

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TAVŞANLARDA SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI
GELİŞEN VENTRİKÜLER DİLATASYON
VE VAZOSPAZMDA TİROFİBANIN ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nevhis AKINTÜRK

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Taşkın YURTSEVEN

İZMİR-2012

TEŐEKKÜR

Bu tezin hazırlanmasında katkıları bulunan Prof. Dr. Taşkın Yurtseven'e, Uzm. Dr. Tuncer Turhan'a, Dr. Ramiz Ahmedov'a, Deneysel Cerrahi Laboratuvar alıŐanlarına, MR çekiminde yardımcı olan Duran Açıkel'e; ayrıca nöröŐirurji eğitimime katkıda bulunmuŐ olan hocalarıma, klinikteki tüm çalışma arkadaşlarıma ve destekleri için aileme teŐekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ.....	1
AMAÇ	3
HİPOTEZLER	3
GENEL BİLGİLER.....	4
TİROFİBAN.....	16
GEREÇ VE YÖNTEM	18
BULGULAR	25
TARTIŞMA.....	35
SONUÇ.....	40
HİPOTEZLERİN SONUÇLARI.....	40
KAYNAKLAR.....	41

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.....	6
Tablo 2.....	8
Tablo 3.....	8
Tablo 4.....	9
Tablo 5.....	9
Tablo 6.....	10
Tablo 7.....	25
Tablo 8.....	26
Tablo 9.....	27
Tablo 10.....	29
Tablo 11.....	30
Tablo 12.....	31
Tablo 13.....	32
Tablo 14.....	33
Tablo 15.....	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.....	16
Şekil 2.....	18
Şekil 3.....	19
Şekil 4.....	19
Şekil 5.....	20
Şekil 6.....	20
Şekil 7.....	21
Şekil 8.....	21
Şekil 9.....	22
Şekil 10.....	23
Şekil 11.....	24
Şekil 12.....	24

KISALTMALAR

AVM	:	arteriyovenöz malformasyon
BOS	:	beyin omurilik sıvısı
BT	:	bilgisayarlı tomografi
EACA	:	epsilon amino-caproic acid
EKG	:	elektrokardiyografi
İKB	:	intrakraniyal basınç
KS	:	kraniyal sinir
LP	:	lomber ponksiyon
MRG	:	manyetik rezonans görüntüleme
SAK	:	subaraknoid kanama
tPA	:	tissue plasminogen activator
WFNS	:	World Federation of Neurosurgical Societies

ÖZET

Tavşanlarda Subaraknoid Kanama Sonrası Gelişen Ventriküler Dilatasyon ve Vazospazmda Tirofibanın Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Subaraknoid kanama günümüzde mortalite ve morbiditeye sıklıkla neden olmaktadır. Gelişen komplikasyonlarından en önemlileri olan vazospazm ve ventriküler dilatasyonun önlenmesi için birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmada Yeni Zelanda tipi albino tavşan modelinde subaraknoid kanama sonrası gelişen ventriküler dilatasyon ve vazospazmın önlenmesinde intrasisternal olarak uygulanan tirofibanın etkinliği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 20 adet Yeni Zelanda tipi albino tavşan, kontrol ve tirofiban grupları olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Kontrol grubundaki deneklerin sisterna magnasına otolog kan; tirofiban grubu deneklere ise otolog kan ve tirofiban enjekte edilerek subaraknoid kanama modeli oluşturulmuştur. 9. günde MRG kontrolü yapılarak ventriküler dilatasyon araştırılmış, 10. günde tavşanlar sakrifiye edilerek anatomik olarak hem ventrikül boyutları ölçülmüş, hem de vazospazm açısından baziler arterleri diseke edilerek anatomik olarak çapları ölçülmüştür.

Bulgular: Kontrol grubunda lateral, 3. ve 4. ventrikül boyutlarının tirofiban grubuna göre bir miktar daha fazla olduğu manyetik rezonans görüntüleme de saptanmış ancak istatistiksel olarak bu durum anlamlı bulunmamıştır. Alınan anatomik kesitlerde, lateral ve 3. ventrikül boyutlarının karşılaştırılmasında tirofiban grubunda hem lateral ventrikül hem de 3. ventrikül boyutlarının daha küçük olduğu saptanmamıştır. Ancak yapılan istatistiksel analizde anlamlı fark bulunmamıştır. Baziler arter örneklemesinde ise yapılan anatomik ölçümler sonucunda baziler arter gövde ve tepe boyutları tirofiban grubunda daha geniş bulunmuştur. Ancak istatistiksel analiz sonucunda anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada, tirofiban trombosit agregasyonu önlenmesi özelliği nedeniyle intrasisternal olarak uygulanmış, ventriküler dilatasyon ve vazospazm açısından gruplar

karşılaştırılmıştır. Ventriküler dilatasyon ve vazospazm tirofiban grubunda kontrol grubuna göre daha düşük oranlarda gerçekleşmiştir. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu konuda daha geniş serilerde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Subaraknoid kanama, vazospazm, ventriküler dilatasyon, tirofiban

ABSTRACT

The Effect of Tirofiban in Ventricular Dilatation and Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage in Rabbit Model

Purpose: Today subarachnoid hemorrhage is one of the main reasons for mortality and morbidity. There are several ongoing studies to prevent vasospasm and ventricular dilatation seen after subarachnoid hemorrhage. This study aims to examine the effect of tirofiban in ventricular dilatation and vasospasm seen after subarachnoid hemorrhage in the rabbit model.

Material and Methods: 20 New Zealand type albino rabbits were used and divided into two subgroups as control and tirofiban. In the control group only autologous blood; in the tirofiban group autologous blood and tirofiban were injected intracisternally. At day nine, magnetic resonance imaging were used to assess ventricular dilatation. At day ten, rabbits were sacrificed to measure ventricular dimensions and basilar artery diameters in order to find evidence of ventricular dilatation and vasospasm respectively.

Results: In the magnetic resonance imaging study; the lateral, third and fourth ventricle dimensions were larger in control group but not significant statistically. In the anatomic examination, the dimensions of lateral and third ventricles were large in control group in comparison to tirofiban group however in statistical analysis it was not significant. Basilar artery dimensions were smaller in control group which is in favor of vasospasm; also it was not significant.

Conclusion: Tirofiban is a drug that is used to inhibit platelet aggregation. Using this feature, tirofiban was given intracisternally to examine the effect on vasospasm and ventricular dilatation in subarachnoid hemorrhage. The complications were seen less in the tirofiban group however they were not significantly important. More experiments have to be done in this topic in larger models.

Key Words: Subarachnoid hemorrhage, vasospasm, ventricle dilation, tirofiban

GİRİŞ

Beyinde subaraknoid mesafe içerisine genellikle arteryel nadiren de venöz nedenlere bağlı olarak meydana gelen kanamaya subaraknoid kanama (SAK) denilmektedir (37). SAK geçiren hastaların %40'ında ölüm görülmesi, yaşayan hastalarda nörolojik ve kognitif bozuklukların yüksek insidansa sahip olması nedeniyle tanı, tedavi ve komplikasyonlarının önlenmesi günümüzde önemlidir (22,32,37,47). Anevrizmal SAK'da erken mortalite oranının ve anevrizma rüptürü sonrasında tekrar kanama, ventriküler dilatasyon ya da serebral vazospazm gelişme potansiyelinin yüksek olduğu bilinmektedir (1,14).

Ventriküler dilatasyon genellikle subaraknoid kanama tedavisi sonrasında, SAK komplikasyonu olarak %6-67 oranında görülmektedir (22). Kalıcı ventriküler dilatasyon gelişimini belirleyen en önemli faktörler intraventriküler kanama, subaraknoid kanamanın paterni, artmış yaş ve hastaneye başvuru sırasında hidrosefali varlığı olarak belirtilebilir (20,22,47).

Ventriküler dilatasyon subaraknoid mesafedeki kanamanın serebrospinal sıvı dolaşımı ile olan etkileşmesine bağlı olduğu belirtilmiştir. Subaraknoid mesafedeki kan aseptik inflamasyon cevabı oluşması sonucunda meningeal kalınlaşmaya ve araknoid yapışıklıklara yol açarak komünike ya da non komünike hidrosefaliye yol açar (22).

Serebral vazospazm serebral arterlerin gecikmiş morfolojik daralması olarak tanımlanabilir ve genellikle kanamadan yaklaşık 4-10 sonra görülür (27,24). Serebral vazospazmda gecikmiş serebral iskeminin sonucunda serebral infarkt görülür; bu da yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (27). Subaraknoid mesafedeki kanın kalınlığı ve yaygınlığının vazospazmın derecesini belirlemede faydalı olduğu birçok klinik çalışmada gösterilmiştir (1)

Vazospazm tedavisinde günümüzde sıklıkla kullanılan tedaviler arasında hipertansif, hipervolemik hemodilüsyonel tedavi, oral-intravenöz nimodipin uygulanması ve endovasküler girişimler sayılabilir (1).

Tirofiban fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasını geri dönüşümlü olarak antagonize eden bir ilaçtır, trombosit agregasyonunu inhibe eder (16,32). Subaraknoid kanama sonrasında görülen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu postkapiller venüllerde polimorfonükleer lökosit, fibrin, trombosit agregatları sebebiyle yeniden akımın olmadığı gözlenmiş, mikrovasküler oklüzyon oluşumunda trombosit ve polimorfonükleer lökositlerin aktif katılımı olduğu ileri sürülmüştür (16,23).

Subaraknoid kanamaya bağlı görülen en sık komplikasyonlardan olan vazospazm ve ventriküler dilatasyon gelişiminin önlenmesi, tedavisi mortalite ve morbiditenin azaltılmasında önemli bir yer tutmaktadır.

Bu çalışma, tirofibanın antiagregan etkisi ile subaraknoid aralıktaki kan pıhtı oluşumunun azalacağı, böylece vazospazm ve ventriküler dilatasyonun önleneceği hipotezi üzerine kurulmuştur.

AMAÇ

Bu çalışmada Yeni Zelanda tipi albino tavşanlarda subaraknoid kanama modeli oluşturulmuştur. SAK'ta en sık görülen komplikasyonlar arasında yer alan ventriküler dilatasyon ve vazospazmda intrasisternal olarak uygulanan tirofibanın etkinliğinin araştırılması planlanmıştır.

HİPOTEZLER

1. Subaraknoid kanamaya bağlı gelişen vazospazmın önlenmesinde intrasisternal olarak uygulanan tirofiban etkilidir.
2. Subaraknoid kanama sonrası gelişen ventriküler dilatasyonun önlenmesinde intrasisternal olarak uygulanan tirofiban etkilidir.

GENEL BİLGİLER

TANIM:

Her yaşta görülebilen ve hayatı tehdit eden akut serebrovasküler bir olay olan subaraknoid kanama, subaraknoid mesafe içerisindeki genellikle arteriyel nadiren de venöz yapılardan kaynaklanır (6,11,33,37).

SAK, serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, emboli ve primer intraserebral kanamadan sonra yer alır ve hemorajik inme olgularının yaklaşık %5-10'unu oluşturur (8,22,45).

Subaraknoid kanamanın birçok sebebi bulunmakla birlikte en sık sebebi travmadır (6,11). Spontan SAK'ların en sık nedeni %75'lik oranla anevrizmalardır (6,22). %10'luk bir kısmın nedeni anevrizmal olmayan perimesensefalik SAK, kalan %5 ise diğer nedenlere bağlıdır (22).

TARİHÇE:

Serebral anevrizmalar ve bunların yırtılmasının subaraknoid kanamaya neden olduğu ilk kez 1700'lü yıllarda Morgagni tarafından tanımlanmıştır (22,37). İlk anevrizma tanısı Biomi tarafından 1765 yılında yapılmış, 1814 yılında da Blackall kanamış bir anevrizmayı bildirmiştir (22,51).

Anevrizmaya yönelik ilk cerrahi girişim ise 1885 yılında Horsley tarafından kanamayı önlemek için her iki karotis arter bağlanarak yapılmıştır (37). 1891'de Quincke'nin lomber ponksiyonu tanımlamasından sonra klinik SAK tanısı konulmaya başlamış ve anevrizmaların tanısı, tedavisinde ilk adımlar atılmıştır (22). Egas Moniz tarafından 1927'de serebral anjiyografi klinik kullanıma sokulmuştur (22,51).

İlk defa 1933'de Dott internal karotid arter anevrizmalı hastaya cerrahi girişim yaparak adele dokusu ile sarmıştır (22,51). 1937'de Dandy internal karotid arter anevrizmasını klipeyerek ve koterize ederek tedavi etmiştir (22,51). 1951'de Ecker ve Riemenschneider anjiyografik vazospazmı tanımlamışlardır (22).

1960'tan sonra nöroradyoloji, anestezi ve yoğun bakım ünitelerindeki yenilikler ve ilerlemelerle birlikte anevrizma cerrahisinde postoperatif mortalite azalmıştır (51). Yaşargil'in anterior, Drake'in posterior sirkülasyon anevrizmalarındaki büyük serileri sayesinde anatomik gözlem ve cerrahi teknikteki yenilikler günümüz anevrizma cerrahisinin temellerini oluşturmaktadır (51)

EPİDEMIYOLOJİ:

İnsidans: Anevrizmal SAK görülme sıklığı değişik serilerde 2-30/100,000 olarak bildirilmektedir (8,11,22,37,51). Sıklıkla 55-60 yaşlar arasında ve kadınlarda 1,6 kat daha fazla görülür (11,45). Dünya genelindeki insidans 1,1-92,3/ 100,000 arasında değişmektedir. Orta Doğuda en az insidansa sahipken, Japonya, Avustralya ve özellikle Finlandiyada insidans üç kat daha fazladır (11). Kanama insidansı ilkbahar ve sonbaharda daha yüksektir (22).

Prevalans: Tüm serebral anevrizmaların sadece %0,2'si kanayarak subaraknoid kanamaya sebep olurlar. Non invaziv görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesiyle birlikte anevrizma prevalansında çok büyük farklılıklar saptanmaktadır. Otopsi serilerinde bulunan prevalans %0,2-7,9 arasında değişmektedir (11,20,51).

ETYOLOJİ VE PATOGENEZ:

Sakküler anevrizma oluşumu ve rüptürü ile ilgili birçok hipotez mevcuttur ancak kesin patogenezi bilinmemektedir. Konjenital ya da kazanılmış olabilir ve çevresel faktörlerin anevrizma oluşumuna ne kadar etkili olduğu kesinlik kazanmamıştır (11,51).

Konjenital anevrizma teorisi, damarın medial tabakası ve internal elastik laminasındaki bozuklukların gelişimini genetik predispozisyon varlığı açıklanmakta, multiple anevrizmaların sık görülmesi, ailesel yatkınlık, arteriyovenöz malformasyon (AVM) ile ilişkili olmalarına bağlanmaktadır (11).

Kazanılmış anevrizma teorisinde ise hemodinamik etkilerin damar duvarında bozulmaya yol açtığı; ileri yaş, hipertansiyon, ateroskleroz ve sigara kullanımı ile anevrizma sıklığının arttığı gösterilmiştir (11).

Anevrizma oluşumu genellikle multifaktöriyel olup genetik predispozisyon ile ikincil faktörlerin birleşmesiyle ortaya çıkmaktadırlar (11).

Tablo 1: İntrakraniyal arteriyel anevrizmaların etiolojisi (51)

SAKKÜLER ANEVİRİZMALAR	FUSİFORM ANEVİRİZMALAR
<p>Hemodinamik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. internal elastik membranın bozulmasına yol açan eşit olmayan pulsatil basınç 2. artmış akım 3. artmış arteriyel tansiyon 	<p>Ateroskleroz</p> <ul style="list-style-type: none"> • sıklıkla posterior sirkülasyon etkilenir • elonge, dolikoektatik damarlar
<p>Yapısal</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. media ve elastika tabakasındaki defektler 2. preanevrizmal lezyonlar 	<p>Yapısal</p> <ul style="list-style-type: none"> • elastik ve media tabakasının olmaması • diffüz arteriyel fibromusküler displazi
<p>Genetik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ailesel intrakraniyal anevrizmalar-dominant geçişli 2. genetik sendromlar: Ehlers-Danlos Sendromu, Marfan's Sendromu, Rendu-Osler-Weber Sendromu 	<p>Genetik</p>
<p>Travmatik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kafa kaide kırıkları 2. penetran yabancı cisimler 3. cerrahiye sekonder 	<p>Enfeksiyöz</p> <ul style="list-style-type: none"> • sifiliz
<p>Enfeksiyöz</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. bakteriyel 2. fungal 	<p>Kan damarlarını etkileyen diğer bozukluklar</p>
<p>Neoplastik</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. metastatik 2. primer neoplazmlar 3. neoplazi ile ilişkili anevrizmalar: hipofiz adenomları 	<p>Hemodinamik</p>
<p>Kan damarlarını etkileyen diğer bozukluklar</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Granülomatöz anjiitis 2. sistemik lupus eritamosus 3. moyamoya hastalığı 4. orak hücreli anemi 	<p>Radyasyon ile indüklenen sakküler anevrizma</p>
<p>Radyasyon ile indüklenen sakküler anevrizma</p>	

RİSK FAKTÖRLERİ:

Subaraknoid kanama ve anevrizma oluşumu için birçok risk faktörünün varlığı kanıtlanmıştır. Bunlar arasında sigara, hipertansiyon, kokain, oral kontraseptif kullanımı ve gebeliğin anevrizma oluşumunu arttırdığı saptanmıştır (11,45).

Çoğu anevrizmal SAK sporadiktir, ancak yapılan araştırmalarda ailesel yatkınlık söz konusu olup genetik heterojenite varlığı ile açıklanmaktadır. Ailesel yatkınlık anevrizmal SAK'lı hastaların %7-20'sini oluşturmaktadır. Sporadik olgulara göre ailesel anevrizmalar daha küçük boyutta ve daha erken yaşta rüptüre olurlar (11,51).

Kalıtımsal bağ doku hastalıklarından olan otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Marfan sendromu, psödoksantoma elastikum, Ehlers-Danlos sendromu ve alfa-1 antitripsin eksikliğinin intrakranial anevrizmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (11,22).

KLİNİK BULGULAR:

Ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı (%97) SAK'ın karakteristik bulgusudur (11,20,22,45,51). Baş ağrısı ile birlikte sıklıkla ense sertliği (%50) ve bulantı-kusma (%77) görülür (11,22,51). Ayrıca baş dönmesi (%10), letarji (%7), epileptik nöbet (%20), orbital ağrı, görme bozukluğu da görülebilir (22). Hastanın klinik tablosu kanamanın yerleşimine, miktarına ve gelişen komplikasyonlara bağlı baş ağrısından komaya kadar değişir (11,22,51). Kanamaların %30'u uyku esnasında olur (22). Olguların %64'ünde hemiparezi, 3. ve 6. kranial sinir felci (KS) gibi fokal nörolojik bulgu saptanabilir (22,45). Retinal ve pre-retinal kanama SAK'lı hastaların %25'inde izlenmektedir (11). Ayrıca hastaların %19,1-60'ında sıklıkla 6-20 gün önce uyarıcı semptomlar (baş ağrısı, ense sertliği) görülür (11,20,22,51).

SINIFLANDIRMA VE KLASİFİKASYON:

Subaraknoid kanama sınıflandırılması radyolojik (Fisher sınıflaması) veya klinik (Hunt ve Hess, Bottarel, Yaşargil, World Federation of Neurosurgical Societies-WFNS) olarak yapılabilir. SAK'lı hastanın başvuru sırasındaki nörolojik durumu prognozu belirleyen en önemli faktördür (11,45,51). Bu nedenle hastanın durumunu belirten birçok sınıflandırma sistemi mevcuttur.

Tablo 2: Fisher sınıflaması (51)

GRUP	BT'DE KANAMA
Fisher I	Yok
Fisher II	1mm den ince diffüz veya vertikal tabakalar
Fisher III	Lokalize pıhtı ve/veya 1 mmden kalın vertikal tabaka
Fisher IV	İntraserebral veya intraventriküler pıhtı ve diffüz veya hiç subaraknoid kanama

Tablo 3: Hunt ve Hess Subaraknoid Kanama derecelendirmesi (modifiye)* (11)

GRADE	TANIM
Grade 0	Kanamamış anevrizma, nörolojik bozukluk yok
Grade 1	Asemptomatik veya hafif başağrısı ve ense sertliği
Grade 1a	Akut meningeal beyin reaksiyonu yok, fakat sabit nörolojik bozukluk mevcut
Grade 2	Kraniyal sinir paralizi (KS III, IV), orta şiddetli baş ağrısı, ense sertliği
Grade 3	Hafif fokal bozukluk, letarji veya konfüzyon
Grade 4	Stupor, orta şiddetli hemiparezi, erken deserebre rijidite
Grade 5	Derin koma, deserebre rijidite, ölüme yakın görünüm

* ciddi sistemik hastalık (hipertansiyon, diyabet, şiddetli ateroskleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya anjiyografide şiddetli vazospazm varlığında bir grade daha eklenir.

Tablo 4: Botterel sınıflaması (51)

SINIFLANDIRMA	TANIM
Botterel I	Bilinç açık, kranial BT incelemesinde kan var/yok
Botterel II	Uykuya meyil, ciddi nörolojik defisit ve intraserebral kanama yok
Botterel III	Uykuya meyil, ciddi nörolojik defisit ve/veya intraserebral kanama
Botterel IV	Majör nörolojik defisit, geniş intraserebral hematoma veya daha az ciddi nörolojik semptomlarla birlikte ileri yaş ve/veya geçirilmiş serebrovasküler hastalık
Botterel V	Beyin sapı etkilenme bulguları, ekstensör rijidite

Tablo 5: World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) SAK sınıflandırması (20)

SINIFLANDIRMA	TANIM
Grade 0	İntakt anevrizma
Grade I	Glaskow koma skalası 15, motor defisit yok
Grade II	Glaskow koma skalası 13-14, motor defisit yok
Grade III	Glaskow koma skalası 13-14, motor defisit var
Grade IV	Glaskow koma skalası 7-12, motor defisit var veya yok
Grade V	Glaskow koma skalası 3-6, motor defisit var veya yok

Tablo 6: Yaşargil SAK Sınıflaması (22)

DERECE	TANIM
Derece Oa	Rüptüre olmamış anevrizma, nörolojik defisit yok
Derece Ob	Rüptüre olmamış anevrizma, nörolojik defisit var
Derece Ia	Asemptomatik SAK
Derece Ib	Uyanık ve oriente, meninks irritasyon bulgusu yok, fokal nörolojik defisit var
Derece 2a	Uyanık, baş ağrısı ve meninks irritasyon bulguları mevcut, nörolojik defisit yok
Derece 2b	Uyanık, baş ağrısı ve meninks irritasyon bulguları mevcut, nörolojik defisit var
Derece 3a	Letarji, konfü, dezoriente, fokal nörolojik defisit yok
Derece 3b	Letarji, konfü, dezoriente, fokal nörolojik defisit var
Derece 4	Yarı koma, ağrıya yanıt olarak fleksör veya ekstansör yanıt veriyor, ışık reaksiyonu pozitif
Derece 5	Derin koma, ağrıya ekstansör yanıt, pupiller ışığa yanıtızsız

TANI:

Şiddetli baş ağrısı olan ve SAK şüphesi bulunan bir hastanın değerlendirilmesinde yapılması gereken ilk tetkik bilgisayarlı tomografidir (BT) (11,22,45). İlk 12 saat içinde yapıldığında olguların %98 inde, ilk 24 saat içinde ise %93'ünde SAK tespit edilirken kanın hızlı temizlenmesi sebebiyle 7. günde BT'nin tanı hassasiyeti %50'ye düşer (22).

%2 olguda BT negatif ya da şüphelidir, bu durumda ise lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (11,20,22,51). LP da artmış basınç olduğu, kanlı, pıhtılaşmayan ve rengi 3 tüp

deneyinde açılmayan, geç evrelerde ise ksantokromik ve sıklıkla yüksek sayıda eritrosit içeren beyin omurilik sıvısı (BOS) elde edilir (11,22).

Anjiyografi, anevrizmaların değerlendirilmesinde ve tedavisinin planlanmasında altın standart tanı yöntemidir (11,22,45). %80-85 oranında anevrizmayı, yerini ve eğer varsa radiyografik spazmı gösterir (22).

Günümüzde radyolojik tetkiklerin ilerlemesiyle birlikte noninvazif tetkikler olan manyetik rezonans görüntüleme ve BT anjiyografi klinik uygulamada sıklıkla kullanılmaktadır (11,20,22,45).

SUBARAKNOİD KANAMA TEDAVİSİ:

İlk olarak tüm olgular acil olarak değerlendirilerek hava yolu ve kardiyovasküler fonksiyonlarının devamlılığı sağlandıktan sonra nörolojik yoğun bakımı ve deneyimli serebrovasküler cerrah ve endovasküler operatörlerin bulunduğu merkezlere sevk edilmelidirler (11,22).

Anevrizmaya bağlı ilk SAK'ı atlatan hastalar ikinci kanama riski altındadır. Tedavi edilmeyen olguların en azından %4-12'si ilk 24 saat içinde ve %20'i ilk iki hafta içinde yeniden kanar ve buna bağlı mortalite %50'dir (22,27,38).

Subaraknoid kanamalı olgular yatak istirahatine alınır, izole ve sessiz bir odada sedasyonla emosyonel uyaranlar en aza indirilir, yatak başı 30 dereceye yükseltilerek serebral venöz dönüş kolaylaştırılır (11,20,22). Hastaların mümkün olduğunca yakın arteriyel kan basıncı, santral venöz basıncı ve elektrokardiyogramları (EKG) münitorize edilir (22). Kan basıncı serebral perfüzyonu azaltmayacak şekilde ve normal aralıkta tutulur, genellikle sistolik kan basıncı 90-140 mmHg, santral venöz basıncı 5-8 cmH₂O düzeyinde tutulur (22). İntravenöz mayi, sedatif, analjezik, antikonvülzan, antiemetik, antasit, gaita yumuşatıcı ve steroid tedavisi başlanır (22). Kalsiyum kanal blokörlerinin (Nimodipin 6*30 mg oral/21 gün) iskemik komplikasyonları azaltmak amacıyla kullanılması sıklıkla önerilmektedir (22). Derin ven trombozunun ve pulmoner embolinin önlenmesi amacıyla elastik diz üstü çorap giydirilir (22). Bilinci kapalı ve kanama derecesi yüksek olan hastalar entübe edilerek respiratöre bağlanır (22).

Bu hastalara intrakraniyal basınç monitörlemesi (İKB) uygulanır ve eğer İKB>20 mmHg ise eksternal ventriküler drenaj takılarak BOS drenajı ile basınç düşürülür (22).

Anevrizma tedavisinde kraniotomi ile kliplleme bilinen en etkili tedavi yöntemidir (11). Ancak parent arter oklüzyonu ve wrapping gibi teknikler geliştirilmiş olup uygun hastalara embolizasyon da planlanabilir (11,20,22).

KOMPLİKASYONLAR:

Başlıca SAK komplikasyonları arasında yeniden kanama, hidrosefali, vazospazm, beyin ödemi ve hiponatremi, pulmoner ve kardiyak etkilenmeler sayılabilir. (11,22,51).

Yeniden kanama:

Anevrizmaya bağlı SAK geçiren hastaların %10'u hastaneye ulaşmadan ve %25'i ise ilk 24 saat içinde ölür (22). Yaşayanlardan tedavi uygulanmayan olgularda tekrar kanama sıklıkla rastlanırken erken cerrahi yaklaşımla bu komplikasyon oranı günümüzde azalmıştır (11,22). Yeniden kanama riski ilk iki hafta içinde %15-20 olarak bildirilmektedir (11,22,45). Yeniden kanama riski kötü klinik derece, posterior dolaşım anevrizmaları, hipertansiyon, ileri yaş ile birlikte artış gösterir (11,22,51). Tedavi edilemeyen anevrizmaya bağlı subaraknoid kanamalı hastaların %50'si kanamanın ilk bir ayı içinde ölür ve yaşayanların sadece yarısı tam olarak iyileşir (22).

Hidrosefali:

SAK'a sekonder gelişen hidrosefali intraventriküler kana bağlı olarak obstrüktif ya da araknoid villilerden BOS emiliminin bozulmasıyla kommunike tipte olabilir (11,26,28,47,52). Subaraknoid aralıkta kan varlığı aseptik inflamatuvar cevabı uyararak meningeal kalınlaşma ve araknoid yapışıklıklara yol açar (28). SAK sonrasında hidrosefali insidansı %6-67 olarak bildirilmektedir (28,52).

Hidrosefali Foltz ve Ward tarafından 1956 yılında akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır (7,26). SAK sonrası akut hidrosefali (ilk 72 saat içindeki ventriküler

genişleme) hastaların %10-30'unda görülür (11,22,45,47). Akut ventriküler dilatasyonda tedavi seçeneklerinden biri de eksternal ventriküler drenaj yerleştirilmesi olabilir (45).

Ventriküler genişlemeye sıklıkla intraventriküler kan eşlik eder ancak ventrikül içinde kan olmadığı zaman sisternalardaki kan miktarı ve yayılımıyla ilişkilidir (22,47,52). Akut hidrosefali kötü klinik dereceli ve yüksek fischer skorlu hastalarda daha sık görülür (22).

İleri yaş, erken ventrikülomegali, intraventriküler kanama, başvuruda kötü klinik durum ve kadın cinsiyet kalıcı şant gereksinimi ile ilişkili faktörler olarak saptanmıştır (11,22,26,28).

Vazospazm:

SAK'ın klinik seyrinde en sık gözlenen komplikasyon vazospazmdır (1,2,3,6,47). Vazospazm subaraknoid kanamanın dansite, hacim ve süresi ile primer olarak ilişkilidir (1,24,45). Arter rüptürünü takiben gelişen ve çeşitli derecelerde damar lümeninin daralması ile karakterize mortalite ve morbiditesi yüksek fizyopatolojik bir olaydır (3,5,6,12,18,22,27,34,46,49). İlk bir ay içinde mortalitesi %40-60 arasındadır (2,30). Sıklıkla etkilenen arter distalindeki bölgede radyolojik veya serebral kan akımı ile kanıtlanmış perfüzyon azalmasıyla ilişkilidir (3,22,27,46).

SAK sonrası serebral vazospazm hastaların %30-70'inde görülür ve tipik olarak kanamadan 3-5 gün sonra başlar (2,3,11,21,22,30,45). SAK'ta geç mortalite ve morbiditenin en sık sebebi serebral vazospazm sonucu gelişen iskemidir (2,22,38).

Vazospazm klinik veya radyolojik olarak gözlenebilir (3,11,22,27,30). Klinik vazospazm kanamayı takiben hidrosefali, nöbet, metabolik bozukluk, yeniden kanama, cerrahi sonrası gibi nedenlerle açıklanamayan geç fokal/jeneralize iskemik nörolojik bozukluk olarak görülür (11,22). Klinik vazospazm (%30-40) 3-12. günler arasında konfüzyon, baş ağrısı, ense sertliği, şuurda bozulma, inkontinans, hemiparezi veya afazi şeklinde görülmektedir (2,11,22,30). Bu durumda subaraknoid kanamanın diğer komplikasyonları olan yeniden kanama, hidrosefali, yaygın beyin ödemi, subdural ve intraserebral kanamaları ekarte etmek amacıyla acil BT çekilmelidir (3,11,21,22).

Radyolojik vazospazm ise arterlerin gecikmiş fokal ya da diffüz bir şekilde daralması olarak tanımlanabilir (2,3,30). Anjiyografide (%30-70) arteriyel daralma ve kontrast dolumunda yavaşlama şeklinde kanamadan 3-5 gün sonra başlamakta, 5-14 günde maksimal daralma görülmekte; 2-4 hafta içinde düzelmektedir (2,3,5,22,27,30).

Subaraknoid aralıktaki kan pıhtıları ek arteriyel hasar, intrakraniyal hipertansiyon ya da serebral iskemi olmaksızın ana intrakraniyal arterlerin özellikle proksimal segmentlerine spazmojenik etki gösterir (3,8,18,22,24,27,46,47). Başvuru klinik ve Fischer skoru yüksek olması, hipotansiyon, hipovolemi gibi nedenler vazospazm riskinde artışa yol açmaktadır (30,49). Erken cerrahi girişim yapılan hastalarda postoperatif 24. saatte yapılan kontrol BTde kanama miktarının azalmasıyla vazospazm riskinin de azaldığı gösterilmiştir (21,22).

Vazospazm patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (3, 11,22,30). Arteriyel kontraksiyona sebep olan ve vazodilatasyonu inhibe eden maddeler, immunoreaktif veya inflamatuvar olaylar (lökositlerin aktivasyonu) ve mekanik faktörler (araknoid liflerin gerilmesi, pıhtının direkt basısı, trombosit agregasyonu) sorumlu tutulan faktörler arasındadır (1,8,12,17,22,39). Vazospazma neden olan maddeler arasında oksihemoglobin, demir, norepinefrin, prostoglandinler, endotelin I ve serbest radikaller yer almaktadır (6,8,22,30,49).

Vazospazm, adrenerjik sinir sistemin nörojenik ve arter duvarının primer miyojenik cevabı ile kandan serbest kalan maddelere karşı damar duvarının farmakolojik reaksiyonu olarak belirtilmiştir (6). Vazospazmın ilk dönem yanıtları trombositler tarafından dolaşıma verilen serotonin ile sağlanmayken 24-36 saat sonra bu etki azalarak eritrosit ve hemoglobin yıkım ürünlerinden açığa çıkan spazmojenik proteinler yoluyla vazospazma ve serebral perfüzyon azlığına neden olmaktadır (3,6,12,17,27).

Etkin tedavi vazospazm tanısının erken konulmasına bağlıdır (3,11,24,30). Genellikle tanı klinik olarak konulurken transkraniyal doppler ultrasonografi, anjiyografi veya BT anjiyografi ile desteklenmektedir (11,30,45).

Semptomatik vazospazm geliştikten sonra tedavi genellikle etkili değildir (11,30). Hipervolemi, hipertansiyon, hemodilüsyon önerilen tedaviler arasında yer alır (1,3,11,30,45,51). Dihidropiridin kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin vazospazm tedavisinde etkili olduğu yapılan araştırmalar sonucunda saptanmıştır (11,30,34,45). Denenen

tedaviler arasında anjioplasti, papaverin, endotelin-1 antagonistleri, sildenafil sitrat, magnezyum sülfat, statinler, nitrik oksit, intrasisternal trombolitik uygulamaları yer almaktadır (1,3,11,17,24,30,33,34).

Olguların yaklaşık yarısında vazospazm gecikmiş serebral iskemiye neden olarak nörolojik defisite yol açar; sonuç olarak ya çözülür ya da serebral infarkta ileriler (12,22,34). Güncel serilerde bu hastaların %15-20'sinin felçli kaldığı bildirilmiştir (11,22).

Serebral Ödem:

Yaygın beyin ödeminin nedenlerinin geçici iktal serebral dolanım durmasına bağlı diffüz iskemik travma, kanın diffüz inflamatuvar veya nörotoksik etkisi, mikrovasküler harabiyete bağlı anormal otoregülasyon veya beyin sapındaki vazomotor merkezlerin fonksiyon bozukluğuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Akut serebral ödem SAK sonrası çekilen BT'lerde %6-8 oranında görülür (2,17,22). Geç serebral ödem ise %12 oranında 2-16. günler arasında görülür (22).

Hiponatremi:

SAK sonrası hiponatremi görülme sıklığı %10-30 arasında değişir. Hiponatremi kötü klinik dereceli, anterior komünikan arter anevrizmalı ve hidrosefalisi olan hastalarda daha sıktır (22). Genellikle serebral tuz kaybı sendromuna bağlı olarak natriürez ve volüm kaybı ile karakterizedir (45).

Kardiyak Komplikasyonlar:

Subaraknoid kanamadan sonra sıklıkla görülmektedir. %50 olguda T dalga bozuklukları, QT uzaması, ST segment değişiklikleri gibi elektrokardiyografik anomaliler saptanmaktadır (45,51).

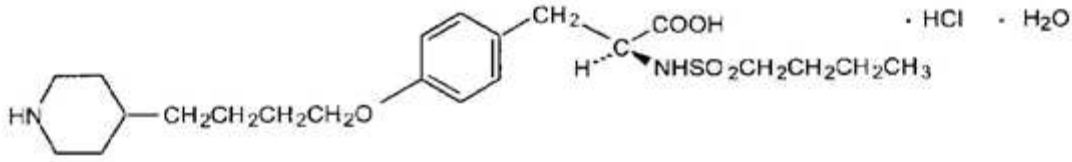
Pulmoner komplikasyonlar:

Subaraknoid kanama geçiren olguların %15'inde pulmoner komplikasyonlar gelişmektedir. Kardiyojenik ve nörojenik pulmoner ödem en sık rastlanan komplikasyonlardandır (11,45).

TİROFİBAN

Tanım:

Tirofiban hidroklorür monohidrat, non-peptid bir moleküldür (4,32). Kimyasal olarak N(butylsufonyl)-O-[4-(4piperidinyl)butyl]-L-tyrosine monohydrochloride monohidrate olarak tanımlanmaktadır. Moleküler formulu $C_{22}H_{36}N_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$ olup yapısal formülü şekil 1’de gösterilmektedir (16).



Şekil 1: Tirofibanın yapısal formülü (16).

Etki mekanizması:

Tirofiban, fibrinojenin glikoprotein IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasını reversible olarak antagonize eder (15,16). Glikoprotein IIb/IIIa reseptörü trombositlerin agregasyonunda yer alan major yüzey reseptörüdür (31). İntravenöz olarak uygulandığı zaman doz ve konsantrasyon bağımlı olarak ex-vivo trombosit agregasyonunu inhibe eder. Tavsiye edilen şekilde uygulandığı zaman 30 dakikalık infüzyon sonrasında %90dan fazla inhibisyon elde edilir (4). Tirofiban infüzyonunun kesilmesinden sonra trombosit agregasyonunun inhibisyonu geri dönüşümlüdür (4,16,32).

Farmakokinetik:

Tirofibanın yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Plazmadan atılma çoğunlukla renal yolla olmaktadır; uygulanan dozun %65’i idrarda, %25’i feceste değişime uğramadan tirofiban olarak atılmaktadır (16,31). Tirofiban plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmaz, proteinlere bağlanması konsantrasyondan bağımsız 0.01-25 mcg/mL arasındadır (16,32).

Farmakodinamik:

Tirofiban trombosit fonksiyonlarını ex-vivo olarak adenozin-fosfat-bağımlı trombosit agregasyonu üzerinden inhibe eder. Kanama zamanını uzatır, bu inhibisyon ilacın plazma konsantrasyonu ile ilişkilidir. Tirofiban infüzyonunun kesilmesinden 4-8 saat sonra trombositler eski agregasyon fonksiyonlarına geri dönmektedir (15,16,31).

Endikasyonları:

Unstabil anjina pectoris ve non-Q-dalgalı miyokard infarktları, perkütanöz transluminal koroner anjioplasti hastalarında refraktör iskemik durumları ve yeni miyokard infarktlarını önlemek için kullanılmaktadır (15,16,32).

Kontraendikasyonları:

Tirofiban ve içeriğindeki bileşiklere karşı hassasiyet, aktif kanaması olan hastalar, trombositopeni, aort diseksiyon öyküsü, akut perikardit, siroz gibi durumlarda kullanılması kontraendikedir (15,16).

Gebelikte kullanımı:

Tirofibanın sıçan ve tavşanlarda plasentadan geçtiği saptanmıştır, ancak gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Gebelik kategorisi B olarak kabul edilmektedir (15,16,23).

Klinik takibi, yan etkileri:

Klinik takibi aktive parsiyel tromboplastin zamanı, trombosit sayımı, hemotokrit, hemoglobin ve pıhtılaşma zamanı ile yapılmalıdır. Başlıca görülen yan etkileri arasında trombositopeni, intrakraniyal, retroperitoneal ve pulmoner kanamalar sayılabilir (15,16).

Doz uygulaması:

Tirofiban genellikle intravenöz infüzyon olarak 0,4mcg/kg/dk'dan 30 dk süre ile uygulanır. Başlangıç infüzyonunu takiben idame dozu olan 0,1 mcg/kg/dk dozuna geçilir. Tekrarlayan iskemik bulgusu olmayan hastalarda uygulama süresi en az 48 saat olarak bildirilmiştir (15,16).

GEREÇ VE YÖNTEM

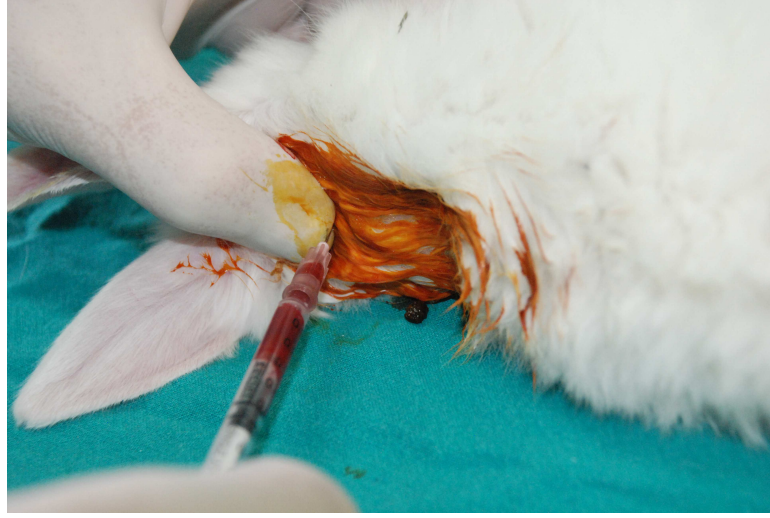
Bu çalışma, Ege Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'unun 30.09.2011 tarihli ve 2011-161 Sayılı onayı ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Araştırma Laboratuvarı ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Prof. Dr. Gazi Yaşargil Laboratuvarında yapılmıştır.

Çalışmada 20 adet eşit sayıda dişi-erkek, 2 aylık, ortalama ağırlıkları 200-250 gr arasında olan Yeni Zelanda tipi albino tavşanlar kullanılmıştır. Tavşanlar iki eşit gruba ayrılarak ketamin, xylasin anestezisi ile uyutulmuş, hemodinamik açıdan stabil olduğu gözlemlendikten sonra hepsinden intrakardiyak 2 diziem kan alınmıştır (şekil 2).



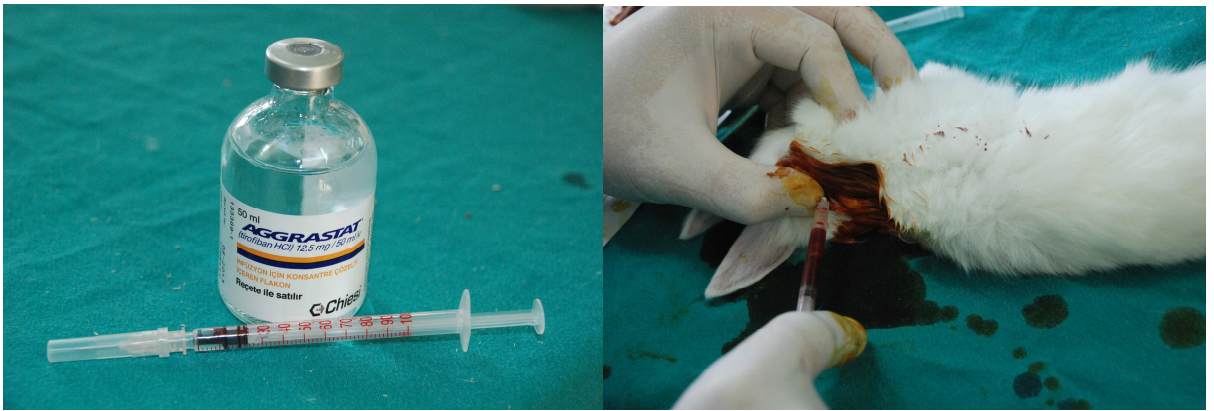
Şekil 2: anestezi altında tavşan uyutulduktan sonra intrakardiyak kan alım işlemi

Steril şartlarda intrasisternal olarak birinci grup olan kontrol grubuna sadece 2 diziem otolog kan verilmiştir, bu grupta işlem sırasında herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir (şekil 3).



Şekil 3: intrasisternal kan verilmesi

İkinci gruba ise 0,001 mg/kg'dan tirofiban ile birlikte 2 diziem otolog kan verilmiş (şekil 4), bu gruptaki 9 numaralı tavşan işlem sırasında arrest olmuş, resisute edilmiş, vital fonksiyonlarının stabil olmasından sonra tekrar çalışmaya dahil edilmiştir.



Şekil 4: intrasisternal tirofiban ve kan uygulanması

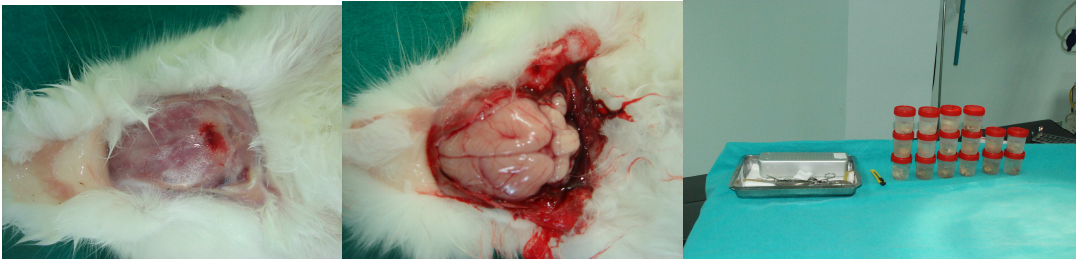
Günlük olarak takip edilen tavşanlardan ilk hafta içinde kontrol grubuna ait 3 adet, tirofiban grubuna ait 1 adet olmak üzere toplam 4 tavşan exitus olmuştur.

Her iki gruptaki tavşanlara işlemin 9. gününde hidrosefali gelişip gelişmediğini göstermek amacıyla 3 Tesla manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmıştır (şekil 5).



Şekil 5: tavşanların 3 tesla MRG ile görüntülenmesi

İşlemin 10. gününde tavşanlar uygun yöntem ile sakrifiye edilerek dekapite edilmiş, beyinleri çıkartılarak %10 formole konulmuştur (şekil 6).



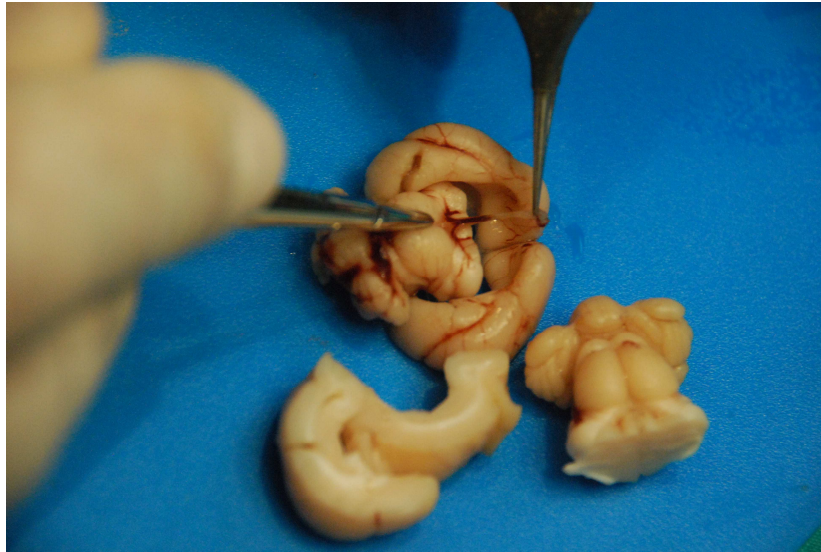
Şekil 6: tavşanların beyinlerinin ortaya konulması ve sonrasında %10 formole alınması

Uygun saklama koşullarında bekletilen beyinlerden 3. ve lateral ventrikülü gösterecek şekilde uygun kesitler alınarak anatomik olarak ventrikül boyutları ölçülmüştür (şekil 7).



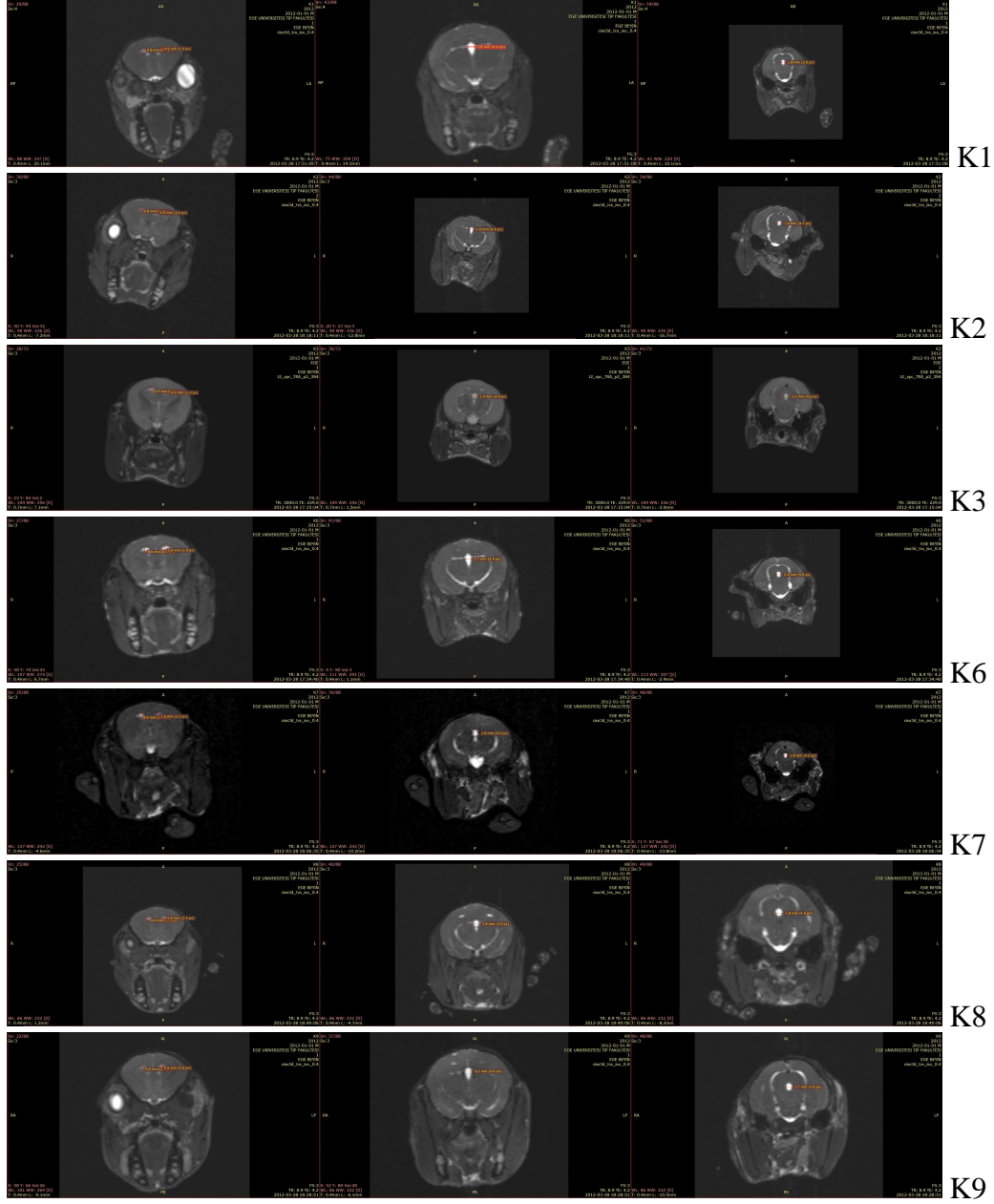
Şekil 7: koronel anatomik kesitte tavşan lateral ve 3. ventriküllerinin ölçülmesi

Vazospazm için baziler arterleri operasyon mikroskobu altında disseke edilmiş (şekil 8) ve elektronik ortamda proxima, vimo X20 ve X200 büyütmelerde USB stereomikroskop kullanılarak çapları ölçülmüştür.

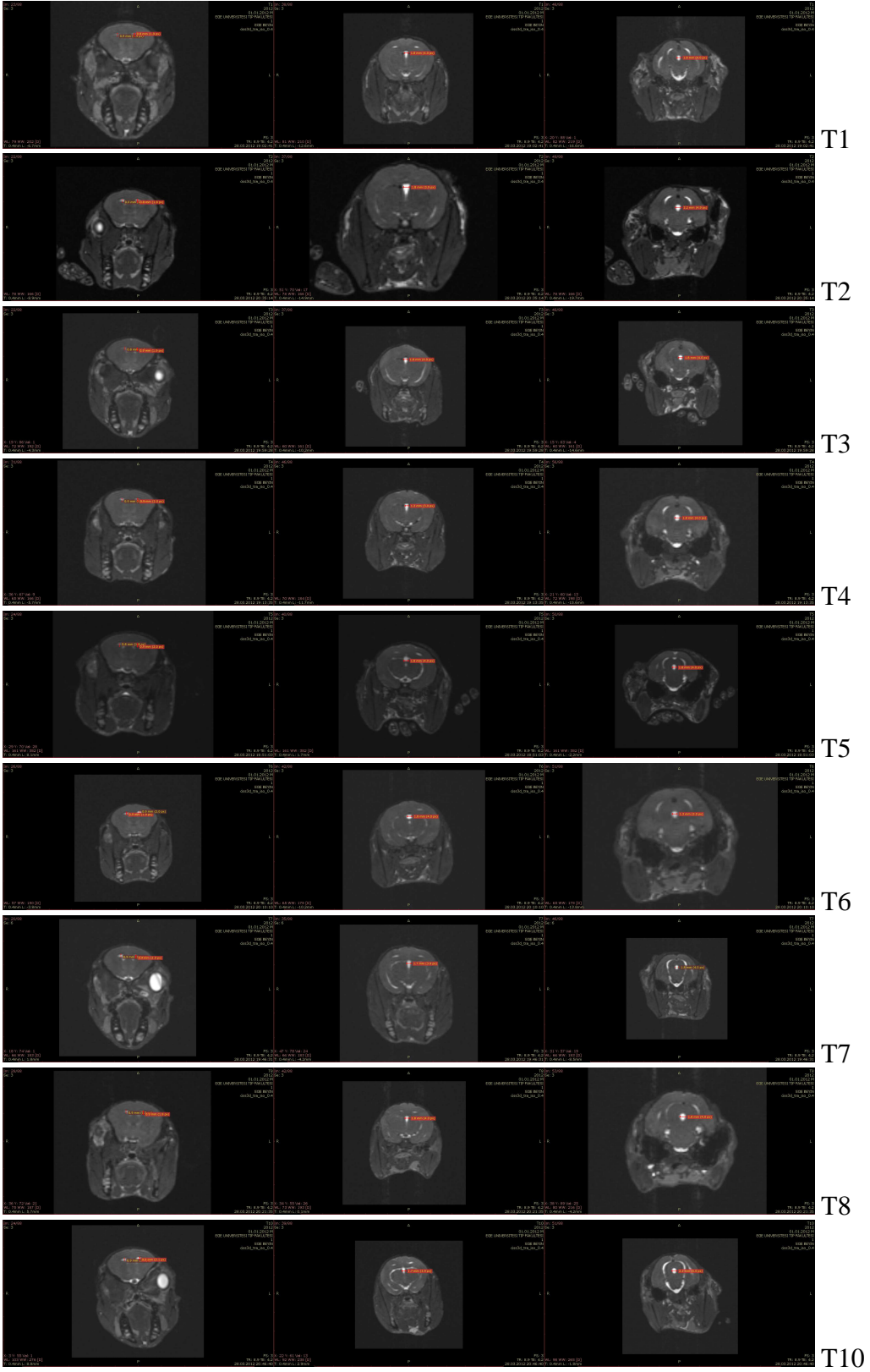


Şekil 8: mikroskop eşliğinde baziler arterlerin çıkartılması

Kontrol ve tirofiban grubu tavşanların MRG görüntüleri Radiant-DICOM imaging programı kullanılarak incelenmiş ve lateral, üçüncü ve dördüncü ventrikül boyutları milimetre olacak şekilde ölçülmüştür (şekil 9,10)

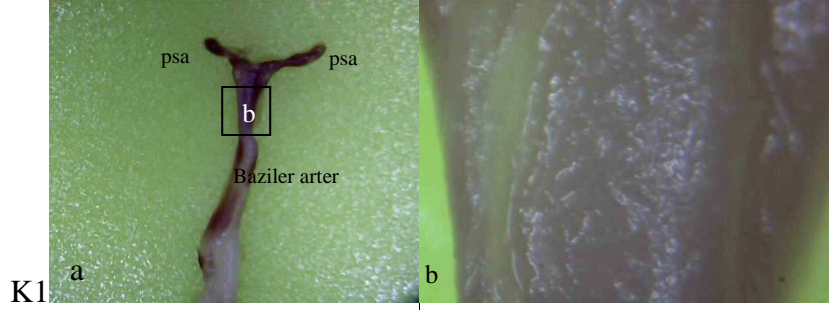


Şekil 9: Kontrol grubuna ait tavşanların koronel kesitte lateral, 3. ve 4. ventrikül boyutlarının ölçülmesi

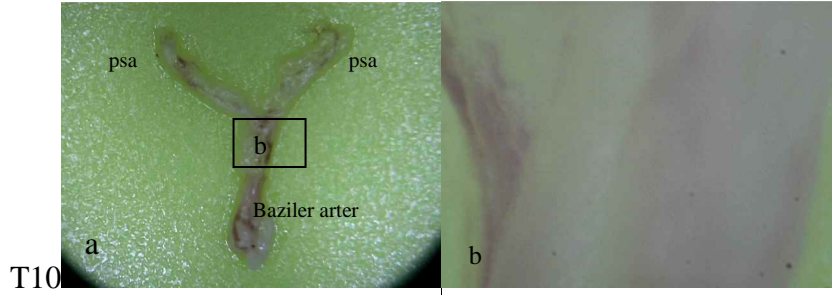


Şekil 10: Tirofiban grubunu ait tavşanların koronel MRG görüntülemelerinde lateral, 3. ve 4. ventrikül genişliklerinin ölçülmesi

Alınan baziler arter örnekleri stereomikroskop altında X20 ve X200 olmak üzere görüntülenmiş, bu görüntüler photoshop programı altında incelenerek baziler arter boyutları milimetre olarak ölçülmüştür.



Şekil 11: a. Kontrol grubuna (K1) ait baziler arterin stereomikroskop altında X20 büyütmede görünümü b. X200 büyütmede arterin görünümü, psa: posterior serebral arter



Şekil 12: a. Tirofiban grubuna (T10) ait baziler arterin stereomikroskop altında X20 büyütmede görünümü b. X200 büyütmede arterin görünümü, psa: posterior serebral arter

Araştırmada elde edilen verilerin analizleri SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 17.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Kontrol ve tirofiban grubuna ait ventriküler dilatasyon ve vazospazm için yapılan ölçümlerin karşılaştırılması için independent samples test kullanılmıştır. p değerinin 0.05'ten küçük olması durumunda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

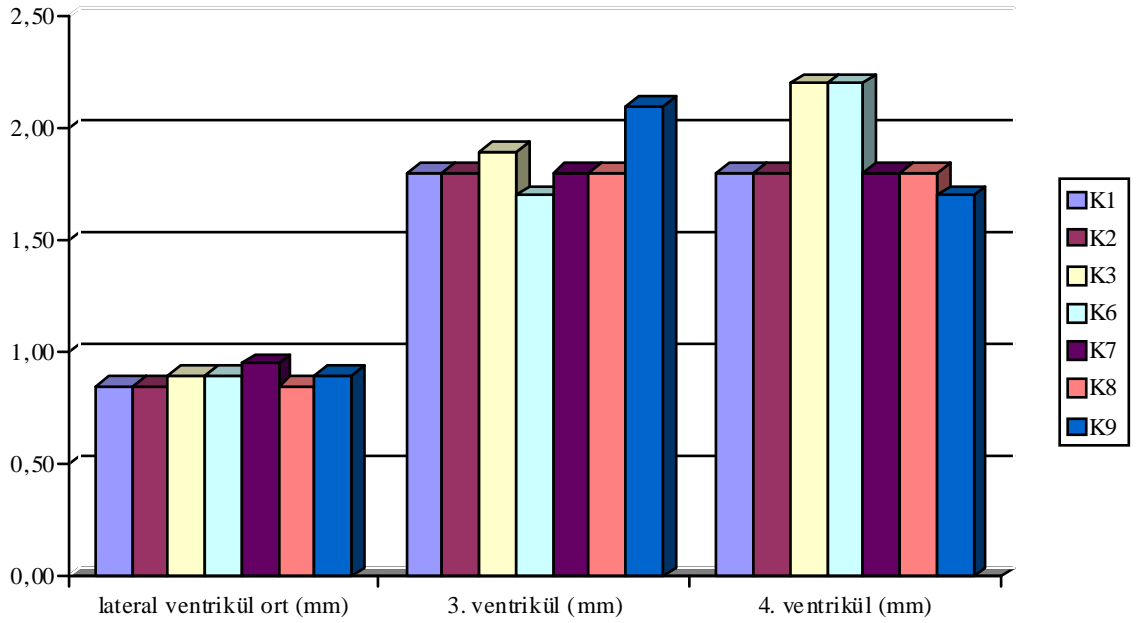
BULGULAR

Çalışmamız 10 gün sürmüş ve tavşanlar günlük olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda 7 adet, tirofiban grubunda 9 adet tavşan deney sonunda sakrifiye edilmiştir. Kontrol grubundaki 3 tavşan çalışmanın 6,7,8. günlerinde, tirofiban grubundaki 1 tavşan ise 7. günde exitus olmuştur.

Çalışmanın 9. gününde kontrol ve tirofiban grubundaki tavşanlara hidrosefali açısından değerlendirilmek üzere 3 tesla MRG çekimi yapılmıştır. Koronal kesit görüntülerin incelenmesi sonucunda kontrol grubundaki tavşanların lateral ventriküllerinin ortalama genişliğinin 0,89 mm, 3. ventrikül genişliğinin ortalama 1,84 mm, 4. ventrikül genişliğinin ortalama 1,9 mm olduğu saptanmıştır (tablo 7, grafik 1).

Tablo 7: Manyetik rezonans görüntüleme kontrol grubu tavşanların ventrikül genişlikleri

	SAĞ LATERAL VENTRİKÜL (MM)	SOL LATERAL VENTRİKÜL (MM)	LATERAL VENTRİKÜL ORTALAMA (MM)	3. VENTRİKÜL (MM)	4. VENTRİKÜL (MM)
K1	0,8 mm	0,9 mm	0,85 mm	1,8 mm	1,8 mm
K2	0,8 mm	0,9 mm	0,85 mm	1,8 mm	1,8 mm
K3	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	1,9 mm	2,2 mm
K6	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	1,7 mm	2,2 mm
K7	0,9 mm	1,0 mm	0,95 mm	1,8 mm	1,8 mm
K8	0,9 mm	0,8 mm	0,85 mm	1,8 mm	1,8 mm
K9	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	2,1 mm	1,7 mm
ORTALAMA	0,87 mm	0,9 mm	0,89 mm	1,84 mm	1,9 mm

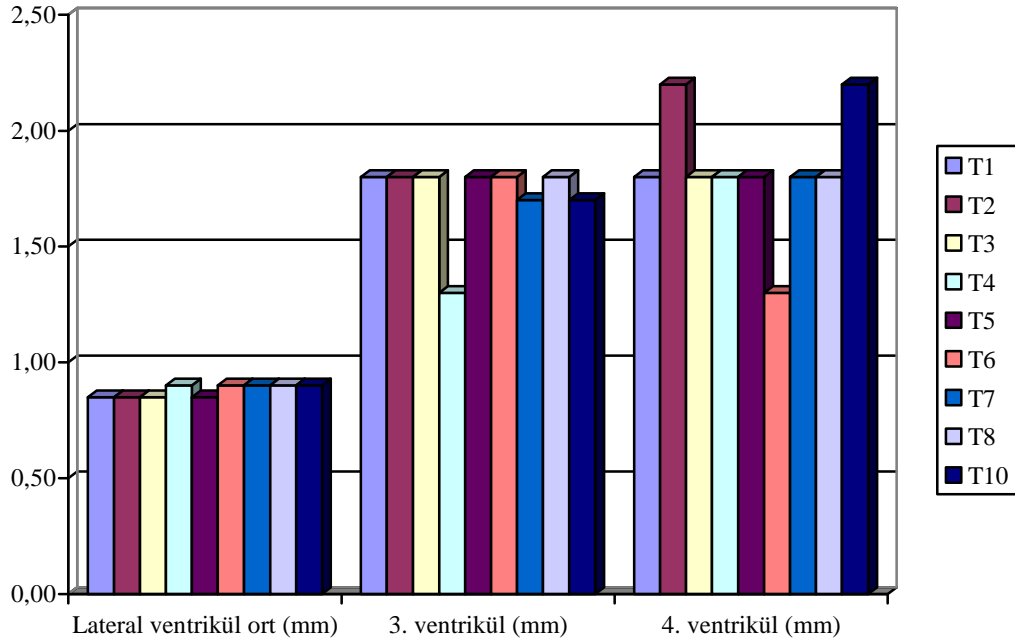


Grafik 1: Manyetik rezonans görüntüleme kontrol grubu tavşanların ventrikül genişliklerinin karşılaştırılması

Tirofiban grubunun MRG sonuçlarının yapılan analizlerinde lateral ventriküllerin ortalama 0,88 mm, 3. ventrikül genişliğinin ortalama 1,72 mm ve 4. ventrikül genişliğinin ortalama 1,83 mm olduğu saptanmıştır. (tablo 8, grafik 2)

Tablo 8: Manyetik rezonans görüntüleme tirofiban grubu tavşanların ventrikül genişlikleri

	SAĞ LATERAL VENTRİKÜL (MM)	SOL LATERAL VENTRİKÜL (MM)	LATERAL VENTRİKÜL ORTALAMA (MM)	3. VENTRİKÜL (MM)	4. VENTRİKÜL (MM)
T1	0,9 mm	0,8 mm	0,85 mm	1,8 mm	1,8 mm
T2	0,9 mm	0,8 mm	0,85 mm	1,8 mm	2,2 mm
T3	0,8 mm	0,9 mm	0,85 mm	1,8 mm	1,8 mm
T4	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	1,3 mm	1,8 mm
T5	0,8 mm	0,9 mm	0,85 mm	1,8 mm	1,8 mm
T6	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	1,8 mm	1,3 mm
T7	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	1,7 mm	1,8 mm
T8	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	1,8 mm	1,8 mm
T10	0,9 mm	0,9 mm	0,9 mm	1,7 mm	2,2 mm
ORTALAMA	0,88 mm	0,88 mm	0,88 mm	1,72 mm	1,83 mm

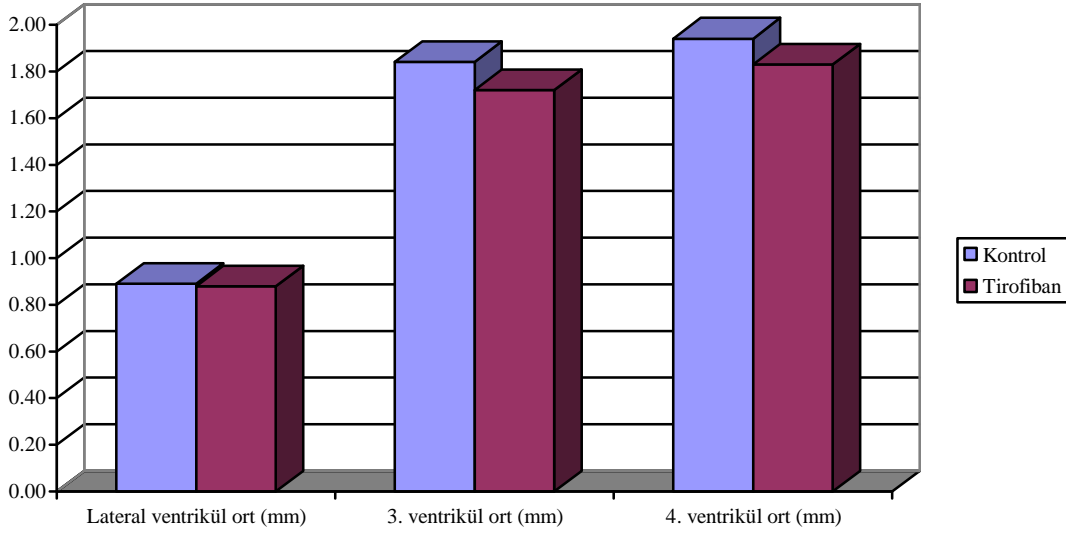


Grafik 2: Manyetik rezonans görüntülemelerde tirofiban grubu tavşanların ventrikül genişliklerinin karşılaştırılması

Bu çalışmada yapılan tüm istatistikler için independent samples test kullanılmıştır. MRG sonuçlarının analizinde kontrol grubunda lateral, 3. ve 4. ventrikül boyutlarının tirofiban grubuna göre bir miktar daha fazla olduğu saptanmış ancak istatistiksel olarak bu durum anlamlı bulunmamıştır (Tablo 9, grafik 3).

Tablo 9: Manyetik rezonans görüntülemelerde kontrol ve tirofiban gruplarının ventrikül boyutlarının karşılaştırılması

	LATERAL VENTRİKÜL ORTALAMA (MM)	3. VENTRİKÜL (MM)	4. VENTRİKÜL (MM)
KONTROL	0,89±0,04	1,84±0,13	1,9±0,21
TİROFİBAN	0,88±0,05	1,72±0,16	1,83±0,26
p değeri	0,628	0,132	0,593



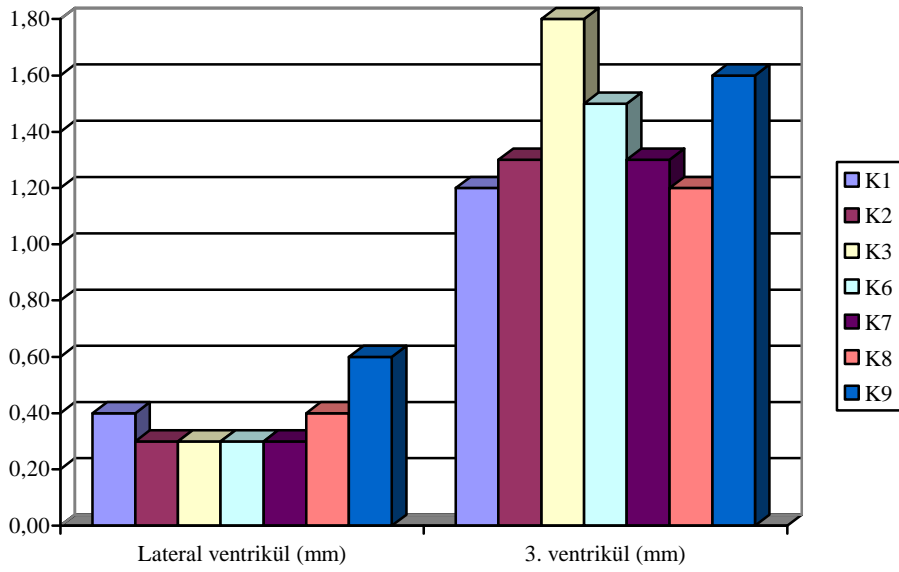
Grafik 3: Manyetik rezonans görüntülemelerde kontrol ve tirofiban gruplarının ventrikül boyutlarının karşılaştırılması

Tavşanlar sakrifiye edildikten sonra yapılan koronal anatomik incelemede, kontrol ve tirofiban grubu tavşanların lateral ve 3. ventrikül boyutları ölçülmüştür. Kesit almanın zorluğuna ve baziler arterin zedelenmesini önlemek amacıyla 4. ventrikül boyutları ölçülememiştir. Manyetik Rezonans Görüntülemelere göre oranla lateral ve 3. ventrikül boyutlarının anatomik kesitlerde daha küçük olmasının beyindeki serebrospinal sıvının azalmasına ve periventriküler ödem varlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Kontrol grubunda lateral ventrikül genişliği ortalama olarak 0,37 mm ve 3. ventrikül genişliği ortalama 1,41 mm olarak bulunmuştur.

Tablo 10: Kontrol grubundan alınan anatomik kesitte lateral ve 3. Ventrikül boyutlarının ölçüm sonuçları

	LATERAL VENTRİKÜL ORTALAMA (MM)	3. VENTRİKÜL (MM)
K1	0,4 mm	1,2 mm
K2	0,3 mm	1,3 mm
K3	0,3 mm	1,8 mm
K6	0,3 mm	1,5 mm
K7	0,3 mm	1,3 mm
K8	0,4 mm	1,2 mm
K9	0,6 mm	1,6 mm
ORTALAMA	0,37 mm	1,41 mm

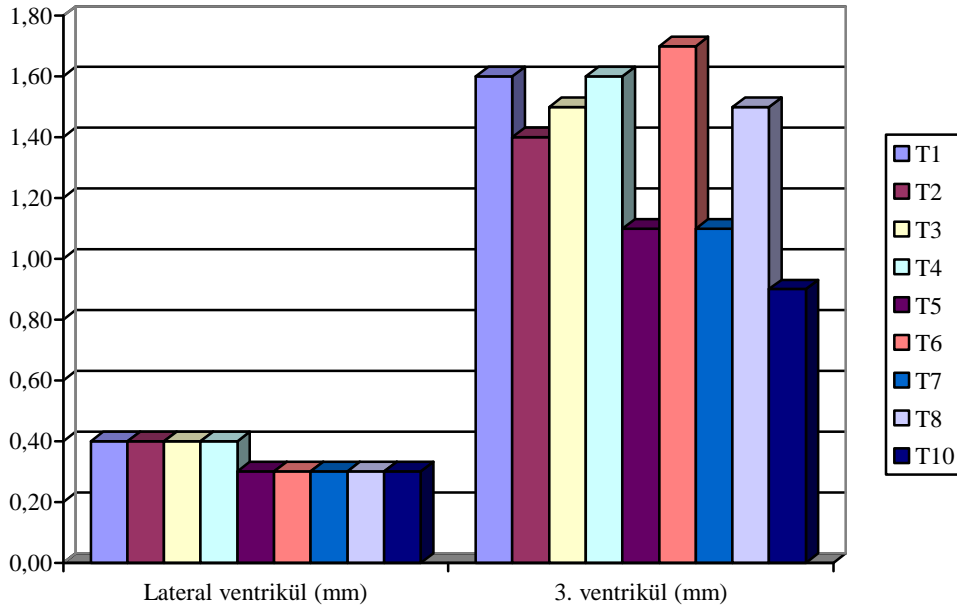


Grafik 4: Kontrol grubundan alınan anatomik kesitte lateral ve 3. Ventrikül boyutlarının ölçümleri

Tirofiban uygulanan gruptaki tavşanların lateral ventrikül genişliklerinin ortalaması 0,34 mm, 3. ventrikül genişliklerinin ortalaması ise 1,38 mm olarak bulunmuştur. (tablo 11, grafik 5)

Tablo 11: Tirofiban grubundan alınan anatomik kesitte lateral ve 3. Ventrikül boyutlarının ölçüm sonuçları

	LATERAL VENTRİKÜL ORTALAMA (MM)	3. VENTRİKÜL (MM)
T1	0,4 mm	1,6 mm
T2	0,4 mm	1,4 mm
T3	0,4 mm	1,5 mm
T4	0,4 mm	1,6 mm
T5	0,3 mm	1,1 mm
T6	0,3 mm	1,7 mm
T7	0,3 mm	1,1 mm
T8	0,3 mm	1,5 mm
T10	0,3 mm	0,9 mm
ORTALAMA	0,34 mm	1,38 mm

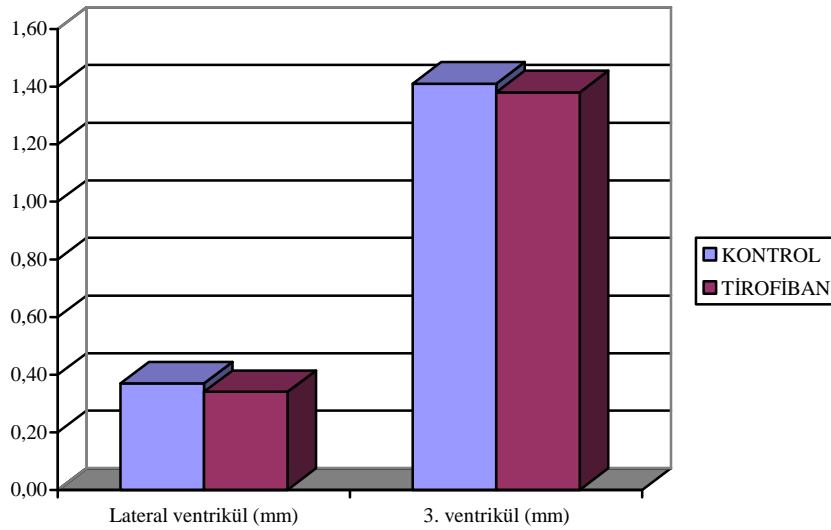


Grafik 5: Tirofiban grubundan alınan anatomik kesitte lateral ve 3. Ventrikül boyutlarının ölçüm sonuçları

Kontrol ve tirofiban gruplarından alınan anatomik kesitlerde yapılan lateral ve 3. ventrikül boyutlarının karşılaştırılmasında tirofiban grubunda hem lateral ventrikül hem de 3. ventrikül boyutlarının daha küçük olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan istatistiksel analiz sonucunda lateral ventrikül için p değeri 0,529 olduğu, 3. ventrikül için ise 0,782 olduğu saptanmış; istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tablo 12, grafik 6).

Tablo 12: Kontrol ve tirofiban gruplarından alınan anatomik kesitte lateral ve 3. Ventrikül boyutlarının ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

	LATERAL VENTRİKÜL ORTALAMA (MM)	3. VENTRİKÜL (MM)
KONTROL	0,37 mm	1,41 mm
TİROFİBAN	0,34 mm	1,38 mm
P DEĞERİ	0,529	0,782

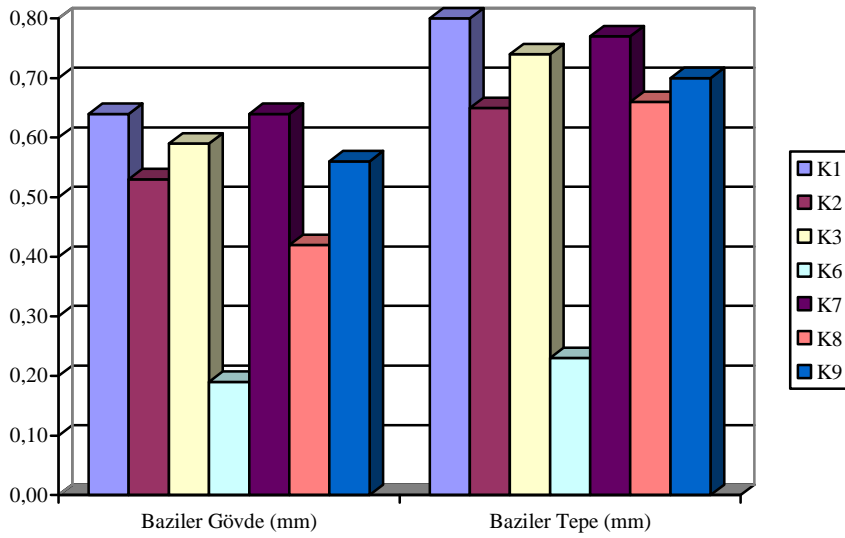


Grafik 6: kontrol ve tirofiban gruplarından alınan anatomik kesitte lateral ve 3. Ventrikül boyutlarının ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması

Tavşanların sakrifiye edilmesi sonrasında mikroskop eşliğinde kontrol ve tirofiban grubuna ait baziler arterler çıkartılmıştır. Proxima, vimo X20 ve X200 büyütmelerde USB stereomikroskop altında baziler arterlerin gövde ve tepesi olmak üzere çapları anatomik olarak ölçülmüştür.

Tablo 13: Anatomik olarak kontrol grubunun baziler tepe ve baziler gövde genişliklerinin ölçülmesi

	BAZİLER GÖVDE (MM)	BAZİLER TEPE (MM)
K1	0,64 mm	0,8 mm
K2	0,53 mm	0,65 mm
K3	0,59 mm	0,74 mm
K6	0,19 mm	0,23 mm
K7	0,64 mm	0,77 mm
K8	0,42 mm	0,66 mm
K9	0,56 mm	0,7 mm
ORTALAMA	0,51 mm	0,65 mm

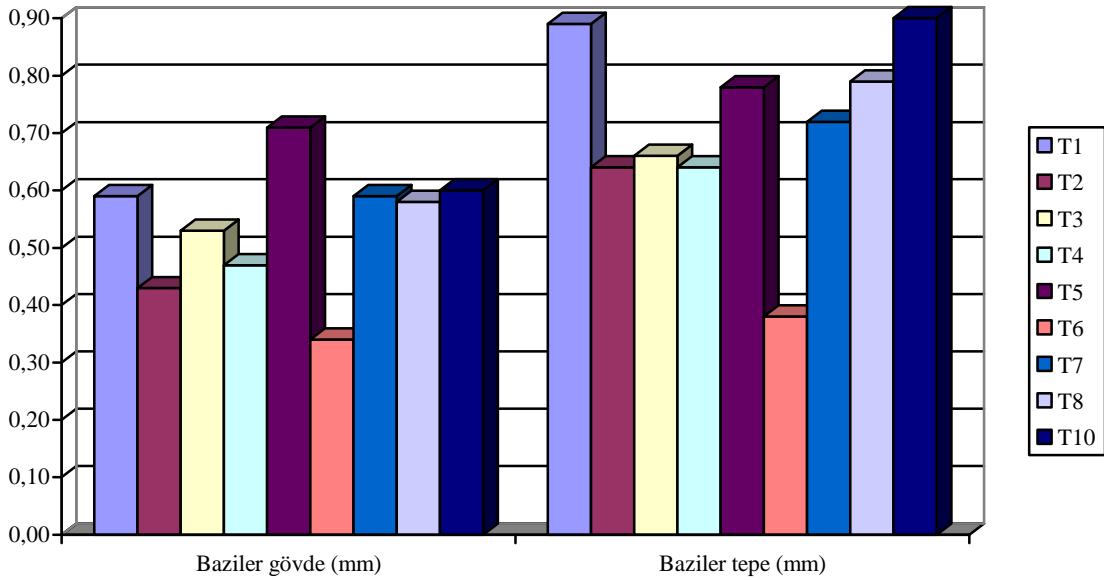


Grafik 7: anatomik olarak kontrol grubunun baziler tepe ve baziler gövde genişliklerinin ölçülmesi

Kontrol grubuna ait baziler tepe ölçümlerinin ortalaması 0,65 mm, baziler gövde ölçümlerinin ortalaması ise 0,51 mm olarak bulunmuştur (tablo 13, grafik 7).

Tablo 14: Anatmik olarak tirofiban grubunun baziler tepe ve baziler gövde genişliklerinin ölçülmesi

	BAZİLER GÖVDE (MM)	BAZİLER TEPE (MM)
T1	0,59 mm	0,89 mm
T2	0,43 mm	0,64 mm
T3	0,53 mm	0,66 mm
T4	0,47 mm	0,64 mm
T5	0,71 mm	0,78 mm
T6	0,34 mm	0,38 mm
T7	0,59 mm	0,72 mm
T8	0,58 mm	0,79 mm
T10	0,6 mm	0,9 mm
ORTALAMA	0,54 mm	0,71 mm

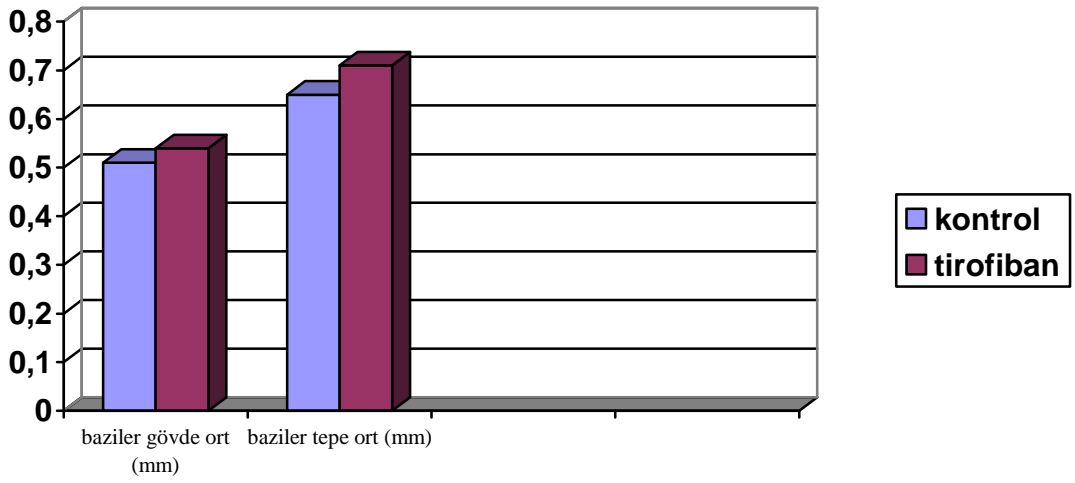


Grafik 8: anatomik olarak tirofiban grubunun baziler tepe ve baziler gövde genişliklerinin ölçülmesi

Tirofiban grubuna ait baziler tepe ölçümlerinin ortalaması 0,71 mm, baziler gövde ölçümlerinin ortalaması ise 0,54 mm olarak bulunmuştur (tablo 14, grafik 8).

Tablo 15: anatomik olarak kontrol ve tirofiban gruplarının baziler tepe ve baziler gövde genişliklerinin karşılaştırılması

	BAZİLER GÖVDE ORT	BAZİLER TEPE ORT
KONTROL	0,51 mm	0,65 mm
TİROFİBAN	0,54 mm	0,71 mm
P DEĞERİ	0,686	0,498



Grafik 9: anatomik olarak kontrol ve tirofiban gruplarının baziler tepe ve baziler gövde genişliklerinin karşılaştırılması

Kontrol ve tirofiban gruplarından alınan baziler arter örneklemede yapılan ölçümler sonucunda baziler arter gövde ve tepe boyutları tirofiban grubunda daha geniş bulunmuştur. Ancak istatistiksel analiz sonucunda anlamlı fark bulunamamıştır (tablo 15, grafik 9). Bu nedenle tirofibanın vazospazm varlığına etkisini kesin olarak söyleyememekteyiz.

TARTIŞMA

SAK sonrası gelişen komplikasyonların başında vazospazm ve ventriküler dilatasyon yer almaktadır. Her iki komplikasyonun gelişiminin de multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir, predispozan faktörlerin belirlenmesi bu komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir.

Harrigan ve ark., yaptıkları çalışmada subaraknoid kanama sonrası, kısa süreli antifibrinolitik bir ajan olan epsilon amino-caproik asit (EACA) kullanarak hidrosefali ve vazospazm gelişimini 356 hasta üzerinde araştırmışlardır. Semptomatik vazospazm oranı %11,5, şant bağımlı hidrosefali insidansı ise %42.3 olarak bulunmuştur. Bu oranların antifibrinolitik kullanımına sonucunda vazospazm ve hidrosefali önlenmesinde anlamlı bir fark yaratmadığı saptanmıştır (14).

Luther ve Schwartz makalelerinde intraventricüler kanama sonrası gelişen hidrosefalide endoskopik olarak pıhtıların ortadan kaldırılması ya da intraventricüler trombolizin etkili olacağını ancak yapılacak olan randomize prospektif çalışmaların bu konuyu aydınlayacağını belirtmişlerdir (29). Niewkamp ve ark. yaptıkları meta-analizde ventriküler drenaj ile birlikte fibrinolitik tedavi uygulamasının hastalarda prognozu olumlu yönde etkilediğini saptamışlardır (35).

Araştırmalar sonucunda magnezyum sülfatın nöroprotektif etkisi kanıtlanmıştır. Wong ve ark. yaptıkları randomize, çift kör çalışmada, subaraknoid kanama geçiren 60 hasta grubu seçilerek ya magnezyum sülfat ya da serum fizyolojik intravenöz olarak 14 gün süre ile uygulanmış; çalışmanın sonucunda magnezyum sülfat alan grupta vazospazm oranının daha düşük olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı saptanmıştır. Bu da çalışmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz olmasına bağlanmıştır. Ventriküler dilatasyon gelişimi incelendiğinde de magnezyum sülfat alan grup ile serum fizyolojik alan grupta istatistiksel olarak herhangi anlamlı fark bulunmamıştır (53).

Findlay ve ark, çok merkezli, randomize çalışmalarında, subaraknoid kanama sonrası intrasisternal olarak uygulanan rekombinant tissue plasminogen activator'ün (tPA) vazospazm üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuç olarak anjiyografik vazospazm görülme sıklığında kontrol grubuna göre azalma saptanırken semptomatik vazospazm sıklığında anlamlı fark

saptanmamıştır (44). Findlay ve ark. yine başka bir çalışmalarında intraventriküler olarak uygulanan rekombinant tPA'nın anevrizmal intraventriküler kanamanın temizlenmesinde, intrakraniyal basıncın azalmasında etkili olduğu saptanmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (10).

Schmid-Elsaesser ve ark yaptıkları randomize çalışmada subaraknoid kanama geçiren 104 olguya intravenöz olarak ya nimodipin ya da magnezyum sülfat uygulamışlar, sonuçta vazospazm gelişimini eşit oranda saptanmışlardır (42).

Bruening ve ark., yaptıkları retrospektif çalışmalarında endovasküler yolla tedavi edilen 16 subaraknoid kanamalı hastada embolizasyon sırasında oluşan trombüslerin yok edilmesinde intravenöz tirofiban kullanımını incelemişlerdir. Trombosit agregasyonunu önlemede kısmi de olsa güvenilir ve faydalı bulmuşlardır. Bu çalışma göstermektedir ki tirofibanın kullanılması subaraknoid aralıkta oluşan pıhtının çözülmesinde yararlıdır (4).

Subaraknoid aralıktaki kan pıhtısının varlığı serebral vazospazm ve ventriküler dilatasyon oluşumunda etkili olduğu bilinmektedir. Kai ve ark., 6 hastadan oluşan serilerinde; WFNS grade V SAK'lı hastalara total embolizasyon sonrası intratekal olarak ürokinaz infüzyonu uygulamışlardır. Semptomatik vazospazm sadece bir hastada izlenmiştir. Ventriküler dilatasyon hiçbir hastada saptanmamıştır. Bu çalışma erken dönemde uygulanan ürokinazın pıhtının çözülmesinde etkili olduğunu göstermektedir. (19)

İnmede pıhtının parçalanmasında tirofibanın etkinliği birçok araştırmada denenmiştir, Mangiafico ve ark., yaptıkları araştırmada küçük damarlarda glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinin fibrin ve trombosit agregasyonunu önleyerek damarlarda rekanalizasyonun geliştiğini belirtmişlerdir (31).

Subaraknoid kanama sonrası ventriküler dilatasyon gelişiminin multifaktöriyel nedenlere bağlı olduğu birçok araştırmacı tarafından belirtilmiştir. Kwon ve ark, 734 olguda subaraknoid kanama sonrası kronik hidrosefali gelişimi retrospektif olarak incelenmiş; ileri yaş, başvuru sırasında kötü Hunt ve Hess derecesi, intraventriküler kanama ve başvuru sırasında hidrosefali olması ventriküler dilatasyon gelişimi açısından anlamlı bulunmuştur. Olguların %8,9'unda hidrosefaliye bağlı olarak şant takılması gerçekleştirilmiştir (26).

Levy ve ark. ise subaraknoid kanama sonrası obstrüktif hidrosefali gelişimini retrospektif olarak inceledikleri araştırmalarında ileri yaş, intraventricüler kanama varlığı, SAK derecesinin ventriküler dilatasyon gelişmesinde etkili olduğunu belirtmişler, serilerinde %28 oranında obstrüktif hidrosefali saptamışlardır (28).

Muroi ve ark., subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm tedavisinde yeni denenmekte olan endothelin-1 antagonisti, intravenöz magnezyum sülfat, statinler, intratekal trombolitik ilaçların vazospazm tedavisinde henüz kesinlik kazanmadığını; sadece oral nimodipin uygulamasının kanıta dayalı olarak vazospazm görülme sıklığını azalttığı belirtmişlerdir (34).

Amin-Hanjani ve ark., yaptığı 652 olguluk meta analiz serisinde klinik ve istatistiksel olarak intrasisternal trombolizisin vazospazm üzerindeki yararlı etkilerini saptamışlardır ancak yeni randomize çalışmaların yapılması ile sonuçların daha kesin olacağını belirtmişlerdir (1).

Varelas ve ark, 10 olguluk fisher grade 4 SAK grubunda intraventricüler olarak tPA uygulayarak 10 olguluk kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak tPA uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastanede kalış süresinde kısalma, azalmış mortalite, taburculuk sırasında daha iyi koma skoru saptamışlardır. Ayrıca şanta bağımlı hidrosefali kontrol grubuna göre daha az görülmüştür. Bu sonuçların ventriküldeki kanamanın çözülmesi ve/veya vazospazm insidansını azaltmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (48).

Nyquist ve ark., yaptıkları araştırmada intraventricüler trombolitik ajan kullanımını sayesinde kan pıhtılarının boyutlarında azalma olduğu göstermişlerdir (36). Vereecken ve ark, 18 olguluk serilerinde intraventricüler kanamalı hastalara intraventricüler rekombinant doku plasminogen aktivatörü uygulanmış, sonuç olarak intraventricüler kanama boyutlarında azalma izlenmiştir (50). Staykov ve ark., retrospektif çalışmalarında intraventricüler fibrinolitik tedavinin doz bağımlı etkisini araştırmışlardır, düşük doz ve yüksek doz fibrinolitik tedavinin üçüncü ve dördüncü ventriküllerden pıhtının rezorbe olmasında benzer etkilerinin olduğu saptanmıştır (43).

Kwan ve ark., tavşanlarda subaraknoid kanama modeli oluşturarak endotelin-converting enzim inhibitörünü oral olarak uygulamışlar, baziler arter çaplarını ölçerek ilacın vazospazm gelişiminde azalmaya yol açtığını saptamışlardır (25). Yine aynı şekilde tavşanlarda yapılan subaraknoid modelinde oral yolla uygulanan sildenafil sitratın vazospazm üzerine olan etkisi Atalay ve ark. tarafından incelenmiş, BT ile baziler arter çapları ölçülmüştür. Sonuç olarak sildenafil sitratın vazodilatatör etkisi istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur (3).

Kocaman ve ark., yaptıkları çalışmalarında tavşan modelinde subaraknoid kanama oluşturmuşlar ve intraperitoneal tirofiban uygulaması ile hipokampal bölgede erken beyin hasarının varlığını histopatolojik olarak incelemişlerdir. Sonuçta, tirofibanın hipokampusun dört bölgesinden birinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde erken beyin hasarını önlediği gösterilmiştir. Bu etkinin de tirofibanın trombosit agregasyonunu önlemesiyle oluşabileceğini belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tirofiban grubundaki tavşanların kontrol grubuna göre daha fazla sayıda yaşaması, nörolojik durumlarının daha iyi olması erken beyin hasarının daha az olduğunun göstergesi olabilir (23).

Usui ve ark. SAK'lı olgularda yaptıkları retrospektif araştırmada, postoperatif dönemde uygulanan ürokinaz ve tPA tedavilerinin subaraknoid kanamanın çözünmesinde etkili olduğunu ve anjiyografik vazospazmın kontrol grubuna göre daha az oranda görüldüğünü belirtmişlerdir (47). Stolke ve ark, 20 olguluk anevrizmal subaraknoid kanamalı hastaya postoperatif rekombinant tPA uygulamışlar, olguların kontrol BT'lerinde pıhtıların daha hızlı rezorbe olduğunu saptamışlardır. Ayrıca vazospazm insidansı diğer serilere göre daha az bulunmuştur (44). Ramakrishna ve ark, intraventriküler tPA uygulaması sonrası anjioplasti ve ventriküler dilatasyon oranlarında azalma saptanmışlardır (40).

Hanggi ve ark., sıçanlarda oluşturdukları subaraknoid kanama modelinde vazospazmın önlenmesinde intrasisternal nimodipin kullanımının doza bağımlı etkisi araştırılmıştır. Düşük dozlarda intrasisternal nimodipin vazospazmın önlenmesinde daha anlamlı bulunmuştur (13).

Zhang ve ark, çalışmasında intratekal olarak uygulanan fibrinolitik tedavi sonrası subaraknoid pıhtıların eridiği, serebral vazospazmın azaldığı ve klinik bulguların iyileştiği ve hidrosefali insidansında azalma olduğu gösterilmiştir (54).

Salvetti ve ark, tavşanlarda subaraknoid kanama modeli oluşturarak vazospazm varlığının saptanması için baziler arter boyutlarının elle değil; kendi geliştirdikleri otomatize teknikle ölçülmesinin daha kesin sonuçlar verdiğini saptanmışlardır (41).

Çalışmamızda intrasisternal olarak uygulanan tirofiban sonrası hidrosefali ve vazospazm varlığı araştırılmıştır. Kontrol ve tirofiban uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, hidrosefali açısından tirofiban grubunda ventrikül boyutlarının daha küçük olduğu izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı şekilde vazospazm için ölçülen baziler arter boyutları tirofiban grubunda daha geniş saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada, kontrol grubu ile çalışma grubu arasındaki doğru yönde tespit edilen farkların hipotezleri desteklediği açıktır. Çalışılan boyutlar ve aranan farkın küçüklüğü göz önüne alındığında, bu çalışmanın sonuçları, daha geniş serilerde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar çıkması için cesaretlendiricidir.

SONUÇ

SAK sonrası yüksek oranda mortalite ve morbidite gelişmesi nedeniyle tanı, tedavi ve komplikasyonların önlenmesi günümüzde önemlidir. En önemli komplikasyonlar arasında vazospazm ve hidrosefali yer almaktadır. Bu güne kadar bu komplikasyonların önlenmesi için birçok tedavi şekli denenmiştir. Bu çalışmada intrasisternal tirofiban uygulayarak trombosit agregasyonu önlenmesi sayesinde bu komplikasyonların azalabileceği istatistiksel olarak anlamlı olmasa da gösterilmiştir. Bu konuda birçok araştırmanın yapılması gerekmektedir.

HİPOTEZLERİN SONUÇLARI

- 1. Subaraknoid kanamaya bağlı gelişen vazospazmın önlenmesinde intrasisternal olarak uygulanan tirofibanın etkilidir.** Kontrol ve tirofiban gruplarından alınan baziler arter örneklemede yapılan ölçümler sonucunda baziler arter gövde ve tepe boyutları tirofiban grubunda daha geniş bulunmuştur. Ancak istatistiksel analiz sonucunda baziler gövde için p değeri 0,686, baziler tepe için 0,498 olarak saptanmış, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu nedenle vazospazmı önleyici etkisi kesin olarak kanıtlanamamıştır.
- 2. Subaraknoid kanama sonrası gelişen ventriküler dilatasyonun önlenmesinde intrasisternal olarak uygulanan tirofibanın etkilidir.** Kontrol ve tirofiban gruplarından alınan anatomik kesitlerde ve MRG görüntülemelerinde lateral ve 3. ventrikül boyutlarının karşılaştırılmasında tirofiban grubunda hem lateral ventrikül hem de 3. ventrikül boyutlarının daha küçük olduğu gösterilmiştir. Ancak yapılan istatistiksel analiz sonucunda lateral ventrikül için p değeri 0,529 olduğu, 3. ventrikül için ise 0,782 olduğu saptanmış; istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker II FG. Does Intracisternal Thrombolysis Prevent Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage? A Meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004;54:326-335.
2. Aoyama K, Fushimi Y, Okada T, Miyasaki A, Taki H, Shibamoto K, Togashi K. Detection of Symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: initial findings from single time-point and serial measurements with arterial spin labelling. *Eur Radiol*. 2012
3. Atalay B, Caner H, Cekinmez M, Ozen O, Celasun B, Altinors N. Systemic Administration of Phosphodiesterase V Inhibitor, Sildenafil Citrate, For Attenuation of Cerebral Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006;59:1102-1108.
4. Bruening R, Mueller-Schunk S, Morhard D, Seelos KC, Brueckmann H, Schmid-Elsaesser R, Straube A, Mayer TE. Intraprocedural Thrombus Formation During Coil Placement in Ruptured Intracranial Aneurysms: Treatment with Systemic Application of the Glycoprotein IIb/IIIa Antagonist Tirofiban. *Am J Neuroradiol*. 2006;27:1326-1331.
5. Conejero CI, Chopard RP. Tridimensional architecture of the collagen element in the arachnoid granulations in humans. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61:561-565.
6. Çomoğlu S, Erdemoğlu AK. Subaraknoid kanama ve Vazospazm. *Van Tıp Dergisi*. 1998;5(2):111-113.
7. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors Related to Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52:763-769.
8. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin C, Calisaneller T, Ley KF, Kassel NF, Lee KS. Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: Putative Role of Inflammation. *Neurosurgery*. 2003;53:123-135.

9. Findlay JM, Jacka MJ. Cohort Study of Intraventricular Thrombolysis with Recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004;55:532-538.
10. Findlay JM., Kassell NF, Weir BKA, Haley EC, Kongable GMSN, Germanson T, Truskowski LMS, Alves WM, Holness RO, Knuckey NW, Yonas H, Steinberg GK, West M, Winn HR, Ferguson G. A Randomized Trial of Intraoperative, Intracisternal Tissue Plasminogen Activator for the Prevention of Vasospasm. *Neurosurgery*. 1995;37(1):168-178.
11. Grieve JP, Kitchen ND. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Moore AJ, Newell DW. *Neurosurgery Principles and Practice*. Springer. London. 2005;315-332.
12. Guresir E, Raabe A, Jaiimsin A, Dias S, Raab P, Seifert V, Vatter H. Histological Evidence of Delayed Ischemic Brain Tissue Damage in the Rat Double-Hemorrhage Model. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010;293:18-22.
13. Hanggi D, Eicker S, Beseoglu K, Rapp J, Perin J, Nawatny J, Turowski B, Sommer C, Steiger H. Dose-Related Efficacy of a Continuous Intracisternal Nimodipine Treatment on Cerebral Vasospasm in the Rat Double Subarachnoid Hemorrhage Model. *Neurosurgery*. 2009;64:1155-1161.
14. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelt AA, Fisher WS. Short-Term Antifibrinolytic Therapy Before Early Aneurysm Treatment in Subarachnoid Hemorrhage: Effects on Rehemorrhage, Cerebral Ischemia, and Hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2010;67:935-940.
15. Hartman GD, Egbertson MS, Halczenko W. Non-Peptide Fibrinogen Receptor Antagonists. *J Med Chem*. 1992;35:4640-4642.
16. <http://www.medicure.com/aggrastat/pi.pdf>,2012.
17. Ishikawa M, Kusaka G, Yamaguchi N, Sekizuka E, Nakadate H, Minamitani H, Shinoda S, Watanabe E. Platelet and Leukocyte Adhesion in the Microvasculature at the Cerebral Surface Immediately after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;64:546-554.

18. Joy MLG, Lebedev VP, Gati JS. Imaging of Current Density and Current Pathways in Rabbit Brain During Transcranial Electrostimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1999;46:1139-1149.
19. Kai Y, Ito K, Watanabe M, Morioka M, Yana S, Ohmori Y, Kawano T, Hamada J, Kuratsu J. Development of a Kit to Treat Subarachnoid Hemorrhage by Intrathecal Simple Urokinase Infusion (ITSUKI) Therapy: Preliminary Results in Patients with World Federation of Neurosurgical Surgery (WFNS) Grade V Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2011;75,3/4:485-490.
20. Kaye A. Subarachnoid Haemorrhage. *Essential Neurosurgery*. Third edition. Blackwell Publishing. Victoria. 2005;125-139.
21. Kim GH, Kellner CP, Hickman ZL, Zacharia BE, Starke RM, Hwang BY, Ducruet AF, Fernandez L, Mayer SA, Tracey KJ, Connolly ES. A Phase I Clinical Trial of Tiopronin, A Putative Neuroprotective Agent, in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010; 67:182-186.
22. Kocaeli H, Kofralı E. Anevrizmal Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonları. Kofralı E, Zielı M. *Temel Nöroşirurji. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları*. Ankara. 2010. Cilt 1: 803-814.
23. Kocaman Ü. Trombosit Agregasyonunun Tirofiban ile İnhibe Edilmesinin Subaraknoid Kanamadan Sonra Oluşan Erken Beyin Hasarı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi*. T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği. Tez Danışmanı: Prof. Dr. İsmail Oran. İzmir, 2010.
24. Komotar RJ, Zacharia BE, Valhora R, Sander Connolly JME, Advances in vasospasm treatment and prevention. *Journal of the Neurological Sciences* 2007;261:134–142.
25. Kwan AL, Lin CL, Chang CZ, Winardi D, Yen CP, Wu SC, Lee KS, Kassell NF, Howng SL, Savage P, Jeng AY. Oral administration of an inhibitor of endothelin-converting enzyme attenuates cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Clinical Science*. 2002;103:412S-417S.

26. Kwon J, Sung S, Song Y, Choi H, Huh J, Kim H. Predisposing Factors Related to Shunt-Dependent Chronic Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2008; 43:177-181.
27. Lee J, Sagher O, Keep R, Hua Y, Xi G. Comparison of Experimental Rat Models of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2009;65:331-343.
28. Levy EI, Scarrow AM, Firlik AD, Kanal E, Rubin G, Kirby L, Yonas H. Development of obstructive hydrocephalus with lumboperitoneal shunt following subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 1999;101:79-85.
29. Luther N, Schwartz TH. Reducing the incidence of hydrocephalus in intraventricular hemorrhage. *World Neurosurgery.* 2011;75(2):209-210.
30. Lytle RA, Diringer M, Dacey RG. Complications of Subarachnoid Hemorrhage: Cerebral Vasospasm. *Contemporary Neurosurgery.* 2004;26:1-7.
31. Mangiafico S, Cellerini M, Nencini P, Gensini G, Inzitari D. Intravenous Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor (Tirofiban) followed by Intra-Arterial Urokinase and Mechanical Thrombolysis in Stroke. *Am J Neuroradiol.* 2005;26:2595-2601.
32. McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. A Review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs.* 1998;56:1067-1080.
33. Momin E, Schwab KE, Chaichana KL, Miller-lotan R, Levy AP, Tamargo RJ. Controlled Delivery of Nitric Oxide Inhibits Leukocyte Migration and Prevents Vasospasm in Haptoglobin 2-1 Mice After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2009;65:937-945.
34. Muroi C, Seule M, Mishima K, Keller E. Novel Treatments for Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Current Opinion Crit Care.* 2012;18:119-126.
35. Nieuwkamp DJ, Gans K, Rinkel GJE, Algra A. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: a systematic review of the literature. *J Neurol.* 2000;247:117-121.

36. Nyquist P, Hanley D. The use of intraventricular thrombolytics in intraventricular hemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 261:84-88.
37. Özdemir M, Bozkurt M, KahiloğullarıG, Uğur HÇ, Egemen N. Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2011;64(1):52-55.
38. Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard N. Experimental Subarachnoid Hemorrhage: Cerebral Blood Flow and Brain Metabolism During the Acute Phase in Three Different Models in the Rat. *Neurosurgery*. 2004;54:426-437.
39. Prunell GF, Svendgaard N, Alkass K, Mathiesen T. Inflammation in the Brain After Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;56:1082-1092.
40. Ramakrishna R, Sekhar LN, Ramanathan D, Temkin N, Halam D, Ghodke BV, Kim LJ. Intraventricular Tissue Plasminogen Activator for the Prevention of Vasospasm and Hydrocephalus After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010;67:110-117.
41. Salvetti DJ, Sinha TK, Wilson KJ, Shay SD, Spratt DE, Mericle RA. An Automated Algorithm to Improve the Precision of Basilar Artery Diameter Measurements Before and After Subarachnoid Hemorrhage-Induced Vasospasm in an Animal Model. *Neurosurgery*. 2010;66:137-143.
42. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, Prueckner S, Briegel J, Steiger H. Intravenous Magnesium Versus Nimodipine in the Treatment of Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Study. *Neurosurgery*. 2006;58:1054-1065.
43. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Huttner H, Doerfler A, Schwab S, Bardutzky J. Dose effect of intraventricular fibrinolysis in ventricular hemorrhage. *Stroke*. 2011;42:2061-2064.
44. Stolke D, Seifert V. Single Intracisternal Bolus of Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Preliminary

- Assessment of Efficacy and Safety in an Open Clinical Study. *Neurosurgery*. 1992;30(6):877-881.
45. Takahashi M, Macdonald RL. Subarachnoid Hemorrhage. *Contemporary Neurosurgery*. 2006;28:1-8.
 46. Upton ML, Weller RO. The Morphology of cerebrospinal fluid drainage pathways in human arachnoid granulations. *J Neurosurg*. 1985;63:867-875.
 47. Usui M, Saito N, Hoya K, Todo T. Vasospasm Prevention with Postoperative Intrathecal Thrombolytic Therapy: A Retrospective Comparison of Urokinase, Tissue Plasminogen Activator, and Cisternal Drainage Alone. *Neurosurgery*. 1994;34(2):235-245.
 48. Varelas PN, Rickert KL, Cusick J, Haccin-Bey L, Sinson G, Torbey M, Spanaki M, Gennarelli TA. Intraventricular hemorrhage after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pilot study of treatment with intraventricular tissue plasminogen activator. *Neurosurgery*. 2005;56:205-213.
 49. Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, Dettmann E, Zimmermann M, Raabe A, Preibisch C, Zanella FE, Seifert V. Time Course in the Development of Cerebral Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage: Clinical and Neuroradiological Assessment of the Rat Double Hemorrhage Model. *Neurosurgery*. 2006;58:1190-1197.
 50. Vereecken KK, Havenberg TV, Beuckelaar WD, Parizel PM, Jorens PG. Treatment of intraventricular hemorrhage with intraventricular administration of recombinant tissue plasminogen activator a clinical study of 18 cases. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2006;108:451-455.
 51. Weir B, Macdonald RL. Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: An Overview. Wilkins RH, Rengachary SS. *Neurosurgery*. McGraw-Hill. New York. 1996; Volume II:2191-2213.
 52. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol*. 2001;6:135-146.

53. Wong GKC, Chan MTV, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous Magnesium Sulfate After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Randomized Pilot Study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2006;18:142-148.
54. Zhang YP, Shields LB, Yao TL, Dashti SR, Shields CB. Intrathecal treatment of Cerebral Vasospasm. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;Epub ahead of print.