



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

**SPONTAN SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI
GELİŞEN VAZOSPAZMDA SERUM VE BEYİN
OMURİLİK SIVISINDA ENDOTELİN-1
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emre BİLGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Metin TUNA

ADANA-2009



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI

**SPONTAN SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI
GELİŞEN VAZOSPAZMDA SERUM VE BEYİN
OMURİLİK SIVISINDA ENDOTELİN-1
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emre BİLGİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Metin TUNA

Bu tez, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

PROJE NO: TF2008LTP1

ADANA-2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim sürecimizde bizlere modern bir klinik, mükemmel bir çalışma ortamı sağlayan, pratik ve analitik çözüm alışkanlığını örnek almaya çalıŐtığım, fikirlerini özgür ve cesaretle ifade ederek toplumda öncü aydın kimliğiyle, yanında çalıŐmaktan onur duyduğum, bilgi ve becerisiyle nöroşirurji bilimine değerli katkıları olan ve tezimin hazırlanışında yol göstereren başta tez danışmanım hocam Doç. Dr. Metin TUNA olmak üzere bütün hocalarıma, gösterdikleri dostluk ve samimi destekleri için tüm çalışma arkadaşlarıma, tez çalıŐmamda katkılarından dolayı merkez laboratuvarı çalıŐanlarına, manevi destekleri ile her zaman yanımda olan çok sevdiğim aileme ve burada isimlerini sayamadığım tüm dostlarıma gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

| | |
|--|------|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| İÇİNDEKİLER..... | ii |
| TABLO LİSTESİ..... | V |
| ŞEKİL LİSTESİ..... | Vi |
| ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER..... | Vii |
| ABSTRACT – KEYWORDS..... | Viii |
| 1.GİRİŞ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. Subaraknoid Kanamanın Tarihiçesi..... | 3 |
| 2.2. Subaraknoid Kanama ve Oluş Mekanizması..... | 4 |
| 2.2.1. Etiyoloji..... | 5 |
| 2.2.2. Epidemiyoloji..... | 8 |
| 2.2.3. Patogenez..... | 9 |
| 2.2.3.1. İntrakranial Anevrizmalar..... | 11 |
| 2.2.4. Klinik Özellikler..... | 15 |
| 2.2.5. Klinik Seyir ve Prognoz..... | 18 |
| 2.2.6. İnceleme Yöntemleri..... | 20 |
| 2.2.7. Klinik Derecelendirmesi..... | 23 |
| 2.2.8. Komplikasyonlar..... | 24 |
| 2.2.8.1. Vazospazm..... | 24 |
| 2.2.8.1.1. Klinik vazospazm..... | 26 |
| 2.2.8.1.2. Radyografik vazospazm..... | 27 |
| 2.2.8.1.3. Vazospazmı Tanımlama ve Saptamanın Metodları...28 | |

| | |
|--|----|
| 2.2.8.1.4. Vazospazmın Patogenezi..... | 28 |
| 2.2.8.1.5. Vazospazm Oluşumunda Rol Oynayan Sistem ve Maddeler..... | 31 |
| 2.2.8.1.5.1. Vazospazm patogenezinde sözü edilen kan Komponentleri..... | 32 |
| 2.2.8.1.6. Vazospazm Tedavisi..... | 32 |
| 2.2.9. Tedavi..... | 34 |
| 2.2.9.1. Tıbbi Tedavi..... | 34 |
| 2.2.9.2. Cerrahi Tedavi..... | 35 |
| 2.3. Endotelinler..... | 36 |
| 2.3.1.Endotelinlerin Sentezi..... | 36 |
| 2.3. 2.Endotelin Reseptörleri..... | 37 |
| 2.3. 3.Endotelin Reseptör Antagonistleri..... | 38 |
| 2.3. 4.Endtelinlerin Hücresel Etki Mekanizmaları..... | 38 |
| 2.3. 5.Endotelinlerin Klinik önemi..... | 39 |
| 2.3. 5.1.Kardiovasküler Sisteme Etkileri..... | 40 |
| 2.3. 5.2.Pulmoner Sisteme Etkileri..... | 41 |
| 2.3. 5.3.Renal Etkileri..... | 41 |
| 2.3. 5.4.Sinir Sistemine Etkileri..... | 43 |
| 2.3.6.Endotelinlerin Etkilerine Genel Bakış..... | 43 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 48 |
| 3.1. Endotelin-1 ölçüm yöntemi..... | 50 |
| 3.2. İstatistiksel ve yöntem..... | 50 |
| 4. BULGULAR..... | 51 |
| 4.1. Yaş ve Cinsiyet..... | 51 |
| 4.2. Subaraknoid kanama sonrası vazospazmı nörolojik Tablonun Değişik yönlerden karşılaştırılması..... | 52 |
| 4.2.1. Hunt-Hess Sınıflaması ile Vazospazm Arasındaki İlişki..... | 52 |
| 4.2.2. Fisher Sınıflaması İle Vazospazm Arasındaki İlişki..... | 53 |

| | |
|---|----|
| 4.3. Subaraknoid Kanama Sonrası BOS ve Serum Örneklerinde ET-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması..... | 54 |
| 4.4. Subaraknoid Kanama Sonrası Vazospazmıda Serum ve BOS Örneklerinde ET-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması..... | 54 |
| 5. TARTIŞMA..... | 56 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER..... | 59 |
| KAYNAKLAR..... | 60 |
| ÖZGEÇMİŞ..... | 69 |

TABLO LİSTESİ

| Tablo no | Sayfa no |
|--|-----------------|
| Tablo 1. SAK'ın diğer nedenleri | 6 |
| Tablo 2. Hunt ve Hess sınıflaması | 23 |
| Tablo 3. Fisher sınıflama sistemi (BT'deki kan miktarı) | 23 |
| Tablo 4. Vazospazmda damar duvarındaki patolojik değişiklikler | 30 |
| Tablo 5. Spontan subaraknoid kanamalı 20 hastanın klinik özellikleri ve sonuçları | 51 |
| Tablo 6. Hunt-Hess sınıflaması ile vazospazmın karşılaştırılması | 52 |
| Tablo 7. Fisher sınıflaması ile vazospazmın karşılaştırılması | 53 |
| Tablo 8. Subaraknoid kanama sonrası serum ve BOS da ET-1 düzeyler | 55 |

ŞEKİL LİSTESİ

| Şekil no | Sayfa no |
|---|----------|
| Şekil 1. Subaraknoid kanamalı hastanın BBT görüntüsü | 4 |
| Şekil 2. Subaraknoid kanamanın makroskopik görünümü. | 7 |
| Şekil 3. Spiral BT | 11 |
| Şekil 4. Sol PICA Anevrizması DSA görüntüsü | 12 |
| Şekil 5. Sol PICA Anevrizması | 13 |
| Şekil 6. Anevrizma oluşumundaki patolojik değişiklikler | 14 |
| Şekil 7. Ani başlangıçlı ve şiddetli başağrısına tanısal yaklaşım | 16 |
| Şekil 8. Subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazmın zamansal gidişi | 26 |
| Şekil 9. DSA'da serebral arterlerin distal uçlarında belirgin vazospazm | 28 |
| Şekil 10. SAK sonrası Serum ve BOS'da ET-1 düzeylerinin kıyaslanması | 54 |
| Şekil 11. SAK sonrası BOS'da ET-1'nin vazospazmla ilişkisi | 55 |

ÖZET

Spontan Subaraknoid Kanama Sonrası Gelişen Vazospazmda Serum ve Beyin Omurilik Sıvısında Endotelin-1 Düzeylerinin Araştırılması

Amaç: Vazospazm; Subaraknoid Kanama (SAK) sonrası ortaya çıkan beyin vasküler yapıların daralması olarak tanımlanabilir. Serebral vazospazmın patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. SAK sonrası gelişen vazospazm oluşumundan bir çok faktör sorumlu tutulmuştur. Bu faktörlerden birisi de immünoreaktif süreçtir. Biz bu çalışmamızda SAK ve sonrası hastaların, nörolojik muayenelerini, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi'nde (BBT) tespit edilen kan miktarı ve Endotelin-1'in beyin omurilik sıvısı (BOS) ve serumdaki düzeyleri gelişen serebral vazospazm ile mukayese edilerek araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Hastalarımız 2007 ve 2009 tarihleri arasında Nöroşirurji Yoğun Bakım ünitesine SAK sonrası birkaç saat içinde başvuran hastalar arasından seçildi. SAK tanısı BBT ve Lomber Ponksiyon (LP) ile konuldu. Hastaların ilk nörolojik muayeneleri Hunt-Hess sınıflamasına göre, BBT'deki kan miktarı ise Fisher'e göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil ettiğimiz 20 hastadan SAK sonrası 1. 3. 5. ve 7. günlerde eşzamanlı olarak serum, BOS örneği alındı. Kontrol grubu olarak ise vasküler hastalık, sinir sistemi travması veya inflamatuvar hastalık kanıtı olmayan 10 kişi çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubundan da bir defaya mahsus BOS ve serum örneği alındı. Bu örnekler Mikro Elisa yöntemiyle çalışılarak serum ve BOS'da Endotelin-1 düzeyleri tespit edildi. Hastalarımız, Hunt-Hess sınıflamasına göre 7'si Evre (E) EI, 10'u EII, 1'i EIII, 2'si EIV olarak değerlendirildi. Fisher sınıflamasına göre ise 17'si EII, 3'ü EIV olarak tespit edildi. Hastalarımızdan olgu 3, 6 ve 11'de serebral anjiyografide vazospazm tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmamızın sonucunda SAK sonrası Endothelin -1 düzeyleri yükselmektedir. Subaraknoid kanamalı hastalarda yapılan Hunt-Hess sınıflamasının, Fisher sınıflaması ile korele olduğunu, Fisher sınıflaması yükseldikçe, Hunt-Hess sınıflamasının da yükseldiğini ve serebral vazospazm riskinin arttığı tespit edildi. Bununla birlikte spontan SAK sonrası gelişen vazospazmda özellikle Endotelin-1 önemli rol oynayabilir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Endotelin-1 (ET-1), Subaraknoid Kanama, Vazospazm.

ABSTRACT

Researching Endothelin-1 Levels In Plasma And Cerebrospinal Fluid At The Vasospasm Which Develops After Subarachnoid Hemorrhage

Purpose: Vasospasm, can be described with narrowing the brain vessel structure after subarachnoid hemorrhage. (SAH) Multiple factors can be responsible for the vasospasm which develops after subarachnoid hemorrhage. Immunoreactive process is one of the factors in our study. We assessed neurological examination, blood amount in cranial computerized tomography and plasma, cerebrospinal fluid Endothelin-1 concentration in the patients with vasospasm after subarachnoid hemorrhage.

Material and Methods: The patients who have admitted to our hospital few hours after subarachnoid hemorrhage between 2007-2009 years joined with to our study. We have used cranial tomography and cerebrospinal fluid puncture for the diagnosis. First neurological examination was performed for the Hunt - Hess classification.

Results: Twenty patients after subarachnoid hemorrhage synchronous plasma and cerebrospinal fluid (CSF) samples were taken on 1., 3., 5., 7. days in our study. Ten persons who have known without any vascular disease, neural system trauma, inflammatory disease were chosen as a control group. The cerebrospinal fluid and plasma samples were taken from the control group only a time plasma; fluid samples were assessed with Micro Elisa method from these samples. Our patients classified for Hunt-Hess classification seven of them were stage I (SI), ten of them stage II (SII), one of them stage III (SIII), two of them stage IV (SIV) for his classification. For Fisher classification seventeen of them were stage II (SII), three of them were stage IV. Vasospasm was established with cerebral angiography in case 3, 6, 11.

Conclusion: Endothelin-1 concentration increased after subarachnoid hemorrhage in our study. We established correlation between Fisher and Hunt-Hess classification. Hunt-Hess classification was rising when Fisher classification have been rise and at the same time vasospasm risk was rising to. Endothelin-1 may have an important role at the vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage. (SAH)

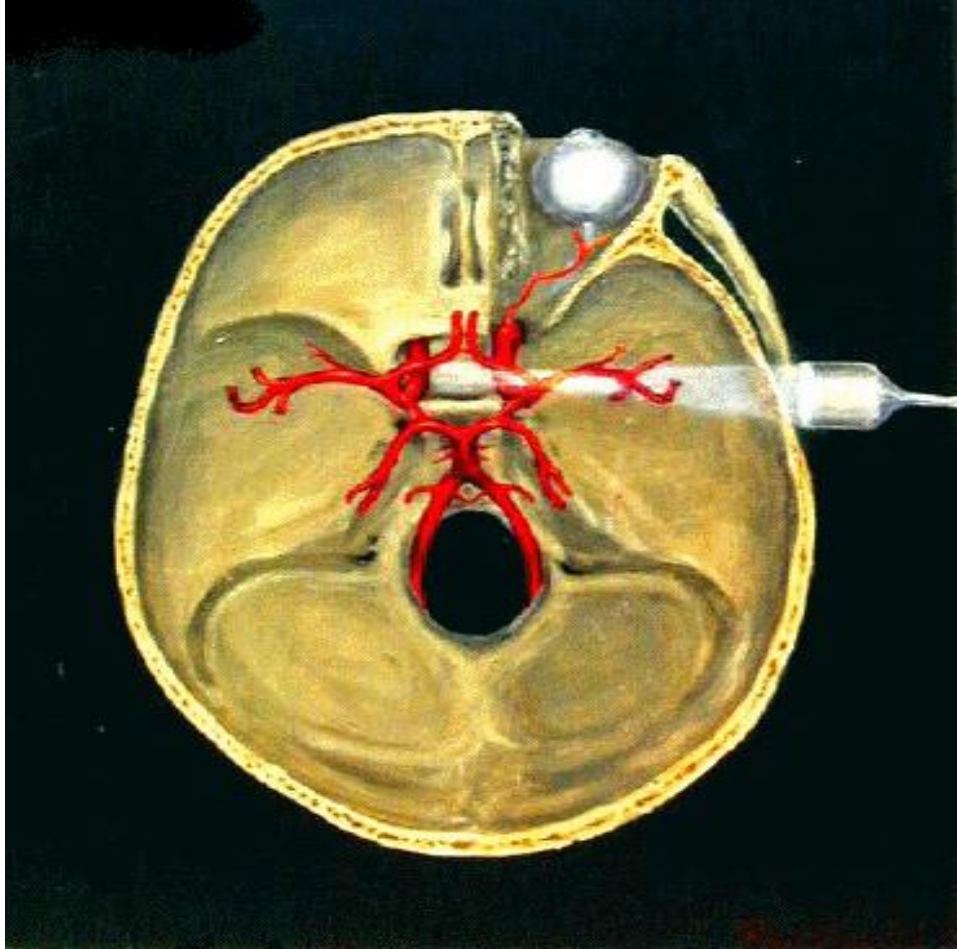
KEY WORDS: Endothelin-1 (ET-1), Subarachnoid hemorrhage (SAH), Vasospasm

1. GİRİŞ

Serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, embolizm, ve primer intraserebral kanamayı takiben dördüncü sırada yeralan spontan (travmatik olmayan) subaraknoid hemoraji kanın damar dışına çıkarak subaraknoid aralığa yayılması durumunu ifade eder.

Subaraknoid kanamalar hemorajik inme tiplerinden olup, tüm inme olgularının % 6-8'ini oluştururlar.¹ Subaraknoid kanamanın ensık nedeni travmalardır, spontan subaraknoid kanamanın en sık nedeni ise % 75-80 sıklıkla anevrizmalardır.

Subaraknoid kanama görülme sıklığı değişik serilerde 100.000'de 6-28 arasında bildirilmektedir. Quinck'in Lomber ponksiyonu ortaya koyması ile yaşamda tanısı olanaklaşmış, Egas Moniz'in (1927) serebral anjiyografiyi buluşu ile etyolojisi üzerinde bilgiler artmıştır.²



Son yıllarda konu üzerinde bilgilerin birikimi, yeni görüntüleme yöntemleri (BT, MRG, vb) ile Subaraknoid hemorajinin özellikleri tanınır bir duruma gelmiştir. Sağaltımın da kurallar oldukça belirlenmiş ve özellikle mikrocerrahi girişimlerde aşamalar olmuştur.¹⁰

Subaraknoid hemoraji tüm serebrovasküler hastalıkların küçük bir bölümünü (% 5-7) oluşturmasına karşın, mortalite ve morbidite potansiyelinin yüksekliği nedeniyle her zaman akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Subaraknoid hemoraji sonrası 1.ayda olguların % 50'si kaybedilir ve hayatta kalanların en az yarısı kalıcı özürlülük gösterir. Subaraknoid hemoraji sonrası çeşitli semptom ve klinik durumlar ortaya çıkmaktadır.⁵

Subaraknoid hemoraji sonrası mortalitenin ensık nedeni serebral vazospazmdir.

Serebral arteriyel vazospazm fokal, segmental, diffüz semptomatik veya asemptomatik olabilir. Vazospazmda bilinçte bozulma, artan meningismus, düşük derecede ateş ve fokal nörolojik bulgular ortaya çıkabilir.⁶⁻⁷

Vazospazmın patogenezi net olarak anlaşılamamıştır.Patogeneizde birçok mekanizma ileri sürülmektedir. Bu mekanizmalardan biride Immünoreaktif süreçtir.⁸

Bu çalışmamızda amaç subaraknoid kanama ve sonrası gelişebilen vazospazmda BOS' da ve serum örneklerinde Endotelin -1 düzeylerinin araştırılması ve bunun neticesinde SAK ve sonrası gelişebilen vazospazmın ortadan kaldırılmasına yönelik ileride geliştirilebilecek tedavi yöntemlerine katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid Kanamanın Tarihçesi

Serebral anevrizmalar ve bunların yırtılmasının subaraknoid kanamaya neden olduğu 18.yüzyılda Morgagni ve Biuni tarafından tanımlanmıştır.

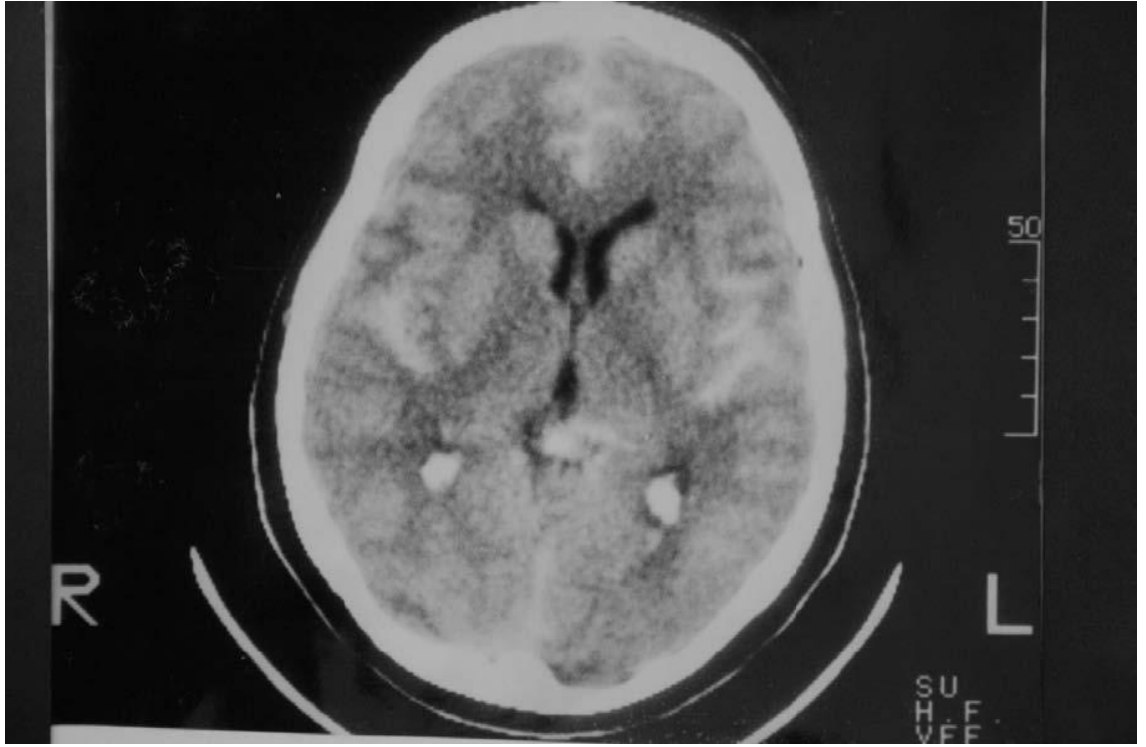
Subaraknoid kanamanın tarihçesine bakıldığında ilk kayıtlara hipokratın yazılarında rastlandığı kaydedilmektedir. Bu konuda ayrıntılı bir çalışma yapan Walon (1956) Fransa kralı II. Henry ile İsveç Prensi Charles'in Subaraknoid kanama nedeniyle öldüğünü belirtmektedir.⁹

Subaraknoid kanama ile ilgili bilgilerimiz 18.yüzyıla uzanmaktadır. 1761 yılında bir otopsi vakasında Morgagni intrakranial bir anevrizmayı ilk tanıyan kişi olmasına rağmen bu konudaki ilk yayın 1778 yılında Biuni tarafından gerçekleştirilmiştir ve subaraknoid kliniğini tanımlamıştır. Serre's 1819'da Subaraknoid kanamaların serebral kanamalardan aynı ele alınmasının gerekliliğini yazmıştır. 1854 yılında luscha intrakranial arteriovenöz malformasyonları tanımlamış ve 1863 yılında Virchow bunların konjenital orjinli vasküler lezyonlar olup gerçek anlamda tümör olmadıklarını bildirmiştir. 1872 yılında Bortholew ve 1877 yılında Osler anevrizma ile Subaraknoid kanama arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır.1891 yılında Quinke spinal ponksiyonu tanı yöntemi olarak geliştirmesi sonucu yaşayan hastalarda subaraknoid kanamalı olgularda beyin omurilik sıvısındaki değişiklikleri araştırmış ve önemli katkılarda bulunmuştur.

Egas Moniz'in (1927) Serebral anjiyografiyi uygulamaya koyması ile subaraknoid kanama (SAK) etyolojisi üzerindeki bilgiler artmıştır. 1931 yılında Dott bir intrakranial anevrizmaya ilk müdahale eden kişidir. Bugün için Wrapping olarak bildiğimiz prosedürü gerçekleştirmiştir. 1938 yılında ise Walker Dandy ilk kez anevrizma boynunu klipe eden kişi olmuştur. Seckel 1931 yılında Spontan kanamaları idiyomatik ve semptomatik olmak üzere iki grupta ele almıştır. Ehrenberg 1936 yılında subaraknoid kanamalı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış spontan olanlarıda primer ve sekonder olarak ele almıştır. Benzer çalışmalar, Richardson ve Hylond (1941), Pakarinen (1967), Sheid (1983) tarafıdn yapılmıştır. 1967 yılında Donaghy'nin

mikrovasküler cerrahide binoküler mikroskopu kullanması, yaşargilin anevrizma spazm konusu, mortalite ve morbiditedeki önemi nedeniyle sık sık sözü edilir olmuş ve Arutinox 1974 yılında trabeküller içindeki serbest sinir uçlarının vasospazmla olan ilişkisinden bahsetmiştir.

Anevrizma cerrahisinin bugünkü gelişmesinde, anterior sirkülasyon anevrizmalarından yaşargilin ve posterior sirkülasyon anevrizmalarında ise Drake'in büyük katkıları olmuştur.¹



Şekil 1. Subaraknoid kanamalı hastanın BBT görüntüsü

2.2. Subaraknoid Kanama ve Oluş Mekanizması

Spontan (travmatik olmayan) subaraknoid hemoraji her zaman için dramatik ve sıkça katastrofik bir klinik tablodur.¹ Spontan subaraknoid kanama bir arter veya venin yırtılması sonucu kanın doğrudan subaraknoid mesafeye geçmesidir. Bu primer kanamadır. Diğer nedenler ile subaraknoid aralığa olan kanamalar karıştırılmamalıdır.

Bunlar sekonder kanama olarak ifade edilir. Sekonder kanama nedenleri:

1. Subdural aralıkta bir effüzyon araknoid zarı delebilir ve Subaraknoid aralığa sızabilir.
2. Hemisferin yüzeyel bölümlerinde bir kanama piamateri yırtarak subaraknoid aralığa girebilir.
3. Derin bir intraserebral kanama ventriküllerden birine yırtılır ve buradan kan subaraknoid aralığa ulaşabilir.¹⁰

2.2.1. Etiyoloji

Son yıllarda tanı yöntemlerindeki farkedilir ilerleme, özellikle Bilgisayarlı tomografinin günlük kullanıma girmesi ve subtraksiyon-magnifikasyon gibi gelişmiş anjiografi teknikleri ile subaraknoid kanamaların aydınlatılmayan olgu sayısı giderek azalmaktadır.⁹

Subaraknoid hemorajinin etiyojisi kapsamında travma en sık görülen nedendir. ancak burada spontan (travmatik olmayan) subaraknoid hemoraji söz konusu olacaktır.¹¹

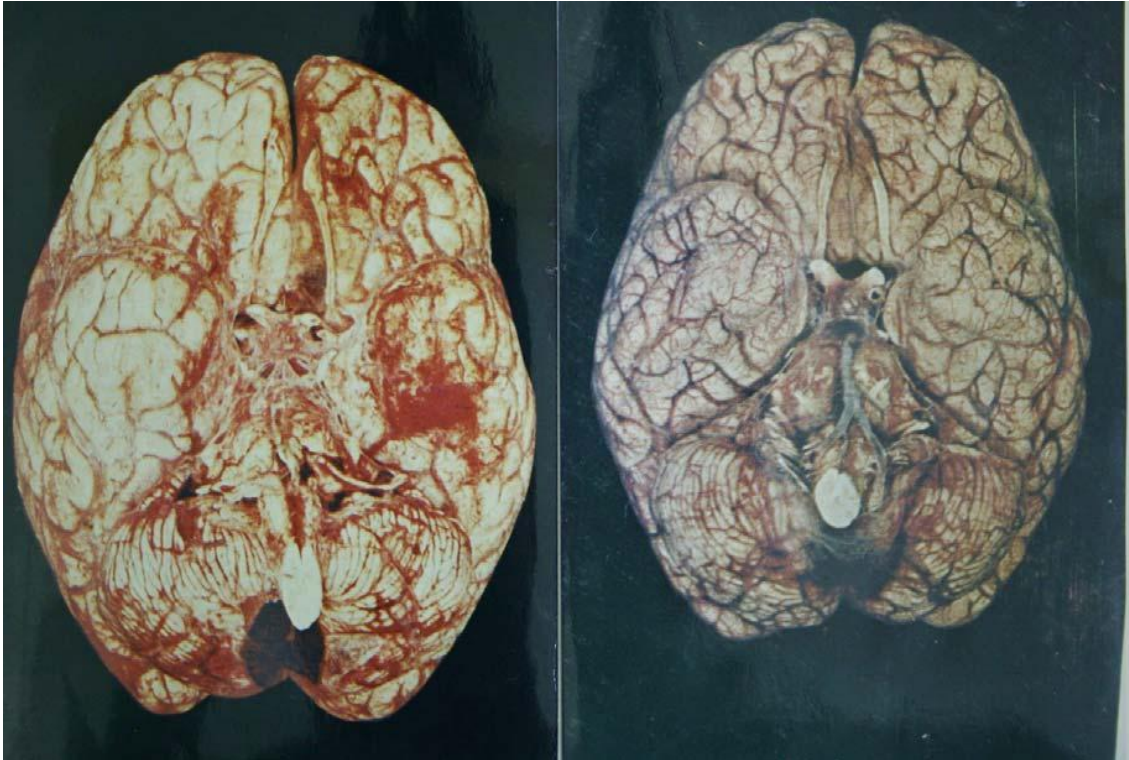
Subaraknoid kanama olgularının en sık görülen nedeni % 75-80 ile intrakranial anevrizmalar, bunlar içinde de en sık sakküler anevrizmalardır.^{12,13} Bu nedenle subaraknoid kanamalar intrakranial sakküler anevrizmalarla hemen hemen özdeşleşmiş gibidir. ve çoğunlukla intrakranial sakküler anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama konusunun irdelenmesinde temel alınmasına etken olmuştur.

Anevrizma rüptürü dışında sıklıkla subaraknoid kanamaya yol açan iki neden vasküler malformasyonlar, hipertansiyon ve aterosklerozistir. Daha az oranda olmak üzere kan diskraziler, enfeksiyöz hastalıklar, endojen ve kortikal venöz trombozis ve gebelik gibi bir dizi neden subaraknoid kanamaya yol açarlar.¹⁴⁻¹⁷ Subaraknoid kanamanın daha az sıklıkla görülen nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Nedeni bilinmeyen subaraknoid kanama olgularının oranı günümüzde % 20 dolaylarındadır.¹⁴⁻¹⁶ Nedeni belirlenemeyen olgular arasında ve mikroanjiomatöz yapılar veya rüptür sırasında destrükte olmuş anevrizmalar sayılabilir. Bazende anevrizma boyun bölgesinden rüptüre olur ve pıhtı boynu tıkar, anjiografide opak madde anevrizma kesesini doldurmayacağı için radyolojik görüntü elde edilemez.^{14,18}

Tablo 1. SAK'ın diğer nedenleri^{15,19}

| Travma Dışı Subaraknoid Kanama Nedenleri |
|---|
| a-Kranium içi |
| I- Anevrizma % 50-55 II- Hipertansif arteriosklerotik vasküler hastalık % 15-16 III- Vasküler malformasyonlar % 6-7 IV- Kan diskrazileri |
| 1. Hemofili 2. Trombositopeni 3. Lökemi 4. Valdenström mikroglobülinemisi 5. Eritropoetik sistemik bozuklukları |
| a-Aplastik anemi b-Herediter sferositoz c-Sikle cell anemi d-Polisitemi |
| 6. Hipo fibrinojenemi 7. Hiper fibrinojenemi |
| V- İnfeksiyon Hastalıklar |
| 1. Bruselloz 2. Tifo 3. İnflüenza 4. Leptospiroz 5. Subakut bakteriyel endokarditis 6. Toksoplazmozis 7. TBC 8. Herpes Zoster 9. Sitomegalik inklüzyon hastalığı 10. Antrax (şarbon) |
| VI. Endojen Exojen Toksinler (Kapiller duvarında permeabilite bozukluğu) |
| 1. Sempatetikomimetikler 2. MAO inhibitörleri 3. Alkol 4. Anti koagilan kullanımı 5. Arsenik 6. Kurşun 7. Kinin 8. Hiperbilürinemi 9. Hipernatremi 10. CO 11. Karbon disülfid 12. Benzen 13. Morfin 14. Nikotin 15. Paraproteinemia |
| a-Amiloidoz |
| 16. Pentametin tetrazol 17. Üremi 18. Otoimmün hastalıkları |
| a-SLE |
| VII- Allerjik reaksiyonlar |
| VIII- Beyin Tümörleri |

| |
|---|
| 1- Glioblastom 2- Metastatik karsinom 3- Pitüiter tümörler 4- Melanomlar 5- Menejiom 6- Ependimom 7- Koroid pleksus papilloması |
| IX- Moya moya hastalığı X- Kortikal Venöz Tramboz (Doğum sonrası en sık masif Subaraknoid kanama nedeni) XI- Dural AVM |
| b. Kranium Dışı (Medulla spinalis) |
| I. Medulla spinalis ve meninkslerin vasküler malformasyonları II. Medulla spinalis tümörleri |
| a-Ependimoma |
| III. Poliorteritis Nodosa IV. Spinal arterin rüptürü V. Antikoagülan tedavi |



Şekil 2. Subaraknoid kanamanın makroskopik görünümü. (Heidrich R.Subarachnoid naemorrhage. Ed.:Vinken PJ, Bruyn GW. Handbook of Clinical Neurology, Vol.12, Amsterdam, North-holland, 1972'den alınmıştır).

2.2.2. Epidemiyoloji

Subaraknoid kanama her yaşta görülebilir. Batı ülkelerindeki insidansı, yaş, cins, coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. Görünüm sıklığı hakkında kesin bir değer vermek zordur. Değişik ülke ve kaynaklara göre epidemiyolojik olarak sıklığı 8/100.000 yıl ile 22-24/100.000/yıl arasında olup özellikle Kuzey Amerika'da bu oran 11/100.000 yıl olarak tespit edilmektedir.

Subaraknoid kanamalı olguların en önde gelen nedeni intrakranial anevrizmalar olup toplumun % 2'sinde mevcuttur. Rüptüre olan anevrizmalar bu grubun % 1'inden azında söz konusu olup, subaraknoid hemoraji insidansında değişiklik olmadığı, ancak trombotik ve embolik inme tiplerinde bir düşüş olduğu, intraserebral hematomlarda ise çok hafif bir düşmenin olduğu gösterilmiştir.^{22,23} Anevrizma rüptürüne bağlı olmayan subaraknoid hemoraji grubunda prognoz daha iyi olup, yeni bir kanama daha az sıklıktadır ve geç serebral iskemide enderdir.²³ Bu grupta vazospazm, iskemik inme yada yeni bir kanamayı önlemek amacı ile yoğun tedaviye gerek yoktur.²⁴

Subaraknoid kanamalar genellikle yetişkinlerde görülür ve 40-60 yaş grubunda siktir. Subaraknoid kanama nedeni olarak arteriyo venöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken giderek düşer, buna karşın anevrizmalar ilk sıraya geçerler. 20-70 yaş grubunda spontan subaraknoid kanamaların en önemli nedeni anevrizmalar olup 40-50 yaş grubunda en yüksek değere ulaşırlar. Bu yaş grubunda anevrizmalar subaraknoid kanama nedeni olarak hipertansif arteriosklerotik kanamalardan 2 misli, AVM kanamalarından 25 misli fazladır. 70 yaşın üstünde belirgin neden arteriosklerozdur. Görünüm oranı olarak kadın ve erkek cinsleri arasında anlamlı bir fark yoktur, 20 yaş altında kadınlarda, 70 yaşın üstünde ise erkeklerde kanama daha siktir. Kadın erkek oranı: 3/2 dir.¹⁴ İntrakranial sakküler anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama olgularında, erken tanı, modern tıbbi ve cerrahi yaklaşımlara karşın, morbidite ve mortalite önemini korumaktadır.¹ Morbidite ve mortalitede sıklıkla etken olan faktörler, başlangıçtaki kanamanın şiddeti, serebral vazospazm, yeniden kanama ve cerrahi komplikasyonlardır.^{25,26}

Hastaların kanama sonrası başvuru tarihleri ve kanama anındaki bilinç düzeyleri önemlidir.²⁷ Ulusal ve uluslararası yapılan çalışmalarda veriler değişmekle beraber, kanama sonrası 1.ayda mortalite oranı % 50 değerine ulaşmaktadır.^{4,5}

Ölümlerin çoğu ilk hafta içinde olmakta, olguların % 10'u kanama anında, % 25'i ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir.¹⁻²⁸ Ani ölümler geniş intrakranial hematom, beyin dokusunun destrüksiyonu akut hidrosefali, artmış kranium içi basınç, myokard iskemisi, kalp aritmileri yada akut solunum yetmezliği sonucudur.^{29,30} Kanama sonrası ilk 3 aylık dönem ele alındığında, olguların yaklaşık yarısı kaybedilmekte, yaşayan grubun yarısı ağır morbidite göstermekte ve bu grubun 2/3'ü başarılı bir cerrahi girişim geçirmiş olmalarına rağmen kanama öncesi yaşam kalitesine erişememektedir.³¹ Anevrizmanın yerleşim yeri ve boyutu prognozda büyük ölçüde önem göstermektedir. 65 yaş üstü olgularda prognoz genç gruba göre daha kötüdür.³²

Başlangıçta çekilmiş olan Bilgisayarlı tomografi sonuçları prognoz için bilgi verir. Genelde BBT sonuçları hastanın kliniği ile paralel olup, tomografilerde hidrosefali, kitle etkisi yapan kanama, intraserebral hematom, intraventricüler kanama veya yaygın subaraknoid kanama bulguları taşıyan olgularda prognoz normal veya lokal subaraknoid kanama bulgusu taşıyanlara oranla kötüdür.

2.2.3. Patogenez

Subaraknoid kanama olgularının en sık görülen nedeni intrakranial saküler anevrizmaların rüptürü olduğundan, subaraknoid kanamalar intrakranial sakküler anevrizmalar ile hemen hemen özdeşleşmiş gibidir, bu nedenle burada intrakranial anevrizmalardan bahsedilecektir.

Genellikle serebrumun ön, yan ve orta kısımları internal karotik arterden, Temporal lop arkası, kaidesi, oksipital lop ve posterior fossadaki oluşumlar vertebral arterden beslenir. Karotid arter ağacı sağda arterial anonima, solda arkus ortadan arteria karotis kommunis olarak çıkar. Boyunda vena jugularis ve nervus vagusla birlikte damar sinir paketi içinde seyreder. Angulus mandibularisin iki santim altında internal ve eksternal dala ayrılır. Karotis interna kanalis karotikusta seyreder ve foramen laserumdan kafa içine girer. Karotid kanal boyunca iki adet 90°lik açı yapar, daha sonra sinus kavernoza içinde ilerler, bilahare sfenoid kemik üzerinde karotid sulkusta seyreder, anterior klinoid seviyesinde durayı deler, posterior, lateral, superiora doğru uzanarak beş ana dala ayrılır.

- 1- Oftalmik arter
- 2- Posterior komminikan arter
- 3- Anterior koroidal arter
- 4- Anterior serebral arter: Bu anterior komminikan arterle mukabil taraftaki eşi ile birleşir. Orbital, frontopolar, kallozomarginal, parikalozal adında kortikal, rekürens arter adı altında perforan dalı vardır.
- 5- Middle cerebral arter: Yana yukarı seyreder silvian fissur içine girer ve dallara ayrılır. Orbitofrontal, rolandik, prerolandik, anterior paryatal, posterior paryatal, angüler, posterior temporal kortikal, ayrıca lentikülooptik lentikülostriat isimli perforan dallar vardır.

Vertebrobaziller sistem: Vertebral arterler sağlı sollu arteria subklavyadan çıkarlar foramen transversiumdan ve foramen magnumdan geçerek kafatasına girerler. Posterior inferior serebellar arteri verdikten sonra pons alt ucunda birleşerek baziller arteri meydana getirirler. Bundan rami pontis, arter auditiva, anterior inferior serebellar arter, süperior serebellar arter dalları çıktıktan sonra posterior serebral arter adı altında iki uç dala ayrılır. Beyin kaidesinde posterior kominikan arterle karotid sistem birleşerek willis poligonunu yapar.

Beyin arterlerinin diğer arterlerden farkı:

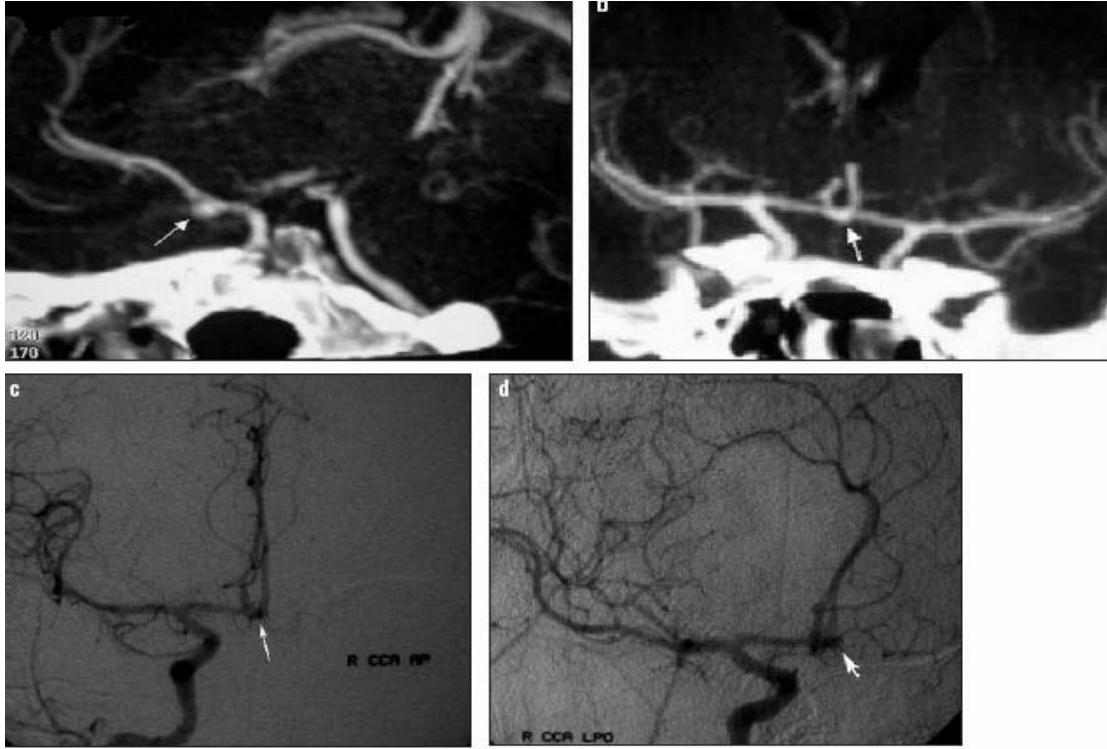
- a) Kuvvetli internal elastik tabakaları yok.
- b) External elastik tabakaları mevcut değil
- c) Elastik lifleri olmayan zayıf bir adventis ya tabakaları var
- d) Media tabakaları incedir.

Kollateral dolaşımda normalde basınç sıfırdır, yaşlılarda skleroz sebebi ile bu bağlantılar tam çalışmayabilir. Bu sebepten yaşlılarda tek karotis ligasyonu gençlere nazaran daha fazla nörolojik semptom verir, bazen iki karotid arterin tıkanmasında bile beynin total kan akımının değişmediği görülür. Beyne oksijen sağlayan yegane faktör kan basıncı değildir. Serebral kan akımı 100 gr beynin bir dakikada ml cinsinden kan miktarıdır, kanı damara iten güç ve karşılaştığı direnç neticesi gerçekleşir. Serebral dolaşıma etkiyen faktörler arasında venöz basınç değişikliği de önemlidir.

Vasküler direnci etkileyen faktörler; Damarların fonksiyonel tonüsleri, duvarlarının yapısı, çapı, ICP'nin damar cidarına yansması ve kan vizkozitesidir. Serebral kan akımı kan basıncının serbrovasküler dirence bölümüne eşittir. Serebral dolaşım hakkındaki bilgilerimizin çoğunu Kety ve Somidt'in nitrozdioksit metodunu buluşlarıyla öğrendik.

2.2.3.1. İntrakranial Anevrizmalar

Anevrizma, kelime olarak damar genişlemesi anlamına gelir. Arterin bir noktasından dışarıya tomurcuklanması (sakküler) veya bir segmentin balonlaşması (fusiform) ile gerçekleşir. Aşağıda anevrizmaların etyolojik ve büyüklüklerine göre sınıflaması yapılmıştır.



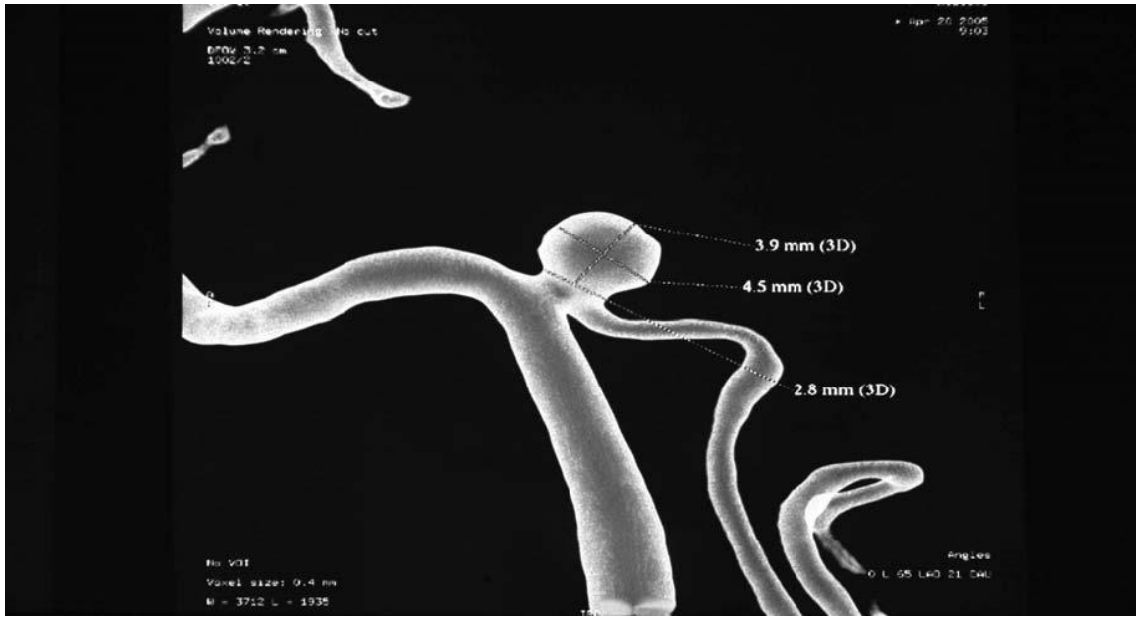
Şekil 3.a-d. Spiral BTA'da a.(anterior-posterior görüntü)ve b.(sagital görüntü) anterior komminikan arterde anterior inferior oryantasyon gösteren 3 mm çaplı anevrizma izlenmekte (beyaz oklar). DSA tetkikinde c. (Sağ CCA anterior-posterior oblik görüntü) ve d. (SağCCA oblik görüntü) bu anevrizmanın BTA tetkikinde saptanan lokalizasyonda olduğu görülmekte (beyaz oklar).

Anevrizmaların Etyolojik Sınıflaması

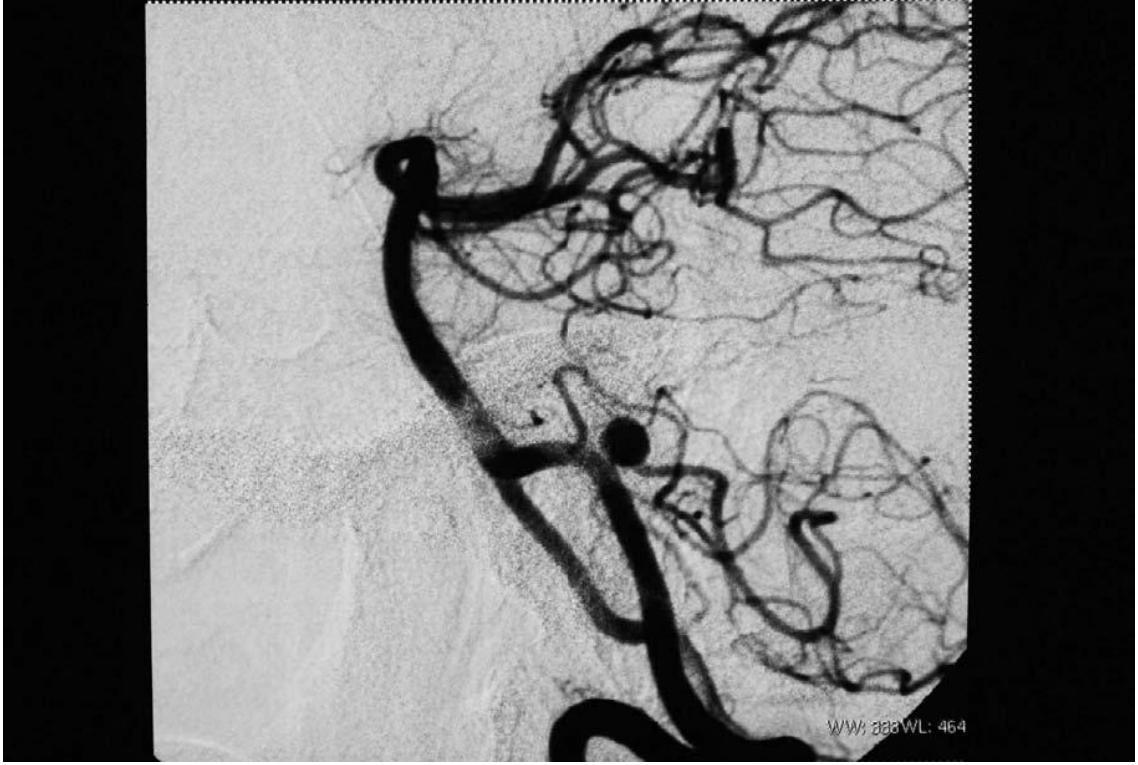
- 1- Sakküler (konjenital) anevrizmalar
- 2- Fusiform (arteriosklerotik)
- 3- Enflamatuar (mikotik, sfilitik, bakteriyel) anevrizmalar
- 4- Neoplastik anevrizmalar
- 5- Dissekan anevrizmalar
- 6- Travmatik anevrizmalar
- 7- Mikroanevrizmalar

Anevrizmaların Büyüklüklerine göre Sınıflaması

- 1- 3 mm den küçük (Baby anevrizmalar)
- 2- 3-6 mm arası (küçük anevrizmalar)
- 3- 7-10 mm arası (orta büyüklükteki anevrizmalar)
- 4- 11-25 mm arası (büyük anevrizmalar)
- 5- 25 mm den büyük (dev anevrizmalar)

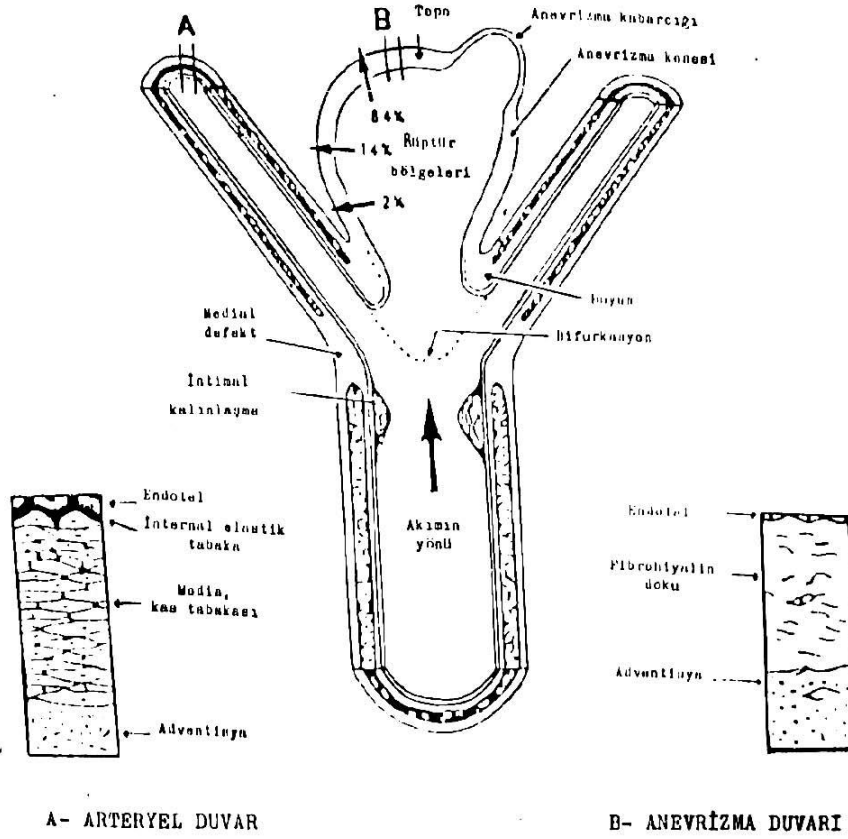


Şekil 4. Sol PICA Anevrizması DSA görüntüsü.



Şekil 5. Sol PICA Anevrizması

Bir anevrizmanın oluşumunda arter duvarında bir zayıflık ve bu zayıf noktayı iterek genişlemeye yol açan dinamik bir güç gerekir. Arter duvarında media tabakasındaki defekt bölgesinde kan basıncının ve türbülansının artışı ile zamanla internal elastik laminada dejenerasyon başlar. İntima tabakası damar duvarı içine doğru hernie olur ve lezyon giderek büyür. Büyüme devam ederken damar içi basıncın ve rejenerasyon olayının etkisi ile anevrizma duvarında kalın ve ince sahalar gelişir. Kan basıncındaki bir artışla yada yıllar süren damar içi basıncın sürekli etkisi ile anevrizma duvarındaki bu ince sahalar basınca dayanamaz ve yırtılır.³⁴ Şekil 6'da anevrizma oluşumundaki patolojik değişiklikler diagram halinde gösterilmektedir.



Şekil 6. Anevrizma oluşumundaki patolojik değişiklikler (Weir B: İntrakranial aneurysms end subaraknoid hemorrhage: An overview:Ed:Wilkins RH, Rengachary SS. Neurosurgery, Vol. 2, New york, Mcgraw-Hill 1985'ten alınmıştır).

Media tabakasındaki defekt çoğunlukla büyük serebral arterlerin bifürkasyon yada yandal çıkış bölgelerinde olduğu için anevrizmalar genellikle büyük arterlerin bifürkasyon yada dal ayırım bölgelerinde bulunurlar.²⁻³⁵ Görüldüğü gibi sakküler anevrizmalaların oluşumunda konjenital ve sonradan oluşan dejeneratif değişiklikler birlikte rol oynamaktadırlar. Alttan yatan konjenital defektin varlığını vurgulamak için sakküler anevrizmalara konjenital anevrizmalarda denebilir. İkiz kardeş olgularında aynı bölgelerde anevrizmaların saptanması anevrizma formasyonunda herediter faktörlerinde varlığını desteklemiştir.³⁵ Ayrıca intrakranial anevrizmalar sık olarak polikistik böbrek, AVM, Moyamoya hastalığı, Ehler-danlas sendromu, aort koarktasyonu ve fibromusküler displazi gibi başka konjenital malformasyonlarla da beraber bulunabilirler.³⁵

2.2.4. Klinik Özellikler

Subaraknoid hemorajide başlangıç, gelişim ve seyir değişik şekillerde karşımıza çıkar. Anevrizmanın rüptüre olması dinlenme halinde olabildiği gibi stress, ağır kaldırma, ıkınma, defekasyon veya koituslar esnasında da olabilir. Klinik tablonun ağırlığı kanamanın yeri, miktarı ve yaygınlığı ile ilgilidir. Rüptüre oluncaya kadar anevrizmaların % 90'ı klinik bulgu vermez. Semptom veren anevrizmalar genellikle 0,5-1,5 cm çapında olanlardır. 5 mm den küçük çaplı anevrizmaların rüptüre olması çok enderdir. Dev anevrizmalarda (2,5 cm den büyük çaplı) ayrıca intrakranial kitle semptomları olabilir.

Subaraknoid hemoraji bir çok hastada önceden hiçbir uyarıcı öykü vermeksizin ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise öyküde geçici 3. kranial sinir paralazisi ve şiddetli birkaç başağrısı dönemi tanımlanabilir. Subaraknoid kanamada başlangıç genellikle akuttur. Hastalar ani şiddetli ve korkutucu bir başağrısı tanımlarlar, ağrı daha önce olanlardan çok daha şiddetlidir. Orbita arkası veya başın herhangi bir yerine fokal başlayıp daha sonra yayılır. Baş ve boyunun hareketleri ışık ve gürültü ağrının şiddetini artırır. Bazen ağrı hastayı o denli rahatsız etmez, analjezikler ile geçiştirilir ve köken aranmaz, bazen de ağrı dışındaki bulgular örneğin, kusma, bilinç bulanıklığı, ateş ön planda bulunur. Bunlar kanamaya bağlı kimyasal menenjit sonucu ortaya çıkan bulgulardır. Bakteriyel menenjit ile ayrımı lomber ponksiyon ve BOS incelemesi ile yapılır.

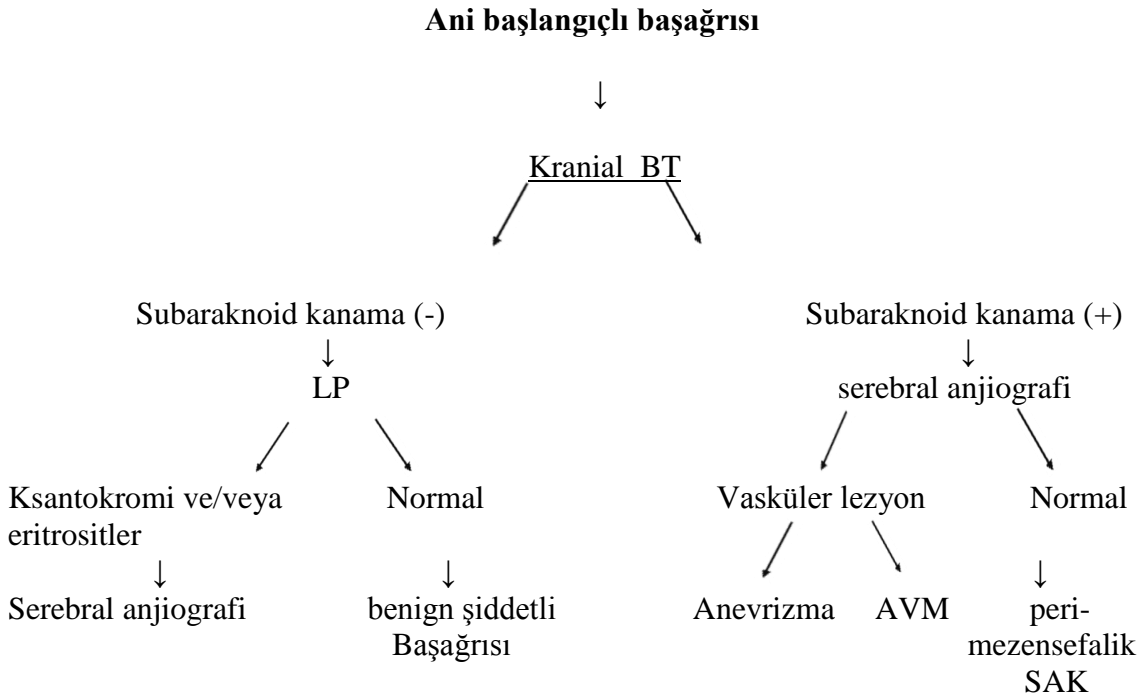
Sırtta duyulan ve bacaklara yayılan şiddetli ağrı ve buna eşlik eden sfinkter kusuru her iki alt ekstremitede parestezik yakınmalar ile paraparezi veya parapleji spinal subaraknoid kanamayı düşündürür. Akut gelişimli bilinç dalgalanmaları, ajitasyon anlamsız konuşma ile başvuran hastalar yanında saatler içinde kötüleşen ve derin koma sonucu ölen hasta gruplarında rastlanır.

Nörolojik muayenede saptanan bulgular subaraknoid aralıktaki kan miktarı ve kan birikiminin oluş hızı ile ilgilidir. Bir anevrizma rüptüründe arteriyel kanamanın oluşturacağı bulgular ile bir AVM'den venöz sızıntı şeklindeki kanamanın oluşturacağı bulgular farklıdır. Ayrıca burada yaptığımız çalışmada da bahsedeceğimiz damarlarda oluşabilecek vazospazm da klinik gidişi etkileyebilir.

SAK'ın majör semptomları aşağıdaki 5 başlık altında toplanabilir.

1. Başağrısı

Subaraknoid kanamanın başlangıcı oldukça klasiktir .Yüksek basınç altındaki kanın subaraknoid aralığa hızla yayılması ile ani başlangıçlı ve şiddetli başağrısı ortaya çıkar. Ağrı daha önceki başağrılarından çok daha şiddetlidir. Başın herhangi bir bölgesinden başlayabilirler. Kısa zamanda generalize olabilir veya fokal kalabilir. Başağrısı boyun fleksiyonu ile baş hareketi ile, ses ve ışık uyaranlarla artar. Kanamanın şiddetli olmadığı ve subaraknoid aralığa sınırlı kaldığı durumlarda ise hastalar sadece başağrısından yakınır. İzleyen saatlerde hastanın klinik durumunu kanamanın şiddeti belirler. Masif kanamanın serebral parankime ve ventriküler sisteme yayılması ile hasta dakikalar ve saatler içinde kaybedilebilir. Bu nedenle ani ölümlerin ayırıcı tanısında anevrizmaya bağlı SAK olasılığı öncelikle akla gelmelidir.³⁶



Şekil 7. Ani başlangıçlı ve şiddetli başağrısına tanısal yaklaşım

2. Bilinç Bozukluğu

Hastaların bir kısmında başağrısını izleyen kısa süreli bilinç yitimi olur. Ani olarak gelişip aynı düzeyde kalabilir, giderek düzelebilir veya daha da bozulabilir. Hastaların yaklaşık % 30-40'ında hiçbir öykü ve prodromal belirti olmaksızın birden koma ortaya çıkar. Başlangıçta bilinç bozukluğu olmayan hastalarda daha sonraki dönemlerde vazospazm, yeniden kanamaya, serebral ödemin gelişmesine bağlı olarak da bilinç bozukluğu olabilir.

3. Meninks İrritasyon Kanıtları

Subaraknoid aralıktaki kanamanın etkisi ile kanama başlar başlamaz veya birkaç saat içinde meningeal irritasyon kanıtları (Ense sertliği, kerning ve Brudzinski) gelişir.³⁷ Bu bulgular komadaki hastada saptanmayabilir. Hastada irritabilite, hiperestezi, hiperakuzi ve fotofopi gibi subjektif sensoryel değişikliklerde olur. Hastalar yataklarında fotofopi nedeni ile gözlerini kapatır ve meninkslerdeki gerilimi azaltmak için bacaklarını dizden fleksiyona getirerek hareketsiz olarak yatmak isterler. (Tüfek tetiği)

4. Sistemik Bulgular

24-36 saat içinde hemorajiye bağlı menenjal inflamasyonun etkisi ile hastaların ateşi yükselir.³⁷ Terleme, kusma, titreme, kalp atım hızındaki değişiklikler, hipotalamik düzenleyici mekanizmaların bozukluğuna bağlıdır. Şiddetli hipotalamik bozuklukta gastrointestinal kanama ve idrar retansiyonu olabilir. Ağrı ve hipotalamik bozukluk ileri düzeyde taşikardiye neden olurken intrakranial basıncın artışı ile de bradikardi gelişebilir. Hastalarda geçici arteryal hipertansiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca kanda yüksek glukoz düzeyleri EKG değişiklikleri (akut Myokard enfarktüsü bulgularının özelliklerini taşır) glikozüri ve albüminüri bu semptomlara eşlik ederler.

5. Nörolojik Bulgular

Kanama yalnızca subaraknoid aralığa sınırlı ise pek az nörolojik bulgu görülür, lateralizasyon bulguları hemen hemen yok gibidir.

Kas gücünde azalma, konuşma bozukluğu, konvülzyon, kranial sinir tutuluşu gibi bulgular değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenler:

- a) Kanın serebral parankime yayılımı
- b) Anevrizma veya kan pıhtısı ile bir arterin tıkanması
- c) Vazospazma bağlı serebral infarktın gelişmesi

d) Masif SAK ile beyin kompresyonu

e) Serebral ödemdir.²

Başlangıçta yada sonradan ortaya çıkan bazı nörolojik bulgular anevrizmanın lokalizasyonu ile ilgili veriler sağlayabilir. Örneğin 3. kranial sinir paralizisi genellikle A. komminikan posterior çıkışında ve A. karotis interna sisteminde bir anevrizmayı, bir yada iki bacakta geçici pareziler, akinetik mutizm ve kişilik değişiklikleri A. komminikan anteriorda yada A. serebri anteriorda bir anevrizmayı, hemiparezi yada afazi gibi bulgular A. serebri media ile ilgili bir anevrizmayı, alt kranial sinir paralizisi ve suboksipital başağrısı posterior dolaşım sistemi anevrizmalarındaki rüptürü düşündürür.³⁸

Oftalmoskopik muayenede optik diskin çevresinde subhyoloid (preretinal) kanamalar görülebilir. Bu venöz dönüşün subaraknoid aralıkta bloke olmasına bağlıdır. Olguların % 10-15'inde venöz akut veya uzun süren intrakranial basınç artışı sonucu papil ödemi gelişebilir.³¹⁻³⁹ Diplopi, görme alanı defektleri, konjuge bakış anormallikleri, görme keskinliğinde değişiklikler bulunabilir.

Subaraknoid kanamada görülen bu bulguların dışında subaraknoid kanama sonrası gelişebilecek ve hidrosefaliye bağlı olan, yürümede bozukluk, demans, üriner inkontinans gibi semptomları da unutmamak gerekir.

Subaraknoid kanamaya diğer bir dizi patolojiler eşlik edebilir, bunlar arasında; intraserebral kanama, subdural hematoma, intraventricüler kanama, hipotalamik kanama serebral infarkt, intrakranial basınç artımı ve hidrosefali sayılabilir.¹⁸ Bazı AVM'li hastaların kranium oskültasyonunda üfürüm duyulabilir.

Subaraknoid kanama kliniği ile ilgili olarak özel bir durum ise uyarıcı sızmadır (warning leaks). Uyarıcı sızma, klasik SAK'dan önce gelişen minor bir kanamadır. Bir kaç saat, gün veya hafta önce oluşur, bunu klasik SAK izler. Ani olarak ortaya çıkan başağrısı, anksiyete, irritabilite ve bazen ense sertliği ile kendini gösterir. Çoğunlukla migren veya vasküler başağrısı ile karıştırılır.^{25,37,38}

2.2.5. Klinik Seyir ve Prognoz

Anevrizma yırtılması sonucu kan, subaraknoid aralığa, ventriküllere, beyin dokusu içine veya subdural aralığa geçebilir. Bir anevrizma yırtılması sonucu

subaraknoidal aralığa hızla geçen kanın şiddetine göre, ağır ve ani bir klinik tablo ile mortalite riski artar.

Olguların çoğunda anevrizma yırtılması sonucu kanama saniyeler içinde belirli bir süre devam eder ve durur. Bu duruş rüptür yerinde fibrin tıkaç ve anevrizmayı taşıyan damar bölgesinde vazospazm sonucu olur. Daha sonra SAK seyri iyi ve kötü yönde olasılıklar gelişebilir.²

- 1- Yırtılan anevrizma duvarı fibrozise uğrar. Bu arada BOS içine karışan kan rezorbe olur ve hasta iyileşir.
- 2- Kanamayı durduran fibrin tıkaç ve vazospazm geri dönebilir ve yeniden kanama olabilir. Yeniden kanama kliniği ağırlaştırır ve mortalite oranını arttırır.
- 3- Vazospazm ciddi derecede olabilir. Böylece serebral dokuda ilgili damar alanında enfarkt gelişir. Bilinç bozulabilir, fokal nörolojik bulgular artar.
- 4- Sisterna duvarlarındaki yapışıklıklar yüzünden BOS ve kanın rezorbsiyonu engellenir ve ventriküller giderek dilate olur, kommunikan hidrosefali gelişir, hastanın kliniği bozulur.

SAK'da prognozu yönlendiren faktörler; kanamanın yeri ve miktarı, eşlik eden vazospazm, akut hidrosefali ve hastanın klinik tablosudur.

Anevrizma rüptürüne bağlı SAK olguları 3 ay içinde % 50 dolayında mortalite gösterir. Atak sonu 24 saatten önce görülen akut ölüm % 25 oranındadır. Sebep çoğunlukla tolere edilemeyen kanamadır. Geç mortalitenin nedeni çoğunlukla tekrarlayan kanama, enfarkt yüzünden kronik serebral yetmezlik ve bazen sistemik komplikasyonlardır.²

SAK'da mortalite oranı 1. hafta % 65, 2. hafta % 12, 3. hafta % 5 ve bundan sonra % 1-6'dır. Uzun süreli izlemelerde ise 1. aydan sonra 10 yıllık sürede tekrar kanama % 1,5-3,5 arasında bundan sonraki sürede % 0.86'dır. Etiyolojisi bilinmeyen SAK olgularında ilk kanamadan sonra hemen kanama enderdir. Prognoz iyidir.⁴⁴⁻⁴⁸ 6 aydan sonra tekrar kanama oranı % 0,86/yıldır.

2.2.6. İnceleme Yöntemleri

SAK kuşkusu taşıyan bir hastada başlangıçta yapılması gereken tanıya yönelik incelemeler şunlar olmalıdır:

| | |
|--|------------------------------------|
| Tam kan sayımı | Akciğer grafisi |
| Trombosit sayımı | Kontrastsız bilgisayar tomografisi |
| Protrombin zamanı | Serebral pananjiografi |
| Parsiyel tromboplastin zamanı | Arteriyel kan gazı tayini |
| Serum glukozu | Kontrastlı beyin tomografisi |
| Kanda üre tayini | Kanama zamanı |
| Serum kreatinin tayini | Beyin omurilik incelməsi |
| Karaciğer fonksiyon testi | Manyetik rezonans incelemesi |
| İdrar tahlili | Transkranyal doppler |
| EKG | EEG |
| Serebral kan akımı ölçümü ⁴⁰⁻⁴³ | |

a- Lomber Ponksiyon

SAK kliniği olan hastalarda BOS incelemesi, BBT'nin kullanım alanına girmesine kadar tek tanı yöntemi olarak kalmıştır.

SAK kuşkusu olan veya menenjiyal irritasyon bulguları gösteren hastalarda BOS incelemesi gerekir. Subaraknoid kanamalı hastada BOS rengi akut dönemde kırmızı, birkaç gün sonra ksantokromik görünümündedir. BOS'da kanın veya ksantokrominin görülmesi tanıyı doğrular. Subaraknoid aralığa geçen kanın hemolize olması ile hemoglobin türevlerinden oksihemoglobin kanamayı izleyen ilk saatlerden itibaren BOS'a karışır. Daha sonra bilirubin de BOS'a geçer. SAK'lı hastadan alınan hemorajik BOS santrifüj edilecek olursa üstte kalan sıvının ksantokromik olduğu görülür. Travmatik ponksiyonla alınan hemorajik BOS'da ise santrifüj sonrası ksantokromi

görülmez. Ayrıca BOS 3 tüpe alındığında travmatik ponksiyonla renk giderek açılır ve sıvı koagülasyon gösterir, oysa spontan SAK'da sıvı hep aynı renktedir ve koagüle olmaz.

BOS'da makroskopik kan 10-14.günlerden ksantokromi ise 20-30.günlerde kaybolur, yeniden kanama durumunda BOS'da tekrar taze kan belirir. BOS'un alınması ile subaraknoid aralıkta basınç dinamiklerinin değişmesine bağlı olarak kafa içi basınç dinamikleri de değişime uğrayabilir ve bu durum herniasyona yol açar.¹⁹ Özellikle intraserebral hematomu olan olgularda bu durum ciddi tehlikeler doğurabilir.⁴⁹

BOS'da kırmızı seri hücreler yanında beyaz seri de artar ve protein değeri yükselir. BOS basıncı artar, glikoz değeri sapmaz. Papilla ödemi olan ve intraserebral kanama veya hematom kuşkusu taşıyan olgularda birkaç damla dışında BOS örneği alınmamalıdır.

b- BBT

SAK'lı hastaların tetkikinde risk taşımayan emin ve hızlı bir yöntemdir.Son yıllarda önem kazanmıştır.^{37,40,51,52} Özellikle bilinç bozukluğu ve belirgin nörolojik defisitleri olan hastalarda olası bir intraserebral hematomun LP ile herniye olabileceği düşünüldüğünde BBT bu hastalarda ilk inceleme yöntemi olmaktadır.

Şiddetli bir kanamada nöral yapıları çevreleyen subaraknoid aralık ve özellikle bazal sistemalar BBT'de hiperdens bir görünüm alır. BBT'nin pozitif bulgu vermesi subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile orantılıdır.⁹

Hafif kanamalarda ve teknik yönden yetersiz BBT'lerde SAK bulgusu saptanmaz. BBT'nin yetersiz kalabileceği bir başka durumda incelemenin kanamayı izleyen geç dönemde yapılmasıdır.

BBT'de hiperdens görünüm belirgin olduğu bölge, kanamaya yol açan olası bir anevrizmanın lokalizasyonu hakkında da bilgi sağlayabilir. BBT gelişebilecek komplikasyonların izlenmesinde de önemli veriler sağlar. Yeni bir kanamanın, Vazospazmın veya hidrosefalinin gelişip gelişmediği BBT ile izlenebilir.⁵⁰⁻⁵³

b- Serebral Anjiyografi

SAK'da anjiyografi kanamanın en sık nedenleri olan anevrizma ve AVM'lerin belirlenmesinde kesin tanı yöntemidir. Etiyolojinin saptanmasıyla cerrahi endikasyonun kesinleşmesi ancak anjiyografi ile mümkün olur. Anjiyografi ayrıca Vazospazmın ve hidrosefalinin gelişimini, varsa hematomun özelliklerini, multipl anevrizmaları

anevrizmanın boyutu, şekli ve yerini, tümör gibi diğer nedenleri de ortaya koyar. Anjiyografi bu katkıları ile SAK'da vazgeçilmez bir tanı yöntemidir. SAK nedeni merkezlere göre değişmek üzere olguların % 5-10'unda belirlenemez (teknik yetersizlik, vazospazm veya tromboz nedeni ile anevrizmanın dolmaması). Bu nedenle başlangıçta patoloji saptanmamış olgularda 2-3 hafta sonra anjiyografinin yinelenmesi uygun olur.² SAK nedeni sistemik bir hastalık ise anjiyografi yapılmaz. Serebral anjiyografinin anevrizmatik bir dilatasyonu göstermediği durumlarda SAK anjiyografi 2-3 hafta sonra yinelenir. Anjiyografinin negatif olduğu durumlarda diğer SAK nedenlerine yönelik araştırmalar derinleştirilir. Anevrizma rüptürünün fizyopatolojisi kesin aydınlatılmış değildir. Anevrizma rüptürü sonrası subaraknoid aralığa geçen kan intakraniyal basıncın artmasına yol açar. Bu durum ise serebral perfüzyon basıncından ve ona bağlı olarak serebral kan akımında azalmaya neden olur. Subaraknoid kanama ve sonrası görülen bilinç değişikliği global serebral iskemiye bağlı olduğu düşünülür.⁵⁴⁻⁵⁷ Anevrizma rüptürüne bağlı SAK'lı olgularda olay anında görülen hipertansiyon serebral iskemiye bağlı otonomik kontrol mekanizmaların travması sonucu olabilir. Anevrizma kesesinin genişlemesine yol açan transmural basınç, ortalama arter basıncı ile basınçta ani veya devamlılık gösteren yükselmeler, yada kranyum içi basınçta azalmalar kesenin gerilmesi ve sonuçta rüptür yada yeniden kanamaya yol açabilir.

Kanama sonrası serebral hemodinami iki farklı yönde gidiş gösterir. Birinci olasılık; kranyum içi basınç arteryel diastolik basınç değerine dek ulaşır ve bu durum serebral kan akımından sıfıra değin azalmaya yol açar. Daha sonra bunu kranyum içi basınçta giderek azalma ve serebral kan akımında yükselme takip eder. Hastaların kanama sonrası değişik bilinç düzeylerinde yaşantılarına devam etmesi bu şekilde açıklanabilir. İkinci olasılık ise kranyum içi basıncın devamlı yüksek gidişi ile serebral kan akımında ve fonksiyonel aktivitede yetersizlik olması durumudur. Kranyum içi basıncın devamlı yüksekliği sisternalarda oluşan trombüs tıkaçı ile beyin omurilik sıvısının dinamiğinde bozulmaya bağlıdır. Kan akımında yetersizlik (No flow pattern) akut vazospazm ve kapiller endotelyum, nöronal hücreler, perivasküler astrositlerin şişmesi ile birliktedir.^{55,58,59}

2.2.7. Klinik Derecelendirme

SAK'da hastanın klinik durumu prognozunu değerlendirmesinde ve tedavinin planlanmasında büyük önem taşır. Bu nedenle hastaların klinik tablolarını derecelendirilmesi amacı ile değişik sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemleri Botterel'in (1965) Hunt- Hess'in (1968)⁶¹ ve M.G Yaşargil tarafından tanımlanmış sınıflandırmalardır. Son olarak dünya Nöroşirurji federasyonu da bir derecelendirme getirmiştir. Çalışmamızda klinik derecelendirmede kullandığımız Hunt-Hess gradelendirmesi tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2. Hunt ve Hess sınıflaması

| | |
|----------|---|
| Grade 0 | Rüptüre olmamış anevrizma |
| Grade 1 | Asemptomatik veya minimal başağrısı ve hafif ense sertliği |
| Grade 1A | Akut meningeal reaksiyon yok, fakat nörolojik defisiti olanlar |
| Grade 2 | Baş ağrısı, en sertliği var, kranial sinir paralizisi dışında nörolojik defisit yok |
| Grade 3 | Uyküye eğilim, konfüzyon veya hafif fokal defisit var |
| Grade 4 | Stupor orta veya ciddi derecede hemiparezi erken deserebrasyon rijiditesi ve vejetatif bozukluk var |
| Grade 5 | Deserebrasyon rijiditesi ve derin koma |

Tablo 3. Fisher sınıflama sistemi (BT'deki kan miktarı)

| | |
|---------|--|
| Grade 1 | Saptanabilen subaraknoid kan yok |
| Grade 2 | 1 mm kalınlıktan daha ince diffüz yada vertikal tabakalar |
| Grade 3 | 1 mm pıhtı ve/veya "1 mm" vertikal tabaka |
| Grade 4 | Diffüz SAK ile yada SAK olmaksızın intraserebral vaye intraventriküler pıhtı |

(Not:"Vertikal tabaka" interhemisferik fisür, insular sisterna, ambient sisternayı içeren vertikal, subaraknoid mesafeler içindeki kanı ifade eder).

2.2.8. Komplikasyonlar

Anevrizma yırtıldıktan sonra subaraknoid kanamayı durduran en önemli mekanizmalardan biri perianevrizmal kan pıhtısının meydana gelmesidir. Bu pıhtı oluşumu yalnız ilk kanamayı önlemekle kalmaz. Yeniden kanama riskini önlemede de rol oynar. Eğer intrakranial koagülasyon sistem ve faktörleri ilk fibrinolitik aktivite belirli ve normal bir denge içinde ise pıhtı kolaylıkla gelişir ve kanama durur.

SAK'dan sonra BOS'da fibrinolitik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivite plasminojenden plazmini oluşturur ve buda protolitik bir enzim olarak perianevrizmal bölgedeki kan pıhtısını eritir ve yeniden kanamaya yol açabilir. Yeniden kanama riski ilk kanamadan sonra ilk hafta içinde en sık olur.

SAK'da hidrosefali, kanamanın hemen ardından akut olarak yada 1-3 hafta içinde daha geç dönemde gelişir. Akut hidrosefali gelişimi ventriküllerin içindeki kanın miktarı ile ilişkilidir.

Geç dönemde ortaya çıkan hidrosefali ise kanın kendisinin yada ürünlerinin subaraknoid aralıkta yaptığı yapışıklıklarla BOS dolanımında oluşturduğu blokaja bağlıdır. Yaklaşık % 10 olguda kominikan hidrosefali gelişir. SAKdan sonra gelişebilen diğer komplikasyonlar kardiovasküler değişiklikler, hipertansiyon, elektrolit ve sıvı dengesizliği sayılabilir. Burada subaraknoid kanama sonrasında ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biri olan vazospazma daha geniş yer vereceğiz.

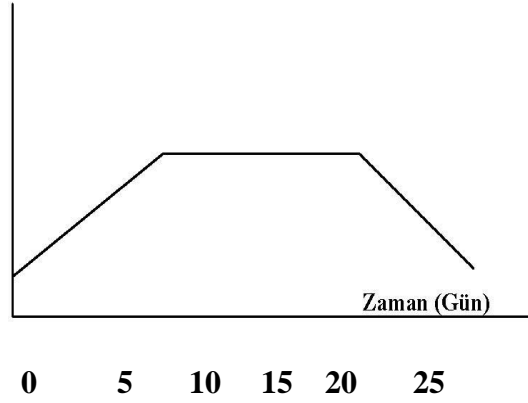
2.2.8.1. Vazospazm

SVS beyin vasküler ağacının daralması olarak tanımlanabilir.⁶⁶ Subaraknoid kanama sonrası mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni serebral vazospazmıdır. SVS hakkındaki ilk bilgilerimiz Peabody'nin 1891 yılındaki çalışmalarına dayanır. Peabody spazmı damar düz kaslarının spazmodik kontraksiyonu şeklinde tarif etmiştir.⁶⁶ SVS genel olarak anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanamada meydana gelir. Fakat ciddi kafa travmasında % 5-10 oranında, meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda da görülebilir.^{67,68}

Serebral vazospazmın patogenezi net olarak anlaşılmamıştır. Patogeneizde birçok

mekanizma ileri sürülmektedir. 1811 yılında Ravina, 1850 ve 1859 yıllarında Doders köpek kafatasına burhole açarak saat camı yerleştirmiş ve pial arterleri gözlenmişlerdir. Solunum durması ile arterlerde genişleme tespit etmişlerdir. 1928 de Forbes bu modelde saat camına iki delik açarak çeşitli solüsyonları damar etrafına enjekte ederek etkilerini incelemiştir. 1938 Forbes ve Cosb serebral damarları kontrol eden vazodilatatör ve vazokonstriktör sinir liflerinin varlığını kanıtlamıştır. Robertson ilkkez 1949'da anevrizma rüptürüne bağlı SAK ile SVS ilişkisini bildirmiştir. 1958'de Gurdjian üst torasik servikal ve kafa çifti sinirlerinin stimülasyonun pial damarlara etki etmediğini, bu damarların kandaki CO₂ ve O₂ saturasyonuna yanıt verdiklerini gözlemiştir. 1942 yılında Erclin, 1959'da Gurdjian ve Thomas baziller arteri mekanik yolla stimüle ederek spazm meydana getirmişlerdir. 1960 yılında Lenda kedi piamaterine topikal olarak seratonin ve anjiotensin tatbik ederek pial damarların daraldığını göstermiştir. 1965'de Echline subaraknoid mesafeye taze kan enjekte ederek deneysel subaraknoid kanamaya bağlı SVS'nin evrelerini göstermiştir. 1964'te Scratch hidroklorid ve papaverinin damarlara etkisini incelemiştir. 1973 yılında spastik damarlarda prostoglandin (PG) dengesinin bozulmasına bağlı olarak endojen myojenik metabolizmanın düzeninin bozulduğu eksojen bazı adenozin bileşiklerin verilmesi ile metabolizmanın normale döneceği gösterilmiştir. Deney hayvanlarında subaraknoid otolog kan enjeksiyonundan çok kısa süre sonra SVS görülmesine karşılık insanlarda Sak'dan sonraki ilk üç gün içinde çok nadir olarak spazm görülür. Genellikle spazm 3. gün başlar, 6-10. günde maksimal düzeye ulaşır. 3-10. gün arasında % 41, 10. günden sonra % 25, bir ay sonra % 6-7 oranında SVS saptanmıştır.⁵⁷⁻⁶²

Vazospazm



Şekil 8. Subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazmın zamansal gidişi

Serebral arteriyel spazm, birbiriyle uyumlu olması gerekli olmayan iki tanıma sahiptir.

1. Klinik vazospazm
2. Radyografik vazospazm

2.2.8.1.1. Klinik vazospazm

Serebral arteriyel vazospazm fokal, segmental, diffüz, semptomatik veya asemptomatik olabilir. Geç fokal yada diffüz iskemik nörolojik defisitler serebral arteriyel vazospazm ile birlikte gider. Vazospazm bilinen semptomları saatler, günler boyunca yavaş olarak gelişir. Şiddetlenen baş ağrısı, bilinçte bulanıklık, artan meningismus, düşük derecede, ateş ve fokal nörolojik bulgular vazospazmın semptomlarıdır. Anterior serebral arter (ASA) dağılımında, orta serebral arter (MCA) dağılımında olduğundan daha yüksek vazospazm insidansı vardır. Belirtiler genellikle kademeli ortaya çıkar.

ACA sendromu: Frontal lob bulguları baskındır. (Abuli, yakalama, emme refleksi, üriner inkontinans, dalgınlık, yavaşlık, geç cevaplar, konfüzyon, fisilti ile konuşma) Bilateral serebral arter alanında enfarktlar, genellikle A .Co. A. anevrizması rüptürü sonrasındaki vazospazma bağlıdır.

MCA sendromu: Hemiparezi, monoparezi, afazi.

Radyografik vazospazm

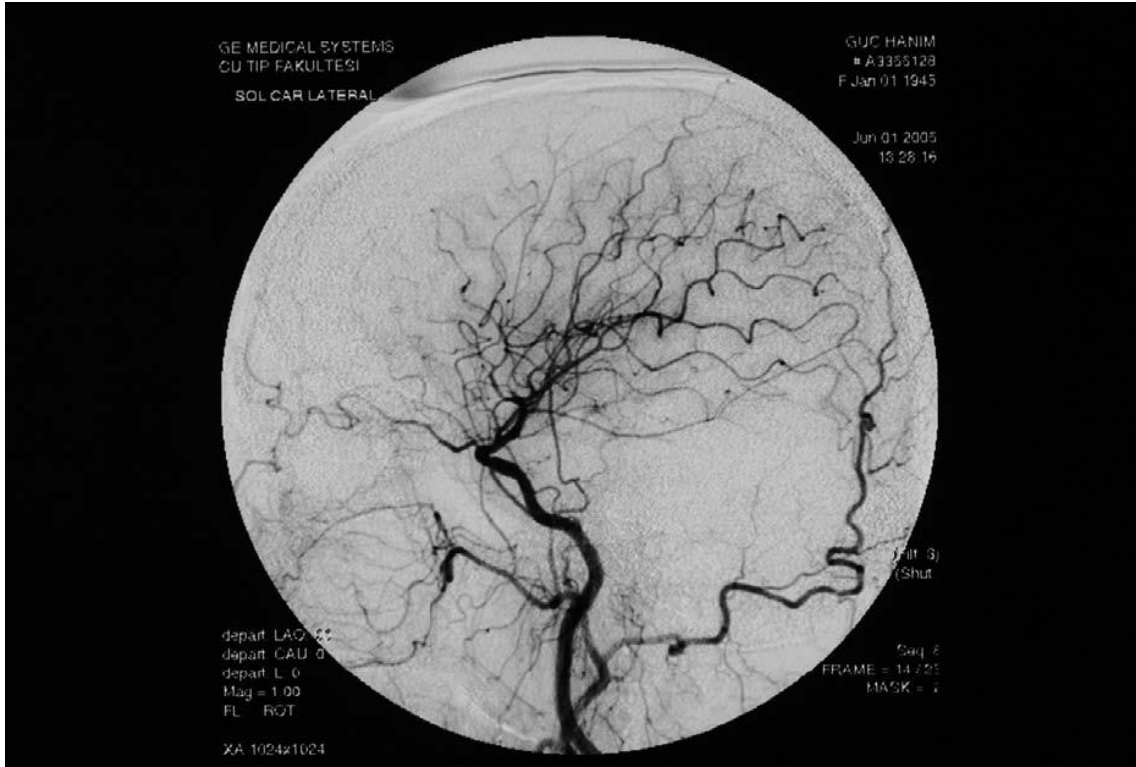
Serebral anjiografi ile belirlenen çoğunlukla kontrast doluşunun yavaşlaması ile gösterilen bir bulgudur. Daralma arteriyel düz kasın kontraksiyonuna damar duvarındaki morfolojik değişikliklere sekonderdir.¹⁷ Tanı, aynı damar yada damarları normal ölçüde gösteren önceki veya izleyen anjiogramlar ile kuvvetlendirilir. Anjiografik olarak yalnızca büyük arterler gösterebildiği için tanı damarların daralması ile sınırlıdır.

Tanımlamalar arasında yer alan bir ifade şekli daha zaman zaman kullanılır bu geç iskemik nörolojik defisit, anjiogramda görülen vazospazmın gölgesi ile uyumlu olduğundan semptomatik vazospazm olarak isimlendirilir. Radyografik serebral vazospazm, subaraknoid hemoraji sonrası 7. gün civarında gerçekleştirilen arteriyogramların % 30-70'inde tespit edilir. Halbuki, semptomatik serebral vazospazm subaraknoid hemorajili hastaların sadece % 20-30'unda görülür.⁷⁵

Radyografik SVS, klinik defisit olmadan ortaya çıkabilir veya bunun terside olabilir.

Klinik SVS, hemen daima SAK sonrası 12. güne kadar düzelir. Radyografik SVS gösterildiğinde, genellikle 3-4. hafta içinde yavaş bir şekilde düzelir.

Bazı hastalar vazospazmın gelişimi için yüksek risk taşırlar. Bunlar arasında; skoru düşük hastalar, meninks irritasyonu şiddetli olan olgular, bilgisayarlı tomografide şiddetli subaraknoid kanama gösterenler ile erken dönemde kortikal boyanma gösterenler sayılabilir.^{25,27}



Şekil 9. DSA’da serebral arterlerin distal uçlarında belirgin vazospazm

2.2.8.1.3. Vazospazmı Tanımlama ve Saptamanın Metotları

Nörolojik defisitler vazospastik arterlerle ilişkilidir. Ancak serebral anjiyografi transkraniyal doppler ve klinik iskemi arasındaki korelasyon tam anlamıyla açık değildir. SVS’in kesin tanısı anjiyografi ile konulur.⁷⁶⁻⁸⁵ Bunun yanında bilgisayarlı beyin tomografisi, transkraniyal doppler ile gösterilen kan akım hızı,^{86,87} intrakraniyal nabız dalgasındaki değişiklikler,⁸⁷ vazospazmın saptanmasında kullanılabilir.^{88,90}

2.2.8.1.4. Vazospazmın Patogenezi

Subaraknoid mesafedeki kan SVS patogenezinde rol oynar. Buna rağmen spazmojenik bir faktör sorumlu tutulmamış, bu olay uzun süreli arteriyel kontraksiyonu sağlayan vazodilatasyonu inhibe eden maddelere, immünoreaktif yada inflamatuvar olaylara, mekanik faktörlere ve arteriyel metabolizmanın depresyonuna bağlanmıştır. Muhtemelen SVS kompleks multifaktöryel olayların sonucudur. Anevrizma rüptürü sonucu meydana gelen kanama subaraknoid mesafede basınç artışına neden olarak anevrizma yırtığını tampon eder, böylece kanama durur, anevrizma duvarında rüptürün bulunduğu bölgeden trombositlerin kümeleşmesi ile beyaz trombus meydana

gelir. Trombositler serotonin ve tromboksan A2 salgılayarak rüptüre damarın daralmasına neden olur. Beyaz trombusun üzerine fibrin birikerek kırmızı trombus teşekkül eder ve yırtığı tıkar. Bu bölgeden başlayan serebral spazm lokal kalabilir veya damar boyunca diffüz olarak yayılabilir. Pıhtıya yakın bölgeden serebral vazospazm daha çok internal karotis arterin distal, orta ve anterior serebral arterin proksimal kısmında görülür. Arterin dallanma yerleri spazma daha yakın dayanıklıdır, bu nedenle segmenter olarak görülebilir. Spazm çok şiddetli ise bütün arterler boyunca yayılabilir. Bazen karşı hemisfer arterine de yayılır. Spazmda damar lümeni genellikle % 50, bazende % 90 oranında daralır ve prognoz oldukça kötüdür. Lümenin % 30 daralması bölgesel kan akımı yönünden çok önemli değildir. Nörolojik defisitler esas olan bölgesel kan akımının 18ml/100g/dk altına düşmesidir.

Subaraknoid kanamadan sonra pıhtılaşma sürecinin başlaması ile trombositler serotonin, histamin ve PG'ler salgılanır, erken SVS başlar. 24 saat sonunda katekolaminler etkilerini kaybederken, eritrositlerde de hemoliz başlar. Kan ürünleri ve lipid peroksidasyonu geç SVS'ı başlatır. Damar endotel hücrelerindeki spazmı daha da artırır.

Bazen anjiografide SVS görünmemesine rağmen, anjiografik olarak gösterilmeyen pial ve perforan arterlerdeki spazma bağlı olarak bölgesel beyin kan akımından ve oksijen kullanımında azalma görülür. Hastaların nörolojik durumu her zaman anjiografide tespit edilen spazmla uyum göstermez. Spazma uygun bir klinik tablo tarif edilmemiştir.

Arteryel daralma vasküler direnci artırır. Otoregülasyonu bozar, perfüzyon basıncının düşmesi ile iskemiye yol açar. İntrakranial basınç artımı, hemokonsantrasyon veya dehidratasyona bağlı vizkosite artışı iskemiye agreve eder. İnfarktlar genellikle kortikaldir. SAK'da geç mortalite ve morbitenin en büyük nedeni SVS sonucu oluşan iskemidir. Bazal sisternlerde toplanan kan % 25-37 oranında sempatik spazma % 7-17 oranında kalıcı nörolojik defisit ve ölüme neden olur.

Posgualide göre; BBT'de interhemisferik kanamada az, insular ve sylvian bölgedeki kanda orta, multiple sisternaları dolduran hematomda ise şiddetli SVS olmaktadır. Black'a göre BBT'de diffüz SAK'ı bulunan hastaların % 74'ünde SVS % 67'sinde hidrosefali, % 62'sinde hem hidrosefalide hem de SVS meydana gelmektedir. SVS nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde beyin kapiller ven, arteryel ve

arteriyollerde morfolojik değişiklikler saptanmıştır. SAK'dan iki saat sonra endotel hücreleri yuvarlaklaşır ve yüzeyleri kabalaşır. Subendotelyal bölgede bazal membrana benzer madde artımı ile intima kalınlaşır. Zamanla interselüler mesafenin elektron yoğunluğu azalır. İntimal harabiyete bağlı intraselüler vakuoller ve yoğun cisimler belirir. Endotel hücreleri lamina elastikadan ayrılıp dejenere halde lümeneye dökülmeye başlarlar. İntima 4. ayda subendotelyal elektron yoğun amorf maddeler birikimi dışında tamamen normale döner. İntima kalınlaşması 4 haftadan fazla devam ederse sekel olarak kalır. Convey ve Mc Donald bu değişiklikleri intima ödemi ve trombüsüne bağlamıştır.

Tunika mediadaki dejenerasyon SAK'dan 2 saat sonra granüler membrana bağlı kavitenin görölmesi ile başlar, yer yer lizozoma benzer elektron yoğun cisimlere rastalanır. Stromada yoğun partiküller ve bazal membrana benzer maddelerin varlığı dikkati çeker. Daha sonra hücre içi vakuol ve yoğun maddelerinde artma olur. Stromada kollagen ve elastik lif proliferasyonu oluşarak myoflamanlarda kumi artifakt ile büyük vakuoller oluşur. Kas hücreleri gerilir. Çekirdek piknotik hal alır. Zamanla kaslarda hücre sayısı azalır. Nekroz, ödem ve fibrozis gelişir. SAK'dan 24 ay sonra hücreler arasında yer yer görülen lizozoma benzer maddeler dışında damar düz kasları normale döner.

Tablo 4. Vazospazmda damar duvarındaki patolojik değişiklikler

| Zaman | Damar tabakası | Patolojik değişiklikler |
|-------------|----------------|--|
| 1-8 günler | Adventisya | Artmış enflamatuvar hücreler (lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreler) ve konnektif doku |
| | Media | Kas nekrozu ve elastika gevşekliği |
| | İntima | Endotelyal şişme ve vakoalizasyon ile birlikte kalınlaşma, inter endotelyal gergin bileşkelerin açılması |
| 9-60.günler | İntima | Düz kas hücrelerinin poliferasyonu → ilerleyici intimal kalınlaşma |

SVS semptomları genellikle sinsi başlar, gittikçe artan baş ağrısı, orta derecede ateş, epilepsi, bilinç bozukluğu ve iskemi işareti sayılabilen mental değişiklik, akinezi, anosognosia, afazi, hemiparezi, paraparezi, inkontinans gibi fokal nörolojik bulgular açığa çıkar.

2.2.8.1.5. Vazospazm Oluşumunda Rol Oynayan Sistem ve Maddeler

Vazospazm için ileri sürülen mekanizmaları başlıklar halinde sıralayacak olursak;

- 1. Aşağıdakilerin sonucu olarak damar duvarı mediasındaki düz kasın kontraksiyonu;**
 - a) Hemorajik arteryel kan içindeki vazookonstriktörler¹⁰³**
 - b) BOS içine serbestlenen vazoaktif maddeler¹⁰¹⁻¹⁰²**
 - c) Nervi Vazorum (Damar duvarı içindeki sinirler) yolu ile nöronal mekanizmalar**
 - Artmış vazookonstriktör tonus (olasılıkla denervasyon süpersensitivitesine bağlı)
 - Vazodilatör tonus kaybı
 - Vazodilatör innervasyon karşısında vazookonstriktörü baskın kılan zaman bağımlı nispi dengesizlik.¹⁰⁴
 - d) Endotelyal türevli relaksan faktör (EDRF) etkilenmesi: Vasküler endotelyum, EDRF diye adlandırılan bir relaksan madde serbestleyerek pek çok farmakolojik ajan tarafından neden olunan vazodilatasyonda zorunlu bir rol oynar.¹⁰⁵**
- 2. Proliferatif vaskülopati**
- 3. İmmünoreaktif süreç**
- 4. Enflamatuvar süreç**
- 5. Mekanik faktörler**
 - a) Araknoid liflerin gerilmesi**
 - b) Kan pıhtısıyla doğrudan kompresyon**
 - c) Trombosit agregasyonu¹⁰³**

2.2.8.1.5.1. Vazospazm patogeneğinde sözü edilen kan komponentleri

1. Oksihemoglobin
2. Demir
3. Nor-epinefrin
4. Prostoglandinler örnek: tromboksan-A2
5. Serbest radikaller

Burada SAK ve sonrası gelişen vazospazmda immunoreaktif sürecin etkisi ve bu süreçte rol olan endotelinleri ayrı bir başlık altında ele alacağız.

2.2.8.1.6. Vazospazm Tedavisi

Vazospazm tedavisi için etkin bir yöntem yoktur. Bugün için geçerli uygulama hipervolemik, hipertansif, hemodilüsyonel tedavidir.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷

Bu tedavide amaç intravasküler volüm, kardiyak atım ve sistemik kan basıncında yükselme sağlayarak serebral perfüzyon basıncını arttırmaktadır. İskemik alanlarda normalde var olan otheregülasyon mekanizmasının kaybolduğu ve serebral kan akımının pasif olarak sistemik kan basıncı değışikliklerinden etkilenir hale geldiği düşünölmektedir. Vasküler volüm artışı ve hemodilüsyon serebral mikrosirkülasyonda düzelmeye yolaçar ancak bu tedavi postoperatif dönem için güvenli bir şekilde uygulanabilir. Preoperatif dönemde anevrizma rüptürü riski taşır. Pratik uygulamada hematokrit % 30 (± 3) düzeyinde düşürölür. Santral venöz basınç 8-12 mmhg düzeyinde tutulur. Pulmo ner kapiller vedge basınç 15-18 mmhg'ya düzeltilir. Sistolik arteryel kan basıncı kliplenmemiş anevrizma olgularında 130-150 mmhg, anevrizması kliplenmiş olgularda 150-170 mmhg düzeyinde tutulur. Kan basıncını tedavi öncesinin 20-40 mmhg üzerindeki değere çekecek inotropik ilaçlar kullanılır. Kan basıncını düşürmek için seçici B blokerler diüretiklere (bunlar volüm kontraksiyonuna ve vazospazm insidensinin yükselmesine yol açabilir) yeğlenir.¹⁰⁸ Bu tedavi en az 48-72 saat süreyle uygulanır. Nörolojik bulgulardaki değışiklikler transkranyal doppler sonografi sonuçlarına göre takip edilir. Vazospazm gelişmesini engellemek, serebral vazospazmın olumsuz etkilerini azaltmak için her yönü ile yeterli ilaç yoktur. Bugün için klinik uygulama da kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Nimodipin ve nikardipin bu alanda kullanılan iki ilaçtır. Ancak bu ilaçların serebral iskemiye önlediği, klinik yararlılığı konusu tartışmalıdır.¹⁰⁹ Kalsiyum kanal blokerleri belki vazospazmı

engelleyemezler ama, hücre membran stabilizasyonu sağlayarak kalsiyum dengesizliğinden doğan hücre zedelenmesini minimale indirgeyerek iskemik defisit gelişim insidansını azaltırlar.¹¹⁰ Leptomeningeal damarlarda dilatasyona yol açarlarken, iskemik sahalara olan kollateral dolaşımı etkinleştirirler. Bunların dışında ayrıca sitoprotektif etkileride söz konusudur.^{111,112} Nimodipin için önerilen uygulama SAK sonrası ilk 96 saat içinde başlanılmak koşulu ile ilk 7 gün intravenöz ve sonraki 15 gün olmak üzere 22 günlük tedavidir. Nikardipin için ise önerilen 14 günlük intravenöz uygulamadır.

Diğer tedavi seçeneklerini maddeler halinde sıralayacak olursak;

1. Sempatektomi
2. Adenil siklaz stimülatörleri
3. Adenil siklaz stimülatörleri ile fosfodiesteraz inhibitörlerinin birlikte kullanılması
4. cAMP
5. Guanil siklaz inhibitörleri
6. Direk düz kas gevşeticileri
7. Dopamin Beta hidroksilaz inhibitörleri
8. Kalsiyum antagonistleri

Denenen bunca tedaviye rağmen SVS insidansı ve ciddiyetini azaltmada önemli bir yöntem bulunamamıştır. SVS'yi önlemek için en doğru yol subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesidir. Bu nedenle anevrizmanın erken klipajı ve subaraknoid mesafenin yıkanması, ameliyattan sonra lomber ponksiyon ile subaraknoid mesafenin mümkün olduğu kadar temizlenmesi en emin yoldur. Ancak özellikle durumu kritik olan hastalarda ve operasyon yerine uzak bölgedeki pıhtıların temizlenmesi oldukça zordur. Üstelik perforan damarlar zedelenecek iskemiye yol açabilir.

2.2.9. Tedavi

Subaraknoid kanamalı hastalarda tıbbi ve cerrahi tedavi iç içe girmiş gibidir. Günümüzde cerrahi mortalite % 5'e kadar inmiştir.³⁹ Bu nedenle klinik durumu uygun olan cerrahi girişim için uygun zaman seçilen anevrizmalı hastalarda cerrahi tedavi hastalığın giderilmesi için tek seçenektir. Ancak cerrahi girişime kadar geçecek sürede kafa içi basıncını düşürmek, yeni kanamayı önlemek, vazospazmın etkilerini azaltmak için şu özel durumlarda tıbbi tedavi önem kazanmaktadır.

1. Anjiyografide anevrizma veya başka cerrahi bir patolojinin saptanmamış olması
2. Anevrizma lokalizasyonunun cerrahi olarak ulaşabilir olmaması
3. Hangisinin kanadığı belirlenemeyen multipl anevrizma
4. Hipertansiyon, kardiyopati gibi önemli sistemik sorunların varlığı
5. Cerrahi tedavinin hasta veya yakınlarınca kabul edilmemesi

2.2.9.1. Tıbbi Tedavi

Subaraknoid kanamada mutlak yatak istirahati ve bulguların takibi önemlidir. Subaraknoid kanamalı olgular bu hastalık grubunun tanı ve tedavisinin yapıldığı merkezlere bir an önce başvurulmalıdır. Olgular yoğun bakım ünitelerinde yada çevreden izole edilmiş odalara yatırılırlar. Yatağın başucu 30 derece yukarda olup olgunun gereksinimlerini yatağında görmesi istenir. Ortam sessiz ve loş olmalıdır. Ziyaretçi sayısı sınırlı tutulmalıdır. Yatak yaraları, atelektazi ve pnömoni, venöz trombozis olasılıklarına karşı önlemler alınmalıdır. Lifli ve yumuşak sulu gıdalardan oluşturulmuş diyet uygulanmalı konstipasyona karşı laksatif ilaçlar verilmelidir. Bilinç düzeyi kötü olgularda erkeklerde kondom, kadınlarda foley katater uygulanmalı, beslenmeleri intravenöz yolla ve/veya nazogastrik sonda ile sağlanmalıdır. Nazogastrik yolla beslenme SAK'dan 7-10 gün sonra olgunun stabil olmasını takiben başlanır. Olgularda dolaşım, solunum gibi yaşam işlevleri yakından takip edilmelidir. İlk iki gün her saat başı subaraknoid kanamaya sıklıkla eşlik eden aşırı sempatik boşalım nedeniyle yaşamı tehdit eden aritmi, EKG bozuklukları ile sık karşılaşılır. Bu değişiklikler propanolol ile engellenebilir. Olgularda bilinç kapalı ise hava yolunun açık tutacak önlemler alınmalı gerekirse oksijen verilmeli, ventilatör yardımı ile asiste solunum uygulanmalıdır.

Bulanti, kusma ve ağrıya karşı ilaçlar verilmelidir (Aspirin verilmemelidir). Huzursuz ve ajite olgulara diazepam, fenobarbital uygulanabilir. Başlangıçta 6 saatte bir 5 mg diazepam veya 6 saatte bir 30-60 mg phenobarbital verilir. Gastrointestinal kanama riskine karşı histamin, H2 bloke ediciler (Ranitidin) verilir. Anti konvülzan kullanımı tartışmalı olup kliniğimizde kullanılmaktadır. Olgularda fenitoin yeğlenmektedir (5 mg/mg). Yükselmiş kranium içi basınç hiperozmik diüretik tedavi ile kontrol edilir. (Mannitol % 20 0,5-2 mg/kg/gün'e bölünerek 6 saatte bir IV furosemid 40-100 mg/gün 3-4'e bölünerek IM). Santral venöz kateter monitorizasyonu ile sıvı dengesi, elektrolit ve osmolarite takibi yapılır.

2.2.9.2. Cerrahi Tedavi

Anevrizma kanamasına bağlı SAK'da cerrahi girişim kanayan anevrizmaya yöneliktir. Böylelikle ikinci bir kanama olasılığı önlenmiş olur. Anevrizmanın dolanım dışı bırakılması için anevrizma boynunun klipe kapatılması amaca yönelik tek yöntemdir.⁹

Yeni tedavi yöntemleri arasında uygun vakalarda kateterle balon yerleştirilerek veya koiling, embolizasyon yapılarak anevrizma oblitere edilebilir.

Cerrahi mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör hastanın ameliyata alındığı sıradaki klinik durumdur.¹¹

2.3. Endotelinler

İlk olarak 1988'de Nature dergisinde Yanagisawa ve ekibi tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanan endotelinler bilim dünyasında büyük ilgi uyandırmıştır.¹²¹ Şuana kadar bilinen en güçlü vazokonstriktör peptid olan endotelin-1 (ET-1) ilk kez kültürdeki domuz aortası endotel hücrelerinden elde edilmiştir.¹²¹⁻¹²² Ana endotelin kabul edilen Et-1 ile aynı peptid grubunda yer alan diğer endotelinler ise endotelin-2 (ET-2), endotelin-3 (ET-3) ve fare barsağından izole edilen endotelin-b ya da diğer adıyla vazozaktif intestinal konstriktördür.¹²³ Tamamı 21 amino asit içeren bu peptidler yapısal olarak akrep ve yılan toksinleri (sarafotoksinler) gibi nörotoksinlerle yapısal benzerlik gösterirler.¹²⁴ Endotelin, 21 aminoasit ihtiva eden güçlü vazokonstriktif bir peptidtir. Endotelin genlerinin sonraki incelemeleri benzer özellikler gösteren, fakat farklı genlerin kodladığı ET-1, ET-2, ET-3 olarak tanımlanan farklı maturlerdeki 3 endotelin çeşidini ortaya çıkarmıştır. Bu üç izoform, birçok dokuda farklı oranlarda dağılmışlardır. Endotelin yalnız vazokonstriktif bir etki göstermez, aynı zamanda vazodilatasyon etki, hücre proliferatif etki ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlarda gösterir. Endotelinin farmakolojik etkinliğinin çeşitli oluşu, farklı hücrelerde endotelin reseptörlerinin (ETA-ETB) yaygın dağılımına bağlanmaktadır.

2.3.1. Endotelinlerin sentezi

ET-1'in öncü proteini 203 aminoasitten oluşan preproendotelin-1'dir. Bu bileşik insanda 38, domuzda 39 aminoasitten oluşan proendotelin yada big endotelin'e çevrilir. Proendotelinden, nötral bir metalloproteaz olan endotelikonverting enzim ile ET-1 oluşur.¹²⁵ ET'ler farklı kromozomlar üzerinde en az 3 farklı gen tarafından kodlanır, doku dağılımları da farklıdır.¹²⁶⁻¹²⁸ ET-1, endotel hücrelerinden başka beyin, böbrek ve akciğerde, ET-2 ve ET-3 beyin, böbrek, böbreküstü bezi ve barsakta sentezlenir. ET-3, sinir dokusunda yoğun olduğundan buna, endotelinlerin nöral formu da denir.¹²⁹

Endotel hücrelerinde endotelinlere ait sekretuar granüllerin bulunmaması, bunların hücre içinde depo edilmediğini, çeşitli kimyasal ve mekanik uyarılara yanıt olarak hızla sentezlenip sekrete edildiklerini göstermektedir. Bu uyarılar arasında trombin, TGF- β (transforme edici büyüme faktörü- β), IL-1 (interlökin-1) ve TNF (tümör nekroz faktörü) gibi sitokinler, epinefrin, norepinefrin, angiotensin II, vazopressin, forbol esteri, kalsiyum ve kalsiyum iyonoforları (A23187, ionomisin), endotoksin, insülin ve hipoksi yer alır.³ Hemodinamik shearstresin de ET-1 sentezi üzerine etkili olduğu, düşük shear stresin (2 dyn/cm^2) ET-1 sentezini arttırdığı, yüksek shear stresin ($6-25 \text{ dyn/cm}^2$) ise muhtemelen NO sentezini artırarak ET-1 sentezini inhibe ettiği hücre kültüründe gösterilmiştir.^{130,131} ET-1 sentezini inhibe eden maddeler arasında ise ANP (atrial natriüretik peptid), PGI₂ (prostasiklin) ve NO (nitrik oksit) gibi vazodilatörler, ET-3 ve vasküler düz kas hücreleri kaynaklı inhibitör faktör sayılabilir.¹³² Normalde dolaşımdaki ET düzeyi çok düşük olup $0.3-3 \text{ pg/mL}$ olarak verilmektedir.¹³³ Plazma ET düzeylerinin aşırı artışını engelleyen ajanlar arasında en önemlileri olan atrialnatriüretik peptid ve NO etkilerini siklik GMP üzerinden gösterirler. Bazı hallerde ise bizzat ET, bir (-) feedback mekanizması ile endotel hücrelerinden NO ve/veya prostasiklin salınımını uyarır, bu maddeler de ET sentezini inhibe ederler.¹³⁴ Dolaşımdaki ET'lerin yarı ömrü 2 dk.dan kısadır.¹²³ ET'lerin yıkıma uğradığı organlar akciğer, böbrek ve karaciğerdir.¹³⁵⁻¹³⁷ Yıkımda etkili enzim nötral endopeptidaz olup bu organların dışında vasküler düz kas hücrelerinde de bulunur.¹²³

2.3.2. ET Reseptörleri

ET reseptörleri tüm vücutta yaygın olarak yer alırlar. ET izopeptidlerine olan afinitelerine göre 3 ana gruba ayrılırlar:

1. ETA reseptörü: ET-1'e yüksek afinite gösterir;

afinite sıralaması: ET-1 > ET-2 > ET-3

2. ETB: Non-selektif, afinite sıralaması: ET-1 = ET-2 = ET-3

3. ETC: ET-3'e yüksek afinite gösterir.

ETA reseptörü vasküler düz kas hücreleri tarafından sentezlenir ve ET-1'in kasiçi

etkisinden sorumludur. Bu tip reseptörler vasküler düzkas hücresi, böbrek ve kalpte bulunur.

ETB reseptörü ise tüm ET lerle aynı oranda bağlanır. Endotel hücresi, vasküler düzkas hücresi, karaciğer, böbrek, uterus ve SSS'de yer alır.¹³⁸ ET'lerin endotel hücresi yüzeyindeki ETB reseptörü ile etkileşmesi sonucu endotel hücresinden açığa çıkan NO ve prostasiklin vazodilatasyona yol açar. Vasküler düzkas hücresinde ise, hem A hem de B tipi reseptörler kontraksiyon ve vasküler düzkas hücresi proliferasyonuna yol açarlar.

ETC reseptörü ise en son keşfedilen reseptör tipi olup endotel hücresinde lokalizedir ancak memeli hücresinde varlığı gösterilememiştir.¹³⁴

2.3.3. ET Reseptör antagonistleri

Endotelinlerin çeşitli vücut sistemleri üzerine olan önemli etkilerinin anlaşılmaya başlaması ile bunların istenmeyen etkilerini ortadan kaldıracak reseptör antagonistleri üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu amaçla, son yıllarda değişik kompetitif ET reseptör antagonistleri tanımlanmıştır. Bu antagonistlerin çoğu ETA reseptörünün spesifik antagonistidir. ET-1'in yolaçtığı kasılmayı önlerler. Ancak endotelinlerin damar kasıcı etkisi bazı dokularda, özellikle böbrek damarlarında, hem A hem de B reseptörleri üzerinden olduğundan, her iki reseptöre yönelik antagonistlere gereksinim vardır. Bu antagonistlerin çoğu bakteri (*streptomyces misakiensis*) kökenlidir, son yıllarda sentetik analogları da üretilmiştir. Bunlar, ET-1'in kasıcı etkilerinin yanısıra fosfoinozitol metabolizması ve mitogenez üzerine olan etkilerini de antagonize ederler.¹²³ Bunların pek çoğu henüz deneme aşamasındadır. Sakıncaları

ise güvenilirlikleri tam bilinmediğinden insanlarda kullanılamamaları ve oral yoldan verilememeleridir.¹³⁸ Oral yolla uygulanabilen tek ET reseptör antagonisti, mikst (A ve B) reseptör antagonisti olan bosentandır. Bu yeni keşfedilen ve peptid yapısında olmayan güçlü bir ET reseptör antagonistedir.¹³⁹

2.3.4. Endotelinlerin hücresel etki mekanizmaları

ET-1 vazokonstriktör etkisini protein kinaz C aktivasyonu ve sitozolik

kalsiyum artışı üzerinden gösterir. Reseptör-ET birleşmesini takiben, G proteinler de reseptöre bağlanarak fosfolipaz C'yi aktiflerler. Aktiflenmiş fosfolipaz C'nin etkisi ile ikinci haberciler olan inozitol 1,4,5-trifosfat ve 1,2-diaçilgliserol sentezlenir. Glikositozolik kalsiyum düzeyini arttırırken 1,2-diaçilgliserol ile protein kinaz C'yi aktifler. ET'ler vasküler düz kas hücresi, böbrek, hepatositler ve fibroblastlarda bu sinyal ileti yolu üzerinden etkili olurlar .^{123,134,140}

2.3.5. Endotelinlerin klinik önemi

ET-1'in güçlü ve uzun süreli vazokonstriktör etkileri, endotel hasarlı bölgeden salınması ve vasküler düz kas hücresi üzerine olan proliferatif etkileri gözönüne alındığında, bu bileşiğin; ateroskleroz, hipertansiyon ve bunun yol açtığı kardiyak hipertrofi, postanjioplastik restenoz ve skleroderma gibi patolojik durumlardaki vasküler fonksiyon bozukluklarında önemli rol oynaması şaşırtıcı değildir. Plazma ET düzeylerinin arttığı klinik durumların en önemlileri aşağıda yer almaktadır.

Kalp hastalıkları

Miyokard infarktüsü
Koroner spazm
Kardiyojenik şok
Kalp yetmezliği

Damar hastalıkları

Takayashu hastalığı
Raynoud hastalığı
Pulmoner hipertansiyon
Arteryel hipertansiyon
Migren
Subaraknoid kanama
Böbrek yetmezliği
Hepatorenal sendrom
Glokom

2.3.5.1. Endotelinlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

ET'lerin damarlar üzerindeki etkileri, damarın tipine ve ET dozuna bağlıdır. Yüksek doz ET geçici bir vazodilatasyonun ardından uzun süreli bir vazokonstriksiyon, düşük doz ET ise sadece vazodilatasyon yapar.¹²⁹⁻¹⁴³ Venler ise ET-1'in kasıcı etkisine, arterlerden 100 kez daha duyarlıdır. ET-1'e damar kasıcı etki, ET-3'te ise damar gevşetici etki daha baskındır.¹²³

ET'lerin hiperkolesteroleminin neden olduğu aterogeneze de etkili olabileceği bildirilmiştir.¹²⁴ Hiperkolesterolemik hastalarda damar düz kas hücresi çoğalmasına yolaçan ET-1 ve trombosit kökenli büyüme faktörü yüksek bulunmuş ve aralarında (+) korelasyon saptanmıştır.¹²⁴ Miyokard infarktında da ET sentez ve salınımı artar ve bu artış infarkt alanının boyutunu ve yaygınlığını artırır. İnfarkt sahasında oluşan pıhtılardaki trombin ve hipoksinin ET sentezini uyardığı bildirilmiştir.¹³⁸ İnfarkt sonrası gelişen miyokard hasarının patogenezinde ET-1'in önemli rolü olduğu görüşünü destekleyen deneysel çalışmalarda koroner arter bağlanmadan önce ET-1 antikorları verildiğinde, iskemiye bağlı olarak oluşan ventrikül hasarının % 45 oranında azaldığı gözlenmiştir.¹³⁴ İskemi hem ET sentezini hem de kardiyak membranlardaki ET reseptör sayısını artırarak ET'e duyarlılığı artırır, iskemi sonrası reperfüzyon ise reseptör sayısında aşırı bir artışa yol açarak ET'lerin damar kasıcı etkilerini daha da artırır.¹²⁹ AMI (akut miyokard infarktüsü) sonrası ilk saatlerde plazma ET düzeyi yükseldiği bildirilmektedir.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Bu artış 6.saatte maksimum olur, ET artışı CKMB (kreatin kinazın miyokardial komponenti) artışı ile paraleldir, bundan sonra komplikasyonsuz olgularda ET düzeyi giderek düşerken komplikasyonlu olgularda yüksek kalır. AMI sonrası 3. günde yüksek plazma ET düzeyleri, infarktı izleyen 1 yıllık süre içinde yüksek mortalite riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir.¹⁴⁷

Arteriyel hipertansiyon etiolojisinde ET-1'in rolüne dair çelişkili görüşler vardır. Yapılan çalışmalar ET-1'in arteriyel hipertansiyonda rolü olduğu görüşünü desteklemekle birlikte kesin değildir. Esansiyel ve sekonder hipertansiyonda ET düzeylerinin artışı bildirenlerin yanında normal olduğunu bildirenler de vardır.¹⁴⁸ Sağlıklı gönüllülere, plazma ET düzeylerini normalin 10 katı arttıracak dozda iv ET

verildiğinde, renal vasküler dirençte çok belirgin artış, renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında, su ve sodyum atılımında anlamlı düşüşler gözlenmesine karşın, sistemik kan basıncında minimal artış saptanmıştır.¹⁴⁹ Bu durum, hipertansiyon patogenezinde ET-1'in renal formu etkilerinin önemli olduğunu, ET'in en belirgin etkisinin tuza duyarlı hipertansiyona olduğunu göstermektedir.¹⁴⁸ ET'lerin hipertansiyon patogenezinde gerçek anlamda ne katkıda buldukları hipertansiyon türü ise, ET sentezleyen bir tümör olan hemanjioperisitomada hipertansiyondur.¹³⁸

2.3.5.2. Endotelinlerin pulmoner sistem üzerine etkileri

Akciğer ET'lerin etkilerine en fazla yanıt veren ve ET klerensinin de en fazla olduğu organdır.¹²³ Düşük dozda ET-1, pulmoner vazodilatasyon, yüksek dozda ise güçlü vazokonstriksiyon yapar.¹⁵⁰ Arteriyel hipertansiyonun aksine pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde ET'lerin etkin olduğu kesinleşmiş bu hastalarda ET düzeylerinin artışı gözlenmiştir.¹³⁸ Benzer şekilde, ET antagonistleri de pulmoner hipertansiyonu engellemektedir.¹²⁹ ET'lerin pulmoner sisteme diğer bir etkileri ise bronkospazmdir. Status astmatikuslu hastaların bronkoalveolar lavaj sıvısında artmış endotelin düzeyleri de bunun bir göstergesidir.¹²³

2.3.5.3. Endotelinlerin renal sistem üzerine etkileri

ET'lerin böbrekler üzerine önemli etkileri vardır. Böbrek damarları, ET'lerin kasıcı etkilerine diğer damarlardan birkaç kez daha duyarlıdır. ET A ve B reseptörleri renal sistem boyunca yaygındır. Böbrek damarlarının endotel hücreleri, glomerül epitelyum hücreleri ve mezansyal hücrelerde lokal olarak salgılanan ET, glomerül fonksiyonlarını düzenler, böbrek vasküler düz kas hücreleri ve glomerül mezansyal hücrelerinin proliferasyonuna yol açar (mitojen etki). Böbrekte ET'lerin en belirgin etkileri; renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürmeleridir. Bunu, afferent ve efferent arteriollerde vazokonstriksiyon ile gerçekleştirirler. ET-1, böbrekte sodyum dengesinin düzenlenmesinde de rol oynar. Sodyum tutulumunu artırır, idrar

miktarını azaltır. Sodyum tutucu etkisini Na^+ , K^+ -ATPaz enziminin inhibisyonu ile direkt olarak, aldosteron hormonunun sentez ve salınımını uyarmak suretiyle de indirekt olarak gösterir. Ancak deneysel koşullarda, düşük dozlarda ET-1, atrial natriüretik peptid salınımını uyarak, renal toplayıcı kanallarda sodyum geri emilimini inhibe ederek, sodyum atılımını arttırabilir.¹²³⁻¹⁵¹ Mikst ET reseptör antagonisti olan bosentan ile yapılan bir deneysel çalışmada, bosentanın kan basıncı, kalp atım hızı, renal kan akımı su atılımı ve glomerüler filtrasyon hızını fazla etkilemediği ancak sodyum atılımını önemli derecede azalttığı gözlenmiştir.¹⁵¹

ET, in vitro koşullarda renin salınımını inhibe ederken, in vivo olarak bu tip bir etki gözlenmemiştir.¹⁵² Farklı böbrek hastalıklarında, ET sentez ve salınımının arttığı ve deneysel koşullarda, ET antagonistlerinin verilmesiyle bozulmuş olan böbrek fonksiyonlarının düzeldiği görülmüştür. Patogenezinde ET'lerin etkili olduğu kesinleşen böbrek hastalıkları aşağıda yer almaktadır:

a) Akut iskemik böbrek yetmezliği: Hem ET salınımı, hem de ET reseptör aktivitesi uyarılır. ET reseptör antagonistleri ve ECE (endotelin konverting enzim) inhibitörleri ile bu etki ortadan kalkar. Bu durum endojen artış gösteren ET-1'in akut böbrek yetmezliğinde, olumsuz bir mediatör olduğunu göstermektedir.¹²³

b) Kronik böbrek yetmezliği: Plazma ET artış gösterir. Bu artışın olası nedenleri: 1- Renal ET klerensinin azalması, 2-Böbrek yetmezliğinde inhibitör mekanizmaların kaybı (NO, atrial natriüretik peptid gibi ET sentez inhibitörleri ve damar kökenli ET sentezini inhibe edici bir faktörün kronik böbrek yetmezliğinde azaldığı bildirilmektedir), 3-üremik toksinlerin ET'leri uyarması. Böbrek yetmezlikli hastalarda, NO sentezini inhibe eden bir faktör açığa çıkar. NO'nun bu şekilde azalması bunun ET sentezi üzerindeki baskılayıcı etkisini de azaltacağından sonuçta ET düzeyleri yükselir.¹²³⁻¹⁵³ Hemodiyalize giren hastalarda da, hemodiyaliz sonrası ortaya çıkan volüm artışı, sempatik sinir sistemi stimülasyonu ile plazma ET-1 düzeyini yükseltir.¹⁵²

c) Sekonder nefropatiler: Böbrek fonksiyon bozukluğunun bir komplikasyon olarak ortaya çıktığı diabet, hepatorenal sendrom, trombotik trombopenik purpura, septik şok, konjestif kalp yetmezliği ve ilerlemiş aterosklerozda plazma ET artmakta ve bu artış böbrek fonksiyonlarının bozulmasına katkıda bulunmaktadır.^{123,154}

d) Siklosporin toksisitesi: Böbrek transplantasyonları ve bazı otoimmün hastalıkların sağaltımında kullanılan immünosupresan ajanlardan siklosporin A ve FK 506,

nefrotoksik etkilerini ET sentezini uyarıp PGI2 (prostasiklin) ve NO salınımını inhibe ederek renal vazokonstriksiyon ile gösterirler.^{123,152}

2.3.5.4. Endotelinlerin sinir sistemi üzerine etkileri

ET'ler SSS (santral sinir sistemi) boyunca heterojen bir dağılım gösterirler, nöronal dokularda ET-1 ve ET-3, beyin sapında ET-1, hipofiz bezinde ise ET-3 daha yoğundur.¹⁵⁶ Beyinde ET'lerin rolü kesin olarak bilinmemekle birlikte, bunların kısmen lokal serebral kan akımının düzenlenmesinde rol aldıkları, ayrıca nöropeptid olabilecekleride düşünülmektedir.¹⁵⁷ ET'ler, beyin çeşitli bölgelerinde, düşük dozda vazodilatasyon, yüksek dozda vazokonstriktör etkilidir.³⁸ Subaraknoid kanamadan sonra gelişen vazospazmın etiyolojisinde ET-1 önemli rol oynar.¹⁵⁹⁻¹⁶⁰ Bu serebral vazospazm kalsiyum üzerinden gerçekleştiğinden, kalsiyum kanal blokerleri sağaltımda yararlı olmaktadır.¹⁶¹ Çeşitli serebrovasküler hastalıklarda beyin omurilik sıvısında da ET-1 düzeylerinin arttığı saptanmıştır.¹²³ Tüm bu bulgular ET-1'in serebrovasküler hastalıkların fizyopatolojisinde etkili olabileceğini göstermektedir.

2.3.6. Endotelinlerin etkilerine genel bakış

Damar endotelinden sadece vazodilatör faktörler değil aynı zamanda vazokonstriktör maddeler de salınır. Bunlardan biri olan endotelin- 1, 21 aminoasit içeren bir peptid olup molekülünde iki disülfür köprüsü bulunur. Noradrenalin, trombin, hipoksi, transmural basınç artması ve mekanik gerilme gibi çeşitli kimyasal ve fiziksel uyarılar arter endotelinden bu peptidin salınmasına neden olurlar. Endotelin- 1'i kodlayan mRNA sadece damar endotel hücrelerinde gösterilmiştir. Prekürsör peptid'in (proendotelin big endotelin) endoteline dönüşümü endotelin dönüştürücü enzim denilen bir endopeptidaz tarafından yapılır. Bu dönüşümün endotel dışındaki yerlerde de yapılması mümkündür.¹²¹ Endotelinin 3 izoformu, ET-1, ET-2, ET-3 olup, bunlara ait 3 reseptörler ETA, ETB, ve ETC'dir. Endotelinin hücresel etkisi intrasellüler Ca⁺⁺ modülasyonu (inositol trifosfat, diasilgliserol ve fosfolipaz-C

üzerinden) ve Ca^{++} kanallarının aktivasyonu ile olmaktadır .^{122,123}

Endotelin (ET) yalnız vazokonstriktif etki göstermez, aynı zamanda vazodilatör hücre proliferasyonu ve diüretik etki gibi başka fonksiyonlarda gösterir. ET'nin farmakolojik etkilerinin çeşitliliği, ET reseptörlerinin farklı hücrelerde yaygın dağılımıyla ilişkilidir. Vazokonstriksiyonun uzun süreli olmasına karşılık vazodilatasyon geçicidir.^{125,126}

Endotelin-1'in, endotelden salınması birçok otakoidin aksine yavaş olmaktadır.

Trombin, angiotensin, arginin vazopressin, adrenalin ve Ca iyonoforu gibi birçok madde endotelin-1 salınmasına neden olmaktadır. Endotelden salınan endotelin-1'in % 60'dan fazlası bir dakika içinde dolaşımdan uzaklaştırılır ve normal kimselerde idrarda, plazmadakine göre 6 kat daha yüksek konsantrasyonlarda bulunur.¹²¹ ET-1 kanda çok küçük konsantrasyonlarda dolaşan güçlü bir vazokonstriktör peptid olup en çok vasküler düz kas hücrelerine bakan endotel hücrelerinden salınır.^{122,127}

Endotelin reseptörlerinin her iki alt tipinin agonistler vasıtasıyla aktivasyonu sonrası hücre içi serbest Ca^{++} iyonlarında bir artış meydana gelirken, fonksiyonel olarak azalmış hücre içi serbest Ca^{++} seviyesinin neden olduğu ET'e bağlı değişiklikler ET reseptörlerinin Down regülasyonuna neden olur.¹²⁸ Reseptör düzeyinde ET'e bağlı cevapların düzenlenmesi fizyolojik şartlarda önemlidir. Dolaşımdaki immünoaktif ET konsantrasyonu yaklaşık 1-2 pg/ml olup bu miktar vazoaaktivite için gerekli düzeylerin altındadır .¹²⁶

Endotelin-1, kendine özgü membran reseptörlerini aktive ederek başlangıçtaki fosfoinozitid hidrolizini artırır ve bunun sonucu oluşan inositol trifosfat (IP3) ve diasilgliserol aracılığı ile etkisini oluşturur. IP3, endoplazmik retikulumdan Ca^{++} salıverilmesini artırır ve ET-1 daha sonra membran Ca^{++} kanallarını açarak ekstraselüler Ca^{++} un hücreye girişine neden olur. Bunun sonucunda damarlarda yavaş gelişen fakat uzun süren bir vazokonstriksiyon meydana gelir ve de kan basıncı yükselir. ET bilinen endojen vazokonstriktör maddelerin en güçlüsü olup, gravimetrik etki gücü Angiotensin II'den 10 kez daha fazladır. Böbrek damar yatağı bu maddeye karşı diğer damar yataklarına göre 10 kez daha duyarlıdır. ET, deney hayvanlarında renin, aldosteron, atrial natriüretik peptid, vazopressin ve katekolamin salgılanmasını artırır ve damar ceperinde prostasiklin ve EDRF gibi vazodilatör maddelerin

salıverilmesine neden olarak normal tansiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bunun uyumsal bir reaksiyon olması muhtemeldir.¹²¹

Endotelin reseptörlerinin yoğunluğunda azalmaya sebep olan mekanizma için iki ihtimal ileri sürülmektedir;

1-Down Regülasyon

2-Reseptör işgali.¹³⁴

ET reseptörlerinin Down regülasyonu Angiotensin-II ile oluşurken, Arginin vazopressin (AVP), bradikinin, enkefalin, serotonin, noradrenalin veya karbakol ile oluşmaz. Angiotensin-II veya ET vasıtasıyla oluşan ET reseptörlerine bağlı Down regülasyonu, Proteinkinaz C'nin aktivasyonunun ayarlanmasında önemli rol oynar.¹²⁴⁻¹³⁵

Dik postür ve soğuğa maruz kalma gibi çeşitli durumlar, plazma ET-1 düzeylerinde değişikliklere sebep olur.¹²⁷ ET-1; akciğer, karaciğer ve böbreklerde metabolize olur ve pulmoner, renal, koroner ve periferik dolaşımında çok güçlü bir vazokonstriktör etkiye sahiptir.¹²⁷ Endotelin yüzeyleri, ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği (KKY) yükselir. Endotelin, endotel hasarı için sensitif bir marker olduğundan yükselmiş olan düzeyleri diffüz endotel hasarını gösterir. Yaşlanma, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi gibi endotel hasarına neden olan durumlar da plazma ET düzeyleri artar. ET-1 ateroskleroz gibi ana organ hasarını göstermede yararlı bir marker olarak kabul edilebilir, fakat hipertansiyondaki patojenik etkisi hala açıklığa kavuşturulamamıştır.¹²⁹

Endotelin, KKY'de kan düzeyi yükselmiş olan potent bir vazokonstriktif peptid olup muhtemelen bu patofizyolojik durumda gözlenen vazokonstriksiyona katkıda bulunabilir. Bu vazokonstriktif etki arteryel volümün sürdürülmesinde, arteryel basıncı korumak için fizyolojik bir görev yapar. Yeni tedavi rejimlerinde ET'nin güçlü vazokonstriktif ve KKY'deki olumlu etkileri KKY'nin tedavisinde yeni bir yaklaşım stratejisi olarak düşünülmektedir.¹³⁰ Hipertansif durumlarda azalmış ET reseptör yoğunluğu, ETA reseptörünün Down regülasyonu yoluyla açıklanabilir. Pozitif durumlarda Atrial Natriüretik Polipeptid (ANP) gibi nitrovazodilatörler de endotel hücrelerinden ET üretimini azaltırlar. Intramyokardial koroner arterlerde serotonin ve bradikinin, ET-1'e bağlı kontraksiyonu inhibe ederler. Fakat bu etki TXA₂'den daha azdır. ET-1'in ön kolda arter içi infüzyonu sırasında, Asetilkolin ve Na⁺ nitroprussit

ET-1'e bağlı vazokonstriksiyonu azalmakta, benzer etki verapamil ve nifedipin gibi Ca^{++} kanal blokerleri ile de meydana gelmektedir. İnsan önkol mikrosirkülasyonunda ET-1, NO'ya göre daha fazla bir etkinliğe sahiptir.^{6,11,12,13} Endotelin-1, damar ve düz kas hücreleri, fibroblastlar ve mezenjia hücreler üzerinde mitojenik etki yapar. Mitojenik özelliğinden dolayı intimal düz kas hücrelerinin proliferasyonunu regüle etmede rol oynar. Damar düz kasları üzerindeki güçlü mitojenik etkisini fibroblastlar vasıtasıyla oluşturmaktadır.¹²¹⁻¹³⁰ Ang-II Vasküler düz kas hücrelerinde ET üretimini arttırsada, bu etki trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), Transforming Growth Faktör (TGF) veya arginin vazopressin (AVP)'nin meydana getirdiğı etkiden çok daha zayıftır.¹³⁷

Endotelin-1, bronş düz kasları üzerinde büzücü etki göstermektedir.¹²¹ Hipobarik hipoksinin ET-1 sekresyonunu stimüle etmesinin sistemik ve pulmoner sirkülasyonun yüksek rakım stresine adapte olmasına katkıda bulunabilir. Eğer bu durum doğrulanırsa, ET-1'in aracılık ettiği vazokonstriksiyonu antagonize ettiği bilinen Ca^{++} antagonistleri benzer şartlarda oluşan pulmoner hipertansiyonu kontrol etmede yararlı olabilir.¹²⁷ Mitral stenozu olan hastalarda, pulmoner sirkülasyonda artmış pulmoner arter basıncına cevap olarak ET-1 üretimi de artar, fakat bu hastalıklardaki artış pulmoner vasküler tonusla direkt olarak ilişkili değildir.¹³⁸

Endotelin-1'in damar tonusunun uzun süreli düzenlenmesinde fizyolojik bir rolünün olduğu sanılır. Esansiyel ve pulmoner hipertansiyon, myokard infarktüsü gibi bazı patolojik durumlarda plazma düzeyi artar. Endotelin'in kardiyovasküler sistem (KVS) üzerindeki major etkisi, pozitif inotropik ve kronotropik etkileriyle birlikte, sistemik ve pulmoner vazokonstriksiyonu arttırmasıdır.¹²³ Endotelin reseptörleri myokarda gösterilmiştir.¹³⁹

Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) salınımında, ET-3, ET-1'den daha güçlü bir etki gösterir. Bu muhtemelen endotelde ve düz kas hücrelerinde lokalize olmuş farklı endotelin reseptörleri vasıtasıyla açıklanır. Vasküler düz kaslarda $3'$ $5'$ GMP'nin oluşumu relaksasyona aracılık ederken endotel hücrelerinde ise endotelin üretimini inhibe eder.^{140,141} Vasküler endotel, dolaşımının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Çünkü vasküler endotel vazoaaktif maddeleri metabolize eder, Angiotensin-1'i, Angiotensin-II ye çevirir ve güçlü vazodilatörü olan prostasiklin, EDRF (NO)'yi ve vazokonstriktif peptid ET-1 i sekrete eder.⁴²

KKY'li hastalarda, dolaşımdaki ET-1'in ana kaynağı periferik vasküler yatak değil, pulmoner vasküler yataktır.¹⁴³ Yine KKY'li hastalarda akciğerdeki ET-1 sekresyonu pulmoner vasküler direnci regüle edebilir. Bu bulgular özellikle pulmoner sirkülasyondaki endojen ET-1'in kalp yetmezliğinin patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğunu gösterir.¹⁴⁴

Endotelinin, akut böbrek yetmezliğinin patogenezinde de katkısının olduğu sanılmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve renal transplantasyon yapılmış hastalar da plazma düzeyi yüksek bulunur. Bu durum hasta böbrek ET sentezinin artmasına veya itrahın azalmasına bağlanmaktadır.¹²¹ KBY olan hastalarda immünoreaktif endotelin plazma konsantrasyonları artar, fakat bunun mekanizması henüz açıklığa kavuşturulmamıştır. ET-1'in diüretik ve natriüretik özellikleri göz önüne alındığında, ET-1'in azalmış renal ekskresyonu hipertansiyon ve tuz duyarlılığının patofizyolojisine katkıda bulunabilir.¹²⁵

ET'nin endokrin sistem üzerinde birçok etkisi mevcuttur. Bununla birlikte bu etkilerin klinik etkileri henüz belirsizdir. Çeşitli hastalıklarda artmış plazma endotelin seviyeleri bildirilmiştir. Fakat henüz bunların hastalığın bir sebebi mi yoksa sonucumu olduğu belli değildir.¹²³

Preeklampatik gebelerdeki hipertansiyon durumunda plazmada önemli derecede artarken prostasiklinin üriner metaboliti olan 2,3 diazo 6-keto-PGF'la önemli derecede düşer. Artmış ET-1 ve azalmış doku prostasiklin sentezi, preeklamside; hipertansiyon, plasental yetmezlik, intrauterin gelişme geriliği ve renal disfonksiyona katkıda bulunabilir.¹⁴⁷

Endotelin disfonksiyonu ile muhtemel ilişkili patolojilerden biri de, özellikle subaraknoid kanamalardan sonra oluşan vazospatik hastalıklardır. Yapılan çalışmalarda akut şiddetli intraserebral kanamalarda endotelinlerin önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir.¹⁴⁶ Vazokonstriktif peptidler ve prostanoidler, hipertansiyon ve vazospazmın patogenezinde önemli bir etkiye sahiptir. İnsan serebromikrovasküler endoteli (Human Brain Endothelial Cell (HBEC) ET-1 ve prostanoidleri sentez etmektedir. Arginin vazopressin ve Angiotensin-II vazoaktif peptidleri, fosfolipaz-C ve fosfolipaz-A2 (PLA-2) reseptörle aracılığı ile HBEC'den hem immünoreaktif ET-1, hem de prostanoidlerin sekresyonunu uyarır.¹⁴⁸

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu klinik çalışma 2007-2009 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi'nde Nöroşirurji Anabilim Dalında primer spontan subaraknoid kanama tanısı ile yoğun bakım ünitesine kabul edilen ve takibe alınan 20 hasta arasında yapıldı. Hastaların 13'ü erkek, 7'si bayandı. Yaş ortalaması 53,40 (34-65 arası) dı.

Hastalarımız subaraknoid kanama ile ilgili semptomlar başladıktan birkaç saat içinde kliniğimize başvuranlar arasından seçildi. Hastaların (tablo 5) yapılan ilk norolojik muayeneleri Hunt ve Hess subaraknoid kanama sınıflamasına (tablo 2) göre değerlendirildi. Hunt ve Hess'e göre hastalardan 7'si EI, 10'u EII, 1'i EIII, 2'si EIV dü. Subarakanoid kanama tanısı BBT ve Lomber ponksiyon (LP) ile tespit edildi. Olgularda tanıda kullanılan BBT'deki kan miktarı ile gelişebilen vazospazm riski arasındaki ilişkiyi göstermek için Fisher sınıflama sistemini (Tablo 3) kullanıldı. Bu sınıflamaya göre ise hastalarımızın 17'si EII, 3'ü EIV dü.

Olguların rutin hemogram (eritrosit, lökosit, hemolobin, hematokrit) kan glukoz düzeyleri, iyonogram (sodyum, potasyum, klorid, kalsiyum, BUN, Kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri, kanama diatezi tetkikleri, elektrokardiografilerini istenildi. Nöroşirurji yoğun bakım ünitesine kabul edilen olgular yatak istirahatine alınıp, yoğun olarak vital bulguları monitörden takip edildi. Analjezik, sedatif, antiödem, laksatif, antihipertansif tedavileri tek ya da kombine olarak uygulandı.

Çalışmamıza kontrol grubu olarak, vasküler hastalık, sinir sistemi travması veya inflamatuvar hastalık kanıtı olmayan 10 kişi dahil edildi. Kontrol grubundanda eş zamanlı ve bir defaya mahsus BOS ve serum örneği alındı. Alınan örnekler satrifüj edilip -80Cde muhafaza edildi. Hastaların nörolojik durumları çok sıkı takip edildi. Klinikonörolojik durumlarında kötüleşme olan 5 olgunun (olgu 2, 4, 5, 10, 12) rutin hemoğram, biyokimyasal tetkikler, EKG ve BBT'leri tekrarlandı. Hematolojik tetkikler

ve EKG'de patoloji saptanmadı. Nörolojik tabloları kötüleşen olguların birincisinde (olgu 2) nörolojik muayeneleri takiplerimizin 2. gününde kötüleşti. Hunt Hess sınıflamasına göre EII iken EV oldu. Çekilen BBT de rehemoraji saptanmadı. Ancak sağda temporoparietal bölgeye uyan alanda enfarkt alanı ile uyumlu görüntüleme bulgusu mevcuttu. Serebral anjiyografi yapılamadı. 9.gününde kaybedildi. İkincisinde (olgu 4) nörolojik tablo 3. günde kötüleşti Hunt Hess sınıflamasına göre EII iken EV oldu. BBTde rehemoraji yoktu. Bilateral frontoparietal bölgede enfarkt ile uyumlu görüntüleme bulgusu saptandı. Serebral anjiyografi yapılamadı. Hasta 10. günde kaybedildi. Üçüncü hasta (olgu 5) nörolojik tablo 2.gün kötüleşti. Hasta Hunt Hess sınıflamasına göre EII iken EIV oldu. BBTde serebral enfarkt lehine görüntüleme bulgusu saptandı. Serebral anjiyografi yapıldı. Serebral anjiyografide vasküler patoloji saptanmayan hasta Nöroloji kliniğine devir edildi. Dördüncü hasta (olgu 10) 1.günde EII iken EIII oldu. Çekilen BBTde rehemoraji tespit edildi. Serebral anjiyografi yapıldı. Sağ internal karotis arterde sakküler anevrizma tespit edildi. Vazospazm yoktu. Anevrizma cerrahisi uygulandı. Şifa ile taburcu edildi Beşinci hasta (olgu 12) 3. gününde nörolojik tablosu kötüleşti. Hunt Hess sınıflamasına göre EII iken EV oldu. BBT de rehemoraji tespit edildi. Acil intraserebral hematoma cerrahisi uygulandı. Serebral anjiyografi yapılamadı, 8.gün kaybedildi.

Onyedisine (olgu 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20) serebral anjiyografi yapıldı, 3'üne (olgu 2, 4, 12) klinikonörolojik durumlarının uygun olmamasından dolayı serebral anjiyografi yapılamadı. Serebral anjiyografi yapılan olgulardan 10'u opere edildi. Serebral anjiyografi yapılan olgulardan dördünde (olgu 5, 7, 9, 15) ise BBT ve LP'de Subrakanoid hemoraji olmasına rağmen serebral anjiyografide anevrizma tespit edilmedi. Klinik ve nörolojik durumları kötü olan ve serebral anjiyografi yapılamayan 3 hasta (olgu 2, 4, 12) ve anjiyografisinde serebral anevrizma ve vazospazm tespit edilen üç hasta (olgu 3, 6, 11) exitus ile sonuçlandı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan serum ve BOS örnekleri Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı İmmünoloji bölümünde Mikro Elisa yöntemi kullanılarak ET-1 düzeyleri değerlendirildi ve sonuçlar elde edildi.

Çalışmamızda olguların nörolojik durumları, BBT bulguları, Serebral anjiyografi bulguları ile serum ve BOS'da ET-1 düzeyleri ve gelişen vazospazm arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiştir

3.1 ET-1 Ölçüm yöntemi

Yirmi hastadan 1. 3. 5. ve 7.günlerde EDTA lı tüplere alınan BOS ve serum örnekleri ile on sağlam gruptan alınan BOS ve serum örnekleri buzlu su içerisinde taşınarak +4 °C de 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildikten sonra -80C de analiz yapıncaya kadar saklandı.

Dondurulmuş BOS ve serum örnekleri buz üstünde eritilmiş’’Amicon 30000 Ma cutoff membran (milipore)’’dan analiz sırasında hemoglobini etkileşime girmesin diye uzaklaştırmak için filtre edildi. Filtrat (süzüntü poliklonal tavşan anti-ET antikoru ile kaplanmış 96 kuyudan oluşan ELİSA kiti) ET-1 analizi için kullanıldı. Standartlar, kontrol,örnekler ve monoklonal anti-ET eklendikten sonra deteksiyon/saptama, belirleme antikoru olarak sandwich oluşturmak üzere eklendi ve plaka/plate bir gece boyunca inkübasyona bırakıldı. Birkaç yıkamadan sonra kuyular konjüge olmuş anti fare IgG ile 1 saat 37 °C de inkübe edildi. STOP çözeltisi (1mol/sülfirik asit) eklendikten sonra substrat olarak tetrametilbenzidin kullanılarak renk oluşumu sağlandı ve plate okuyucu da 450 nm dalga boyunda okuma yapıldı..

Standart eğri 4 PL algoritma kullanılarak çizildi ve örnekler oluşan renk şiddeti doğrudan örnekte varolan ET-1 immünoreaktivite miktarı ile orantılı olduğunda eğriden değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel ve yöntem

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 13.0 paket program kullanılmıştır. ET - 1 seviyeleri gibi sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında parametrik olmayan Wilcoxon Signed Ranks testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Evreleme gibi kesikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi uygulanmıştır. Bu kesikli değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesinde somers'd testine başvurulmuştur.

Testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 alınmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 5. Spontan subaraknoid kanamalı 20 hastanın klinik özellikleri ve sonuçları

| Vaka no | Cinsiyet/yaş | SAH etyolojisi | Hunt-Hess derecelendirilmesi | Fisher derecelendirilmesi | sonuç |
|---------|--------------|------------------|------------------------------|---------------------------|-----------|
| 1 | B/55 | SolACManev | E2 | E2 | Opere/tbc |
| 2 | B/50 | DSA yapılamadı | E2—E5 | E2 | Ex |
| 3 | E/34 | Baz. anev+vzp | E4 | E4 | Ex |
| 4 | E/59 | DSA yapılamadı | E2—E5 | E2 | Ex |
| 5 | B/61 | DSA patoloji yok | E2—E4 | E2 | Devir |
| 6 | B/57 | Antcomanev+vzp | E4 | E4 | Ex |
| 7 | B/65 | DSA patoloji yok | E1 | E2 | Devir |
| 8 | E/53 | SağACM.AAnev | E2 | E2 | Opere/tbc |
| 9 | E/56 | DSA patoloji yok | E1 | E2 | Devir |
| 10 | E/44 | sağİCAanev. | E2—E3 | E2 | Opere/tbc |
| 11 | E/45 | SağACM.anev+vzp | E3 | E4 | Ex |
| 12 | E/62 | DSA yapılamadı | E1—E5 | E2 | Ex |
| 13 | E/64 | SolİCAanev | E2 | E2 | Opere/tbc |
| 14 | E/60 | SolACManev | E2 | E2 | Opere/tbc |
| 15 | E/58 | DSA patoloji yok | E1 | E2 | Devir |
| 16 | E/52 | SağACM.AAnev | E1 | E2 | Opere/tbc |
| 17 | E/58 | Antcom.Anev | E1 | E2 | Opere/tbc |
| 18 | B/48 | Sol İCA Anev | E1 | E2 | Opere/tbc |
| 19 | B/50 | SolACM.Anev | E2 | E2 | Opere/tbc |
| 20 | E/37 | SağACM.Anev | E2 | E2 | Opere/tbc |

Yaş ve vazospazm arasında anlamlı bir fark olmadığı, vazospazmı olmayan hastalar ile vazospazmı olan hastalar karşılaştırıldığında ($P=0,01$), evresi düşük hastaların 6'sı bayan, 11'i erkek, evresi yüksek hastaların 1'i bayan, 2'si erkek olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($P=0,94$).

4.1. Yaş ve cinsiyet

Hastaların yaş ortalaması $53,40 \pm 8,51$ (34-65 arası), 7'si (% 35) bayan 13'ü (% 65) erkek dir..Bayan ve erkek hastaların yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktur ($P=0,07$).

4.2. Subaraknoid kanama sonrası vazospazmda nörolojik tablonun değişik yönlerden karşılaştırılması

Hunt ve Hess sınıflamasına göre hastaların 7'si EI (% 35), 10'u EII (% 50), 1'i EIII (% 5), 2'si EIV (% 10) dü. Fisher sınıflamasına göre ise 17'si EII (% 85), 3'ü EIV (% 15) olarak değerlendirildi.

Hunt ve Hess sınıflaması ile fisher sınıflaması karşılaştırıldığında istatistiksel olarak her iki sınıflama arasında korelasyon olduğu görüldü. ($P < 0,001$ Somers'd testi ile değerlendirildi).

4.2.1. Hunt-Hess sınıflaması ile vazospazm arasındaki ilişki

Hastalarda Hunt-Hess evresi yükseldikçe vazospazm olasılığı artmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. Hunt-Hess sınıflaması ile vazospazmın karşılaştırılması

| Hunt-Hess sınıflaması | Vazospazm | | Toplam |
|-----------------------|-----------|-----|--------|
| | Var | Yok | |
| II | 17 | 0 | 17 |
| III | 0 | 0 | 0 |
| IV | 3 | 3 | 3 |
| Toplam | 20 | 3 | 20 |

4.2.2. Fisher sınıflaması ile vazospazm arasındaki ilişki

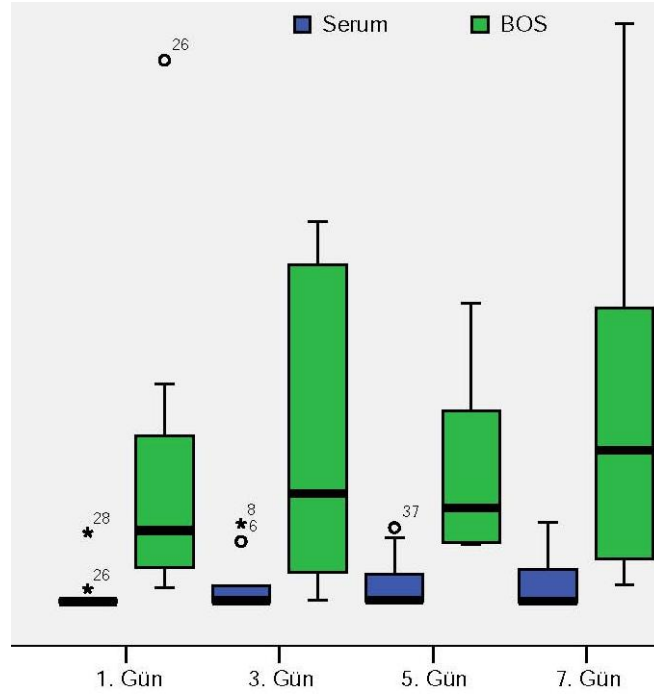
Hastalarda Fisher evresi arttıkça vazospazm olasılığı yükselmektedir (Tablo 7).

Tablo 7. Fisher sınıflaması ile vazospazmın karşılaştırılması

| Fisher sınıflaması | Vazospazm | | Toplam |
|--------------------|-----------|-----|--------|
| | Var | Yok | |
| I | 7 | 0 | 7 |
| II | 10 | 0 | 10 |
| III | 0 | 1 | 1 |
| IV | 0 | 2 | 2 |
| Toplam | 17 | 3 | 20 |

4.3. Subaraknoid kanama sonrası BOS ve serum örneklerinde ET-1 düzeylerinin karşılaştırılması

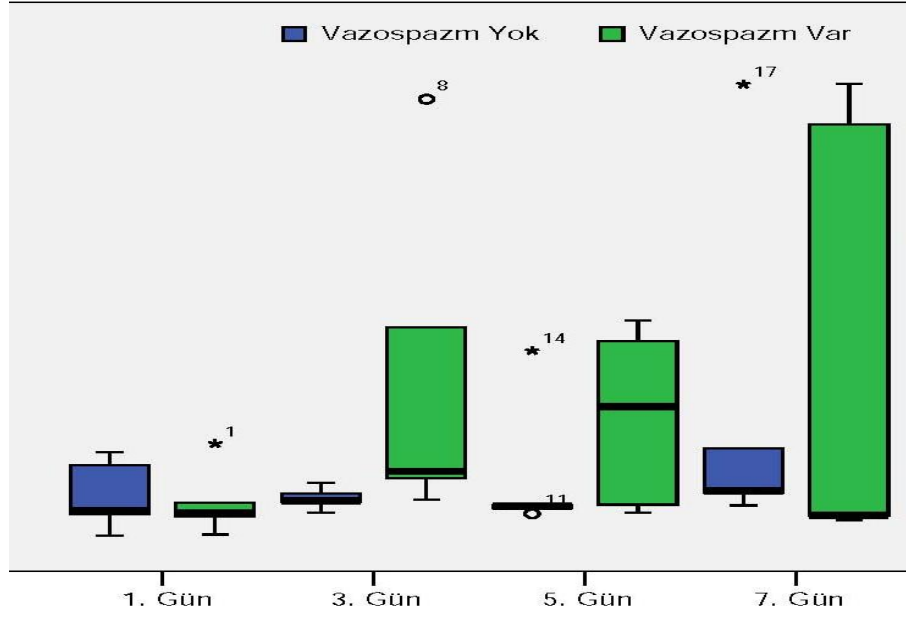
a) SAK sonrası 1., 3., 5. ve 7. günlerde BOS ET-1 seviyesi serum ET-1 (S-ET-1) seviyesinden istatistiksel olarak yüksek tespit edildi (Şekil 10).



Şekil 10. SAK sonrası Serum ve BOS'da ET-1 düzeylerinin karşılaştırılması

4.4. Subaraknoid kanama sonrası vazospazm da BOS ve serum örneklerinde ET-1 düzeylerinin karşılaştırılması

SAK sonrası gelişen vazospazm S-ET-1 ve BOS-ET-1 ile karşılaştırıldı .BOS-ET-1 seviyesi 3. günden itibaren yükselen olgularda ve serum ET-1 seviyesi 5. günden itibaren yükselen olgularda vazospazm tespit edildi (Şekil:11).



Şekil 11. SAK sonrası BOS’da ET-1’nin vazospazmla ilişkisi

Tablo 8. Subaraknoid kanama sonrası serum ve BOS’da ET-1 düzeyleri vazospazmla karşılaştırıldığında, vazospazm olan hastalarda serum ve BOS’da ET-1 düzeyleri 3. günden itibaren artarken, vazospazm olmayanlarda anlamlı bir artış olmamaktadır. Vazospazmlı olan hastaların BOS ET-1 düzeyindeki artış 5. günden itibaren daha belirgindir.

| BOS’ da ET-1 | Vazospazm var | | Vazospazm yok | |
|---------------|---------------|---------------------------------|---------------|---------------------------------|
| | N | Ortalama Standart sapma/Min/Max | N | Ortalama Standart sapma/Min/Max |
| ET-1- 1. gün | 20 | 0.01/0/0.01/0.01 | 20 | 0.01/0/0.01/0.01 |
| ET-1- 3. gün | 20 | 0.18/0.59/0.01/2.6 | 20 | 0.11/0.41/0.01/1.8 |
| ET-1- 5. gün | 20 | 0.7/1.79/0.01/6.7 | 20 | 0.13/0.44/0.01/1.9 |
| ET-1- 7. gün | 20 | 1.19/3.12/0.01/10 | 20 | 0.15/0.51/0.01/2.1 |
| Serum’da ET-1 | Vazospazm var | | Vazospazm yok | |
| | N | Ortalama Standart Sapma/Min/Max | N | Ortalama Standart Sapma/Min/Max |
| ET-1- 1. gün | 20 | 0.01/0/0.01/0.01 | 20 | 0.01/0/0.01/0.01 |
| ET-1- 3. gün | 20 | 0.08/0.2/0.01/0.8 | 20 | 0.08/0.33/0.01/1.2 |
| ET-1- 5. gün | 20 | 0.39/1.16/0.01/4.6 | 20 | 0.1/0.36/0.01/1.4 |
| ET-1- 7. gün | 20 | 1.06/3.06/0.01/10 | 20 | 0.14/0.45/0.01/1.9 |

5. TARTIŞMA

SVS beyin vasküler ağacının daralması olarak tanımlananabilir.⁶⁶ SAK sonrası prognozu etkileyen mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni serebral vazospazmdır ve halen etkin bir tedavinin olmadığı bir gerçektir.

Serebral arteriyel vazospazm, fokal, segmental, diffüz, semptomatik veya asemptomatik olabilir. Geç, fokal, yada diffüz iskemik nörolojik defisitler serebral arteriyel vazospazm ile birlikte gider. Vazospazmın bilinen semptomları saatler günler boyunca yavaş olarak gelişebilir. Şiddetlenen başağrısı, bilinçte bulanıklık, artan meningismus, düşük derecede ateş ve fokal nörolojik bulgular vazospazmın semptomlarındandır.^{6,7}

Serebral vazospazmın patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Subaraknoid mesafedeki kan SVS'de önemli rol oynar. Vazospazm uzun süreli arteriyel kontraksiyonu sağlayan vazodilatasyonu inhibe eden maddelere, proliferatif vaskülopatiye, enflamatuar olaylara, mekanik etkenlere, kan komponentlerine (oksihemoglobin, endotelinler, demir, norepinefrin, prostoglandinler, serbest radikaller) ve immunoreaktif süreç gibi multifaktöryal olaylara bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmamızda SVS'den sorumlu tutulan etkenlerden biri olan kuvvetli vazokonstrüktör ET-1'in SAK sonrası serum ve BOS'daki değerleri hastanın ilk başvuru anındaki nörolojik derecelendirmesi (Hunt-Hess grade) ve subaraknoid mesafedeki kan miktarının (Fisher grade) vazospazmın üzerindeki etkisi araştırıldı. Anevrizma rüptürü sonucu meydana gelen kanama subaraknoid mesafede basınç artışına neden olarak anevrizma yırtığını tampon eder, böylece kanama durur. Anevrizma duvarında rüptürün bulunduğu bölümde trombositlerin kümeleşmesi ile beyaz trombüs meydana gelir. Trombositler serotonin ve tromboksan A2 salgılayarak rüptüre damarın daralmasına neden olur. Beyaz trombüsün üzerine fibrin birikerek kırmızı trombüs teşekkül eder ve yırtığı tıkar. Bu bölgeden baş layan spazm lokal kalabilir veya damar boyunca diffüz olarak yayılabilir.^{116,117} Pıhtıya yakın bölgeden başlayan spazm daha çok internal karotid arterin distal kısmı ile orta ve anterior serebral arterin proksimal kısmında görülür. Arterin daralma yerleri spazma daha dayanıklıdır. Bu nedenle segmenter olarak görülebilir. Spazm çok şiddetli ise bütün

arterler boyunca yayılır. Bazen karşı hemisfer arterlerinin de tutabilir. Spazm damar lümenini genellikle % 50, bazen de % 90 oranında daraltır ve oldukça kötü prognaza sahiptir.

SAK'dan sonra pıhtılaşma sürecinin başlaması ile trombositlerden serotonin, histamin ve PG'ler salgılanır, erken SVS başlar. 24 saat sonunda katekolaminler etkilerini kaybederken, eritrositler de hemoliz başlar. Kan ürünleri ve lipid peroksidasyonu geç SVS'yi başlatır. Damar endotel hücrelerindeki bozulma spazmı daha da arttırır.

Pasqualin'e göre Bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) interhemisferik kanama da az, insular ve Sylvian bölgedeki SAK'da orta, multipl sisternaları dolduran hematoma ise şiddetli SVS olmaktadır. Black'a göre BBT'de diffüz SAK'ı bulunan hastaların % 74'ünde SVS, % 67'sinde hidrosefali, % 62'sinde hem hidrosefali hemde SVS meydana gelmektedir.^{78,80,81,84}

Hastalarımız Hunt-Hess sınıflamasına göre 7'si EI (Olgu 7, 9, 13, 15, 16, 17, 18) 10'u EII (Olgu 1, 2, 4, 5, 8, 10, 12, 14, 19, 20), 1'i EIII (Olgu 11), 2'si EIV (Olgu 3, 6) di. Fisher'e göre 17'si EII (Olgu 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20), 3'ü EIV (Olgu 3, 6, 11) dü.

Hunt-Hess ve Fisher sınıflamasına göre hastalarda derecelendirme yükseldikçe vazospazm gelişme ihtimali artmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda da olgu 3, 6, 11 de vazospazm gözlemlendi ve literatür ile uyumlu bulgular tespit edildi.

Suzuki ve ark.¹⁶⁰ yaptıkları klinik çalışmada SAK sonrası serum ve BOS örnekleri alınan 30 hastanın 18'inde klinik SVS'in, 10'nunda anjiyografik vazospazmın tespit edildiği, kanama sonrası 18. güne kadar BOS ET-1 düzeyleri ölçülmüş, bazal BOS düzeyi 6. güne kadar belirgin yükselmiş ve sonrasında progresif düşmüştür ve kontrol grubuna göre BOS'da ET-1'in yüksek konsantrasyonda bulunduğunu göstermişlerdir. Masoaka ve ark.'nın¹⁶¹ yaptıkları klinik çalışmada anevrizmal SAK'lı hastalarda semptomatik vazospazmın 3. gününde plazma ET-1 düzeyleri yükselmeye başlamış ve 7. günde en yüksek düzeyine ulaşmış ve bunu endojen ET-1 üretimine bağlamışlardır, Mascia L. ve ark.'ın.¹⁶² yapmış olduğu bir çalışmada 20 SAK'lı hastanın yatış gününden 7. güne kadar serum ve BOS ET-1 düzeyleri ölçülmüş, vazospazm tespit edilen hastalarda ET-1 konsantrasyonu yüksek tespit edilmiştir. Shigene T. ve ark.¹⁶⁴'ün yapmış olduğu çalışma da serebral vazospazm patogenezinde endotelinlerin rolünün

olduğu ve özellikle BOS daki konsantrasyon artışının önemi vurgulanmıştır. Clozel J. Ve ark'nın¹⁶³ yaptıkları çalışmada BQ 123 (Endotelin-A reseptörünün potent antagonisti) etkinliğine bakılmış, sıçan modellerinde kullanıldığında serebral vazospazmın gelişimini önlediği gösterilmiştir. Marumo L. ve ark'ın¹⁵⁸ yaptıkları çalışmada Endotelin-A antagonisti Fosforamidon SAK'lı köpek modellerinde kullanılmış ve serebral vazospazmı önlediği gösterilmiştir. Ando K. ve ark'ın¹⁵⁸ yaptıkları çalışmada 23 SAK'lı hastada BOS ET-1 düzeyleri llmş ve SAK sonrası vazospazmın başlamadan BOS'da ET-1 düzeylerinin yk selmeye başladığı gösterilmiştir.

Bizim alışmamızda literatür ile uyumlu sonuçlar elde edildi. Takibe aldığımız 20 SAK lı olgunun serebral vazospazm tespit edilenlerin BOS ve serum rneklerinin ET-1 düzeylerini incelediğimizde SAK sonrası 3. ve 5. günlerde llen ET-1 seviyesinin BOS'da serumda llen değerlerine göre yüksek olduğu ve 7. günde bu değerin 10pg/ml üzerinde olduğu tespit edildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz 20 hastanın vazospazm tespit edilmeyenlerinde BOS ve serumdaki ET-1 konsantrasyonu kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark gösterilememiştir.

SAK ve sonrasında gelişen vazospazmda immün sistemin farklı mekanizmaları rol oynar. Bizim yaptığımız bu klinik çalışma sonucunda SAK sonrası BOS'da ET-1'in yükseldiği ve gelişebilen vazospazmda önemli rol oynayabileceği literatür ile uyumlu olarak tespit edildi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Subaraknoid kanama ve sonrası gelişebilen vazospazmda ve serum ve BOS'da ET-1 düzeylerinin araştırılması ile ilgili elde edilen sonuçları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz.

1- Subaraknoid kanama gelişen hastaların takipleri sırasında kullandığımız Hunt-Hess sınıflaması ile Fisher sınıflaması arasında korelasyon saptandı. Olgularda Fisher sınıflaması yükseldikçe Hunt-Hess sınıflaması da yükselmektedir. Bununla birlikte Hunt-Hess ve Fisher sınıflaması yüksek değerlendirilen hastalarda vazospazm gelişme ihtimalinin yüksek olabileceği söylenebilir.

2- SAK sonrası ortaya çıkan vazospazmda ET-1 önemli rol oynayabilir.

3- ET reseptör antagonistlerinin kullanılması ile vazospazm tedavisinde bir adım daha atılabilir.

Sonuç olarak ileride SAK sonrası gelişen vazospazmda, endotelinlerin vazospazmdaki rolünün doğrulanması ve desteklenmesi için gerek klinik gerekse deneysel çalışmaların sayısının artırılmasına ihtiyaç vardır. Böylece ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bu patolojinin medikal tedavisinde gelişmeler sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. **Biller J, Godersky JC, Adams H.** Manangement of Aneurysmal SAH. *Stroke*, **1988**; 19:1300-1305.
2. **Kumral K.** *Serebrovasküler hastalıklar*. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, **1975**.
3. **Kumral K, Kumral E.** *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları*. 72, Bornova, İzmir:Ege Üniversitesi matbaası, **1933**:291.
4. **Sacco RL, Wolf PA, Baharvcha NE.** Subarachnoid and intracerebral hemorrhage. Natural history, prognosis and precursive factors in the framingham study. *Neurology*, Clevaland, **1984**;34:847-851.
5. **Saveland H, Sonesson B, Ljunggren B.** Outcome evaluation following SAH. *J Neurosur* **1986**; 4:191-195.
6. **Heros RC, Zervas NT, Varsos V.** Cerebral vasospasm after SAH. An update *Ann Neurology* **1983**; 14:599-608.
7. **Knekt P, Reunanen A, Ahok.** Risk factors for SAH in a longitudinal population study. *J Clin Epidemiology*, **1991**;44:933-939.
8. **Kistler JP, Heros RL.** SAH due to aruptured saccular aneurysm. In Rapper Alt, Kennedy SF (Eds). *Neurological and neurosurgical intensive care*, Aspen publishers, Rock ville, MD, **1990**;219-232.
9. **Bahar S, Türker K.** *Subaraknoid kanama*. II. Mezuniyet sonrası uygulamalı eğitim kursları. Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi, **1987**:143-159.
10. **Heidrich R:**SAH. In Vinken PJ and Bruyn GW (Eds). *Handbook of clinical neurology* North Holland Publishing Co, Netherlands. **1975**:68-204.
11. **Wirth FP.** Surgical treatment of incidental intracranial Aneurysms. *Clin Neurosurg* **1986**;33:125-35.
12. **Adams HP Jr, Love BB.** Medical management of aneurysmal SAH. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Eds)., *Stroke*, New york: Churchill Livingstone, **1992**; 769-778.
13. **Weir B.** Intracranial aneurysm and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). *Neurosurgery*, New York: McGraw Hill Book Comp, **1985**;1308-1329.
14. **Hurtig HI, Reiwich M.** Clinical aspect of cerebrovascular disease. In Golde sohn ES, Apple SH. (Eds). *Neurology*. Philadephia: Lee febiger, **1977**; 769-811.
15. **Övül I.** *Serebrovasküler Hastalıklar*. Tunçbay E (Ed.). Nöroşirurji İzmir: Duyal Matbaası, **1985**;139-233.
16. **Weir B.** Intracranial aneurysms and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). *Neurosurgery*, Tokyo: McGraw Hill Book Comp, **1985**: 1308-1329.
17. **Wilkins RH.** Cerebral vazospasm. *Contemp. Neurosurg* **1988**:10:18-21
18. **Lougheed WM, Barnette HJM.** Lesions producing spontaneous hemorrhage. In Youmans JR. (Ed). *Neurological Surgery*, Toronto:WB Saunders Co, **1973**:709-723.
19. **Long streth WT, Koepsell TD, Yerby MS, Van Bell G.**Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **1985**;16:377-384.

- 20. Doshi R, Neil-Dwyer G.A.** Clinicopathologic study of patients following SAH. *J Neurosurg*, **1980**; 52: 295-302.
- 21. Ingalı JJ, Whisnant JP, Wiebers DO.** Has there been a decline in SAH mortality. *Stroke*, **1989**; 20: 718-721.
- 22. Wilkins RH.** Update-SAH and saccular intracranial aneurysms. *Surg Neurol*.**1981**;15:92-102
- 23. Rinkel OE, Wijdicks EFM, Vermculen M.** The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal SAH. *Ann Neurol*, **1991**: 29:463-466.
- 24. Adams HP Jr, Gordon DL.** Non aneurysmal SAH. *Ann Neurol*, **1991**; 29:461-465.
- 25. Kassel NF, Torner JC, Haley C.** The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *J Neurosurg*, **1970**;73:18-36.
- 26. Kassel NF, Torner JC, Haley C.** *J Neurosurg*, **1990**; 73:37-47.
- 27. Bolonder HG, Kourtopoulos H, West KA.** Retrospective analysis of 162 consecutive cases of ruptured intracranial aneurysms. total mortality and early surgery. *Acto Neurochir*, **1984**;70:31-38.
- 28. Ljunggren B, Saveland H, Brandt L.** Early operation and overall outcome in aneurysmal SAH. *J Neurosurg*, **1985**; 62:547-551.
- 29. Grote E, Hassler W.** The critical first minutes after SAH. *Neurosurgery*, **1988**; 22:654-657.
- 30. Hizdra A, Vermculen M, Van Gijn J.** Respiratory arrest in SAH, *Neurology (NY)*, **1984**; 34:1501-1504.
- 31. Drake CG.** Management of cerebral aneurysms. *Stroke*, **1981**; 12: 273-283.
- 32. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K.** Management of elderly patients with aneurysmal SAH. *Clin Neurosurg*, **1988**; 6:332-338.
- 33. Adams HP Jr, Kassel NF, Turner JC.** Usefulness of computed tomography in predicting outcome after aneurysmal SAH. Preliminary report of the cooperative aneurysm study. *Neurology*, **1985**;35:1263-1267.
- 34. Suzuki J, Ohara H.** Clinicopathological Study of Cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair and growth. *J Neurosurg*, **1978**; 48:505-514.
- 35. Mohr JP, Kistler JP, Zabramski JM.** Intracranial aneurysms. In Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yamtm FM. *Stroke, Diagnosis and Management*, Newyork.
- 36. Hizdra A, Vermeulen M, Van Gijn M, Van Crevel H.** Respiratory arrest in Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, **1984**; 34:1501-1503.
- 37. Millikon CH, McDowell F, Easton JD.** *Stroke*, Philadelphia: Lea and Febiger, **1987**:171-187.
- 38. Kumral K.** İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Ed.Özdamar N, Ayın kitabı 43, *İntrakranial kanamalar*. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, **1985**; 5-25.
- 39. Tunçbay E.** *Nöroşirurji ders kitabı*. İzmir, Duyal Matbaası, **1985**.
- 40. Fogelhol M.** Subarachnoid hemorrhage in middle Finland. Incidence early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke*, **1981**; 12:296-301.

41. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Special report from the National institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke*, **1990**;21:637-667.
42. Philips LH, Whisnant JP, O'fallon WM, Sundt TM. The unchanged pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology*, **1980**; 30:1038-1040.
43. Winn HR, Richardson AE, Jane SA. The long-term prognosis in un treated cerebral aneurysm. A 10 year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* **1**, **1977**; 1:358-370.
44. Nishioka H, Torner JC. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. A long-term prognostic study II. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology *Arch Neurol*, **1984**; 41:1147-1151.
45. Andriolli GC, Salor G, Rigabella S. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology, *Acta Neurochir*, **1979**; 48:217-224.
46. ES Kesen V, Sorenson EB, Rosenan S, Schemidt K. The prognosis of subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg*, **1984**; 61:1029-1031.
47. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage II. ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. *Arch Neurol*, **1984**; 41:1142-1146.
48. West HH, Moni RL, Eisenberg RL. Normal cerebral angiography in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, **1977**; 27:592-594.
49. Duff GP. Lumbar puncture in spontaneous Subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Psychiatry*, **1990**; 53:365-372.
50. Bilge T, Kaya U, Özden B, Tolun R, Ünal F. Subaraknoid kanamanın teşhis ve değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografinin değeri. *Nöroloji, Nöroşirurji, Psikiyatri Dergisi*, **1986**;1:173-177.
51. Handa J, Nakano J, All 3, Handa H. Computed tomography with giant intracranial aneurysms. *Surg Neurol*, **1978**; 9:257-263.
52. Yamamoto I, Hara M, Ogura K, Suzuki Y, Nakane I, Kageyama N. Early operation for ruptured intracranial aneurysms. Comparative study with computed tomography. *Neurosurgery*, **1983**;12:169-173.
53. Venmeulen M, Van Gijn M. The diagnosis of Subarachnoid hemorrhage. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* **1990**; 53:365-372.
54. Grobb RL, Reichle ME, Eichling JO. Effects of SAH on cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilisation in humans. *J Neurosurg*, **1977**;46:446-453.
55. Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P. CRF and metabolism following SAH. *Acta Neurol Scand*, **1980**; 82:174-183.
56. Schievink VVI, Mokri B, Michels V. Familial association of intracranial aneurysms nad cervical artery dissections. *Stroke*, **1991**; 22:1426-1430.
57. Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth and rupture of saccular aneurysms. A review. *Neurosurgery*, **1981**; 8:248-260.
58. Asano T, Sano K. Pathogenetic role of Phenomen in experimental SAH in dogs. *J Neurosurg*, **1977**; 46:454-466.

- 59. Guy J, Mc Grath BJ, Borel JO.** Preoperative management of aneurysmal SAH. Part I. Operative management *Anesth Analg.* **1995**;81:1060-1072.
- 60. Botterel EH, Loughheed WM, Scott JW.** Hyponatremia and interruption of carotid or carotid and circulation in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, **1956**;13:1-42.
- 61. Hunt WE, HESS RM.** Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, **1968**; 28:14-20.
- 62. Yaşargil MG.** *Microneurosurgery.* George Thieme Verlag. Stuttgart: **1984**.
- 63. Anonymous.** Report of WENS Committee on a universal SAH grading scale. *J Neurosurg*, **1968**;68:985-986.
- 64. Van Gijn J, Hizdra A, Wijndicks FFM, Vermeulen M, Van Crevel H.** Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, **1985**; 63:355-262.
- 65. Ertekin C.** *Nörolojide fizyopatoloji ve tedavi.* Bornova: Bilgehan matbaası, **1987**: 625-778.
- 66. Gurdjian T, Thomas LM.** Cerebral vasospasm in Jinken PJ, Brsyn GV (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 12. Amsterdam: North Holland Pub Co, **1975**; 511.
- 67. Allen GS, Bahr AL.** Cerebral arterial spasm. Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine, *Neurosurgery*, **1979**; 4:43.
- 68. Kunihiko O.** Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg*, **1977**;47:403-411.
- 69. Mayberg RM, Houser OW, Sundt TM.** Ultrastructural changes in feline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, **1978**; 48:49-57.
- 70. Barry KZ, Scott RM.** Effect of intravenous ethanol on cerebral vasospasm produced by subarachnoid blood. *Stroke*, **1979**;10:535.
- 71. Echlin FA.** Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Neurosurgery*, **1976**;15:133.
- 72. Palmer WK, Kalina CA, Studney TA.** Exercise and the cAMP system in rat adipose tissue. *Appl Physiol.* **1981**; 50:255.
- 73. Vapalahti M, Sekhar LN, Heros RC.** Brain monoamine metabolites and tryptophan in ventricular CSF of patients with spasm after aneurysm surgery. *J Neurosurg*, **1978**; 48:58-63.
- 74. Yaşargil MG,** Anesthesia for microsurgical procedures in Neurosurgery *Microneurosurgery*, Georg Thieme Verlag, **1984**; 1:272-278.
- 75. Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART.** Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, **1985**;16: 562-572.
- 76. Alksne JF, Bronson PZ.** Prevention of experimental subarachnoid hemorrhage induced intracranial arterial vasonecrosis with phosphodiesterase inhibition phythalazinol. *Stroke*, **1979**;10:638
- 77. Crompton MR.** Pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysm, **1964**: 491-510.
- 78. Cseh G, Szabo IK, Tomor E.** Arachnoidic acid transformation of target of hydralazine-type vasodilators. *Bioc Soc*, **1981**; 9:223.

- 79. Gimson AES, Langley PG, Hughes RD.** Prostacylin to prevent platelet activation during charcoal haemoperfusion in fulminant hepatic failure. *The Lancet*, **1980**;1:173.
- 80. Kassel WF, Peerles SJ, Prake CG.** Cerebral vasospasm acute preoperative vasculopathy In Wilkins RF (ed). *Cerebral arterial spasm*. Baltimore Willams and Wilkins, **1980**:85- 87.
- 81. Peerles SJ, Kassel NF, Kamatsu K.** Cerebra vasospasm. Acute proliferative vasculopathy In Wilkins RH ed. *Cerebral arterial spasm*. Baltimore William and Wilkins, **1980**:598-611.
- 82. Sundt TM, Szurszewski J, Sharbrough FW.** Physiologic considerations important for the management of vasospasm. *Surg Neurol*, **1977**; 7:259-269.
- 83. Szczeklik A, Nizonkowski R, Shonwinski S.** Succesful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacylin. *The lancet*, **1979**; 1:1111.
- 84. Tanabe Y, Sahato K, Ho K.** Cerebral vasospasm and ultra structural changes in cerebral arterial wall. *J Neurosurg*, **1978**; 49:229.
- 85. Tani E, Yamagala S, Ho Y.** Intracellular granules and vesicles in prolongeal cerebral vasospasm. *J Neurosurg*, **1978**; 48:179-189.
- 86. Seiler RW, Grolimund P, AaslidR.** Cerebral vasospasm elavated bytranscranial ultrasound correlated with clinical grade and CT visualized subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg*, **1986**;64:594-600.
- 87. Cardoso ER, Reedy K, Bose D.** Effect of subarachnoid hemorrhage on intracranial pulse waves in cats. *J Neurosurg*, **1988**; 69: 712-718.
- 88. Weir B, Menon D, Overfon T.** Regional cerebral blood flow in patients with aneurysms. Estimation by Xenon 133. *Can J Neurol Sci*, **1978**; 5:301-305.
- 89. Knuckney NW, fox RA, Surveyor I.** Early cerebral blood flow and CT in predicting ischemia after cerebral anevrysm rupture *J Neurosurg*, **1985**; 62:850-852.
- 90. Pawers NJ, Grublo RL, Baker RP.** Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron Emission Tomography, *J Neurosurg*, **1985**;62:539-546.
- 91. Stein JH, Hinder AR, Dosthvizen D.** Gastric mucosal injury caused by hemorrhagic shock and reperfusion. Protective role of the antioxidant glutathione *Surg Neurol*, **1990**; 108:467-473.
- 92. Steven LG, Glean WK, Floyd LH.** Topical lidocaine in treatment of cerebral vasospasm *Surg Neurol*, **1979**;13:17.
- 93. Allen GS.** Cerebral arterial spasm Part 8. Cerebral arterial spasm in human beings. *Surg Neurol*, **1976**; 6:71.
- 94. Isamu S.** Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg*, **1977**;43:282-289.
- 95. Paul CB.** Cerebral vasospasm. *Surg Neurol*, **1976**;5:62.
- 96. Grubb RL.** Effects of subarachnoid hemorrhage and cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilization in humans. *J.Neurosurg*, **1977**: 446-453.
- 97. Marshall J.** *Cerebral Blood Flow in the Management of Cerebrovascular Disease*. London, Blackwell, **1976**; 125-126.

- 98. Millikan CH.** *Cerebral Circulation*. Baltimore: Williams and Wilkins, **1968**; 427-428.
- 99. Patrick JK.** Cerebral perfusion, vascular spasm and outcome in patients with ruptured intracranial aneurysls. *J Neurosurg.* **1977**;47:44-50.
- 100. Sodeman AN.** *Pathologic Physiology. Mechanism of Disease*, Philadelphia. WB Saunders Co, edG, **1979**;3.
- 101. Allen GS, Gross CJ, French LA.** Cerebral arterial spasm. Part 5, *Invitro* Contractile Activity of Vasoactive Agents including Human CSF on Human Basillar and Arterior Cerebral Artery. *J Neurosurg*, **1976**;44:596-600.
- 102. Sasaki T, Asano T, Takakura K.** Nature of the Vasoactive Substance in CSF from patients with Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg.* **1984**; 60:1186-1191.
- 103. Hanma Y, Clower BR, Haining JL.** Comparison of intimal platelet accumulation in cerebral arteries in two experimental models of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, **1989**;24:487-490.
- 104. Greenberg MS, Tsais, Shipley MT.** Immuno-histochemical Demans of Alterations in Cerebrovascular Innervation after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. In A ANS Abstracts, **1987**:319-320.
- 105. Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T.** Effect of subarachnoid hemorrhage on endothelium-dependent vasodilatation. *J Neurosurg.* **1987**; 66: 915-923.
- 106. Kassel NF, Peerles SZ, Durvard QZ.** Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arteriel hypertension. *Neurosurgery*, **1983**;12:658-661.
- 107. Origitano TL, Wsachler TA, Reichman OH.** Sustained increased CBF with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("Triple-H"therapy) after SAH. *Neurosurgery*, **1990**; 27:729-740.
- 108. Rosenwasser RH, Delgado TE, Bucheit WA.** Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of SAH. A preliminary report. *Neurosurgery.* **1983**;12:658-661.
- 109. Adams HP Jr.** Calcium antagonists in the management of patients with areurysmal SAH. Areview. *Angiology*, **1990**; 41:1010-1016.
- 110. Siesjö Bk.** Calcium and ischemic brain damage. *Eur Neurol*, **1986**;25:45-56.
- 111. Leblanc R.** Clinical and experimental investigation of aneurysmal SAH. *Neurosurg*, **1991**;4:63-70.
- 112. Soloman RA, Fink ME.** Current strategies for the management of aneurysmal SAH. *Arch Neurol.* **1987**;44:769-774.
- 113. Adams HP Jr.** Early management of the patient with recent aneurysmal. SAH.*Stroke*, **1986**; 17:1068-1073.
- 114. Marion DN, Segal R, Thompson ME.** SAH and heart. *Neurosurgery*, **1986**;18:101-106.
- 115. Yeğın O.** *Temel immünoloji ve Immün eksiklik hastalıkları*. Antalya: Akdeniz Üniversitesi Basımevi, **1992**; 87-110.
- 116. Ecker A, Riemens chenider PA.** Arteriographic demonstration of spazm of the intracranial arteries. *J Neurosurg:* **1951**; 8:660-667.
- 117. Gökalp Hz, Erongun U.** *Nöroşirurji Ders kitabı*. Ankara: Mars Matbaası, **1988**.

- 118. Tut M, Birger A, Annika L, Hans VH.** Increased interleukin-6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, **1993**; 78:562-567.
- 119. Kikuchi T, Okuda Y, Kaito N, Abe T.** Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *Neurol-Res*, **1995**;17(2):106-108.
- 120. Peferson JW, Kwun BB, Teramura A.** Immunological reaction against the aging human subarachnoid erythrocyte. A model for the onset of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, **1989**; 71:718-726.
- 121. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobaya-shi M, Mitsui Y.** A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* **1988**;332:411-5.
- 122. Yanagisawa M, Masaki T.** Molecular biology and biochemistry of endothelins. *Trends Pharmacol Sci* **1989**;10:374-8.
- 123. Gandhi CR, Berkowitz DE, Watkins W D.** Endothelins. *Anesthesiology* **1994**;80:892-905.
- 124. Battistini B, Chailier P, D'Orleans -Juste P, Briere N, Sirois P.** Growth regulatory properties of endothelins. *Peptides* **1993**;14:385-99.
- 125. Simonson MS, Dunn MJ.** Cellular signaling by peptides of the endothelin gene family. *FASEB J* **1990**;4:2989-3000.
- 126. Block KD, Friedrich SP, Lee ME, Eddy RL, Shows TB.** Structural organization and chromosomal assignment of the gene encoding endothelin. *J Biol Chem* **1989**;264:10851-857.
- 127. Okhubo S, Ogi K, Hosoya M, Matsumoto H, Suzuki N.** Specific expression of human endothelin-2 gene in a renal adenocarcinoma cell line. *FEBS Letters* **1990**;274:136-40.
- 128. Shiba R, Sakurai T, Yamada G, Morimoto H, Saito A.** Cloning and expression of rat preproendothelin-3 cDNA. *Biochem Biophys Res Commun* **1992**;186:588-94.
- 129. Sakurai T, Goto K.** Endothelins; vascular actions and clinical implications. *Drugs* **1993**;46(5):795-804.
- 130. Kuchan MJ, Frangos JA.** Shear stress regulates endothelin 1 release via protein kinase C and cGMP in cultured endothelial cells. *Am J Physiol* **1993**;264:150-6.
- 131. Malek A, Izumo S.** Physiological fluid shear stress causes downregulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium. *Am J Physiol* **1992**;263:389-96.
- 132. Lüscher TF.** The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* **1993**;23:670-85.
- 133. Battistini B, D'Orleans JP, Sirois P.** Endothelins: Circulating plasma levels and presence in other biologic fluids. *Lab Invest* **1993**;68(6):600-28.
- 134. Rubin SA, Levir ER.** The endocrinology of vasoactive peptides: Synthesis to function. *J Clin Endocrinol Metab* **1994**;78(1):6-10.
- 135. Shiba R, Yanagisawa M, Miyauchi T, Ishii Y, Kimura S.** Elimination of intravenously injected endothelin-1 from the circulating of the rat. *J Cardiovas Pharmacol* **1989**;13(Supl 5): 98-101.

- 136. Anggard E, Galton S, Rae G, Thomas R, McLoughlin L.** The fate of radiolabeled endothelin-1 and endothelin-3 in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol* **1989**;13(Suppl 5): 46-9.
- 137. Pernow J, Hemsén A, Lundberg JM.** Tissue specific distribution, clearance and vascular effects of endothelin in the pig. *Biochem Biophys Res Commun* **1989**;161:647-53.
- 138. Lüscher TF.** Do we need endothelin antagonists? *Cardio-vasc Res* **1993**; 27:2089-93.
- 139. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalna B, Löffler BM, Burri K.** Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active non-peptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* **1994**;270:228-35.
- 140. Miller RC, Pelton JT, Huggins JP.** Endothelins-from receptors to medicine. *TIPS* **1993**;14:54-60.
- 141. Yeh YC, Burns ER, Yeh J, Yeh HW .** Synergic effects of ET-1 and TGF alpha or EGF on DNA replication and G1 to G0 phase transition. *Biosci Rep* **1991**;11:171-80.
- 142. Hahn W A, Resink TJ, Kern F, Bühler FR.** Peptide vasoconstrictors, vessel structure and vascular smooth muscle cell proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* **1993**;22(Suppl 5): 37-43.
- 143. Mehta JL.** Endothelium, coronary vasodilation and organic nitrates. *Am Heart J* **1995**;129(2):382-91.
- 144. Stewart DJ, Kubac G, Costello KB, Cernacek P.** Increased plasma endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **1991**;18:38-43.
- 145. Ray SG, McMurray JJ, Morton JJ, Dargie HJ.** Circulating endothelin in acute ischaemic syndromes. *Br Heart J* **1992**;67:393-6.
- 146. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, Sugishita Y, Suzuki N.** Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* **1989**;2:53-4
- 147. Omland T, Lie RT, Aakvaag A, Aarsland T, Dickstein K.** Plasma endothelin determination as a prognostic indicator of 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Circulation* **1994**;89:1573-9.
- 148. Kramer BK, Ackermann M, Kohler SM, Riegger GAJ.** Role of endothelin in hypertension. *Clin Invest* **1994**;72:88-93.
- 149. Sorensen SS, Madsen JK, Pedersen EB.** Systemic and renal effect of intravenous infusion of ET-1 in healthy human volunteers. *Am J Physiol* **1994**;266:411-8.
- 150. Zellers TM, McCormick J, Wu Y.** Interaction among ET-1, endothelium derived nitric oxide and prostacyclin in pulmonary arteries and veins. *Am J Physiol* **1994**;267:139- 47.
- 151. Hocker B, Rohmeiss P, Diekmann F, Zart R, Vogt V, Schiller S.** Distribution of endothelin receptor subtypes in the rat kidney; renal and haemodynamic effect of the mixed (A/B) endothelin receptor antagonist bosentan. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **1995**;33:463-72.
- 152. Lüscher TF, Wenzel RR.** Endothelin in renal disease: Role of endothelin antagonists. *Nephrol Dial Transplant* **1995**;10:162-6.
- 153. Takahashi K, Totsume H, Mouri C.** Endothelin in chronic renal failure. *Nephron* **1994**;66:373-9.

- 154. Kohan DE.** Endothelins in the kidney: Physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* **1993**;22(4):493-510.
- 155. Takahashi K, Ghatei MA, Lam HC, O'Halloran DJ, Blomm SR.** Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* **1990**;33:306-10.
- 156. Matsumoto H, Suzuki N, Onda H, Fujino M.** Abundance of endothelin-3 in rat intestine, pituitary gland and brain. *Bio-chem Biophys Res Commun* **1989**;164:74-80.
- 157. Giaid Gibson SJ, Ibrahim NBN, Legon S, Bloom SR.** Endothelin-1, an endothelium derived peptide, is expressed in neurons of the human spinal cord and dorsal root ganglia.
- 158. Ando K, Hirata Y, Togashi K, Kawamaki M, Maruna F.** Endothelin-1 and Endothelin-3-like immunoreactivity in human cerebrospinal fluid. *J Cardiovascular Pharmacology* **1991**;17:434-6
- 159. Yamaji T, Johshita H, Ishibashi M, Takaku F, Ohno H, Suzuki N, Matsumoto H, Fujino M.** Endothelin family in human plasma and cerebrospinal fluid. *J Clin Endocrinol Metab* **1990**;71:1611-5.
- 160. Suzuki R, Masaoka E, Hirata H, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K.** The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **1992**;77:96-100.
- 161. Masaoka H, Suzuki R, Hirata Y.** Raised plasma endothelin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Lancet* **1989**;82:1402
- 162. Mascia L, Fedorko L, Stewart DJ.** Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **2001**;32:1185-93
- 163. Clozel J, Fisher CM, Kistler JP, Davis JM.** Relation of cerebral vasospasm to arachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* **1980**;6:1-9
- 164. Shigeno T, Mima T, Yanagisawa M, Saito A, Fujimori A, Shiba R, Goto K, Kimura S, Yamashita K, Yamasaki Y, et al.** Possible role of endothelin in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *J Cardiovasc Pharmacol* **1991**;17:480-3
- 165. Roux S, Loffler BM, Gray GA, Sprecher U, Clozel M, Clozel JP.** The role of endothelin in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* **1995**;37:78-86
- 166. Fujimori A, Yanagisawa M, Saito A, Goto K, Masaki T, Mima T, Takakura K, Shigeno T.** Endothelin in plasma and cerebrospinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Lancet* **1989**;336:633
- 167. Kraus G, Bucholz R, Yoon K, Knupfer M, Smith K.** Cerebrospinal fluid endothelin-1 and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients: a clinical study and literature review. *Surg Neurol* **1991**;35:209

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Emre BİLGİN

Doğum Tarihi ve Yeri : 15-06-1977 – ADANA

Medeni Durumu : Evli

**Adres : Güzelyalı mah.Mehmet Bayram Apt.Kat-8 Daire No-15 Seyhan /
ADANA**

Telefon : 0505-498-37-88

Fax :

E-Mail : e.bilgin@cu.edu.tr

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi :

Görev Yerleri : Batman ili Sason İlçesi Merkez Sağlık Ocağı(2003-2004)

Dernek Üyelikleri : Türk Nöroşirurji Derneği

Alınan Burslar :

Yabancı Dil(ler) : İngilizce

Diğer Hususlar :