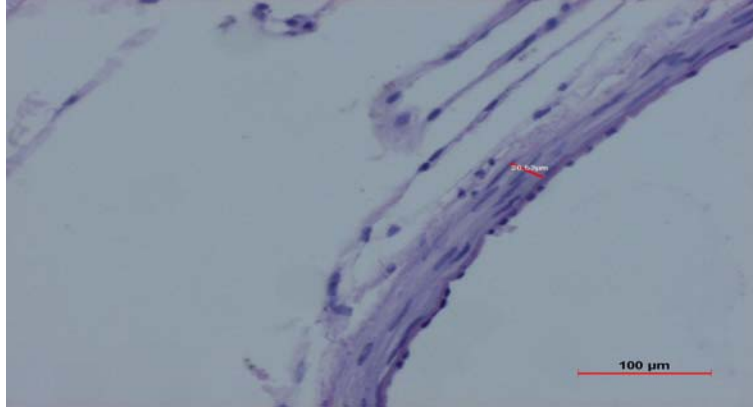


Grup 2

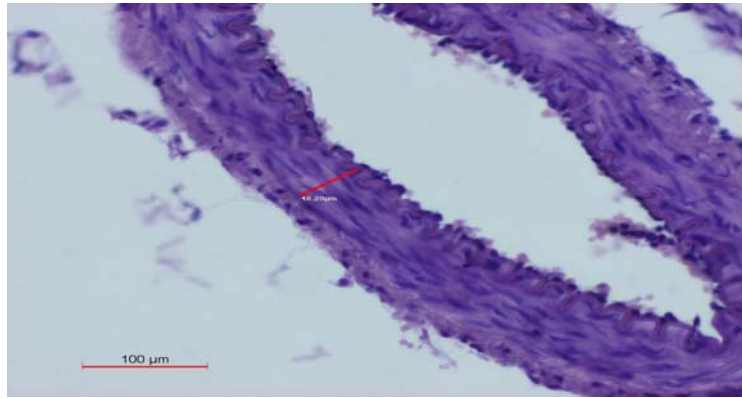


Grup 3

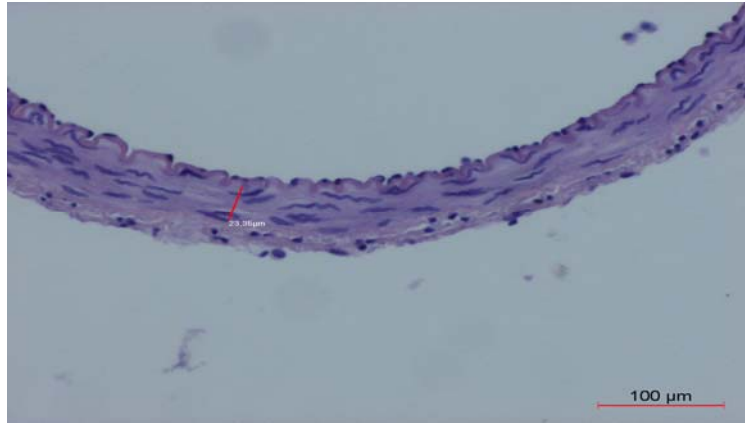
Figür 2: Grup 1-2-3 ün bazal ve 72. saatte çekilmiş anjiografileri



Grup1:

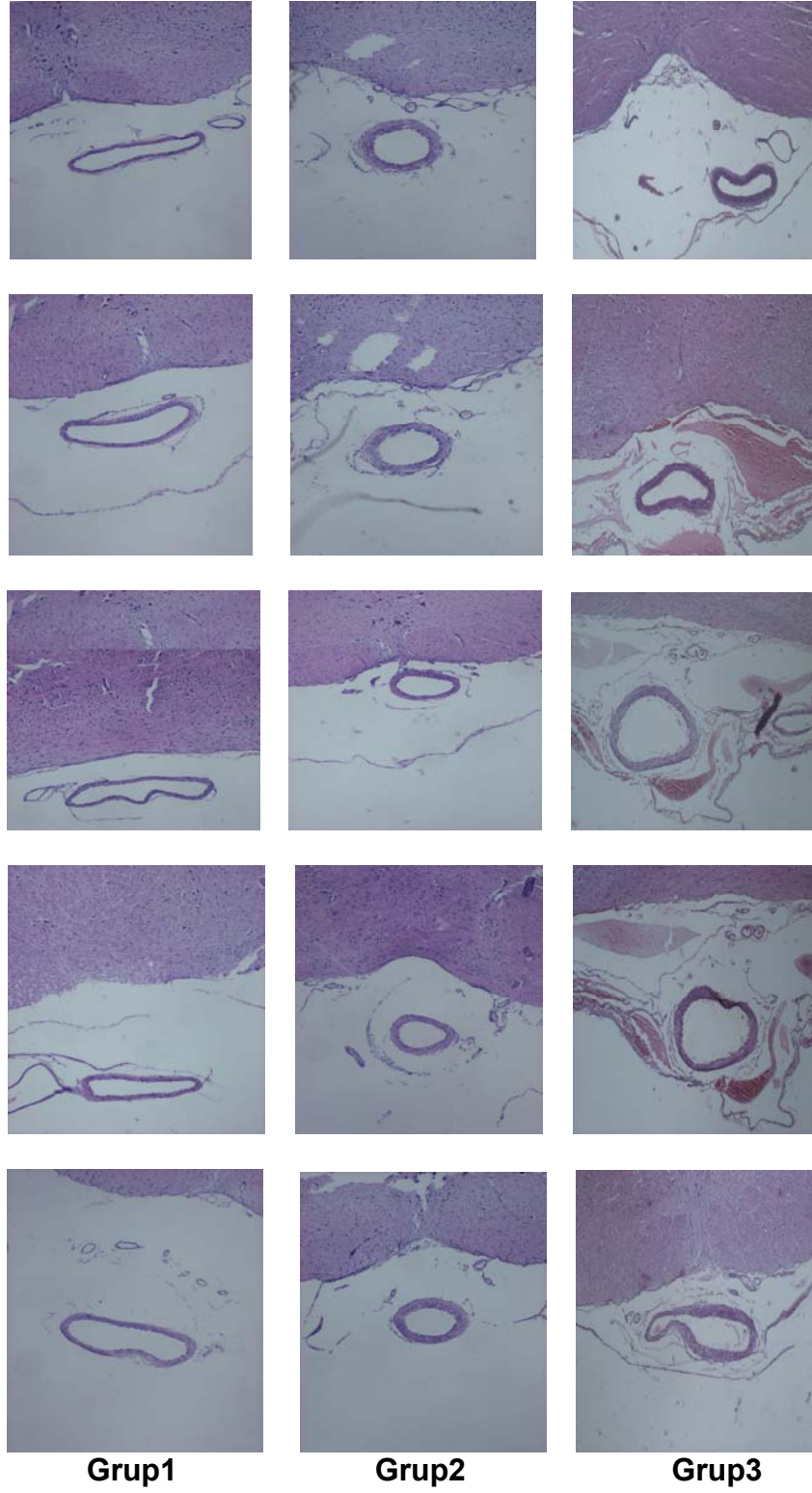


Grup 2:

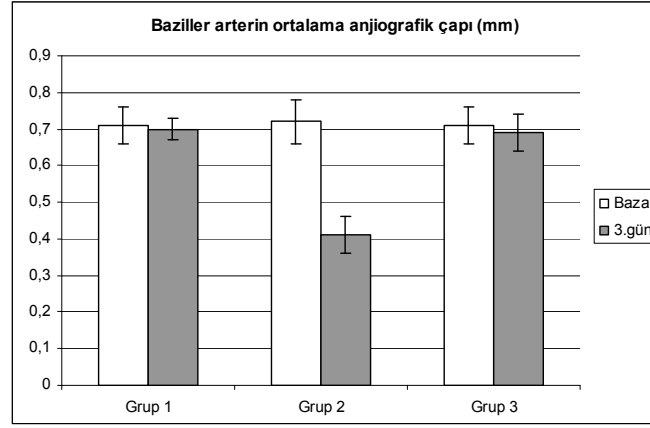


Grup3:

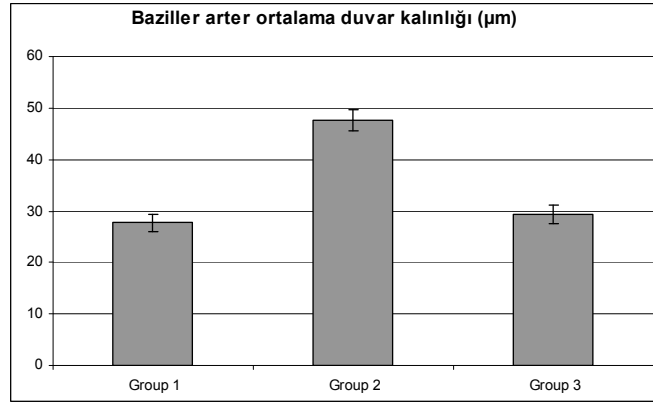
Figür 3: Grup 1-2-3'ün duvar kalınlıklarını gösteren hemotoksilen-eozin boyalı kesitler görülmektedir.



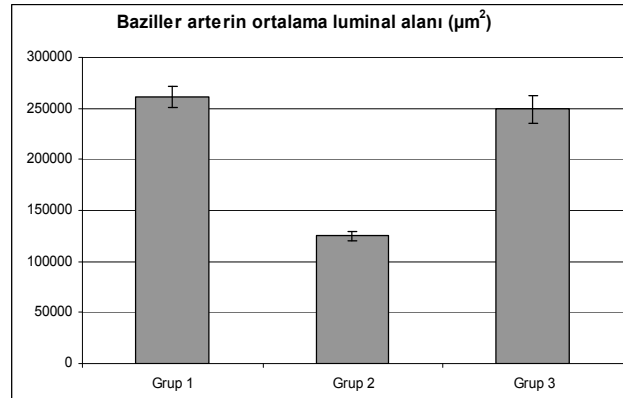
Figür 4: Grup 1-2-3'ün 5 kesitte lümen alanını gösteren hemotoksilen-eozin boyalı kesitler görülmektedir



Tablo 1: Tüm grupların bazal ve 72. saatteki anjiografik baziller arter çaplarının değerlendirilmesi



Tablo 2: Tüm grupların baziller arter ortalama duvar kalınlığının değerlendirilmesi



Tablo 3: Tüm grupların baziller arter ortalama lüminal alanının değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Serebral vazospazm, SAK sonrası beyin bazalinde yer alan major serebral arterlerin lümen çaplarında fokal veya diffüz daralmadır. Serebral vazospazm mortalite ve morbitideyi kötü yönde etkileyen en önemli patolojik durumdur. 1950'li yıllardan beri subaraknoid kanamaya bağlı serebral vazospazm bilinmekle birlikte bu durum halen karmaşık ve multifaktöriyel bir problem olma özelliğini korumaktadır. Teknolojik imkanların gelişmesine rağmen mortalite ve morbiditenin halen çok yüksek olması, subaraknoid kanama sonrasında vazospazm sürecinin aşılmasının en önemli problemlerin başında geldiğini göstermektedir (9,53,100, 101, 102).

Vazospazm iskemi ile sonuçlanan serebral kan akımında azalmaya yola açar. Anevrizma rüptürüne bağlı oluşan subaraknoid hemoraji sonrasında gelişen serebral vazospazm, anevrizma hastalarında geç iskemik nörolojik defisitlerden birinci derecede sorumlu olup mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir (18,20,24). SAK sonrası ilk iki hafta içinde serebral vazospazm varlığı mortaliteyi 1,5 kattan 3 kata kadar artırır (22). Vazospazm anevrizmal subaraknoid kanamalı hastaların %70'inde görülürken, %30-40'ında semptomatik serebral iskemi görülür (22,24). Ortak anevrizma çalışmasında anjiyografik vazospazm insidansının %50'den fazla, semptomatik vazospazmın ise hastaların %32' sinde olduğu bildirilmiştir (25) .

SAK sonrası gelişen vazospazmda meydana gelen damar duvarı değişiklikleri 1950 yılından beri bilinmektedir. Damar duvarı incelenmesi için pek çok araştırma yöntemi kullanılmıştır (21,30,34). Vazospazmın patogenezi ve tedavisi konusundaki en ideal çalışma yöntemi insan serebral arterlerinin kullanılarak yapılmasıdır. İnsan damarlarının invivo deneylerde kullanılamaması ve postmortem vazospastik insan arterlerinin incelenmesinden sınırlı bilgi alınması nedeni ile hayvanlar üzerinde bazı deney modelleri geliştirilmiştir. Hayvanlarda yapılan in vitro çalışmalarda incelenecek arter dekapitasyon işleminden sonra derhal çıkarılmalı ve formolde tespit edilmelidir. Arter tespitinin ardından otolog kanda ortadan kaldırılacak şekilde çeşitli testlere tabi tutulmalıdır. Ancak bu çalışmaların en önemli kısıtlaması arterleri doğal çevrelerinden ayırmak gerektirdiğinden elde edilecek bilgide sınırlı olacaktır (104). Bu nedenle çalışmamızda deneklere hem patolojik (in vitro), hemde anjiyografik (in vivo) araştırma yöntemleri kullandık.

Deney hayvanlarında subaraknoid kanama oluşturabilmek için pek çok yöntem kullanılmıştır. Bunlardan başlıcaları baziller arterin delinerek SAK oluşturulması, arterin cerrahi olarak ortaya çıkarılarak başka bir bölgeden alınmış kanın arter etrafına yerleştirilmesi ve günümüzde bilinen, en çok uygulanan sisterna magnaya başka bir bölgeden alınan kanın enjekte edilmesiyle kanın arter etrafında toplanmasını sağlayan yöntemlerdir (104).

Subaraknoid boşlukta bulunan intrakranial arterlerde periferik sistem arterlerinden farklı olarak adventisya tabakaları iyi gelişmemiştir ve vazovazorumları da bulunmamaktadır. Adventisyadan BOS yoluyla beslenen bu arterlerin kanamayla birlikte porlarına eritrosit infiltrasyonu görülmektedir. Bu nedenle insanlardaki SAK ve vazospazma yakın bir durum sağlanabilir. Ayrıca hayvanlarda kollateral akım iyi geliştiği için vazospazma bağlı nörolojik defisit nadir olarak ortaya çıkar. Baziller arteri kullanmanın bir diğer avantajı da hayvanlarda posterior sirkülasyonun iyi gelişmiş olması ve kanın içerisine verilebilecek sistemlere yakın olmasıdır. Biz de çalışmamızda en çok tercih edilen ve günümüzde en çok kullanılan yöntem olan sisterna magnaya otolog kan enjeksiyonu ile subaraknoid kanama modelini uyguladık (104).

Daha önce tavşanlarla yapılan çalışmalarda sisterna magna içine otolog kan verilerek deneysel subaraknoid kanama oluşturulmuş ve baziller arterin morfolojik değişiklikleri 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. Vazospazmın en belirgin göstergesi baziller arter lümen çapındaki daralma ve internal elastik laminadaki kısalmadır. Bunun dışında yine baziller arter duvar kalınlığının artması ve lümen alanının daralması da vazospazmın kriterlerinden kabul edilmektedir (105,106).

Çalışmamızda tavşanlarda sisterna magnaya otolog arteriyel kan enjeksiyonu ile subaraknoid kanama modeli kullanıldı (107). Kanama oluşturulduktan sonraki 72. saatte tekrar anjiyografi çekildi ve sonuçlar kaydedildi. Sonrasında dekapite edilen deneklerin baziller arterleri luminal alan ve muskuler tabakanın incelenmesi için

patoloji laboratuvarına gönderildi. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi ve intraperitoneal olarak verilen moksonidinin vazospazm üzerindeki rolü incelendi.

Çalışmamız tavşanlarda deneysel olarak oluşturulan subaraknoid kanamaya bağlı olarak gelişen vazospazm modelinde sistemik olarak verilen moksonidinin hem anjiyografik hemde patolojik olarak vazospazmı önleyici etkisini gösteren ilk çalışmadır.

Serebral vazospazmı tedavi etmek için kullanılacak ajanın hem birden fazla sisteme etki etmesi hem de vazospazmın erken ve geç döneminde vazospazma yol açtığı düşünülen etkileri bloke edebilecek özelliklere sahip olması gereklidir. Daha önceki çalışmalarda deneysel olarak oluşturulmuş vazospazmın tedavisinde, kalsiyum kanal blokerleri kullanılmıştır (108, 109). Ancak yapılan çalışmalarda deneklerde her evredeki vazospazma bağlı kötüleşmeyi belirgin olarak azaltmış olmasına rağmen semptomatik vazospazm insidansı nimodipin tedavisinden etkilenmemiştir. Ayrıca bir kalsiyum kanal blokörü olan 'nimodipin' tedavisi ile anjiyografideki damar çaplarının değerlendirilmesinde değişiklik tespit edilmemiştir (109).

Moksonidin farklı mekanizmalarla etki gösteren , lipofilik özelliğinden dolayı kan beyin bariyerini aşan santral etkili antihipertansif bir ajandır. Etkisini ventrolateral medullada bulunan İmidazolin I1 reseptörlerine selektif olarak bağlanarak gösterir. Etki mekanizması klonidine benzer ancak alfa -2 reseptörlerine daha az selektif etki gösterdiğinden klonidine göre yan etkileri daha azdır. Serebral damarların tonusu büyük oranda vasküler endotelyum tarafından düzenlenir. Serebral vazospazm patogenezinde, endotel kaynaklı 'endotelin' ilişkili vazokonstrüksiyon ile endotel kaynaklı NO ilişkili vazodilatasyon arasında bir dengesizlik gösterilmiştir. NO, endotelden salınan bir relaksasyon faktörüdür. Serebral vasküler tonusun otoregülasyonunda endotelden NO salınımı önemli olduğu için NO'nun SAK sonrası lokal mevcudiyetinin azalması serebral vazospazm patogenezinde role sahip olabilir (99,100). Moksonidinin normotansif ve hipertansif ratlarda hipotansif etkisinin NO sentezinin blokajının azalmasına bağlı olduğu ve oluşan vazodilatasyonunda belirli ölçüde NO salınımına bağlı olduğu bilinmektedir. Endojen NO vasküler rezistansın ve arteriel basıncın sağlanmasında önemli roller oynar. NO'nun periferik ve santral olarak kan basıncına etkileri bilinmektedir. Periferik NO sentaz enziminin inhibisyonu

artmış arteriel basınçla neticelenir. Bu durum vasküler endotelin NO sentezlediğini ve böylece bazal vazodilatasyonun sağlandığını göstermektedir (99).

Moksonidinin orta serebral arter(MCA)oklüzyonu uygulanan tavşanlarda penubra çapını azaltarak nöroprotektif etkisi daha önce gösterilmiştir. (82). Ayrıca serebral bölgede iskeminin bir markırı olan siklik adenzin monofosfat(cAMP) düzeyinin de moksonidin tarafından bilinmeyen mekanizmalarla azaltıldığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (83). Daha önceki çalışmalarda moksonidinin izole tavşan vasküler dokusunda vazokonstrüksiyonu tetikleyen noradrenalin salınımını azalttığıda tespit edilmiştir. Yine daha önceki çalışmalarda da moksonidinin vazodilatasyon oluşturarak meydana getirdiği hipotansiyon yanında serebral kan akımını hem normal basınçlı hemde hipertansif ratlarda artırdığı gözlenmiştir. Bu etkisini serebral katekolamin miktarını ya da cAMP düzeyini azaltarak göstermiştir (83).

Tüm bu özellikleri taşıyan santral etkili antihipertansif bir ajan olan moksonidinin sinerjik bir etki ile serebral vazospazmı belirgin ölçüde önleyebileceği bu çalışma ile gösterilmiştir. Subaraknoid kanamalı hastalarda yaygın olarak kullanılan kalsiyum kanal blokörlerine alternatif olarak, kan beyin bariyerini aşarak santral sinir sistemine doğrudan etki yapan, nöroprotektif özelliklere sahip olan ve sonrasında gelişen serebral vazospazmda kontraktıl yanıtı azaltan moksonidin iyi bir tedavi alternatifi olabilir.

6. SONUÇ

Subaraknoid kanama ve sonrasında gelişen vazospazm hakkında bir çok araştırma yapılmış olmasına rağmen halen etkili bir tedavi yöntemi belirlenememiştir. Etkin tedaviyi oluşturabilmek için doğru ajanı, doğru zamanda ve uygun dozda kullanmak gerekmektedir.

Çalışmamızda, önceki çalışmalarda nöroprotektif etkileri gözlenen, santral etkili periferik vazodilatatör ve sempatolitik etkileri mevcut olan Moksonidin kullanıldı. Çalışmada sisterna magna ponksiyonu ile otolog kan verilerek SAK yapılan deneklere 72 saat boyunca 24 saatte bir intraperitoneal moksonidin verildi.

Yapılan incelemelerin sonucunda hem anjiyografik olarak hemde patolojik değerlendirmede en küçük damar lümen alanının SAK grubunda olduğu gözlemlendi. Moksonidin grubunun lümen alanının ise SAK grubu ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğu ve her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Tüm bu bulguların ışığında Moksonidin'in sempatolitik ve nöroprotektif özellikleri de göz önüne alınarak bu ajanın deneysel SAK modelinde ortaya çıkan vazospazmın önlenmesinde olumlu etkilerinin mevcut olduğu söylenebilir. Ancak bu ajanın klinikte uygulanabilirliği açısından daha ayrıntılı ve ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu bir gerçektir.

7.ÖZET

Subaraknoid kanama sonrasında gelişen serebral vazospazm, intrakranial anevrizmalı hastalarda mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli komplikasyondur. Vazospazmın etyolojisi tanımlamak ve tedavisini belirlemek amacıyla yapılan tüm araştırmalara rağmen serebral vazospazmın etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ve halen etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Bu çalışmanın amacı tavşanlarda subaraknoid kanama modeli ile oluşturulan Moksonidin'in vazospazm üzerine etkisinin anjiyografik ve patolojik olarak değerlendirilmesidir.

Bu amaçla her birinde sekiz adet tavşan bulunan Grup 1; SAK oluşturulmamış kontrol grubu; Grup 2, SAK grubu; Grup 3, SAK +Moksonidin grubu olmak üzere üç grup oluşturuldu. Tüm deneklere bazal anjiyografi çekilerek anjiyografik verileri kaydedildi. Anjiyografinin hemen sonrasında Grup 1' deki deneklere sisterna magnadan %0.9 NaCl verilirken Grup 2 ve 3 deki deneklere sisterna magnadan otolog kan enjeksiyonu ile deneysel subaraknoid kanama oluşturuldu. Grup 3 deki deneklere 72 saat boyunca 24 saate bir 0.5mg/kg İ.P. moksonidin verildi. 72 saatin sonunda tüm deneklere tekrar anjiyografi çekildi . Anjiyografinin hemen ardından baziller arterlerin histopatolojik olarak incelenmesi için tüm denekler kurban edildi. Anjiyografik incelemelerde Grup 3 lümen alanının Grup 2 ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğu ve her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Baziller arterden hazırlanan ince kesitler histopatolojik olarak incelendiğinde Grup 2 'de lümen ileri derecede daralma ve damar duvarında kalınlaşma görüldü. Grup 3'de ise baziller arter lümen alanında belirgin artış ve baziller arter duvarında Grup 2'ye göre inceltme saptandı.

Anjiyografik ve histopatolojik incelemeler ile elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde Moksonidin'in subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazmı azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir.

8.SUMMARY

Cerebral vasospasm is a important complication of subarachnoidal hemorrhage which define mortality and morbidity of the patient. Cerebral vasospasm ethiopathogenesis and treatment is not fully understood inspite of clinical and experimental studies. The aim of this study is to determine the effects of moxonidine an experimental subarachnoid model in rabbits. Moxonidine, a central effective peripheral vasodilator which has sympatholitic and neuroprotective effects were used.

24 rabbits divided in to 3 groups; each contains 8 rabbits. Group 1; control group, group 2; SAH alone, group 3; SAH+moxonidine treatment group. Basal angiography was performed to each rabbits. After the basal angiography; autolog blood was given group 2 and group 3, %0.9 NaCl was given to group 1 intratechally. 0.5 mg/kg I.P. moxonidine treatment was started and continued for 72 hours to the group 3. Angiography was performed after 72 hours to all rabbits. All rabbits were sacrificed for histopathological investigation of basillar artery.

Luminal area of group 3 was larger than group 2 and the difference between groups were statistically significant. Luminal area of group 2 was decreased and basilar artery muscular wall thicness was increased. In group 3; basilar artery luminal area was increased and muscular wall thicness was reduced.

In the light of relevant data we can think that moxonidine has some beneficial effects on vasospasm with it's sympatholitic and neuroprotective effects. Further studies needed to decide definite effects of this agent on clinical practise.

9. KAYNAKLAR

- 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 FH, Rinkel GS, Algra A, van Gijn. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of compitorised tomography:A meta anlysis .Stroke 1996; 27: 625-9.
- 3- Hacıyakupoğlu S. Subaraknoid kanamanın medikal tedavisi. Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayını 1997; 16: 1-32.
- 4- Kassell NF, Torner JC ,Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kangable GL.The İnternational co- perative study on the timing of aneurysm surgery ,Part I: Overall Management results. J Neurosurg 1990; 23: 18-36.
- 5- Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. In: Winn HR, ed: Youmans Neurological Surgery 5 th. Ed. New York. NY; Saunders 2004; 1769-79.
- 6- Çobanoğlu S, Hamamcıoğlu MK. Subaraknoid Kanamanın Tanısı, Epidemiyolojisi ve Evrelemesi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;16: 10-14.
- 7- Koçak A. Subaraknoid Kanamalar. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 3(37):16- 22.
- 8- Inagawa T. What are the actual incidance and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol 1997;47:47-53.
- 9- 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.

- 10-** Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mongoni A. Warning signs in Subarachnoid hemorrhage: A cooperative study. *Data Neurol Scand* 1991; 84:277-81.
- 11-** Güney O, Erdi F, Esen H, Kiyici A, Kocaogullar Y. N-acetylcysteine prevents vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2009 Aug 6.
- 12-** Blackwood W. Vascular disease of central nervous system . In: Greenfield's Neuropathology. London: Edward Arnold 1971 ;71-137.
- 13-** Rubinstein AA, Wijdikis E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; Current treatment options. *Neurolog* 2005; 7: 99-107.
- 14-** Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients Presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2005; 98:633-54.
- 15-** Gökalp H, Erongun U. Nöroşirürji Ders Kitabı.1988: 7-20.
- 16-** Kassam A, Horowitz M, Chag FY, Peters D. Altered Arterial Homeostasis and Cerebral aneurysms . *Neurosurgery* 2004; 78: 99-212.
- 17-** Khurana GV, Benarroch EE, Katosic SZ. Cerebral blood flow and metabolism. Youmans .In: Winn RH, ed. Chapter 86 Part II Philedelphia: Elsevier 2004; 467-94.
- 18-** Bederson JB, Levy AL, Ding WH, Kahn R, DiPerna CA, Jenkins AL III, Vallabhajosyula. Acute vasoconstruction after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1998; 42:352-360
- 19-** Greenberg MS: Handbook of Neurosurgery, Third edition, Lakeland, Florida, Greenberg Graphics Inc, 1994:711-52

- 20-** Keyrouz SG, Diringner MN Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage Crit Care. 2007 Aug 14;11(4):220
- 21-** Biller J, Godersky JC, Adams HP Jr: Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1988; 19:1300-1305
- 22-** Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA: Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. Neurosurgery 2001; 48:249-262
- 23-** Heros RC, Zervas NT, Varsos V. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an update. AnnNeurol. 1983; 14:599-608
- 24-** Liu-Deryke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. Pharmacotherapy 2006 Feb; 26(2):182-203
- 25-** Adams HP Jr, Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy: a report of the Cooperative Aneurysm Study. Neurology 1987; 37:1586-91
- 26-** Leblanc R: Clinical and experimental investigations of aneurysmal SAH. Cur Opin Neurol Neurosurg 1991; 4:65-70
- 27-** Powers WJ, Grubb RL Jr, Baker Rp, Mintun MA, Raichle ME. Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm: Determination by positron emission tomography. J Neurosurg 1985; 62: 539-46
- 28-** Yonas H: Cerebral blood measurements in vasospasm. Neurosurg Clin North Am 1990; 1:307-18
- 29-** Ecker A, Reimenschneider P. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special references to saccular aneurysms. J Neurosurgery 1951; 8:660-7

- 30-** Dorsch NWC: Incidence, effects and treatment of ischemia following aneurysm rupture. Sano K, Takakura K, Kassell NF and Sasaki T. Cerebral vasospasm, Tokyo: Univ. Of Tokyo Press, 1990; 495-8
- 31-** Barker FG, Heros RC. Clinical aspects of vasospasm. Neurosurgery Clinics of North America 1990; 1,2:277-87
- 32-** Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1985; 16: 562-72
- 33-** Sundt TM Jr, Kobayashi S, Fode NC, Whisnant JP. Results and complications of surgical management of 809 intracranial aneurysms in 722 cases. Related and unrelated to grade of patient, type of aneurysm, and timing of surgery. J Neurosurg 1982; 56: 753-65
- 34-** Rosenfeld JV, Barnett GH, Sila CA, Little JR, Bravo EL, Beck GJ: The effect of subarachnoidal hemorrhage on blood and CSF arterial natriuretic factor. J Neurosurg 1989;71: 32-37
- 35-** Nagai H, Suzuki Y, Sugiura M, Noda S, Mabe H. Experimental cerebral vasospasm: Part I. Factors contributing to early spasm. J Neurosurg 1997;41:285-92
- 36-** Cook DA. Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. Pharmacol Ther 1995; 66:259-84
- 37-** Sanguinetti MC, Scott AL, Zingaro GJ, Siegl PK. BRL34915 (cromakalim) activates ATP-sensitive K current in cardiac muscle. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:8360-4
- 38-** Sundt TM Jr, Whisnant JP. Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms. Surgical management and natural history of disease. N Engl J Med 1978; 299:116-22

- 39-** Niizuma H, Kwak R, Otabe K, Suzuki J. Angiography study of cerebral vasospasm following the rupture of intracranial aneurysms: Part II: Relation between the site of aneurysm and the occurrence of the vasospasm. *Surg. Neurol* 1979; 11: 263-7
- 40-** Auer LM, Schneider GH, Auer T. Computerized tomography and prognosis in early aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1986; 65: 217-21
- 41-** Pasqualin A, Rosta L, Da Pian R, Cavazzani P, Scienza R. Role of computed tomography in the management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg* 1984; 15: 344-53
- 42-** Mizukami M, Takemae T, Tazawa T, Kawase T, Matsuzaki T. Value of computed tomography in prediction of cerebral vasospasm after aneurysm rupture. *Neurosurgery* 1980; 7:583-6
- 43-** Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1989; 71:654-60
- 44-** Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computer tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1-9
- 45-** Taneda M. Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of late ischemic symptoms. *J. Neurosurg* 1982; 57:622-8
- 46-** Mizoi K, Yoshimoto T, Fujiwara S, Sugawara T, Takahashi A, Kosu K. Prevention of vasospasm by clot removal and intrathecal bolus injection of tissue-type plasminogen activator: Preliminary report. *Neurosurgery* 1991; 28: 807-13
- 47-** Seifert V, Stolke D, Zimmermann M, Feldges A. Prevention of delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intrathecal bolus injection of tissue plasminogen activator. *Acta Neurochir* 1994; 128: 137-43

- 48-** Rubinstein AA, Wijedicks E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; current treatment options. *Neurolog* 2005; 7 :99-103.
- 49-** Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang H. Neurovascular Protection Reduces Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2412-17.
- 50-** Zubhow AY, Ogihan K, Bernanke DH, Parent AD, Zhang J. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurology* 2000; 53: 206-7.
- 51-** Soleski NJ, Haley CE, Kassell NF. Medical complications of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: A report of the cooperative study. *Crit Care Med* 1995; 6:1007-17.
- 52-** 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.
- 53-** 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: 1665-72.
- 54-** Shishido T, Suzuki R, Qian L, Hirakawa K. The role of süperokside anions in the pathogenesis of cerebral vazospazm. *Stroke* 1994; 25: 864-8.
- 55-** Suzuki R, Masaoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vazospazm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77: 96-100.

- 56-** 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.
- 57-** Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-34.
- 58-** Hinder RA. Oxygen –derived free radicals . *Arch Surg* 1991; 126: 104-5.
- 59-** 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): 672-7.
- 60-** Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 113-9.
- 61-** Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL. Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1993; 79: 494-9.
- 62-** Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 1995; 23: 1007-17.
- 63-** Meyer FB. Calcium antagonists and vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1990; 1: 367-76.
- 64-** Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage. *BMJ* 1989; 298: 636-42.
- 65-** Corstein L, Raja A, Guppy K, Roitberg B, Misra M, Alp MS, Charbel F, Debrun G, Ausman. Contemporary management of subarachnoid hemorrhage and vasospasm: The UIC experience. *Surg Neurol* 2001; 56: 140-50.

- 66-** Haley EC, Kassell NF, Torner JC, Truskowski LL, Germanson TP. A randomized trial of two doses of nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1994; 80: 788-96.
- 67-** Shibuya M, Suzuki Y, Sugita K, Saito I, Sasaki T, Takakura K, Nagata I, Kikuchi H, Takemae T, Hidaka H. Effect of AT877 on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 76: 571-7.
- 68-** Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day INM. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage: A Review. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35: 1341-60.
- 69-** Sercombe R, Dinh YRT, Gomis Philippe. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 2002; 88: 227-49.
- 70-** Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1999 44: 975-80.
- 71-** Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, Mayberg MR, Winn HR. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm. *Neurosurgery* 1998; 42: 510-7.
- 72-** Polin RS, Coenen VA, Hansen CA, Shin P, Başkaya MK, Nanda A, Kassell NF. Efficacy of transluminal angioplasty for the management of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2000; 92: 284- 90.
- 73-** 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* 1998; 88: 38-42.

- 74-** Foley PL, Caner HH, Kassell NF, Lee KS. Reversal of subarachnoid hemorrhage induced vasoconstriction with an endothelin receptor antagonist. *Neurosurgery* 1994; 34: 108-13.
- 75-** Terada T, Kinoshita Y, Yokote H, Tsuura M, Nakai K, Itakura T, Hyotani G, Kuriyama T, Naka Y, Kido T. The effect of endovascular therapy for cerebral arterial spasm, its limitation and pitfalls. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 227-34.
- 76-** Ernsberger P, Damon TH, Graff LM, Schafer SG, Christen MO. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I₁-imidazoline sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264:172-82.
- 77-** William GH, Braunwald E. Hypertensive vascular disease. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 11th ed. New York: McGraw-Hill 1987; 2: 1024-37
- 78-** Schafer SG, Kaan EC, Christen MO, Löw-Kröger A, Mest HJ, Molderings GJ. Why imidazoline receptor modulator in the treatment of hypertension? *Ann N Y Acad Sci* 1995; 763:659-72.
- 79-** Kirch W, Hutt HJ, Planitz V. Pharmacodynamic action and pharmacokinetics of moxonidine after single oral administration in hypertensive patients. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 1088-95.
- 80-** Webster J, Koch HF. Aspects of tolerability of centrally acting antihypertensive drugs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 ; 27(suppl 3): S49-54.
- 81-** Leprán I, Papp JGy. Effect of moxonidine on arrhythmias induced by coronary artery occlusion and reperfusion. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994;24(suppl 1):S9-15.
- 82-** Maiese K, Pek L, Berger SB, et al. Reduction in focal cerebral ischemia by agents acting at imidazole receptors. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992; 12:53-63

- 83-** Reis DJ, Regunathan S, Meeley MP. Imidazole receptors and clonidine-displacing substance in relationship to control of blood pressure, neuroprotection, and adrenomedullary secretion. *Am J Hypertens* 1992; 5:51S-7S.
- 84-** Sannajust F, Head GA. Involvement of imidazoline-preferring receptors in regulation of sympathetic tone. *Am J Cardiol* 1994; 74:7A-9A.
- 85-** Armah BI, Hofferber E, Stenzel W. General pharmacology of the novel centrally acting antihypertensive agent moxonidine. *Arzneimittelforschung Drug Res* 1988; 38:1426-34.
- 86-** Schlicker E, Armah BI, Göthert M. Central presynaptic $[\alpha]_2$ -autoreceptors are involved in the blood pressure-lowering effect of moxonidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16:15-22.
- 87-** Pluta RM, Thompson BG, Dawson TM, Snyder SH, Boock RJ, Oldfield EH: Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1996; 84:648-654
- 88-** Thomas JE, Nemirovsky A, Zelman V, Giannotta SL: Rapid reversal of endothelin-1-induced cerebral vasoconstriction by intrathecal administration of nitric oxide donors. *Neurosurgery* 1997; 40:1245-9
- 89-** Gabikian P, Clatterbuck RE, Eberhart CG, Tyler BM, Tierney TS, Tamargo RJ: Prevention of experimental cerebral vasospasm by intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer: toxicity and efficacy studies in rabbits and rats. *Stroke* 2002; 33:2681-6
- 90-** Dobrucki LW, Cabrera CL, Bohr DF, et al. Central hypotensive action of clonidine requires nitric oxide. *Circulation*. 2001;104: 1884–6.
- 91-** Zanzinger J, Czachurski J, Seller H. Inhibition of basal and reflexmediated sympathetic activity in the RVLM by nitric oxide. *Am J Physiol*. 1995; 268:R958–R962.

- 92-** Cunha RR, Cabral AM, Vasquez EC. Evidence that autonomic nervous system plays a major role in the L-NAME-induced hypertension in conscious rats. *Am J Hypertens.* 1993; 6:806–9.
- 93-** Vincent SR, Kimura H. Histochemical mapping of nitric oxide synthase in the rat brain. *Neuroscience.* 1992; 46:755–84.
- 94-** Gardiner SM, Kemp PA, Bennett T, et al. Nitric oxide synthase inhibitors caused sustained, but reversible, hypertension and hindquarters vasoconstriction in Brattleboro rats. *Eur J Pharmacol.* 1992; 213:449–51.
- 95-** Hu L, Manning RDJ, Brands MW. Long-term cardiovascular role of nitric oxide in conscious rats. *Hypertension.* 1994; 23:185–94.
- 96-** Patel KP, Li Y-F, Hirooka Y. Role of nitric oxide in central sympathetic outflow. *Exp Biol Med.* 2001; 226:814–24.
- 97-** Sander M, Hansen PG, Victor RG. Sympathetically mediated hypertension caused by chronic inhibition of nitric oxide. *Hypertension.* 1995; 26:691–5.
- 98-** Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991; 43:109–42.
- 99-** Scrogin KE, Hatton DC, Chi Y, et al. Chronic nitric oxide inhibition with L-NAME: effects on autonomic control of the cardiovascular system. *Am J Physiol.* 1998; 274:R367–R374.
- 100-** Findlay MS. Cerebral vasospasm *Youmans Neurological Surgery* eds: Winn RH, Vol II chapter 2004; 109: 1839-67.
- 101-** Kassell NF, Pearless SJ, Durward QS, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficit from vasospasm with intra vascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982; 11: 337-43.

102- Kassell NF, Helm G, Simmas N, Phillips CD, Coil WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra –arterial papaverine . J Neurosurg 1992; 77: 848-52.

103- Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. Neurosurgery. 2000 Feb;46(2):448-61

104- 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 ; 406:191-01.

105- Leker R, Neufeld MY. Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia. Brain Research Reviews 2003; 42: 187-03.

106- 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: 210-21.

107- Sancak T, Silav G, Egemen N, Aldur M. Subarachnoid heamorrhage-induced chronic cerebral vasospasm in the rabbit: IV-DXA versus IA-DXA. Acta Neurochir 2001; 144:929-31.

108- Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. Br Med J. 1989; 298:636-42.

109- Ailen G, Ahn H, Preziosi T. Cerebral arterial spasm: A controlled trial of nimodipine in rabbits with subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med 1983; 308:619-24.

10. TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan; hem cerrahi hem de deontolojik anlamda şekil kazanmamda büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof.Dr. Ertuğ Özkal'a, Prof.Dr. Alper Baysefer'e, Prof.Dr.M.Erkan Üstün'e, Doç.Dr.A.Önder Güney'e, Doç.Dr.Erdal Kalkan'a, Yrd.Doç.Dr. N.Ş.Liva Cengiz'e; tez çalışmam ve ihtisas dönemim boyunca bilgi, beceri ve desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Yalçın Kocaoğullar'a teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca 2006 yılında vefat eden ve üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Prof.Dr. Osman Acar'ı da burada anmak isterim.

Tez çalışmam sırasında patoloji incelemelerini büyük bir titizlikle yapan sayın Yrd.Doç. Dr. H. Hasan Esen' e , radyoloji incelemelerinde yardımını esirgemeyen sayın Yrd.Doç.Dr Osman Koç' a, istatistik işlemlerinde emeği olan Dr.Lütfi Saltuk Demir'e ve uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca desteğini ve sevgisini benden hiç bir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim ve canım kızıma, bugünlere gelmemde maddi manevi desteklerini benden hiç bir zaman esirgemeyen anneme ve babama teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.