

## DENEYSEL SEREBRAL VAZOSPAZMDA H<sub>1</sub> RESEPTÖR BLOKÖRÜ, PAPAVERİN VE NIMODİPİN'İN BİYOKİMYASAL VE HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Aydın PEKİNCE, Kayhan KUZEYLİ, Ertuğrul ÇAKIR, Haydar USUL, Gökalp KARAARSLAN, Süleyman BAYKAL, Abdulkadir REİS, Orhan DEĞER

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı, Trabzon

### ÖZET

Serebral vazospazm; subaraknoid kanama (SAK) sonucu gelişen önemli bir tablodur. Patogenezi hakkında bir çok görüş olmakla birlikte sıklıkla intrakranial anevrizma rüptürünü takiben; subaraknoid mesafeye geçen kandan açığa çıkan çeşitli vazoaaktif maddelerin arteriel kas tabakasında oluşturduğu etki sonucu ortaya çıktığı görüşü kabul görmektedir (7,27,28).

Bu çalışmada sıçanların sisterna magnalarına 0,1 cc otolog taze kan verilerek, baziller arterde vazospazm gelişmesi sağlanmış takiben; klinikte sık kullanılan kalsiyum kanal blokörleri ve papaverin ile H<sub>1</sub> reseptör blokörü (Fenilamin maleat) infüzyonu yapılarak, bunların vazospastik baziller arter morfolojisi ile vazospazmda rol aldığı düşünülen kompleman ve immunglobulin düzeyleri üzerindeki etkileri, biyokimyasal ve histolojik olarak araştırılmıştır.

Bu çalışmanın sonucunda, vazospazm oluşumunda inflamasyonun potent mediatörlerinden biri olan histaminin önemli rol oynadığı, histaminin bloke edilerek vazospazmın ortaya çıkışının veya mevcut vazospazmın tedavi edileceği düşünüldü. Bunun başka çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Fenilamin maleat, subaraknoid kanama, vazospazm

### BIOCHYMICAL AND HYSTOPATHOLOGICAL EFFECTS of H<sub>1</sub> RECEPTOR BLOCKER, PAPAVERINE and NIMODIPIN in EXPERIMENTAL CEREBRAL VASOSPASM

Cerebral vasospasm is a serious condition occuring after subaracnoid hemorrhage (SAH). Although a lot of hypothesis exist about its pathogenesis it's thought that vasospasm occurs after aneurysmal subaracnoid hemorrhage by the effects of the vasoactive substances on arterial muscular wall (7,27,28).

In this study vasospasm was produced by injecting 0,1 cc autolog fresh blood in to the cysterna magna of the rats. The effects of nimodipine, papaverin and phenylamin maleat on vasospastic basiller artery morphology were examined histopathologically, and the effects of these drugs on complement and immunglobulin levels were examined biochemically.

In conclusion: it was found that hystamine plays an important role in the pathogenesis of vasospasm and by blocking hystamine, the occurence of vasospasm can be prevented. Both further investigations are mandatory.

**Key Words:** Phenylamin maleat, subarachnoid hemorrhage, vasospasm

### GİRİŞ

Intrakranial arterial spazm; kanın subaraknoid mesafeye geçişiyle ortaya çıkan, klinik olarak da semptomatik seyir gösteren bir fenomendir.

İlk kez 1951 yılında Ecker ve Riemens Cheneider tarafından anjiyografik olarak gösterilmiştir (8,29). En sık; intrakranial anevrizmanın rüptürüne bağlı SAK'larda karşımıza çıkar. Şayet rüptüre anevrizmaya komşu arterlerde ortaya çıkarsa fokal, daha geniş arteriel segmental tutulum gösterirse diffüz vazospazm olarak tanımlanır.

Vazospazmın patogenezi ile ilgili hipotezler şöyle sıralanabilir:

1-Beyin-omurilik sıvısında toplanan vazoaaktif maddelere bağlı düz kas hücre kontraksiyonu, denervasyon hipersensivitesi veya prostasiklin-

tromboksan A<sub>2</sub> dengesizliği (8,17,20,30). 2- Vazodilatatör aktivite bozukluğu (8,12). 3- Proliferatif vaskülopati (24,30). 4- İmmünreaktif gelişim (12,13,22,23). 5- İnflamatuar gelişim (12,24,30). 6- Endotelial hasar (8,12,20).

Vazospazmın tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların başında son yıllarda kalsiyum kanal blokerleri önemli yer tutmuştur. Bunlar kalsiyumun hücreye girişini engelleyerek, vazodilatasyon yapmakta beyni, serebral kollaterallerden daha çok yararlanacak hale getirmektedir. Bunların vazospazmlı hastalarda anjiyografik olarak da vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (2,9).

Papaverin, izokinolin türevi bir alkaloiddir. Düz kas hücreleri üzerindeki etkisinin hücrelerde fosfodiesteraz enzimini inhibe etmesiyle ilişkili

olduğu sanılmaktadır. SAK'da intrasisternal ve parenteral kullanımıyla vazospazmda etkili olduğu gösterilmiştir.

Fenilamin Maleat; H<sub>1</sub> reseptör blokörü olup, antihistaminik özellik taşır. Böylece histaminin hipotalamo-hipofizer aksı etkileyip, vazopressin düzeyini artırarak serebral vazokonstrüksiyona yol açan, etkisini inhibe ederek vazospazmda etkili olabileceği düşünülerek bu çalışma planlanmıştır (14).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu deneysel çalışmada, her iki cinsten 150-250 g ağırlığında 24 adet Wistar-albino cinsi sıçanlar kullanıldı.

Denekler; kontrol, nimodipin, papaverin ve fenilamin maleat olarak 4 gruba ayrıldı.

GRUP I: (SAK kontrol: 6 adet sıçan) Sıçanların sisterna magnalarına femoral arterden alınan 0,1 cc otolog taze kan enjekte edilerek 3 gün 1 cc/kg i.v. serum fizyolojik infüzyonu uygulandı.

GRUP II: (Kalsiyum kanal blokörü grubu: 6 adet sıçan) Sıçanların sisterna magnalarına femoral arterden alınan 0,1 cc otolog taze kan verilerek 3 gün süreyle 2 mg/kg i.v. nimodipin ( Nimotop®-Bayer) infüzyonu yapıldı.

GRUP III: (Papaverin grubu:6 adet sıçan) Sıçanların sisterna magnalarına femoral arterden alınan 0,1 cc otolog taze kan verilerek 3 gün süreyle 2 mg/kg i.v. papaverin HCl (Papaverin HCl-Galen ilaçları) infüzyonu yapıldı.

GRUP IV: (H<sub>1</sub> reseptör blokörü grubu: 6 adet sıçan) Sıçanların sisterna magnalarına femoral arterden alınan 0,1 cc otolog taze kan verilip, 3 gün 30 mg/kg i.v. fenilamin maleat infüzyonu yapıldı (Avil®-Türk Hoechst).

Tüm gruplardaki denekler 3 gün IgG, IgM, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> değerleri için kan alınıp sakrifiye edildikten sonra, baziler arterin mikroskopik inceleme için tamponlu formol solüsyonunda tespitte alındılar.

Sıçanlara 50 mg/kg Ketamin HCl intraperitoneal yolla verilip derin anestezi sağlanarak cerrahi işleme başlandı. Sıçanlar operasyon tahtasına sırt üstü pozisyonda yatırılarak bacak ve kuyruklarından tespit edildiler. Sağ femoral venleri kateterize edildi, daha sonra yüz üstü pozisyonda başları hafifçe öne doğru fleksiyona getirilerek tespit edildiler. Oksipitoservikal bölgede 3x3 cm'lik alan traş edilip Povidonyot ile temizlendikten sonra orta hatta 2 cm'lik vertikal cilt, ciltaltı

insizyonu yapıldı. Atlanto-oksipital membran mikrodiseksiyonla ortaya koyulduktan sonra sisterna magnaları insülin iğnesiyle ponksiyone edilerek 0,1 cc BOS alınıp femoral arterden alınan 0,1 cc otolog taze kan sisterna magnaya enjekte edildi. Bunu takiben operasyon tahtası kanın bazal sisternalara daha iyi yayılabilmesi için 30 derece başaşağı pozisyona getirilerek 30 dakika süreyle bu pozisyonda tutuldu ve daha sonra gruplara sırasıyla 3 gün; serum fizyolojik, fenilamin maleat, nimodipin ve papaverin infüzyon pompasıyla (Braun Perfusor Secura FT®.Germany) 3 saatte infüzyonu yapıldı.

Tüm gruplardaki ratların 3.gün kanları alındı daha sonra genel anesteziyi takiben sakrifiye edilerek beyinleri travmatize edilmeden çıkarıldı. Örnekler %10'luk formol solüsyonu içersine konuldu.

### Kompleman ve İmmunglobulin Ölçümleri

İmmüno-biyokimyasal ölçümleri K.T.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. IgG, IgM, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> tayinleri nephelometrik metodun kullanıldığı Behring Nephelometer-100 Analyzer® (Behringwerke AG.Germany) cihazı ve bu cihazın kendi orijinal kitleri ile gerçekleştirildi.

### Kompleman ve İmmunglobulin Ölçümlerinin İstatistiksel Hesaplaması

Gruplar Kruskal Wallis varians analizi kullanılarak karşılaştırıldıktan sonra Post-hoc test olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p≤0,05 anlamlı olarak kabul edildi.

### Histopatolojik İnceleme

Histopatolojik incelemeler K.T.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Dokuların fiksasyonu için 3 haftalık süre yeterli bulundu. Tespit sonrası örneklerden baziller arteri transvers geçecek kesitler alındı. Bu örnekler rutin alkol, ksilol ve parafin takipler sonucu parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan 5-6 µ kalınlığında seri kesitler alındı. Hematoksilin-Eozin (HE) ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda çeşitli büyütmelemlerde incelendi.

Histopatolojik değerlendirmede; endotel tabakasındaki düzensizlik, lamina elastika internada (LEİ) kıvrımlanma, kalınlaşma, ödem ve devamlılığında bozulma, mediada kalınlaşma ve kıvrımlanma, miyointimal hücrelerde proliferasyon, kıvrımlanma ve intimanın lümenine doğru büyümesi dikkate alınarak değerlendirildi.

## BULGULAR

### İmmüno-biyokimyasal bulgular

Kontrol, H<sub>1</sub>- reseptör blokörü, papaverin ve nimodipin gruplarının kompleman ve immünglobulin ortalama değerleri Tablo-I, Tablo-II ve Tablo-III'de özetlenmiştir.

Tablo-I'de H<sub>1</sub>-reseptörü verilen grupta kontrol grubuna oranla C<sub>3</sub>, IgG, IgM düzeyleri istatistiki olarak anlamlı düşük çıkarken, C<sub>4</sub> düzeyindeki değişiklik istatistiki olarak anlamlı değildi.

Tablo-II'de görüldüğü gibi nimodipin verilen grupta kontrol grubuna oranla C<sub>3</sub>, IgM düzeyleri istatistiki olarak anlamlı derecede düşük çıkarken IgG ve C<sub>4</sub> düzeyindeki değişiklik anlamlı değildi.

Tablo-III'de papaverin verilen grupta kontrol grubunun C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, IgG, IgM düzeyleri arasındaki fark görülmekte olup, istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo I: Kontrol ve H1-reseptör blokörü gruplarının kompleman ve immünglobulin değerlerinin Ort±SH değerleri (Res:reseptör)

(mgr/dl)	KONTROL	H <sub>1</sub> RES.BLOKÖRÜ	P-DEĞERİ
C <sub>3</sub>	57,83±2,51	43,71±3,5	0,0264
C <sub>4</sub>	7,0±0,0	5,86±0,55	0,0813
IgG	642,67±45,22	516,43±16,48	0,0321
IgM	38,33±45,22	29,57±2,86	0,0375

Tablo II: Kontrol ve nimodipin gruplarının kompleman ve immünglobulin değerlerinin Ort±SH değerleri

(mgr/dl)	KONTROL	NIMODİPİN	P-DEĞERİ
C <sub>3</sub>	57,83±2,51	44,33±4,07	0,006
C <sub>4</sub>	7,0±0,0	6,67±0,21	0,107
IgG	642,67±45,22	475,83±2,87	0,0542
IgM	38,33±45,22	26,17±0,79	0,0049

Tablo III: Kontrol ve papaverin gruplarının kompleman ve immünglobulin değerlerinin Ort±SH değerleri

(mgr/dl)	KONTROL	PAPAVERİN	P-DEĞERİ
C <sub>3</sub>	57,83±2,51	56,17±4,87	0,936
C <sub>4</sub>	7,0±0,0	7,00±0,00	1
IgG	642,67±45,22	603,7±50,8	0,336
IgM	38,33±45,22	40,5±1,38	0,687

Tablo IV: Işık mikroskopunda kontrol ve tedavi gruplarında izlenen histopatolojik bulgular

	SAK KONTROL (1.GRUP)	NIMODİPİN (2.GRUP)	PAPAVERİN (3.GRUP)	H1 RSP.BLK (4.GRUP)
Endotelde düzensizlik	±	±	±	-
LEI'de kalınlaşma Kıvrılma ve ödem	+	±	+	-
LEI'nin devamlılığında bozulma	+	-	+	-
Mediada kıvrılma ve kalınlaşma	+	+	+	±
Myointimal hücrelerde proliferasyon ve göç	+	±	+	±
Intimanın lümene doğru büyümesi	-	-	-	-

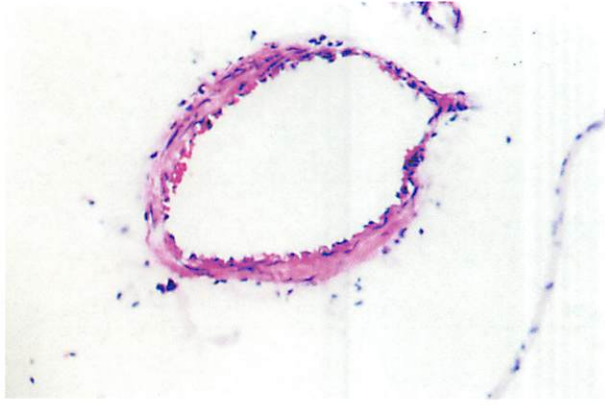
### Histopatolojik bulgular

Baziller arterlerin ışık mikroskobu incelemesinde tespit edilen histopatolojik değişiklikler Tablo-IV'te gruplara göre özetlenmiştir.

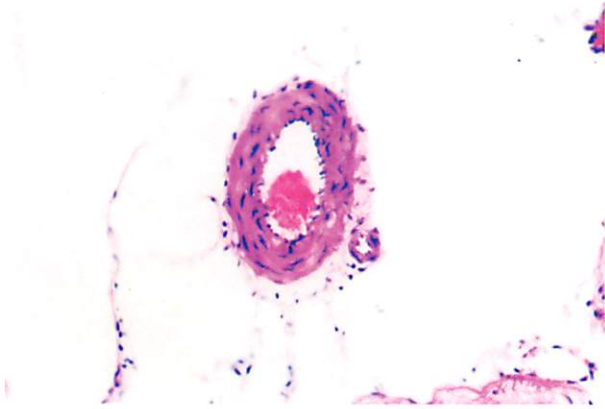
Baziller arterin ışık mikroskopunda yapılan histopatolojik değerlendirilmesinde; SAK kontrol grubunda (grup I): Arterin intima tabakasının lümene doğru büyümesi hariç, vasospasma ait tüm kriterlerin mevcudiyeti izlendi (Resim 1).

II.grubu oluşturan, nimodipin ile tedavi edilen deneklerin endotel tabakasında kısmi düzensizlik ve intima tabakasında lümene doğru büyüme hariç, vasospasma ait bulgular izlendi (Resim 2 ).

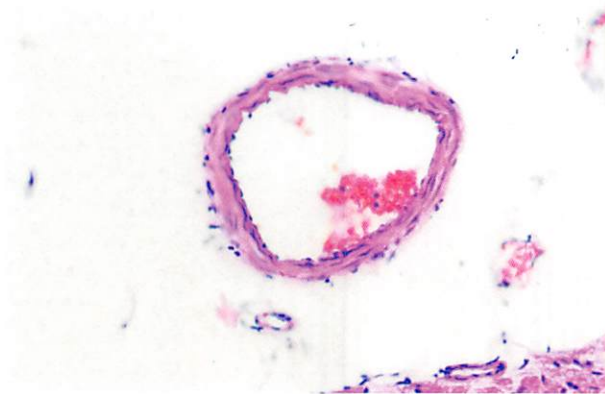
III. grup papaverin uygulanan deneklerden oluştu. Bu grupta lamina elastika internadaki görünümde normale yakın değerler olup, media tabakasında kalınlaşma ve kıvrılma ile myointimal hücrelerde kısmi proliferasyon ve göçün olduğu izlendi (Resim 3).



Resim 1: Kontrol Grubundaki baziller arterin ışık mikroskopik incelemesinde lamina elastika internada (LEİ) kalınlaşma, devamlılığında bozulma (kalın ok) ile media tabakasında kalınlaşma ve kıvrımlanma (ince ok) görüldü. x200.

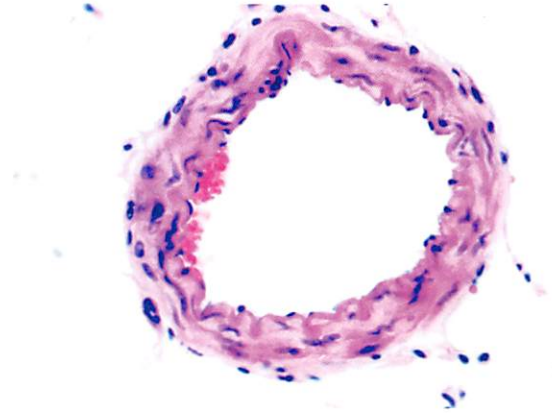


Resim 2: Nimodipin grubunun baziller arterinin ışık mikroskopik incelemesinde minimal endotel düzensizlik, lamina elastika internada hafif kalınlaşma ve ödem (kalın ok), media tabakasında kalınlaşma ve kıvrımlanma (ince ok) izlendi. x400



Resim 3: Papaverin grubunun baziller arterinin ışık mikroskopik incelemesinde LEİ'de kalınlaşma, devamlılığında bozulma (kalın ok), media tabakasında kalınlaşma ve kıvrımlanma izlendi (ince ok) x400

IV. grup H1 reseptör blokörü ile tedavi edilen gruptu. Bu gruptaki deneklerin, endotelinde ve lamina elastika internada vazospazma ait histopatolojik bulgu izlenmedi. Yanlızca media tabakasında kısmi kalınlaşma ile myointimal hücrelerde yine kısmi proliferasyon ve göç izlendi. İntima sağlamdı (Resim 4).



Resim 4: H<sub>1</sub> reseptör grubunun baziller arterinin ışık mikroskopik incelemesinde media tabakasında hafif derecede kalınlaşma ve kıvrımlanma dışında patoloji izlenmedi (ok). Bu görüntü literatürdeki normal baziller arter yapısına yakındı. x400

## TARTIŞMA

Deneyssel vazospazm modellerinde otolog kanın intrasisternal enjeksiyonu sonrası subaraknoid mesafe içinde ortaya çıkan kan yıkım ürünlerinin vazospazma neden olduğu bilinmektedir. Bu tür oluşturulan vazospazmda; erken fazın 10. dakikada geç fazın 2. günde başladığı ve 5-7 gün devam ettiği bildirilmiştir (1,18,22,25).

Subaraknoid kanama sonrası serebral arterlerde meydana gelen değişiklikler intima tabakasındaki endotel hücrelerde şişme, yuvarlaklaşma, vakuolizasyon, endoplazmik retikulumda artış, subendotelial bölgede düzensizlik ve proliferasyon gösteren düz kas hücreleri internal elastiki laminada bükülmeler ve bütünlüğünde bozulma, media tabakasındaki düz kas hücrelerinde miyonekroz, vakuolizasyon ve fibrozistir (3,4,6,11,16,19,26).

Bu çalışmada deneyssel oluşturulan vazospazmda histolojik incelemelerinde aynı bulgular görülmüş, bu bulgular tablo IV'te özetlenmiştir.

Subaraknoid kanamalı hastalarda kompleman C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Her iki kompleman düzeyindeki bu artışın komplemanın klasik yoldan aktive olmasına bağlanmıştır (1,13,21,22,23). Bu artış deneyssel

olarak ratlarda oluşturulan vazospazm olgularında da gösterilmiştir (5). Ayrıca vazospazmlı olgularda serebral damarlardaki IgG ve C<sub>3</sub>'ün biriktiği de bilinmektedir.

Klasik yoldan komplemanın aktivasyonu immünglobulin molekülünün Fc parçasının C<sub>1</sub> komponentini bağlaması ile başlar ve bir dizi reaksiyonlar sonucu mast hücrelerinden, bazofillerden ve trombositlerden enflamasyonun potent mediatörü olan histaminin salgılanmasına yol açar (10,15). Histamin deneklere intravasküler olarak verildiğinde, hipotalamo-hipofizer aksı etkileyerek vazopressin düzeyini artırarak, serebral dolaşımlarda vazokonstriksiyona yol açmaktadır (14). Böylece komplemanın aktivasyonu, dolaşımdaki immün kompleksler ve vazospazm arasındaki bu ilişkinin anevrizmal kaynaklı vazospazmın patogeneğinde immünolojik reaksiyonların rolü olduğunu düşündürmüştür (13,21,22,23).

Bu çalışmada deneyisel vazospazm oluşturulan deneklerde; kompleman, immünglobulin ve bu aktivasyon sonucu ortaya çıktığı bilinen histaminin bloke edilerek vazospazm tedavisinde kullanılan kalsiyum kanal blokerleri ve papaverin ile sonuçlarının mukayesesi amaçlanmıştır. Kontrol H<sub>1</sub> reseptör blokörü, papaverin ve kalsiyum kanal blokörü verilen grupların kompleman ve immunoglobulin ortalama değerleri Tablo-I, II ve III'de görülmektedir.

H<sub>1</sub> reseptör blokörü verilen grupta kontrol grubuna oranla C<sub>3</sub>, IgG ve IgM düzeyleri istatistiki olarak anlamlı biçimde düşük izlenmekteyken; C<sub>4</sub> düzeyindeki değişikliğin anlamlı olmadığı görüldü (p>0,05). Kalsiyum kanal blokörü verilen grupta; IgM ve C<sub>3</sub> değerleri kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük bulunurken (p>0,05), IgG ve C<sub>4</sub> düzeyindeki değişiklik anlamlı bulunamadı (p>0,05). Papaverin verilen grupta; IgM, IgG, C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri ile kontrol grubu değerleri arasındaki fark anlamlı değildi (p>0,05).

Grupların değerler üzerindeki mukayesesi grafik I, II, III ve IV'de görülmektedir.

Vazospazm oluşan baziller arterin histopatolojik incelemesinde; endotelde düzensizlik, lamina elastika internada kalınlaşma, devamlılığında bozulma, media tabakasında kalınlaşma, miyointimal hücrelerde proliferasyon izlenmiştir (Tablo-IV, Resim-I).

Vazospazmlı kontrol grubunda plazma IgG, IGM, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> düzeyleri de anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

H<sub>1</sub> reseptör blokörü ile tedavi edilen grupta, vazospazmın çözüldüğü; kalsiyum kanal blokörü verilen grupta, spazmın önemli derecede devam ettiği; ve papaverin verilen grupta ise, spazmın çözümediği izlenmiştir (Tablo-IV, Resim-II, III, IV).

Sonuç olarak; subaraknoid kanama sonucu gelişen vazospazmın tedavi edilebileceğini, ancak deneyisel anevrizma oluşturulmasıyla çalışmanın desteklenmesinin kliniğe daha yakın bir anlam katacağı düşüncesindeyiz.

## KAYNAKLAR

- 1-Brawely BW, Standenses DE. JR; Kelly WA: The biphasic response of cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 28: 1-8, 1968.
- 2-Clover BR, Yabuno N: Arterial-wall changes in early human vasospasm. Neurosurgery 16: 171-176,1981.
- 3-Duff TA, Louie J, Feilbach JA et al: Erythrocytes are assential for development of cerebral vasculopathy resulting from subarachnoid hemorrhage in cats. Stroke 19: 68- 72, 1988.
- 4-Eldevik OP, Kristiansen K, Tarvik A: Subarachnoid hemorrhage and cerebrovascular spasm. J Neurosurg 55: 869-876, 1981.
- 5-Eray Söylev, Kayhan Kuzevli, Aydın Pekince, Ahmet Çubukçu, Süleyman Baykal: Deneyisel vazospazm'da; kompleman ve immünglobulin düzeylerinin değerlendirilmesi. Türk Nöroşirurji Derneği 12. Bilimsel kongresi. 15-19-Mayıs 1998.
- 6- Espinosa F, Weir B, Shintika T: A randomized placebo-controlled double blind trial nimodipine after subarachnoid hemorrhage in monkeys. Part 2: Patologic findings. Neurosurg 60: 1176-1185, 1984.
- 7-Gökalp H.Z, Erangun U: Spontan subaraknoid kanama ve intrakranial anevrizmalar.Gökalp H.Z, Erangun U: Nöroşirurji Ders kitabı. Ankara, Mars Matbaası, 1988, s:7-19.
- 8-Greenberg MS (Çeviren Dr. Mustafa Bozbuğa) Nöroşirurji el kitabı 1. baskı. Nobel Tıp Kitap evleri, İstanbul, 1996, s: 718-725.
- 9- Grotenhuis JA, Bettag W, Fiebach BJ, Dabir K: Intracarotid slow bolus injection of nimodipine during angiography for treatment of cerebral vasospasm. J Neurosurg 61: 231-240, 1984.
- 10- Gülmezoglu E, Ergüven S: İmmunoloji. 1. Baskı. Hacettepe Tıp Kitabevi, Ankara, 1994, s: 76-86.
- 11- Hongo K, Kassell NF , Nakazomi T: Subarachnoid hemorrhage inhibition of endothelium derived relaxing factor in rabbit basilar artery. J Neurosurg 69: 247-253, 1988.
- 12- Kassell NF, Sasaki T, Calohan ART: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 16: 562-572,1985. 13-Kasuya H, Shimuzu T:Activated complements C3a and C4a in Cerebrospinal fluid and plasma following subarachnoid hemorrhage.J Neurosurg 71:741-746,1989
- 14- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 6. Baskı. Feryol Matbaası. Ankara, 1992, s: 1166-1168.
- 15- Kılınçturgay K: immunolojiye giriş. 3. Baskı. Güneş ve Nobel Kitabevleri, Bursa, 1994, s: 95-180.
- 16-Lobato RD, Marin J, Salaices M: Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on the adrenergic innervation of cerebral arteries. Neurosurg 53:477-479, 1980.

- 17- Maeda Y, Tani E, Mijimoto T: Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 55: 779-785, 1981
- 18- Marzatico F, Gaetani P, Silvani V: Experimental isobaric subarachnoid hemorrhage: regional mitochondrial function during the acute and late phase. *Surg Neurol* 34: 294-300, 1990.
- 19- Nagata K, Sasaki T, Ivama J: Failure of FK-506, a new immunosuppressant to prevent cerebral vasospasm in a canine two-hemorrhage model. *J Neurosurg* 79: 710-715, 1993.
- 20- Okwuasaba FK, Weir BKA, Cook DA et al: Effect of various intracranial fluids on smooth muscle. *Neurosurgery* 9:402-406, 1981
- 21- Ostergaard JR, Kristensen BO, Svehag SE, Teisner B: immune complexes and complement activation following rupture of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 66: 891-897,1987.
- 22- Ostergaard JR, Kristensen B, Svehag SE: immune complex and complement activation following rupture of intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg* 68: 891- 897,1987.
- 23- Peterson JW, Kwun BD: immunological reaction against the human subarachnoid erythrocyte. *J Neurosurg* 71: pp: 718-726,1989.
- 24- Peterson JW, Kwun BD, Hackett ID: The role inflammation in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurgery* 72: 767-774,1990. '-
- 25- Solomo RA, Antures LJ, Chen RYZ, et al: Decrease in cerebral blood, flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: A new animal model. *Stroke* 16: 58-64, 1985.
- 26-TanabeY, Sakata K, Yamata H: Cerebral vasospasm and ultrastructural changes in cerebral arterial wall. *J Neurosurg* 49: 229-238, 1978.
- 27- Varsos VG, Llscazk M: Delayed Cerebral Vazospasm is not reversible by aminophylline, nifedipine, or papaverine in a "two hemorrhage" Canine model. *J Neurosurg* 58: 11-17, 1983.
- 28-Wilkins RH: Cerebral vazospazm. In Wilkins R.H, Rengachary S.S (eds): *Neurosurgery Update II*. McGraw-Hill, 1991, pp. 78-94.
- 29- Wilkins RH, Rengachary SS: *Neurosurgery*. McGraw Hill, inc., New York, 1986, pp. 1355-1397.
- 30- Wilkins RH, Rengachary SS: *Neurosurgery*. McGraw Hill, inc., New York, 1996, pp. 2245-2254.