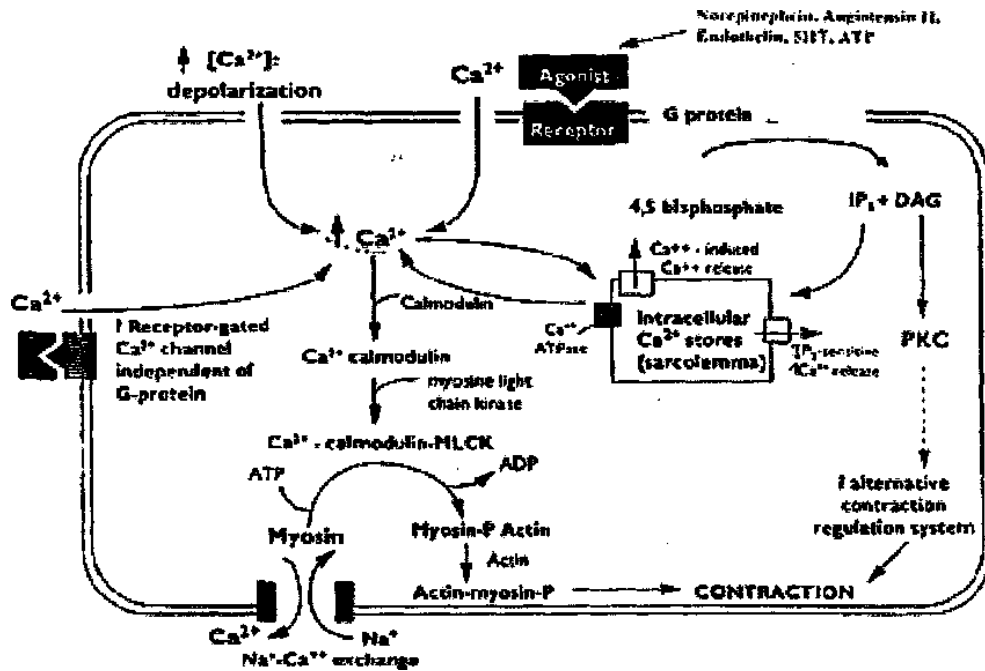


GENEL BİLGİLER

Serebral arterler; anatomik olarak vücudun diğer bölgelerindeki arterlere göre belirgin farklılıklar gösterirler. Serebral arterlerde eksternal elastik lamina yoktur ve internal elastik lamina incedir. Tunika mediadaki düz kas hücreleri ekstrakraniyal arterlere göre daha azdır. Serebral arterler sulkus ve fissürlerden beyin parankimine girmeden önce kolleteral bir ağ oluşturur, sadece küçük arterioller beyin parankimine penetre olur. İntrakraniyal arterlerin musküler tabakasındaki yetersizlik, uzamış vazospazmın spesifik olarak serebral arterlerde görülmesinin nedeni olarak gösterilmektedir (22).

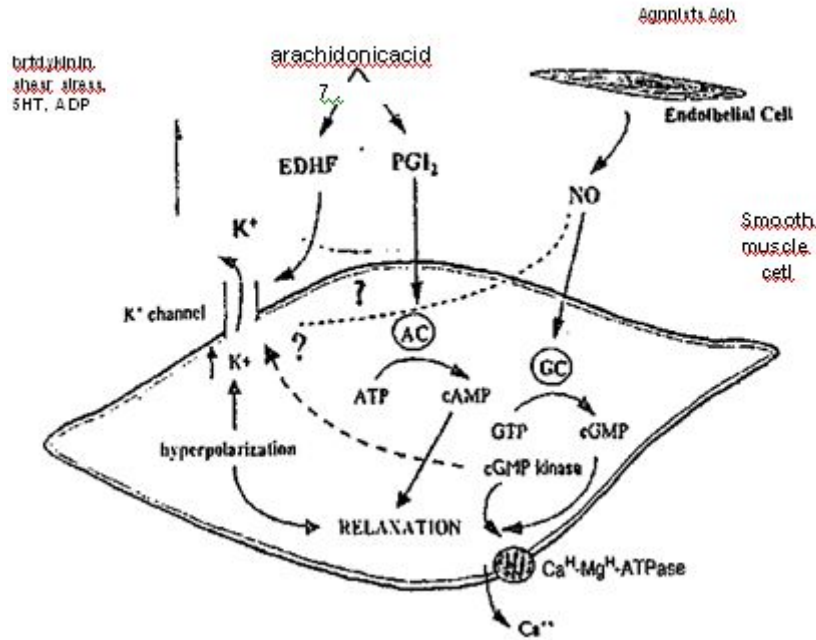


Şekil 2.1: Düz kas kontraksiyonu mekanizması. PLC phospholipase C; DAĞ diacyl glycerol; PKC protein kinase C; MLCK myosin light chain kinase; ADP adenosine diphosphate; ATP adenosine triphosphate

Damar düz kas hücrelerinin kasılmasını sağlayan hücre içi kalsiyum aktivitesidir. Hücre içindeki Ca, hem aktin filament üzerinden direkt olarak düz kas kasılması oluşturmakta, hem de indirekt olarak calmodulin'e bağlanarak oluşturduğu Ca-calmodulin kompleksiyle, ATP bağımlı aktin-myozin etkileşimini sağlamakta ve

bu da kontraksiyon ile sonuçlanmaktadır. (Kalsiyum, intrasellüler reseptör protein kalmoduline bağlanır. Kalmodulin bağımlı myosin light chain kinase (MLCK)'ı aktive ederek myosin fosforlanır ve aktin ile etkileşime girerek kontraksiyona neden olur) (Şekil 2.1)(96)

Damar düz kas gevşemesi ise; K^+ kanallarının aktivasyonuna bağlı hiperpolarizasyonla ve c GMP, c AMP aktivitelerinin artmasıyla olur. β -adrenerjik stimülasyon ve PGI_2 , cAMP'yi yükselterek, NO c GMP'yi yükselterek vazodilatasyona neden olur. (Şekil 2.2)(96)



Şekil 2.2: Düz kas gevşemesi mekanizması. EDHF endothelium-derived

hyperpolarizing factor; AC adenylate cyclase; GC guanylate cyclase; ATP adenosine triphosphate; cGMP cyclic guanosine monophosphate

2.1.Subaraknoid Kanama

SAK'ın gerçek görülme oranlarını bildirmek oldukça güçtür. Bunun nedeni hastaların ağır klinik tabloları nedeni ile tıbbi bakıma alınmadan kaybedilmeleri ve yanlış teşhistir. SAK; tüm inmelerin %10'unu ve serebrovasküler ölümlerin %25'ini

oluşturur. SAK görülme sıklığı yılda 100 000'de 10–16 arasında değişmektedir ve en sık görülme yaşı 60'lı yaşlar olarak bildirilmiştir (23).

SAK'nın en sık nedeni travmadır (24,25). Spontan SAK'ın en sık nedeni sakküler anevrizmalarken, olguların yaklaşık %13-22'sinin nedeni bilinmemektedir (26-27). Bunun dışında hipertansiyon ve ateroskleroz, vasküler malformasyonlar, intrakranial tümörler, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıklar, kanama bozuklukları, sistemik hastalıklar, antikoagulan tedavi komplikasyonu ve bilinmeyen nedenler SAK etiolojisinden sorumlu tutulmuştur.

SAK genellikle akut başlangıçlı olup diğer inme yapan hastalıklardan farklı olarak ağır aktiviteler veya eforlardan sonra (örneğin; eksersiz, cinsel ilişki, şiddetli kabızlık) ortaya çıkar. SAK'lı hastanın en sık şikayeti ani ve şiddetli baş ağrısı olup %80'inde mevcuttur (28). SAK'ın ikinci sık görülen bulgusu kusmadır. Bunun dışında boyun ve sırt ağrısı, baş dönmesi, diplopi, fotofobi ve yorgunluk da diğer sık görülen belirtilerdendir. SAK'a eşlik eden bulgular ise ense sertliği, Kerning's ve Brudzinski's delilleri, hafif ateş yükselmesi, hipertansiyon, bulanık görme, görme alan defekti, subhiyaloid kanama, okulomotor sinir felci, hemiparezi, konfüzyon, ajitasyon ve komadır.

2.1.1. Travma dışı SAK nedenleri:

Kranium İçi

- 1.1. Anevrizma %50-55
- 1.2. Hipertansif arteriosklerotik vasküler hastalık %15-16
- 1.3. Vasküler malformasyonlar %6-7
- 1.4. Kan diskrazileri
 - 1.2.1. Hemofili
 - 1.2.2. Trombositopeni
 - 1.2.3. Lökemi
 - 1.2.4. Valdenström mikroglobülinemisi
 - 1.2.5. Eritropoetik sistemik bozuklukları
 - 1.2.6. Aplastik anemi
 - 1.2.7. Herediter sferositoz
 - 1.2.8. Sikle cell anemi

- 1.2.9. Polisitemi
- 1.2.10. Hipo fibrinojenemi
- 1.2.11. Hiper fibrinojenemi
- 1.5. İnfeksiyon Hastalıklar
 - 1.2.1. Bruselloz
 - 1.2.2. Tifo
 - 1.2.3. İnflüenza
 - 1.2.4. Leptospiroz
 - 1.2.5. Subakut bakteriyel endokarditis
 - 1.2.6. Toksoplazmozis
 - 1.2.7. TBC
 - 1.2.8. Herpes Zoster
 - 1.2.9. Sitomegalik inklüzyon hastalığı
 - 1.2.10. Antrax (şarbon)
- 1.6. Endojen Exojen Toksinler (Kapiller duvarında permeabilite bozukluğu)
 - 1.6.1 Sempatetikomimetikler
 - 1.6.2 MAO inhibitörleri
 - 1.6.3 Alkol
 - 1.6.4 Anti koagulan kullanımı
 - 1.6.5 Arsenik
 - 1.6.6 Kurşun
 - 1.6.7 Kinin
 - 1.6.8 Hiperbilürinemi
 - 1.6.9 Hipernatremi
 - 1.6.10 CO
 - 1.6.11 Karbon Disülfit
 - 1.6.12 Benzen
 - 1.6.13 Morfin
 - 1.6.14 Nikotin
 - 1.6.15 Paraproteinemi
 - 1.6.15.1 Amiloidoz
 - 1.6.16 Pentametientetrazol

1.6.17 Üremi

1.6.18 Otoimmün Hastalıklar

1.6.18.1SLE

1.7. Allerjik reaksiyonlar

1.8. Beyin Tümörleri

1.8.1.1. Glioblastom

1.8.1.2. Metastatik karsinom

1.8.1.3. Pitüiter tümörler

1.8.1.4. Melanomlar

1.8.1.5. Menenjiom

1.8.1.6. Ependimom

1.8.1.7. Koroid pleksus papilloması

1.9. Moya moya hastalığı

1.10Kortikal Venöz Tramboz (Doğum sonrası en sık masif Subaraknoid kanama nedeni)

1.11Dural AVM

Kranium Dışı (Medulla Spinalis)

2.1 Medulla spinalis ve meninkslerin vasküler malformasyonları

2.2 Medulla spinalis tümörleri

2.2.1Ependimoma

2.3 Poliarteritis Nodosa

2.4 Spinal arterin rüptüt

2.5 Antikoagülan Tedavi

2.2.Vazospazm

SAK sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Anevrizma kanamasından sonra gelişen en istenmeyen komplikasyon tekrar kanama iken, erken cerrahinin yaygın olarak uygulanır olması sayesinde bu sorunun önemi azalmış ve vazospazm, subaraknoid kanamanın mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonu haline gelmiştir (29).

Serebral vazospazm; bifazik bir süreçtir (30,31,32,33,34,35,36). Erken vazospazm ilk üç günde görülür ve kanın ani olarak çevre dokulara baskısıyla oluşan mekanik

spazmdir. Geç vazospazm ise 3-5 gün sonra başlar, 6-8 günlerde pik yapar, 5-14. günlerde maksimum olur ve genellikle 2-4 haftada düzelir (30,34,35,36,37,38,39,40).

Literatürde farklılıklar olmasına rağmen, SAK sonrası vazospazm görülme sıklığı, %20-70 arasındadır. Olguların %70 kadarında vazospazm anjiografik olarak görülür. Olguların %32-36'sında geç iskemik defisit (klinik vazospazm) geliştiği belirtilmiştir (41).

Serebral vazospazm klinik olarak SAK sonrası dördüncü günde başlar, yedi-sekizinci günler arasında en yüksek düzeyine çıkar ve şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzelir. Görülen klinik tablo majör ve minör bulgular olmak üzere ikiye ayrılır. Bilincin kötüleşmesi, motor defisit ya da afazi gibi hemisferik belirti ve bulguların (majör) ortaya çıkması doğrudan vazospazm gelişimini düşündürür. Baş ağrısında artma, subfebril ateş, gibi bulguların (minör) varlığında ise serebral vazospazmdan kuşkulanılmalı ve hasta yakından izlenilmelidir (42).

Yıllardır yapılan deneysel çalışmalar ve edinilen klinik deneyimler subaraknoid alandaki kan miktarı ve vazospazm gelişmesi arasındaki doğru orantıyı açıkça ortaya koymuştur.

SAK geçirmiş hastada vazospazm gelişmesini önleyici tedbirleri almak, özellikle vazospazm açısından en riskli günlerde hastayı çok yakın izlemek ve en ufak bir kuşkuda tedaviye müdahale etmek, vazospazma bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmanın birinci şartıdır. Özellikle hipertansiyon saptanan hastalarda tansiyonun düşürülmesi kontrollü olarak yapılmalı ve tansiyondaki düşmenin serebral perfüzyon basıncında da düşmeye neden olabileceği sürekli akılda tutulmalıdır.

Serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu semptomatik vazospazmın saptanmasında yapılacak başlıca incelemeler bilgisayarlı tomografi, transkranyal doppler ultrasonografi ile izleme ve anjiografidir.

Vazospazma bağlı iskemik değişikliklerin değerlendirilmesinde difüzyon ve perfüzyon ağrılıklı manyetik rezonans incelemelerinin erken tanı açısından yararlı olacağını düşündüren n çalışmalar mevcuttur (43).

2.3.Vazospazm Patofizyolojisi

Serebral vazospazmın fizyopatolojisi halen kesin olarak bilinmemektedir. Buna rağmen subaraknoid mesafede biriken kanın vazospazm gelişmesine neden olduğu

konusunda kuşku yoktur. Deneysel çalışmalarda subaraknoid mesafeye enjekte edilen kanın vazospazma neden olduğu gösterilmiştir (44,45). Ayrıca kan miktarı ne kadar fazlaysa vazospazmın o kadar belirgin olduğu saptanmıştır

SAK sonucunda kan elemanları subaraknoid mesafede birikirler. Eritrositlerin yıkımlarıyla oluşan hemoglobinin, yapılan in vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda güçlü bir vazokonstrüktör olduğu ve SAK sonrası gelişen vazospazmda ana spazmojen olduğu gösterilmiştir (46,47). Hemoglobin yıkımı sonrasında oluşan oksihemoglobinin hangi mekanizmayla vazokonstrüksiyona neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Fakat oksihemoglobinin endotel hücrelerinden prostoglandinlerin salgılanmasına neden olması ve oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonu sırasında ortaya çıkan süperoksit anyon radikalının güçlü bir vazodilatör olan nitrik oksidi nötrlemesiyle bu etkisini oluşturduğu düşünülmektedir.

Eikosanoidler (prostaglandinler, tromboksanlar) ve lökotrienler, lipid yapıda araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir. Lökotrienler güçlü vazokonstrüktör etkiye sahiptirler. SAK sonrasında vazokonstrüktör prostoglandinlerin ve tromboksanların üretiminde artış, vazodilatör prostoglandin I2 sentezinde azalma vardır (48,49).

SAK ve sonucunda gelişen vazospazmda BOS'da endotelin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir(50). Normalde vazokonstrüktör maddelerle (endotelin), vazodilatör maddeler (NO, PGI2) arasında denge vardır. Subaraknoid kanamada bu denge endotelinin artması ve NO'nun azalmasıyla vazospazm yönünde bozulur (51,52).

Nitrik oksit (NO), L-arginin ve oksijenden sentezlenen güçlü bir vazodilatör bileşiktir(53). NO, guanilat siklazı aktive edip cGMP'yi arttırarak vazodilatasyona sebep olur. Deneysel SAK'dan sonra gelişen vazospazm süresince NO salınımının bozulmuş olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir(54). Buna rağmen NO salınımındaki zamansal değişiklikler her zaman vazospazm ile korele değildir. Periarteriyel aralığı infiltre eden enflamatuar hücreler hem NO'yu yıkabilen serbest radikaller hemde endotelyumdan gevşemeye cevabı inhibe edebilen daraltıcı faktörler salgılar (55).

Serebral arterler sempatik, parasempatik innervasyona sahiptir. Sempatik liflerden noradrenalin salınır, noradrenalin alfa reseptörler ve nöropeptid Y üzerine etki ederek arterlerde kontraksiyona neden olur. Parasempatik liflerden asetilkolin ve vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salgılanır. Asetilkolin, NO ve cGMP yoluyla vazodilatasyona

neden olurken muskarinik reseptörlerin direkt aktivasyonu yoluyla vazokonstrüksiyona yol açar. VIP, cGMP yoluyla vazodilatasyon yapar.

Serebral vazospazmın etyopatogenezinde hümorale ve hücresele immunolojik reaksiyonlar değişik derecelerde rol oynamaktadır. Bu immunolojik reaksiyonlar, enflamatuar mediyatörler, eiksoidler, immun kompleksler ve sitokinleri kapsar (56). SAK sonrasında subaraknoid aralıkta enflamatuar bir süreç başlar, bölgeye lökositlerin gelmesi için gerekli olan hücre adezyon molekülleri salgılanır (57). Bölgeye lökosit göçünün önlenmesinin vazospazmı azalttığı deneysel modellerde gösterilmiştir (58). Lökositler arterlerin kasılmasına yol açan vazokonstrüktör maddeler salgırlar ve yaptıkları fagositlerin parçalanmasıyla ortaya oksijenden türeyen serbest radikaller çıkar. Lökositler NO ile reaksiyona girebilen serbest radikaller yapar ve doğal vazodilatör mekanizmayı azaltırlar. Açığa çıkan sitokinler endotelin gibi vazokonstrüktör maddelerin sentezini artırır (59).

Selektinler; lökositler, endotel hücreleri ve trombositlerin yüzeyine yerleşmiş üç reseptörlük bir ailedir (60). Selektinler, lökositlerin damar duvarına adhezyonu için gerekli reseptörleri bulundurmaktadır. İntrasellüler adhezyon molekülleri, immunoglobulin üst ailesinin üyeleri de lökosit işlevinde önemlidir. Bunlardan intrasellüler adhezyon molekül-1 (ICAM-1); Ig benzeri bir moleküldür ve bu da selektinler gibi adhezyonda rol oynar.

Sitokinler, immun cevapta güçlü mediyatör ve regülatördürler. Sitokinlerin bir kısmı, deneysel ve/veya klinik SAK sonrası serebral vazospazm da aktif bulunmuşlardır. Bunlar; TNF-alfa, IL-1a, IL-1Beta, IL-6 ve IL-8 dir (61). Bunlardan, TNF-alfa, IL-1Beta ve IL-6'nın düzeyi, serebral iskemi sonrasında serebral arterlerde artmış olarak bulunmuştur (62).TNF-alfa mononükleer fagositler ve T-hücrelerince üretilir, nötrofilleri ve endotel hücrelerini aktive eder (enflamasyon ve koagülasyon oluşturur). Buna ilave olarak hipotalamusu (ateş oluşturur) ve karaciğeri (akut faz reaktanları oluşturur) stimüle eder ve katabolizma oluşturur. IL-1 mononükleer fagositlerce üretilir; endotelial hücreler (enflamasyon ve koagülasyonu ilerletir) , hipotalamus (ateş oluşturur), ve karaciğer (akut faz reaktanlarının artırır) üzerine etki eder ve katabolizmayı artırırlar.

Subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmda; nuclear factor-kappaB nin anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Deneysel olarak baziller arterde subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmın, inflamatuvar yanıtında arterial duvardaki nuclear factor-kappaB nin rolü gösterilmiştir (63).

Lökositler enflamatuvar cevapta kritik önemdedir. Lökositler damarlar üzerine direkt etkilerle veya indirekt olarak enflamatuvar cevabın yayılmasında rol alabilir. Örneğin, nötrofiller kalsiyum akımını ve endotelyal disfonksiyonu uyandıran oksijenin reaktif metabolitlerini üretir. Bundan başka, lökositler güçlü vasküler etkileri olan çeşitli başka maddeleri (lökotrienler ve diğer lipid mediatörler) de salabilir (64).

İmmünglobinler (Ig) ve komplemanların da serebral vazospazma katkıları incelenmiştir. Bazı incelemeler vazospazm süresince damar duvarlarında ve serumda Ig ve kompleman düzeylerinde artış saptamıştır (65,66). Kompleman aktivasyonunun eritrosit lizisini arttırdığı (eritrosit bozunmasını artırarak ve spazmojenik içeriklerini serbestleştirerek vazospazma katkıda bulunur), kompleman azalmasının ise vazospazmı zayıflattığı gösterilmiştir (67,68). Bu veriler SAK'nın serebral vazospazmın gelişiminde rol oynayabilen inflamatuvar bir yanıtla birlikte olduğu görüşünü destekler.

Serebral vazospazm etyolojisinde serbest radikallerin etkisi de deneysel ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonu sırasında superoksit anion radikali ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak hemoglobinin yıkımı sırasında ortaya çıkan demir bileşikleri ile en reaktif radikallerden biri olan hidroksil iyonunun ortaya çıkmasına neden olur. Serbest radikaller doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak lipid peroksidasyon zincirini başlatır(69). Bunun sonucunda da serbest radikaller, vazoaaktif prostoglandinlerin ortaya çıkmasına neden olur. SAK geçirmiş hastaların BOS incelemelerinde saptanan lipidperoksit düzeylerinin vazospazmın şiddetiyle uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2.1: SAK'dan sonra salınan potansiyel spazmojenler ve vazospazmdaki muhtemel rolleri(96)

<p>1-eritrositler ve yıkım ürünleri: oksihemoglobin, demir, hemin, bilirubin, globin zinciri gibi bozunma ürünleri hemoglobin oksidasyonu ile stimüle edilmiş serbest radikal ve reaksiyon ürünleri adenozin nükleotidler diğer sitozolik proteinler eritrosit membranları</p>	<p>vazokonstrüksiyon, NO'nun vazodilatör etkisinin engellenmesi, endotelin salınımında artış, eicosanoid salınımında artış vazokonstrüksiyon vazokonstrüksiyon bilinmiyor lipid peroksidasyonu için lipid sağlar</p>
<p>2-trombosit içerikleri: serotonin adenozin nükleotidle</p>	<p>Sak sonrası erken vazokonstrüksiyon Vazokonstrüksiyon</p>
<p>3-lökositler ve enflamatuar mediatörler: lökositler eicosanoidler sitokinler(interferonlar, TNF, büyüme faktörleri)</p>	<p>vazokonstrüksiyon PG'ler ve tromboxanlarla artmış vazokonstrüksiyon, PGI'nin azalmasıyla azalmış vazodilatasyon artmış enflamasyon</p>
<p>4-pıhtılaşma kaskadı ürünleri: fibrin yıkım ürünleri fibrinojen trombin</p>	<p>diğer spazmojenlere bağlı artmış vazokonstrüksiyon bilinmiyor bilinmiyor</p>
<p>5-diğer serum proteinleri</p>	<p>bilinmiyor</p>

Tablo 2.2: SAK sonrası serebrovasküler tonusu değiştirebilen ve vazospazma katkıda bulunan vazoaktif mediatörler(96)

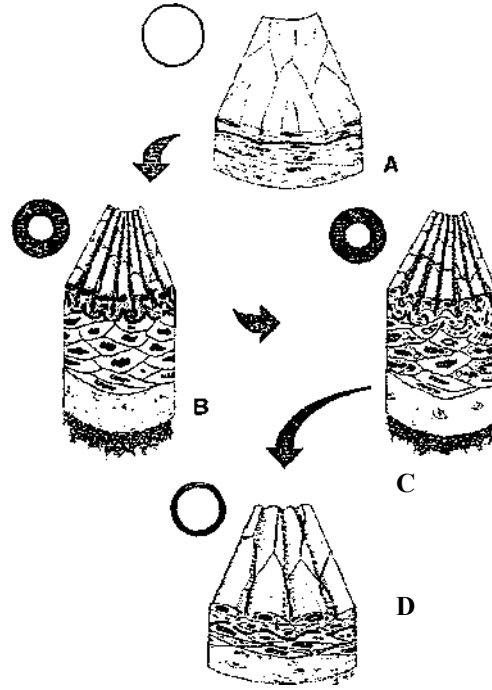
mediatörler	etki
<p>aminler</p> <p>norepinefrin</p> <p>serotonin</p> <p>histamin</p> <p>dopamin</p> <p>asetilkolin</p>	<p>perivasküler sempatik sinirler sak sonrasında dejenere olmaktadır</p> <p>beyin sapı nükleuslarında intrensek damarları inerve eder,büyük arterlerde vk yapar</p> <p>H1 reseptörleriyle proksimal serebral arterde daralmaya sebep olur</p> <p>serebral kan akımını artırır</p> <p>endotel relaksasyonuna neden olur</p>
<p>lipidler</p> <p>eicosanoidler</p> <p>lökotrienler</p> <p>platelet aktive edici faktör</p>	<p>PGI, cAMP'yi arttırarak vd, TXA ve PGF vk, PGE vd yapar</p> <p>büyük damarlarda güçlü vazokonstrüktör etki</p> <p>bilinen direkt etkisi yok</p>
<p>peptidler</p> <p>sempatik</p> <p>diğer vazokonstrüktörler</p> <p>parasempatik</p> <p>trigeminal sensory</p> <p>diğer vazodilatörler</p>	<p>nöropeptid Y vazokonstrüksiyon yapar</p> <p>anjiotensin 2 endotelden TxA salgılanmasına sebep olur, vazopressin direkt vk etkili</p> <p>vazoaktif intestinal peptid, peptid cAMP'yi arttırarak vazodilatasyon yapar</p> <p>kalsitonin gen-related peptid vazodilatasyon, Substans P vazodilatasyon yapar</p> <p>adrenomedüllin vazodilatasyon yapar</p>
<p>pürin nükleotidler</p> <p>adenozin</p> <p>ADP ve ATP</p>	<p>reseptör aracılıklı c AMP artışıyla vd endotel bağımlı mekanizmalarla vazodilatasyon, düz kasa direkt etkiyle vazokonstrüksiyon</p>
<p>gazlar</p> <p>nitrik oksit</p> <p>karbonmonoksit</p>	<p>guanilat siklazı aktive ederek vazodilatasyon</p> <p>vazodilatör etki</p>

2.4 Morfoloji

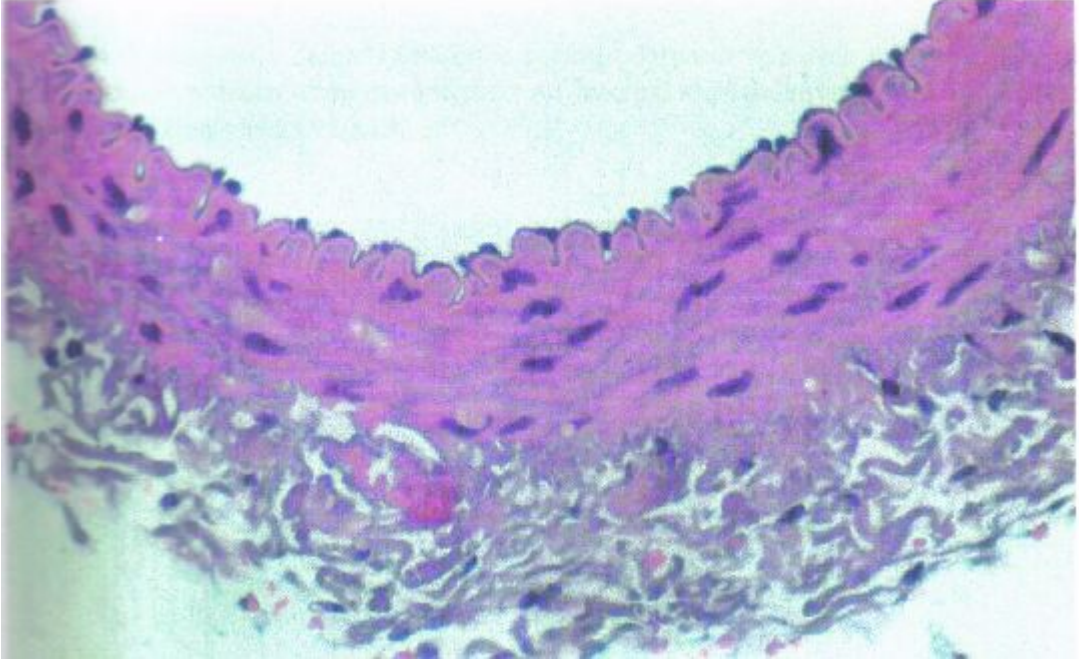
SAK'dan birkaç gün sonra başlayan vazospazm, başlıca beyin ventral yüzeyinde subaraknoid sistemlerde seyreden büyük arterleri etkiler ve şiddeti rüptürden yaklaşık 1 hafta ila 10 gün sonra pik yapar (70).

SAK'dan 3 ila 14 gün sonra serebral arter morfolojisi endotel hücre morfolojisindeki şu değişikliklerle karakterizedir (Şekil 4-5): İnternal elastik lamina'da kalınlaşma ve kıvrımlaşma, düz kas hücrelerinde vakuoller (bazen aşikar myonekrozla birlikte), intima içersine göç eden myointimal hücrelerin proliferasyonu ve periadventisyal enflamasyon. Işık mikroskopi altında lümen çapındaki azalma, damar duvar kalınlığında artma, elastik laminada kalınlaşma ve kıvrımlaşmalar görülür (71,72,73). Subaraknoid kanamaya komşu adventisyada belirgin enflamatuvar yanıt mevcuttur(96).

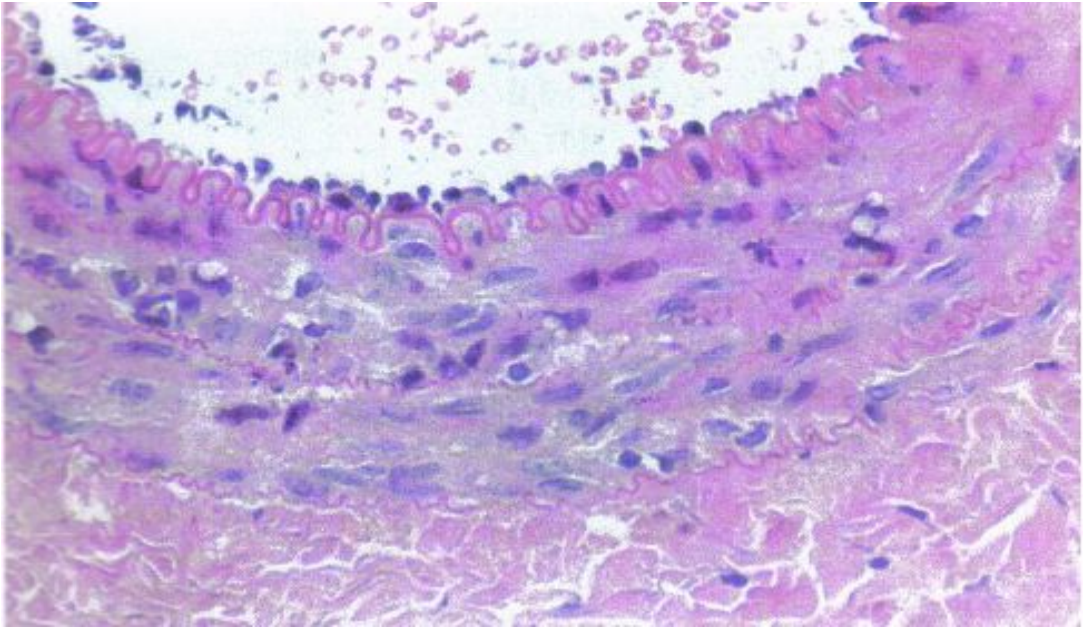
SAK sonrası 2 hafta ila 6 ayda subintimal proliferasyonda regresyon, luminal çapta artma ve her üç damar tabakasında kollajen depozitleri görülür (74,75).



Şekil-2.3 : vazospazmı arteriyel duvar değişiklikleri. (A) Normal serebral arter duvarı.(B) Subaraknoid kanamadan sonra arter kan pıhtısıyla kaplanmış ve bu da vazokonstriksiyon yapar. İnternal elastik lamına ve intimada düzensizlikler ve medial kalınlaşma görülür. (C) Konstriksiyonun devam etmesi ultrastrüktürel hasar ile birlikte arter duvarında fonksiyonel bozukluklara yol açar: endotelyal vakuolizasyon, tight junctionların kaybı elastik laminanın bozulması ve medial myonekroz (D) Birkaç hafta içinde çoğu damar normal lümen çapına döner ve uzun bir süre ultrastrüktürel morfolojik anormallikler devam eder.



Şekil-2.4: vazospastik damar lümeni (endotel hücrelerinde distorsiyon, media tabakasında kollojen doku proliferasyonu, düz kasta myonekroz ve vakualizasyon)(96)



Şekil 2.5: Vazospastik damarda internal elastik laminada kalınlaşma, kıvrımlaşma(96)

2.5 Kardiyotonik İlaçlar Ve Digoksin:

Konjestif kalp yetmezliği; kalbin dokulara ihtiyaçları olan oksijen ve diğer maddeleri yeteri derecede taşıyacak miktarda kan pompalayamaması durumudur. Sonuçta dokularda kan miktarının azalması yanında, akciğer ve sistemik dolaşımda konjesyon oluşur.

Kalp yetmezliği gelişirken doku hipoksisine bağlı olarak kompensasyon mekanizmaları aktive olur. Sempatoadrenal etkinlik artar. Buna bağlı olarak taşikardi ve damarlarda yaygın vazokonstriksiyon gelişir. Renin-anjiyotensin-aldesteron sistemi aktive olur ve buna bağlı olarak hipervolemi gelişir.

Kalp glikozitleri (=kardiyotonik ilaçlar, =dijitaller), konjestif kalp yetmezliğinin tedavisi için kullanılan temel ilaçlardandır. Tıpta kullanılan kalp glikozitleri genellikle *Digitalis purpurea* (erguvani yüksük otu) ve *Digitalis lanata* (beyaz yüksük otu) adlı iki digital türünün yapraklarından elde edilir. *Digitalis purpurea*'dan elde edilen aktif glikozit dijitoksin, *Digitalis lanata*'dan elde edilen ise digoksindir (76).

Kalp glikozitlerinin molekülleri iki farklı kısımdan oluşur:

- a) Aglikon (genin) : Steroid (siklopentanoperhidrofenantren) halka sistemi ile ona C-17' de bağlı bir lakton halkasından ibarettir.
- b) Karbonhidrat kısmı: Aglikona C-3' te eter bağıyla bağlı şeker moleküllerinden ibarettir.

Günümüzde kalp glikoziti olarak digoksin ve daha küçük oranda olmak üzere dijitoksin kullanılır. Türkiye' de halen sadece digoksin pazarlanmaktadır.

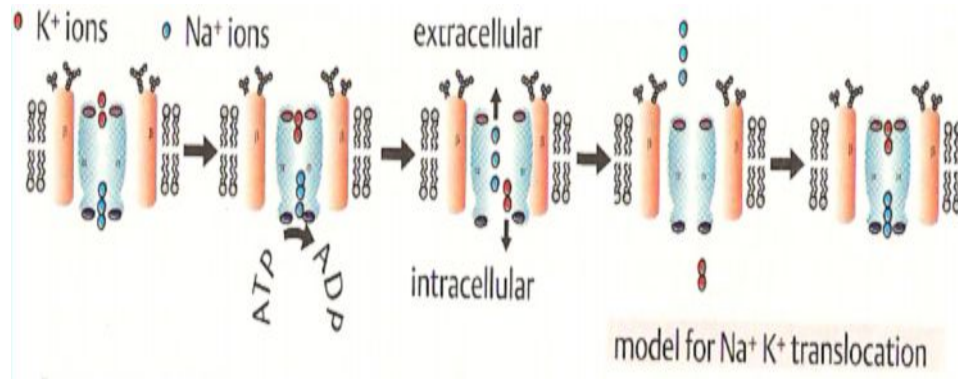
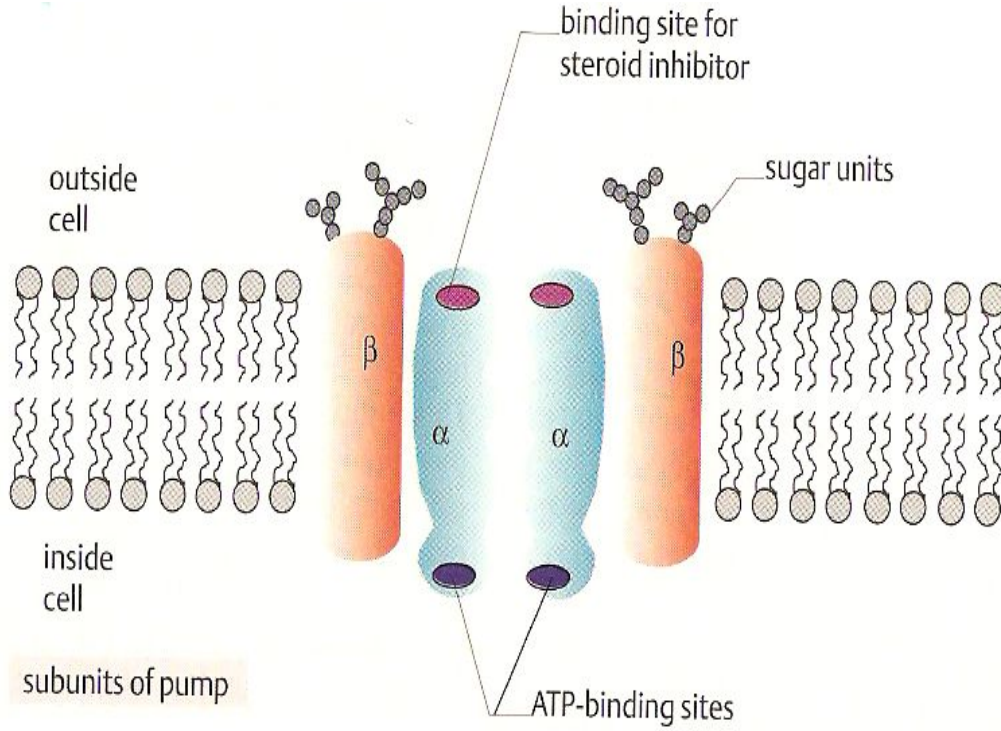
Dijitoksin, lipofilik bir ilaçtır. Gastrointestinal kanaldan tama yakın derecede absorbe edilir ve karaciğerde metabolize edilerek elimine edilir. Yarılanma ömrü çok uzundur (7 gün). Digoksin daha az lipofiliktir, gastrointestinal kanaldan % 60-80 absorbe edilir ve biyoyararlanımı daha iyidir. Böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılır, yarılanma ömrü 30 saat kadardır. Böbrek yetmezliğinde digoksin dozunun yetmezliğin derecesi ile orantılı bir şekilde düşürülmesi gerekir. Oral, intravenöz, intramusküler yolla uygulanabilir (76).

Barsak epitel hücrelerindeki P-glikoprotein kardiyak glikozitlerin absorpsiyonunu kısmen engeller. Kinidin, siklosporin, makrolid antibiyotikler ve azol antifungal ilaçlar bu proteini inhibe ederek, glikozitlerin kandaki konsantrasyonunu yükseltirler ve etkinliğini arttırlar. P-glikoprotein, digoksinin hepatik metabolizmasında rol oynayan CYP3A4

enzimini de inhibe etmektedir. Barsak mikroflorasındaki mikroorganizmalar digoksini absorbe edilmeden önce kısmen hidroliz ederek etkisizleştirirler; geniş spektrumlu antimikrobik ilaçlar, mikroflorayı azattıklarından, digoksinin absorpsiyonunu arttırlar ve digoksinin toksisitesini arttırlar. Adsorban etkili antiasitler, metoklopramid, kolestramin, sulfasalazin ve neomisin gibi ilaçlar ve fazla selülozlu bitkisel besinler ağız yoluyla alınan digoksinin absorpsiyonunu azaltırlar (76).

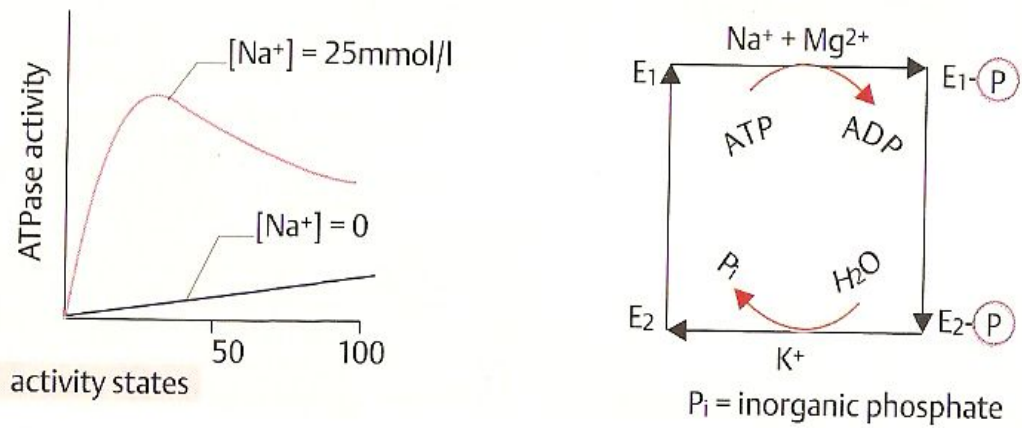
Absorbe edilen kalp glikozitleri plazmada albümine değişik oranda bağlanmış olarak bulunurlar. Fazla liposubl olan digitoksin plazma albuminine en fazla (% 90 oranında) bağlanan glikozittir. Digoksinde bu oran %27'dir. Digoksin ve diğer kalp glikozitleri kalp ve çizgili kas dokusunda toplanıp burada birikirler. Myokarddaki digoksin konsantrasyonu plazmadakinin 20–100 katıdır. Çizgili kasın kitesinin büyüklüğü nedeniyle glikozitlerin büyük bir kısmı vücutta bu dokuda toplanırlar. Digoksin, karaciğer, böbrekler, ve beyinde de önemli oranda tutulur. Bu ilaç plesentadan fetusa geçer. Meme bezlerinden süte de dağılır (76).

Glikozidlerin etkilerinin hücresel temeli, Na^+ K^+ -ATPaz pompasını (3 Na^+ hücre dışına atarken, 2 K^+ 'yı hücre içine sokar) inhibe ederek hücre içi Na^+ düzeyini yükseltmeleri ve buna sekonder olarak hücre içinde Na^+ - Ca^{++} değiş tokuşunu stimüle ederek, hücre içi serbest Ca^{++} düzeyini arttırmalarıdır. Na^+ K^+ ATPaz pompası α ve β olmak üzere iki alt birimden oluşmaktadır. α subunitesi, hücrenin sitoplazmik yüzündeki ATPaz aktivitesinden sorumludur ve pompa aktive olduğu zaman Na^+ 'nın extrasellüler mesafeye, K^+ 'nın intrasellüler mesafeye transportunu sağlar. β subunit ise, hücrenin dış yüzeyinde bulunur, üzerinde şeker unitesi bulunmaktadır ve iyon transportunda yol oynamamaktır (Şekil2.6).



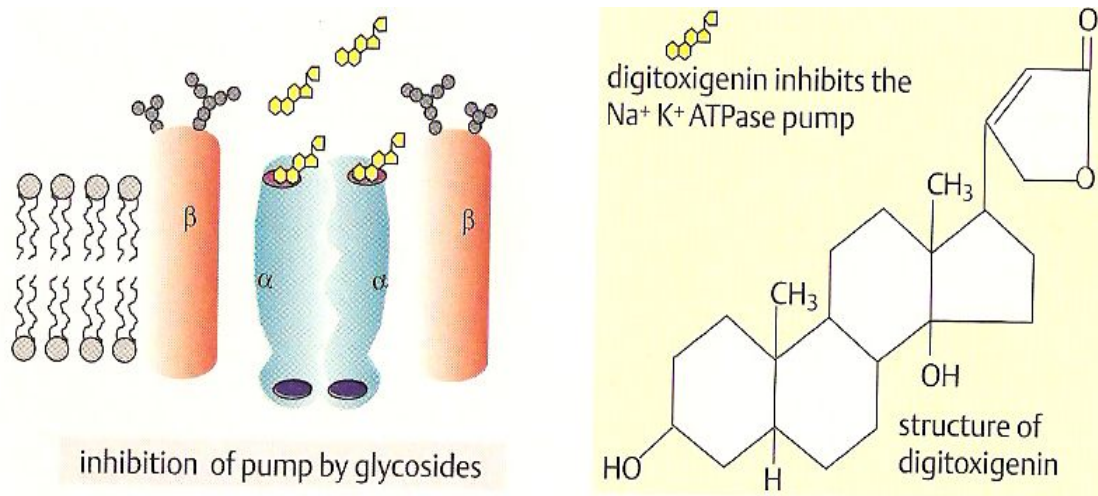
Şekil 2.6: Na⁺ K⁺ ATPaz pompası(77)

Na⁺ K⁺ ATP az pompası enerjisini ATP'nin ADP'ye hücrenin sitoplazmik yüzeyinde, ATP az enzimiyle hidrolize olmasıyla sağlar. ATP az enzimi, bu olayda sodyum ve magnezyumu fosforile ederken, potasyumu defosforile etmektedir (Şekil 2.7).



Şekil 2.7 : ATPaz enzim aktivitesi (77)

Kardiak glikozitler, $Na^+ K^+$ ATPaz pompasını hücrenin sitoplazmik yüzeyindeki ATP fosforilasyonu engelleyerek yaparlar. Digoksin ise spesifik olarak $Na^+ K^+$ ATPaz pompasının extrasellüler yüzeydeki α subunitine bağlanır ve pompanın aktivitesini bloke eder (Şekil 2.8).



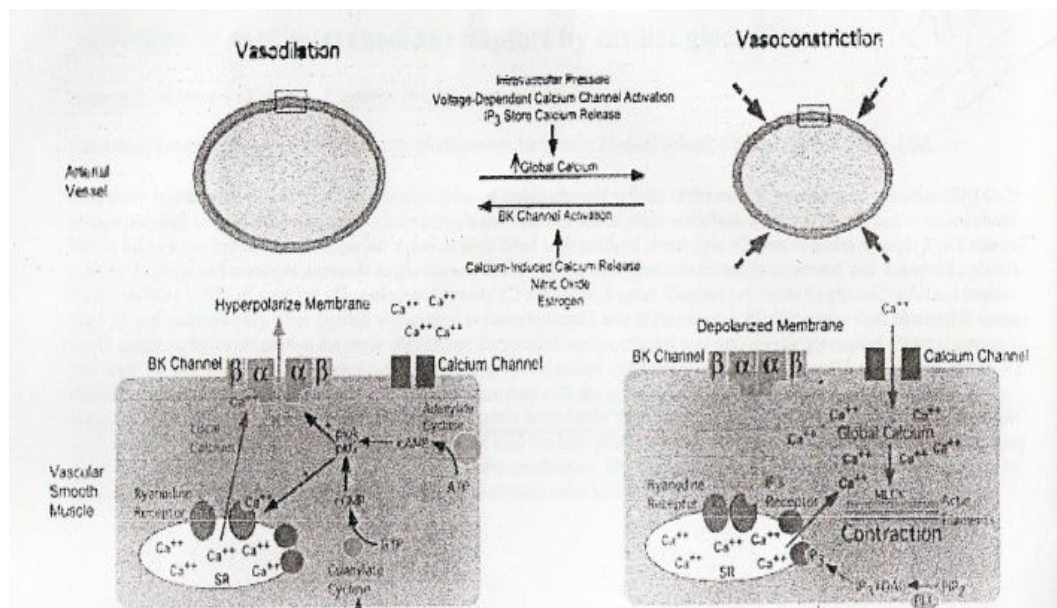
Şekil 2.8: Digitallerin etki mekanizması (77)

Digitaller kalp üzerinde vagal (parasempatik) tonusu artırırlar ve kalp hızını yavaşlatırlar. Bu etkileri vagal afferent sinir liflerindeki $Na^+ K^+$ ATPaz inhibisyonu sonucu santral sinir sisteminden çıkan sempatik deşarjı azaltmalarıyla açıklanır. Doku hipoksisine bağlı refleks sempatoadrenal stimülasyonu ortadan kaldırırlar, böylece yükselmiş olan kalp atım hızını düşürürler ve vazodilatasyon yaparlar (76).

Kalp glikozitleri kalp debisini arttırarak doku perfüzyonunu düzenlerler, renal kan akımı azalmasını düzeltirler. Bu etkilerini böbrek tübüllerindeki Na^+ K^+ ATPaz inhibisyonu ile distal tübüllerde sodyum atılımını arttırarak ve böbrekten renin salınımını azaltarak yaparlar. Renin-anjiotensin-aldosteron sistemi üzerindeki stimülasyonu kaldırır, böylece ödemi çözerler ve diüretik etki yaparlar. Renin; anjiotensin 1'i anjiotensin 2'ye çeviren enzimdir. Anjiotensin 2 güçlü bir vazokonstrüktördür ve vasküler rezistansta aşırı artmaya neden olur. Anjiotensin ayrıca sempatik sinir sistemini stimüle ederek, plazma katekolamin düzeylerini arttırır. Glikozitler böylece renin-anjiotensin-aldosteron kaskatını bozarak vazodilatasyon yaparlar (76).

Digoxin sempatik aktivasyonu bloke edip parasempatik aktivasyonu arttırır. Bunu 4 ayrı yolla yaparlar: a) Baroreseptörleri etkileyerek onların duyarlılığını yükseltirler ve baroreseptörlerden kalkan aferent sinirlerde deşarj frekansını arttırırlar. b) Beyin sapındaki vagus çekirdeklerini ve vagusun duyuşal gangliyonu olan ganglion nodosumu uyarırlar. c) Sinoatriyal düğümün parasempatik sinir uçlarından salıverilen nörotransmitter olan asetilkoline duyarlılığını arttırırlar. d) Otonomik ganglionlarda impuls aşırımını potansiyelize ederler (77).

Oubain ve digoksinle normal ratlarda yapılan çalışmalarda her iki glikozitle farklı sonuçlar alınmıştır. Digoksin kullanılan ratlarda 6 hafta sonunda sistolik tansiyon artmamışken oubain kullananlarda 6 hafta sonunda sistolik basınçta anlamlı artış saptanmıştır (78).



Şekil 2.9: Ryanodin reseptörleri etki mekanizması

Ryanodin reseptörleri, kardiyak glikozitlerin hücre içi etkilerini düzenleyen sarkoplazmik retikulumda yerleşmiş moleküllerdir. Digital kullanımı sonrasında artmış olan hücre içi kalsiyum ryanodin reseptörlerini aktive eder, feed back mekanizma ile hücre digitallerin etkisine duyarsızlaşır. Ryanadine reseptörlerinin etkisi Na^+ K^+ ATPaz pompasından bağımsızdır (79,80).(şekil 2.9).

Yapılan çalışmalar kardiyak glikozitlerin iskemide rolü olan doku faktörünü regüle ederek membran stabilizasyonunu sağladığını göstermiştir. İskemik strokdaki, kortikal nöronların kurtarılmasında, nöroprotektif etki göstermektedirler (81).

Kardiyotonik steroidler memelilerde endojen olarak olarak üretilmektedir ve hipertansiyon, tuz metabolizması ve düz kas hücrelerinde proliferasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır (82).

Son beş yıl içerisinde yapılan çalışmalarda kardiyak glikozitlerin kanser hücrelerindeki çoğalmayı kontrol altına aldığı, fakat normal hücrelerde proliferasyonu engellemediği saptanmıştır. Bu özelliği göz önünde bulundurularak önümüzdeki yıllarda kanser kemoterapisinde önemli yeri olabileceği bildirilmektedir (83).