

TC
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



UDENAFİL'İN ANEVRIZMAL SUBARAKNOİD
KANAMA SONRASI GELİŞEN SEREBRAL
VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DENEYSEL
HAYVAN MODELİNDE GÖSTERİLMESİ

Dr. Ramazan DOĞRUL

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2015

TC
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UDENAFİLİN ANEVİZMAL SUBARAKNOİD
KANAMA SONRASI GELİŞEN SEREBRAL
VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİNLİĞİNİN DENEYSEL
HAYVAN MODELİNDE GÖSTERİLMESİ

Dr. Ramazan DOĞRUL

Tez Danışmanı

Yrd. Doç. Dr. Yaşar Bayri

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

2015

TEŞEKKÜR

Gerek Nöroşirürji eğitimimde gerekse de tez sürecinde sağladığı imkanlardan dolayı Marmara Üniversitesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Erkan Kaptanoğlu'na, yine Nöroşirürjideki eğitimime olan katkılarından dolayı sayın Prof.Dr. M.İbrahim Ziyal'e, Nöroşirürji eğitimime ve insanlığıma katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Adnan Dağçınar'a, hem günlük Nöroşirürji eğitimime olan katkılarından hem de güncel Nöroşirürjiyi yakalayabilme adına verdiği desteklerden dolayı sayın Doç.Dr. Aşkın Şeker'e, Nöroşirürji klinik tecrübe eğitimime olan yüksek katkılarından dolayı sayın Doç.Dr. Fatih Bayraklı'ya ve Nöroşirürji eğitimim boyunca bir öğretm görevlisinden çok bir ağabey şefkat ve yakınlığıyla her zaman beni destekleyen, tecrübelerini paylaşan, klinik bilgi ve beceri için elinden gelen hiçbir çabayı esirgemeyen ve aynı zamanda tez danışmanlığımı yapan hocam, ağabeyim sayın Yrd.Doç.Dr. Yaşar Bayrı'ye, Nöroşirürji eğitimime katkıda bulunan sayın Prof.Dr. Türker Kılıç ve sayın Prof.Dr. Deniz Konya'ya, uzm.Dr. Mustafa Sakar'a ve Nöroşirürji eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum bütün asistan ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Tez hazırlama sürecinde olmasaydı olmazdı denebilecek düzeyde yardımını benden esirgemeyen Arşt.grv. Hüsniye Hacıoğlu'na ve biyolog Ayça Arslanhan'a, laboratuvarındaki yardımlarından dolayı tekniker Arınç Arpınar ve Demet Bayrak'a teşekkür ederim.

Yanımda olmasa da her zaman bana desteğini en güzel şekilde hissettiren annem, ağabeylerim, ablalarım, kardeşime ailemin diğer tüm bireylerine ve bu süreçte kaybettiğim babam, Emin Doğrul'a eğitim hayatım boyunca bana en çok inanan, en çok destekleyen ve beni en çok motive eden insan olduğu için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ve tanıştığım ilk günden beri eğitim hayatımı her zaman ve sürekli destekleyen ve beni motive eden sevgili eşim Aslı Doğrul'a herşey için teşekkür ederim. Yoğun Nöroşirürji eğitim hayatı ve özellikle tez dönemindeki aşırı yoğunluktan dolayı ilgilenemediğim, sevgimi paylaşamadığım için sevgili çocuklarım Defne Doğrul ve Mete Murat Doğrul'dan özür diliyorum.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACoA	Anterior Komunikan Arter
ADH	Antidiüretik Hormon
ADP	Adenozin Difosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
AIF	Apoptosis Inducing Factor
ASA	Anterior Serebral Arter
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Bcl-2	B Hücre Lenfosit/Lösemi- 2
Ca ⁺²	Kalsiyum
Caspase	Cystein Dependent Aspartate Spesific Proteases
cGMP	Siklik Guanil Monofosfat
CYP	Sitokrom P450
DI	Diabetes İnsipidus
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DSA	Dijital Substraksiyon Anjiyografisi
EDRF	Endotelyal Kaynaklı Relaksasyon Faktörleri
EDCF	Endotelyal Kaynaklı Konstriktör Faktörler
EDHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
eNOS	Endotelyal Nitrik Oksid Sentaz
ET	Endotelin
GS	Guanilat Siklaz
LP	Lomber Ponksiyon
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MLC	Miyozin light chain
MLCK	Miyozin light chain kinase
Mm	Micronmetre
NO	Nitrik oksit
OSA	Orta Serebral Arter
PBS	Fosfat Tampon Solusyonu
PDE	Fosfodiesteraz
PET	CT Positron Emisyon Tomografi
PKC	Protein Kinaz C
SAK	Subaraknoid Kanama
SPECT	Single Photon Emission Tomografi
SD	Standart Sapma
SF	Serum Fizyolojik
SV	Serebral Vazospazm
TCD	Transkranial Doppler
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

ÖZET

Doğrul R, Udenafilin anevrizmal Subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazm üzerine etkinliğinin deneysel hayvan modelinde gösterilmesi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Uzmanlık tezi, İstanbul,2015.

Subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazm gelişen büyük teknoloji ve çok sayıda çalışmaya rağmen halen %50'den fazla mortalite ile seyreden bir komplikasyondur. Erektile disfonksiyon ve pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin serebral vazospazm üzerine etkinliği yakın zamanda birçok deneysel çalışmada çalışılmıştır. Bu çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiş ve yakın zamanda klinik çalışmalar başlamıştır. Bu çalışmada yeni nesil bir fosfodiesteraz 5(PDE5) inhibitörü olan udenafilin deneysel hayvan modeli kullanılarak subaraknoid kanama(SAK) sonrası gelişen vazospazm üzerine etkinliğinin tespiti amaçlanmıştır. Hayvanlar her grupta 6'şar tane sıçan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Birinci grup SAK yapılmayan sham grubu, ikinci grup her sıçanın kendi femoral arterinden alınan otolog kanın oksipitoservikal membrandan sisterna magnaya verilerek SAK modeli oluşturulduğu ve tedavinin uygulanmadığı kontrol SAK grubu ve grup ve üçüncü grup da aynı şekilde SAK oluşturulduktan sonra 20 mg/kg udenafilin ile orogastrik yolla işlemiden 2 saat sonra başlanarak 3 günde 24 saat arayla verildiği tedavi grubu olarak ayarlandı. 3 günlük izlem sonunda kurban edilen deneklerin baziler arter proksimal ve distalinden alınan kesitler lümen çapları ve duvar kalınlıkları bilgisayar ortamında ölçülerek karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Udenafil ile tedavi edilen gruptaki sıçanların baziler arter lümenleri kontrol SAK grubuna oranla çok daha geniş değerlerde bulunmuş ve ayrıca damar duvar kalınlığı da oldukça daha ince yapıda bulunmuştur. Bu çalışma ile yeni nesil PDE5 inhibitörü olan udenafilin serebral vazospazm tedavisi için ileri çalışmalar gerektiren umut verici bir ilaç olduğunu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, udenafil, serebral vazospazm

ABSTRACT

Dogrul R, To observe efficiency of udenafil on vasospasm after the aneurysmal subarachnoid hemorrhage on experimental animal model, Marmara University School of Medicine, thesis in Neurosurgery, Istanbul,2015. Cerebral vasospasm is a complication of subarachnoid hemorrhage that is still causing 50 % mortality inspite of huge technological improvement and lots of researches. Phosphodiesterase 5 inhibitors that are in use of erectile dysfunction and pulmoner hypertension is also used in several experimental studies on cerebral vasospasm. Some succesful results gained by these researhes and recently some clinical researched has been done with PDE5 inhibitors. On this study we used experimental animal subarachnoid hemorrhage(SAH) model to observe efficiency of udenafil, a new generation PDE5 inhibitor, on cerebral vasospasm that seconder to SAH. We divided animals to 3 groups each had 6 rats. The firs group was the sham group that has not SAH. The second group was control SAH group that arterial blood was taken from each femoral arteria of the rats and is injected to cisterna magna through occiputooservical membrane. The second group had no medication. The third group was same with the second group with a difference that the rats in this group was treated with 20 mg/kg udenafil that is given by orogastric way. The firs dose was given 2 hours after the surgery and repeated once daily through 3 days. At the end of third day all animals were sacrificed and basillar arteries taken out to calculate on computer program and observe each lumen and wall thickness proximally and distally. In the treatment group arterial lumen was wider than the control SAH group and also aterial wall was thinner significantly Recent study showed that udenafil, a new generation PDE5 inhibitor, has receptable results on vasospasm and should be studied with more studies.

Key words:Subarachnoid hemorrhage, phosphodiesterase inhibitors, udenafil, cerebral vasospasm.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ.....	6
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Subaraknoid Kanama.....	9
2.1.1 Tanım.....	9
2.1.2 Epidemiyoloji	9
2.1.3. Risk faktörleri	10
2.1.3.1. Değiştirilemez risk faktörler	11
2.1.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri	11
2.1.3.3. Diğer risk faktörleri.....	13
2.1.4. Etyoloji	13
2.1.5. Belirtiler	14
2.1.6. Bulgular	15
2.1.7. Tanı yöntemleri.....	17
2.1.8. Ayırıcı tanı	20
2.1.9. Derecelendirme	20
2.1.10. Komplikasyonlar.....	21
2.1.11. Tedavi	25
2.2. Serebral Vazospazm:	26
2.2.1. Tanım	26
2.2.2. Epidemiyoloji	27
2.2.3. Risk Faktörleri	27
2.2.4. Fizyopatoloji	28
2.2.4.1. Düz Kas Kontraksiyonu:	28
2.2.4.2. Endotel disfonksiyonu.....	32
2.2.4.3. Enflamasyon.....	32
2.2.4.4. Genetik Etkenler.....	35
2.2.5. Vazospazm tedavisi	36
2.2.5.1. Cerrahi	36
2.2.5.2. Medikal tedaviler	37
2.2.5.3. Endovasküler tedaviler	38
3. UDENAFİL	40

4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4.1. Gruplar ve Cerrahi İşlemler	42
4.2. Sakrifikasyon.....	47
4.3. Preparatların hazırlanması ve Ölçümler	48
4.4. İstatistik	48
5. BULGULAR.....	49
5.1. Lümen genişliği:.....	49
5.2. Duvar kalınlığı.....	52
6. TARTIŞMA	53
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	56
8. KAYNAKLAR.....	57

ŞEKİLLER

Resim 1 : Sıçanların cerrahi için konumlandırılması	44
Resim 2 : Cerrahi alan temizliği ve insizyon ölçümü	44
Resim 3 : İnsizyonun yapılması ve oksipitoservikal membranın ortaya konması	45
Resim 4 : İnşinal bölge insizyon ve sinir damar demeti	45
Resim 5 : Arterin ven ve sinir ayrıştırılması ve distalden bağlanması	46
Resim 6 : Femoral arterin kanülide edilmesi ve arteryel kanın alınması	46
Resim 7 : Udenafil tedavi grubunda SAK durumu	47
Resim 8 : Kontrol SAK grubu	47
Resim 9 : Sham grubu baziler arter	50
Resim 10 : Kontrol SAK grubu baziler arter	50
Resim 11 : Udenafil tedavi grubu baziler arter	51
Şekil 1 : Oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonunun şematik görüntüsü ..	30
Şekil 2 : Uzunmuş endotel kontraksiyonu, :	31
Şekil 3 : Udenafil kimyasal formülü	40

TABLÖLAR

Tablo 1: Hunt&Hess SAK sınıflaması.....	20
Tablo 2: WFN SAK sınıflaması.....	21
Tablo 3: Fisher sınıflaması.....	21
Tablo 4: Modifiye Fisher Sınıflaması	28
Tablo 5: Lümen çevresinin karşılaştırılması	49
Tablo 6: Duvar kalınlıklarının karşılaştırılması	52

1. GİRİŞ

Genel olarak merkezi sinir sisteminin herhangi bir bölgesinde araknoid zarının altına olan kanamalar subaraknoid kanama olarak adlandırılır. En sık nedeni travma iken, travma dışı en sık nedeni anevrizmal kanamadır.

Subaraknoid Kanama tüm inmelerin %3-7'sini oluşturur[1]. Yıllık görülme insidansı %6-22 düzeyindedir. Genel olarak hafif oranda kadınlarda daha sık görülmektedir.

Bazı hastalar baş ağrısı gibi hafif bir klinik belirti ile başvurursa da hastaların %10-15'i hastaneye ulaşmadan kaybedilirken, herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurabilen SAK hastalarının % 30' u takip eden bir yıl içinde kaybedilmektedir[2]. Linn ve arkadaşlarının yaptıkları bir klinik çalışmada, ani ve şiddetli gelişen baş ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuran hastaların %25'inde SAK saptanmıştır[3].

Subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazm gecikmiş iskemik nörolojik kaybın kötü klinik gidişin en önemli sebebidir. SAK henüz fizyopatolojisi tam olarak çözülememekle birlikte genel olarak SAK sonrası subaraknoid mesafeye yayılan kan ürünlerinin ve artan kafa içi basıncın etkisiyle gelişen çok yönlü reaksiyonlar ve ajanlar nedeniyle normal damar fizyolojisinin bozulması ve buna bağlı olarak damar kontraksiyonunun uzamasının, damar endotelinin hasar görmesinin, enflamatuvar ve genetik etkenlerin önemli rol aldığı belirtilmektedir.

Nitrik oksit(NO) küçük, serbest dolaşabilen, gaz formunda, hücre zarını serbestçe geçerek sekonder mesajcı vazifesi görebile bir moleküldür. NO hücre içinde çözülebilir guanilat siklaz ile birleşerek bu enzimi aktifleştirir. Aktifleşen guanilat siklaz, guanil trifosfattan(GTP) cGMP üretir.

PDE5 inhibitörleri erektil disfonksiyonda kullanılırlar. Korpus kavernozumda PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP artışını sağlarlar. cGMP vazodilatatör görevi görür ve kanın korpus kavernozumda birikmesini sağlayarak ereksiyon fonksiyonunda artış sağlar. PDE5 inhibitörlerinden sildenafil ve tadalafil aynı zamanda pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır.

Serebral vazospazma olan etkinliğini değerlendirmek için PDE5 inhibitörleri ile birçok deneysel çalışmalar yapılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Atalay ve arkadaşları da deneysel subaraknoid kanama modelinde sildenafilin serebral vazospazmı çözmede etkili olduğunu göstermişlerdir[4]. Diomedi ve arkadaşları ilk kez subaraknoid kanama sonrası sildenafil ile tedavi ettikleri hastalardan olumlu klinik sonuçlar elde etmişlerdir[5]. Daha sonraki yıllarda da Mukherje ve arkadaşları, yakın zamanda da Washington ve arkadaşları sildenafil ile yaptıkları klinik çalışmalarda PDE5 inhibitörlerinin serebral vazospazmda güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir[6,7]. Narin ve arkadaşları uzun etkili bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan tadalafil ile yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında olumlu sonuçlar elde etmişlerdir[8]. Zhanga ve arkadaşları ratlarda stroke modelinde tadalafilin anjiogenes ve nörogenezi arttırdığını ve inme tedavisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir[9]. Gl ve arkadaşları deneysel subaraknoid kanama modelinde vardenafilin serebral vazospazma etkisini göstermişlerdir[10]. Köktekir ve arkadaşlarının yaptığı deneysel serebral vasospazmda tadalafil'in etkinliğini anjiografik olarak göstermişlerdir[11].

Bu çalışmada yeni nesil PDE5 inhibitörü olan udenafilin deneysel subaraknoid kanama modelinde vazospazm üzerine etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid Kanama

2.1.1 Tanım

Tüm merkezi sinir sistemini saran, dura matter ile pia arasında bulunan ve BOS dolaşımına olanak sağlayan araknoid zarının altına çeşitli nedenlerden dolayı olabilecek kanamalar ‘subaraknoid kanama’ olarak adlandırılır.

2.1.2 Epidemiyoloji

Tüm inmelerin yaklaşık %3-7 sini oluşturur [1,12-14]. Dünya genelinde yıllık insidansı 100 000'de 2-22 arasında seyretmektedir[15,16]. Gerçekte son 50 yılda insidanda bir değişiklik olmamasına rağmen, özellikle beyin bilgisayarlı tomografisi(BT) ve diğer radyolojik tetkiklerin tanı amaçlı kullanılmaya başlanması ve yayılmasıyla, primer SAK olguları tespit edilmiş ve bu da insidanda bir düşüş algısı oluşturmuştur[2,17]. Daha önceleri SAK tanısı sadece lomber ponksiyon(LP) ile konulması nedeniyle intraserebral ve ventriküler hemorajilere sekonder oluşan SAK vakaları da primer SAK tanısı almaktaydı ve bu nedenle ilk zamanlarda bu insidans daha yüksekti.

Yapılan çalışmalar ile bu şekilde insidans ve prevelanslar bildirilse de gerçek SAK insidansını bilmek mümkün değildir. Bunun en önemli sebebi SAK sonrası gelen erken ölümdür. Ani ölümlerin hepsine otopsi yapılamadığı için gerçek SAK insidansını bilmek mümkün değildir. Günümüzde eldeki veriler ışığında yapılan çalışmalar ile SAK geçirdikten sonra herhangi bir sağlık kuruluşuna ulaşmadan gerçekleşen ölüm oranı %10-15 olarak görülmüştür. Yapılan bir otopsi çalışmasında doğal gerçekleşen ani ölümlerden %7,2'sinin nedeni SAK olarak bulunmuştur[18]. Ayrıca baş ağrısı şikâyetiyle bir sağlık kuruluşuna başvuran ve yanlış tanı alan SAK oranı da azımsanmayacak düzeydedir[19].

Diğer inmelere oranla daha genç bir popülasyonda görülen SAK, çocukluk ve adolesan dönemde erkeklerde daha fazla görülürken orta yaşlarda bu oran

eşittir[12,20]. 65 yaş üzerinde ise kadınlarda daha fazla görülmektedir. SAK insidansı yaşla arttığı için genel olarak kadınlarda biraz daha fazla görülmektedir(K/E= 1,24). Ayrıca hispanik ve Afrikalı Amerikalılarda, beyaz Amerikalılara göre hafif düzeyde daha fazla görülmektedir.

Spontan SAK hastalarının % 80'inde patlamış bir anevrizma görülür. Hastaların yaklaşık %15'inde görüntüleme teknikleri ile herhangi bir kaynak saptanamazken, %5 kadarında ise diğer nedenler saptanmıştır.

SAK yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hastaların %10-15'i hastaneye ulaşmadan kaybedilirken, herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurabilen SAK hastalarının % 30' u takip eden bir yıl içinde kaybedilmektedir[2]. Nöropatolojik nedenlerle gerçekleşen ani ölümlerle ilgili yapılan bir otopsi çalışmasında, hastaların yarıya yakınında nöropatolojik neden SAK olarak saptanmıştır[18]. Zamanla dünya genelinde SAK geçiren ve bir sağlık kuruluşuna ulaşabilen hastalarda, mortalitede ciddi azalma görülmüş ve bu da endovasküler tedavi, nörolojik yoğun bakım ve özellikle de mikro cerrahideki ilerlemelere bağlanmıştır[2].

Mortalitede ciddi bir düşüş olmasına rağmen morbidite artış olmaktadır. SAK sonrası yaşamını devam ettiren hastaların yarısında, uzun süreli hayat kalitesini ciddi oranda etkileyen özellikle fiziksel, psikiyatrik, davranışsal ve emosyonel problemler gelişmektedir[21,22].

2.1.3. Risk faktörleri

Travma dışı SAK olgularında çoğunlukla tetikleyen bir etken bulunmazken, bazı olgularda kafa içi basıncı arttıran, öksürük, hapşıırma, valsalva, cinsel ilişki gibi tetikleyen etkenler görülmektedir. Yapılan bir çalışmada ise ölüm nedeni anevrizmal SAK olarak tespit edilen hastaların %38'inin uyku esnasında %6'sının ise yoğun bir egzersiz esnasında SAK geçirdiği kaydedilmiştir[23].

2.1.3.1. Değiştirilemez risk faktörler

Yaş: 50 yaş üzeri kanama insidansı daha yüksektir[16].

Cinsiyet: Yaşla birlikte değişmekle birlikte genel olarak kadınlarda daha sık görülmektedir[12,15,16,20,24-26].

Etnik köken: Afrika kökenli Amerikalılarda beyaz Amerikalılara göre daha sık görülür. Ayrıca Finlandiya ve Japonya’da görülme sıklığı diğer ülkelere göre daha yüksektir[16,17,22,27].

Anevrizmal SAK hikayesi: Birinci derece yakınlarında intraserebral anevrizma nedeniyle SAK gelişen hastalarda, SAK gelişme riski normal popülasyona göre 4 kat fazladır[12]. Daha önce SAK geçiren hastaların da tekrar SAK geçirme oranı anevrizması olup daha önce SAK geçirmeyen hastalara oranla daha yüksektir[28].

Ailesel: SAK geçiren hastaların %7-20’sinin birinci veya ikinci derece yakınlarında intraserebral anevrizma hikayesi vardır.[12]

2.1.3.2. Değiştirilebilir risk faktörleri

Hipertansiyon :Sadece anevrizmal SAK için değil, aynı zamanda SAK geçiren ve cerrahi olarak tedavi edilen hastaların epileptik nöbet geçirmesinde ve tekrar kanama için de bir risk faktörüdür[29,30].

Sigara :Değiştirilebilir en önemli risk faktörüdür[30,31]. Risk oranı, miktar ile doğru orantılı olarak artar ve bırakıldığında risk de azalır[32]. Risk oranı bazı çalışmalarda kadınlarda[31,33], bazı çalışmalarda ise erkeklerde daha fazla bulunmuştur[32]. Hipertansiyonla birlikte olduğunda sigara içmeyen ve hipertansiyonu olmayan hastalara göre risk 15 kat artmaktadır. Sigara aynı zamanda SAK görülme yaşını da düşürmektedir[34].

Alkol :Yakın zamanda yoğun alkol tüketimi, anevrizma rüptür riskini erkeklerde 4,5, kadınlarda ise 6,4 katına kadar arttırmaktadır[30,31]

İlaç :Kokain, oral kontraseptifler[35], post-menopozal hormon replasman tedavisi[36]

2.1.3.3. Diğer risk faktörleri

Genetik hastalıklar: Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Ehlers-Danlos sendromu tip I ve IV, Marfan sendromu, neuro-fibromatozis tip I, osteogenezis imperfekta, psödoksantoma elastikum, alfa-antitripsin eksikliği. Ayrıca yakın zamanda yapılan bir genetik çalışmada ADAMTS15 geninin intrakranial anevrizma oluşumundan sorumlu olabileceği gösterilmiştir[37].

Anevrizma yerleşim yeri: Anterior dolaşımda yer alan anevrizmalar 55 yaşından önce kanamaya daha yatkınken, posterior dolaşım anevrizmaları erkeklerde kanamaya daha yatkındır. Yapılan bir çalışmada posterior dolaşımda yer alan anevrizmaların kanamaya daha yatkın olduğu ve SAK için risk faktörü teşkil ettiği bildirilmiştir[28]. Yapılan başka bir çalışmada ise SAK geçiren kadın hastaların %40,8'inde internal karotid arter, erkeklerin ise %46,8'inde anterior kommunikan arter rüptürü saptanmıştır[27].

Stres: Özellikle son 30 gün içindeki ciddi finansal ve hukuki problemleri olan kişilerde daha sık görülmektedir.

Anevrizma boyutu: 7 mm'den büyük anevrizmalar kanama için risk teşkil ederler[28,38].

Ayrıca sistemik enflamasyon, gün içinde sıcaklığın düşmesi, günde 5 bardaktan fazla kahve tüketilmesi SAK için risk oluşturduğu ima edilmiştir[39-41].

2.1.4. Etiyoloji

SAK'ın en sık sebebi travmadır. Travma dışı SAK'ın en sık sebebi ise %80 oranı ile intrakranial anevrizma rüptürüdür. Anevrizma rüptüründen sonra en sık neden arteriovenöz malformasyon(AVM) kanamalarıdır. Tüm bunlarla birlikte subaraknoid kanamaya neden olabilen serebral damar anomalileri, neoplaziler, vaskülite neden olan otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, intoksikasyonlar, hematolojik hastalıklar ve sınıflandırılmayan nedenler gibi çok geniş bir hastalık listesi mevcuttur.

Serebral damar anomalileri: Arterioneniz malformasyon, arteriovenöz fistül, kavernoma, kapiller hemanjiom ve venöz anjiom

Neoplaziler: Meningioma, melanoma, kordoma, glioma, bronşial karsinoma, ependimoma, osteokondroma, sarkoma, nörofibroma, koroid pleksus papillomu, koryokarsinoma, hipofiz adenomu,

Vaskülit nereden olan otoimmün hastalıklar: Wegener granülomatozisi, Dev hücreli arterit, lupus eritematozis, poliarteritis nodosa, amiloidozis, tromboangitis obliterans, takayasu hastalığı

Enfeksiyonlar: Bakteriyel menenjit, tüberküloz menenjit, fungal menenjit, brusellosis, tifo, leptospirozis, viral ensefalitler, listeriosis, malarya, antraks, sitomegalik inklüzyon hastalığı, parazit enfestasyonu

İntoksikasyonlar: Amfetamin, alkol, karbonmonoksit, eter, nikotin, kurşun, morfin, insülin, fosfor, epinefrin

Hematolojik hastalıklar: Hemofili, pernisiyoz anemi, trombositopenik purpura, lösemi, aplastik anemi, orak hücreli anemi, agranülositoz, lenfoma, K vitamini eksikliği

Sınıflandırılmayan nedenler: Gebelik, eklampsi, dalgıç hastalığı, hiperbilirübinemi, elektrokonvülf tedavi, güneş çarpması, üremi

Tüm bu nedenler anevrizma dışı nedeni bilinen spontan subaraknoid kanamaların % 5'lik nedenini oluşturmaktadır. Spontan SAK saptanan hastaların % 15'inde ise yapılan tüm tetkiklere rağmen bir etken saptanamamaktadır. Bu hastalarda akut dönem geçtikten sonra, 2-6 hafta sonra yeniden görüntüleme yöntemleri ile tetkik önerilmektedir. Bu şekilde tekrar tetkik edilen hastaların %6-25 kadarında altta yatan neden tespit edilebilmiştir[42-45]. Bu şekilde altta yatan bir neden saptanamayan SAK olgularında mortalite ve morbidite oranı çok daha düşük düzeylerde seyretmektedir

2.1.5. Belirtiler

Genelde hastalarda ilk belirti ani gelişen şiddetli baş ağrısıdır ve hastalar bunu hayatındaki en şiddetli baş ağrısı olarak tarif ederler. Linn ve arkadaşlarının yaptıkları bir klinik çalışmada, ani ve şiddetli gelişen baş ağrısı şikâyetiyle acil

servise başvuran hastaların %25'inde SAK saptanmıştır[3]. Glaskow koma skalası(GKS) 15 olan ve baş ağrısı şikâyetiyle başvuran SAK hastalarında tedavi sonrası baş ağrısı anlamlı düzeyde azalmaktadır[46]. Takip eden bir yıllık sürede hastaların baş ağrısı şikâyetlerinde azalma devam eder[46]. Endovasküler tedavi, daha önce serebrovasküler olay ve tedavi gerektiren baş ağrısı şikâyetlerinin olmaması baş ağrısının geçme ihtimalini arttıran faktörlerdir[46]. Bulantı, kusma, ensede ağrı, baş dönmesi, fotofobi ve bilinç kaybı, genelde baş ağrısına eşlik eden ilk belirtilerdir[24]. Kanama anında kafa içi basınçta artış olur. Kafa içi basınç artışı geçici olduğu zaman hastada bulantı, kusma ve senkop görülebilir. Kafa içi basınç artışının uzun seyretmesi komaya ve beyin ölümüne neden olabilir.

Bazı hastalar ise nöbet şikâyeti ile acil servise başvurduktan sonra SAK tespit edilmektedir. Jeneralize ve parsiyel nöbet çeşitleri gelişebilmektedir. Bazı hastalarda özellikle temporal lob ile ilişkili olarak kötü koku alma, gastrik problemler ve fotofobi şeklinde prezente olan nöbet ile başvurabilmektedir[47].

Bazı kaynaklarda kabul görmese de bir çok çalışma ile tespit edilen SAK hastalarında uyarıcı tarzda baş ağrısı şikâyetleri gelişmektedir. Uyarıcı olarak tanımlanan bu baş ağrıları, SAK gelişmeden günler veya haftalar öncesinde olmaktadır. Hastaların %15-40 kadarı bu tarzda bir baş ağrısı tariflemektedir[23,48]. Hatta bu hastaların birçoğu bu şikâyetleri nedeniyle bir sağlık kuruluşuna başvurmalarına rağmen yanlış tanı almaktadır[23,48]. Gürültülü bir klinik tabloya neden olmayan ve değişen oranlardaki bu baş ağrısının anevrizmadaki küçük kaçaklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu hastalarda eğer SAK'tan şüpheleniliyorsa beyin BT'de SAK saptanmaması durumunda LP yapılması önerilmektedir[49].

2.1.6. Bulgular

Görme alanı defektleri: Optik sinir, optik kiazma, optik trakt veya görme yollarının herhangi bir aşamasında oluşabilecek enfaktlar kalıcı da olabilen görme alanı defektlerine yol açabilmektedir[50].

Okülomotor(III. KS) sinir felci: Genellikle posterior kommunikan arter(PcomA) anevrizmalarında bazen de posterior serebral(PCA) ve süperior serebellar arter(SCA) anevrizmalarında görülür.

Abdusens (VI. KS) sinir felci: Kafa içi basınç artışından en çok ve en erken etkilenen kranial sinirdir. Hidrosefaliye bağlı kafa içi basınç artışı, baziler arterin pontin dallarında vazospazm veya direk anevrizma basısına bağlı olarak nadiren de olsa bilateral abduzens sinir paralizisi görülmektedir[51].

Hemiparezi-afazi-görme alanı inkârı: Birlikte görüldüklerinde bir orta serebral arter(MCA) anevrizması kanaması, kalın bir subaraknoik kan tabakası veya parankim içi bir hematoma göstergesi olabilir.

Oftalmopleji: İnternal karotid arter kavernoöz segment anevrizmasında görülebilir.

Tek taraflı görme kaybı veya temporal hemianopsi: Optik sinir veya optik kiazmaya bası yapan bir internal karotid arter anevrizmasını işaret edebilir.

Bilinç bulanıklığı ve yukarı bakış kısıtlılığı: Hidrosefali nedeniyle beyin sapı basısı

Ense sertliği: SAK şüphesiyle değerlendirilen hastalarda mutlaka bakılması gereken parametrelerdendir. Subaraknoid alandaki kanın meningeal irritasyonuna bağlı olarak görülür.

Retinal ve subhyaloid kanama: Ani olarak yükselen kafa içi basınçtan dolayı görülebilir.

Preretinal kanama(Terson sendromu): Kafa içi basıncın çok fazla yükselmesine bağlı olarak hastaların % 40'ında görülür. Ciddi kanama ve yüksek mortaliteye işaret eder.

Ateş: Özellikle vazospazm gelişen hastalarda enfeksiyon saptanmadan yüksek ateş saptanabilmektedir. Bu aynı zamanda kötü prognoz göstergesidir[52]. Özellikle vazospazm ve gecikmiş iskemik nörolojik defisit gelişen hastalarda gözlemlenmiştir[53].

Ayrıca kanama görülen bölgeye, sulama alanında bozulma olan alana ve anevrizma lokalizasyonuna ve bası yaptığı yere göre değişebilen çok çeşitli bulgular görülebilir. Özellikle bulantı, kusma ve baş dönmesinin eşlik ettiği ani gelişen şiddetli baş ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuran hastalarda, SAK mutlaka ayırıcı tanılar arasında göz önünde bulundurulmalı ve bu yönde dikkatli bir nörolojik muayene yapılmalıdır.

2.1.7. Tanı yöntemleri

Acil servise başvuran SAK hastalarının % 25-30 oranında yanlış tanı aldığı göz önünde bulundurulduğunda tanı yöntemlerinin iyi bilinmesi ve dikkatlice değerlendirilmesinin ne kadar büyük önem taşıdığı daha iyi anlaşılacaktır[54,55]. Özellikle baş dönmesi, bulantı, kusma şikâyetlerinin eşlik ettiği ani ve şiddetli gelişen baş ağrısı ile başvuran her hastada SAK'tan şüphelenilmelidir. Ayrıca ani bilinç kaybı, herhangi bir etiyolojik neden olmaksızın epileptik atak oluşması, ani gelişen bir nörolojik defisit ve ensede şiddetli ağrı gibi durumlarda da hasta mutlaka SAK açısından değerlendirilmelidir.

Lomber Ponksiyon(LP): Kanın Subaraknoid mesafede yayılması zaman alacağından şikâyetlerin başlamasından 6 saat sonra yapılması gerekmektedir[55]. LP ile BOS'ta kanama tespit edilmesi kesin SAK tanısı koydurur. LP esnasında gerçekleşebilecek travma nedeniyle oluşacak kanın BOS'a karışması ile gerçek SAK'ı birbirinden ayırt etmek önemlidir. Travmatik durumlarda kan pıhtılaşmaya meyilli iken SAK olgularında bu durum görülmez. BOS'ta ksantokromik görünüm kesin tanıyı koydurmaktadır. Ksantokromi görsel olarak değerlendirilebilir ancak spektrofometri ile değerlendirmenin çok daha yüksek tanı değeri bulunur. Tek başına mikroskop altında BOS'ta eritrosit görmenin SAK saptamadaki sensitivitesi %97 iken ksantokrominin de eşlik etmesiyle bu oran %100 olmaktadır[56]. LP ile alınan SAK'lı hastanın BOS'u santrifüj edildiğinde üstte ksantokromi görülürken travmatik LP ile alınan BOS'ta bu durum görülmez. Ksantokromi SAK sonrası ilk saatlerde başlamakla birlikte 24 saat sonrasında hastaların tamamına yakınında gelişmektedir. Ayrıca LP esnasında farklı tüplere BOS alındığında veya farklı gazlı bezler üzerine damlatıldığında SAK hastasında BOS renginin değişmediği, travmatik LP yapılan

hastada ise giderek açıldığı görülür. SAK hastasının LP BOS basıncı ve protein oranı yüksek iken glikoz normal limitlerdedir.

Beyin BT incelemesinde SAK saptanmayan fakat LP ile SAK saptanan hastaların yarısında intrakranial anevrizma saptanmıştır[57,58]. Bu nedenle beyin BT’de SAK saptanmaması durumunda hastanın klinik verileri SAK düşündürüyorsa LP yapılması önerilmektedir[12,59].

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi(BBT): SAK şüphelenilen tüm hastalarda başvurulması gereken ilk tanı amaçlı tetkik, kontrastsız beyin BT’dir[55]. BT’de özellikle bazal sisternlerde, silvian fissürde, sulkuslarda, interhemisferik fissürde, ambient ve kuadrigeminal sisternlerde ve perimezesefalik alanlarda hiperdens görünüme sahip kan görülür. Bazı şiddetli kanamalarda intraparenkimal, intraventriküler ve subdural alanlarda hematoma şeklinde hiperdens görünüm de olabilir. MRG’ye göre ulaşılması daha kolay, daha ucuz ve daha kısa süreli bir tetkiktir. Özellikle ilk 12 saatlik erken dönemde SAK saptama oranı %98-100 oranlarındayken semptomlar gelişikten sonraki 3. günde bu oran %74, 1 hafta sonrasında ise %50 oranlarına kadar gerileyebilmektedir[60-62].

SAK saptamanın dışında SAK etyolojisine yönelik de etkili kullanılabilir. Anevrizmadan şüphelenilen vakalarda özellikle 2 mm’den büyük anevrizmaları saptamada BT anjiyografi oldukça etkilidir[63]. Ayrıca anevrizma saptamada %98-100 spesifite ve %96-98 sensitivitenin yanında, 3 boyutlu olarak rekonstrükte edilebilmesi sayesinde anevrizmanın şekli, lokalizasyonu, boyutu, diğer damarlarla ilişkisi ve boynunun oryantasyonu hakkında da daha fazla bilgi edinmeyi sağlamaktadır[64,65]. Ayrıca DSA ile kıyaslandığında çok daha minimal invaziv bir işlem gerektirmesi, daha az kontrast madde kullanılması, daha kısa sürede yapılması, deneyimli bir ekip gerektirmemesi, tüm damarlar için 3 boyutlu görüntünün daha kolay elde edilebilmesi ve stroke riskinin olmaması gibi avantajları giderek DSA’nın yerini almasını sağlamaktadır[64]. Ayrıca Beyin BT perfüzyon ile yapılan görüntülemelerde SAK sonrası global ödem gelişen hastalarda serebral kan akımının bozulduğu da gösterilmiştir[66].

Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG): Birçok sekansı bulunan MR görüntülemenin SAK saptamada BT ile eşdeğer olduğu, hatta özellikle flair ve T2 ağırlıklı gradient eko sekanslarının daha değerli olduğu bildirilmiştir[55,67-70]. Özellikle subakut dönemde T2 ağırlıklı gradient eko sekansının SAK saptama sensitivitesi BT'den çok daha yüksek değerdedir[71]. T1 ağırlıklı sekansların SAK saptamada sensitivitesi oldukça düşüktür[70]. BT'ye göre pahalı ve daha fazla zaman gerektirmesi SAK taramada ilk tercihten çok, SAK şüphelenen ve BT'de SAK saptanmayan hastalarda üst tetkik olarak tercih edilmesine neden olmaktadır.

MR anjiyografi de SAK etyolojisine yönelik etkili olarak kullanılabilen bir tetkiktir. BT anjiyografi ve DSA'ya oranla anevrizma saptama oranının daha düşük olması nedeniyle acil durumlarda çok fazla tercih edilmemektedir. İnvaziv bir işlem ve kontrast madde gerektirmemesi nedeniyle daha çok elektif vakalarda, intrakranial anevrizma taramada ilk basamak tetkik olarak önerilmektedir.

Serebral Dijital Substraksiyon Anjiyografisi(DSA): SAK etyolojisine yönelik 1900'lü yılların başından beri kullanılmakta olup halen anevrizma saptamada altın standarttır. SAK hastalarında 2 vertebral arter ve 2 karotid arter olmak üzere 4 yollu olarak yapılır. Çok küçük çaplı anevrizmaları da tespit edebilmesi, anevrizmanın yerleşim yerini, diğer vasküler yapılarla ilişkisini, anevrizma boyun oryantasyonunu ve anevrizma şeklini saptamada çok başarılı olması, çok uzun zamandır etkili olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Günümüzde teknolojik gelişmeler sayesinde 3 boyutlu görüntüler de elde edilebilmektedir.

Diğer tetkiklerle SAK saptanan hastaların %15-20'sinde yapılan DSA'da bir kaynak saptanamamaktadır[44,45]. Anjiyo negatif SAK olarak tanımlanan bu hastalara 2-6 hafta sonra DSA tekrarlanması artık kural haline gelmiştir. İlk DSA'da anevrizma saptanmayan bu hastaların %6-25 oranında yapılan ikinci DSA'da anevrizma tespit edilmiştir[42-45]. Bu durumlarda, SAK nedeniyle oluşan hematomun anevrizmayı baskıladığı veya anevrizmanın tromboze olduğu düşünülmektedir. Günümüzde bazı kliniklerde tanı ve tedavi seçeneklerini belirlemede sadece BT anjiyografi kullanılsa da bazı kaynaklar, BT anjiyografinin

%10'a varan oranlarda yanlış negatif sonuçları ve tedavi seçenekleri için yetersiz olduğunu, bu nedenle de mutlaka konvansiyonel anjiyografinin de yapılması gerektiğini savunmuştur[72].

2.1.8. Ayırıcı tanı

Subaraknoid kanama hastaları özellikle uyarıcı tarzda ataklar nedeniyle başvurdıkları dönemde yüksek oranda yanlış tanı alabilmektedir. Bu hastalar çoğunlukla baş ağrısı ve bulantı-kusma ile başvurmaları nedeniyle migren, gerilim tipi baş ağrısı, sinüzit, gıda zehirlenmesi gibi tanılar almaktadır. Bazı durumlarda meningeal irritasyon bulgularının da baş ağrısına eklenmesi hastaların menenjit tanısı almasına neden olmaktadır. Bilinç bulanıklığı ve konfüzyon nedeniyle başvuran hastalar alkol intoksikasyonu, akut psikoz gibi yanlış tanılar alabilmektedir. Ayrıca nörolojik defisitlerle başvuran hastalar da serebrovasküler olay, intraserebral hematom gibi yanlış tanılar da alabilmektedir.

2.1.9. Derecelendirme

SAK ile ilgili yapılmış birçok evreleme çalışması bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanlar hastanın klinik durumunu göz önünde bulundurarak yapılan Hunt&Hess sınıflaması(Tablo 1) ile Dünya Nöroşirürji Federasyonu(WFN) sınıflamasıdır(Tablo 2). Ayrıca BT'deki kanama durumuna göre yapılan Fisher sınıflaması(tablo 3) da günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tablo 1: Hunt&Hess SAK sınıflaması

Derece 0	Kanamamış anevrizma, nörolojik hasar yok
Derece 1a	Aseptomatik veya hafif baş ağrısı ve ense sertliği mevcut
Derece 1b	Akut meningeal beyin reaksiyonu yok, sadece nörolojik hasar var
Derece 2	Kranial sinir paralizi, orta şiddetli baş ağrısı, ense sertliği var
Derece 3	Hafif fokal nörolojik hasar, letarji veya konfüzyon mevcut
Derece 4	Stupor, orta şiddette hemiparezi, erken deserebre rijiditesi var
Derece 5	Derin koma, deserebre rijiditesi var

Tablo 2: WFN SAK sınıflaması

Derece 1	Glaskow Koma Skalası(GKS) 15, motor defisit yok
Derece 2	GKS 13-14, motor defisit yok
Derece 3	GKS 13-14, motor defisit var
Derece 4	GKS 7-12, motor defisit var veya yok
Derece 5	GKS 3-6, motor defisit var veya yok

Tablo 3: Fisher sınıflaması

Derece 1	Saptanabilen subaraknoid kan yok
Derece 2	1 mm kalınlıktan daha ince diffüz ya da vertikal tabakalar
Derece 3	1 mm pıhtı ve/veya 1 mm l vertikal tabaka
Derece 4	Diffüz SAK ile ya da SAK olmaksızın intraserebral vaye intraventriküler hematom

Hunt&Hes skalasının, Glaskow Koma skalasının(GKS) ve epileptik nöbetin hastaların sağlıkla ilişkili hayat kalitesindeki düşüşün en önemli faktör olduğu gösterilmiştir[20,21]

2.1.10. Komplikasyonlar

Tekrar kanama: Tekrar kanama durumunda %80 oranında mortalite görülür([65](#)) Özellikle erken dönemde tekrar anevrizmal kanama riski yüksektir. İlk 24 saatte hastaların %4 kadarında tekrar kanama gelişir. En çok 3 ile 10. günler arasında görülür. Tedavi edilmeyen kanamış anevrizmalarda ilk iki hafta içinde %15-20, ilk ayda %35, ve ilk 6 ayda %50 tekrar kanama riski vardır. Anevrizmal kanamalarda tedavinin amacı da tekrar kanamayı engellemeye yöneliktir. Bu nedenle mümkün olan en erken dönemde cerrahi yöntemle kliplemek veya endovasküler yöntemle anevrizmayı kapatma tekrar kanamayı önlemeye yönelik en etkili yöntemdir. Bunun dışında antifibrinolitik tedavi her ne kadar tekrar kanama insidansını azaltsa da

serebral enfarkt ve kronik hidrosefali riskini arttırdığı için sonuca olumlu bir etkisi yoktur. SAK sonrası kan sistolik basıncın 160 mmHG üzerinde seyretmesi, klinik değerlendirmede yüksek derece Hunt&Hess, intraventriküler veya intraparaknimal hematom, 10 mm'den büyük anevrizma, posterior dolaşım kaynaklı anevrizmanın kanaması, kadın cinsiyet ve ileri yaş ilk kanamadan sonraki erken dönemde tekrar kanama için risk faktörleridir[73]. Ayrıca özellikle 3 boyutlu DSA esnasında da tekrar kanama riski vardır[74]. Endovasküler tedavi sonrası kanama kanama oranı %0,3/yıl iken cerrahi klipllemede bu oran %0,14-1'dir.

Hidrosefali: SAK sonrası klinik durumu kötü olan ve Fisher derecesi yüksek olan hastalarda daha sık görülür. İlk 72 içinde akut hidrosefali şeklinde görülebileceği gibi 1-3 hafta sonra da görülebilir. Akut dönemde hastaların %20'sinde ventriküler dilatasyon görülür. Bilinç bulanıklığı olması durumunda bu hastalara ventriküler drenaj takılması hayat kurtarıcı olabilmektedir. Hidrosefali gelişen hastaların büyük çoğunluğunda intraventriküler hematom veya yaygın sisternal ve Subaraknoid kanama görülür. İleri yaş, yüksek kan basıncı, intraventriküler kanama, tekrar kanama, antifibrinolitik tedavi, posterior dolaşım kaynaklı anevrizma kanaması, hiponatremi ve bilinç düzeyinin kötüleşmesi kanama sonrası ilk günlerde hidrosefali gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. SAK sonrası yaşamaya devam eden hastaların %18-26'sında kalıcı şant ihtiyacı gerekmektedir. Cerrahi esnada lamina terminalisin açılarak sisternlerin 3. ventrikül ile fenestre edilmesinin kronik hidrosefali oranını azalttığını savunan klinik çalışmalar vardır. Başvuru esnasında hastanın klinik durumunun kötü olması, ileri yaş, kadın cinsiyet, intraventriküler hematom, endovasküler tedavi, klinik vazospazm ve akut hidrosefali kalıcı şant gereksinimi için risk faktörleridir. Yapılan bir çalışmada erken dönemde BOS'ta IL-6 düzeyi 10.000 pg/ml ve üzerinde tespit edilen hastalarda büyük oranda kalıcı şant gereksinimi olmuştur[75]. Hidrosefali multifaktöriyel bir SAK komplikasyonudur. Ventriküler dolaşım sisteminde ve/veya subaraknoid alandaki sisternlerde obstrüksiyon ve araknoid granülasyonlarda emilimin azalması sorumlu tutulan fizyopatolojik değişikliklerdir.

Özellikle ventrikülomegalisi olan hastalarda ventriküler drenaj takılması, BOS boşaltarak kafa içi basıncın düşürülmesinde kullanılabileceği gibi kafa içi basıncın

ölçülmesinde ve gerekli durumlarda antifibrinolitik ajan kullanımında da kullanılabilir.

Serebral ödem: Mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür. SAK gerçekleşme anında hastada bilinç kaybı olması global serebral ödem için bir risk faktörüdür. Bu da olay esnasında serebral kan dolaşımının bozulmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca kanama nedeniyle gelişen enflamasyon ve nörotoksisite, mikrovasküler harabiyet de fizyopatolojiden sorumlu tutulmuştur. Başvuru esnasında hastaların %6-8'inde devam eden süreçte ise hastaların 12'sinde daha global serebral ödem gelişmektedir[76].

Epilepsi: İlk zamanlarda SAK sonrası epileptik nöbet oranı %12-26 oranlarında bildirilmiştir. Günümüz çalışmalarında geç dönem epileptik nöbet oranı cerrahi ile tedavi edilen hastalarda %6,5, endovasküler yöntemlerle tedavi edilen hastalarda ise %3,3, erken dönemde ise %2,4 ile %1,4 olarak bildirilmiştir. Sağlık kuruluşuna başvuru esnasında düşük GKS, tekrar kanama, BT'de yoğun subaraknoid kanama, genç yaş, orta serebral arter anevrizma kanaması, şant gerektiren hidrosefali ve anevrizmanın cerrahi olarak tedavi edilmesi SAK sonrası nöbet geçirme için risk faktörleridir. Erken dönemde epileptik nöbet geçirilmesi geç dönemde nöbet geçirme için bir risk oluşturmaz. Ayrıca başvuru esnasında hidrosefali, vazospazm, serebral enfarkt ve subdural hematoma geç dönem epilepsi nöbetleri için risk faktörleridir. Cerrahi öncesi geçirilen nöbetler intrakranial basıncın yüksek olması veya herniasyon ile ilişkilendirilmiştir. SAK hastaları epileptik nöbet geçirdikleri zaman, tekrar kanama, enfarkt, hidrosefali ve hiponatremi gibi metabolik bozukluklar açısından değerlendirilmelidir.

Nöbet esnasında beyin kan akımı artar ve bu da kafa içi basınç artışına neden olur. Ayrıca nöbet esnasında serebral oksijen tüketimi de artar ve bu da hipoksi, hiperkapni, asidoz, aspirasyon ve pnömoniye yol açabilir. Ayrıca nöbet esnasında kan basıncının kontrolsüz yükselmesi tekrar kanamaya yol açabilir. Tüm bu nedenlerden dolayı SAK hastaları epileptik nöbetler için tedavi edilmelidir. Birçok nöroşirürji merkezinde tüm SAK hastalarına profilaktik antiepileptik tedavi başlansa da bunun hastane komplikasyonlarına ve kötü gidişe neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

İntraventriküler hematom: İntraventriküler kanama klinik serilerde %13-28, otopsi serilerinde ise %37-54 oranında bildirilmiştir. En sık anterior serebral arter anevrizma kanamaları intraventriküler hematoma yol açar. İntraventriküler kanama vazospazm, mortalite, morbidite ve hidrosefali için bağımsız bir risk faktörüdür.

Kafa içi basınç artışı : İlk kanama anında bazı hastalarda intraarteriel basıncı geçer ve bir süre serebral kan akımı durur. Kanama esnasında bazı hastalarda ani bilinç kaybı ve senkop bu ani yükselen anormal kafa içi basınçtan kaynaklanmaktadır. Kısa bir süre sonra kafa içi basınç azaldığında hastada bilinç açılır. Kafa içi basıncın yüksek seyretmeye devam etmesi durumunda ise koma ve ölüm görülür. Kanama esnasında ve sonrasında kafa içi basınç artışından akut hidrosefali, intraventriküler hematom, intraserebral hematom, serebral ödem ve beyin şişmesi sorumlu tutulmuştur. Kafa içi basıncı yüksek olan hastalara ventriküler kateter takılarak BOS boşaltılmalı, varsa ventriküler veya serebral hematom boşaltılmalı, mekanik ventilatör ile solunum desteği sağlanmalı, sedatize edilmeli, epileptik nöbet için profilaktik tedavi başlanmalı, vücut ısısı ve kan sodyumu(Na) normal değerlerde tutulmalı ve furosemid, %20'lik mannitol veya %23,4'lük hipertonik salin ve steroid gibi antiödem tedaviler uygulanmalıdır.

İntraserebral Kanama: Anevrizmanın bulunduğu yere ve kanama yönüne göre hematom lokalizasyonu değişmektedir. Her zaman hipertansif intraserebral kanamadan ayırt etmek mümkün olmayabilir. SAK olgularının %20-36'sında görülür. Otopsi serilerinde ortaserebral arter anevrizması kaynaklı kanamalar %67, anterior kommunikan arter anevrizma kaynaklı kanamaların ise %62 ile en sık intraserebral hematoma neden olan anevrizmalar olduğu gösterilmiştir.

Kardiyak komplikasyonlar: SAK hastalarının %27'sinde hipertansiyon görülürken, %18'inde de hipotansiyon görülmektedir. Ayrıca hastaların %8'inde ciddi aritmiler ve %6'sında da miyokard iskemisi(MI) gelişmektedir. SAK hastalarında sıklıkla çok çeşitli elektrokardiyografi değişiklikleri görülür. SAK hastalarının %68'inde troponin I yükselir. Özellikle 2. Günde en yüksek değere ulaşır.

Sıvı-elektrolit bozukluğu(serebral tuz kaybı, uygunsuz ADH sendromu, diabetes insipidus): SAK hastalarında en sık görülen elektrolit bozuklukları hiponatrem(%14-57), hipomagnezemi(%37), hipokalemi(%27) ve hipernatremidir(%20). Hiponatremi

genellikle uygunsuz ADH sendromunda, serebral tuz kaybında veya her ikisinin birlikteliğine görülür.

Uygunsuz ADH sendromu antidiüretik hormonun aşırı salınması sonrası böbreklerden çok fazla sıvı emiliminin olması ve buna bağlı olarak da delüsyonel hiponatremi gelişmesi durumudur. Hipervolemi ve hiponatemi ile karakterizedir. Tedavisinde sıvı kısıtlaması önerilir. Hiponatremi gelişen SAK hastalarının %70'inde görülür.

Serebral tuz kaybı fizyopatolojisi net olarak bilinmemekle birlikte atrial natriüretik peptid ve beyin natriüretik peptidin aşırı artışı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Böbreklerde aşırı tuz kaybı gerçekleşir. Hipovolemik hiponatremi ile karakterizedir. Tedavisinde hipertonik salin ve tuz verilir.

Diabetis insipidus(DI) SAK hastalarının %0,04 kadarında görülür. Birçok olguda anterior kommunikan arter anevrizma kanaması mevcuttur. Aşırı sıvı kaybına bağlı hipovolemik hipernatremi görülür. Tedavisinde %5 dektrözlu sıvı veya %0,45'lik hipotonik salin kullanılır. Kronikleşen durumlarda desmopressin verilir.

Bu komplikasyonların dışında pulmoner emboli, aspirasyon pnömonisi, nörojenik pulmoner ödem, iatrojenik pulmoner ödem gibi pulmoner, nöropsikolojik, motilite bozukluğu ve kanama gibi gastrointestinal, sistit ve böbrek yetmezliği gibi renal komplikasyonlar da gelişebilmektedir.

2.1.11. Tedavi

Temel olarak anevrizmal subaraknoid kanamanın endovasküler yöntemler ve cerrahi olmak üzere iki farklı tedavi yöntemi vardır.

Özellikle 2000'li yıllardan sonra endovasküler tedavi yöntemleri çok daha fazla gelişme göstermiş ve birçok anevrizma çeşidi için ilk tedavi seçeneği olmuştur. Her ne kadar girişimsel bir yöntem olsa da çok daha minimal invaziv bir yöntem olması ve komplikasyon oranı ve risklerinin daha az olması anevrizmal SAK hastalarının tedavisinde tercih edilme oranını arttırmaktadır. Bu avantajlarının yanında işlem esnasında tekrar kanama durumunda, kanama kontrolünün mümkün olmaması, tedavi sonrası tekrar kanama oranının daha yüksek olması, serebral

emboli riskinin daha yüksek olması gibi dezavantajları da vardır. Fakat subaraknoid kanamanın çok çeşitli ve fazla miktarda komplikasyonlarının olması nedeniyle bu komplikasyonlara yönelik de çeşitli tedaviler yapılmaktadır.

Cerrahi olarak anevrizmanın kliplenmesi, DSA ile anevrizmanın tespit edilebilir hale gelmesinden bu yana anevrizmal SAK hastalarında kullanılan tedavi yöntemidir. Günümüzde birçok merkezde, endovasküler yöntemleri anevrizma tedavisinde etkili olarak kullanabilen tecrübeli bir ekibin bulunmaması, cerrahinin çok yoğun olarak tercih edilmesine yol açmaktadır. Çok daha invaziv bir yöntem olması, özellikle epileptik nöbet gibi mortalite ve morbiditeyi etkileyebilen komplikasyon oranlarını da arttırmaktadır. Bütün bunların yanında anevrizma için seçilecek tedavi yöntemi, anevrizmanın yerleşim yerine, anevrizma boynunun oryantasyonuna ve genişliğine, anevrizmanın kalsifiye olup olmamasına, hastanın yaşına, anevrizmanın şekline, ve ekibin tecrübesine göre değişebilmektedir.

2.2. Serebral Vazospazm:

2.2.1. Tanım

Serebral vazospazm(SV) bazen uzun sürebilen ve ciddi nörolojik kayıplara yol açabilen geri dönüşümlü bir damar daralması durumudur. SAK sonrası vazospazm riski subaraknoid mesafe ve ventriküllerdeki kanama miktarına bağlıdır. Genellikle bir sakküler anevrizma rüptürüne bağlı gelişen SAK durumlarında görülürken travmatik SAK, arteriovenöz malformasyon(AVM) veya tümör kanamalarına bağlı olarak da gelişebilir. Vazospazm sadece intradural arterleri ve başlıca beyin yüzey kısmında bulunan damarları etkiler. Vazospazm anjiyografik ve klinik vazospazm olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır.

Anjiyografik vazospazm: Radyolojik damar görüntülemeye damar çapının azalmasıyla karakterizedir. Genellikle SAK'tan birkaç gün sonra başlar ve 7. günde en üst düzeye ulaşır[77].

Klinik Vazospazm: Serebral iskemiye yol açarak nörolojik kayıplar ile karakterize klinik bulgulara yol açan damar daralmasıdır. Bu durum 'gecikmiş iskemik nörolojik

kayıp olarak isimlendirilir. Serebral vazospazmın(SV) klinik bulgulara yol açması bazı risk faktörlere dayansa da başlıca neden damar çapının daralma oranıdır.

2.2.2. Epidemiyoloji

Anjiyografik vazospazm anevrizmal SAK hastalarının %50-90'ında görülür. Anevrizmal SAK hastalarının yaklaşık üçte ikisinde en az bir serebral arterde vazospazm gelişir. Vazospazm gelişen hastaların yarısında iskemiye bağlı semptomlar gelişir. Semptomatik hastaların da yarısında enfarkt gelişir. İlerlemiş yaş, başvuru esnasında genel durumun kötü olması, hipertansiyon veya diyabetis mellitus öyküsü, büyük anevrizma, yüksek ateş ve semptomatik vazospazm serebral enfarkt gelişimi için risk faktörleridir.

2.2.3. Risk Faktörleri

Subaraknoid mesafede büyük pıhtı olması serebral vazospazm için en büyük risk faktörüdür[77]. Başvuru esnasında beyin BT görüntülemesine göre yapılan Fisher skalası vazospazm gelişim riski ile ilişkilendirilerek modifiye edilmiştir(tablo4)[78]. Bunun dışında başvuru esnasında hastanın genel durumunun kötü olması, yaş, sigara, HT ve DM hikâyesi, kanama esnasında bilinç kaybı, anevrizmanın büyüklüğü ve yeri, tekrar kanama, kokain kullanım hikâyesi, akut hidrocefali, lökositoz, yüksek IL-6 düzeyi ve kardiyak anomaliler serebral vazospazm için risk faktörleri olarak bildirilmiştir[77]. Fakat bütün bu faktörler aslında direk serebral vazospazm için değil, şiddetli kanama ve dolaylı olarak vazospazm için risk teşkil etmektedir. En belirleyici ve kesin olan başvuru esnasındaki kanama şiddetidir. Bunun dışında, kanama şiddetinden bağımsız olarak, hipertansiyon, sigara öyküsü ve EKG ile tespit edilmiş sol ventrikül hipertrofisi de serebral vazospazm için risk oluşturan faktörlerdir[79].Klinik olarak kontrol etmek zor olsa da subaraknoid mesafede pıhtının temizlenmesinin gecikmesi de serebral vazospazm için risk faktörü olarak sayılmıştır. Ayrıca Japonlar'da serebral vazospazm gelişme risk diğer uluslara göre daha yüksek bulunmuştur[80]. Yakın zamanda yapılan klinik bir çalışmada, cerrahi ile tedavi edilen hastaların %60'ında serebral vazospazm, %17'sinde serebral

enfarkt, endovasküler girişim ile tedavi edilen hastaların ise %38'inde serebral vazospazm, %6'sında ise serebral enfarkt geliştiği bildirilmiştir[81].

Tablo 4: Modifiye Fisher Sınıflaması

Derece 0	SAK yok veya intraventriküler hematom yok	Çok düşük risk
Derece 1	Fokal veya diffüz ince SAK, intraventriküler hematom yok	Düşük risk
Derece 2	Fokal veya diffüz ince SAK, intraventriküler hematom var	Orta risk
Derece 3	Fokal ve ya diffüz kalın SAK, intraventriküler hematom yok	Yüksek risk
Derece 4	Fokal ve ya diffüz kalın SAK, intraventriküler hematom var	Çok yüksek risk

2.2.4. Fizyopatoloji

Serebral vazospazm uzun zaman önce tanımlanmasına rağmen fizyopatolojisi henüz tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Bunun yanında tek bir mekanizmadan çok multifaktöriyel bir durum olduğu, farklı zamanlarda farklı patolojiler sonucu ortaya çıktığı ve farklı kliniklerle kendini gösterdiği bilinmektedir. Serebral vazospazmdan sorumlu başlıca patolojik durumlar şu başlıklar altında toplanabilir;

- 1) Uzamış düz kas kontraksiyonu
- 2) Endotel disfonksiyonu
- 3) Enflamatuvar değişiklikler
- 4) Genetik

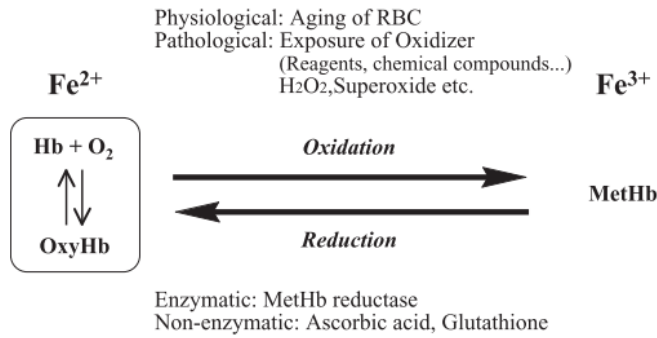
2.2.4.1. Düz Kas Kontraksiyonu:

Vazospazm, düz kas hücrelerinin kontraksiyonu sonucu gelişen serebral damarların geri dönüşümlü kontraksiyonu durumudur. Vazokonstrüksiyonda ilk basamak hücre

içi kalsiyum miktarının artmasıdır. Subaraknoid mesafeye olan kanamalar sonrası ortaya çıkan hemoglobin özellikle de barındırdığı demir içeriği nedeniyle, kalsiyumun(Ca^{+2}) hücre içine girişine neden olur. Kalsiyumun hücre içine girmesi ile Ca^{+2} /kalmodulin bağımlı myozin hafif zincir(MLC) kinaz enzimi aktifleşir. Bu enzim myozin hafif zincirini fosforlayarak aktifleştirir ve aktin ile myozinin birbiri üzerinden kayarak düz kas kontraksiyonunu sağlar. Bunun dışında erken dönemde olan bu kontraksiyon, artan basınçtan kaynaklanan araknoid trabeküla veya damar duvarına olan mekanik bası, serotonin ve trombin gibi spazmojenlerin trombositler tarafından salınması ve diğer spazmojenlerin lökosit veya eritrositler tarafından salınmasına bağlı olarak gelişebilir. Bu işlem, adenosin trifosfat(ATP) ve Ca^{++} gerektiren bir durumdur. Düz kaslar hücre içi kalsiyumdan çok hücre dışı kalsiyumu kullanırlar. Düz kas hücreleri kalsiyumu reseptör veya voltaj bağımlı mekanizmalar ile hücre içine alırlar. Vazokonstriksiyon için bu mekanizma gerekli olsa da bu kısa süreli, SAK sonrası erken dönemde başlayan ve saatler içinde sonlanan bir süreçtir. Serebral vazospazmın SAK sonrası 3. Günde başlaması ve 2 haftadan daha uzun sürmesi başka patolojilerin varlığını düşündürmektedir. Ayrıca düz kas kontraksiyonunda her ne kadar Ca^{++} ve ATP gerekiyor olsa da SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda olduğu gibi günler sonra başlayan ve haftalar içinde geçen kronik vazospazmda bunlara gereksinim yoktur. Kronik vazospazmdan, protein kinaz C(PKC), Rho kinaz ve protein tirozin kinaz(PTK) gibi sinyal iletim yolları sorumlu tutulmaktadır. Protein kinaz C(PKC), serebral dolaşımda myofilamentleri kalsiyuma daha hassas hale getirerek myojenik tonusu düzenler. Bu da PKC üzerinden etki eden birçok faktörün vazospazma neden olabileceğini gösterir. PKC aktivasyonu ile köpek baziler arterinde ciddi düzeyde kontraksiyon geliştiği ve PKC inhibitörü varlığında ise vazospazmın ciddi oranda engellendiği gösterilmiştir[82]. Köpeklerle yapılan deneysel çalışmada PTK ailesinin bir üyesi olan Src tirozin Kinazın serebral vazospazmda önemli rol aldığı ve tedavi için umut verici bir yolak olduğu gösterilmiştir[83]. Bu nedenle PKC'nin vazospazmda çok önemli rol aldığı düşünülmektedir[84]. Yapılan bir çalışmada SAK sonrası 14. günde PKC düzeyinin SAK sonrası 1. günkü düzeyine inmesine rağmen vazospazmın devam ettiği gösterilmiş ve bu durum SAK sonrası 7. günden 14. güne kadar seviyesinde artış

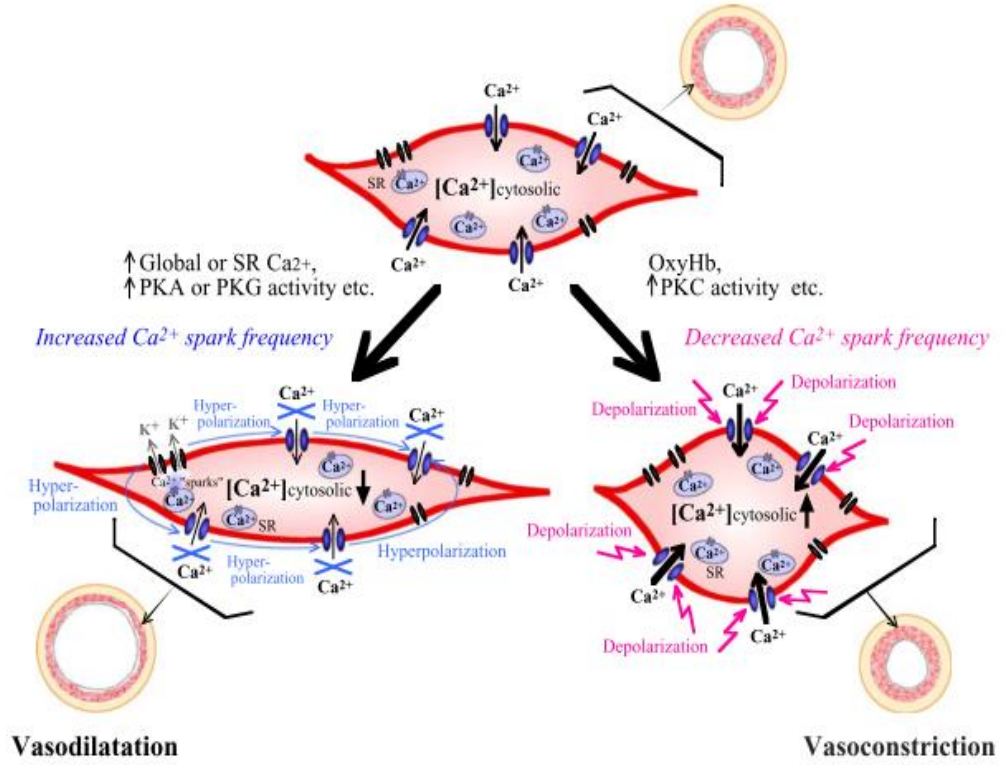
görülen protein tirozin kinaz aktivitesine bağlanmıştır. Rho-kinaz ise sadece MLC fosforilasyonunu arttırmakla kalmaz MLC fosfataz enzimini de inhibe ederek bazal Ca^{2+} düzeyinde damar düz kaslarının kasılı kalmasını sağlar.

Damar dışına çıkan kan pıhtılarındaki oksihemoglobinin otooksidasyonu, methemoglobin ve süperoksit anyon radikallerinin oluşumuna neden olur(şekil 1). Bu ürünler de lipid peroksidasyonuna yol açar. Serbest hidroksil radikalleri ve lipid peroksitler, damarların düz kas ve endotel hücrelerine zarar vererek damar geçirgenliğini artırır[85]. Oksihemoglobinin in vivo ortamda serebral damarlara uygulandığında uzamış kontraksiyona neden olduğu ve anatagonisti verildiğinde ise kronik vazospazmı engellediği gösterilmiştir[86]. Normal serebral arter tonusu sarkoplazmik retikulumdan salınan ve potasyum kanallarını aktifleştiren kalsiyumun kontrolündedir. Oksihemoglobin K^+ kanallarının aktivasyonunu azaltır(Şekil 2).



Şekil 1 : Oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonunun şematik görüntüsü

Trombosit ve damar hücrelerinde prostaglandin H_2 'den tromboksan A_2 sentetaz tarafından üretilen tromboksan A_2 de çok potent bir vazokonstrüktör ve aynı zamanda trombosit uyarıcı bir üründür. Endotel hasarında ortaya çıkan endotelin 1(ET1) de oldukça güçlü bir vazokonstrüktördür. Yapılan çalışmalarda SAK sonrası yükseldiği gösterilmiştir. PKC üzerinden etki ettiği düşünülen ET1'in kronik dönemden çok vazospazmın ilk evrelerinde ve başlatılmasında önemli rol aldığı düşünülmektedir[87].



Şekil 2 : Uzamış endotel kontraksiyonu, :

Hücre içinde sarkoplazmik retikulumdan kendiliğinde salınan Ca^{2+} insan serebral damar tonusunu düzenler. Hücre içinde lokalize alanlarda Ca^{2+} yoğunluğu artırılarak K^+ kanallarını aktifleştirerek hiperpolarizasyon ve voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarını inaktivasyonunu sağlar ve vazodilatasyon yapar. cAMP, cGMP, protein kinaz A ve G(PKA-PKG) sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını artırarak vazodilatasyona neden olurken, oksihemogloblin ve protein kinaz C (PKC) tersi yönde etki eder.

Nikrik oksit(NO): NO, serebral damarların endotel hücrelerinde endotelial nitrik oksit sentaz(eNOS) enzimi tarafından arjininden üretilir ve ardından düz kas hücrelerine geçerek guanil siklazı uyarır. Guanil siklaz enzimi, guanil mono fosfatı(GMP) aktifleştirerek siklik guanil monofosfata(cGMP) çevirir. cGMP hücre içi kalsiyum (Ca^{2+}) kanallarını aktifleştirir ve kas gevşemesini sağlar.

2.2.4.2. Endotel disfonksiyonu

Uzayan vazokonstriksiyon durumunda sadece damar fonksiyonlarında değil aynı zamanda damar duvarında endotel hücrelerinde yapısal bozukluklar da gerçekleşir. Serebral damarların tüm katmanları etkilenmiştir. İntima microtrombuslarla büzülmüş, sıkı bağlantıları gevşemiş, internal elastik lamina bozulmuş durumdadır. Media, fibrozis nedeniyle kalınlaşmış, kollajen miktarı artmış, kontraktil proteinleri azalmış, fibronektin ve fibrinojen miktarı artmış, düz kas hücreleri artmış ve aynı zamanda düz kas hücrelerinde erken nekroz bulguları artmış olabilir. Adventisyada ise bozulmuş sinir sonları ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Serebral anevrizma kanaması sonrası nörojenik faktörler, biyojenik aminler (histamin, norepinefrin), 5-hydroxytryptamine(5-HT) redüktaz, eicosanidler(prostoglandinler, lökotrenler, tromboksanlar), endotelin, hemoglobin, nitrik oksit(NO), ve serbest radikaller gibi çok çeşitli vazoaktif ajanlar subaraknoid mesafeye dağılırlar. Sitotoksik olduğu gösterilmiş olan oksihemoglobinin endotel ve sinir hücrelerinde apoptozise neden olduğu gösterilmiştir.

2.2.4.3. Enflamasyon

Proenflamatuvar ajanların vazospazma neden olması: Yapılan eski çalışmalarda serebral vazospazm ile enfeksiyon olmadığı halde yüksek vücut ısısı arasında bağlantı saptanmıştır[52,53,88-90]. Bu nedenle talc, lateks, polystrene, dekstran, lipopolisakaridler ve tanascin C gibi proenflamatuvar ajanlar intrasisternal verilerek vazospazmın kan olmadan da olabileceği gösterilmiştir[91-96].

Vazospazm ile ilişkilendirilen enflamatuvar moleküller: Serebral vazospazm ile ilişkilendirilen enflamatuvar moleküllerden selektin ailesi (E-selektin, P-selektin, L-selektin) lökositlerin endotele bağlanmasını ve hasarlı dokuya hareketine yardımcı olurlar. L-selektin ve E-selektin hücre yüzeyinde bulunurken, P-selektin histamin veya trombin uyarısı ile hücre yüzeyinde yer alır[97]. SAK sonrası orta ve yüksek düzeyde vazospazm gelişen hastalarda BOS'ta E-selektin oranı çok yüksek oranda bulunmuştur[98]. Hayvan modeliyle yapılan bir çalışmada, SAK sonrası E-selektinin bir inhibitör antibody tarafından inhibe edilmesi sonrası vazospazmda azalma

gösterilmiştir[99]. Başka bir çalışmada ise SAK sonrası serebral iskemi gelişen hastaların kanında P-selektin, serebral iskemi gelişmeyen hastaların kanında ise L-selektin yüksek saptanmıştır[100,101].

Hücrelerin birbirine tutunmasını ve etkileşimini sağlayan LFA 1(lymphocyte function-associated antigen 1) ve Mac-1 (CD11b/CD18) lökositlerin tutunmasını ve migrasyonunu sağlayan başlıca integrinlerdir. Sistemik olarak uygulanan anti-LFA 1 ve Mac-1 monoklonal antibodynin vazospazmı azalttığı deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir[102-104]. İmmünoglobülin ailesinden olan ve lökosit tutunmasında rol alan ICAM-1 molekülünün arttığı vazospazm gelişen hastalarda, deneysel SAK modeli uygulanan tavşanlarda ve köpeklerde gösterilmiştir[98,105,106]. Yapılan çalışmalarda kemirgenlerde anti-ICAM-1 monoklonal antibodynin femoral arterde vazospazmı azalttığı[107], makrofaj ve lökositlerin infiltrasyonunu inhibe ettiği, deneysel SAK modeli uygulanan tavşanlarda ise vazospazmı azalttığı gösterilmiştir[108].

Enflamatuvar süreçte rol alan IL-1B,IL-6,IL-8,TNF α ve MCP-1 gibi başlıca sitokinlerin deneysel hayvan modellerinde ve vazospazm gelişen SAK hastalarında artmaktadır. IL-6 nın SAK sonrası erken dönemde en yüksek değere ulaştığı görülmüş ve vazospazm gelişimi için erken bir gösterge olabileceği düşünülmüştür[105,109,110]. Genel durumu kötü olan hastalarda TNF- α düzeyinin vazospazm derecesi ile[111], MCP-1 düzeyinin ise vazospazmın şiddetinden bağımsız olarak hastanın genel durumunun kötü gidişi ile paralellik gösterdiği görülmüştür[112]. Sitokin inhibitörü olarak kullanılan CNI-1493, anti-IL-6 antibody(, anti-IL-1B antibody ve TNF α inhibitörlerinin deneysel hayvan modellerinde vazospazmı azalttığı gösterilmiştir[113-116].

Enflamatuvar immün yanıt oluşumunda görev alan jun N-terminal kinaz (JNK1) ve JNK2 gibi hücre içi sinyal yollarının deneysel SAK modelinde aktive oldukları ve inhibisyonlarında vazospazm şiddetinde azalma gösterilmiştir[117,118]. Tavşanlarla yapılan bir SAK modelinde, hücre çekirdeğinde yer alan ve enflamasyon

sürecinde rol alan poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) enziminin aktive olduğu ve inhibisyonunda vazospazm azalma olduğu gösterilmiştir[119].

Potansiyel vazokonstriktör ve proinflamatuvar mediatörlerden endotelinler (ET) vasküler endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunurlar ve doku enflamasyonunda ve beyin ödeminde rol aldıkları düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda ET-1'in SAK geçiren hastaların BOS'unda arttığı ve bu artışın serebral vazospazm ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir[120]. Ayrıca bu artışın vazospazm ile paralellik gösterdiği de gözlemlenmiştir[121,122]. Endotelinin işlev görmesi çeşitli yöntemlerle inhibe edilmiş ve bu deneysel çalışmalarda vazospazm azalma gösterilmiştir[123-125].

Vazospazm tedavisinde antienflamatuvar ajanlar kullanılarak yapılan çalışmalar: SAK sonrası subaraknoid mesafedeki kanın büyük oranda enflamatuvar süreçten sorumlu olduğu düşünülerek bu pıhtıların erken temizlenmesinin vazospazmı azaltabileceği öngörülerek primatlarda ve insanlarda intrasisternal olarak trombolitik ajanlar denenmiş ve vazospazm azalma gösterilmiştir[126-131]. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında intrasisternal trombolitik tedavinin gecikmiş iskemik nörolojik defisit oranını kesin olarak %14, mortalite oranını da %4 oranında azalttığını gösterilmiştir[132]. Yakın zamanda Yamamoto ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, rüptür olmuş anevrizmalarda kliplenme sonrasında sisterna doku plazminojen aktivatör (tPA) ile irriga edilmiş ve serum enflamatuvar markerlerde ve iskemik lezyon insidansında azalma nörolojik sonuçlarda daha iyi veriler elde edilmiştir[133]. Yine yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise sisternlerin bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverin ile irrigasyonunun trombolitik ürokinaza benzer sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir[134].

Kortikosteroidler potansiyel antienflamatuvar yapıda SAK sonrası bir çok insan ve deneysel hayvan çalışmalarında kullanılmıştır. Yüksek doz metilprednizolon kullanılan deneysel SAK köpek modelinde anjiyografik vazospazm ve arter duvar patolojisinde azalma gösterilmiştir[135-137]. Çok merkezli bir çalışmada SAK

sonrası intravenöz hidrokortizone ile tedavi edilen hastalarda mental durum, konuşma ve motor fksiyonların daha iyi durumda olduğu göstermiştir[138]. Fakat randomize kontrollü başka bir çalışmada hidrokortizonun hastanın nörolojik tablosuna herhangi bir katkı sağlamadığı gösterilmiştir[139].Diğer taraftan, hidrokortizonun; natriüresi azaltarak, hipervolemi yaparak ve hipervoleminin etkinliğini arttırarak hipervolemik tedaviye destek sağladığı gösterilmiştir[140,141]. Büyük populasyonlu, çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada ise bir yılsonunda SAK geçiren ve metilprednizolon ile tedavi edilen hastalarda fonksiyonel iyileşme olmasına rağmen vazospazmda azalma olmadığı gösterilmiştir[142].

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar(NSAEİ) da siklooksijenaz inhibisyonu üzerinden prostoglandin sentezini azaltarak antienflamatuvar etki gösterirler. Yapılan çeşitli SAK modeli hayvan çalışmalarında, ibuprofenin vasküler çapta artış sağladığı, serebral vasküler yapıdaki patolojik değişikliklerde anlamlı azalma sağladığı, parecoxib ve celecoxib gibi NSAEİ'ların da serebral vazospazmın çözülmesinde umut verici sonuçlar verdiği bildirilmiştir[136,143-146].

İmmünsüpresan bir ajan olan siklosporin de SAK modellerinde kullanılmış ve değişen oranlarda başarı bildirilmiştir[147,148]. Siklosporin ciddi SAK hastalarında anlamlı fayda sağlamazken, SAK sonrası erken dönemde anevrizma kliplendikten sonra nimodipin ile birlikte kullanıldığında hastalarda klinik fayda göstermiştir[149-152]. Takrolimus(FK-506) da SAK modellerinde kullanılmış fakat vazospazm ve lenfosit infiltrasyonu üzerine anlamlı bir etkisi görülememiştir[92,153]

2.2.4.4. Genetik Etkenler

Vazospazm için çeşitli fizyopatolojik teoriler ileri sürülse ve deneylerle desteklense de henüz tam olarak çözülebilmiş değildir. Farklı hastalarda farklı oranlarda vazospazm gelişmesi ve buna sekonder olarak ta gecikmiş iskemik nörolojik kayıp meydana gelmesi bilim insanlarını genetik çalışmalara yönlendirmiştir. Bu alanda da çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Gecikmiş iskemik nörolojik kayıp ile ilgili yapılan 10 çalışmada 3 gende 5 polimorfizm çalışılmıştır. Bu çalışmalarda ApoE2, ApoE4, eNOS T786C ve Hp1/2 ile gecikmiş iskemik nörolojik kayıp arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. eNOS Intron VNTR α aleli ile gecikmiş iskemik nörolojik kayıp arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.[154]

SAK sonrası radyolojik enfarkt ile ApoE4 alelleri arasındaki ilişkiyi inceleyen 4 çalışmadan birinin sonuçları anlamlı iken diğer üçü anlamlı bir ilişki saptamamıştır[154].

Radyolojik vazospazm ile ilgili yapılan genetik çalışmalarda ise Hp2- alleli ile anlamlı ilişki saptanırken, eNOS T786C ve eNOS G894T ile radyolojik vazospazm arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır[154]

2.2.5. Vazospazm tedavisi

Çok çeşitli deneysel ve klinik çalışmalara rağmen henüz ideal bir tedavisi olmayan vazospazm için çeşitli cerrahi, medikal ve endovasküler tedaviler mevcuttur.

2.2.5.1. Cerrahi

Mümkün olduğunca erken dönemde cerrahi önerilmektedir. Vazospazm dönemine girmiş hastalarda yapılan cerrahi sonrasında klinik gidişatın daha kötü seyrettiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca tekrar kanama riski ve tekrar kanama durumunda vazospazm gelişme ihtimalinin daha yüksek olması da cerrahini erken dönemde yapılmasının daha faydalı olacağını göstermektedir. Vazospazm gelişmesi ve medikal tedaviye direnç olması durumunda uygulanması gerekebilecek endovasküler tedaviler için de anevrizmanın kapatılmış olması gerekmektedir. Cerrahi esnada ortamdaki kan pıhtılarının temizlenmesi, lamina terminalisin açılması gibi tedavilerle vazospazm profilaksisine yönelik tedavileri uygulamaya da olanak sağlamaktadır[77].

2.2.5.2. Medikal tedaviler

3-H tedavisi: Bu tedavi ile amaç kardiyak outputu arttırarak, serebral perfüzyon basıncını yükseltmek ve viskoziteyi azaltarak kanın oksijen taşıma kapasitesini arttırmaktır. Bu amaçla izotonik kristalloidler verilebilir. Bu tedavi uygulanırken hematokritin 30 ve hemoglobinin 9g/dl altına düşmemesine dikkat edilmelidir. Sıvı tedavisi ile kan basıncı arttırılamayan hastalara norepinefrin(maksimum 20 µg/kg/dk) ve fenilefrin(maksimum 180 µg/kg/dk) gibi α -agonisti ajanlar verilebilir.

Endotelin reseptör antagonistleri: SAK nedeniyle hasar gören cerebral arter endotelinden aşırı miktarda salınan endotelin-1(ET-1) serebral vazospazm patojeninizden sorumlu tutulan önemli faktörlerden biridir. ET_{A/B} reseptör antagonisti olan TAK-404 ile yapılan klinik bir çalışmada, baş ağrısı ve hipotansiyona rağmen hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği, tedavi alanların %29,5'inde, plasebo grubundaki hastaların ise %36,6'sında 3 aylık sürede yeni iskemik olay geliştiği bildirilmiştir[155]. ET_A antagonisti olan clazosentan ile yapılan çift kör, randomize, plasebo kontrollü faz 2 doz bulma çalışmasında(CONSCIOUS-1), plasebo grubundaki hastaların % 66'sında vazospazm gelişirken 15 mg/s doz clazosentan ile tedavi edilen hastaların %23'ünde serebral vazospazm gelişmiştir[156]. Fakat hastalarda klinik gelişmede anlamlı fayda elde edilememiştir. Cerrahi olarak tedavi edilen hastalarda clazosentanın serebral vazospazma bağlı gelişen morbidite ve genel mortalite üzerine etkisinin çalışıldığı CONSCIOUS-2 çalışmasında ise anlamlı bir farklılık elde edilememiştir[157]. Endovasküler yöntemlerle tedavi edilen SAK hastaları ile yapılan CONSCIOUS-3 çalışmasında ise vazospazma bağlı mortalite oranında azalma sağlansa da toplamda anlamlı bir fark ortaya konamamıştır[158]. Tüm CONSCIOUS çalışmalarında clazosentan ile tedavi edilen hastalarda hipotansiyon, anemi ve akciğer komplikasyonları daha fazla görülmüştür.

Statinler: Kan kolesterol düzeyini düşürmenin yanında endotelial nitrik oksit sentetaz(eNOS) enzim aktivitesini arttırarak serebral kan akımını arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan çeşitli çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analiz

çalışmasında SAK sonrası statin kullanımının vazospazmın önlenmesin ve kötü nörolojik gidişat üzerine etkili olmadığı fakat mortalite ve gecikmiş iskemik nörolojik kayıp üzerine oldukça etkili olduğu belirtilmiştir[159]

Magnezyum: Nöroprotektif ve vazodilatatör etkisi olan mgnezyumsülfat(MgSO₄) da serebral vazospazmı önlemek amacıyla çeşitli çalışmalar ile denenmiştir. İlk çalışmaların bir kısmından olumlu sonuçlar çıksa da yüksek katılımlı klinik çalışmalarda intravenöz infüzyon ile tedavi edilen hastalarda vazospazm, mortalite, nörolojik defisit ve klinik gidişat üzerine anlamlı bir sonuç olmadığını göstermiştir[160,161]. Ayrıca yakın zamanda yapılan klinik bir çalışmada SAK sonrası 4 ile 14. günler arasında intratekral sisternal sürekli MGSO₄ infüzyonu yapılan hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında serebral vazospazmda anlamlı azalma olsa da gecikmiş serebral iskemi ve nörolojik gidişatta anlamlı bir fark saptanmamıştır[162]

Nimodipin: Bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin rutin SAK tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Vazospazmı önlemekten çok nöroprotektif etkisinden faydalanılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda gecikmiş iskemik nörolojik kayıp, nörolojik gidişat ve mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir[163].

2.2.5.3. Endovasküler tedaviler

En üst düzeyde medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda yapılan bir tedavi seçeneğidir. Tedavinin temel amacı beyne yeterli kan akımını sağlayarak serebral iskemi ve enfarktı önlemektir.

Transluminal balon anjiyoplasti: İlk kez 1984 yılında Zubkov ve arkadaşları tarafından 33 hastada 105 vazospastik arteri genişletmek için kullanılmıştır[164]. Anjiyografik olarak çok başarılar elde edilmesine rağmen klinik olarak hastaların %62'si fayda görmektedir[165]. En etkili olarak kalın duvar yapısına sahip olan proksimaldeki büyük arterlere uygulanan bir tekniktir. Her ne kadar anjiyografik amaç proksimaldeki darlığı genişletmekse de ana amaç distal arterlere giden kan oranını ve oksijen miktarını arttırmaktır. Ulaşmanın ve manevra yapabilme

olanağının çok kısıtlı olması ve duvar yapısının daha ince olması nedeniyle uzun zaman prensip olarak distal damarları genişletmek için kullanılmasa da yakın zamanda yapılan çalışmalar distal damarları genişletmek için de güvenle uygulanabilecek bir tedavi olduğunu göstermektedir[166]. Damar rüptürü, damar perforasyonu, tromboemboli, intrakranial kanama, arter disseksiyonu, reperfüzyon hasarı ve tedavi edilmemiş anevrizma kanaması olası komplikasyonlarıdır. Literatürde %4-6 oranında bildirilmiştir. Ölümcül seyreden ve en majör komplikasyon olan damar rüptürü ise %1 oranında bildirilmiştir[165].

İntraarteryel papaverin infüzyonu: İlk kez 1992 yılında Kaku ve arkadaşları tarafından yayımlanan makale ile tarıfl edilmiştir[167]. Genellikle medikal tedavilerle çözülemeyen ve anjiyoplasti ile ulaşılması zor veya güvenli olmayan durumlarda uygulanmıştır[168]. Kısa süreli kontrollerde serebral kan akımında anlamlı artış olsa da 3 saat sonraki kontrollerde düşmeye başladığı işlemde bir gün sonrasında ise eski değerlere döndüğü gösterilmiştir[169-171]. Tekrar vazospazmın gerçekleşmesi tekrarlanan anjiyografik girişimlerle intraarteryel papaverin infüzyon gerektirmektedir. Diğer önemli yan etkilerinden biri de intrakranial basınç artışıdır.[165,168,172]. Bir çalışmada hastaların %42'sinde intrakranial basınçta artış ve %10'unda da mortalite bildirilmiştir. Tüm bu nedenlerden dolayı intraarteryel papaverin infüzyon sık başvurulanan bir tedavi seçeneğı olmaktan çıkmıştır.

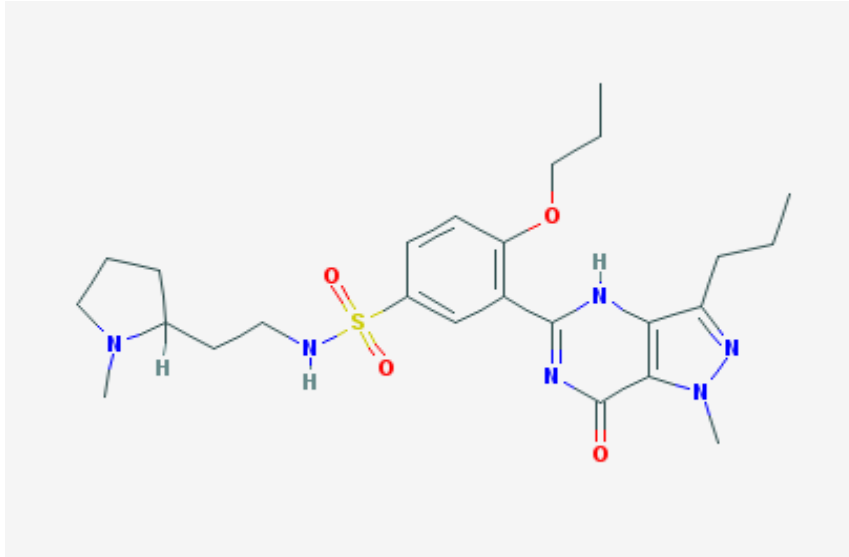
İntraarteryel Nikardipin infüzyonu: Dihidropiridin kalsiyum kanal blokeri olan nicardipin kalp kasından çok büyük bir seçicilikle arteryel düz kas üzerine vazodilatatör etkiye sahiptir. Hücre dışı kalsiyumun hücre içine girmesini engelleyerek myozin-aktin iletişimini önler. Vazopazm hastalarında yapılan çalışmalarda erken dönemlerde anlamlı önemli bir kardiyak yan etki tespit edilemezken bazı hastalarda dozdan bağımsız geçici kafa içi basınç artışı saptanmıştır[173]. Bu yöntemle tedavi edilen hastaların %42'si klinik fayda görmektedir[165,173].

İntraarteryel verapamil infüzyonu: Bir kalsiyum kanal blokeri olan verapamil ile düşük doz ile yapılan bir çalışmada vazospazmdaki arterlerin tedavisinde etkili

olmadığı gösterilmiştir[174]. Başka bir çalışmada ise çok daha yüksek doz kullanılmış ve bu yöntemle tedavi edilen 36 damarın 32'sinde tamamen düzelme olurken, 4'ünde parsiyel vazodilatasyon saptanmıştır[175]. Feng ve arkadaşları intraarteryel verapamili, balon anjiyoplasti ile kombine ve tek başına kullandıkları klinik çalışmada, verapamilin klinik olarak faydalı olduğunu, hemodinamik instabilite ve intrakranial basınç artışı gibi yan etkilerini olmadığını bildirmiştir[176]. Ortalama kan basıncını düşürdüğünü gösteren çalışmalar olsa da nabız sayısında ve intrakranial basınçta anlamlı artış olduğunu gösteren bir çalışma yoktur[177,178].

3. UDENAFİL

Udenafil(DA-8159), selektif geri dönüşümlü bir fosfodiesteraz 5(PDE5) inhibitörüdür. Moleküler ağırlığı 516.65614 g/mol olup kimyasal formülü $C_{25}H_{36}N_6O_4S$ şeklindedir(şekil3). Birçok izoformu bulunan PDE enzimlerinin PDE4, PDE7 ve PDE8 cAMP, PDE5, PDE6 ve PDE9 cGMP yıkımı için spesifikleşmiş izoformlardır. PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 ve PDE11 de her ikisinin de yıkımında rol alır. PDE5, korpus kavernozumun düz kasında, damar ve iç organların düz kaslarında, çizgili kaslarda, trombositlerde, böbreklerde, akciğerde ve beyinde bulunan bir enzimdir.



Şekil 3 : Udenafil kimyasal formülü

Nitrik oksit(NO) küçük, serbest dolaşabilen, gaz formunda, hücre zarını serbestçe geçerek sekonder mesajcı vazifesi görebile bir moleküldür. NO hücre içinde çözülebilir guanilat siklaz ile birleşerek bu enzimi aktifleştirir. Aktifleşen guanilat siklaz guanil trifosfattan(GTP) cGMP üretir.

PDE5 inhibitörleri erektil disfonksiyonda kullanılırlar. Korpus kavernozumda PDE5 enzimini inhibe ederek cGMP artışını sağlarlar. cGMP vazodilatatör görevi görür ve kanın korpus kavernozumda birikmesini sağlayarak ereksiyon fonksiyonunda artış sağlar. PDE5 inhibitörlerinden sildenafil ve tadalafil aynı zamanda pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılmaktadır.

cGMP'nin hidrolizini engelleyen fosfodiesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde etmiştir. Kim ve arkadaşları PDE-5 in relatif selektif inhibitörü olan zaprinast'ın hücre içi cGMP yi artırarak vazodilatasyon yaptığını göstermişlerdir. Atalay ve arkadaşları da deneysel subaraknoid kanama modelinde sildenafil in serebral vazospazmı çözmede etkili olduğunu göstermişlerdir[4]. İlk kez Diomedi ve arkadaşları ilk kez subaraknoid kanama sonrası sildenafil ile tedavi ettikleri hastalardan olumsonuçlar elde etmişlerdir[5]. Daha sonraki yıllarda da Mukherje ve arkadaşları, yakın zamanda da Washington ve arkadaşları sildenafil ile yaptıkları klinik çalışmada PDE5 inhibitörlerinin serebral vazospazmda güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir[6,7]. Narin ve arkadaşları uzun etkili bir fosfodiesteraz 5 inhibitörü olan tadalafil ile yaptıkları deneysel hayvan çalışmasında olumlu sonuçlar elde etmişlerdir[8]. Zhanga ve arkadaşları ratlarda stroke modelinde tadalafilin anjiogenes ve nörogenezi arttırdığını ve inme tedavisinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir[9]. Gül ve arkadaşları deneysel subaraknoid kanama modelinde vardenafil'in serebral vazospazma etkisini göstermişlerdir[10]. Köktekir ve arkadaşlarının yaptığı deneysel serebral vasospazmda tadalafil'in etkinliğini anjiografik olarak göstermişlerdir[11].

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Deney Hayvanları yerel etik kurulu onayı alınarak yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan sıçanlar Marmara Üniversitesi deney hayvanları laboratuvarından tedarik edilmiş ve çalışma Marmara Üniversitesi Nörolojik Bilimler Enstitüsü(MÜNBE) hayvan laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Deneyde 21 adet spraque-dawley dişi ve erkek sıçan kullanılmıştır. 2 tanesi işlem bir tanesi de takip esnasında ölüm nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Deney sürecinde enfeksiyona ait belirti görülmedi. Hayvanların hepsi 4-6 aylık ve 250-300 mg ağırlığındaydı. Hayvanlar, işlem öncesi ve sonrasında, 12 saat ışıklı, 12 saat karanlık ortamda özel kemirgen besi yemine ve taze musluk suyuna rahatça ulaşabilecekleri ortamda her kafeste bir hayvan olacak şekilde yerleştirilmişlerdir. Oda sıcaklığı 24-26 °C düzeyinde tutuldu ve ortam hergün düzenli aralıklarla havalandırıldı.

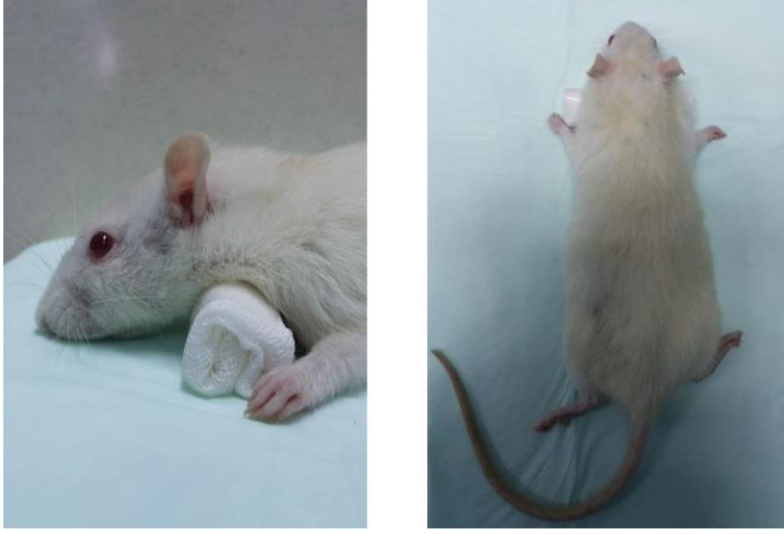
4.1. Gruplar ve Cerrahi İşlemler

Sıçanlar her grupta 6'şar tane olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tüm gruplarda anestezi 5 mg/kg xylazin ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid intraperitoneal şeklinde uygulanarak sağlandı. Anestezi sonrası hayvanlar spontan solunuma bırakıldı. Hayvanların anestezi kontrolü ekstremitte çekme, kuyruk kıştırma ve kornea refleks kontrol yöntemleri ile sağlandı.

1. **Grup (Sham grubu):** Bu gruptaki hayvanlar prone yatırılarak rulo haline getirilmiş olan spanch boyun altına yerleştirilerek hiperfleksiyon sağlandı(Resim 1-2). Ardından oksipitoservikal alandan 3 cm'lik kısım traş edildikten sonra povidon iodine ile temizlendi. Bistüri ile cilt kesildikten sonra cilt klempler yardımı ile bilateral ekarte edildi. Daha sonra orta alanın yüzeyine örten kas dokusu ortadan ayrıştırıldı ve oksiputa yapıştığı yerden serbestleştirilerek klemp yardımıyla yanlara ekarte edildi. Diğer oksiputoservikal kaslar da oksiputtan subperiostal disseke edildikten sonra oksiputta köken aldıkları yerden serbestleştirilerek yanlara ekarte edildi. Altta C1 vertebra arka arkusu, foramen magnum ve oksiputoservikal membran

görüldü. Ardından İnsizyon bölgesi klempler ile kapatılarak denek supin pozisyona alındı. İnguinal bölgeden batına doğru olan bölgede 3 cm'lik alan traşlanıp povidon iodine ile temizlendi. Ardından bistüri ile 2 cm'lik insizyon yapılarak cilt ve ciltaltı geçildi. Medialde femoral sinir, lateralde femoral ven ve aralarından femoral olacak şekilde femoral sinir damar demeti ortaya kondu. Üzerlerindeki fasiyadan serbestleştirildikten sonra femoral arter ayrıştırılara distal ve proksimalden bağlandı ve kesildi. Ardından her iki insizyon bölgesi stapler ile kapatıldı. Deneklerin cilt altına 5 cc izotonik serum fizyolojik puşe yapıldı. Daha sonra hayvanlar kafeslerine alındı. İşlemden 2 saat sonra ve ardından 24 saatte bir tekrarlamak üzere denekler eter ile sedatize edilerek orogastrik sonda ile 1 cc serum fizyolojik verildi. Hayvanlar 3. Günün sonunda sakrifiye edildi.

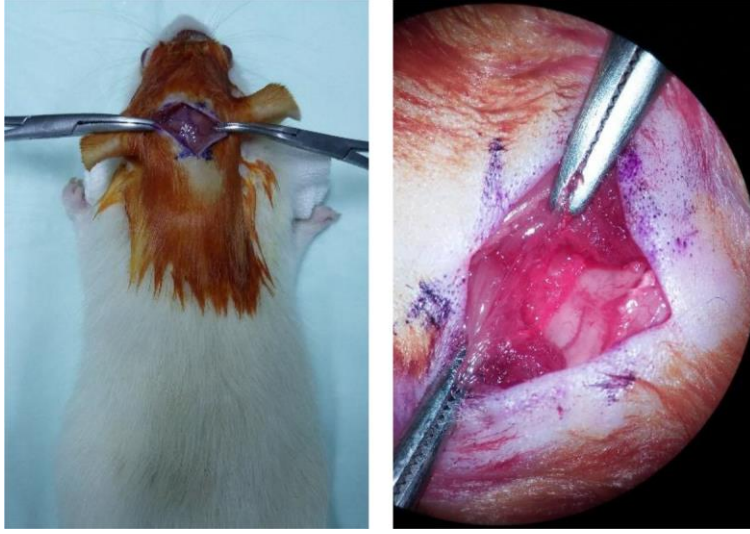
2. **Grup (SAK kontrol grubu) :** 1. Gruptaki deneklerle aynı işlemler yapıldıktan sonra femoral arter proksimalden bağlanmadan önce sarı renkli kanül ile kanülize edildi ve 0,5 cc arteriyel kan alındı. Denek hemen tekrar prone pozisyona alındı ve insizyon bölgesi açıldı. Kaslar klemplerle laterale ekarte edildikten sonra 25 guage iğne ile 45 derece açıyla sisterne magnaya girildi ve negatif basınç ile BOS gelişi teyit edildikten sonra arteriyel otolog kan sisterna magnaya puşe yapıldı. Ardından her iki insizyon cilt stapler ile kapatıldı ve sırt bölgesinde cilt altına 5 cc sıvı enjekte edildi. Daha sonra denekler kanın Subaraknoid alanda yayılması için 30 dakika boyunca baş 45 derecelik açıyla aşağıda olacak şekilde bırakıldı. 30 dakikalık sürenin ardından kafeslerine alınan deneklere işlemiden 2 saat sonra eter ile sedasyon sağlanarak 1 cc serum fizyolojik verildi. Denekler 3 gün boyunca 24 saatte bir eter ile sedatize edildi ve hepsine orogastrik sonda ile 1 cc serum fizyolojik verildi. 3. Günün sonunda hayvalar sakrifiye edildi.
3. **Grup (Tedavi grubu) :** 2. Gruptaki hayvanlarla aynı işleme tutulan bu gruptaki deneklere işlemiden 2 saat sonra eter ile sedasyon sağlanarak, 20 mg/kg, serum fizyolojikte çözülen udenafil(Abdi İbrahim Türkiye) orogastrik sonda ile 1 cc şeklinde verildi. Tedavi 24 saatte bir tekrarlandı ve 3. günün sonunda hayvanlar sakrifiye edildi.



Resim 1 : Sıçanların cerrahi için konumlandırılması



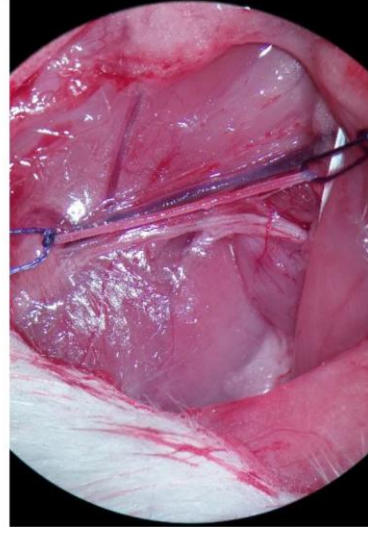
Resim 2 : Cerrahi alan temizliği ve insizyon ölçümü



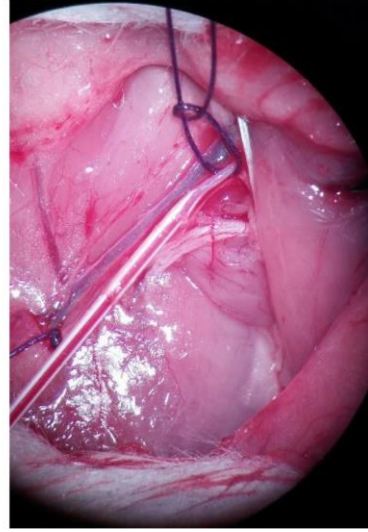
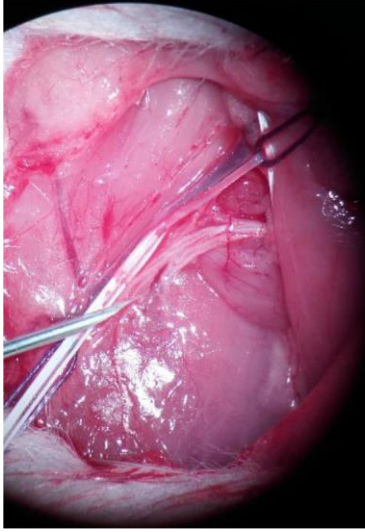
Resim 3 : İnsizyonun yapılması ve oksipitoservikal membranin ortaya konması



Resim 4 : İnguinal bölge insizyon ve sinir damar demeti



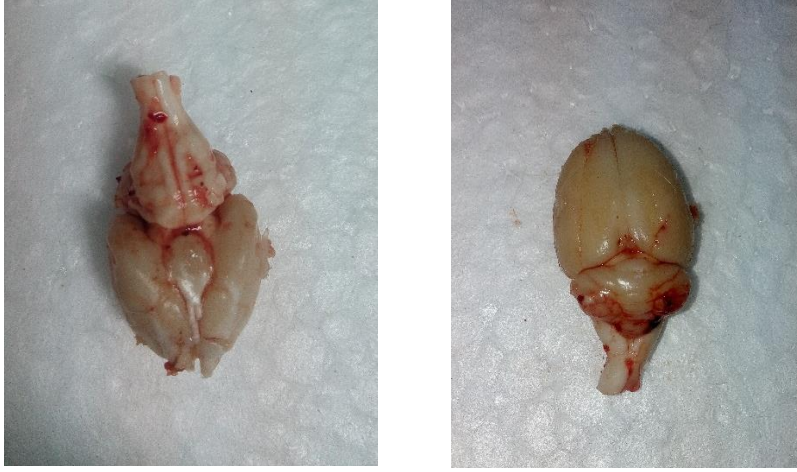
Resim 5 : Arterin ven ve sinir ayrıştırılması ve distalden bağlanması



Resim 6 : Femoral arterin kanülide edilmesi ve arteryel kanın alınması

4.2. Sakrifikasyon

Bütün denekler 3. günün sonunda intraperitoneal 5 mg/kg xylazin ve 50 mg/kg ketamin hidroklorid uygulanarak uyutulduktan sonra torakotomi yapılarak kalbin sağ airukulası kesildi ve sol ventrikülden aorta içine girilerek 100 ml serum fizyolojik ardından da 200 ml %4 formaldehit infüzyonu yapılarak perfüzyon ve fiksasyon sağlandı. Daha sonra sıçanlar dekapite edildi ve oksipital kemikten başlayarak kraniektomi yapıldı ve beyin dokusu çıkartıldı. SAK yapılan kontrol ve tedavi grubundaki tüm deneklerde değişen oranlarda SAK gerçekleştiği teyit edildi(Resim). Ardından baziler arter distal ve proksimal uçlarından kesilerek alındı ve formol solüsyonun konuldu.



Resim 7 : Udenafil tedavi grubunda SAK durumu



Resim 8 : Kontrol SAK grubu

4.3. Preparatların hazırlanması ve Ölçümler

Formol sıvısında bir gün bekledikten sonra baziler arterler alınarak parafine gömüldü.

Örneklerden 3 mikron kalınlığında kesitler alındı ve bu kesitler etüvde 70 derecede 1 saat deparafinize edildi. Etüvden alınan kesitler xylene solüsyonuna alınarak 3 defa 5'er dakika bekletildi. Daha sonra 3 defa 5'er dakika alkolde de bekletildikten sonra 1 dakika boyunca musluk suyu ile yıkandı. Hematoksilen(Harris Hematoxyline – Facepath) solüsyonunda 3 dakika bekletildikten sonra tekrar 1 dakika boyunca musluk suyu ile yıkandı. Ardından lityum Karbonat solüsyonuna 5 kez batırılıp çıkarıldı ve tekrardan musluk suyunda 1 dakika yıkandı. Alkole alındı ve 5 kere batırılıp çıkarıldı. Eosin Solüsyonunda(Alcoholic Eosin – DDK Italya) 1 dakika bekletildikten sonra 3 defa 5'er dakika boyunca alkol solüsyonunda bekletildi. Daha sonra 2 defa yine 5'er dakika boyunca asetonda bekletildi. Ardından kesitler etüve alınarak kurumaları sağlandı. Daha sonra da xylene içine alınarak entellan ile kapatıldı.

Işık mikroskobuna entegre fotoğraf makinası (Olympus sc 100 -Japonya) ile 10'luk büyütme altında fotoğraflar çekilerek bilgisayar ortamına aktarıldı. Bilgisayarda Adobe Photoshop CS3(Adobe -Amerika) bilgisayar programı kullanılarak bütün deneklerin arter duvar alanı, duvar çevresi, lümen çevresi ölçüldü.

4.4. İstatistik

Bütün verilerin birbirleriyle karşılaştırılmasında One-way ANOVA ve Bonferroni's Multiple Comparison Test kullanılmıştır.

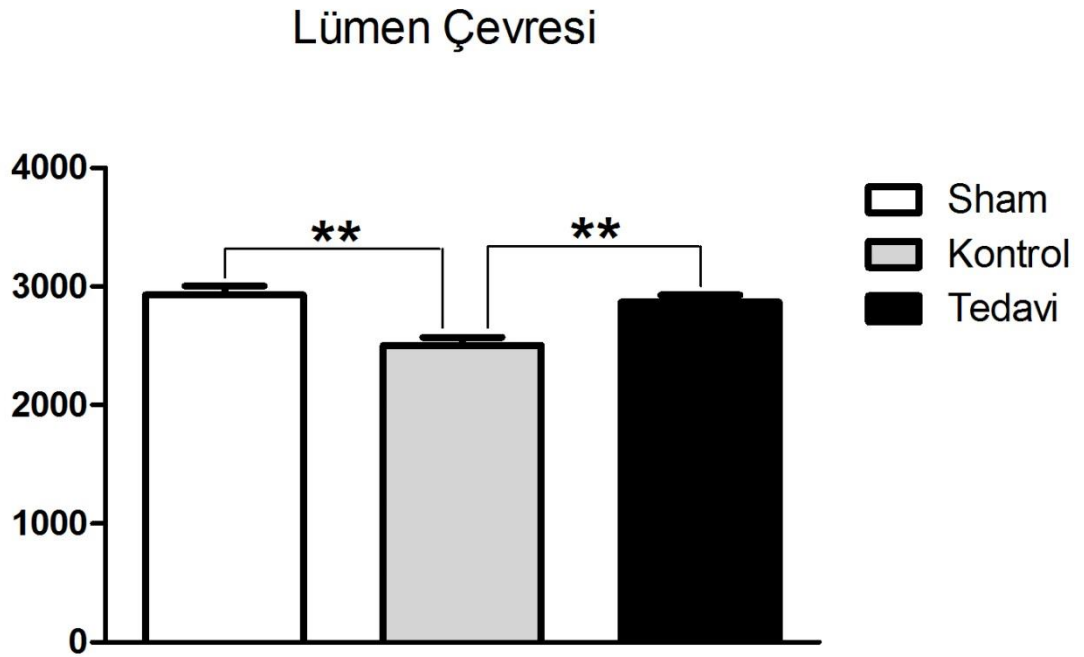
5. BULGULAR

Bu çalışmadaki 3 ayrı gruptaki deneklerin damar duvar kalınlığı ve lümen genişliği kıyas amaçlı kullanıldı.

5.1. Lümen genişliği:

Baziler aretreden alınan kesitlerin lümen çevre ölçü değerlendirmesinde en dar lümen kontrol SAK grubunda izlenirken tedavi grubundaki hayvanlarda anlamlı düzeyde daha geniş bulundu. Tedavi ile sham grubu arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 5).

Tablo 5: Lümen çevresinin karşılaştırılması





Resim 9 : Sham grubu baziler arter



Resim 10 : Kontrol SAK grubu baziler arter

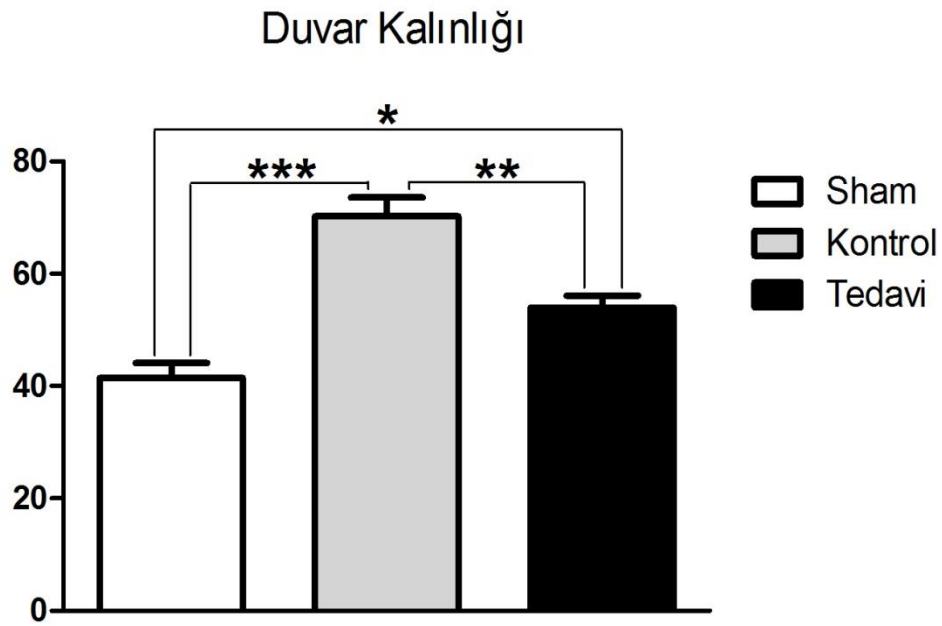


Resim 11 : Udenafil tedavi grubu baziler arter

5.2. Duvar kalınlığı

Alınan kesitlerin duvar kalınlıkları kıyaslandığında da yine en kalın duvar yapısı kontrol SAK grubunda tespit edilirken en ince duvar yapısı sham grubunda saptanmıştır. Udenafil ile tedavi edilen grup ila kontrol SAK arasında anlamlı fuvur kalınlığı hesaplanmıştır.(Tablo 6).

Tablo 6: Duvar kalınlıklarının karşılaştırılması



6. TARTIŞMA

Sıçan SAK modelleri için pahalı olmayan ve büyük laboratuvar hayvanlarına göre kullanımı daha kolay olan ideal bir tercihtir. Solomon ve arkadaşları sıçanlarda SAK öncesi ve sonrası serebral kan akımını karşılaştırmış ve sıçanların SAK çalışmaları için potansiyel bir deneysel model olduğunu bildirmişlerdir[179]. Yine aynı çalışmaya göre SAK sonrası sıçan baziler arterindeki vazospazmın insandaki vazospazm ile benzer özellikleri gösterdiğini bildirmişlerdir.

Subaraknoid kanama sonrası gelişen komplikasyonların hem mekanizması hem de tedavisi açısından, ilerleyen teknoloji ve büyük proje çalışmalarına rağmen halen çözümlenememiş büyük bir sağlık sorunu olarak durmaktadır. Hem mortalite hem de morbiditenin yüksek seyretmesi insan yaşamının yanında yüksek harcamalara da yol açmaktadır.

İlk kez 1951 yılında Reimenschnider tarafından anjiyografi ile tespit edilen serebral vazospazm subaraknoid kanamanın en büyük ve en karmaşık komplikasyonu olarak hastaların morbidite ve mortalitesini yüksek düzeylerde etkilemeye devam etmektedir. Her ne kadar Subaraknoid kanama sonrası ortama dağılan ve yapısında demir bulunduran hemoglobinin suçlansa da multifaktöryel bir mekanizma sonucu geliştiği bilinmektedir. Bu faktörler hem damar duvar yapısında harabiyete yol açarken hem de lümende daralmaya yol açarak serebral kan akımını düşürmektedir. Bütün bu faktörleri konu alan ve çözmeye çalışan birçok çalışma yapılmaktadır.

cGMP bir çok doku gibi beyin ve özellikle hipokampusta ve serebral damarların düz kaslarında bulunan bir moleküldür. Serbest yapıdaki nitrik oksit(NO) çözülebilir yapıdaki guanilat siklazı aktive ederek cGMP yapımını artırır. SAK durumunda NO aktivitesinin de bozulduğu ve etkinliğinin azaldığı bilinmektedir. Ayrıca cGMP yıkımını yapan PDE5 enzim oranının arttığı gösterilmiştir[180]. Hem NO mekanizmasının bozulması hem de PDE5 enzim miktarının artması cGMP yolağının vazospazm üzerinde etkin bir yol olduğunu göstermektedir. Inoha ve arkadaşları bu düşünceden yola çıkarak PDE5 inhibitörü olan sildenafil ile yaptıkları deneysel

çalışmada baziler arter duvarında vazospazm kısmi azalma ve SAK grubundaki deneklerin damarlarında PDE5 saptamışlardır[180]. Atalay ve arkadaşları sildenafil ile yaptıkları deneysel hayvan çalışmalarında sildenafilin hem vazospazmı azaltma da hem de kontrol sham grubunda vazodilatatör etkisi olduğunu göstermiştir[4]. Yine yapılan başka bir deneysel çalışmada sildenafilin serebral vazospazmı çözmede etkin olduğu fakat yine vazospazmı önemli rol aldığı düşünülen apoptozisi engellemede etkisiz olduğu gösterilmiştir[4]. Köktekir ve arkadaşları uzun etkili PDE5 inhibitörü olan tadalafil kullanarak sıçanlarla yaptıkları anjiyografik çalışmada tadalafilin hem erken hem de geç dönemde serebral vazospazm üzerine etkili olduğunu fakat normal serebral damarlarda vazodilatasyon göstermediğini bildirmişlerdir[11]. Narin ve arkadaşları da tadalafil ile yaptıkları deneysel SAK modelinde tadalafilin etkin olduğunu bildirmişlerdir[8]. Gül ve arkadaşları ise deneysel SAK modeli ile yaptıkları çalışmada PDE5 inhibitörü olan vardenafil kullanmış ve hem vazodilatatör etkisiyle hem de lipid peroksidasyonu azaltma etkinliğiyle vazospazmı çözmede etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Vazospazm ile yapılan çalışmaların uygulanabilir olması kliniğe geçiş için büyük önem taşımaktadır. Udenafil günümüzde birçok ülkede onay almış ve erektil disfonksiyonda tedavi amaçlı kullanılan ve portal hipertansiyon ve kronik kalp yetmezliği için de klinik çalışma aşamasında olan PDE5 inhibitörü bir ajandır[181-183].. Korpus kavernozumda aynı mekanizma ile etkinlik göstererek ortamda kan brikimini dolayısıyla da erektil fonksiyon sağlamaktadır. Bunun yanında yapılan deneysel çalışmalarda uzun süreli kullanımda damar endotel hasarını önleme etkinliği de gösterilmiştir[184]. Göreceli olarak uzun yarılanma süresinin olması günde tek doz kullanım olanağı da sağlamaktadır[185].

Bu çalışmada yeni nesil PDE5 inhibitörü olan udenafil deneysel SAK hayvan modelinde vazospazmı çözmedeki etkinliğine değerlendirmek üzere kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlarda udenafil ile tedavi edilen hayvanların baziler arterlerinden alınan kesitlerin lümenlerinin tedavi almayan SAK grubuna oranla çok daha geniş yapıda olduğu görüldü. SAK uygulanmayan sham grubundaki hayvanlarda ise en geniş lümen ölçüleri elde edildi. Damar duvar kalınlığında da yine udenafil ile tedavi

edilen SAK grubundaki hayvanlarda, tedavi almayan SAK grubundaki hayvanlara oranla anlamlı derecede ince saptanmıştır. En ince duvar yapısı ise sham grubu hayvanlarda ölçülmüştür.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada yeni nesil PDE5 inhibitörü olan ve erektil disfonksiyon tedavisinde kullanılmakta olan udenafil deneysel SAK modelinde vazospazm üzerine etkinliği gösterilmeye çalışılmıştır.

Baziler arterden elde edilen kesitlerle yapılan bu çalışmada, SAK uygulanan hayvanların baziler arter lümen ve damar kalınlıkları ölçülerek yapılan karşılaştırmada, udenafilin hem lümen genişliği hem de duvar kalınlığında oldukça etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir..

Sonuç olarak ilk kez yeni nesil PDE5 inhibitörü olan udenafilin serebral vazospazmdaki etkinliğine bakılmıştır. Morfolojik serebral vazospazmı çözmede etkin olduğu görülen udenafilin başka çalışmalarla da desteklenmesi gerekmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Becker KJ. Epidemiology and clinical presentation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery clinics of North America* 1998;9:435-444
2. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 2010;74:1494-1501
3. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, et al. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)* 1994;344:590-593
4. Atalay B, Caner H, Cekinmez M, et al. Systemic administration of phosphodiesterase V inhibitor, sildenafil citrate, for attenuation of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2006;59:1102-1107; discussion 1107-1108
5. Diomedi M, Sallustio F, Rizzato B, et al. Sildenafil increases cerebrovascular reactivity: a transcranial Doppler study. *Neurology* 2005;65:919-921
6. Mukherjee KK, Singh SK, Khosla VK, Mohindra S, Salunke P. Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: A feasibility study. *Surgical neurology international* 2012;3:3
7. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2015:1-10
8. Narin F, Bilginer B, Isikay AI, et al. The effect of phosphodiesterase inhibitor tadalafil on vasospasm following subarachnoid hemorrhage in an experimental rabbit model. *Acta neurochirurgica Supplement* 2011;110:13-16
9. Zhang L, Zhang Z, Zhang RL, et al. Tadalafil, a long-acting type 5 phosphodiesterase isoenzyme inhibitor, improves neurological functional recovery in a rat model of embolic stroke. *Brain research* 2006;1118:192-198
10. Gul S, Bahadir B, Hanci V, et al. Effect of vardenafil on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2010;17:1038-1041
11. Koktekir E, Erdem Y, Akif Bayar M, et al. A new approach to the treatment of cerebral vasospasm: the angiographic effects of tadalafil on experimental vasospasm. *Acta neurochirurgica* 2010;152:463-469
12. Kaptain GJ, Lanzino G, Kassell NF. Subarachnoid haemorrhage: epidemiology, risk factors, and treatment options. *Drugs & aging* 2000;17:183-199
13. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292
14. Seo SR, Kim SY, Lee SY, et al. The incidence of stroke by socioeconomic status, age, sex, and stroke subtype: a nationwide study in Korea. *Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi* 2014;47:104-112

15. Sandvei MS, Mathiesen EB, Vatten LJ, et al. Incidence and mortality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in two Norwegian cohorts, 1984-2007. *Neurology* 2011;77:1833-1839
16. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007;78:1365-1372
17. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1996;27:625-629
18. Hugar BS, Shetty H, Girishchandra YP, Hosahally JS. Sudden neuropathological deaths: An autopsy study. *Medicine, science, and the law* 2015;55:223-227
19. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007;38:1216-1221
20. Ostergaard JR, Voldby B. Intracranial arterial aneurysms in children and adolescents. *Journal of neurosurgery* 1983;58:832-837
21. Tjahjadi M, Heinen C, Konig R, et al. Health-related quality of life after spontaneous subarachnoid hemorrhage measured in a recent patient population. *World neurosurgery* 2013;79:296-307
22. Poisson SN, Glidden D, Johnston SC, Fullerton HJ. Deaths from stroke in US young adults, 1989-2009. *Neurology* 2014;83:2110-2115
23. Gambhir S, O'Grady G, Koelmeyer T. Clinical lessons and risk factors from 403 fatal cases of subarachnoid haemorrhage. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2009;16:921-924
24. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum* 2015;21:1263-1287
25. Okon M, Adebobola NI, Julius S, et al. Stroke incidence and case fatality rate in an urban population. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association* 2015;24:771-777
26. Kongable GL, Lanzino G, Germanson TP, et al. Gender-related differences in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 1996;84:43-48
27. Suzuki K, Izumi M. The incidence of hemorrhagic stroke in Japan is twice compared with western countries: the Akita stroke registry. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2015;36:155-160
28. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009;40:313-316
29. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery* 1990;27:578-581
30. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:2773-2780

31. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993;24:639-646
32. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1986;17:831-835
33. Lindekleiv H, Sandvei MS, Njolstad I, et al. Sex differences in risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cohort study. *Neurology* 2011;76:637-643
34. Weir BK, Kongable GL, Kassell NF, et al. Cigarette smoking as a cause of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk for vasospasm: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *Journal of neurosurgery* 1998;89:405-411
35. Johnston SC, Colford JM, Jr., Gress DR. Oral contraceptives and the risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 1998;51:411-418
36. Qureshi AI, Malik AA, Saeed O, et al. Hormone replacement therapy and the risk of subarachnoid hemorrhage in postmenopausal women. *Journal of neurosurgery* 2015:1-6
37. Yan J, Hitomi T, Takenaka K, et al. Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2015;46:620-626
38. Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014;45:1958-1963
39. Soderholm M, Zia E, Hedblad B, Engstrom G. Leukocyte count and incidence of subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. *BMC neurology* 2014;14:71
40. Rivera-Lara L, Kowalski RG, Schneider EB, Tamargo RJ, Nyquist P. Elevated relative risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with colder weather in the mid-Atlantic region. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2015;22:1582-1587
41. Isaksen J, Egge A, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromso study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2002;73:185-187
42. Bradac GB, Bergui M, Ferrio MF, Fontanella M, Stura G. False-negative angiograms in subarachnoid haemorrhage due to intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 1997;39:772-776
43. Iwanaga H, Wakai S, Ochiai C, et al. Ruptured cerebral aneurysms missed by initial angiographic study. *Neurosurgery* 1990;27:45-51
44. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993;24:1403-1409
45. Urbach H, Zentner J, Solymosi L. The need for repeat angiography in subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 1998;40:6-10
46. Hong CK, Joo JY, Kim YB, et al. The Course of Headache in Patients With Moderate-to-Severe Headache Due to Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Headache* 2015;55:992-999

47. Walsh ME. The nose knows: an unusual presentation of a cerebral aneurysm. *The Journal of emergency medicine* 2014;47:e113-115
48. Jakobsson KE, Saveland H, Hillman J, et al. Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 1996;85:995-999
49. Ostergaard JR. Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalalgia : an international journal of headache* 1991;11:53-55
50. Koskela E, Setälä K, Kivisaari R, Hernesniemi J, Laakso A. Visual field findings after a ruptured intracranial aneurysm. *Acta neurochirurgica* 2014;156:1273-1279
51. Garg K, Singh PK, Mahapatra AK, Sharma BS. Bilateral abducens nerve palsy associated with subarachnoid hemorrhage. *British journal of neurosurgery* 2014;28:771-775
52. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology* 2001;56:1299-1304
53. Rousseaux P, Scherpereel B, Bernard MH, Graftieaux JP, Guyot JF. Fever and cerebral vasospasm in ruptured intracranial aneurysms. *Surgical neurology* 1980;14:459-465
54. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care* 2005;2:99-109
55. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurología (English Edition)* 2014;29:353-370
56. Mark DG, Kene MV, Offerman SR, et al. Validation of cerebrospinal fluid findings in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *The American journal of emergency medicine* 2015;33:1249-1252
57. Horstman P, Linn FH, Voorbij HA, Rinkel GJ. Chance of aneurysm in patients suspected of SAH who have a 'negative' CT scan but a 'positive' lumbar puncture. *Journal of neurology* 2012;259:649-652
58. Francisco S, dos Reis-Filho JB, Neves AC. [Subarachnoidal hemorrhage with cranial tomography without bleeding signals]. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 1997;55:413-419
59. Lindsberg PJ, Uotila L. [The diagnostics of subarachnoid hemorrhage and warning leaks by spectrophotometric analysis of the cerebrospinal fluid]. *Duodecim; laaketieteellinen aikakauskirja* 2009;125:2677-2685
60. Adams HP, Jr., Kassell NF, Torner JC, Sahs AL. CT and clinical correlations in recent aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology* 1983;33:981-988
61. Blok KM, Rinkel GJ, Majoie CB, et al. CT within 6 hours of headache onset to rule out subarachnoid hemorrhage in nonacademic hospitals. *Neurology* 2015;84:1927-1932
62. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid

- haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)* 2011;343:d4277
63. Nijjar S, Patel B, McGinn G, West M. Computed tomographic angiography as the primary diagnostic study in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging* 2007;17:295-299
 64. Fox AJ, Symons SP, Aviv RI. CT angiography is state-of-the-art first vascular imaging for subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology* 2008;29:e41-42; author reply e46-47
 65. Agid R, Willinsky RA, Farb RI, Terbrugge KG. Life at the end of the tunnel: why emergent CT angiography should be done for patients with acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology* 2008;29:e45; author reply e46-47
 66. Baradaran H, Fodera V, Mir D, et al. Evaluating CT Perfusion Deficits in Global Cerebral Edema after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology* 2015;36:1431-1435
 67. Noguchi K, Seto H, Kamisaki Y, et al. Comparison of fluid-attenuated inversion-recovery MR imaging with CT in a simulated model of acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology* 2000;21:923-927
 68. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, Oda S, Matsumae M. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologia medico-chirurgica* 2010;50:530-537
 69. Abdel Ghaffar MK, Eleya RZ, Nassef MA. Detection of acute small amount of subarachnoid hemorrhage: Comparison between fluid-attenuated inversion recovery MR imaging and CT. *The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine* 2014;45:833-839
 70. Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, et al. Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. *Journal of neurosurgery* 2002;96:684-689
 71. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001;70:205-211
 72. Kallmes DF, Layton K, Marx WF, Tong F. Death by nondiagnosis: why emergent CT angiography should not be done for patients with subarachnoid hemorrhage. *AJNR American journal of neuroradiology* 2007;28:1837-1838
 73. Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PloS one* 2014;9:e99536
 74. Lim YC, Kim CH, Kim YB, et al. Incidence and risk factors for rebleeding during cerebral angiography for ruptured intracranial aneurysms. *Yonsei medical journal* 2015;56:403-409
 75. Wostrack M, Reeb T, Martin J, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the role of intrathecal interleukin-6. *Neurocritical care* 2014;21:78-84

76. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, et al. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2002;33:1225-1232
77. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2015:1-18
78. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2008;109:199-207
79. Inagawa T. Risk factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World neurosurgery* 2015
80. Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, et al. Racial differences in cerebral vasospasm: a systematic review of the literature. *Neurosurgery* 2006;58:305-314
81. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World neurosurgery* 2014;82:e725-730
82. Nishizawa S, Obara K, Koide M, et al. Attenuation of canine cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage by protein kinase C inhibitors despite augmented phosphorylation of myosin light chain. *Journal of vascular research* 2003;40:169-178
83. Kusaka G, Kimura H, Kusaka I, et al. Contribution of Src tyrosine kinase to cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2003;99:383-390
84. Laher I, Zhang JH. Protein kinase C and cerebral vasospasm. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 2001;21:887-906
85. Ohta T, Satoh G, Kuroiwa T. The permeability change of major cerebral arteries in experimental vasospasm. *Neurosurgery* 1992;30:331-335; discussion 335-336
86. Dietrich HH, Dacey RG, Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2000;46:517-530
87. Nishizawa S, Chen D, Yokoyama T, Yokota N, Otha S. Endothelin-1 initiates the development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage through protein kinase C activation, but does not contribute to prolonged vasospasm. *Acta neurochirurgica* 2000;142:1409-1415
88. Maiuri F, Gallicchio B, Donati P, Carandente M. The blood leukocyte count and its prognostic significance in subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgical sciences* 1987;31:45-48
89. McGirt MJ, Mavropoulos JC, McGirt LY, et al. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2003;98:1222-1226
90. Weir B, Disney L, Grace M, Roberts P. Daily trends in white blood cell count and temperature after subarachnoid hemorrhage from aneurysm. *Neurosurgery* 1989;25:161-165

91. Fujimoto M, Suzuki H, Shiba M, et al. Tenascin-C induces prolonged constriction of cerebral arteries in rats. *Neurobiology of disease* 2013;55:104-109
92. Mori T, Nagata K, Ishida T, et al. FK-506: a new immunosuppressive agent, failed to reduce cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *The Journal of veterinary medical science / the Japanese Society of Veterinary Science* 1993;55:581-586
93. Nagata K, Sasaki T, Mori T, et al. Cisternal talc injection in dog can induce delayed and prolonged arterial constriction resembling cerebral vasospasm morphologically and pharmacologically. *Surgical neurology* 1996;45:442-447
94. Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD, Zervas NT. The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm. *Journal of neurosurgery* 1990;72:767-774
95. Recinos PF, Pradilla G, Thai QA, et al. Controlled release of lipopolysaccharide in the subarachnoid space of rabbits induces chronic vasospasm in the absence of blood. *Surgical neurology* 2006;66:463-469; discussion 469
96. Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S, Nozaki K. Cerebral vasospasm caused by cisternal injection of polystyrene latex beads in rabbits is inhibited by a serine protease inhibitor. *Surgical neurology* 1994;42:374-381
97. Schmidt S, Moser M, Sperandio M. The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Molecular immunology* 2013;55:49-58
98. Polin RS, Bavbek M, Shaffrey ME, et al. Detection of soluble E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in the cerebrospinal fluid of patients after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 1998;89:559-567
99. Lin CL, Dumont AS, Calisaneller T, et al. Monoclonal antibody against E selectin attenuates subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Surgical neurology* 2005;64:201-205; discussion 205-206
100. Nissen JJ, Mantle D, Blackburn A, et al. The selectin superfamily: the role of selectin adhesion molecules in delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica Supplement* 2000;76:55-60
101. Nissen JJ, Mantle D, Gregson B, Mendelow AD. Serum concentration of adhesion molecules in patients with delayed ischaemic neurological deficit after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the immunoglobulin and selectin superfamilies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2001;71:329-333
102. Clatterbuck RE, Gailloud P, Ogata L, et al. Prevention of cerebral vasospasm by a humanized anti-CD11/CD18 monoclonal antibody administered after experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates. *Journal of neurosurgery* 2003;99:376-382
103. Clatterbuck RE, Oshiro EM, Hoffman PA, et al. Inhibition of vasospasm with lymphocyte function-associated antigen-1 monoclonal antibody in a femoral artery model in rats. *Journal of neurosurgery* 2002;97:676-682
104. Pradilla G, Wang PP, Legnani FG, et al. Prevention of vasospasm by anti-CD11/CD18 monoclonal antibody therapy following subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Journal of neurosurgery* 2004;101:88-92

105. Aihara Y, Kasuya H, Onda H, Hori T, Takeda J. Quantitative analysis of gene expressions related to inflammation in canine spastic artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32:212-217
106. Lin CL, Kwan AL, Dumont AS, et al. Attenuation of experimental subarachnoid hemorrhage-induced increases in circulating intercellular adhesion molecule-1 and cerebral vasospasm by the endothelin-converting enzyme inhibitor CGS 26303. *Journal of neurosurgery* 2007;106:442-448
107. Oshiro EM, Hoffman PA, Dietsch GN, et al. Inhibition of experimental vasospasm with anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody in rats. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1997;28:2031-2037; discussion 2037-2038
108. Bavbek M, Polin R, Kwan AL, et al. Monoclonal antibodies against ICAM-1 and CD18 attenuate cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1998;29:1930-1935; discussion 1935-1936
109. Lu H, Shi JX, Chen HL, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the cerebral artery after experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain research* 2009;1262:73-80
110. Ni W, Gu YX, Song DL, et al. The relationship between IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochirurgica Supplement* 2011;110:203-208
111. Hanafy KA, Stuart RM, Khandji AG, et al. Relationship between brain interstitial fluid tumor necrosis factor-alpha and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2010;17:853-856
112. Kim GH, Kellner CP, Hahn DK, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 predicts outcome and vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2008;109:38-43
113. Bowman G, Bonneau RH, Chinchilli VM, Tracey KJ, Cockcroft KM. A novel inhibitor of inflammatory cytokine production (CNI-1493) reduces rodent post-hemorrhagic vasospasm. *Neurocritical care* 2006;5:222-229
114. Bowman G, Dixit S, Bonneau RH, Chinchilli VM, Cockcroft KM. Neutralizing antibody against interleukin-6 attenuates posthemorrhagic vasospasm in the rat femoral artery model. *Neurosurgery* 2004;54:719-725; discussion 725-716
115. Jedrzejowska-Szypulka H, Larysz-Brysz M, Kukla M, Snietura M, Lewin-Kowalik J. Neutralization of interleukin-1beta reduces vasospasm and alters cerebral blood vessel density following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Current neurovascular research* 2009;6:95-103
116. Vecchione C, Frati A, Di Pardo A, et al. Tumor necrosis factor-alpha mediates hemolysis-induced vasoconstriction and the cerebral vasospasm evoked by subarachnoid hemorrhage. *Hypertension* 2009;54:150-156
117. Yatsushige H, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Zhang JH. Role of c-Jun N-terminal kinase in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2005;36:1538-1543
118. Yatsushige H, Yamaguchi-Okada M, Zhou C, et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase pathway attenuates cerebral vasospasm after experimental

- subarachnoid hemorrhage through the suppression of apoptosis. *Acta neurochirurgica Supplement* 2008;104:27-31
119. Satoh M, Date I, Nakajima M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32:225-231
 120. Jung CS, Lange B, Zimmermann M, Seifert V. The CSF concentration of ADMA, but not of ET-1, is correlated with the occurrence and severity of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience letters* 2012;524:20-24
 121. Mascia L, Fedorko L, Stewart DJ, et al. Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32:1185-1190
 122. Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *Journal of neurosurgery* 1995;82:55-62
 123. Clozel M, Breu V, Burri K, et al. Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature* 1993;365:759-761
 124. Yamaura I, Tani E, Maeda Y, Minami N, Shindo H. Endothelin-1 of canine basilar artery in vasospasm. *Journal of neurosurgery* 1992;76:99-105
 125. Zuccarello M, Boccaletti R, Romano A, Rapoport RM. Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1998;29:1924-1929
 126. Findlay JM, Kassell NF, Weir BK, et al. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery* 1995;37:168-176; discussion 177-168
 127. Findlay JM, Weir BK, Steinke D, et al. Effect of intrathecal thrombolytic therapy on subarachnoid clot and chronic vasospasm in a primate model of SAH. *Journal of neurosurgery* 1988;69:723-735
 128. Hamada J, Kai Y, Morioka M, et al. Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna: a prospective randomized study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34:2549-2554
 129. Hamada J, Mizuno T, Kai Y, Morioka M, Ushio Y. Microcatheter intrathecal urokinase infusion into cisterna magna for prevention of cerebral vasospasm: preliminary report. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2000;31:2141-2148
 130. Kai Y, Ito K, Watanabe M, et al. Development of a kit to treat subarachnoid hemorrhage by intrathecal simple urokinase infusion (ITSUKI) therapy: preliminary results in patients with World Federation of Neurological Surgery (WFNS) grade V subarachnoid hemorrhage. *World neurosurgery* 2011;75:485-490
 131. Mizuno T, Hamada J, Kai Y, et al. Intrathecal urokinase infusion through a microcatheter into the cisterna magna to prevent cerebral vasospasm:

- experimental study in dogs. *AJNR American journal of neuroradiology* 2003;24:613-618
132. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG, 2nd. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery* 2004;54:326-334; discussion 334-325
 133. Yamamoto T, Esaki T, Nakao Y, Mori K. Efficacy of low-dose tissue-plasminogen activator intracisternal administration for the prevention of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World neurosurgery* 2010;73:675-682
 134. Kim JH, Yi HJ, Ko Y, et al. Effectiveness of papaverine cisternal irrigation for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and measurement of biomarkers. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 2014;35:715-722
 135. Chyatte D. Prevention of chronic cerebral vasospasm in dogs with ibuprofen and high-dose methylprednisolone. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1989;20:1021-1026
 136. Chyatte D, Rusch N, Sundt TM, Jr. Prevention of chronic experimental cerebral vasospasm with ibuprofen and high-dose methylprednisolone. *Journal of neurosurgery* 1983;59:925-932
 137. Chyatte D, Sundt TM, Jr. Response of chronic experimental cerebral vasospasm to methylprednisolone and dexamethasone. *Journal of neurosurgery* 1984;60:923-926
 138. Hashi K, Takakura K, Sano K, et al. [Intravenous hydrocortisone in large doses in the treatment of delayed ischemic neurological deficits following subarachnoid hemorrhage--results of a multi-center controlled double-blind clinical study]. *No to shinkei = Brain and nerve* 1988;40:373-382
 139. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2007;38:2373-2375
 140. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 1999;91:947-952
 141. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T. Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003;34:2807-2811
 142. Gomis P, Graftieaux JP, Sercombe R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2010;112:681-688
 143. Celik O, Bilginer B, Korkmaz A, et al. Effects of intramuscular parecoxib administration on vasospasm in an experimental subarachnoid hemorrhage model. *The International journal of neuroscience* 2011;121:316-322
 144. Frazier JL, Pradilla G, Wang PP, Tamargo RJ. Inhibition of cerebral vasospasm by intracranial delivery of ibuprofen from a controlled-release

- polymer in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2004;101:93-98
145. Mani BK, Brueggemann LI, Cribbs LL, Byron KL. Activation of vascular KCNQ (Kv7) potassium channels reverses spasmogen-induced constrictor responses in rat basilar artery. *British journal of pharmacology* 2011;164:237-249
 146. Mani BK, O'Dowd J, Kumar L, et al. Vascular KCNQ (Kv7) potassium channels as common signaling intermediates and therapeutic targets in cerebral vasospasm. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2013;61:51-62
 147. Handa Y, Hayashi M, Takeuchi H, et al. Effect of cyclosporine on the development of cerebral vasospasm in a primate model. *Neurosurgery* 1991;28:380-385; discussion 385-386
 148. Peterson JW, Nishizawa S, Hackett JD, et al. Cyclosporine A reduces cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in dogs. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1990;21:133-137
 149. Manno EM, Gress DR, Ogilvy CS, Stone CM, Zervas NT. The safety and efficacy of cyclosporine A in the prevention of vasospasm in patients with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhages: a pilot study. *Neurosurgery* 1997;40:289-293
 150. Ryba M, Grieb P, Bidzinski J, et al. Cyclosporine A for the prevention of neurological deficit following subarachnoid hemorrhage. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1991;22:531
 151. Ryba M, Pastuszko M, Dziewiecki C, et al. A strategy for analyzing multiple parameters with application to aneurysmal SAH patients all of them clipped but treated with and without cyclosporine. *Acta neurochirurgica* 1993;122:194-199
 152. Ryba M, Pastuszko M, Iwanska K, Bidzinski J, Dziewiecki C. Cyclosporine A prevents neurological deterioration of patients with SAH--a preliminary report. *Acta neurochirurgica* 1991;112:25-27
 153. Nagata K, Sasaki T, Iwama J, et al. Failure of FK-506, a new immunosuppressant, to prevent cerebral vasospasm in a canine two-hemorrhage model. *Journal of neurosurgery* 1993;79:710-715
 154. Rosalind Lai PM, Du R. Role of Genetic Polymorphisms in Predicting Delayed Cerebral Ischemia and Radiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *World neurosurgery* 2015
 155. Shaw MD, Vermeulen M, Murray GD, et al. Efficacy and safety of the endothelin receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group. *Journal of neurosurgery* 2000;93:992-997
 156. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:3015-3021
 157. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage

- undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *The Lancet Neurology* 2011;10:618-625
158. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012;43:1463-1469
 159. Su SH, Xu W, Hai J, Wu YF, Yu F. Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific reports* 2014;4:4573
 160. Wong GK, Poon WS, Chan MT, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010;41:921-926
 161. Odom MJ, Zuckerman SL, Mocco J. The role of magnesium in the management of cerebral vasospasm. *Neurology research international* 2013;2013:943914
 162. Yamamoto T, Mori K, Esaki T, et al. Preventive effect of continuous cisternal irrigation with magnesium sulfate solution on angiographic cerebral vasospasms associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhages: a randomized controlled trial. *Journal of neurosurgery* 2015:1-9
 163. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology* 1998;50:876-883
 164. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta neurochirurgica* 1984;70:65-79
 165. Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurgery clinics of North America* 2005;16:501-516, vi
 166. Santillan A, Knopman J, Zink W, Patsalides A, Gobin YP. Transluminal balloon angioplasty for symptomatic distal vasospasm refractory to medical therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2011;69:95-101; discussion 102
 167. Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, Kazekawa K. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 1992;77:842-847
 168. Andaluz N, Tomsick TA, Tew JM, Jr., et al. Indications for endovascular therapy for refractory vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: experience at the University of Cincinnati. *Surgical neurology* 2002;58:131-138; discussion 138
 169. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 1998;88:277-284
 170. Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, et al. Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2001;32:498-505

171. Milburn JM, Moran CJ, Cross DT, 3rd, et al. Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *Journal of neurosurgery* 1998;88:38-42
172. Cross DT, 3rd, Moran CJ, Angtuaco EE, et al. Intracranial pressure monitoring during intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm. *AJNR American journal of neuroradiology* 1998;19:1319-1323
173. Badjatia N, Topcuoglu MA, Pryor JC, et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *AJNR American journal of neuroradiology* 2004;25:819-826
174. Mazumdar A, Rivet DJ, Derdeyn CP, Cross DT, 3rd, Moran CJ. Effect of intraarterial verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm. *Neurosurgical focus* 2006;21:E15
175. Albanese E, Russo A, Quiroga M, et al. Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience. *Clinical article. Journal of neurosurgery* 2010;113:913-922
176. Feng L, Fitzsimmons BF, Young WL, et al. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR American journal of neuroradiology* 2002;23:1284-1290
177. Flexman AM, Ryerson CJ, Talke PO. Hemodynamic stability after intraarterial injection of verapamil for cerebral vasospasm. *Anesthesia and analgesia* 2012;114:1292-1296
178. Keuskamp J, Murali R, Chao KH. High-dose intraarterial verapamil in the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery* 2008;108:458-463
179. Solomon RA, Antunes JL, Chen RY, Bland L, Chien S. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1985;16:58-64
180. Inoha S, Inamura T, Ikezaki K, et al. Type V phosphodiesterase expression in cerebral arteries with vasospasm after subarachnoid hemorrhage in a canine model. *Neurological research* 2002;24:607-612
181. Ding H, Du W, Wang H, et al. Efficacy and safety of udenafil for erectile dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Urology* 2012;80:134-139
182. Kim KH, Kim HK, Hwang IC, et al. PDE 5 inhibition with udenafil improves left ventricular systolic/diastolic functions and exercise capacity in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction; A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American heart journal* 2015;169:813-822.e813
183. Kreisel W, Deibert P, Kupcinkas L, et al. The phosphodiesterase-5-inhibitor udenafil lowers portal pressure in compensated preascitic liver cirrhosis. A dose-finding phase-II-study. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2015;47:144-150

184. Choi SM, Kim JE, Kang KK. Chronic treatment of DA-8159, a new phosphodiesterase type V inhibitor, attenuates endothelial dysfunction in stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Life sciences* 2006;78:1211-1216
185. Zhao C, Kim SW, Yang DY, et al. Efficacy and safety of once-daily dosing of udenafil in the treatment of erectile dysfunction: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European urology* 2011;60:380-387