

Periarteriyel Kan Varlığına Bağlı Gelişen Vazokonstriksiyonda Nimodipin ve Amiodaronun Etkisinin Karşılaştırılması

Gökşin ŞENGÜL, Mahmut ARIK, Ali AKAR, Erhan TAKÇI, Yusuf TÜZÜN,
Çetin Refik KAYAOĞLU, Hakan Hadi KADIOĞLU, İsmail Hakkı AYDIN

Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Erzurum

✓ **Amaç:** Subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazm düz kas kontraksiyonuna bağlı gelişir. Serebrovasküler düz kas kontraksiyonu hücre zarından kalsiyum girişine bağlıdır. Bu girişin engellenmesi subaraknoid kanama sonrası vazospazmı engelleyebilir. Nimodipin serebroselektivitesi yüksek bir kalsiyum kanal blokeridir. Amiodaron sistemik vazodilatör bir ajan olup, kalsiyum kanallarını bloke edici etki de gösterir. Çalışmamızın amacı, deneysel periarteriyel kan varlığına bağlı oluşan vazokonstriksiyonda nimodipin ve amiodaronun etkisini karşılaştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmada 120 melez, albino, erkek tavşan kullanıldı. Hayvanlar önce rastgele iki gruba, iki grup da 1, 3, 7, 14 ve 28 günlük izlem sürelerine göre, 12 tavşandan oluşan 5 alt gruba ayrıldı. Hayvanların common karotid arter (KKA)'leri açığa çıkarıldıktan sonra periadventisiyal olarak silastik bir kılıf içerisinde çalışma grubunda otolog kan-poliivinil alkol (PVA) karışımı, kontrol grubunda ise salin-PVA karışımı uygulandı. Hayvanlar izlem sürelerinin sonunda sakrifiye edilerek KKA'leri çıkarıldı ve helikal stripler hazırlandı. İzometrik kontraksiyon ölçücüye yerleştirilen striplerde noradrenalin tarafından uyarılan kontraktıl aktivite, ortama nimodipin ve amiodaron eklenmeden ve/veya eklendikten sonra ölçüldü.

Bulgular: Kontraktıl aktivitenin çalışma grubunda daha fazla olmak üzere her iki grupta da azaldığı gözlemlendi. Amiodaronun kontraksiyonları çalışma grubunda süre ile artan bir biçimde engellerken, kontrol grubunda azalan bir biçimde engellediği gözlemlendi. Nimodipin çalışma grubundaki kontraksiyonları kontrol grubuna göre daha fazla engelledi. Kanla temas süresinin yaklaşık ilk yarısında nimodipinin, ikinci yarısında ise amiodaronun daha etkin olduğu saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız gerek nimodipin gerekse amiodaronun vazospazmı engellemede etkili olduğunu, amiodaronun uzun süreli kanla temas eden damarlarda nimodipine göre daha etkili olduğunu, klinik vazospazmın geç döneminde ve/veya nimodipinle kombine olarak hem erken hem geç döneminde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Amiodaron, nimodipin, serebral vazospazm, subaraknoid kanama

Comparison of the Efficacy of Nimodipine and Amiodarone on Periarterial Blood Induced Vasoconstriction

✓ **Objective:** Inhibition of calcium entrance may prevent vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Nimodipine is a calcium channel blocker with high cerebrovascular selectivity. Amiodarone, known as a systematic vasodilator, also has calcium channel blocking effect. This study aims to compare the effects of nimodipine and amiodarone on periarterial blood induced vasoconstriction.

Method: In this study, 120 hybrid, albino, male rabbits were used. Animals were randomly divided into two groups, then these two groups were further divided into 5 subgroups, on the basis of follow-up duration. Following the exposure of common carotid arteries (CCAs), in the study group a mixture of autologous blood-polyvinyl alcohol (PVA) and in the control group a mixture of saline-PVA were applied around the vessel, periadventitially. All subjects were sacrificed at the end of the pre-determined follow-up period; CCAs were prepared in the shape of helical strips. Noradrenaline induced contractile activity of the vessel samples placed in organ bath were measured with or without adding nimodipine and amiodarone and recorded using a Grass polygraph.

Findings: Contractile activity seemed to decrease in both groups, significantly in the study group. Amiodarone seemed to inhibit the contractions in a gradually increasing manner in the study group, and in a gradually decreasing manner in the control group. Nimodipine inhibited the contractions more in the study group compared with the control group. Nimodipine seemed to be more effective in the first half and amiodarone in the latter half of contact time to the blood.

Conclusion: These results suggest that both amiodarone and nimodipine are effective in preventing vasospasm, amiodarone being more effective in vessels that were in longer contact with blood than nimodipine.

Key words: Amiodarone, cerebral vasospasm, nimodipine, subarachnoid hemorrhage

Serebral arterlerin patolojik daralması olarak tanımlanan serebral vazospazm (SVS) subaraknoid kanama (SAK)'ya bağlı olarak 4-10. günler arası ortaya çıkan bir komplikasyondur. SVS etkin bir tedavisinin olmayışından dolayı ciddi nörolojik mortalite ve morbidite nedenidir (1-2). Serebral arterlerin vazoaaktif cevaplarının ekstraselüler kalsiyuma vücuttaki diğer arterlere göre daha fazla bağlı olduğunun gösterilmiş olması, SVS'in tedavisinde kalsiyum kanal blokerlerine olan ilgiyi önemli ölçüde artırmıştır. Bundan dolayı, kalsiyum kanal blokerleri arasında dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri, özellikle de nimodipin yaygın biçimde araştırılmıştır (3-4). Nimodipin SAK sonrası SVS'ı önlemede in vitro ve in vivo çalışmalarda denenmesine rağmen, kardiyak amaçlı olarak yaygın olarak kullanılan amiodaron SVS'da hiç denenmemiştir. Amiodaronun in vitro çalışmalarda periferel damarlardan hazırlanan arteriyel ringlerde noradrenalin ve potasyum klorürün yaptığı vazokonstriksiyonu engellediği ve vazorelaksasyon yaptığı bildirilmiş ise de bunlar kısa süreli çalışmalar olup, spazmojen olarak da kan kullanılmamıştır (5-6).

Sunulan çalışmanın amacı periarteriyel kan varlığına bağlı vazokonstriksiyonu önlemede nimodipin ve amiodaronun etkinliğini karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, yetkili kurullardan araştırmanın bilimsel ve ahlaki konulara uygunluğuna dair izin alındıktan sonra gerçekleştirildi. Ortalama ağırlığı 2,5-3 kg olan 120 melez, albino, erkek tavşan kullanıldı. Araştırma sonuçlarının güvenilir ve sağlıklı olması için deneklerin daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, herhangi bir ilaca maruz kalmamış ve herhangi bir hastalıklarının bulunmamış olmasına özellikle dikkat edildi.

Denekler birinde kan, diğerinde salin uygulanmak üzere, rastgele iki ana gruba, iki ana grup da 1, 3, 7, 14 ve 28 günlük izleme sürelerine göre her biri 12 tavşandan oluşan 5 alt gruba ayrıldı.

Tüm denekler cerrahi öncesi 6 saat aç bırakıldı. Cerrahiden bir saat önce profilaktik amaçla 50 mg / kg seftriakson im. yapıldı. Anterior servikal ve inguinal bölgeleri tıraş edildikten sonra, 60 mg / kg ketamin HCL (Ketalar flakon, Pfizer) ile anestetize edilen denek ameliyat masasına alındı ve supine pozisyonda tespit edildi. Servikosternal ve sağ inguinal bölge % 10 polivinil iyot ile temizlendi. Mandibula ve sternum arasında vertikal, median insizyonla cilt, ciltaltı geçildi. Mikroskopla yapılan diseksiyonla platisma, sternokleidomastoid, omohyoid adaleler sıyrılarak kommon karotid artere (KKA) ulaşıldı. Arter periadventisyal yapılardan sıyrılarak açığa çıkarıldı. Diseksiyon ve operasyon süresince vasküler yapıların traksiyonundan sakınıldı. Salin grubunda damar çevresine 12x5 mm ebatlı silastik bir kılıf içerisinde 0.3 ml salin ile 0.3 gr polivinil alkol (PVA) karışımı; kan grubunda ise femoral arterden alınan 0.3 ml kan ile 0.3 gr PVA karışımı uygulandı. Böylece test materyalinin periarteriyel sürekli teması sağlandı. Ardından tabakalar 4/0 atravmatik ipekle kapatıldı. Postoperatif hayvanların beslenmesi standart tavşan yemi ile yapıldı. Gıdalarına ilaç ve katkı maddesi veya ilaç katılmadı.

Her iki gruptaki denekler 1, 3, 7, 14 ve 28. takip günleri sonunda ketamin HCL ile anestetize edildikten sonra aseptik şartlarda mikro diseksiyonla KKA'leri açığa çıkarıldı ve içinde oda ısısında modifiye Krebs-Ringer solusyonu içeren petri kabı içine alındı. Bu arada kontraksiyon ölçümleri yapmak üzere organ banyosu hazır hale getirildi ve ölçüm cihazının (Grass aleti) kalibrasyonu yapıldı. Mikroskop altında silastik kılıfın içindeki ve dışındaki pıhtı ve artıklar temizlendi. Arterlerin her iki ucu düzeltilerek 1cm'lik damar örneği elde edildi. Bu 1 cm'lik damar örneğinin lümeninden 24 numara branülün silastik kısmı geçirildi. Damar örnekleri 60°'lik bir açı ile kesilerek, 2 mm kalınlığında, ortalama 20±1mm uzunluğunda helikal strip yapıldı. Her bir helikal strip haline getirilmiş damar örneğinin kaudal ve rostral uçlarının birer mm'sinden 4/0 ipek geçirilip bağlandı. Sonra her bir damar ör-

neği 50 ml hazneli organ banyosunda, banyo haznesi ve izometrik kuvvet ölçücü arasında 1000 mg traksiyona maruz bırakılarak yerleştirildi (prototip çalışmalarda optimal gerilim derecesi belirlendi ve 1000 mg olarak bulundu). Sistem Grass aletinde monitörize edildi.

Daha önceki çalışma modellerine ait bilgi doğrultusunda doku banyosunun ısısı 37C° de, O₂ % 95, CO₂ ise % 5 konsantrasyonunda tutuldu. Her bir damar örneği doku banyosunda adaptasyon amacıyla 1.5 saat bekletildi ve adaptasyon süresince ve takip eden zaman zarfında her yarım saatte bir yıkama işlemi (doku banyosunun solusyonunun taze solusyonla değiştirilmesi) yapıldı. 1.5 saatlik adaptasyon devresinden sonra 1x10⁻⁶ M noradrenalinle üç adet kontraksiyon cevabı alındı (prototip çalışmalar sırasında optimal kontraksiyon cevaplarının 1x10⁻⁶ M noradrenalin dozu ile oluştuğu görüldü) ve kontraksiyonlar maksimuma ulaştıktan sonra 3 kez yıkama işlemi yapıldı. Yıkamadan sonra yarım saat bekletilerek spesmen dinlendirildi. Daha sonra tüm spesmenler için ortama 1x 10⁻⁷ M sabit dozda nimodipin ilave edilerek, dengeye gelmesi için de 1 saat beklendi ve ortama ardından 1x10⁻⁶ M noradrenalin dozu ilave edildi. Her noradrenalin dozundan sonra elde edilen kontraksiyonlar platoya çıkar çıkmaz üç kez yıkama yapıldı ve her yeni bir doz uygulamasından önce etraf dokuya yapışmış olan ilaçların ortamdaki uzaklaştırılması, ilaçlara duyarlı reseptörlerin tamamen serbest kalmasına zaman tanımak amacıyla doku 30 dakika süreyle istirahatte bırakıldı. Her yapılan işlem üç kez tekrarlandı. Damar örneği 1 saat dinlendirdikten sonra nimodipin için yapılan işlemler amiodaron için uygulanarak elde edilen veriler kaydedildi.

Grass Aletinin Kalibrasyonu: Isınması için alet 15 dakika açık konumda, 15 dakika da dinlenme konumunda bekletildi. İki duyarlılıkta kayıt hatından 20 mm=2 gr. olacak şekilde kalibrasyon yapıldı. Fakat prototip çalışmalarda bu duyarlılıkta damar kontraksiyonları ölçülemedi. Bunun üzerine, bu duyarlılıkta yanıtlar kaydedilebilse

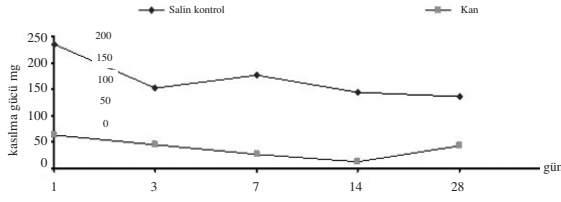
bile mg cinsinden sağlıklı değerlendirilmesi olanaklı olamayacağından daha yüksek duyarlılıklarda, sıklıkla da 0.1 duyarlılıkta kayıt işlemi yapıldı. Ancak, 0.1 duyarlılıkta kayıt sırasında makul kabul edilemeyen artefakt varlığında kasılma cevabının kuvvetine göre bir üst yada bir alt duyarlılık derecelerinde kayıt yapıldı. Kontraksiyonların ağırlık cinsinden karşılıklarını doğru saptamak amacıyla çalışılan her duyarlılık derecesi için “force transducer” üzerine ağırlıklar bırakılarak oluşan gerilim ile kontraksiyon gerilimleri kıyaslanarak, kontraksiyonların mg. cinsinden doğru karşılıkları bulundu. Her bir çalışmada aynı kalibrasyon ilkelerine uyuldu.

İstatistiki Değerlendirme: Elde edilen veriler student's-t testi istatistiksel olarak analiz edildi. Gruplar arası ilişki p>0.05 ise anlamsız, p< 0.05 ise zayıf, p<0.01 ise orta ve p<0.001 ise ileri derecede anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma sırasında 2 denek cerrahi sırasında anesteziye bağlı olarak; 8 denek de izleme döneminde 4'ü asfiksiye, 2'si yara yeri enfeksiyonu ve sepsise bağlı olarak kayıp edildi. 1 denegın ölüm nedeni belirlenemedi. Çalışmanın mortalite oranı % 10, operatif yara yeri enfeksiyonu oranı % 2 idi. Ölen deneklerin yerine yenileri konuldu. Ölümünün hepsi ilk bir hafta içinde görüldü. Daha sonraki izleme günlerinde ölüm olayı görülmeydi.

Prototip çalışmalar sırasında 1x10⁻⁸ ve 1x10⁻⁷ M konsantrasyonda noradrenaline çalışma grubundaki damar segmentlerinin bir kısmının cevap vermemesi, 1x10⁻⁵ ve daha yüksek molar konsantrasyonlarda ise damar segmentlerinde hasar oluşması nedeniyle bu molar doz cevapları çalışma dışı bırakıldı. 1x10⁻⁶ M noradrenalinin konsantrasyonunda optimal kasılma cevabı elde edildiğinden, çalışmada 1x10⁻⁶ M noradrenalin dozları kullanıldı. Resim 1'de 1x10⁻⁶ M noradrenalin ile elde edilen kontraksiyon amplitüdlerrinin doz-cevap eğrisi görülmektedir (Resim 1).



Resim 1. Test materyaline göre uygulama süresi ve kontraktıl aktivite ilişkisi.

Prototip çalışmalarımızda nimodipin ile amiodaronun herhangi birinin önce kullanılması spesmenin verdiği cevabı etkilemediği görüldüğünden dolayı, önce nimodipin sonra amiodaron kullanıldı.

Farmakodinamik Bulgular

Kan Grubu

Kan uygulanan deneklerde nimodipin ve amiodaronun 1×10^{-6} M noradrenalinin oluşturduğu kontraksiyonları engelleme oranları, kana maruz kalma süreleri göz önüne alınarak incelendi. 1 günlük grupta nimodipin lehine orta derecede ($p < 0,01$); 28 günlük grupta ise amiodaron lehine hafif derecede ($p < 0,05$) anlamlı bir fark bulundu. Diğer gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. Nimodipinin, kontraksiyonu engelleme yüzdeleri günlere göre kendi aralarında karşılaştırıldığında hiç birinde anlamlı fark ($p > 0,05$) bulunamadı. En fazla engellemeyi 1. günde en az engellemeyi ise 28. günde yaptı. Nimodipinin yaptığı engelleme tedrici bir azalma gösterdi. Amiodaronun, kontraksiyonu engelleme yüzdeleri günlere göre incelendiğinde 1 ile 7 günlük gruplar arasında 7 günlük grup lehine anlamlı ($p < 0,05$); 1 ile 14 günlük ve 28 günlük gruplar arasında ise 14 ve 28 günlük gruplar lehine orta derecede anlamlı ($p < 0,01$); 3 günlük grupla 14 günlük ve 28 günlük gruplar arasında ise 14 ve 28 günlük gruplar lehine anlamlı bir fark ($p < 0,05$) vardı. En az engellemeyi 1. gün, en fazla engellemeyi 28. gün yaptı. Amiodaronun yaptığı engelleme tedrici bir artış gösterdi.

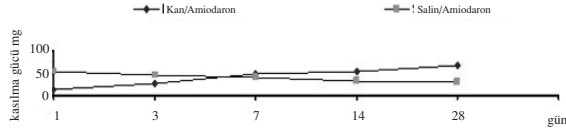
Kan grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında nimodipin 1 günlük grupta kana maruz bırakılan

damar segmentlerindeki kontraksiyonları kontrol grubuna göre orta derecede anlamlı ($p < 0,01$) olarak engelledi. Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

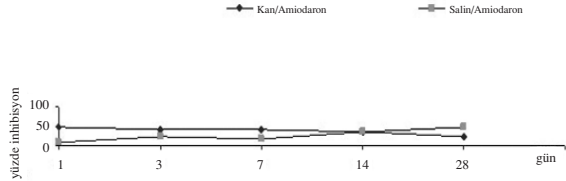
Kan grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında amiodaron 1 günlük grupta salinle muamele edilen damar segmentlerinde elde edilen kontraksiyonları kanla muamele edilen gruba göre orta derecede anlamlı ($p < 0,05$) engellediği halde, 28 günlük grupta kanla muamele edilen damarlardaki engelleme kontrole göre hafif derecede anlamlı ($p < 0,01$) idi. Diğer gruplar arasındaki engelleme oranları istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nimodipin, tüm çalışma gruplarımız göz önüne alındığında tam kana maruz bırakılan damar segmentlerinden 3 ve 7 günlük grupların % 17'sinde, 1 günlük grubun ise % 33'ünde noradrenalinin uyardığı kontraksiyonu % 100 engelledi. Amiodaron tüm gruplar göz önüne alındığında 7 gün boyunca kan uygulanan damarların % 16.6'sında, 28 gün boyunca kan uygulanan damarların % 50'inde noradrenalinin uyardığı kontraksiyonu % 100 engelledi.

Salin Kontrol Grubu

Kontrol grubunda 1×10^{-6} M noradrenalinin uyardığı kontraksiyonları nimodipin ve amiodaronun engelleme oranları test materyaline (salin) maruz bırakılma süreleri göz önüne alınarak incelendi. Nimodipin ve amiodaron birbiri ile karşılaştırıldığında amiodaron nimodipine göre 1 günlük grupta orta derecede anlamlı ($p < 0,05$) bir engelleme yapmasına rağmen, diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p > 0,05$) yoktu. Nimodipinin yaptığı engelleme tedricen arttığı halde, amiodaronun yaptığı engelleme tedricen azaldı. Nimodipinin engelleme yüzdeleri kendi aralarında karşılaştırıldığında 1 günlük grup ile 14 günlük grup ve 3 günlük grup ile 28 günlük grup arasında 14 ve 28 günlük gruplar lehine anlamlı bir engelleme ($p < 0,05$), 1 günlük ile 28 günlük grup arasında ise 28 günlük grup lehine daha anlamlı bir engelleme ($p < 0,01$) vardı. Nimodipinin yaptığı engelleme



Resim 2. Kan ve kontrol grubunda amiodaron ile yüzde inhibisyon değerleri.



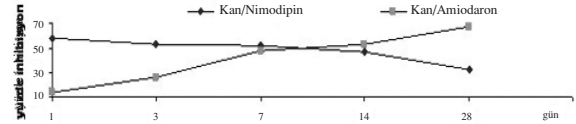
Resim 3. Kan ve kontrol grubunda nimodipin ile yüzde inhibisyon değerleri.

tedrici artış gösterdi. Amiodaronun engelleme oranları muamele süreleri göz önüne alınarak kendi aralarında mukayese edildiğinde hiç birinde anlamlı fark ($p>0,05$) yoktu. Amiodaronun yaptığı engelleme terdici azalma gösterdi.

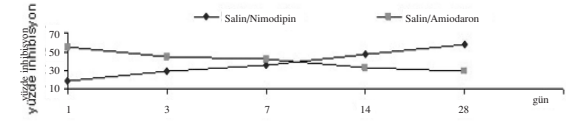
1, 3, 7, 14 ve 28 gün boyunca kan ve saline maruz bırakılan damar segmentlerinde 1×10^{-6} M noradrenalinin uyardığı kontraksiyonları, 1×10^{-7} M nimodipin ve amiodaronun engellemesinin yüzde oranları Resim 2-5 görülmektedir (Resim 2-5).

Bu verilerden çıkarılan sonuçlar şöyle özetlenebilir;

1. Kan kullanılan grupta daha fazla olmak üzere hem kan uygulanan hem de kontrol grubunda vasküler segmentlerin kontraktibilite gücü azalmaktadır.
2. Gerek amiodaron ve gerekse nimodipin kana maruz bırakılan vasküler segmentlerde noradrenalinin uyardığı vazokonstriksiyonları engellemektedir.
3. Nimodipin, kana maruz bırakılan damar segmentlerindeki vazokonstriksiyonu uygulama süresi ile ters orantılı biçimde engellerken, kontrol grubunda doğru orantılı bir biçimde engellemektedir.
4. Amiodaron, kontraksiyonları kan uygulanan grupta muamele süresi ile doğru orantılı olarak, kontrol grubunda ise muamele süresi ile ters orantılı olarak engellemektedir.



Resim 4. Kan kullanılan grupta nimodipin ve amiodaron ile yüzde inhibisyon değerleri.



Resim 5. Kontrol grubunda nimodipin ve amiodaron ile yüzde inhibisyon değerleri.

TARTIŞMA

Kalsiyum damar düz kas kontraksiyonunun düzenlenmesinde temel bir role sahiptir. Vazokonstriksiyonun, intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonundaki bir artışla başlatıldığına inanılmaktadır. Bu artan intraselüler serbest kalsiyumun kaynakları, intraselüler depolardan mobilize olan kalsiyum ile ekstraselüler ortamdan gelen kalsiyumdur. Konsantrasyonu artan intraselüler serbest kalsiyum kalmoduline bağlanarak, kalmodulini aktifler. Aktiflenen kalsiyum-kalmodulin kompleksi myozin hafif zincir kinazı fosforiller. Aktiflenen myozin hafif zincir kinaz da myozin hafif zinciri fosforilleyerek, myozin Mg^{+2} -ATPaz enzimini aktifler ki bu olay da çapraz köprülerin oluşumunu ve dolayısıyla kasılmayı uyarır (7-9).

İntraselüler serbest kalsiyum artmasından sorumlu en az üç mekanizma vardır: inozitol 1,4,5-trifosfat (IP_3) tarafından uyarılan intraselüler depolardan kalsiyum serbestlenmesi, inozitol 1,4,5-trifosfatdan (IP_3) bağımsız intraselüler depolardan kalsiyum serbestlenmesi ve reseptöre-veya ikincil ulağa-bağlı (ROCC) ve/veya voltaja bağlı (VOCC) kalsiyum kanalları vasıtasıyla ekstraselüler ortamdan intraselüler ortama kalsiyum akışı (10,11).

Skarby ve ark. (12), kedi orta serebral arterinde

hem potasyum hem de noradrenalin tarafından oluşturulan kontraksiyonun sadece ekstraselüler kalsiyuma bağlı olduğunu ve aktivasyonun kalsiyum antagonistlerine sensitif kanallar vasıtasıyla oluştuğunu bildirmişlerdir. Ancak bu sonuçlar, Brandt ve ark. ⁽¹³⁾'nin insan pial arterlerinde bulunduğu sonuçlarla kısmen uyumlu değildir. Çünkü bu araştırmacılar 30 dakika kadar kalsiyumsuz ortamda tutulan ve nimodipinle muamele edilen spesmenlerde K⁺ ile uyarılan kontraksiyonların ciddi biçimde azaldığını, ancak noradrenalin tarafından uyarılan kontraksiyonların da azalmadığını rapor etmişlerdi. Nosko ve ark. ⁽¹⁴⁾, ise prostaglandin F_{2±}'nin uyardığı kontraksiyonların çok yüksek nimodipin konsantrasyonu ile zayıfça antagonize edildiğini bildirdiler. Bu ve benzeri sonuçlardan serebral arterlerin kontraktil aktivasyonu için intraselüler kalsiyuma mı gereksinim duyduğu yoksa ekstraselüler kalsiyuma mı gereksinim duyduğu, kontraksiyon için kullanılacak ajanın seçiminin önemli olduğunu düşündürür. Biz çalışmamızda kontraksiyon için K⁺ kullanmadığımız ve ortamı kalsiyumsuzlaştırmadığımız için (deney modelimizde yoktu) mukayese imkanımız olmadı.

Kazda ve Towart ⁽¹⁵⁾, tavşan aortasından hazırlanan ringlerde noradrenalin tarafından uyarılan reseptör aracılı kontraksiyonun nimodipin tarafından bloke edilmediğini, ancak baziler arterden hazırlanan ringlerde hem yüksek potasyum konsantrasyonu tarafından hem de noradrenalin tarafından uyarılan kontraksiyonları önlediğini bildirdiler. Bunun sebebinin de periferik damarlardaki reseptörle işletilen kalsiyum kanallarının serebrovasküler damarlardakinden farklı olmasına ve serebral damarlardaki reseptörle işletilen kalsiyum kanallarının nimodipin için özel bir afiniteye sahip olmasına bağladılar. Bu sonuçlar bizim sonuçlarla uyumlu olabilir. Ancak, bu sonuçlar serebral vazospazmdaki şartları tam olarak karşılamaz. Çünkü bu araştırmacılar çalışmalarında damar segmentini subaraknoid kanama sonrasında olduğu gibi uzun süreli kana maruz bırakmamışlar ve de damarlarda yapısal ve fonksiyonel bozukluk söz konusu değildir.

White ve ark. ⁽¹⁶⁾, köpek baziler arterlerinden hazırlanan ringlerde kan ve hemoglobin tarafından elde edilen kontraksiyonların 1x10⁻⁷ M nimodipin tarafından % 50'den fazla azaltıldığını bildirdiler. Engelleme oranı yönünden bu sonuçlar bizim sonuçlara yakındı. Ancak bu araştırmacılar nimodipini farklı şekilde kullanmışlardı ve deney modeli subaraknoid kanamadan sonra meydana gelen in vivo şartları karşılaması mümkün değildi. Nimodipinin farklı uygulanması ve deney modelinin farklı olması farklı sonuçlar doğurabilir.

Toshima ve ark. ⁽¹⁷⁾, tavşanlarda yaptıkları in vitro çalışmada nimodipinin, tedrici artan dozlarda (kümülatif tarzda) verildiğinde, hemoglobinle muamele edilen baziler arter ringlerinde yüksek potasyum konsantrasyonu ile uyarılan kontraksiyonları, kontrol grublarına göre daha az engellediğini rapor ettiler. Araştırmacılar 10⁵ M hemoglobin konsantrasyonu ile prekontrakte edilen tavşan baziler arter ringlerini 10⁷ M nimodipin konsantrasyonu ile muamele ettiklerinde (bizim de çalışmamızda kullandığımız konsantrasyon) ortalama relaksasyon oranını % 62.31±6.01 bulmuşlardı. Bu yüzde engelleme oranı bizim bulduğumuz sonuçlara yakın sonuçlardı. Ancak bizim sonuçlarda kontrol grubunda daha az engelleme söz konusu idi. Bu araştırmacılar kontraksiyon oluşturmak için KCl kullanmışlar ve tam kanla değil, sadece hemoglobinle 20 dakika kadar muamele etmişlerdi. Spazmojenik ajanın, damar segmentinin spazmojenik ajana muamele süresinin veya kontraksiyonu uyarıcı ajanın farklılığının, farklı sonuçların çıkmasına neden olması doğaldır.

Nimodipin temel olarak düz kas hücrelerindeki voltaja bağlı kalsiyum kanalları (L- ve T- tipi) üzerine, voltaja bağlı bir biçimde etki eder ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Yani vasküler düz kas hücreleri membran potansiyel değeri azaldıkça (pozitif yöne kaydıka), bu hücrelerdeki voltaja bağlı kalsiyum kanalları nimodipin tarafından daha fazla bloke olur. Dolayısıyla OHb'le uzamış muamelenin de intraselüler kalsiyumu yükselttiği ^(9,20) ve mem-

bran potansiyelini azalttığı göz önüne alınırsa, kanallar nimodipine daha sensitifleşebilir ve nimodipin tarafından daha fazla bloke edilebilir. Bu da yaptığımız çalışmada nimodipinin tam kanla muamele edilen segmentlerde daha fazla engelleme yapmasını izah edebilir.

Amiodaron kardiyak aritmileri önlemede klass III antiaritmik olarak kardiyojloji kliniklerinde yaygın olarak kullanılmakla birlikte, serebral arterlerde ne spazma uğratarak ne de spazm oluşturmada daha önce hiç çalışılmamıştı. Biz yukarıda da bahsedildiği gibi amiodaronun kanla vazospazma uğratan damar segmentlerindeki kontraksiyonları yaklaşık olarak % 50'ye yakın oranda engellediğini bulduk. Ancak amiodaronun bu etkisi kanla muamele ettiğimiz damar segmentlerinde muamele süresi ile doğru orantılı olarak tedricen artmaktaydı. Bu sonuç da intraselüler kalsiyum birikiminin ve kronik vazospazmın yine en azından kısmen inisiyal ekstraselüler kalsiyum girişi ile düz kas kontraksiyonu olarak başlatıldığını ve daha sonra birtakım intraselüler mekanizmaların etkin duruma geçtiğini düşündürür. Çünkü amiodaron sadece bir kalsiyum kanal blokeri ve non kompetitif α - ve β -adrenoseptör blokeri özelliği göstermeyip, nimodipinden çok daha kompleks bir farmakolojik özelliğe sahiptir ve bunlardan biri de kompetitif kalmodulin antagonistik özelliğidir (21). Amiodaronun etkinliğinin tedricen artmasından belki daha geç aktive olan bu son özelliği sorumlu olabilir.

Lubic ve ark. (5), amiodaronu kalsiyum kanal aktivitesi üzerinde etkisini arştırmak için elektrikle uyarılan tavşan sağ ventrikül striplerinde ve potasyum klorürle (KCl) uyarılan aortik striplerde çalıştılar ve amiodaronun hem sağ ventrikül striplerinde hem de aortik striplerdeki kontraksiyonları tamamen engellediğini bildirdiler. Amiodaronun bu etkisi, onun kalsiyum kanal blokeri etkisinin güçlü olduğunu düşündürür ve kompleks farmakolojik profiline ciddi biçimde katkıda bulunabilir.

Polster ve Broekhuysen (6) tarafından izole in

vitro olarak rat aortik ringlerinde noradrenalinin uyardığı kontraksiyonları nonkompetitif α - ve β - reseptör blokajına bağlı olarak inhibe ettiği rapor edildi. Biz de çalışmamızda gerek kontrol ve gerekse spazma uğratılmış vasküler ringlerde kontraksiyon için α - ve β -adrenoseptör agonisti noradrenalin kullandık. Şayet engelleme sadece reseptör blokajına bağlı olsaydı tam ya da tama yakın engelleme yapması gerekirdi. Dolayısıyla vazorelaksasyon etkisini başka yollardan da yapmaktadır. Bu da amiodaronun kompleks farmakolojik etkiye sahip olduğunu yönündeki bulguları destekler.

Nishimura ve ark. (22), izole kobay ventrikül kalp hücrelerinde amiodaronun inaktif ve istirahat durumundaki sarkolemmal kalsiyum kanallarına bağlanarak, bu kanalları bloke ettiğini bildirmiştir. Eğer vasküler düz kas hücrelerindeki ve myokard hücrelerindeki sarkolemmal L- tipi kalsiyum kanallarının aminoasit diziliminin % 90 oranında aynı olduğu (23) düşünülürse, amiodaronun vasküler düz kaslarda kalsiyum kanal blokeri olarak yaptığı relaksasyonun sebebi anlaşılabilir.

Kojima ve ark. (24), amiodaronun akut intravenöz verilmesinin izole rat kardiyak hücrelerinde intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonunu azalttığı ve bunun da ilacın antiaritmik etkisine katkıda bulunduğunu rapor ettiler. Amiodaronun vasküler düz kas hücrelerinde indirekt etkilerinin dışında, direkt etki ile intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonunu azalttığına ilişkin henüz yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Eğer tam kanla uzun süreli muamelenin vasküler düz kas hücrelerinde, intraselüler serbest kalsiyum konsantrasyonunda devamlı bir yükselme yaptığı düşünülürse, bu düşüncenin, amiodaronun vasküler düz kaslarda vazospazmı engellemedeki etkinliğini arştırma açısından önemli olabilir.

Nimodipinin başlangıç döneminde etkin olması ve bu etkinliğin tedricen azalması, amiodaronun başlangıç döneminde etkinliğinin az olması, ancak etkinliğinin tedricen artması ve birlikte kullanıldığında da birbirinin etkisini potansiyelize

etmesi, nimodipinin serebral vazospazmda erken dönemde kullanıldığında etkin olduğu (25-27) yönünde bildirilen sonuçların daha akla yatkın olduğunu, nimodipindeki bu azalan etkinliğin, etkinliği tedricen artan ve vazospazmın geç döneminde daha etkin olan, kompleks farmakolojik profile sahip ve muhtemelen intraselüler mekanizmalardaki etkinliği daha belirgin olan amiodaron tarafından kompanse edilebileceğini ve hatta kombine kullanıldığında vazospazmın hem erken hem geç dönemine dengeli bir biçimde yayılan ve yalnız başına kullanıldığından çok daha potent olan bir etkinliğin elde edilebileceğini bu sonuçlar göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Hansen-Schwartz J, Ansar S, Edvinsson L. Cerebral vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage--role of changes in vascular receptor phenotype. *Front Biosci* 2008; 13:2160-4.
2. Tani E, Matsumoto T. Continuous elevation of intracellular Ca^{2+} is essential for the development of cerebral vasospasm. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 13:21.
3. Marbacher S, Neuschmelting V, Graupner T, Jakob SM, Fandino J. Prevention of delayed cerebral vasospasm by continuous intrathecal infusion of glyceroltrinitrate and nimodipine in the rabbit model in vivo. *Intensive Care Med* 2008; 34:932-8.
4. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989; 298:636-42.
5. Lubic SP, Nguyen KP, Dave B, Giacomini JC. Antiarrhythmic agent amiodarone possesses calcium channel blocker properties. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24:707-14.
6. Polster P, Broekhuysen J. The adrenergic antagonism of amiodarone. *Biochem Pharmacol* 1976; 25:131-4.
7. Doi M, Kasuya H, Weir B, Cook D A, Ogawa A. Reduced expression of calponin in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir* 1997; 139: 77-81.
8. Kuriyama H, Kitamura K, Nabata H. Pharmacological and physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues. *Pharmacol Rev* 1995; 47:387-73.
9. Vollrath BA, Weir BK, Macdonald RL, Cook DA. Intracellular mechanisms involved in the responses of cerebrovascular smooth-muscle cells to hemoglobin. *J Neurosurg* 1994; 80: 261-8.
10. Mikoshiba K, Hattori M. IP3 receptor-operated calcium entry. *Sci STKE* 2000(51):PE1.
11. Rink TJ. Receptor-mediated calcium entry. *FEBS Lett* 1990; 268:381-5.
12. Skärby T, Högestätt ED, Andersson KE. Influence of extracellular calcium and nifedipine on alpha 1- and alpha 2-adrenoceptor-mediated contractile responses in isolated rat and cat cerebral and mesenteric arteries. *Acta Physiol Scand* 1985; 123:445-56.
13. Brandt L, Andersson KE, Edvinsson L, Ljunggren B. Effects of extracellular calcium antagonists on the contractile responses of isolated human pial and mesenteric arteries. *J Cereb Blood Flow Metab* 1981; 1:339-47.
14. Nosko M, Krueger CA, Weir BK, Cook DA. Effects of nimodipine on in vitro contractility of cerebral arteries of dog, monkey, and man. *J Neurosurg* 1986; 65:376-81.
15. Kazda S, Towart R. Nimodipine: a new calcium antagonistic drug with a preferential cerebral vascular action. *Acta Neurochir* 1982; 63:259-65.
16. White RP, Cunningham MP, Robertson JT. Effect of the calcium antagonist nimodipine on contractile responses of isolated canine basilar arteries induced by serotonin, prostaglandin $F_{2\alpha}$, thrombin, and whole blood. *Neurosurgery* 1982; 10:344-8.
17. Toshima M, Kassel NF, Sasaki T, Tanaka Y, Machi T. The effects of hemoglobin on vasodilatory effect of calcium antagonists in the isolated rabbit basilar artery. *J Neurosurg* 1992; 76:670-8.
18. Akata T. Cellular and molecular mechanisms regulating vascular tone. Part 2: regulatory mechanisms modulating Ca^{2+} mobilization and/or myofilament Ca^{2+} sensitivity in vascular smooth muscle cells. *J Anesth* 2007; 21:232-42.
19. Kuriyama H, Kitamura K, Itoh T, Inoue R. Physiologic features of smooth muscle cells, with special reference to receptors and ion channels. *Physiol Rev* 1998; 78:811-920.
20. Takanashi Y, Weir BK, Vollrath B, Kasuya H, Macdonald RL, Cook D. Time course of changes in concentration of intracellular free calcium in cultured cerebrovascular smooth muscle cells exposed to oxyhemoglobin. *Neurosurgery* 1992; 30:346-50.
21. Nokin P, Blondiaux JP, Schaeffer P, Jungbluth L, Lugnier C. Amiodarone is a potent calmodulin antagonist. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1989; 339:367-73.
22. Nishimura M, Follmer CH, Singer DH. Amiodarone blocks calcium current in single guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251:650-9.
23. Biel M, Ruth P, Bosse E, Hullin R, Stühmer W, Flockerzi V, Hofmann F. Primary structure and functional expression of a high voltage activated calcium channel from rabbit lung. *FEBS Lett* 1990; 269:409-12.
24. Kojima S, Wu ST, Wikman-Coffelt J, Parmley WW. Acute amiodarone terminates ventricular fibrillation by modifying cellular Ca^{++} homeostasis in isolated perfused rat hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275:254-62.
25. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, Chou SN, Kelly DL, Weir BK, Crabbe RA, Lavik PJ, Rosenbloom SB, Dorsey FC, Ingram CR, Mellits DE, Bertsch LA, Boisvert DP, Hundley MB, Johnson RK, Strom JA, Transou CR. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 1983; 308:619-24.
26. Auer LM. Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 1984; 15:57-66.
27. Philippon J, Grob R, Dageou F, Guggiari M, Rivierez M, Viars P. Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir* 1986; 82:110-4.