



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANEVRİZMATİK SUBARAKNOİD KANAMA
HASTALARINDA TİYOL/DİSÜLFİT, TOTAL
OKSİDAN SEVİYESİ, TOTAL ANTİOKSİDAN
SEVİYESİ VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN BEYİN
OMURİLİK SIVISINDA VE KANDA
KARŞILAŞTIRILMASI; PROSPEKTİF, KONTROLLÜ
ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Nebi TAŞ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK**

**YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Berna Kaya UĞUR**

Mart 2023

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ANEVRİZMATİK SUBARAKNOİD KANAMA
HASTALARINDA TİYOL/DİSÜLFİT, TOTAL
OKSİDAN SEVİYESİ, TOTAL ANTİOKSİDAN
SEVİYESİ VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN BEYİN
OMURİLİK SIVISINDA VE KANDA
KARŞILAŞTIRILMASI; PROSPEKTİF, KONTROLLÜ
ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nebi TAŞ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK

YARDIMCI TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Berna Kaya UĞUR

Mart 2023

Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi TF.UT.22.49 No'lu Projesi ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

**T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**ANEVRİZMATİK SUBARAKNOİD KANAMA HASTALARINDA TİYOL/DİSÜLFİT, TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ,
TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYESİ VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN BEYİN OMURİLİK SIVISINDA VE
KANDA KARŞILAŞTIRILMASI; PROSPEKTİF, KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

DR Nebi TAŞ

17.03.2023

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr. Şevki Hakan EREN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Doç. Dr. Necati ÜÇLER
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç. Dr. Abidin Murat GEYİK
2. Prof. Dr. Kasım Zafer YÜKSEL
3. Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR
4. Doç. Dr. Necati ÜÇLER

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, büyük emek ve özveri göstererek bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, vakalara ve hastalara yaklaşımıyla kendisini her zaman örnek aldığım, birlikte çalışmaktan her zaman gurur duyduğum tez danışmanım Doç. Dr. Murat GEYİK hocama, asistanlık eğitimim tamamlanmadan üniversitemiz bünyesinden ayrılmış olan ve nöroşirurji eğitimim sırasında üzerimde büyük emeği olan, mesleki yaşantım boyunca her zaman örnek alacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. İbrahim ERKUTLU hocama, bilgi ve becerileri ile eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocam Doç. Dr. Necati ÜÇLER'e saygı ve sevgilerimi sunuyorum.

Rotasyon eğitimlerim sırasında değerli bilgilerinden faydalandığım, tez çalışmam sırasındaki desteğini esirgmeden her aşamada yol gösteren, birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Doç. Dr. Berna KAYA UĞUR hocama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmam sırasında katkılarını ve desteklerini esirgemeyen Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalından Prof.Dr. Abdullah Tuncay DEMİRYÜREK ve Dr.Öğr. Üyesi Ahmet SARACALOĞLU'na teşekkürlerimi saygıyla sunarım.

Bu süreçte sıkıntılı, güzel günleri paylaştığım ve birlikte çalışmaktan keyif duyduğum tüm asistan hekim arkadaşlarıma, serviste ve ameliyathanede beraber çalıştığımız tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma saygı ve sevgilerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde büyük emeği olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli annem, babam ve kardeşlerime, hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü desteği veren, emeklerinin karşılığını asla ödeyemeyeceğim sevgili ve kıymetli eşim Elif Nalan'a, varlığı benim için büyük mutluluk ve motivasyon kaynağı olan kızlarım Ayza ve Ecem'e sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Nebi TAŞ
Gaziantep – 2023

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Anevrizmatik Subaraknoid Kanama (aSAK)	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Subaraknoid Kanama(SAK) ve Oluş Mekanizması	4
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Epidemiyoloji	6
2.1.5. Patogenez	7
2.1.6. Klinik Özellikler	8
2.1.6.1.Subaraknoid kanamada ana semptomlar	9
2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz	10
2.1.8 İnceleme Yöntemleri	11
2.1.9. Klinik Derecelendirme	14
2.1.10. Komplikasyonlar	15
2.1.10.1. Vazospazm	16
2.1.11. Subaraknoid Kanamada Tedavi	20
2.2. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri	20
2.2.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri	23
2.2.1.1.Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	24
2.2.2. Antioksidan Sistem ve Denge	25
2.2.2.1.Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS)	26

2.2.2.2.Tiyol/Disülfit Dengesi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Biyokimyasal Analizler	31
3.2. İstatistiksel analiz	32
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	50
7. KAYNAKLAR	51



III. ÖZET

ANEVRİZMATİK SUBARAKNOİD KANAMA HASTALARINDA TİYOL/DİSÜLFİT, TOTAL OKSİDAN SEVİYESİ, TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYESİ VE NİTRİK OKSİT DÜZEYLERİNİN BEYİN OMURİLİK SIVISINDA VE KANDA KARŞILAŞTIRILMASI; PROSPEKTİF, KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Dr. Nebi TAŞ

Uzmanlık Tezi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Abidin Murat GEYİK

Mart 2023, 60 Sayfa

Bu çalışmada anevrizmatik subaraknoid kanama hastalarında tiyol/disülfid, total oksidan seviyesi(TOS), total antioksidan seviyesi(TAS) ve nitrik oksit (NO) düzeyleri beyin omurilik sıvısında ve kanda eş zamanlı olarak ölçülmüş ve normal bireylerle karşılaştırılmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde yatmakta olan, yapılan tetkiklerde anevrizmatik subaraknoid kanama geçirmiş olup ilk 48 saat içerisinde opere edilen 38 hasta çalışma grubuna dahil edilmiştir. Bu hastalardan operasyon sırasında alınan beyin omurilik sıvısı(BOS) ve kan numuneleri çalışma grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubunu ise Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde diğer yönlerden ek hastalığı olmayan, spinal anestezi olarak opere olan hastalar oluşturmuş (n=40) ve spinal anestezi işlemi sırasında alınan kan ve BOS numuneleri çalışmamızda kullanılmıştır. Çalışmada her iki grup hastanın TAS, TOS, oksidatif stres indeksi (OSİ), doğal tiyol, total tiyol ve disülfid düzeyleri, doğal tiyol/total tiyol oranı, dinamik disülfid/total tiyol oranı, dinamik disülfid/doğal tiyol oranları ile NO düzeyleri kan ve BOS numunelerinde ölçülerek karşılaştırılmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma grubunda serumunda TAS'ın azaldığı (P=0.0143), TOS'un (P=0.6264) ve OSİ'nin anlamlı olarak değişmediği (P=0.8388) saptanmıştır. Çalışma grubunda doğal tiyol(P<0.0001) ve total tiyol(P=0.0014) düzeyleri düşerken, disülfid düzeyleri(P<0.0001) belirgin olarak artmıştır. Hasta serumunda doğal tiyol/total tiyol oranı azalırken(P<0.0001), dinamik disülfid/total tiyol oranı(P<0.0001) ve dinamik disülfid/doğal tiyol oranı(P<0.0001) belirgin olarak yükselmiştir. Hasta serum NO düzeyleri de anlamlı olarak artmıştır(P<0.0001). BOS'da ise ölçülen parametrelerin tamamında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır(P>0.05). Çalışmamız bu parametrelerin eş zamanlı olarak kan ve BOS numunelerinde çalışılmış olması açısından özgündür. Sonuçta, hastaların serumunda oksidatif stresin ve NO düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Subaraknoid kanama nedeni ile ortaya çıkan erken doku hasarın mekanizmasının anlaşılması ve buna bağlı gelişen diğer komplikasyonları önlemede oksidatif stres belirteçlerinin rolü hakkında literatüre katkıda bulunacağımızı umuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Anevrizma, subaraknoid kanama, tiyol, disülfid, total oksidan seviye, total antioksidan seviye, nitrik oksit, beyin omurilik sıvısı

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF THIOL/DISULFIDE, TOTAL OXIDANT STATUS, TOTAL ANTIOXIDANT STATUS AND NITRIC OXIDE LEVELS IN CEREBROSPINAL FLUID AND BLOOD IN PATIENTS WITH ANEURYSMATIC SUBARACHNOID HEMORRHAGE; PROSPECTIVE, CONTROLLED WORK

Dr. Nebi TAŞ

Master Thesis, Department of Neurosurgery

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Abidin Murat GEYİK

March 2023, 60 Pages

Thiol/disulfite, total oxidant status(TOS), total antioxidant status(TAS) and nitric oxide(NO) were measured in cerebrospinal fluid and blood in these aneurysmatic subarachnoid hemorrhage patients and compared with normal subjects. The study group included 38 patients who were hospitalized in Gaziantep University Faculty of Medicine, Neurosurgery Clinic, had aneurysmatic subarachnoid hemorrhage during the examinations and were operated for the first 48 hours. Cerebrospinal fluid(CSF) and blood samples taken during the operation of this unit formed the working group. The control group consisted of patients who were operated on under spinal anesthesia in the operating room of Gaziantep University Faculty of Medicine, who did not have an additional hospital in other respects (n=40), blood and CSF samples taken during the spinal anesthesia procedure were used in our study. In the study, both groups included TAS, TOS, oxidative stress index (OSI), levels of natural thiol, total thiol and disulfide, natural thiol/total thiol ratio, dynamic disulfide/total thiol ratio, dynamic disulfide/natural thiol ratios measured and compared in blood and CSF samples. When compared to the control group, TAS decreased (P=0.0143), TOS (P=0.6264) and OSI did not change significantly (P=0.8388) in the serum of the study group. While natural thiol (P<0.0001) and total thiol (P=0.0014) levels decreased in the study group, disulfide levels (P<0.0001) increased significantly. While the natural thiol/total thiol ratio decreased (P<0.0001) in patient serum, the dynamic disulfide/total thiol ratio (P<0.0001) and dynamic disulfide/natural thiol ratio (P<0.0001) increased significantly. Patient serum NO levels were also significantly increased (P<0.0001). There was no significant change in CSF in all measured parameters (P>0.05). Our study is unique in that these parameters were studied simultaneously in blood and CSF samples. As a result, it was determined that oxidative stress and NO levels increased in the serum of the patients. We hope that it will contribute to the literature on the understanding of the mechanism of early tissue damage due to subarachnoid hemorrhage and the role of oxidative stress markers in preventing other related complications.

Keywords: Aneurysm, subarachnoid hemorrhage, thiol, disulfide, total oxidant level, total antioxidant level, nitric oxide, cerebrospinal fluid

V. KISALTMALAR

ACA	: Anterior Cerebral Artery (Ön Serebral Arter)
AcoA	: Anterior Communicating Artery (Ön Komünikan Arter)
aSAK	: Anevrizmal subaraknoid kanama
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BTA	: Bilgisayarlı Tomografik Anjiyografi
CF	: Kognitif Fonksiyon
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
EVD	: Eksternal Ventriküler Drenaj
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GV	: Gri Madde Miktarı
ICA	: Internal Carotis Artery
INR	: International Normalized Ratio
MCA	: Media Cerebri Artery
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
OSI	: Oksidatif stres indeksi
PCA	: Posterior Cerebral Artery (Arka Serebral Arter)
PcoA	: Posterior Communicating Artery (Arka Komünikan Arter)
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SPB	: Serebral Perfüzyon Basıncı
TDH	: Tiyol-disülfid dengesi
VPS	: Ventriküloperitoneal Şant
ICP	: İntrakraniyal Basıncı
WFNS	: World Federation of Neurosurgical Societies
WV	: Beyaz Madde Miktarı
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. SAK'ın diğer nedenleri.	5
Tablo 2. Anevrizmaların Sınıflandırılması	7
Tablo 3. WFNS Evrelemesi	14
Tablo 4. Fisher Subaraknoid Kanama Sınıflaması	14
Tablo 5. Yaşargil Evrelemesi	14
Tablo 6. Botterel Derecelendirmesi	15
Tablo 7. Hunt-Hess Derecelendirmesi	15
Tablo 8. Vazospazmda vasküler patolojiler	18
Tablo 9. Oksijen türevi bileşikler	21
Tablo 10. Antioksidanların sınıflandırılması	25
Tablo 11. Anevrizmatik subaraknoid kanamalı hastaların ve kontrol grubunun demografik parametreleri	34
Tablo 12. Anevrizmatik subaraknoid kanamalı hastaların ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri	35
Tablo 13. Anevrizmatik subaraknoid kanamalı hastaların ve kontrol grubunun klinik parametreleri	36
Tablo 14. Çalışılan parametreler ve ortalama değerleri	43

VII. ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. İntrakranial arter duvar yapısı	8
Şekil 2. SAK Şüphesi olan hastaya tanısal yaklaşım	11
Şekil 3. Subaraknoid kanama CT görüntüsü	12
Şekil 4. Sol PICA anevrizması digital substraksiyon anjiyografisi (DSA) görüntüsü	13
Şekil 5. Vazospazm-Zaman Çizelgesi	16
Şekil 6. Bazı oksidatif reaksiyonlar	22
Şekil 7. L-Arjinin'den NO sentez yolu	23
Şekil 8. Serum ve BOS örneklerinde TAS sonuçları ve grafiksel analizi	37
Şekil 9. Serum ve BOS örneklerinde TOS sonuçları ve grafiksel analizi	37
Şekil 10. Serum ve BOS örneklerinde OSİ sonuçları ve grafiksel analizi	38
Şekil 11. Serum ve BOS örneklerinde doğal tiyol sonuçları ve grafiksel analizi	39
Şekil 12. Serum ve BOS örneklerinde total tiyol sonuçları ve grafiksel analizi	39
Şekil 13. Serum ve BOS örneklerinde disülfid sonuçları ve grafiksel analizi	40
Şekil 14. Serum ve BOS örneklerinde doğal tiyol/total tiyol oranı sonuçları ve grafiksel analizi	41
Şekil 15. Serum ve BOS örneklerinde disülfid/total tiyol oranı sonuçları ve grafiksel analizi	41
Şekil 16. Serum ve BOS örneklerinde disülfid/doğal tiyol oranı sonuçları ve grafiksel analizi	42
Şekil 17. Serum ve BOS örneklerinde nitrik oksit sonuçları ve grafiksel analizi	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Anevrizma nedenli subaraknoid kanama(aSAK) %50'nin üzerinde mortalite ile seyreden akut medikal acil bir durumdur(1). Vefat etmeyen hastalar uzun dönem psikolojik desteğe ve fizik tedaviye ihtiyaç duyabilirler. Hastalığın prognozunu tahmin etmek, hastaların yaşam kalitesini yükseltmemiz açısından bir şans verebilir. Bu yüzden de uygun tedavinin sağlanabilmesi gerekmektedir. Literatürde pek çok çalışma, aSAK sonrası klinik sonucu etkileyen faktörleri araştırmıştır. Ancak aSAK hastalarının prognozunu tam anlamıyla gösterebilecek objektif klinik bulgu ya da laboratuvar bulgusu mevcut değildir.

İntrakranial damarlar subaraknoid mesafede bulunurlar ve beyin dokusuna küçük perforan dallar vererek kanlanmayı sağlarlar. Bu damarlardan ya da beraberindeki anevrizmadan kanama, başlıca bu mesafede olur. Quinck'in kullanmaya başladığı lomber ponksiyon yöntemi ile tanısı kolaylaşmıştır. Egas Moniz'in 1927 yılında serebral anjiyografiyi buluşuyla vasküler anatomi daha iyi tanımlanmış ve subaraknoid kanama (SAK) hastalarında etyoloji daha iyi anlaşılmıştır (2).

SAK yaklaşık olarak yılda 100.000'de 10-15 kişide görülür. Serebral anevrizmalar, spontan(travmatik olmayan) subaraknoid kanamaların %70-75'lik oranla en sık sebebidir. Diğer nedenleri ise başlıca A-V malformasyonlar, kanama diyatezleri, antikoagülan kullanımı, tümörler ve vaskülitler oluşturur. Anevrizmatik SAK hastalarında K/E oranı 3/2 dir. 40-60 yaş aralığında daha sık olmakla birlikte her yaş grubunda görülebilir. Anevrizmal sak hastalarının % 15'i hastaneye ulaşmadan ex olur. % 15'i ilk 24 saatte hastanede, % 15'i ilk iki hafta içerisinde, %15'i ilk iki ay içerisinde ex olur(3,4).

Erken dönem mortalitede en fazla hipoksiye bağlı gelişen hücre hasarı, vazospazm ve hidrosefalinin etkili olduğu düşünülmektedir. Bu süreçte, hemoglobinin ekstrasvazasyonu, endotelial zedelenmeye bağlı olarak nitrik oksit (NO) azalması, endotelin-1 düzeyinde artış, oksidatif stresin düz kas hücreleri üzerine doğrudan etkisi, serbest radikal üretimi, hücre zarlarında lipid peroksidasyonu, potasyum ve kalsiyum kanallarının modifikasyonu etkili olabilmekte, ayrıca endoplazmik retikulum (ER) stresinin de olduğu birçok hücre içi mekanizma da rol oynamaktadır. Ancak, bu hasar mekanizmalarında rol oynayan en önemli faktörün o bölgede oluşan serbest oksijen

radikalleri (SOR) aracılığı ile oluşan oksidatif stres ve bunun indüklediği inflamasyon olduğu düşünülmektedir(5).

Bu çalışmada, aSAK hastalarında tiyol/disülfit, total oksidan seviyesi(TOS), total antioksidan seviyesi(TAS) ve NO düzeyleri beyin omurilik sıvısında ve kanda eş zamanlı olarak ölçülmüş ve normal bireylerle karşılaştırılmıştır. Bunun sonucunda subaraknoid kanaması olan hastalardaki oksidan-antioksidan düzeylerinde normal insanlara göre nasıl değişiklikler olduğu saptandığı ve BOS/kan oranlarında nasıl farklılıklar olduğu belirlenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anevrizmatik Subaraknoid Kanama (aSAK)

2.1.1. Tarihçe

Subaraknoid kanamaya dair ilk kayıtlar Hipokrat yazıtlarında geçmektedir. Fakat asıl çalışmalar 18. yüzyılda başlamıştır. Morgagni 1761 yılında bir otopsi vakasında intrakranial bir anevrizmayı ilk olarak tanımlamıştır. Bu konuda ilk yayın 1778 yılında Biuni tarafından yazılmış ve bu yazıda SAK tanımlanmıştır. İntrakranial arteriovenöz malformasyonlar 1854 yılında Luschka tarafından tanımlanmış ve 1863 yılında Virchow bunların konjenital orijinli lezyonlar olduğunu bildirmiştir(130). Bortholew ve Osler subaraknoid 1872-1877 yıllarında, kanama ile anevrizma arasında ilişki olabileceği üzerinde durmuştur. Quincke ise 1891 yılında lomber ponksiyonu tanı yöntemi olarak kullanmıştır.

Egas Moniz, 1927 yılında serebral anjiyografiyi kullanmış ve SAK etyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinilmiştir(130). İntrakranial anevrizma tedavisine yönelik ilk müdahale ise 1931 yılında Dott tarafından yapılmıştır(Wrapping). Spontan kanamaların, idiyomatik ve semptomatik olmak üzere ikiye ayrılması 1931 yılında Seckel tarafından yapılmıştır. Ehrenberg 1936 yılında subaraknoid kanamalı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış spontan olanları da primer ve sekonder olarak ele almıştır. Dandy Walker ise 1938 yılında anevrizma domunu ilk klipsleyen kişi olarak kayıtlara geçmiştir. Donaghy, 1967 de binoküler mikroskopu mikrovasküler cerrahide kullanmıştır. Arutinox serbest sinir uçlarının vasospazmla olan ilişkisinden 1974 yılında bahsetmiştir.

Gazi Yaşargil hocanın ve Drake'nin anevrizma cerrahisinde büyük katkıları olmuştur. Yaşargil anterior sirkülasyonda, Drake ise posterior sirkülasyonda büyük katkı sağlamıştır(6).

2.1.2. Subaraknoid Kanama(SAK) ve Oluş Mekanizması

Spontan(travmatik olmayan) SAK mortalite ve morbiditesi yüksek bir hastalık durumudur. Spontan SAK bir arter veya venin yırtılarak kanın subaraknoid mesafede dağılması ile oluşur ve primer kanama olarak tanımlanır. Spontan olmayan, ek problemlere bağlı olarak subaraknoid aralığa olan kanamalar sekonder kanama olarak ifade edilir. Subaraknoid kanamanın; hemotolojik hastalıklar, travma, tümörler,

vasküler malformasyonlar gibi birçok nedeni olabilmektedir. Subaraknoid kanamanın en sık nedeni travmalar iken spontan subaraknoid kanamaların en sık nedeni ise %75-80 sıklıkla anevrizmalardır (7).

2.1.3. Etyoloji

Subaraknoid kanama genel manada travmatik ve travmatik olmayan(spontan) subaraknoid kanama olmak üzere ikiye ayrılır. Subaraknoid kanama olgularının en sık görülen nedeni travma olup büyük çoğunluğunu oluşturur. Spontan subaraknoid kanamalarda ise en sık neden %75-80 ile intrakranial anevrizmalar olup bunlar içinde de en sık sakküler anevrizmalardır(9,10). Ayrıca vasküler malformasyonlar, hipertansiyon, aterosklerozis, kan diskraziler, enfeksiyöz hastalıklar, endojen ve kortikal venöz trombozis ve gebelik gibi bir dizi neden subaraknoid kanamaya yol açarlar(11-14). Subaraknoid kanamanın daha az sıklıkla görülen nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Subaraknoid kanamalarda yaklaşık olarak %20 oranında ise herhangi bir neden bulunamamaktadır(11-13). Mikroanjioamatöz yapılar veya rüptür sırasında destrükte olmuş anevrizmalar bu %20'lik kısmın çoğunluğunu oluşturmaktadır.

Bilgisayarlı tomoğrafi(BT), BT anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), MR anjiyografi, digital subtraksiyon anjiyografisi(DSA) gibi yöntemlerin gelişmesi ve kullanım sıklığının artması ile son yıllarda subaraknoid kanamanın etyolojisine yönelik daha net çalışmalar yapılabilmektedir(8).

Tablo 1. SAK'ın diğer nedenleri(131-133).

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
Hemofili Trombositopeni Lösemi Valdenström mikroglobülinemisi Eritropoetik sistemik bozuklukları(Aplastik anemi, herediter sferositoz, Sickle cell anemi, polisitemi) Hipofibrinojenemi Hiperfibrinojenemi
V-İnfeksiyon Hastalıkları
Bruselloz Tifo İnflüenza Leptospiroz Subakut bakteriyel endokarditis Tokso plazmozis TBC HerpesZoster Sitomegalik inklüzyon hastalığı Antraks (şarbon)
VI. Endojen-Eksojen Toksinler (Kapiller duvarında permeabilite bozukluğu)
Sempatomimetikler MAO inhibitörleri Alkol Antikoagülan kullanımı Arsenik Kurşun Kinin Hiperbilürinemi Hipernatremi CO Karbon disülfid Benzen Morfin Nikotin Paraproteinemi (amiloidozlar) Pentametilentetrazol Üremi Otoimmün hastalıkları
VII- Allerjik reaksiyonlar
VIII- Beyin Tümörleri
Glioblastom Metastatik karsinom

Pitüiter tümörler Melanomlar Menenjiom Ependimom Koroid pleksus papilloması
IX- Moyamoya hastalığı X- Kortikal venöz Tromboz (Doğum sonrası en sık masif SAK nedeni) XI- Dural arteriyovenöz malformasyon (AVM)
b. Kranium Dışı (Medullaspinalis)
Medulla spinalis ve meninkslerin vasküler malformasyonları Medulla spinalis tümörleri (Ependimoma) Poliorteritis Nodosa Spinal arterin rüptürü Antikoagülan tedavi

2.1.4. Epidemiyoloji

Spontan subaraknoid kanama insidansı yaş, cins, coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. Epidemiyolojik olarak sıklığı 8/100.000/yıl ile 22-24/100.000/yıl arasındadır. Özellikle Kuzey Amerika'da bu oran 11/100.000/yıl da olarak tespit edilmektedir. Her yaşta görülebilmektedir (15-16).

Anevrizmatik kanamalar en sık spontan SAK nedenidir. Toplumun yaklaşık olarak % 2'sinde intrakranial anevrizmalar bulunmaktadır. Rüptüre olan anevrizmalar bu grubun %1'inden azından sorumludur(15-16). Anevrizmatik olmayan subaraknoid hemoraji grubunda prognoz daha iyidir. Bu hastalarda tekrarlayıcı subaraknoid hemoroji sıklığı azdır. Geç serebral iskemi daha az sıklıkta olur(16).

Subaraknoid kanamalar genellikle yetişkin hastalığıdır. Sıklıkla 40'lı yaşlarda görülür. Çocukluk çağında ilk 10 yaş grubunda arterio-venöz malformasyonlar spontan subaraknoid kanamanın en sık nedeni iken bu oran giderek düşer. 20-70 yaş grubunda spontan subaraknoid kanamaların en önemli nedeni anevrizmalardır. 40-50 yaş grubunda subaraknoid kanama sıklığı en yüksek seviyesine ulaşır. 70 yaş üzerinde en sık neden aterosklerozdur. Kadın/erkek oranı birbirine yakındır. Anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama olgularında erken tanı, morbidite ve mortalitede önemini korumaktadır. Kanama sonrası 1.ayda mortalite oranı %50 değerine ulaşmaktadır. Ex olan hastaların çoğu ilk bir hafta içerisinde kaybedilirken, %10'luk kısmı kanama anında, % 25'lik kısmı ise ilk 24 saatte kaybedilir(21). SAK 'a bağlı ani ölümler daha çok geniş hematomlar, parankim dokusunun destrüksiyonu, hidrosefali, kafa içi basınç artışı ve kardiyak problemler nedeni ile gelişir(22-23). Kanamanın şiddeti, serebral vazospazm, tekrar kanama ve cerrahi komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi

etkileyen en önemli faktörlerdir(17-18). 65 yaş üstü olgularda prognoz daha kötüdür. Ayrıca rüptüre olmuş anevrizmanın yeri ve boyutu da büyük büyük bir etkidir (19).

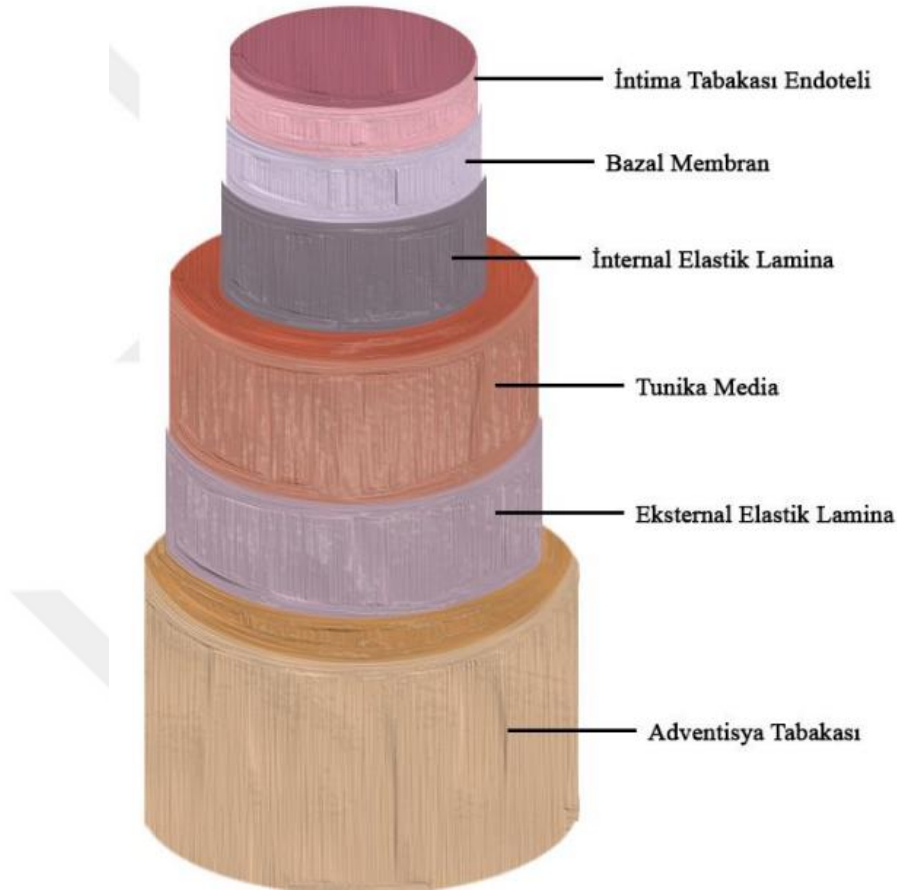
2.1.5. Patogenez

Spontan subaraknoid kanamaların en sık nedeni intrakranial anevrizmalardır. Bu yüzden patogeneizde daha çok intrakranial anevrizmalardan bahsedilecektir. Anevrizma, sözlük anlamı olarak damarların anormal genişlemesi demektir. Bu sakküler(dışarıya tomurcuklanma) veya fusiform(arterin segmentin balonlaşması) şekilde olabilir. Aşağıda anevrizmaların etyolojilerine ve büyüklüklerine göre sınıflaması yapılmıştır.

Tablo 2. Anevrizmaların Sınıflandırılması

Anevrizmaların Etiyolojik Sınıflaması
Sakküler (konjenital) anevrizmalar
Fusiform (arteriosklerotik) anevrizmalar
Enflamatuar (mikotik, sifilitik, bakteriyel) anevrizmalar
Neoplastik anevrizmalar
Dissekan anevrizmalar
Travmatik anevrizmalar
Mikroanevrizmalar
Anevrizmaların Büyüklüklerine göre Sınıflaması
3 mm den küçük (Baby) anevrizmalar
3-6 mm arası (küçük) anevrizmalar
7-10 mm arası (orta büyüklükte) anevrizmalar
11-25 mm arası (büyük) anevrizmalar
25 mm den büyük (dev) anevrizmalar

Beypinde bulunan arterler histolojik olarak vücudun diğer arterlerinden farklıdır. Beyin arterlerinde internal ve eksternal elastik tabaka çok zayıftır. Anevrizma oluşumunda arterin tunika media tabakasındaki zayıflığa ve arter içi basınca bağlı olarak zamanla damarın anormal genişlemesi rol oynar. Kronik dönemde internal elastik tabakada dejenerasyon olur. İntima tabakasinda herniasyon meydana gelir ve lezyon zamanla büyür. Bu da zamanla anevrizma duvarında kalın ve ince alanlar oluşmasına neden olur. Kan basıncındaki ani değişiklikler ve kronik basınç yüksekliği sebebi ile oluşan bu ince ve kalın alanlar, zamanla dayanamaz ve yırtılır. Sonuç olarak da SAK meydana gelir(24).



Şekil 1. İntrakranial arter duvar yapısı

Anevrizmalar genellikle büyük serebral arterlerin bifürkasyon bölgesinde olur. Aynı yumurta ikizlerinde aynı bölgelerde anevrizmalar saptanmıştır. Bu da anevrizma oluşumunda genetik faktörlerin de rol oynadığını göstermiştir(25). Ayrıca polikistik böbrek, arteriovenöz malformasyonlar, Moyamoya hastalığı, Ehler-Danlos Sendromu, aort koarktasyonu ve fibromusküler displazi gibi konjenital malformasyonlarda anevrizma sıklığının fazla olduğu görülmektedir(25).

2.1.6. Klinik Özellikler

Subaraknoid kanamada klinik seyir farklı şekillerde karşımıza çıkabilir. Dinlenme halinde rüptüre olabileceği gibi ağır kaldırma, stres, ıkınma, defekasyon veya koitus gibi kafa içi basıncı artıracak durumlarda esnasında da rüptüre olabilir. Prognoz kanamanın yeri, miktarı ve yaygınlığı ile ilgilidir. Kanamamış anevrizmaların %90'ı semptom vermez. Semptom verenler genellikle 1 cm çapından büyük olanlardır. Ayrıca çapı 2.5 cm den büyük olan giant anevrizmalarda intrakranial kitle semptom ve bulguları görülebilir.

Subaraknoid kanamada hastaların çoğunda kanama olana kadar herhangi bir semptom veya bulgu gözlenmez. Bazı anevrizmalar, yerine ve boyutuna göre semptom verebilir. Bunlarda bazıları 3. kranial sinir paralizisi, görme kaybı gibi semptomlardır. Subaraknoid kanamalar genellikle akut başlangıçlıdır. Genellikle ilk olarak ani başlangıçlı şiddetli baş ağrısı tanımlanır. Kafanın herhangi bir yerinde başlayıp daha sonra yayılabilir. Işık, ses, baş-boyun hareketleri ağrının şiddetini artırabilir. Bazı hastalarda baş ağrısı dışında kusma, bilinç bulanıklığı, ateş gibi kimyasal menenjit sonucu ortaya çıkabilen semptom ve şikâyetler ön planda olabilir.

Bulgular ve semptomlar genellikle subaraknoid alandaki kan miktarı ve oluş hızı doğru orantılıdır. Bu yüzden arteriyel veya venöz kanamalar hastalarda daha farklı semptom ve bulgular ortaya çıkmasına neden olabilir. Posthemorajik dönemde gelişen vazospazm da klinik seyrinde çok büyük önem arz etmektedir.

2.1.6.1.Subaraknoid kanamada ana semptomlar

Baş Ağrısı: Subaraknoid kanamada başlangıç tipiktir. Baş ağrısı ani başlar ve şiddetlidir. Daha önceki baş ağrılarından tipik olarak farklıdır ve şiddetlidir. Generalize veya fokal olabilir. Enseden sırta doğru uzanabilir. Ses veya ışıkla şideti artar. Kanamanın şiddetine göre ilerleyen saatlerde bilinç etkilenebilir. Masif kanamalarda hasta, dakikalar içerisinde kaybedilebilir.

Bilinç Bozukluğu: Hastanın bilinç durumu genel olarak kanamanın şiddeti ile ilişkilidir. Bilinç bozukluğu ani başlayabileceği gibi ilerleyen süreçte de gelişebilir. Aynı düzeyde kalabilir, bozulabilir veya düzelme olabilir. Hastaların yaklaşık %30-40'ı koma durumunda hastaneye ulaşır. Bilinç düzeyi iyi olan hastalar sonradan gelişen vazospazm, beyin ödemi, hidrosefali veya tekrar kanama gibi nedenlerle kötüleşebilir.

Meninks İritasyon Bulguları: Meningial iritasyon bulguları kanamanın başlangıcında veya birkaç saat içerisinde başlayabilir. Ense sertliği, Kerning veya Brudzenski bu bulgular arasındadır(26). Hastalarda hiperestezi, hiperakuzi, fotofobi gibi şikâyetler oluşabilir. Hastalar genelde meninkslerdeki gerilimi azaltmak için diz fleksiyonunda yatarlar(Tüfek tetiği).

Sistemik Bulgular: Erken dönemde menengial iritasyonun etkisi ile hastalar ateşlenebilir(26). Hipotalamik düzenleyici mekanizmalar bozulur ve bunun sonucu olarak aritmi, terleme, kusma gibi semptomlar görülebilir. İlerleyen süreçte de gastrointestinal kanama ve idrar retansiyonu olabilir. Bu hastalarda elektrolit dengesi

bozular ve hiperglisemi, hipernatremi, EKG değişiklikleri ve albüminüri bu kliniğe eşlik eder.

Nörolojik Bulgular: Kanamanın subaraknoid mesafede olduğu durumlarda klinik daha iyidir. Nörolojik bulgular daha çok ek durumlar nedeni ile olur;

- a) Kanın parankim dokusuna yayılması
- b) Arterial darlık veya tıkanıklıklar
- c) Vazospazm
- d) Serebral ödemdir.

Anevrizmanın yerine göre bazı nörolojik semptomlar ortaya çıkabilirler. Örneğin posterior komminikan arter anevrizmalarında 3. kranial sinir paralizleri görülebilirken, paraparezi, akinetik mutizm, kişilik değişiklikleri anterior komminikan arter veya anterior serebral arter anevrizmalarını akla getirmelidir. Hemiparezi veya konuşma bozukluğu gibi semptomlar, middle serebral arter anevrizması kanamalarında görülür(27).

Hastaların % 10-15'inde intrakranial basınç artışına bağlı olarak papil ödem görülebilir. Bu hastalarda çift görme, görme alanı bozuklukları, bulanık görme görülebilir. Ayrıca hemoraji sonrasında gelişebilecek olan hidrosefaliye bağlı olarak bilinç değişikliği, idrar-gaita inkontinansı, yürüme bozuklukları gibi semptom ve bulgular gelişebilir. Subaraknoid kanamalara ayrıca parankim içi hematoma, ventrikül içi hematoma veya subdural hematoma gibi ek patolojiler eşlik edebilir ve bunun sonucu olarak farklı klinik özellikler de görülebilir.

2.1.7. Klinik Seyir ve Prognoz

Subaraknoid aralığa kanın geçişiyile klinik tablo değişmeye başlar. Kanamanın şiddetli olması durumunda ağır ve ani değişen bir klinik tablo görülür ve mortalite riski artar. Genellikle kanama belirli bir süre devam eder ve durur. Bunun nedeni rüptür yerinde fibriler tıkaç oluşması veya vazospazm ile ilişkilidir. Daha sonra SAK seyrinde iyi ve kötü yönde olasılıklar gelişebilir.

1-Anevrizma duvarında fibriler tıkaçlar oluşur ve fibrozis gelişir. Tekrar kanama olmaz. Bu arada subaraknoid mesafedeki kan rezorbe olur. Hastanın kliniğinde iyileşme görülür.

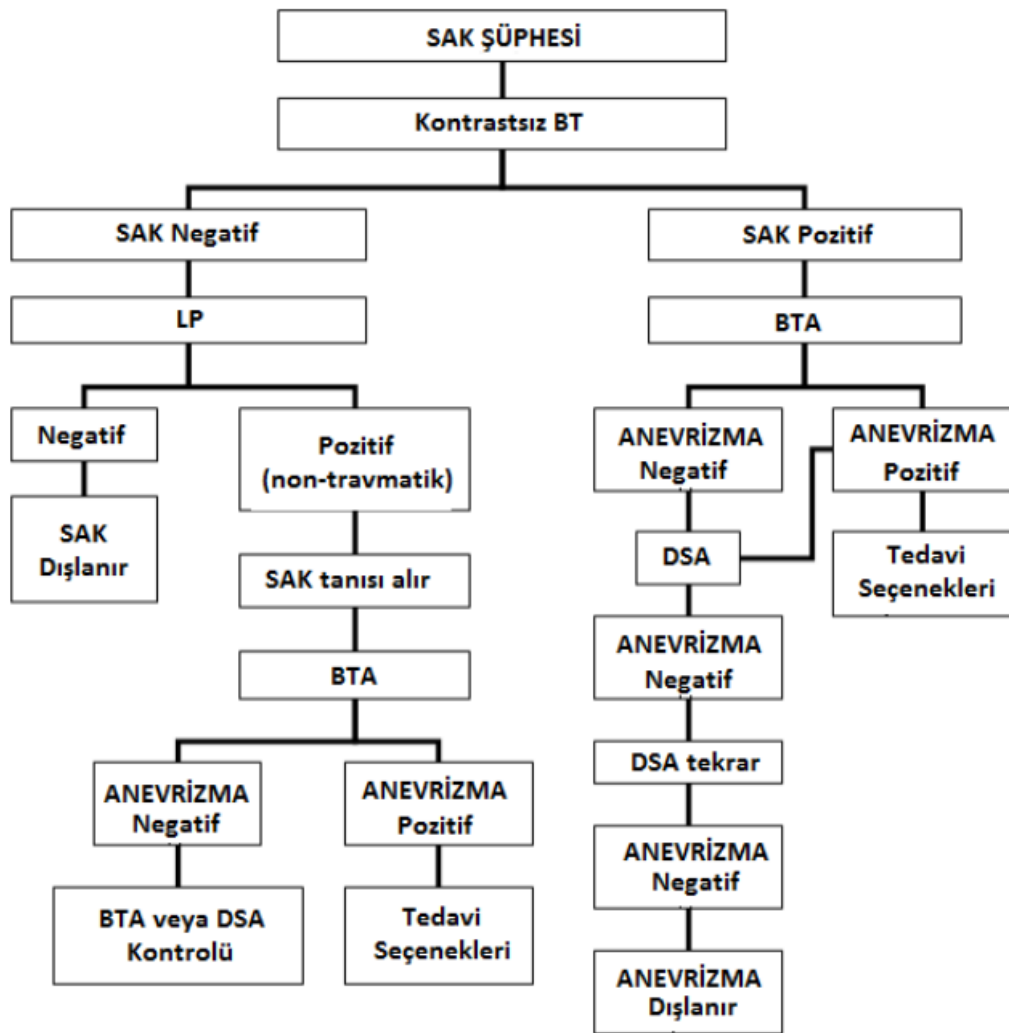
2-Rebleeding gelişir. Klinik kötüleşir ve mortalite artar.

3-Vazospazm gelişir veya belirginleşir. Serebral kan akımını bozular. Klinik kötüleşir.

4-Subrakanoid alandaki kan BOS emilimini bozar ve kafa içi basınç artarak ventrikülomegali gelişir. Hastanın kliniği bozulur.

Subaraknoid kanamada ilk 7 gün mortalite oranı %65, 7-14 gün arasında %12, 14-21 gün arasında ise %5 ve sonrasında %1-6 arasındadır. İlk 1 aydan sonra ilk 10 yıllık sürede tekrar kanama ihtimali %1.5-3.5 arasındadır. İdiopatik subaraknoid kanama olgularında ilk kanamadan sonra tekrar kanama nadirdir. Bu hastalarda prognoz iyidir (28-32).

2.1.8 İnceleme Yöntemleri



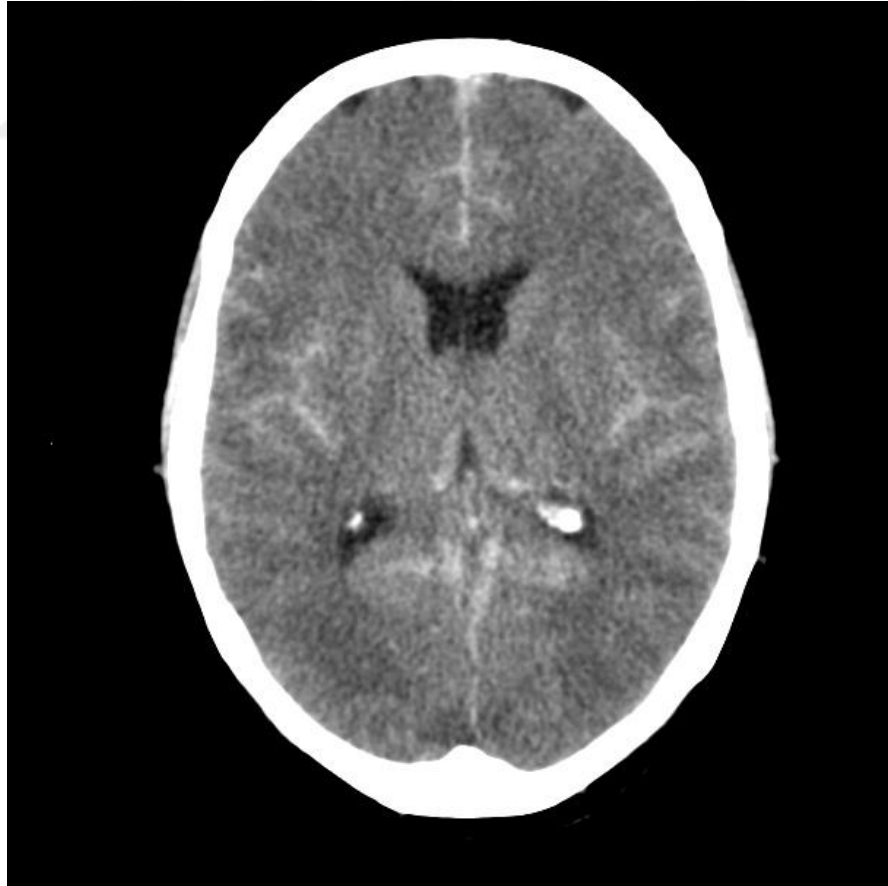
Şekil 2. SAK şüphesi olan hastaya tanısal yaklaşım

a-Lomber Ponksiyon: Subaraknoid kanama şüphesi olan hastalarda rutin beyin BT kullanıma girmeden önce beyin omurilik incelemesi ilk ve tek tanı yöntemi idi. BOS rengi akut süreçte kırmızı, subakut süreçte ise ksantokromik görünümde olduğu görülür.

Bu görünüm tanıyı doğrular. 12-14 günlerde makroskopik kan, 25-32. günlerde ise ksantokromik görünüm kaybolur.

Subaraknoid kanamada BOS mikrototal protein değeri de yükselir. Zamanla kafa içi basınç artarak BOS basıncı artabilir. Glikoz düzeyinde anlamlı değişiklik olmadığı görülür. Parankimal hematomu olan ve göz dibi muayenesinde papil ödemi olduğu görülen hastalarda 4-5 ml'den fazla BOS numunesi alınmamalıdır.

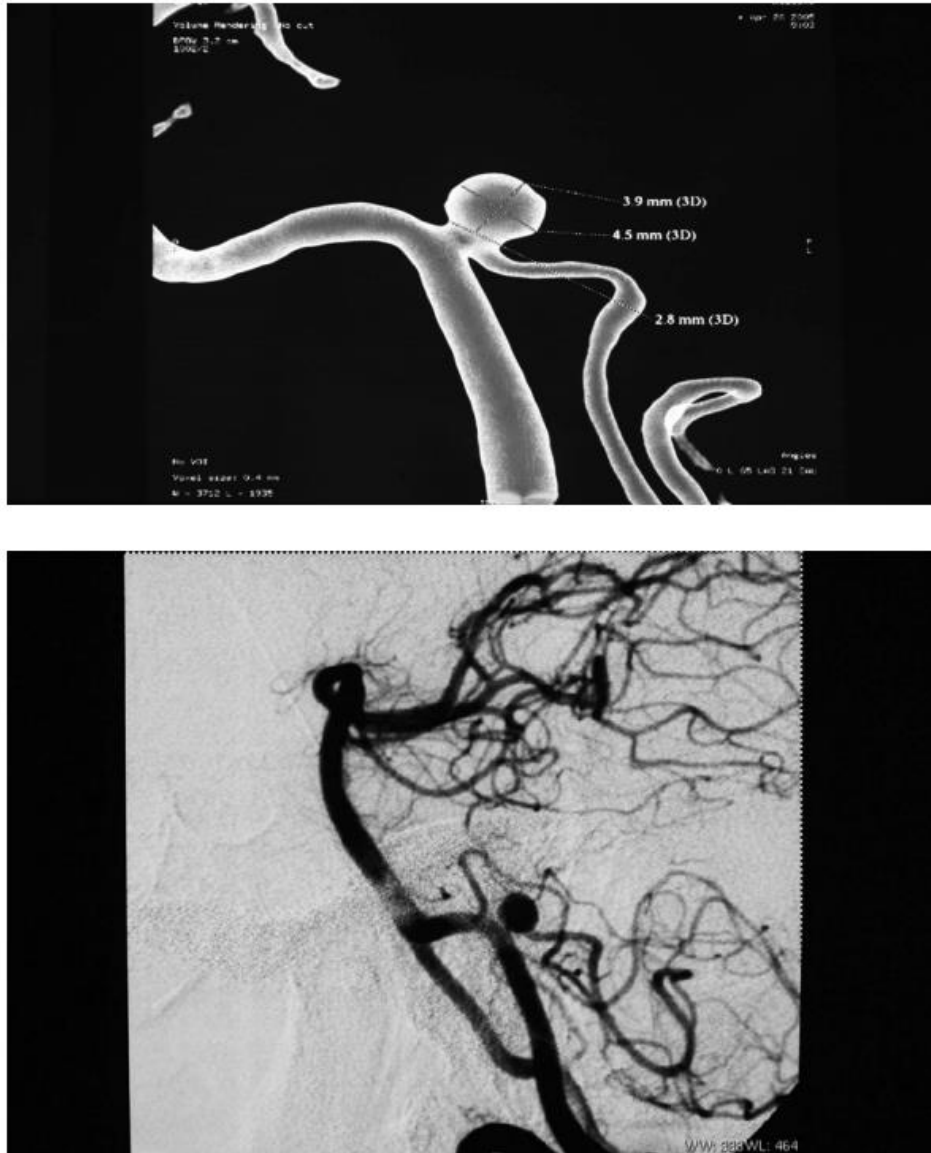
b-Beyin Bilgisayarlı Tomoğrafi(BBT): Subaraknoid kanamalı hastalarda non-invaziv, kesin ve en hızlı yöntem beyin bilgisayarlı tomoğrafisidir. Gelişen teknoloji ile birlikte son yıllarda önemi artmıştır(33-36). BBT'de gözlenen hiperdens görünüm subaraknoid kanamayı akla getirmelidir. Subaraknoid aralığa sızan kanın miktarına göre hiperdens görünüm belirginleşir. Kanamanın az olması durumunda veya geç dönemde incelemenin yapılmış olması durumunda BBT yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca takiplerinde de BBT önem arz etmektedir. Tekrar kanama, vazospazm veya hidrosefali gibi komplikasyonların takibinde özellikle önemlidir(37-38).



Şekil 3. Subaraknoid kanama CT görüntüsü

c-Serebral Anjiyografi: Subaraknoid kanamalı hastalarda etyolojiyi belirlemede anjiyografinin yeri büyüktür. Özellikle anevrizma, arteriyovenöz malformasyon (AVM), fistül tarzı vasküler patolojilerin belirlenmesinde kesin tanı yöntemidir. Ayrıca vazospazmın düzeyini, vasküler patolojilerin yerini, boyutunu, şeklini göstermede faydalıdır. Hastaların yaklaşık %10'unda anjiyografi sonucu negatif gelir ve etyoloji belirlenemez. Bunun nedeni teknik yetersizlik, vazospazm veya tromboz olabilmektedir. Bu hastalarda 2-3 hafta sonra işlem tekrarlanır.

SAK sonrasında intrakranial basınç artar ve buna bağlı olarak serebral perfüzyon basıncı ve serebral kan akımı azalır. Sonuç olarak global iskemi gelişebilir, ve buna bağlı olarak bilinç bozulur, genel durum kötüleşir(38-41).



Şekil 4. Sol PICA anevrizması digital substraksiyon anjiyografisi (DSA) görüntüsü

2.1.9. Klinik Derecelendirme

Hastaların klinik düzeyleri, sonraki süreçte tedavi planının ortaya konulmasında ve prognoz tahmininde önemlidir. Bu amaçla da değişik sınıflandırmalar yapılmıştır. Bunlar arasında en sık kullanılanlar WFNS(World Federation of Neurosurgical Societies)(42), Fisherevremesi(43), Yaşargil Evremesi(44), Botterel Sınıflaması(45) ve Hunt-Hess Sınıflamasıdır (46). WFNS evremesinde nörolojik muayene ve Glasgow Koma Skalası(GKS), Fisher Evremesinde BT'deki kanama miktarına göre, Yaşargil Evremesinde ise hastaların bilinç durumu ve muayene bulguları dikkate alınarak SAK evremesi yapılır.

Tablo 3. WFNS Evremesi.

	Glasgow Koma Skoru	Fokal Nörolojik Bulgu
Evre 1	15	yok
Evre 2	13-14	yok
Evre 3	13-14	var
Evre 4	7-12	var ya da yok
Evre 5	3-6	var ya da yok

Tablo 4. Fisher Subaraknoid Kanama Sınıflaması.

Grup 1	Saptanabilen subaraknoid kan yok.
Grup 2	1 mm kalınlıktan daha ince yaygın ya da düşey tabakalar.
Grup 3	Lokalize pıhtı ve/ya da > 1mm düşey tabaka
Grup 4	Yaygın SAK ya da SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler pıhtı

Tablo 5. Yaşargil Evremesi.

Evre 0a	Yırtılmamış anevrizma, nörolojik defisit yok.
Evre 0b	Yırtılmamış anevrizma ve birlikte nörolojik defisit var
Evre 1a	Subaraknoid kanaması var, ancak nörolojik belirti yok.
Evre 1b	Uyanık, çevresiyle ilgili, meningeal irritasyon bulgusu yok, fakat belirgin nörolojik kayıp var (hemiparezi, afazi, görme alanı kaybı), ancak 3-4. Kranial sinir felci gibi bulguları kapsamaz.
Evre 2a	Uyanık, fakat subaraknoid kanamayı takiben baş ağrısı ve meningeal irritasyon bulgusu var.
Evre 2b	Ek olarak fokal nörolojik defisit var.
Evre 3a	Uyukluyor, bilinç bulanık, çevreyle ilgisiz, huzursuz.
Evre 3b	Ek olarak fokal nörolojik defisit var.
Evre 4	Yarı komada, ağırlı uyaranlara yanıt var ancak sesli uyarana yok. Ekstansör postür görülebilir.
Evre 5	Komada, pupiller ışığa yanıt vermez, ağırlı uyarana ekstansör veya hiç yanıt yok, vital bulgular yetersiz.

Tablo 6. Botterel Derecelendirmesi

I	Bilinci açık, subaraknoid alanda kan var/yok
II	Uykuya meyilli, nörolojik defisiti yok
III	Uykuya meyilli, nörolojik defisit var, muhtemelen intraserebral kanama var
IV	İntraserebral hematoma bağlı ciddi nörolojik defisit ya da daha az şiddette nörolojik defisiti olan geçirilmiş serebrovasküler hastalıklı yaşlı hasta
V	Ölmek üzere olan ya da yaşamsal bulguları kötüleşen ve ekstansiyon postüründe olan hasta

Tablo 7. Hunt-Hess Derecelendirmesi

0	Kanamamış anevrizma
I	Aseptomatik veya ılımlı baş ağrısı ile hafif ense sertliği
Ia	Akut meninks ve beyin reaksiyonu olmaksızın sekel nörolojik defisit
II	Orta-ciddiye varan baş ağrısı, ense sertliği ile birlikte kafa çifti felci
III	İlmlı fokal kayıp, uyuklama veya konfüzyon
IV	Stupor, orta-ileri hemiparezi, erken deserebrasyon rijiditesi
V	Derin koma, deserebrasyon rijiditesi

Ciddi sistemik hastalık (hipertansiyon, KOAH, diyabet, ateroskleroz) veya şiddetli anjiyografik vazospazm varlığında hasta bir üst derece kabul edilir.

2.1.10. Komplikasyonlar

Subaraknoid kanama hastalarında anevrizmanın çevresinde oluşan hematom veya pıhtı anevrizmanın tekrar kanamasını engelleyen en önemli etmenlerden biridir. Bu durum tekrar kanamayı engellediği gibi aynı zamanda ilk kanamayı da sınırlandırır. Tekrar kanama ihtimali ilk hafta en sık olur. Bunun nedeni subaraknoid kanamadan sonra BOS içerisinde fibrinolitik aktivitenin artmış olmasıdır. Bu durum plazminojenden plazmin oluşmasına neden olur. Bu da anevrizmanın çevresinde oluşan hematom veya fibrin tıkaçların çözülmesine neden olur ve hasta kanar.

Subaraknoid kanama hastalarında akut dönemde veya 1-3 hafta içerisinde hidrosefali gelişebilir. Akut hidrosefalinin nedeni genellikle ventrikül içerisinde bulunan hematomdur. Kronik dönemde gelişen hidrosefalinin nedeni ise kan ve kan yıkım ürünlerinin subaraknoid aralıkta yapışıklığa neden olmasıdır. Bunun sonucunda BOS emiliminin bozulması ise hidrosefali oluşur (47-48).

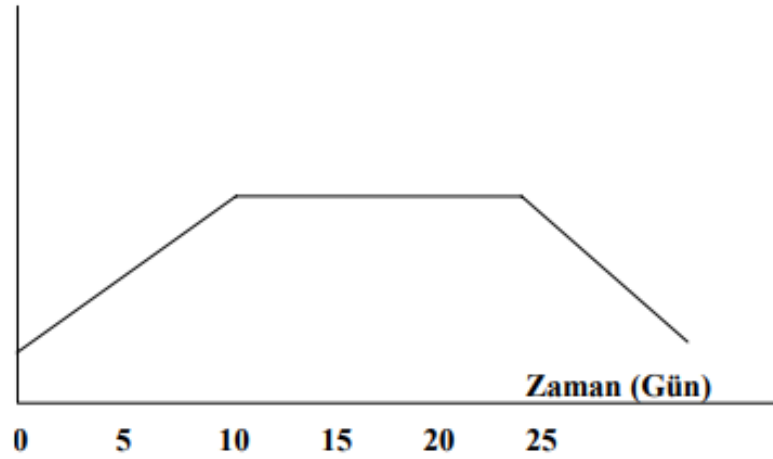
Ayrıca kanama sonrasında sıvı-elektrolit dengesizliği, hipertansiyon ve en önemlisi vazospazm gelişebilecek diğer komplikasyonlardır.

2.1.10.1. Vazospazm

Serebral vazospazm, vasküler yapıların daralmasına ve beyin kanlanmasının azalmasına neden olan bir klinik süreçtir(49). SAK sonrasında hastanın kliniğinin bozulmasındaki en önemli neden serebral vazospazmdır(SVS). Bununla ilgili ilk çalışmalar 1891 yılında Peabody tarafından yapılmıştır. Vasküler düz kasların spazmodik kontraksiyonu olarak tanımlamıştır. Serebral vazospazm daha çok anevrizma kanamalarında olup daha az sıklıkla şiddetli kafa travmalarında, menenjit tarzı kranial enfektif durumlarda da görülebilir.

SVS'in mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte bununla ilgili birçok teori üretilmiştir. Vazospazm genellikle 3. günden sonra oluşmaya başlayıp 7-10. günlerde en yüksek seviyeye ulaşır. Hastaların yaklaşık %40'ında 3-10. günlerde görülür. %25'lik kısmında 10. günden sonra, % 7'sinde ise bir ay sonra serebral vazospazm görülür(50-52, 54).

Vazospazm



Şekil 5. Vazospazm-Zaman Çizelgesi

Serebral vazospazm klinik vazospazm ve radyolojik vazospazm olmak üzere ikiye ayrılır. Bu iki grup birbiriyle uyumlu olmak zorunda değildir.

1 - Klinik vazospazm:

Vazospazmda şikâyetler ve bulgular genellikle yavaş yavaş gelişir. Bunlar fokal, diffüz veya asemptomatik olabilir. Saatler veya günler sürebilir. Baş ağrısı şiddetinde artma, bilinçte bulanma, ateş ve lokalize güç kaybı bunlardan bazılarıdır. Etkilenen vasküler alanlara göre vazospazm insidansı artabilmektedir. Anterior serebral arter kanlanma bölgesinde, orta serebral arter kanlanma bölgesinden daha sık vazospazm olduğu görülmüştür.

ACA sendromu: Anterior serebral arter daha çok frontal lobu beslediği için daha çok frontal lob ile ilgili şikayetler görülür. Bu patolojiler emme refleksi, yakalama refleksi, üriner inkontinans, abulia, konfüzyon, kişilik değişmesidir.

MCA sendromu: Hemiparezi, monoparezi, afazi.

2 - Radyografik vazospazm:

Serebral anjiyografi yapılan hastalarda kontrast doluşunun azaldığının görüldüğü durumdur. Bu durum daha çok damar düz kaslarının kontraksiyonu sonucu oluşur(55). Anjiyografide gözlenen vazospazm alanı hastanın kliniği ile uyumluysa buna semptomatik vazospazm denir. Hastalarda SAK sonrası 7. günden sonra çekilen anjiyografilerde % 70 oranında radyografik vazospazm olduğu gözlenir. Oysaki klinik vazospazmı olan hastalarda yapılan anjiyografilerden sonra %20-30 oranında vazospazm olduğu görülmüştür(56). Radyografik vazospazm olan hastalarda klinik vazospazm da olmak zorunda değildir. Aynı şekilde klinik vazospazmı olan hastalarda radyografik vazospazm olmak zorunda değildir. Klinik vazospazm ilk 14 günde genellikle düzelir. Radyografik vazospazm ise 4 hafta içerisinde daha yavaş bir şekilde düzelir.

Vazospazmın Patogenezi:

Subaraknoid kanama hastalarındaki vazospazmın patogenezi net belirlenememiştir. Vazospazm, kronik arteriyel kontraksiyonun inhibisyonu, inflamatuvar olaylara, immünoreaktif süreçlere, metabolizmanın bozulması ve mekanik nedenlere bağlanmış olan multifaktöriyel bir olay olarak değerlendirilmektedir.

Anevrizma rüptürünün olduğu yerde serotonin ve tromboksanA₂ salgılanmasına bağlı olarak ilk olarak lokal spazm gelişir. Bu spazm daha sonra diffüz hale gelebilir(57-58). Spazm çok şiddetli olması durumunda vazospazm arter boyunca belirginleşir. Damar lümeninin %30 daralması ilgili dokunun oksijenizasyonu veya

metabolizmasını etkilemez. Vazospazm gelişen hastalarda lümen genellikle %50-90 aralığında daralır ve bu hastalarda klinik seyir genellikle kötüdür. Nörolojik problemler lokal kan akımının 18 ml/100 g/dk altına düştüğünde ortaya çıkar(59-60).

SAK sonrası pıhtılaşma sürecinde erken serebral vazospazm döneminde trombositlerden serotonin, histamin ve prostaglandinler salgılanır. Bunların etkileri genellikle 24 saat sürmektedir. Sonrasında etkilerini kaybederler. Bu arada eritrositler yıkılarak kan yıkım ürünleri subaraknoid aralığa yayılır. Bu da geç serebral vazospazm sürecini başlatır. Lipit peroksidasyonu ile birlikte de spazm daha belirgin hale gelir. Subaraknoid kanama hastalarında geç dönemde ortaya çıkan mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni vazospazma bağlı ortaya çıkan iskemidir.

Subaraknoid kanamadan 2-3 saat sonra granüler membranda kavite oluşur. Buna bağlı olarak tunika mediada dejenerasyon başlar. Stromada yoğun cisimcikler ve vakuoller görülür ve zamanla bunların miktarında artış olduğu görülür. Sonrasında kollajen ve elastik liflerde proliferasyon oluşarak büyük vakuoller meydana gelir. Çekirdek büzülerek kas hücreleri gerilir. Sonrasında nekroz, ödem ve fibrozis gelişir. Subaraknoid kanamadan 24 saat sonra düz kaslar normal pozisyonuna gelmeye başlar.

Tablo 8. Vazospazmda vasküler patolojiler

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	Endotelial şişme ve vakoalizasyon ile birlikte kalınlaşma, inter endotelial gergin bileşkelerin açılması
9-60.günler	İntima	Düz kas hücrelerinin poliferasyonu → ilerleyici intimal kalınlaşma

Serebral vazospazm genellikle ani başlamaz, sinsi başlar. Zamanla artan baş ağrısı, subfebril ateş, konfüzyon, bilinç değişikliği, afazi, hemiparezi, paraparezi, idrar-gaita kaçırma gibi değişiklikler meydana gelir.

Ayrıca vazospazmda rol oynadığı düşünülen birçok kan komponenti mevcuttur. Bunlar oksihemoglobin, demir, noradrenalin, prostaglandinler ve serbest radikallerdir.

Serebrovasküler Vazospazmda Tedavi:

SVS da günümüzde bile henüz etkili bir yöntem bulunamamıştır. Tedavi daha çok hipervolemik, hipertansif, hemodilüsyonel tedavi aşamalarıdır(61, 62). Amaç serebral perfüzyon basıncını artırmaya yöneliktir. Vasküler volüm artışı ile hemodilüsyon yöntemi serebral mikrosirkülasyonda düzelmeye yol açar. Fakat bu tedavi postoperatif dönem için güvenlidir ve preoperatif dönemde anevrizma rüptürü riski taşır. Hematokrit %30 (+3) düzeyine düşürülür. Santral venöz basınç 8-12 mmHg seviyesinde tutulur. Pulmoner kapiller wedge basıncı 15-18 mmHg düzeyinde tutulur. Sistolik arteriyel kan basıncı kliplenmemiş anevrizma vakalarında 130-150 mmHg, anevrizması kliplenmiş vakalarda 150-170 mmHg düzeyinde tutulur. Kan basıncını tedavi öncesinin 20-40 mmHg üzerindeki değere çıkartacak inotropik ilaçlar kullanılır. Kan basıncını düşürmek için kardiyoselektif beta blokerler tercih edilir(63). Bu tedavi en az 48-72 saat uygulanır. Nörolojik bulgulardaki değişiklikler için transkraniyal Doppler sonografi sonuçları takip edilir. Vazospazm gelişmesini engellemek ve serebral vazospazmın olumsuz etkilerini azaltmak için kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Nimodipin ve nikardipin bu alanda kullanılan ilaçlardır(64). Kalsiyum kanal blokerleri belki vazospazmı engelleyemezler fakat hücre membran stabilizasyonu sağlayarak kalsiyum dengesizliğinden doğan hücre zedelenmesini minime indirger ve iskemik defisit gelişim insidansını azaltırlar(65). Leptomeningeal damarlarda dilatasyona yol açarlar ve iskemik sahalara olan kollateral dolaşımı etkinleştirirler. Ayrıca sitoprotektif etkileri de söz konusudur.

Diğer tedavi seçeneklerini sıralayacak olursak; sempatektomi, adenil siklaz stimülatörleri, adenil siklaz stimülatörleri ile fosfodiesteraz inhibitörlerinin birlikte kullanılması, cAMP, guanil siklaz inhibitörleri, direkt düz kas gevşeticileri, dopamin beta hidroksilaz inhibitörleri, kalsiyum antagonistleridir.

Denenen bunca tedaviye rağmen SVS insidansı azaltmada önemli bir yöntem bulunamamıştır. SVS'ı önlemede en doğru yol subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesidir. Bu nedenle anevrizmanın erken klipajı ile subaraknoid mesafenin yıkanması, ameliyattan sonra lomber ponksiyonla subaraknoid mesafenin temizlenmesi en uygun yoldur. Ancak durumu kritik olan hastalarda ve operasyon yerine uzak bölgedeki pıhtıların temizlenmesi zordur ve perforan damarlar zedelenerek iskemiye yol açabilir.

2.1.11. Subaraknoid Kanamada Tedavi

Tedavi tıbbi ve cerrahi tedavi olarak ikiye ayrılır. Bu tedaviler genellikle kombine ve içiçedir. Fakat cerrahi tedavi altın standarttır. Modern tıbbi yaklaşımlarla birlikte mortalitede ciddi bir düşüş olduğu görülmüştür. Mortalite oranı % 5'e kadar düşmüştür(67). Cerrahi tedavi öncesinde kafa içi basıncı düşürmek, tekrar kanamayı önlemeye yönelik tedavi vermek ve vazospazm etkilerini azaltmak gerekebilmektedir.

a-Tıbbi Tedavi

SAK hastalarında klinik takip ve yatak istirahati oldukça önemlidir. Yoğun bakım şartlarında kafa içi basıncı azalmak amacıyla yatağın başı 30° eleve edilmelidir. Ortam izole ve loş ışık altında olması gerekmektedir. Hastaların mobilizasyonu kısıtlı olduğu için yatak yarası, atelektazi, venöz tromboz ve emboli ihtimallerine karşı tedbir alınmalıdır. Konstipasyondan kaçınılmalı ve bunun için lifli, yumuşak gıdalarla beslenmelidir. Gerekirse laktasif ilaçlar verilmelidir. Bilinci kötü olan hastalarda beslenme İV yapılmalıdır. Nazogastrik sonda ile beslenmeye subaraknoid kanamadan 7-10 gün sonra başlanmalıdır. Hastalarda aspirasyondan kaçınılmalı gerekirse solunum desteği verilmelidir.

SAK hastalarında şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma olabilir. Buna yönelik semptomatik tedavi verilmelidir. Ajite, konfuze hastalarda hastalar sedatize edilmeli ve gerekirse entübe edilip uyutulmalıdır. Kafa içi basıncı düşürmek amacıyla diüretik tedavi başlanmalıdır(mannitol, furasemid gibi). Kan-elektrolit takibi çok önemli olup sıvı dengesi mutlaka sağlanmalıdır.

b-Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavinin temel amacı kanayan anevrizmayı bulup anevrizma boynunu klipeyerek kapatmaktır. Bu şekilde anevrizmanın tekrar kanaması engellenmiş olacaktır. Son zamanlarda endovasküler girişimler de anevrizma cerrahisinde önem kazanmaya başlamıştır. Endovasküler girişimle balon yerleştirme, anevrizma içerisine trombotik madde enjekte edilmesi şeklinde yöntemler geliştirilmiştir. Cerrahi mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör hastanın ameliyata alındığı sıradaki klinik durumudur.

2.2. Serbest Radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri

Atomların merkezinde bulunan çekirdeklerin etrafında dönen elektronlar bulunur. Bunlar enerji düzeylerini koruyarak kararlı halde bulunmak isterler. Bu yüzden zıt momentli çiftler halinde bulunma eğilimindedirler. Yörüngeye bir elektron girmesi

veya çıkması ile bu kararlı durum bozulur ve molekül aktif hale gelir. Bu şekilde eşleşmemiş elektronları bulunan atom veya moleküller ‘radikal’ olarak adlandırılır(68, 69).

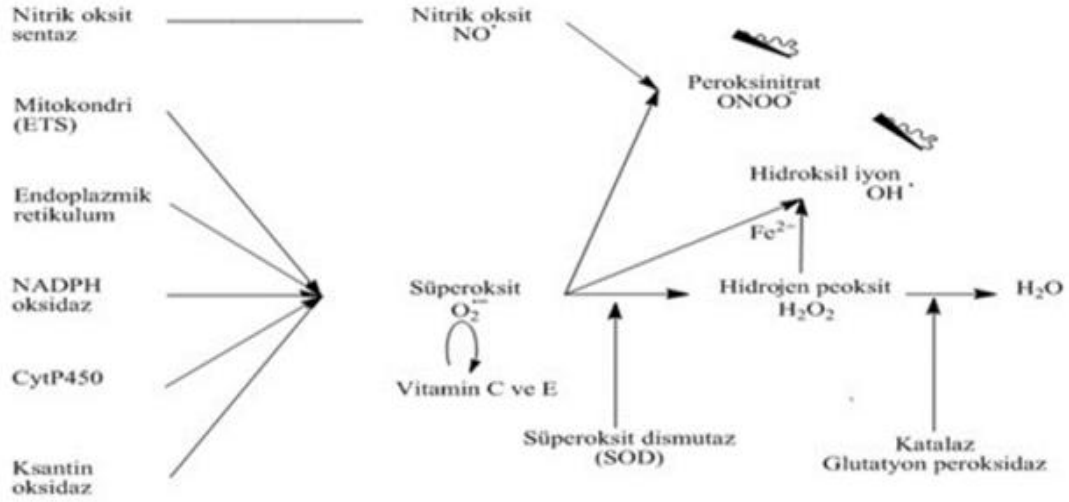
Organizmada birçok sistemde normal metabolik yollarla oluşan serbest radikaller bulunabildiği gibi ayrıca dış etkenlere bağlı olarak da organizmada meydana gelebilirler. Yarılanma ömürleri çok kısa olmasına rağmen yapılarındaki kararsızlık nedeni ile diğer moleküller ile etkileşime girmeye oldukça eğilimlidirler(70). Serbest oksijen radikalleri (SOR) genellikle oksijenden türemektedir. Bu moleküller normal hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan yan ürünlerdir. Hedef molekülleri ise genellikle proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler ve doymamış yağ asitleridir(70). Oksijen hücre için gerekli olan enerjiyi sağlamak amacıyla çeşitli reaksiyonlara girip su haline döner. Bu yollar sırasında oksijenin yaklaşık % 2-3’ü suya dönüşemez ve süperoksit anyonu (O_2^-) ve hidroksil radikali (HO^\cdot) meydana gelir.

Tablo 9. Oksijen türevi bileşikler

Radikal olanlar	Radikal olmayanlar
Süperoksit anyon radikali ($O_2^{\cdot-}$)	Azot Dioksit (NO_2)
Hidroksil (HO^\cdot)	Hidrojen Peroksit (H_2O_2)
Peroksil ($ROOH^\cdot$)	Singlet Oksijen (1O_2)
Alkoksil (RO^\cdot)	Ozon (O_3)
Nitrik Oksit (NO)	Hipoklorik Asit ($HOCl$)
	Lipit Hidroperoksit ($LOOH$)
	Peroksinitrit ($ONOO^\cdot$)

Serbest radikaller kararsız moleküllerdir ve bu yüzden diğer moleküllerle etkileşime girmeye meyildirler. Bu da hücre içerisinde zararlı bazı etkileşimlere neden olabilmektedir. Bu zararlı etkileri azaltmak için çeşitli savunma mekanizmaları vardır. Bunlardan biri de antioksidanlardır. Normal şartlarda serbest radikaller ve antioksidanlar arasında bir denge söz konusudur. Subaraknoid kanama gibi anormal durumlar sonrasında da bu dengenin bozulduğu düşünülmektedir. Bu dengenin bozulması ile hücre hasarına neden olan patolojik değişiklikler meydana gelebilmektedir. Hidroksil radikali (HO^\cdot), süperoksit anyonu (O_2^-), demir ve bakır gibi

geçiş metalleri, nitrik oksit ($\cdot\text{NO}$) ve peroksinitrit (ONOO^-) serbest radikallerin en çok görülen örnekleridir.



Şekil 6. Bazı oksidatif reaksiyonlar.

SOR oluşumuna neden olan eksojen ve endojen kaynaklı birçok faktör vardır(70). Bunları sınıflandıracak olursak;

Ekzojen Faktörler:

1. DiyetSEL faktörler: alkol, fazla kalorili beslenme (obesite), hayvansal proteinlerce zengin beslenme, sebze ve meyvelerin az tüketilmesi, bozulmuş gıdalar
2. Çevresel faktörler: tütün ürünleri, hava kirliliği (O_3 , NO_2 , SO_2 , hidrokarbonlar), radyasyon diğer kirlenmeler (asbest, pestisitler, vs.)
3. İlaçlar: Antikanser ilaçlar, glutasyon tüketen ilaçlar

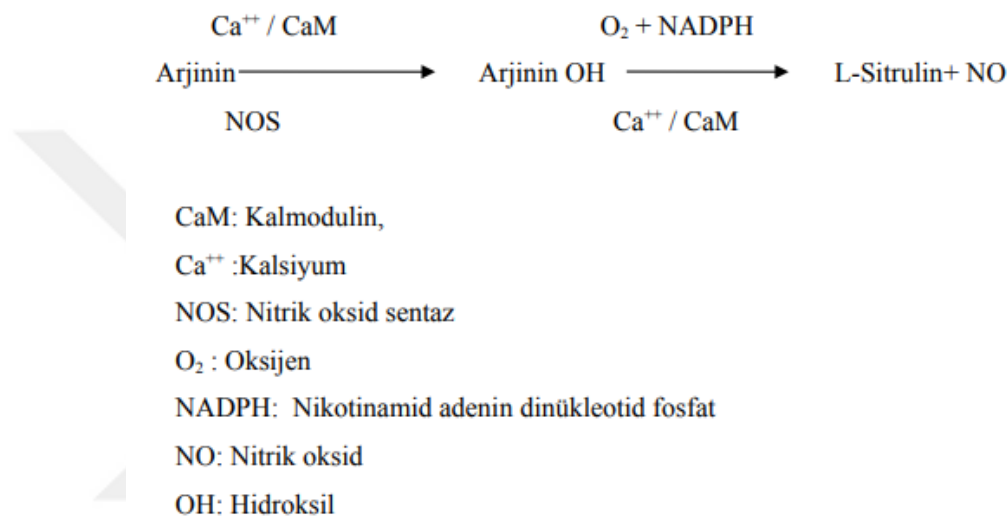
Endojen Faktörler:

1. Fiziksel egzersiz/sedanter yaşam
2. Anksiyete
3. İleri yaş
4. Doku hasarı ve kronik hastalıklar (ateroskleroz, kanser, kronik inflamasyon, suaraknoid kanama, iskemi-reperfüzyon hasarı gibi)
5. DiyetSEL antioksidan alınımını etkileyen koşullar (iştahsızlık, malabsorbsiyon, kolestaz)

2.2.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Hücre içerisinde birçok reaktif olan ve olmayan oksijen radikalleri mevcuttur. Burada çalışmamızda konu olan NO özellikle anlatılacaktır.

Nitrik oksit (NO): Nitrik oksit, esasında renksiz ve kokusuz bir gazdır. Bilinen en düşük molekül ağırlıklı serbest radikal bir gazdır. Yarılanma 20-30 saniye kadardır. Yüksüz ve lipofilik bir moleküldür. Bu sebepten dolayı membranlardan rahatça geçer. Siklik guanozin monofosfat üzerinden etki gösterir (105). L-arginin aminoasidinden NOS enzimi aracılığı ile sentezlenir.



Şekil 7. L-Arjinin'den NO sentez yolu

Nitrik oksit, diğer serbest radikallerle hızlı reaksiyona girer. Düşük miktardaki NO, musküler yapıların gevşemesinde, nörovasküler yapıların düzenlenmesinde, immün yanıtın düzenlenmesinde etkilidir. Nitrik oksidin yüksek konsantrasyona sahip olduğu durumlarda ise birçok enzimin aktivitesini azalttığı, lipid peroksidasyonunu indüklediği görülmüştür. Ayrıca antioksidanların azalmasına ve genetik mutasyonlara neden olarak sitotoksik etkilere neden olduğu görülmüştür(71, 72).

Nitrik oksit, insan dokusunda damarın endotel tabakasından salınır. Vazodilatör etki göstererek vasküler direncin düzenlenmesine yardım eder. Nitrik oksit depolanmayan bir moleküldür. Serbest oksijen radikallerinin azaltan dismutaz enzimi bu şekilde NO yıkımını da azaltır(106).

Nitrik oksit beyin arterlerinde etkinliğini birçok yöntemle gösterir. Substans P, ATP ve ADP gibi birçok vazodilatörün etkinliği artırır. Ayrıca endotelin, norepinefrin, 5-hidroksitriptamin gibi bazı vazokonstriktörlerin de etkinliğini kısmen azaltır. Bu

yüzden L-arjinin/ NO/ cGMP yolu vasküler direncin dengelenmesinde oldukça önemlidir. Bunlar dışında trombosit agregasyonunun inhibisyonu, lökosit adezyonunun engellenmesi, SOR ile reaksiyona girerek antioksidan etkinlik göstermek gibi birçok etkinliği mevcuttur.

Nitrik oksit sentaz(NOS) tarafından NO üretimi, anevrizma patogenezinde de önemli bir role sahiptir. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) tarafından NO oluşumu inflamatuvar hücrelerde gerçekleşir. Ortaya çıkan NO ve diğer toksik ürünler damarın elastin yapısını bozarak ekstrasellüler matriks yapısında harabiyete neden olurlar(107). Aminoguanid, iNOS aracılı NO üretimini seçici olarak baskılayan bir moleküldür. Bu molekülün anevrizma büyümesini yavaşlattığını gösteren klinik araştırmalar mevcuttur(107).

2.2.1.1.Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest oksijen radikalleri hücre ve dokularda birçok hasara neden olabilmektedir. Radikaller lipidler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA molekülleri ile etkileşime girip hasar verebilirler(73-74).Bu reaksiyonların bir kısmı çekirdek membranını bozar ve immün sistemdeki hücrelerin ölümüne neden olurlar(75). Özellikle HO[•] radikali, genetik materyal üzerinde DNA ayrılması, pürinlerin oksidasyonu gibi değişimlere neden olur. Eğer rejenerasyon sağlanamazsa replikasyon sırasında yanlış baz çifti oluşur ve mutasyonla sonuçlanır. Bu da oksidatif stres düzeyi yüksek olanlarda kanser görülme oranını artırır.

Hücre ve organel membranları, yapılarındaki yağ asitlerinin ve kolesterol ürünlerinin doymamış bağları oksidatif radikallere duyarlıdır ve kolayca reaksiyona girerler(76). Bu şekilde peroksidasyon ürünleri ortaya çıkar. Bu şekilde bir zincir reaksiyon başlayarak geri dönüşümsüz bir membran hasarı ortaya çıkar. Membran yapısında bulunan poliansatüre yağ asidi zincirindeki α -metilen grubunda bulunan hidrojen atomunun uzaklaştırılması ile lipid peroksidasyonu başlar. Bu da kendi kendini katalizleyen bir dizi reaksiyonu başlatır(77).

Serbest radikaller antioksidan sistem tarafından nötralize edilmekte ve bir denge sağlanmaktadır. Antioksidan sistem, serbest radikallerin(reaktif oksijen ve nitrojen türevlerin) alandan uzaklaştırılması, hasarlanan dokuların tamiri veya yenilenmesi gibi birçok değişik etki mekanizması ile etki göstermektedir.

2.2.2. Antioksidan Sistem ve Denge

Organizmanın normal yaşam döngüsünün devam edebilmesi için oksidan/antioksidan denge önemlidir. Antioksidan sistem, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu engelledikleri gibi, bu radikallerin oluşturdukları hasarı engeller ve bu şekilde detoksifikasyonu sağlamaya yardım eder. Bu şekilde organizmayı korur ve yaşamın devam etmesine katkıda bulunur. Antioksidan savunma sistemi dört yolla etki eder.

- 1) Süpürücü etki; serbest radikallerini bağlar ve sistemden uzaklaştırırlar(78).
- 2) İnaktif şekle dönüştürerek etki etme; serbest oksijen radikalleriyle reaksiyona girerek onlara bir hidrojen aktarırlar. Bu da etkilerinin azalmasına neden olur(79).
- 3) Zincir kırıcı etki; serbest radikalleri bağlayarak zincir yapıları bozulur. Fonksiyon gösteremez hale gelirler(80).
- 4) Onarıcı etki; serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onararak etki ederler(81).

Oksidan-antioksidan denge bozulduğunda çoklu organ harabiyeti, organ yetmezliği gibi sistemik birçok problemler ortaya çıkabilmektedir(82). Lipopolisakkarit sistemle etkileşim sonrasında sitokinler salınır. Makrofaj ve sitokinlerin endotoksin ile aktivasyonu sonrasında serbest oksijen radikalleri ortaya çıkmaktadır. Polimorfonükleer lökositler buldukları ortamda doku üzerinde harabiyet oluşturabilirler. Aynı zamanda aktive hale gelmiş olan nötrofillerin miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi sonucu oluşan SOR, lipid peroksidasyonuna neden olarak membran hasarı ile sonuçlanır(83). Bu süreçten sonra antioksidan savunma mekanizmaları devreye girer(84).

Tablo 10. Antioksidanların sınıflandırılması.

Yapılarına göre	a. Enzim karakterli antioksidanlar b. Enzim karakterli olmayan, küçük moleküller
Kaynaklarına göre	a. Organizmaya ait olanlar (endojen antioksidanlar) b. Dışardan alınanlar (eksojen antioksidanlar)
Çözünürlüklerine göre	a. Suda çözünenler b. Lipitlerle çözünenler
Yerleşimlerine göre	a. Hücre içinde bulunanlar b. Plazma ve diğer ekstraselüler sıvılarda bulunanlar

-Sellüler Antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), sitokrom ve katalaz oksidaz (114).

-Membran Antioksidanları:

Vitamin E: Membran yapısında bulunan lipitlerde çözünerek peroksidasyon reaksiyonunu inhibe eder.

Koenzim Q: Mitokondrial enerji metabolizmasında rol oynayan bir antioksidan moleküldür.

Beta karoten: Radikallerle bağ oluşturur. Reaktif olmayan oksijen molekülü oluşumunu inhibe eder (115).

-Ekstrasellüler Antioksidanlar: Transferrin, laktoferrin, haptoglobulinler, albümin, seruloplazmin, bilirubin, ürik asit, glikoz gibi yapılar temel ekstrasellüler antioksidan maddelerdir.

İntersellüler alanda üretilen serbest radikal metabolitlerin demir ve bakır gibi katalizör metal iyonları ile etkileşiminin engellenmesi, ekstrasellüler antioksidan savunmanın temel etkinlik yoludur.

2.2.2.1.Total Antioksidan Status (TAS), Total Oksidan Status (TOS)

Organizmada serbest radikaller eksojen ve endojen yollarda oluşabilmektedir. Bunlar organizmada oksidatif strese neden olurlar. Sonuç olarak antioksidan sistemler devreye girer ve antioksidanlar kan yoluyla tüm vücuda yayılırlar(85). Ayrıca plazmada zaten bulunan antioksidanlar da mevcuttur. Bunlar zincir kırıcı etkileri bulunan, serbest demiri bağlayan transferin ve seruloplazmin gibi antioksidanlardır. Plazmada bulunan bu antioksidanlar etkileşim içerisindedirler(86). Herbir antioksidan ve oksidan seviyesinin ayrı ayrı ölçümü için günümüzde kullanılan birçok yöntem bulunmaktadır (87). Fakat bu moleküllerin tek tek ölçümü maliyetli ve zaman alıcı işlemler ile olmaktadır. Bu yüzden organizmada oluşan antioksidan seviyesinin toplamını belirten ‘total antioksidan status(TAS)’ ve oksidan seviyesinin toplamını belirten ‘total oksidan status(TOS)’ düzeylerinin ölçümü daha az zaman alıcı ve daha az maliyetli bir seçenek olarak kullanılabilir(88).

Plazmada bulunan total oksidan seviyesinin yaklaşık olarak %85’lik kısmını ürik asit, askorbik asit ve albümin oluşturmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin miktarı arttığında ve tampon sisteminin yetersiz olması durumunda TOS seviyesi artar. Bunun sonucu olarak da hücre yapısında bulunan lipit, protein ve DNA yapıları zarar

görür. Oksijen radikallerinin ayrı ayrı ölçümü hücrenin maruz kaldığı oksidan stresi belirtmekte eksik kalabilmektedir. TOS ölçümü ile ise oksidanların oluşum hızı ve total etki gücünü de belirttiği için daha önemlidir.

Total antioksidan seviye(TAS), farklı kaynaklarda antioksidan aktivite(TAA)(89), total antioksidan güç(TAOP)(90), total antioksidan durum(91) veya total antioksidan kapasite(TAC)(92) olarak da adlandırılmaktadır.

2.2.2.2. Tiyol/Disülfit Dengesi

Tiyol-disülfit homeostazi(TDH), vücutta birçok kritik etkinliği olan bir moleküldür. Antioksidan etkinlik, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptoz bu etkilerinden bazılarıdır(93). TDH'nin immün sistem üzerinde büyük bir etkinliği olduğu ve bu dengenin bozulması durumunda oksidatif stresin artarak doku hasarı oluşturduğu düşünülmektedir. TDH ile ilgili birçok klinik çalışma yapılmış olup, farklı hastalıkla ilişkileri ortaya konulmuştur. Diyabet, Hashimoto tiroiditi, polikistik over sendromu, ani sensorinöral işitme kaybı, ovaryan yetmezlik gibi birçok hastalık ile ilişkili olduğu görülmüştür(94-96). Bu çalışmamızda, subaraknoid kanaması olan hastalardan alınan kan ve BOS numunelerindeki tiyol-disülfit düzeyinin farklılıkları incelenmiştir.

Reaktif oksijen türevleri organizmada, proteinlerin oksidasyonuna, aromatik aminoasitlerin nitrasyonuna, tiyol gruplarının oksidasyonuna ve bazı aminoasit gruplarının karbonil türevlerine dönüştürülmesine neden olur. Serbest oksijen radikalleri, protein gruplarının sülfür içeren aminoasitlerinde sülfidril gruplarının(-SH) oksidasyonuna neden olurlar (97). Tiyoller de sülfidril grubu içeren organik moleküllerdir(98). Tiyoller merkaptanlar olarak adlandırılırlar. Plazma içerisinde bulunan tiyoller, albumin ve protein yapıda olanlardan genel olarak oluşmaktadır. Sistein, glisin, glutatyon, homosistein ve γ -glutamil sistein gibi düşük molekül ağırlıklı tiyoller bu grubun çoğunluğunu oluştururlar(99).

Tiyol molekülleri, oksidanlarla oksidasyon reaksiyonu oluşturup disülfit bağları oluşturabilirler(100). Bu SS-bağ ya da disülfit köprüsü olarak adlandırılan kovalent bir bağıdır. Oksidatif stres varlığında, sistein kalıntılarının oksidasyonu ile birlikte proteinlerin tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında kompleks disülfitler oluşur. Bunlar geri dönüşümlü moleküllerdir. Meydana çıkan disülfit bağları tiyol gruplarına tekrar indirgenebilir. Bu reaksiyonlar sayesinde dinamik disülfit dengesi korunmuş olur(101). Dinamik tiyol disülfit dengesi aracılığı ile detoksifikasyon,

apoptoz, hücresel sinyal mekanizmaları, antioksidan aktivite gibi birçok sistem korunmakta ve düzenlenmektedir(102).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 2022/16 no'lu etik kurul kararı alındıktan sonra 14.12.2021-28.08.2022 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğine yatmış olan, yapılan tetkiklerde anevrizmatik subaraknoid kanama geçirmiş olduğu görülüp opere edilen 40 adet hasta çalışma grubuna(2 hasta numune yetersizliği nedeni ile çalışma dışı bırakılmıştır), Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde diğer yönlerden ek sistemik hastalığı olmayan, spinal anestezi olarak minör cerrahi geçiren 40 adet hasta ise kontrol grubuna dahil edilmiştir.

Hastalarda yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, ex durumu, kan parametreleri(WBC, hemoglobin, kreatin, sodyum, potasyum, trombosit, INR, sedimentasyon, C-reaktif protein), Glasgow koma skalası (GKS), Fisher evrelemesi, Hunt-Hess sınıflandırması kaydedilmiştir.

Eş zamanlı alınan kan ve BOS numunelerinde tiyol/disülfit, NO, total oksidan seviye ve total antioksidan seviye parametreleri laboratuvar ortamında ölçülmüştür.

Çalışma Grubu: Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde 14.12.2021 tarihinden sonra yatmış olan, yapılan tetkiklerde anevrizmatik subaraknoid kanama geçirmiş olduğu görülüp opere edilen, yaşları 30- 70 yıl arasında olan 40 adet hastanın dahil edilmesi planlandı. Çalışma grubundaki hastalar, tanı konulduktan sonra ilk 48 saat içerisinde opere edilen hastalardan seçilmiştir. Analiz için hastalardan operasyon sırasında kafa içi basıncı düşürmek için boşaltılan beyin omurilik sıvısı ve eş zamanlı olarak rutin tetkikler için alınan venöz kan numuneleri kullanılmıştır.

Anevrizma cerrahisinin rutin yönetimi sırasında kemik flep kaldırılıp dura açıldıktan sonra sylvian fissür diseksiyonu yapılarak karotik-optik sisterne ulaşılır. Buradan bir miktar BOS rutin olarak her hastadan aspire edilerek kafa içi basınç düşürülür. Bu sayede beyin dokusunun rahatlaması amaçlanır. Aspire edilen BOS ise aspirasyon sistemi ile atılmaktadır. Bu araştırmada çalışma grubunda analiz edilen BOS numuneleri burada aspire edilerek bertaraf edilecek olan BOS numuneleridir. Karotik-optik sistern açıldıktan sonra, steril enjektörle en az 2 ml BOS numunesi alınacak ve bu

çalışma için kullanılacaktır. Alınan BOS numunesi Eppendorf tüpüne konularak -80 derecede muhafaza edilmiştir.

Anevrizma cerrahisine hazırlık aşamasında hasta entübe edildikten sonra her hastaya rutin olarak santral venöz kateter takılmaktadır. Çalışma grubundan alınan kan numuneleri, bu kateterden BOS numunesi ile eş zamanlı olarak rutin tetkikler için alınan kan numunesinden ayrılan kandır. Her hasta için rutin tetkikler için alınan kan numunesinden artan 4 ml venöz kan EDTA'lı hemogram tüpüne ayrılmış ve aşağıda anlatıldığı gibi santifirüj edildikten sonra uygun şartlarda muhafaza edilmiştir.

Kontrol Grubu: Çalışmanın kontrol grubunu çalışma tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi ameliyathanesinde diğer yönlerden ek sistemik hastalığı olmayan, spinal anestezi alarak minör cerrahi işlem geçiren hastalar oluşturmaktadır.

Spinal anestezi, bel ve bel seviyesinin altında yapılan cerrahi operasyonlar için kullanılmaktadır. Kontrol grubunu oluşturan kişiler ek hastalığı(DM, HT, KAH vb.) olmayan, kasık fitiği, kalça-diz protezleri, varikosel, idrar kesesi ve anal bölge ameliyatları gibi bölgesel patolojiler nedeni ile opere olan, kronik ilaç kullanımı olmayan, daha önce kranial veya spinal bölge cerrahisi geçirmemiş kişilerden seçilmiş ASA I fiziksel statüsünde olan 30-70 yaş aralığındaki kişilerdir.

Spinal anestezi alacak olan hastalarda rutin olarak aseptik koşullarda, lokal anestezi altında lomber bölgeden, Quincke iğnesi ile subdural mesafeye girilmektedir. Subaraknoid bölgeye ulaşıldığının göstergesi, iğneden serbestçe BOS akışının geldiğinin görülmesidir. Bu akışın gözleendiği esnada bir kaç ml BOS serbest drenaja bırakılır. Kontrol grubu için kullandığımız BOS numunesi, yukarıda belirtilen şekilde atılan BOS'dan 2 ml'nin aseptik koşullarda Eppendorf tüpüne ayrılması ile elde edilmiştir. Alınan BOS numuneleri Eppendorf tüpüne konularak -80 derecede muhafaza edilmiştir.

Spinal anestezi uygulamasında hastaya rutin olarak damar yolu açılmaktadır. Kontrol grubundan alınması planlanan kan numunesi de damar yolu açılırken alınan kan numunesinin rutin analizlerden artan kısmının ayrılarak muhafaza edilmesi ile elde edilecektir. Bir adet mor EDTA'lı hemogram tüpüne 4 ml kan konularak muhafaza edilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara, mevcut operasyonlarının gerektirdiği rutin işlemler dışında hiç bir invaziv veya non-invaziv işlem uygulanmamıştır.

Muhafaza: Hem kontrol grubundan, hem de hasta grubundan alınan kan numuneleri soğuk zincirde 30 dk içerisinde laboratuvara teslim edilmiştir. Kanlar 20 dk pıhtılaşmaya bırakıldıktan sonra 10 dk, +4 °C'de santrifüj edilmiş ve serum kısmı ayrıştırılmıştır. Ayrıştırılan serum, düz tüplere konulmuştur. Hem ayrıştırılan serum hem de alınan BOS numuneleri biyokimyasal analizlere kadar -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- *DSA, BT anjiyografi vb bir yöntemle intrakranial vasküler yapılarda en az bir tane anevrizması olduğunun belirlenmesi
- *Bu anevrizmalara bağlı subaraknoid kanama gelişmiş olması
- *Kendisinin veya yakınlarının rızası alınarak opere olmayı kabul etmiş olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- *Anevrizması olmayan hastalar
- *İntrakranial veya spinal alanda kitle, tümör vb patolojisi olan hastalar
- *Daha önce kranial veya spinal cerrahi geçirmiş olanlar
- *Yeterli ve uygun koşullarda kan veya BOS numunesi elde edilemeyen hastalar

3.1. Biyokimyasal Analizler

Tiyol/Disülfid analizi: Serum ve BOS'da doğal tiyol(-SH) ve total tiyol(-SH+-S-S) seviyelerinin ölçümü için ticari kitler(Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep) kullanılmıştır. Bunun için bir mikropłaka okuyucu kullanılmıştır. İndirgenabilir tiyol-disülfid bağları, serbest biçimli fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak için indirgenmiş, kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrit, formaldehit ile tüketilmiş ve atılmıştır. Doğal ve indirgenmiş tiyoller dahil tüm tiyol grupları, 5,5'-dithiobis(2-nitrobenzoik) asit ile reaksiyondan sonra tanımlanmıştır. Total ve doğal tiyoller arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid(-S-S) içeriğini oluşturmuştur.

NO analizi: Bu çalışmada kullanılan NO/kemülinesans tekniği, nitriti (NO₂) veya nitratı (NO₃) tekrar NO'ya dönüştürüp ve gaz halindeki NO'nun ölçülmesi esasına dayanır. Serum ve BOS numuneleri, 1:2 v/v karışımında 0°C'de saf etanol ile

proteinden arındırılmıştır. 0°C'de 30 dakika inkübe edilmiş ve ardından 5 dakika santrifüjlenmiştir.

Süpernatant, NO analizörü(Model 280i NOA, Sievers Instruments, Boulder, CO, ABD) tarafından NO seviyelerini belirlemek için kullanılmıştır. Standartlar ve numuneler, indirgeyici ajan vanadyum(III) klorür (95°C'de 1 mol/L HCl içindeçözülmüş) ile reaksiyona girmek üzere enjekte edilmiş ve reaksiyon kabından elde edilen NO, saf nitrojen altında analiz edilmiştir. Standart bir eğri elde etmek için sodyum nitrat kullanılmış ve numunenin NO konsantrasyonu bu eğriden hesaplanmıştır. Veri toplama ve analiz için NO Analysis™ yazılımı kullanılmıştır.

TAS/TOS Analizleri: Toplam oksidan seviyesi (TOS) ve toplam antioksidan seviyesinin (TAS) ölçümü için Erel tarafından geliştirilen tam otomatik yöntem kullanılarak kit(Rel Assay Diagnostics, Mega Tıp, Gaziantep) ile ölçülmüştür(88). Sonuçlar, %3'ten daha düşük olan mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Numunede bulunan oksidanlar, demir iyon-o-dianisidin kompleksini demir iyonuna oksitlemiştir. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri kullanılarak gerçekleşmiştir. Ferrik iyon, orta asitli ksilenol portakalı ile renkli bir kompleks üretmiştir. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri(mmol H₂O₂ equvalan/L) cinsinden ifade edilmiştir. TOS/TAS oranı OSİ olarak kabul edilmiştir. Hesaplama için, sonuçtaki TAS birimi mmol/L olarak değiştirilmiş ve OSİ değeri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır: OSİ =TOS (mmol H₂O₂ equvalan/L)/TAS (mmol Troloxequvalan/L).

3.2. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm standart sapma (S.D.) veya yüzde olarak ifade edildi. Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (SPSS Inc. versiyon 21.0, Chicago, IL, ABD) ve GraphPad Instat versiyon 3.05 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, ABD) programları kullanıldı. Değişkenlerin dağılımının normal dağılımda olup olmadığının incelenmesi Kolmogorov-Smirnov testi aracılığıyla yapıldı ve hepsinin normal dağılıma uyduğu belirlendi (P>0.1). İki grup ortalamalarının karşılaştırılmasında eşleşmemiş Student t-

testi uygulandı. Yüzdelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fisher'in kesin Ki-kare testi uygulandı. Tüm istatistik testlerde P değeri iki yönlüydü ve 0.05'den az olan P değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Araştırmayı 40'ı kontrol grubu, 38'i çalışma grubu olmak üzere toplam 78 hasta tamamlamıştır. Çalışma grubunda bulunan 40 hastadan 2 tanesi, yeterli numune elde edilemediği için çalışma dışında bırakılmıştır.

Tablo 11. Anevrizmatik subaraknoid kanamalı hastaların ve kontrol grubunun demografik parametreleri

Parametre	Kontrol (n=40)	Hasta (n=38)	P değeri
Yaş (yıl)	48.7±18.7	50.7±10.9	0.5682
Cinsiyet (n, %)			0.8296
Erkek	22 (55.0)	19 (50.0)	
Kadın	18 (45.0)	19 (50.0)	
Boy (cm)	169.7±10.7	168.5±10.6	0.6204
Kilo (kg)	76.3±18.4	79.2±11.0	0.4039
VKİ (kg/m²)	26.6±6.1	27.9±3.5	0.2552
Sigara (n, %)			1.0000
Evet	7 (17.5)	6 (15.8)	
Hayır	33 (82.5)	32 (84.2)	
Komorbidite (n, %)			
Hipertansiyon		13 (34.2)	
Kalp kapak hastalığı	-	1 (2.6)	
Koroner arter hastalığı	-	1 (2.6)	
Astım	-	1(2.6)	
Hipotiroidi	-	1 (2.6)	

VKİ: vücut kitle indeksi

Araştırmaya dahil edilen hastalarda kontrol grubunda 22 erkek(%55), 18 kadın(%45) olduğu görüldü. Çalışma grubunda ise 19 erkek(%50), 19 kadın(%50) olduğu görüldü. Kontrol gurubunda yaş ortalamasının 48,7(en düşük 27 yaş, en büyük 79 yaş), çalışma grubunda ise yaş ortalamasının 50.7(en düşük 30 yaş, en büyük yaş 78)

olduğu görüldü. Cinsiyet ve yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

Araştırmaya dahil edilen hastalarda kontrol grubu hastalarının boy ortalamasının 169.7(\pm 10,7) cm, kilo ortalamasının ise 76,3(\pm 18,4) kg olduğu görüldü. Çalışma grubunda ise boy ortalamasının 168,5(\pm 10,6) cm, kilo ortalamasının ise 79,2(\pm 11) kg olduğu ölçüldü. Bu değerler göz önüne alındığında vücut kitle indeksinin kontrol grubunda 26,6(\pm 6,1) kg/m², hasta grubunda ise 27,9(\pm 3,5) kg/m² olarak hesaplandığı görüldü. Boy, kilo ve vücut kitle indeksi yönünden kontrol grubu ile çalışma grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu(Tablo 11).

Araştırmaya dahil edilen hastalardan kontrol grubunda 7 kişinin(%17,5), çalışma grubunda ise 6 kişinin (%15,8) sigara içtiği görüldü ve gruplar arasında fark saptanmadı(Tablo 11).

Kontrol grubu ve çalışma grubu ek sistemik hastalık yönünden değerlendirildi. Kontrol grubundaki hastalar ek hastalığı olmayan hastalardan seçildi. Çalışma grubunda 13(%34,2) kişide hipertansiyon, 1 kişide kalp kapak hastalığı, 1 kişide koroner arter hastalığı, 1 kişide astım, 1 kişide ise hipotiroidi olduğu görüldü.

Tablo 12. Anevrizmatik subaraknoid kanamalı hastaların ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri

Parametre	Kontrol (n=40)	Hasta (n=38)	P değeri
Hemoglobin (g/dl)	14.1 \pm 3.9	13.9 \pm 2.1	0.7803
Beyaz kan hücresi($10^3/\mu$ l)	11.9 \pm 2.9	12.8 \pm 4.7	0.3093
Trombosit($10^3/\mu$ l)	271.3 \pm 68.2	260.5 \pm 84.5	0.5354
INR	-	1.1 \pm 0.1	
Sedim (mm/saat)	14.6 \pm 4.9	13.2 \pm 9.0	0.3930
C-reaktif protein (mg/L)	0.6 \pm 0.3	6.5 \pm 5.1	<0.0001
Kreatinin(mg/dl)	0.8 \pm 0.3	0.7 \pm 0.2	0.0890
Na ⁺ (mmol/L)	-	137.2 \pm 3.8	
K ⁺ (mmol/L)	-	3.9 \pm 0.5	

INR: international normalized ratio

Kan parametrelerine bakıldığında hemoglobin değerinin kontrol grubunda ortalama 14,1(\pm 3,9) g/dl, çalışma grubunda ise 13,9(\pm 2,1) g/dl olduğu görüldü. Beyaz kan hücresi (WBC) miktarının kontrol grubunda 11,9(\pm 2,9) $10^3/\mu\text{l}$, çalışma grubunda ise 12,8(\pm 4,7) $10^3/\mu\text{l}$ olarak ölçüldü. Trombosit miktarının kontrol grubunda 271.3(\pm 68.2) $10^3/\mu\text{l}$, çalışma grubunda ise 260.5(\pm 84.5) $10^3/\mu\text{l}$ olduğu görüldü. Hemoglobin değeri, beyaz kan hücresi ve trombosit sayısı açısından gruplar arasında fark bulunmadı(Tablo 11). International normalized ratio(INR) değeri sadece hasta grubunda ölçülmüş olup ortalama 1.1(\pm 0.1) olarak bulundu. Sedimentasyon hızının kontrol grubunda 14.6(\pm 4.9) mm/saat, çalışma grubunda ise 13.2(\pm 9.0) mm/saat olarak ölçüldü. C-reaktif protein değerinin kontrol grubunda 0.6(\pm 0.3) mg/L, çalışma grubunda ise 6.5(\pm 5.1) mg/L olarak ölçülmüş olup p değeri<0.0001 şeklinde olup gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Kontrol grubunda kreatinin değeri 0.8(\pm 0.3) mg/dl, çalışma grubunda ise 0.7(\pm 0.2) mg/dl olarak ölçülmüştür. Sodyum ve potasyum parametrelerine sadece çalışma grubunda bakılmış olup sodyum seviyesi 137.2(\pm 3.8)mmol/L, potasyum seviyesi ise 3.9(\pm 0.5) mmol/L olarak ölçülmüştür(Tablo 12).

Tablo 13. Anevrizmatik subaraknoid kanamalı hastaların ve kontrol grubunun klinik parametreleri

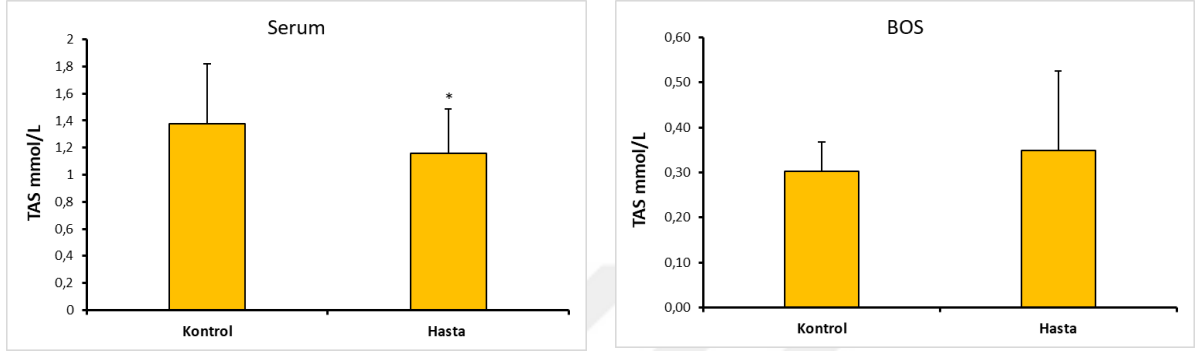
Parametre	Kontrol (n=40)	Hasta (n=38)	P değeri
GKS	-	11.9 \pm 2.5	
Fisher Evrelemesi	-	2.9 \pm 0.9	
Hunt-Hess Skalası	-	2.6 \pm 1.0	

GKS: Glasgow Koma Skalası

Çalışma grubundaki hastalar, hastaneye yatışı sırasında nörolojik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Bunun için hastalar, Glasgow koma skalası(GKS), Fisher evrelemesi ve Hunt-Hess skalası açısından rutin olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil olan hastaların hastaneye yatışı sırasında GKS'ye göre ortalama 11.9(\pm 2.5) puan aldığı, Hunt-Hess skalasına göre ortalama 2,6(\pm 1.0) puan aldığı, Fisher evrelemesine göre ise ortalama 2.9(\pm 0.9) puan aldığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 8'inin hastane yatışı sırasında postop dönemde ex olduğu saptandı.

Tiyol/disülfit, total oksidan seviyesi, total antioksidan seviyesi ve nitrik oksit düzeyleri:

TAS(mmol/L);

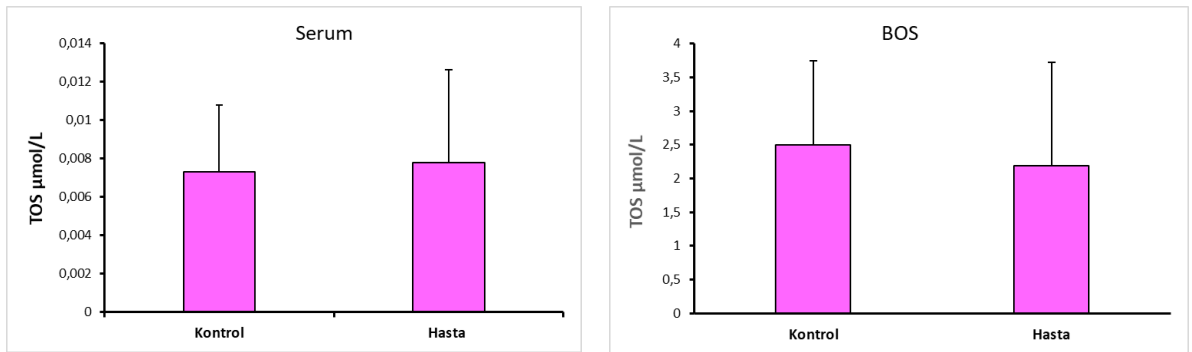


Şekil 8. Serum ve BOS örneklerinde TAS sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, TAS değeri kontrol grubunda $1,37(\pm 0,44)$ mmol/L, çalışma grubunda ise $1,15(\pm 0,32)$ mmol/L olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır ($P=0.0143$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde TAS değeri $0,30(\pm 0,06)$ mmol/L, çalışma grubundan alınan BOS'da ise $0,34(\pm 0,17)$ mmol/L olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($P=0.1216$).

TOS(μ mol/L);

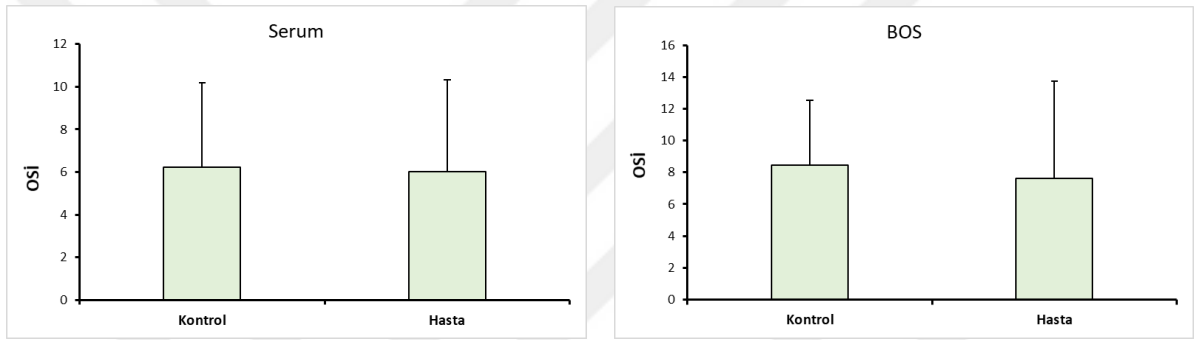


Şekil 9. Serum ve BOS örneklerinde TOS sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, TOS değeri kontrol grubunda $0,0073(\pm 0,0034)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışma grubunda ise $0,0077(\pm 0,0048)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı belirlenmiştir ($P=0.6264$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde TOS değeri $2,49(\pm 1,25)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışmagrubundan alınan BOS'da ise $2,19(\pm 1,52)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre TOS değeri BOS numunesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir ($P=0.3398$).

Oksidatif stres indeksi (OSİ)= TOS/TAS;

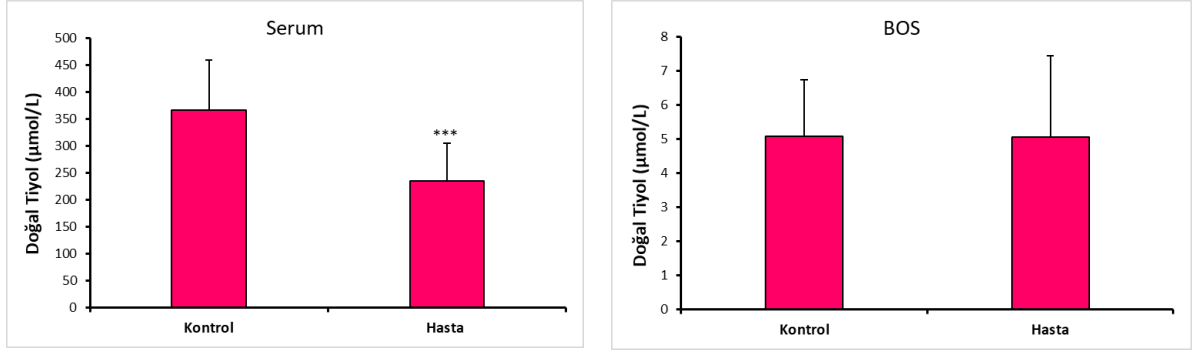


Şekil 10. Serum ve BOS örneklerinde OSİ sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, OSİ(TOS/TAS) oranı kontrol grubunda $6,21(\pm 3,98)$, çalışma grubunda ise $6,02(\pm 4,29)$ olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü ($P=0.8388$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde OSİ(TOS/TAS) değeri $8,44(\pm 4,09)$, çalışma grubundan alınan BOS'da ise $7,61(\pm 6,13)$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre OSİ değeri BOS numunesinde anlamlı değişiklik göstermemiştir ($P=0.4112$).

Doğal Tiol $\mu\text{mol/L}$;

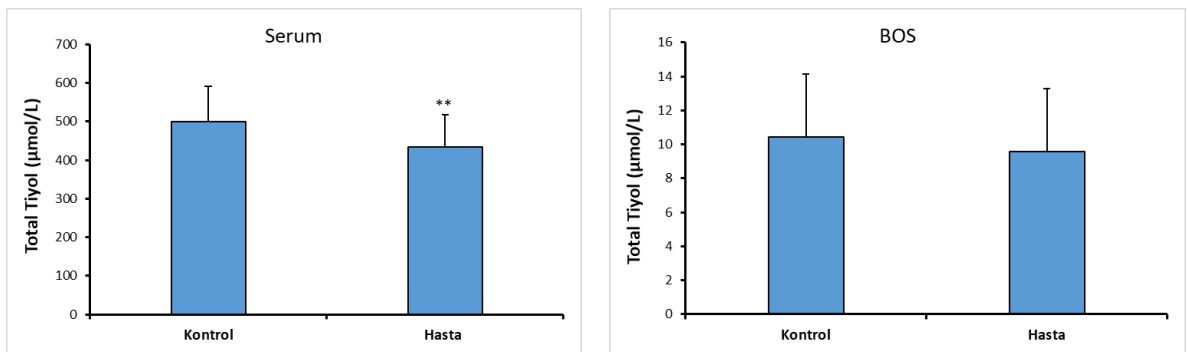


Şekil 11. Serum ve BOS örneklerinde doğal tiyol sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, doğal tiyol değeri kontrol grubunda $366,25(\pm 93,47)$ $\mu\text{mol/L}$, hasta grubunda ise $235,27(\pm 0,68,65)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır ($P < 0.0001$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde doğal tiyol değeri $5,06(\pm 1,66)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışma grubundan alınan BOS'da ise $5,04(\pm 2,38)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre doğal tiyol değerindeki değişiklik BOS numunesinde istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir ($P = 0.9741$).

Total Tiyol $\mu\text{mol/L}$;

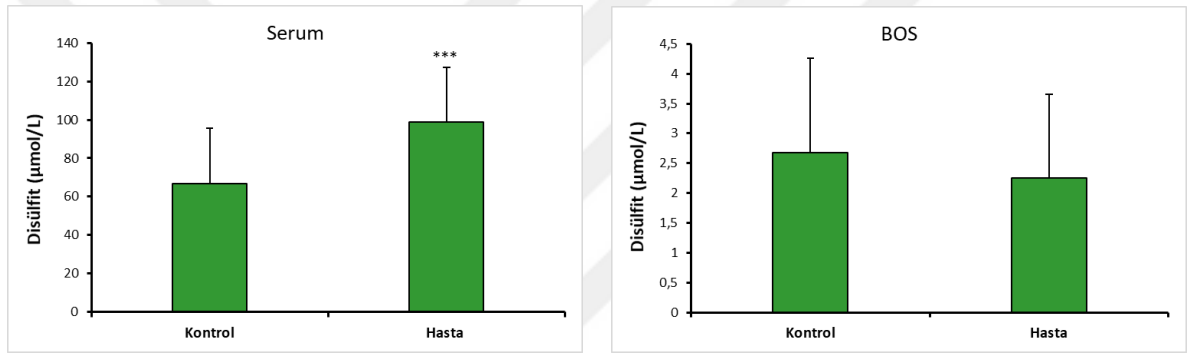


Şekil 12. Serum ve BOS örneklerinde total tiyol sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, total tiyol değeri kontrol grubunda $499,61(\pm 91,82)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışma grubunda ise $433,03(\pm 85,24)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır ($P=0,0014$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde total tiyol değeri $10,42(\pm 3,74)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışma grubundan alınan BOS'da ise $9,56(\pm 3,71)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre total tiyol değeri BOS numunesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmemiştir ($P=0.3122$).

Disülfid ($\mu\text{mol/L}$);

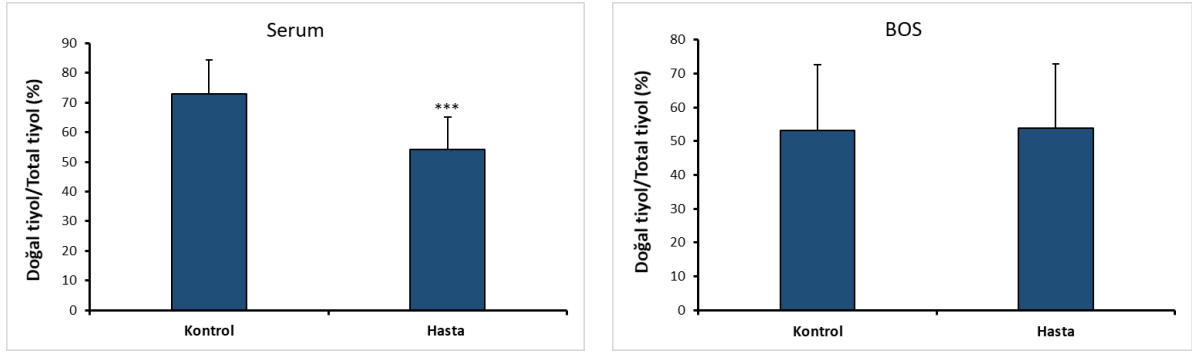


Şekil 13. Serum ve BOS örneklerinde disülfid sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, disülfid düzeyi kontrol grubunda $66,68(\pm 28,92)$ $\mu\text{mol/L}$, hasta grubunda ise $98,88(\pm 28,41)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($P<0.0001$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde disülfid düzeyi $2,67(\pm 1,58)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışma grubundan alınan BOS'da ise $2,25(\pm 1,40)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre disülfid düzeyi BOS numunesinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmemiştir ($P=0.2170$).

Doğal tiyol/Total tiyol (%);

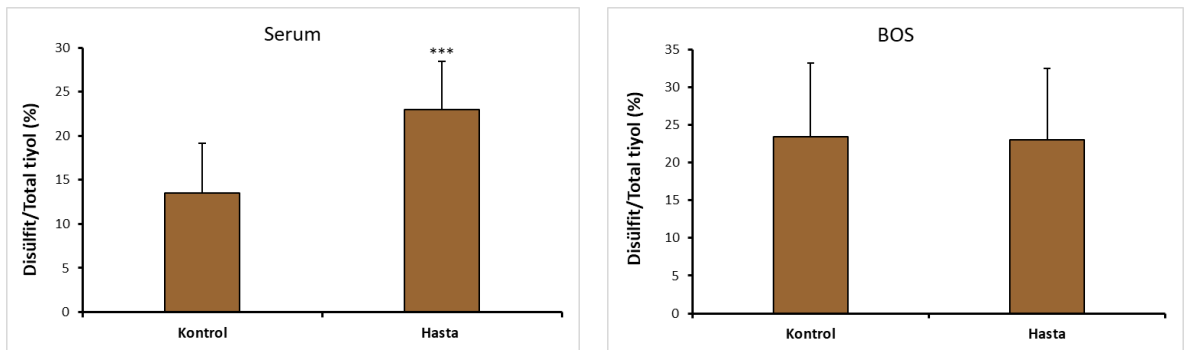


Şekil 14. Serum ve BOS örneklerinde doğal tiyol/total tiyolarını sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, doğal tiyol/total tiyol oranı kontrol grubunda %73,05(\pm 11,35), çalışma grubunda ise %54,10(\pm 10,97) olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır($P < 0.0001$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde doğal tiyol/total tiyol oranı %53,08(\pm 19,51), çalışma grubundan alınan BOS'da ise %53,92(\pm 18,86) olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre doğal tiyol/total tiyol oranındaki değişiklik saptanmamıştır($P = 0.8480$).

Disülfid/Total tiyol (%);

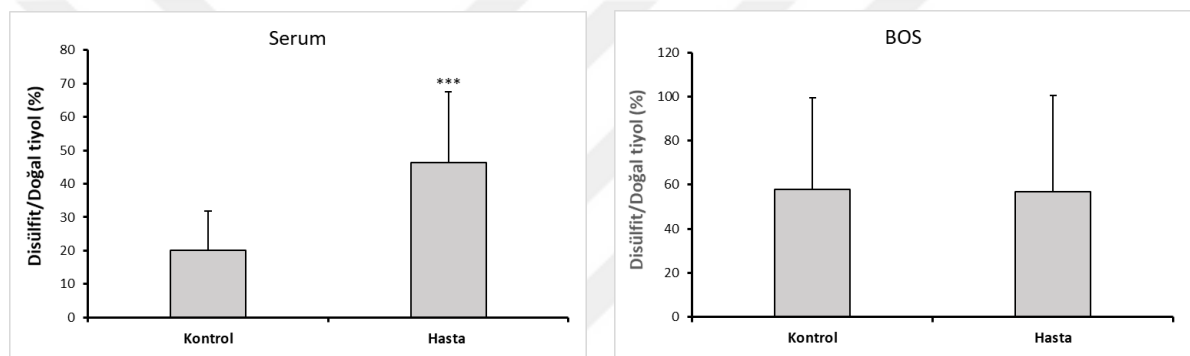


Şekil 15. Serum ve BOS örneklerinde disülfid/total tiyolarını sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, disülfid/total tiyol oranı kontrol grubunda %13,47(\pm 5,67), çalışma grubunda ise %22,94(\pm 5,48) olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır($P<0.0001$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde disülfid/total tiyol oranı %23,45(\pm 9,75), çalışma grubundan alınan BOS'da ise %23,03(\pm 9,43) olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre disülfid/total tiyol oranındaki değişiklik BOS numunesinde istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir($P=0.8491$).

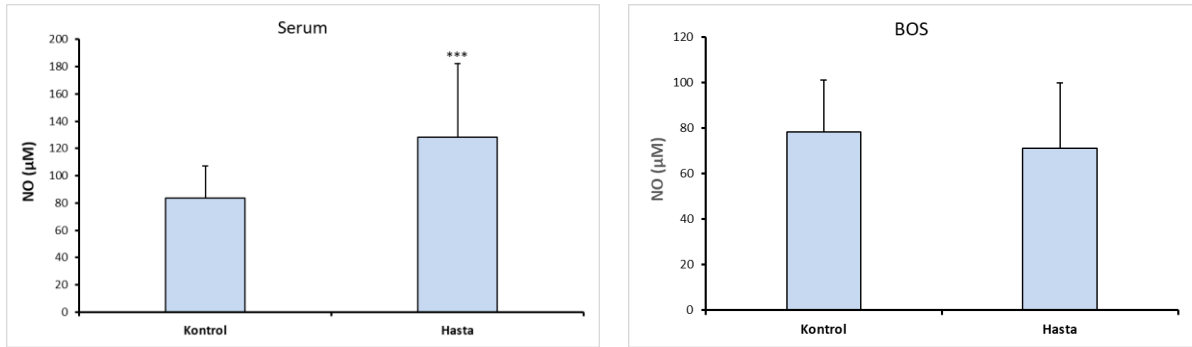
Disülfid/Doğal tiyol (%);



Şekil 16. Serum ve BOS örneklerinde disülfid/doğal tiyoloranı sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, disülfid/doğal tiyol oranı kontrol grubunda %20,17(\pm 11,65), çalışma grubunda ise %46,43(\pm 20,96) olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır($P<0.0001$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde disülfid/doğal tiyol oranı %57,69(\pm 41,60), çalışma grubundan alınan BOS'da ise %56,75(\pm 43,70) olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre disülfid/doğal tiyol oranındaki değişiklik BOS numunesinde istatistiksel olarak anlam ifade etmemektedir($P=0.9229$).

Nitrik Oksit (μM);

Şekil 17. Serum ve BOS örneklerinde nitrik oksit sonuçları ve grafiksel analizi. Sonuçlar ortalama \pm SD şeklinde sunulmuştur.

Kontrol grubundan ve çalışma grubundan alınan kan numunelerinden ayrıştırılan serumda, nitrik oksit(NO) değeri kontrol grubunda $83,85(\pm 23,09)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışma grubunda ise $128,21(\pm 54,02)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmıştır ($P < 0.0001$).

Kontrol grubundan alınan BOS numunesinde nitrik oksit(NO) değeri $78,32(\pm 22,99)$ $\mu\text{mol/L}$, çalışma grubundan alınan BOS'da ise $71,20(\pm 28,82)$ $\mu\text{mol/L}$ olarak ölçülmüştür. Bu sonuçlara göre nitrik oksit(NO) değerleri BOS numunesinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde değişmemiştir ($P = 0.2712$).

Tüm parametreler birlikte değerlendirildiğinde sonuçlar aşağıdaki tablodaki gibidir;

Tablo 14. Çalışılan parametreler ve ortalama değerleri

	TAS mmol /L	TOS $\mu\text{mol}/$ L	Doğal Tiyol $\mu\text{mol/L}$	Total Tiyol $\mu\text{mol/L}$	Disulfid (-S-S-)	Doğal tiyol/total tiyol oranı	Disulfid /total tiyol oranı	Dinamik disulfid/ Doğal tiyol (%)	NO $\mu\text{mol/L}$
Serum kontrol	1,38	0,007 3	366,3	499,6	66,7	73,1	13,5	20,2	83,8 5
Serum hasta	1,16	0,007 8	235,3	433,0	98,9	54,1	22,9	46,4	128, 21
BOS kontrol	0,30	2,50	5,1	0,4	2,7	53,1	23,5	57,7	8,32
BOS hasta	0,35	2,19	5,0	9,6	2,3	53,9	23,0	56,8	1,20

5. TARTIŞMA

Çalışma grubuna dahil edilen hastalarda 19 erkek(%50), 19 kadın(%50) olduğu görüldü. Yaş ortalamasının 50.7(en düşük 30 yaş, en büyük yaş 78) olduğu görüldü. Bu da genel literatürde belirtilen 50-60 yaş aralığı ile uyumlu yaş aralığıdır. Çalışmamızda ayrıca boy, kilo, VKİ, sigara içme durumu da değerlendirildi. Çalışmamızda yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ ve sigara içme durumu gibi demografik veriler açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur. Bu da çalışmamızdan elde edilecek verilerin güvenilirliğini artırmakta, sonuçların değerlendirilmesinde ise kolaylık sağlamaktadır.

Çalışmaya dahil olan hastaların hastaneye yatışı sırasında Glasgow koma skalasına göre ortalama 11.9(\pm 2.5) puan aldığı, Hunt-Hess skalasına göre ortalama 2,6(\pm 1.0) puan aldığı, Fisher evrelemesine göre ise ortalama 2.9(\pm 0.9) puan aldığı görüldü. Çalışmaya dahil edilen hastalardan sekizinin hastane yatışı sırasında postop dönemde ex olduğu görüldü. Elde edilen bu sonuçların literatürdeki güncel çalışmalarla ile uyumlu olduğu görüldü.

SAK patogenezi oldukça karmaşıktır. Anevrizma rüptürüne bağlı gelişen subaraknoid kanama hastalarında hastalığın seyri ve prognozu kötü olabilmekle beraber, tedavi sürecinin değerlendirilmesi de oldukça zordur. Hastalığın tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler tek başına veya kombine şekilde uygulanabilmektedir. Tedavi sonucuna etki eden hem hasta ile ilgili hem de hastalığın kendisi ile ilgili birçok faktör bulunmaktadır. Bu da tedavi sürecinde, beklenmeyen sonuçlar ile karşılaşılmasına neden olabilmekte ve tedaviyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle klinik araştırmalar ve literatür çalışmaları SAK hastalarının tedavi sürecinde oldukça önem arz etmektedir.

Subaraknoid kanama patogenezinde birçok mekanizma rol oynar. Nöroinflamasyonun burada katkısı oldukça fazladır. Kanama sonrasında hemoglobinin ekstravazyonu ile, vasküler endotel duvarının zarar görmesine bağlı olarak nitrik oksit azalması, endotelin-1 düzeyinde yükselme, oksijen radikallerinin düz kas hücrelerine direkt etkisi, bu serbest radikallerin hücre ve organel zarlarında oluşturduğu lipid peroksidasyonu bu etkilerden bazılarıdır. Endoplazmik retikulum stresinin etkisi ile de birçok hücre içi hasar meydana gelmektedir(108, 109). Ancak, bu hasar mekanizmalarında etkinliği olan en önemli unsur o bölgede oluşan serbest oksijen

radikalleri vasıtasıyla ile oluşan oksidatif stres ve bunun neden olduğu inflamasyondur (110, 111).

Güncel birçok çalışmada SAK sonrasında artmış olan serbest oksijen radikalleri ve sitokinler aracılığı ile inflamatuvar yanıtın arttığı görülmüştür(103). Artmış olan bu inflamatuvar yanıt sonucunda da, vazospazm, erken ve geç beyin hasarı oluşumunun arttığı ve hızlandığı düşünülmektedir. Bu durumun, morbidite ve mortalite üzerine önemli bir etkinliği vardır. Bu nedenle inflamasyon sisteminin subaraknoid kanama sonrası ortaya çıkan kötü prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır(104). Subaraknoid kanama sonrasında ortaya çıkan hasarı önlemek amacıyla antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptotik fonksiyonları olduğu bilinen birçok molekülün yanı sıra vazodilatasyonu sağlayan tedavi yöntemleri de günümüzde hala araştırılmaktadır(112, 113).

Kanama alanının distalinde, ilgili arterin beslediği parankim alanlarında ilk saatlerde kan dolaşımı bozulur ve bunun sonucunda hipoksi gelişir. Bu da erken beyin hasarının oluşmasına neden olur(123, 124). Sonrasında 2-4. günlerden sonra tabloya eklenen vazospazm distalde beyin hasarının artmasına, ayrıca beynin iskemik bölgesinde ödem oluşturarak kafa içi basıncın artmasına neden olmaktadır. Bu da normal beyin dokusunu da etkileyen birçok patolojik süreci başlatmaktadır(125). Bu süreçte meydana gelen bu doku hasarının oluşmasında oksidatif stresin büyük rol oynadığı bilinmektedir. Ortaya çıkan oksidatif stres, inflamasyon ve apoptoz gibi birçok hasar mekanizmasını tetikleyebilmektedir (126,127). Yapılan çalışmalarda vazodilatör ajanların yanısıra, hasar mekanizmalarına yönelik moleküller veya tedavi yöntemleri denenmektedir.

Subaraknoid kanamaya bağlı gelişen vazospazm, hidrosefali, elektrolit bozukluğu gibi komplikasyonların gelişmesindeki patofizyolojik süreçte rol oynayan biyokimyasal mediatörler ve bunların serebral dolaşıma etkileri konusunda literatürde çeşitli yayınlar mevcuttur. Ancak günümüze dek özellikle vazospazm konusunda net olarak patofizyolojide rol oynayan belirli bir oksidan veya antioksidan mediatör belirlenememiştir.

Çalışmamızda serum örneğinde ve beyin omurilik sıvısı numunelerinde tiyol/disülfid, nitrik oksit, total oksidan seviye ve total antioksidan seviye parametreleri laboratuvar ortamında ölçülmüştür. Literatüre bakıldığında bu parametrelerin kan numunelerinde çalışıldığı örnekler mevcuttur. Fakat beyin omurilik sıvısında özellikle SAK hastalarında bu parametrelerin birlikte değerlendirildiği klinik çalışma literatürde

mevcut değildir. Çalışmamızın bu açıdan literatüre önemli bir katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bazı klinik çalışmalarla, subaraknoid kanama sonrasında meydana gelen ikincil hasarın engellenebildiği görülmüştür(116, 117). Subaraknoid kanamalı hastaların serum örneğinde oksidan ve antioksidan parametre seviyelerinin araştırıldığı sınırlı sayıda çalışma vardır. Parizadeh ve arkadaşları inmeli hastalarda kan örneğinde pro-oksidan/antioksidan dengenin arttığını gözlemlemişlerdir. Fakat iskemik ve hemorojik inme alt grupları arasında anlamlı bir farklılık olmadığını gözlemlemişlerdir. Ayrıca oksidatif stres düzeyinin ilk 6 aylık süreçte hastanın klinik durmunu tahmin etmede faydası olmadığını ileri sürmüşlerdir (118). Başka bir çalışmada ise Alexandrova ve arkadaşları, subaraknoid kanamalı hastalarda serum örneğinde lipid peroksit düzeyinin arttığını gözlemlemişlerdir. Bunun sonucunda da hastanın kötü prognozunun lipit peroksit seviyesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(119).

Bizim çalışmamızda anevrizmatik SAK hastalarından alınan serumda TAS seviyesinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı saptanmıştır. TOS seviyesinde ise anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bu durum kanama sonrasında oluşan inflamasyon ve oksidatif stres nedeniyle antioksidan sistemin devreye girerek TOS seviyesini dengelediğini, fakat başlangıçta yüksek seviyede olan oksidan miktarını nötralize etmek amacıyla antioksidanların kullanılmasına bağlı olarak da TAS seviyesinin düşmüş olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlara göre OSI de hesaplanmış olup çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü.

Çalışmamızda BOS numunesinde de TAS, TOS ve OSI seviyeleri çalışılmış olup çalışma grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Bu da beyin omurilik sıvısı içerisinde erken dönemde kompansatuvar mekanizmaların veya enzimatik reaksiyonların serumdakinden daha farklı işleyiş gösterdiği, kan-beyin bariyerinin etkinliğini koruduğu anlamını taşımaktadır. Literatüre bakıldığında SAK hastalarında BOS'da bu parametrelerin birlikte çalışıldığı çalışma mevcut değildir.

Chen ve Zhou yaptıkları bir araştırmada 351 intraserebral kanamalı hastada oksidatif stres düzeyini gösteren lipoperoksit seviyelerinin serumda kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığını görmüşlerdir(121).

Yapılan başka bir çalışmada, subaraknoid kanaması olan hastalarda serumda ve BOS'da TAS seviyeleri, 1. 3. ve 7. günlerde ölçülmüştür(128). 29 SAK hastası ve 29

kontrol grubu ile yapılan bu çalışmada SAK hastalarında hem BOS hem de serum TAS seviyesinin 1. gün kontrol grubuna göre farklılık göstermediği görülmüştür. Ayrıca serum TAS seviyesinde 7. güne kadar bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Fakat BOS numunesindeki TAS seviyesinin 1. gün ölçümlerinden sonra düşmeye başladığı bildirilmiştir(128).

Subaraknoid kanama hastalarında kan-beyin bariyeri bozulabileceği için dolaylı olarak santral siniri sisteminde oluşan oksidatif stres serumda da yükselmesine neden olabilir(120). Fakat oksidan ya da antioksidan moleküllerin kanda yüksek miktarda görülmesi, beyin omurilik sıvısında da yüksek olduğu anlamına gelmemektedir. Nitekim bizim çalışmamız da bu yönde sonuçlanmıştır.

Tiyol-disülfid dengesi(TDH), vücutta birçok kritik etkinliği olan bir moleküldür. Antioksidan etkinlik, detoksifikasyon, hücre büyümesi ve apoptoz bu etkilerinden bazılarıdır(93). TDH'nin immün sistem üzerinde büyük bir etkinliği olduğu ve bu dengenin bozulması durumunda oksidatif stresin artarak doku hasarı oluşturduğu düşünülmektedir.

Tiyol molekülleri, oksidanlarla oksidasyon reaksiyonu oluşturup disülfid bağları oluşturabilirler(100). Bu, S-S-bağ ya da disülfür köprüsü olarak adlandırılan kovalent bir bağıdır. Oksidatif stres varlığında, sistein kalıntılarının oksidasyonu ile birlikte proteinlerin tiyol grupları ve düşük molekül ağırlıklı tiyoller arasında kompleks disülfidler oluşur. Meydana çıkan disülfid bağları tiyol gruplarına tekrar indirgenebilir. Bu reaksiyonlar sayesinde dinamik disülfid dengesi korunmuş olur(101). Dinamik tiyol-disülfid dengesi aracılığı ile detoksifikasyon, apoptoz, hücre sel sinyal mekanizmaları, antioksidan aktivite gibi birçok sistem korunmakta ve düzenlenmektedir(102).

Çalışmamızda anevrizmatik SAK hastalarından alınan serumda doğal tiyol ve total tiyol seviyelerinin, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını gördük. Disülfid seviyesinin ise anlamlı bir şekilde arttığını gözlemledik. Dolayısıyla doğal tiyol/total tiyol oranının anevrizmatik SAK hastalarında, kontrol grubuna göre serum örneğinde anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü. Disülfid/total tiyol oranı ve disülfid/doğal tiyol oranına bakıldığında ise serumda bu oranların arttığı görüldü. Bu durum, artan oksidatif stres nedeniyle tiyol moleküllerinin, oksidanlarla oksidasyon reaksiyonu oluşturup disülfid molekülleri oluşturması sonucu tiyol moleküllerinin tüketilerek miktarının azalmasını ve disülfid moleküllerinin ise miktarının artmasına yol açmaktadır. Yakın tarihte ülkemizde yapılan başka bir

çalışmada yine anevrizmatik subaraknoid kanama hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada kanda TAS, TOS, total tiyol, doğal tiyol parametreleri incelenmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi doğal tiyol ve total tiyol değerlerinin aSAK hastalarında düştüğü görülmüştür(129).

Hastaların BOS numunesi incelendiğinde ise TAS, TOS seviyelerinde olduğu gibi, disülfid, doğal tiyol ve total tiyol seviyelerinde de kontrol grubuna göre anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Bu da beyin omurilik sıvısı içerisinde erken dönemde kompanse edilebilir mekanizmaların veya enzimatik reaksiyonların serumdakinden daha farklı işleyiş gösterdiği, kan-beyin bariyerinin etkinliğini koruduğu anlamını taşımaktadır. Yaptığımız literatür taramasına göre çalışmamız, BOS'da doğal tiyol, total tiyol ve disülfid düzeylerinin çalışılması açısından bir ilk olup literatürde bu açıdan benzer bir çalışma şimdilik mevcut değildir.

Çalışmamızda BOS ve kan numunelerinde NO düzeyleri de değerlendirilmiştir. Nitrik oksit, beyin arterlerinde etkinliğini birçok mekanizma ile gösterir. Substans P, ATP ve ADP gibi birçok vazodilatörün etkinliği artırır. Ayrıca endotelin, norepinefrin, 5-hidroksitriptamin gibi bazı vazokonstriktörlerin de etkinliğini kısmen azaltır. Bu yüzden L-arjinin/NO/cGMP yolağı vasküler direncin dengelenmesinde oldukça önemlidir. Bunlar dışında trombosit agregasyonunun inhibisyonu, lökosit adezyonunun engellenmesi, SOR ile reaksiyona girerek antioksidan etkinlik göstermek gibi birçok etkinliği mevcuttur. Ayrıca NOS tarafından NO üretimi, anevrizma patogenezinde de önemli bir role sahiptir. İnflamatuvar hücrelerde iNOS aktivasyonu ile NO oluşumu gerçekleşir. Ortaya çıkan NO ve diğer toksik ürünler damarın elastin yapısını bozarak ekstrasellüler matriks yapısında harabiyete neden olurlar(107). Aminoguanid, iNOS aracılı nitrik oksit üretimini seçici olarak baskılayan bir moleküldür. Bu molekülün anevrizma büyümesini yavaşlattığını gösteren klinik araştırmalar mevcuttur(107).

Çalışmamızda kan numunelerinden ayrıştırılan serum örnekleri değerlendirildiğinde subaraknoid kanama hastalarında NO düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Literatürde benzer araştırmalar mevcut olup sonuçları genelde bizim araştırmamız ile uyumlu bir şekildedir. Örneğin, Aygül ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada intraserebral kanamalı hastalarda kanda NO düzeyinin anlamlı bir şekilde arttığını bildirmişlerdir(122).

Çalışmamızda SAK hastalarından alınan BOS numunelerinde de NO seviyesi ölçülmüştür. Sonuçlara göre nitrik oksit(NO) değerleri BOS numunesinde kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Bu da SAK hastalarında beyin omurilik sıvısında enzimatik reaksiyonların serumdaki ile benzer yönde olmayabileceğini akla getirmelidir. Yaptığımız literatür taramasında çalışmamız BOS'da NO seviyelerinin değerlendirilmesi açısından da ilktir. Çalışmamızın orijinalitesi çalışmamızın kuvvetli tarafı olmasına rağmen daha büyük örneklem sayısı ile prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, anevrizmatik subaraknoid kanamalarda oluşan inflamasyon ve oksidatif strese paralel olarak kanda TOS, TAS, tiyol/disülfid, nitrik oksit seviyelerinde değişiklikler olabilmektedir. Fakat BOS'da bu parametrelerin hiçbirinde anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu göstergeler, subaraknoid kanama hastalarında tedavinin etkinliğini ve takibini, hastalığın prognozunu, sonradan gelişebilecek vazospazm, beyin ödemi, hidrosefali gibi ek patolojileri değerlendirmede katkı sağlayabilirler.

6. SONUÇ

Anevrizmal subaraknoid kanama, morbidite ve mortalitesi yüksek seyreden bir hastalık grubudur. SAK sonrası gelişen, özellikle serebral dolaşıma ait komplikasyonlar bu morbidite ve mortaliteyi artıran en önemli etkenlerdir. Tedavi sürecinde gelişebilecek komplikasyonları önceden tahmin edebilmek ve bu komplikasyona yönelik uygun tedaviyi zamanında başlayabilmek için güvenilir bir biyokimyasal belirtece ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda, BOS ve serumda TOS, TAS, tiyol/disülfid ve nitrik oksit seviyelerine bakılmıştır. Çalışma grubunda serumda, TOS seviyesinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş, TAS ve tiyol seviyeleri azalmış, disülfid ve NO seviyeleri ise artmıştır. Aynı parametreler BOS'da ise değişmemiştir. Literatüre bakıldığında bu parametrelerin aSAK hastalarında BOS'da ilk defa birlikte çalışıldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, subaraknoid kanama hastalarında tedavinin etkinliğini ve takibini, hastalığın prognozunu, sonradan gelişebilecek vazospazm, beyin ödemi, hidrosefali gibi ek patolojileri değerlendirmede katkı sağlayabilirler.

Eşlik eden komorbid hastalıklar, kanama miktarı, SAK skalaları, yaş gibi durumların hastada oksidatif stres yükünü değiştirebileceği, çalışmamızın bir kısıtlılığını akla getirmektedir. Bu nedenle, çalışmamız anevrizmatik SAK ve oksidatif stres arasında arasındaki ilişki hakkında fikir vermekle beraber eşlik eden hastalıkların çalışmaya dahil edilmesi, başvuru anındaki klinik ve radyolojik sınıflandırmalar, yaş, cinsiyet gibi etkenler göz önüne alınarak numunelerin çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz. Ayrıca vaka sayısının artırılması, numunelerin belirli zaman aralıklarında tekrar tekrar çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. De Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1365–1372.
2. Kumral K. Serebrovasküler hastalıklar. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1975.
3. Özdemir M, Bozkurt M, Kahiloğulları G, Uğur HÇ, Egemen N. Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2011; 64: 52-55.
4. Çomoğlu S, Erdemoğlu AK. Subaraknoid Kanama ve Vazospazm. *Van Tıp Dergisi*: 1998;5(2):111-11
5. Resimli açıklamaları ile nöroloji ve nöroşirürji, lindsay-bone-callander
6. Heidrich R:SAH. InVinken PJ andBruyn GW (Eds). *Handbook of clinical neurology*, North Holland Publishing Co, Netherlands. 1975:68-204.
7. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, vanGijn J (1996) Risk factors of subarachnoid hemorrhagea systematic review, *Stroke* 27:544-549
8. Bahar S, Türker K. Subaraknoid kanama. II. Mezuniyet sonrası uygulamalı eğitim kursları. *Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi*, 1987:143-159
9. Adams HP Jr, Love BB. Medical management of aneurysmal SAH. InBarnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Eds)., *Stroke*, New York: Churchill Livingstone, 1992; 769-778
10. Weir B. Intracranial aneurysm and SAH. InWilkins RH and Rengachary SS (Eds). *Neurosurgery*, New York: Mc Graw Hill Book Comp, 1985;1308-1329
- 11.Hurtig HI, Reiwich M. Clinical aspect of cerebrovascular disease. In Golde sohn ES, Apple SH. (Eds). *Neurology*. Philadelphia: Lee febiger, 1977; 769-811.
12. Övül I. Serebrovasküler Hastalıklar. Tunçbay E (Ed.). *Nöroşirürji İzmir: Duyal Matbaası*, 1985;139-233.
13. Weir B. Intracranial aneurysms and SAH. InWilkins RH and Rengachary SS (Eds). *Neurosurgery*, Tokyo: Mc Graw Hill Book Comp, 1985: 1308-1329.
14. Wilkins RH. Cerebral vazospasm. *Contemp. Neurosurg*. 1988:10:18-21

15. Wilkins RH. Update-SAH and saccular intracranial aneurysms. *Surg Neurol*.1981;15:92-102
16. Rinkel OE, Wijdicks EFM, Vermculen M. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal SAH. *AnnNeurol*, 1991; 29:463-466.
17. Kassel NF, Torner JC, Haley C. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *J Neunosurg*, 1970;73:18-36
18. Kassel NF, Torner JC, Haley C. *J Neurosurg*, 1990; 73:37-47.
19. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K. Management of elderly patients with aneurysmal SAH. *Clin Neurosurg*, 1988; 6:332-338.
20. 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.
21. Ljunggren B, Saveland H, Brandt L. Early operation and over all outcome in aneurysmal SAH. *J Neurosurg*, 1985; 62:547-551.
22. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after SAH. *Neurosurgery*, 1988; 22:654-657.
23. Hizdra A, Vermculen M, Van Gijn J. Respiratory arrest in SAH, *Neurology (NY)*, 1984; 34:1501-1504.
24. Mohr JP, Ksitlek JP, Zabramski JM. Intracranial aneurysms. In Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatmu FM. *Stroke, Diagnosis and Management*, Newyork.
25. Mohr JP, Ksitlek JP, Zabramski JM. Intracranial aneurysms. In Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatmu FM. *Stroke, Diagnosis and Management*, Newyork.
26. Millikon CH, McDowell F, Easton JD. *Stroke*, Philadelphia: Lea and Febiger, 1987:171-187.
27. Kumral K. İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Ed.Özdamar N, Ayın kitabı 43, İntrakranial kanamalar. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1985; 5-25.
28. Nishioka H, Torner JC. Cooperativesudy of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. A long-terms prognostic studyII. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology *ArchNeurol*, 1984; 41:1147-1151.
29. Andriolli GC, Salor G, Rigabella S. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology, *Acta Neurochir*, 1979; 48:217-224.
30. ES Kesen V, Sorenson EB, Rosenan S, Schemidt K. The prognosis of subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg*, 1984; 61:1029-1031.

31. 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.
32. West HH, Moni RL, Eisenberg RL. Normal cerebral angiography in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1977; 27:592-594.
33. Millikoni CH, McDowell F, Easton JD. *Stroke*, Philadelphia: Lea and Febiger, 1987:171-187.
34. Fogelholm M. Subarachnoid hemorrhage in middle Finland. Incidence early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke*, 1981; 12:296-301.
35. Handa J, Nakano J, All 3, Handa H. Computed tomography with giant intracranial aneurysms. *Surg Neurol*, 1978; 9:257-263.
36. 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.
37. 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.
38. Grobb RL, Reichle ME, Eichling JO. Effects of SAH on cerebral blood volume, blood flow and oxygenutilisation in humans. *J Neurosurg*, 1977;46:446-453.
39. Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P. CRF and metabolism following SAH. *Acta Neurol Scand*, 1980; 82:174-183.
40. Schievink VVI, Mokri B, Michels V. Familial association of intracranial aneurysms and cervical artery dissections. *Stroke*, 1991; 22:1426-1430.
41. Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth and rupture of saccular aneurysms. A review. *Neurosurgery*, 1981; 8:248-260
42. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg*, 1988. 68(6): p. 985-6.
43. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1-9.
44. Kahyaoğlu O. Anevrizmal subaraknoid kanama sonrası görülen serebral vazospazmın saptanması ve takibinde transkranial dopler ultrasonografinin yeri (tez). İstanbul: Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Hastanesi Nöroşirurji Kliniği; 2006.

45. Rosen DS, Macdonald RL. Macdonald, Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care* 2005;2(2): 110-8
46. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28(1):14-20.
47. Van Gijn J, Hizdra A, Wijdicks FFM, Vermeulen M, Van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1985; 63:355-262.
48. Ertekin C. *Nörolojide fizyopatoloji ve tedavi*. Bornova: Bilgehan matbaası, 1987: 625-778.
49. 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.
50. Barry KZ, Scott RM. Effect of intravenous ethanol on cerebral vasospasm produced by subarachnoid blood. *Stroke*, 1979;10:535.
51. Echlin FA. Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Neurosurgery*, 1976;15:133.
52. Palmer WK, Kalina CA, Studney TA. Exercise and the cAMP system in rat adipose tissue. *Appl Physiol*. 1981; 50:255.
53. Vapalahti M, et al. Brain monoamine metabolites and tryptophan in ventricular CSF of patients with spasm after aneurysm surgery. *J Neurosurg*, 1978; 48:58-63.
54. Yaşargil MG, *Anesthesia for microsurgical procedures in Neurosurgery* Microaneurosurgery, Georg Thieme Verlag, 1984; 1:272-278.
55. Wilkins RH. Cerebral vasospasm. *Contemp. Neurosurg*. 1988;10:18-21
56. Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART. Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 1985;16: 562-572
57. 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.
58. Steven LG, Glean WK, Floyd LH. Topical lidocaine in treatment of cerebral vasospasm *Surg Neurol*, 1979;13:17.
59. Isamu S. Significance of vasospasm in the treatment of ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg*, 1977;43:282-289.
60. Paul CB. Cerebral vasospasm. *Surg Neurol*, 1976;5:62.

61. Kassel NF, Peerles SZ, Durward QZ. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery*, 1983;12:658-661.
62. Origitano TL, Wsachler TA, Reichman OH. Sustained increased CBF with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution ("Triple-H"therapy) after SAH. *Neurosurgery*, 1990; 27:729- 740.
63. 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.
64. Adams HP Jr. Calciumantagonists in the management of patientswith aneurysmal SAH. Areview. *Angiology*, 1990; 41:1010-1016.
65. Siesjö Bk. Calcium and ischemic brain damage. *Eur Neurol*, 1986;25:45-56.
66. Leblanc R. Clinical and experimental investigation of aneurysmal SAH. *Neurosurg*, 1991;4:63-70.
67. Tunçbay E. Nöroşirurji ders kitabı. İzmir, Duyal Matbaası, 1985.
68. Meister A. Glutathione ascorbate and cell cycle regulation *FEBBS letters*. 1994;1-4
69. Cros CE, Halliwell B, Borish ET. Oxigen radicals and human disease. *J AnnalsInt Med* 1997;107:526-45.
70. Uysal M. Serbest radikaller, lipit peroksidleri organizmada prooksidanantioksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998; 11:336–341.
71. Wink DA, Mitchell JB. Chemicalbiology of nitricoxide: insights into regulatory, cytotoxic and cytoprotective mechanism of nitricoxide. *Free Radic Biol Med*1998;25:434-456.
72. Garcia X, Stein F. Nitricoxide. *Semin Ped Infect Dis* 2006;17:55-57
73. Memişoğulları R, Bakan E. Levels of ceruloplasmin, transferin, and lipidperoxidation in the serum of patientswithType 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2004;18:193-197.
74. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1106–1114.
75. Riehle RA Jr, Fair WD, Voughan D Jr. Extracorporeal shock wave lithotripsy for upper urinary tractcalculi. Oneyear's experience at a single center. *JAMA* 1986; 255: 2043-2048.

76. Baykal Y, Kocabalkan F. Serbest radikaller ve hücre hasarı. *Sendrom* 2000;9:31
77. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1. Baskı. Konya, Mimoza Yayınları, 1995
78. Karihtala, P.,&Soini, Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *Apmis*, 2007. 115(2), 81-103.
79. Cherubini P. et al. Dietary antioxidants as potential pharmacological agents for ischemic stroke. *Current Medicinal Chemistry*, 2008, 15.12: 1236-1248.
80. Mickle, D. A.; Weisel, R. D. Future directions of vitamin E and its analogues in Minimizing myocardial ischemia-reperfusion injury. *The Canadian journal of cardiology*, 1993, 9.1: 89-93.
81. Virág, L., Szabó, C. The therapeutic potential of poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacological reviews*, 2002, 54.3: 375-429.
82. De I Ma e stro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol*; 1980. 492: 153-168.
83. Mohamadin AM, Elberry AA, Elkablawy MA et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist abrogates lipopolysaccharide induced toxicity and oxidative stress in rat liver. *Pathophysiology :the official journal of the International Society for Pathophysiology / ISP*. 2011;18(3):235-42.
84. Burton, G.J. and Jauniaux, E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clinical Obstet Gynaecol.*, 2010.1-13.
85. Yao JK, Reddy R, McElhinny LG. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res.*; 1998. 32: 1-8.
86. Ghiselli A. Serafini M. Natella F. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.*; 2000. 29: 1106-14.
87. Tarpey MM, Wink DA, Grisham MB Methods for detection of reactive metabolites of oxygen and nitrogen: in vitro and in vivo considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 2004. 286(3): R431-44.
88. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.*; 2004.37: 112-9.
89. Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V. et al Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids. *J Clin Pathol*; 2001.54(5):356-61
90. Benzie IF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Anal Biochem*; 1996. 239(1):70-6.

91. Miller NJ, Rice-Evans C, Davies MJ et al.. A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates. *Clin Sci (Lond)*; 1993. 84(4):407-12.
92. Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, et al.. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol*;2002.2(1):3-18.
93. Erel O, Neselioglu S .A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis Author links open overlay panel 2014. Volume 47, Issue 18, December, Pages 326-332
94. Ates I, Kaplan M, Inan B, et al..How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract.*;2015. 110:166-71.
95. Tufan ZK, Hasanoglu I, Kolgelier S, et al..A retrospective controlled study of thiol disulfide homeostasis as a novel marker in Crimean Congo hemorrhagic fever. *Redox Rep.*;2017. 22:241-5.
96. Mert S. The use of thiol/disulfide as a novel marker in premature ovarian failure. *Gynecol Obstet Invest.*; 2017.82:113-8.
97. Kayalı R, Çakatay U. Protein oksidasyonunun ana mekanizmaları. *Cerrahpaşa J Med*; 2004.35(2): 83–89.
98. Sen CK, Packer L. Thiol homeostasis and supplements in physical exercise. *Am J Clin Nutr*; 2000.72(2 Suppl.): 653S–69S
99. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med*;2013. 65:244–53.
100. Cremers CM, Jakob U. Oxidant sensing by reversible disulfide bond formation. *J Biol Chem* 2013; 288(37): 26489–96.
101. Jones DP, Liang L. Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo. *Free Radic Biol Med*; 2009.47:1329-38.
102. Biswas S, Chida AS, Rahman I. Redox modifications of protein–thiols: emerging roles in cell signaling. *Biochem Pharmacol* 2006.28; 71(5): 551–64.
103. Van Dijk BJ, Vergouwen MD, Kelfkens MM, Rinkel GJ, Hol EM. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - Functional consequences and clinical implications. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Mar;1862(3):492-505.
104. Hanafy KA. The role of microglia and the TLR4 pathway in neuronal apoptosis and vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neuroinflammation*. 2013 Jul 13;10:83.

105. Brendt DS, Synder SH: Nitric oxide, a novel neuronal messenger. *Neuron* 8: 3- 11, 1992.
106. Nathan C, Xie OW: Nitric oxide synthases. Roles, tolls and controls. *Cell* 78: 915-918, 1994.
107. Johanning JM, Franklin PD, Man DC: Inhibition of inducible nitric oxide synthase limits nitric oxide production and experimental aneurysm expansion. *J Vasc Surg* 33: 579–586, 2001.
108. Deslauriers AM, Afkhami-Goli A, Paul AM, Bhat RK, Acharjee S, Ellestad KK, Noorbakhsh F, Michalak M, Power C. Neuroinflammation and endoplasmic reticulum stress are coregulated by crocin to prevent demyelination and neuro degeneration. *J Immunol*. 2011;187:4788–4799.
109. Deselms H, Maggio N, Rubovitch V, Chapman J, Schreiber S, Tweedie D, Kim DS, Greig NH, Pick CG. Novel pharmaceutical treatments for minimal traumatic brain injury and evaluation of animal models and methodologies supporting their development. *J Neurosci Methods*. 2016;272:69-76.
110. Sokka AL, Putkonen N, Mudo G, Pryazhnikov E, Reijonen S, Khiroug L, Belluardo N, Lindholm D, Korhonen L. Endoplasmic reticulum stress inhibition protects against excitotoxic neuronal injury in the rat brain. *J Neurosci*. 2007;27:901–908.
111. Ersahin M, Toklu HZ, Cetinel S, Yuksel M, Erzik C, Berkman MZ, Yegen BC, Sener G: Alpha lipoic acid alleviates oxidative stress and preserves blood brain permeability in rats with subarachnoid hemorrhage. *Neurochem Res* 2010;35:418-428
112. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015;122(2):414–8.
113. Al-Tamimi YZ, Orsi NM, Quinn AC, Homer-Vanniasinkam S, Ross SA. A review of delayed ischemic neurologic deficit following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: historical overview, current treatment, and pathophysiology. *World Neurosurg*. 2010;73:654-667
114. Dündar Y, Aslan R: Hücre moleküler statüsünün anlaşılması ve fizyolojik önem açısından radikaller-antioksidanlar. *İnsizyon*. 1999;2:134-142.

115. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products(BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:1223-1233.
116. Wu J, Hua Y, Keep RF, Schallert T, Hoff JT, Xi G. Oxidative brain injury from extravasated erythrocytes after intracerebral hemorrhage. *Brain res* 2002;953:45-52.
117. Clark JF, Loftspring M, Wurster WL, Beiler S, Beiler C, Wagner KR, PyneGeithman GJ. Bilirubin oxidation products, oxidative stress, and intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008;105:7-12.
118. Parizadeh MR, Azarpazhooh MR, Mobarra N, Nematy M, Alamdari DH, Tavalai S, Sahebkar A, Hassankhani B, Ferns G, Ghayour-Mobarhan M. Prooxidant-antioxidant balance in stroke patients and 6-month prognosis. *Clin Lab* 2011;57:183-191.
119. Alexandrova ML, Danovska MP. Serum C-reactive protein and lipid hydroperoxides in predicting short-term clinical outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci* 2011;18:247-252.
120. Keep RF, Xiang J, Ennis SR, Andjelkovic A, Hua Y, Xi G, Hoff JT. Bloodbrain barrier function in intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008;105:73-77.
121. Chen HH, Zhou JF. Low cholesterol in erythrocyte membranes and high lipoperoxides in erythrocytes are the potential risk factors for cerebral hemorrhagic stroke in human. *Biomed Environ Sci* 2001;14:189-198.
122. Aygul R, Demircan B, Erdem F, Ulvi H, Yildirim A, Demirbas F. Plasma values of oxidants and antioxidants in acute brain hemorrhage: role of free radicals in the development of brain injury. *Biol Trace Elem Res* 2005;108:43-52.
123. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 2001; 48: 249-62.
124. Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke.* 2011;42(4):924–9.
125. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2011;42(4):919–23.

126. Roth TL, Nayak D, Atanasijevic T, Koretsky AP, Latour LL, McGavern DB. Transcranial amelioration of inflammation and cell death after brain injury. *Nature*. 2014;505:223–228.
127. Friedrich V, Flores R, Sehba FA. Cell death starts early after subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett*. 2012b; 512:6–11.
128. Krenzlin, H.; Wesp, D.; Schmitt, J.; Frenz, C.; Kurz, E.; Masomi-Bornwasser, J.; Lotz, J.; Ringel, F.; Kerz, T.; Keric, N. Decreased Superoxide Dismutase Concentrations (SOD) in Plasma and CSF and Increased Circulating Total Antioxidant Capacity (TAC) Are Associated with Unfavorable Neurological Outcome after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 1188. <https://doi.org/10.3390/jcm10061188>
129. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* DOI: 10.1055/s-0041-1739207
130. Bahar S, Türker K. Subaraknoid kanama. II. Mezuniyet sonrası uygulamalı eğitim kursları. *Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi*, 1987:143-59.
131. Övül I. Serebrovasküler Hastalıklar. Tunçbay E (Ed.). *Nöroşirurji İzmir: Duyal Mtbaası*, 1985;139-233.
132. Lougheed WM, Barnette HJM. Lesions producing spontaneous hemorrhage. In Youmans JR. (Ed). *Neurological Surgery*, Toronto:WB Saunders Co, 1973:709-723.
133. Long streth WT, Koepsell TD, Yerby MS, Van Bell G. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 1985;16:377-384. 5