



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR
SAğLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİğİ

**ANEVRİZMAL SUBARAKNOİD KANAMALI HASTALAR
İLE SAğLIKLI KONTROLLERDE SERUM RESOLVİN D1
(RVD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Bekir Can KENDİRLİOğLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2018



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR
SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİğİ

**ANEVRİZMAL SUBARAKNOİD KANAMALI HASTALAR
İLE SAğLIKLI KONTROLLERDE SERUM RESOLVİN D1
(RVD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Bekir Can KENDİRLİOğLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tufan HIÇDÖNMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2018

I. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgisi ile bende yeni bir vizyon yaratan, destek ve deneyimlerini sadece eğitim alanında değil, her alanda aktarıp elimden tutan, özverili tutumuyla her zaman yanımda olan, hoşgörüsünü ve şefkatini hiçbir zaman esirgemeyen, insani değerleri ve mütevazılığı ile örnek değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Tufan Hiçdönmez'e,

Farklı bakış açısı ile her zaman farkını ortaya koyan ve asistan hekim olduğumu hiçbir zaman unutturmayan Doç. Dr. Bülent Güçlü'ye,

Eğitim sürecimde özellikle omurga cerrahisi konusunda tecrübesiyle bize ışık tutan Doç. Dr. Necati Tatarlı'ya,

Cerrahi disiplini aşılaman ve haklı serzenişleriyle eğitim sürecime katkıda bulunan ablam Doç. Dr. Hikmet Turan Süslü'ye,

Cerrahideki obsesif yaklaşımları nedeniye şahsımdaki kompülsiyonları arttıran Op. Dr. Mehmet Tiryaki'ye,

Kliniğe geldiği günden itibaren bana abilik yapan, güven aşılaman, zor zamanlarımda yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle beni rahatlatan Op. Dr. Evren Aydoğmuş'a,

TUS tercihimde bu kliniği yazmama vesile olan, ne kadar sert ve zorlu biri olsa da çalışmaktan keyif aldığım, cerrahinin prensiplerini bana öğreten, zaman içerisinde kideimlimden öte abim haline gelen, üzerimdeki emeklerini asla unutamayacağım ve tekrar beraber çalışmayı dilediğim Op. Dr. Yusuf Emrah Gergin'e,

Beraber anılar biriktirdiğim, yol arkadaşım olan eş kideimlim Op. Dr. Serdar Onur Aydın'a,

Eğitim sürecimde bana destek olan Op. Dr. Kamil Diriker, Op. Dr. Selçuk Özdoğan, Op. Dr. Ali Haluk Düzkalır, Op. Dr. Recep Başaran, Op. Dr. Ali Fatih Ramazanoğlu, Op. Dr. Luay Şerifoğlu'na,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan hekim arkadaşlarıma, ameliyathanede uzun süre çalışma fırsatını bulduğum, özverisi ve titizliğiyle örnek hemşire Huriye Çağlar'a ve bende emeği geçen tüm hemşire ile personel arkadaşlarıma,

Büyük bir özveri göstererek hayatlarını, benim bugünlerime gelebilmem için adayan; bana her zaman doğru, dürüst, çalışkan, ahlaklı ve sorumluluk sahibi olmayı öğütleyen canım anneme ve canım babama,

Hoşgörüsü ve sevgisi ile her zaman yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen biricik ablama,

Benim hayattaki en büyük şansım, bana hayatın güzelliklerini yaşatan, hayli zorlu nöroşirurji asistanlık yıllarımda bana sabır gösteren ve pozitif motivasyonlarıyla beni hep ayakta tutan, tez yazma sürecimde ayrıca destek olan ve yol gösteren meslektaşım, en iyi arkadaşım, eşim Dr. Burcu Kök Kendirlioğlu'na,

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Bekir Can KENDİRLİOĞLU

İstanbul, 2018

II. İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I. TEŞEKKÜR	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
III. ÖZET	iv
IV. ABSTRACT	v
V. KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ.....	ix
VII. ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SUBARAKNOİD KANAMA.....	3
2.1.1.Tarihçesi.....	3
2.1.2.Etiyolojisi.....	4
2.1.3.Epidemiyolojisi	5
2.1.4.Patogenezi.....	8
2.1.5.Klinik Özellikler.....	12
2.1.6.Klinik Seyir ve Prognoz.....	14
2.1.7.İnceleme Yöntemleri	15
2.1.7.1. Beyin BT	15
2.1.7.2. Lomber Ponksiyon.....	17
2.1.7.3. Serebral Anjiyografi	17
2.1.8.Klinik Derecelendirme.....	19
2.1.9.Komplikasyonlar	20
2.1.9.1. Yeniden Kanama	21
2.1.9.2. Hidrosefali.....	21

2.1.9.3. Gecikmiş Serebral İskemi	22
2.1.9.4. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar	22
2.1.9.5. Hiponatremi	23
2.1.9.6. Vazospazm	23
2.2. SUBARAKNOİD KANAMA VE NÖROİNFLAMASYON	30
2.2.1. Erken Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü	30
2.2.2. Gecikmiş Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü	32
2.2.3. Nöroinflamasyon ve Vazospazm	33
2.3. RESOLVİN D1 VE NÖROİNFLAMASYON	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. ÖRNEKLEM	36
3.2. YÖNTEM	36
3.3. GEREÇLER	37
3.4. RVD1'İN ÇALIŞILMASI VE HESAPLANMASI	38
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	46
5.1. KISITLILIKLAR	51
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	54
8. ÖZGEÇMİŞ	63
9. EKLER	64
EK 1 - ETİK KURUL ONAYI	65
EK 2 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU	66

III. ÖZET

ANEVRİZMAL SUBARAKNOİD KANAMALI HASTALAR İLE SAĞLIKLI KONTROLLERDE SERUM RESOLVİN D1 (RVD1) DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Bekir Can KENDİRLİOĞLU

AMAÇ: Anevrizmal subaraknoid kanama (SAK) sonrası mortalite ve morbitidenin önde gelen nedeni olan vazospazmın etiolojisinde, nöroinflamasyonun rolüne ait veriler bulunmaktadır. Nöroinflamasyonun ayrıca erken beyin hasarı ve geç beyin hasarına katkıda bulunduğu ve kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Santral sinir sisteminde nöronları apoptozisten ve nöroinflamasyondan koruması, inflamasyon çözücü etkiler göstermesi nedeniyle Resolvin D1'in (RvD1) anevrizmal SAK sonrası nöroinflamasyon ve vazospazm etiolojisinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada, anevrizmal SAK'lı hastaların serum RvD1 düzeylerinin günler içerisindeki seyri, vazospazm ve C-reaktif protein (CRP), nötrofil, albümin gibi inflamasyon belirteçleri ile olası ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışma, SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya Haziran 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında spontan anevrizmal SAK geçiren 15 hasta alınmıştır. Kontrol grubunu aynı klinikte yatan lomber disk hernisi tanılı 17 hasta oluşturmuştur. Anevrizmal SAK tanılı hastalar radyolojik vazospazm olan (8 hasta) ve olmayan (7 hasta) olmak üzere iki gruba ayrılmış, kanamanın 1. günü, 4. günü, 9. günü ve 14. günü serum RvD1 düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Çalışmamızın temel bulgusu, RvD1 düzeylerinin radyolojik vazospazmı olan hasta grubunda 1. gün istatistiksel olarak anlamlı yüksek olmasıdır ($p=0.021$). Bunun dışında, bakılan diğer günlerde de radyolojik vazospazm olan grupta ortalama RvD1 değerleri yüksek seyretmiştir. Serum CRP ve nötrofil değerlerinin hasta grubunda kanamanın ilk günlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseldiği tespit edilmiştir.

SONUÇ: Nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri olan RvD1'in radyolojik vazospazm olan grupta anlamlı olarak yüksek değerde saptanmış olması; anevrizmal SAK sonrası gelişen radyolojik vazospazm etyopatogenezinde inflamatuvar süreçlerin rol aldığını desteklemektedir. Bunun yanında RvD1'in anevrizmal SAK sonrası gelişebilecek radyolojik vazospazmda önemli bir belirteç olabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Anevrizmal Subaraknoid Kanama, Resolvin D1, Nöroinflamasyon, Vazospazm

İletişim adresi: can.kendirlioglu@gmail.com

IV. ABSTRACT

COMPARISON OF RESOLVIN D1 (RvD1) LEVELS IN PATIENTS WITH ANEURYSMAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE AND HEALTHY CONTROLS

Dr. Bekir Can KENDİRLİOĞLU

AIM: In the etiology of vasospasm, which is the leading cause of mortality and morbidity after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH), there are evidences concerning the role of neuroinflammation. It is also known that neuroinflammation contributes to early and delayed brain injury which are related with poor clinical outcome. It is thought that Resolvin D1 (RvD1) protects neurons from apoptosis and neuroinflammation may have a role in the pathophysiology of neuroinflammation and vasospasm after aneurysmal SAH which is known anti-inflammatory and pro-resolving activity. In this study, we aimed to investigate serum RvD1 levels in patients with aneurysmal SAH and its possible relations with vasospasm and inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), neutrophil, and albumin.

MATERIALS AND METHODS: The study is undertaken in the Department of Neurosurgery at Kartal Dr. Lütfi Kırdar Hospital. Fifteen patients with spontaneous aneurysmal SAH between June 2017 and May 2018 were included in the study. Comparison was made between 17 patients with lumbar disc herniation. Patients with aneurysmal SAH were divided into two groups: SAH + vasospasm group which represented patients with angiographic vasospasm (8 patients), and SAH group without angiographic vasospasm (7 patients). Serial serum RvD1 measurements were obtained on days 1, 4, 9, and 14 after SAH.

RESULTS: RvD1 levels were statistically significantly higher on the Day 1 after SAH in patients with angiographic vasospasm ($p=0.021$). Additionally, in the group with angiographic vasospasm all measured RvD1 values were also higher. Measured serum CRP and neutrophil were found statistically significantly higher on the day 1 after SAH in both SAH groups with and without vasospasm comparing to the control group.

CONCLUSION: In the group of SAH patients with angiographic vasospasm, high levels of neuroprotective and anti-inflammatory RvD1 supports inflammatory processes in the etiopathogenesis of angiographic vasospasm after aneurysmal SAH. It is concluded that RvD1 may be an important biomarker in the prediction of the angiographic vasospasm after aneurysmal SAH.

Keywords: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage, Resolvin D1, Neuroinflammation, Vasospasm

Contact address: can.kendirlioglu@gmail.com

V. KISALTMALAR

AA	: Araşidonik Asit
ACA	: Anterior Serebral Arter (Anterior Cerebral Artery)
AComA	: Anterior Komünikan Arter (Anterior Communicating Artery)
ADMA	: Asimetrik dimetil L-Arginin (ADMA)
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)
BMI	: Beden-Kitle İndeksi (Body Mass Index)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BPB	: Bipolar Bozukluk
CA	: Kalsiyum
CaM	: Kalmodulin
COX	: Siklooksijenaz (Cyclooxygenase)
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP	: Sitokrom P450 (Cytochrome P450)
DHA	: Dokozahekzaenoik Asit
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
EDCF	: Endotel Kaynaklı Konstriktör Faktör (Endothelium-Derived Contracting Factor)
EDRF	: Endotel Kaynaklı Relaksasyon Faktör (Endothelium-Derived Relaxing Factor)
EET	: Epoksieikosatrenoik Asit (EET)
EKG	: Elektrokardiyografi
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
EPA	: Eikosapentaenoik Asit
ET	: Endotelin
GFAB	: Glial Fibriler Asidik Protein
GİD	: Geç İskemik Defisit
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GPCR	: G Protein Bağımlı Reseptör (G Protein- Coupled Rceptor)
HETE	: Hidroksieikosatetraenoik asit
Hgb	: Hemoglobin
HO-1	: Heme Oksijenaz 1

Hp	: Haptoglobin
HPETE	: Hidroperoksiieikosatetraenoik asit
ICA	: İnternal Karotid Arter (İnternal Carotid Artery)
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)
IL-1β	: İnterlökin 1 beta
IL-4	: İnterlökin 4
IL-6	: İnterlökin 6
IL-8	: İnterlökin 8
IL-10	: İnterlökin 10
İKB	: İnttrakranial Basınç
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
KİBAS	: Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu
LP	: Lomber Ponksiyon
LT	: Lökotrien
LY	: Lenfosit (Lymphocyte)
MI	: Miyokart Enfarktüsü (Myocardial İnfarction)
MCA	: Orta Serebral Arter (Middle Cerebral Artery)
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume)
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume)
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
MS	: Multiple Skleroz
NE	: Nötrofil (Neutrofil)
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
OksiHb	: Oksihemoglobin
PComA	: Posterior Komünikan Arter (Posterior Communicating Artery)
PGD2	: Prostoglandin D2
PGE2	: Prostoglandin E2
PGF2α	: Prostoglandin F2 α
PGI2	: Prostatiklin
PICA	: Posterior İnterior Serebellar Arter (Posterior İnterior Cerebellar Artery)
PLT	: Trombosit (Platelet)

PMN	: Polimorfonükleer Lökosit
PUFA	: Çoklu Doymamış Yağ Asiti (Polyunsaturated Fatty Acid)
RBC	: Eritrosit (Red Blood Cell)
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
RvD1	: Resolvin D1
SAK	: Subaraknoid Kanama
SIRS	: Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu (Systemic İnflammatory Response Syndrome)
TLR4	: Toll Benzeri Reseptör 4 (Toll-Like Receptor 4)
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TXA2	: Tromboksan A2
VA	: Vertebral Arter
WBC	: Lökosit (White Blood Cell)
WFNS	: Beyin Cerrahi Dernekleri Dünya Federasyonu (World Federation of Neurosurgical Societies)
20-HETE	: 20- Hidroksieikozatetraenoik Asit

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Spontan subaraknoid kanamanın diğer nedenleri:	5
Tablo 2: Subaraknoid kanamada risk faktörleri.....	8
Tablo 3: Anevrizmaların etiyolojik sınıflaması.....	9
Tablo 4: Anevrizmaların boyutlarına göre sınıflaması	11
Tablo 5: Subaraknoid kanamalı hastalarda fokal bulgular.....	13
Tablo 6: Anevrizmal subaraknoid kanamada Fisher BT derecelendirme skalası.....	17
Tablo 7: Hunt ve Hess sınıflaması.....	19
Tablo 8: Beyin Cerrahi Dernekleri Dünya Federasyonu (WFNS) SAK derecelendirmesi	20
Tablo 9: Vazospazmda damar duvarında görülen patolojik değişiklikler	26
Tablo 10: Resolvin D1'in standart dilüenti ile hazırlanmış formülleri.....	38
Tablo 11: Hastaların derecelendirme sistemlerine göre gruplandırılması	41
Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri..	42
Tablo 13: Resolvin D1 seviyesinin vazopazm durumuna göre karşılaştırılması.....	44

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Sakküler anevrizmaların patogenezi.....	10
Şekil 2: Sakküler anevrizmadan alınan örnek kesit	11
Şekil 3: Anevrizmal subaraknoid kanamaya ait beyin BT görüntüleri.	16
Şekil 4: Sol MCA bifurkasyon anevrizmasına ait dijital substraksiyon anjiografi görüntüleri.....	18
Şekil 5: Sol MCA bifurkasyon anevrizmasına ait MR anjiografi görüntüleri.....	19
Şekil 6: Subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazmın zamansal değişimi.....	24
Őekil 7: Anevrizmal SAK sonrası vazospazma yol ačan birbirleriyle baęlantılı olaylar	25
Şekil 8: Hücre içi kalsiyum artışı ile vasküler düz kas tonusunun regülasyonu	27
Şekil 9: Oksihemoglobinin çok yönlü etki mekanizması	28
Şekil 10: Dokozahekzaenoik asitten D serisi resolvin ile diğer mediatörlerin sentezi.....	34
Şekil 11: Resolvin D1'in standart grafiği	40
Şekil 12: İstatistiksel olarak anlamlı saptanan serum değerlerinin grafiksel değişimi....	43
Şekil 13: Resolvin D1 düzeylerinin radyolojik vazopazm varlığına göre grafiksel değişimi	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid kanama (SAK), inme popülasyonunda mortalite ve morbitidenin en önemli nedenlerinden birisidir. Spontan SAK olgularının en önde gelen nedeni ise % 75-85 sıklıkla anevrizmalardır. Dünya genelindeki anevrizmal subaraknoid kanama insidansı yıllık 100.000'de 9-10'dur. Anevrizmal SAK'lı olguların %10'u kanama anında, %25'i ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir. Kanama sonrası ilk 3 aylık dönem ele alındığında, olguların yaklaşık yarısı kaybedilmekte, yaşayan grubun yarısı ise morbiditeye sahip olmaktadır. Hastalar başarılı bir tedavi geçirmiş olsalar dahi, hem kendilerinin hem yakınlarının özel, sosyal ve iş hayatları olumsuz etkilenerek kanama öncesi hayat kalitelerine asla ulaşamamaktadırlar (1-6).

Serebral vazospazm, anevrizma rüptürü sonrası mekanik ve fizyolojik stimuluslara karşı, beyin damarlarının geriye dönüşümlü daralmasıdır (1). Anevrizmal SAK sonrası mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Patogenezi net anlaşılamamış olup kompleks multi faktöriyel olaylar zinciridir. Lipid peroksitler, endotel kaynaklı vazokonstrüktör ve vazodilatatör maddeler arasındaki dengesizlik, aroşidonik asit (AA) metabolitleri, inflamatuvar yolaklar, vasküler tonus, endotel proliferasyonunu ve apoptozu düzenleyen nöronal mekanizmaların bozulması vazospazm gelişmesi ile sonuçlanır. Nöroinflamasyon ise SAK patogenezinde önemli bir rol oynar. Bu inflamatuvar yanıtta hem hücresel hem de moleküler komponent yer alır. SAK sonrasında saatler içerisinde IL-1 β , IL-6, TNF gibi proinflamatuvar sitokinler ile P ve S-selektinler gibi adezyon molekülleri serumda ve BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşır, kompleman sistemi aktive olur, eritrosit lizisi hızlanır. Sonuç olarak başta ET-1 gibi spazmogenlerin salınımı artar, serbest radikaller ortaya çıkar ve nöronlar üzerinde toksik etkiye yol açıp nörodejenarasyona neden olarak nöronların fonksiyon kaybetmesine ve nöronal apoptozise neden olur. Yüksek inflamatuvar yanıt hipertermi, vasküler spazm, erken beyin hasarı ve kötü nörolojik sonuç ile ilişkilidir (2-10).

Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), diyetle alınır, hücre zarının organizasyonu ve işlevlerinin yanı sıra diğer hücrel olaylar içinde gereklidir. PUFA'ların, omega-3 ve omega-6 olmak üzere iki temel ailesi mevcuttur. Her iki aile de önemlidir çünkü memeli hücreleri, hücre fonksiyonları için gerekli olan bu yağ asitlerini üretmek için gerekli enzimlerden yoksundurlar. Omega-3 ailesinin en uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi olan DHA (dokozahekzaenoik asitin) ve metabolitleri, sinir sisteminin büyümesi ve gelişimi için esansiyel teşkil eder. Sinaptogenezisi ve nörogenezisi destekler, gen ekspresyonunu ve nöronal aktiviteyi uyarır, TNF, IL-1 ve IL-6 gibi önemli inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eder, nöroprotektif olarak görev yaparlar. Resolvin D1 (RvD1), ise omega-3 yağ asiti olan DHA'nın türevi olup güçlü bir anti-inflamatuvar etki gösteren ve inflamasyonun çözümlemesine aracılık endojen kimyasal bir araçtır. RvD'in, nötrofil infiltrasyonunu sınırladığı, makrofajlar üzerindeki reseptörleri vasıtasıyla fagositozu uyarıp klirensi arttırdığı, hücre yüzey proteinlerinin ekspresyonunu azalttığı, monosit /makrofajların M2 fenotipini ve mikroglial hücreleri uyardığı gösterilmiştir (11,12).

Bu çalışmanın birincil amacı; anevrizmal SAK'lı hastaların serum RvD1 düzeylerinin günler içerisindeki seyrini araştırmak, kontrol grubu ile karşılaştırmak ve vazospazm ile olası ilişkisini ortaya koymaktır. İkincil amacı ise; RvD1 düzeylerinin, inflamasyon belirteçleri (CRP, nötrofil, albümin) ile olası ilişkilerini saptamaktır. Bu sayede RvD1'in anevrizmal SAK sonrası nöroinflamasyon ve vazospazmdaki olası rolüne yönelik katkıda bulunulabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1. Tarihçesi

Subaraknoid kanama (SAK) ile ilgili ilk kayıtlara yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat'ın yazılarında rastlanmaktadır. Hipokrat, olası rüptüre serebral anevrizmaya bağlı ölümü şu cümle ile tanımlamıştır: “Sağlıklı bir insanda ani baş ağrısı gelişir ve yere düşer; konuşamaz ve solunumu bozulur ise bu kişi yedi gün içerisinde ölür” (13).

İntrakranial kanamaların varlığı ve ciddi bir ölüm sebebi olması asırlarca bilinmesine rağmen etyopatogenezi hakkında net bilgiler elde edilememiştir. Serebral anevrizmalar ve bunların yırtılmasının subaraknoid kanamaya neden olduğu 18. yy’ da Morgagni ve Biomi tarafından tanımlanmıştır. Fransız nörolog Jean Martin Charcot spontan intraserebral kanamalar üzerine çalışmalar yapmış ve patogenezi anlatmıştır. Quincke 1891 yılında lomber ponksiyonu (LP) tanı yöntemi olarak geliştirmiş böylece klinik SAK tanısı konulmaya başlanmıştır. SAK’lı hastalarda beyin omurilik sıvısındaki değişiklikleri araştırarak önemli katkılarda bulunmuştur. Sir Victor Alexander Haden Horsley, 1885 yılında dev bir intrakraniyal anevrizma için internal karotid arter (ICA) ligasyonu gerçekleştirmiş ve bu tekniği serebral dolaşımında ilk uygulayan kişi olmuştur. Egas Moniz’in serebral anjiyografiyi 1927 yılında uygulamaya koyması ile anevrizmaların tanısında devrim yaşanmıştır. Norman Dott daha sonra planlanan ilk intrakraniyal anevrizma operasyonunu gerçekleştirmiştir. 1931’de rüptüre internal karotid arter anevrizmasını hemostaz amaçlı, bugün ‘wrapping’ olarak bildiğimiz prosedürü gerçekleştirerek adale dokusu ile sarmıştır. Dott ayrıca 1933 yılında, anevrizma kliplene tekniğine göre daha zorlu bir manevra olan anevrizma sütür ligasyonu tekniğine de öncülük etmiştir (14).

Cushing, 1911 yılında nöroşirürjiye, intraserebral damarların kanamasını durdurma amaçlı gümüş damar klipslerini tanıtmıştır. Kendisi ilk olarak bu klipsleri

tümör ameliyatlarında, sütür ligasyonu için erişilemeyen damarlarda hemostaz yapabilmek için kullanmıştır. Walter Dandy, 1937'de bir internal karotid arter anevrizmasını V şeklindeki gümüş klips kullanarak tedavi etmiştir (14). Takip eden yıllar içerisinde, anevrizma klipsleri, özellikle mikrocerrahi için uygun boyut, şekil ve manyetik rezonans görüntülemeyle (örneğin titanyum) uyum içinde olabilmesi için birçok modifikasyona uğramıştır. 1951'de ise Riemenschneider ve Ecker anjiyografik vazospazmı tanımlamışlardır (15). 1970'lerden itibaren rüptüre anevrizmaların tedavisinde klipslerin kullanılması rutine girmiştir. Anevrizma cerrahisinin bugünkü düzeye gelmesinde, anterior sirkülasyon anevrizmalarında Gazi Yaşargil'in, posterior sirkülasyon anevrizmalarında ise Drake'in büyük katkıları olmuştur.

Endovasküler tedavinin temelleri ise Rus beyin cerrahı Fedor Serbinenko tarafından atılmıştır. 1969 yılında Serbinenko bir karotis kavernöz fistülü, lateks balon ile tedavi etmiştir. 1974 yılında ise ayrılabilir lateks balon ile anevrizma tedavisini tarif etmiştir (16,17). 1991 yılında, Guglielmi ayrılabilir koilleri, seçilmiş anevrizma hastalarını tedavi etmek için alternatif bir yöntem olarak sunmuş, 1995 yılında ise FDA (Food and Drug administration) onayını almıştır (18). 2011 yılında ise akım yönlendirici stentler kullanıma girmiştir.

2.1.2. Etiyolojisi

Subaraknoid kanamanın literatürde en sık gözlenen nedeni kafa travması iken; spontan SAK'ın en sık nedeni % 75-85 sıklıkla anevrizmalardır. Spontan SAK'ın yaklaşık %10'luk bir kısmının nedeni anevrizmal olmayan perimezensefalik SAK, geri kalanların da diğer nedenlere bağlı olduğu gözlenmektedir (Tablo 1). Spontan SAK inmenin bir alt tipi olup, inme (stroke) olgularının yaklaşık %5 'ini oluşturmaktadır.

Anevrizmal SAK'ların en sık nedeni sakküler anevrizmalardır. Bu nedenle spontan SAK intrakranial sakküler anevrizmalarla hemen hemen özdeşleşmiş olup çoğunlukla spontan SAK'lar, intrakranial sakküler anevrizma rüptürüne bağlı SAK temel alınarak irdelenir. Anevrizma rüptürü dışında sıklıkla SAK'a yol açan nedenler serebral arteriovenöz malformasyonlar ve hipertansif aterosklerozdur. Spontan

SAK'ların bir kısmının nedeni ise belirlenemez (19). Bu olgular arasında yetersiz anjiyografi, vazospazma bağlı dolun olmaması, mikroanjioomatöz yapılar, rüptür sırasında destrükte olmuş anevrizmalar sayılabilir. Bazen ise anevrizma boyun bölgesinden rüptüre olur ve oluşan pıhtının anevrizma boynunu tıkamaması sonucu anjiyografide verilen opak madde anevrizma kesesini doldurmaz. Sonuçta radyolojik görüntü elde edilemez.

Tablo 1: Spontan subaraknoid kanamanın diğer nedenleri:

•Serebral arteriovenöz malformasyonlar
•Hipertansif aterosklerotik serebrovasküler hastalık
•Serebral damarların non-enflamatuar lezyonları (kavernöz anjiyomlar, arterial disseksiyonlar, serebral venöz tromboz, dural arteriovenöz fistül, moya moya hastalığı).
•İnfeksiyon hastalıklar (İnflüenza, bruselloz, tifo, toxoplazmozis, leptospiroz, tüberküloz, herpes zoster, şarbon, subakut bakteriyel endokardit)
•Kan diskrazileri (Orak hücreli anemi, aplastik anemi, herediter sferositoz, polisitemi gibi eritropetik sistem bozuklukları; hemofili, lösemi, trombositopeni vs.)
•İlaçlar ve toksin maddeler (Antikoagülan kullanımı, Monoaminoksidaz inhibitörleri, kinin, sempatetikomimetikler, alkol, nikotin, kokain, arsenik, kurşun, karbonmonoksit, morfin vs.)
•Beyin tümörleri (Malign gliomalar, hipofizer apopleksi, kardiyak miksomanın serebral metastazı, anjiyolipoma, spinal meningeal karsinomatozis, kauda equina melanomu)
•Medulla spinalis ve meninkslerin vasküler malformasyonları, spinal arterin rüptürü
•Kalıtsal bağ dokusu hastalıkları (Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Nörofibromatozis tip 1, Marfan sendromu, Ehler Danlos sendromu tip 2 ve 4 vs.)
•Serebral damarların enflamatuar lezyonları (Behçet hastalığı, Wegener granülomatosis, Churg-Strauss Sendromu, periarteritis nodosa, mikotik anevrizmalar vs.)

2.1.3. Epidemiyolojisi

SAK görülme sıklığı değişik serilerde 100.000'de 2-32 arasında bildirilmekle birlikte dünya genelindeki insidansı 100.000'de 9-10'dur. Görünüm sıklığı yaş, cinsiyet, coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. Spontan SAK olgularının en önde gelen nedeni olan intrakranial anevrizmalar toplumun yaklaşık %2'sinde mevcuttur. Rüptüre olan anevrizmalar ise bu grubun %1'inden azını oluşturmaktadır. Önemli bir mortalite ve morbitide nedeni olan anevrizmal SAK'lı olguların %10'u kanama

anında, %25'i ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir. Kanama sonrası ilk 3 aylık dönem ele alındığında, olguların yaklaşık yarısı kaybedilmekte, yaşayan grubun yarısı ağır morbidite göstermekte ve bu grubun 2/3 ü başarılı bir cerrahi girişim geçirmiş olsa dahi kanama öncesi yaşam kalitesine erişememektedir. Yıllar içerisinde inme tablosunun aksine SAK insidansında azalma yok denecek kadar az olmasına rağmen mortalite oranlarında düşüş gözlenmiştir. 1980 ve 2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada olguların ölümlerle sonlanma oranının %50'den %35'e gerilediği saptanmıştır. Mortalitede gözlenen bu azalmanın özellikle anevrizmal SAK'larda rüptüre anevrizmanın doğru ve erken tanısı ile tedavilerinde yaşanan gelişmelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (20,21).

SAK insidansının yaşla birlikte arttığı ve tepe insidansının beşinci ve altıncı dekatlarda zirve yaptığı bilinmektedir. SAK nedeni olarak arteriovenöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken yaş ilerledikçe bu oran düşer ve anevrizmalar ilk sıraya geçerler. Anevrizmaların yalnızca %2'si çocukluk çağında görülürler ve genelde dev (>2.5cm) anevrizmalardır. 20-70 yaş arasında spontan SAK'ların en sık nedeni ise anevrizmalardır. 70 yaşın üzerinde en belirgin neden hipertansif arteriosklerozdur. Anevrizmal SAK'lar beşinci dekattan sonra kadınlarda daha fazla görülmektedir (Kadın erkek oranı:3/2). 50 yaş altında ise kadın ve erkek arasında anlamlı fark saptanmamıştır (19,20). SAK oluşması mevsimsel (ilkbahar ve sonbaharda daha yüksektir) ve diüurnal (sabah geç saatler) patern gösterir (22).

Yaş ve cinsiyet gibi değiştirilemeyen epidemiyolojik faktörlerin yanı sıra SAK'ın hipertansiyon, sigara kullanımı ve aşırı alkol tüketimi gibi üç önemli önlenebilir risk faktörü mevcuttur. Yapılan çalışmalarda kronik sigara kullananlarda SAK riskinin hiç sigara içmeyenlere kıyasla iki katı olduğu tespit edilmiştir. Sigara kullanımının hem endotel hasarı yaparak intrakranial anevrizma oluşumuna neden olduğu hem de mevcut anevrizmaların rüptüre olmalarına yatkınlık yarattığı düşünülmektedir. Hipertansiyon; endotel hasarı, damar düz kasında kollajen ve elastin sentezini bozması ve vazovazorum oklüzyonu yapması nedeniyle hem anevrizma gelişimine neden olmakta hem de rüptürüne neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda haftalık 150 gr üzeri alkol tüketiminin SAK riskini

yaklaşık iki kat arttığı saptanmıştır. Yüksek alkol alımı hem endotel üzerinde oksidatif stres yaratmakta hem de endotel inflamasyonuna neden olmaktadır. Bununla birlikte hipertansiyonla arasında anlamlı ilişki olduğu da bilinmektedir. Yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol haplarının da anevrizma gelişimi ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu majör risk faktörlerinin yanı sıra kokain gibi psikoaktif madde kullanımı, yüksek tuz kullanımı, düşük vücut kitle endeksi (BMI), diyabet, kan lipid düzeyi gibi değişkenler ile SAK arasında rölatif bir ilişki olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (19, 23-27).

SAK oluşumunda çevresel faktörlerin yanı sıra etiyolojisi tam aydınlatılamamış da olsa genetik mekanizmaların etkili olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda SAK hastalarının birinci derece yakınlarında genel topluma oranla 3 ila 7 kat arasında artmış risk saptanmıştır. Sakküler anevrizmaların %85-90'ı sporadik olup Willis halkasının dallarındaki hemodinamik streten kaynaklandığı bilinmektedir. Sakküler anevrizmaların yaklaşık %12-15'i ise ailesel olup sporadik anevrizmalardan daha genç yaşta ortaya çıktığı, daha küçük boyutlarda kanadığı ve sıklıkla bu anevrizmaların orta serebral arter (MCA) yerleşimi gösterdiği saptanmıştır. Bir takım kalıtsal hastalıklar da intrakranial anevrizma ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan en yaygın olanları otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Ehler-Danlos sendromu tip 4 ve Marfan sendromu'dur. Bu hastalarda hem daha genç yaşlarda anevrizma ortaya çıkmakta hem de daha mortal seyretmektedir (19,25,28-30). Ailesel anevrizması olanlarda bazı gen analizleri de yapılmış ve kromozomlar üzerinde genetik geçiş olduğunu gösteren birçok lokus saptanmıştır. Bunlardan en sık saptanan değişiklikler: 1p34.3-p36.13, 7q11, 19q13.3 ve Xp22'dir (28,31,30).

Tablo 2: Subaraknoid kanamada risk faktörleri

➤ Değiştirilemez risk faktörleri
Yaş
Kadın cinsiyet
Daha önce spontan SAK geçirmiş olmak
Ailede spontan SAK öyküsü varlığı
Birinci derece akrabalarda anevrizma öyküsü (özellikle iki veya daha fazla akrabada)
Bazı genetik bozukluklar (örneğin, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tip IV Ehlers-Danlos sendromu)
• Değiştirilebilir risk faktörleri
Hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklar
Sigara kullanımı
Yüksek alkol kullanımı
Sempatomimetik ilaç kullanımı (kokain vs.)
Düşük serum kolesterol seviyeleri
• Diğer
Anterior dolaşım anevrizmaları rüptüre olmaya daha yatkındırlar
Posterior sirkülasyon anevrizmalarının ise erkeklerde yırtılma olasılığı daha yüksektir
Çapı 7 mm'den büyük anevrizmaların rüptüre olma ihtimali daha yüksektir
Çoklu anevrizma varlığı

2.1.4. Patogenezi

Subaraknoid kanama olgularının en sık nedeni intrakranial sakküler anevrizmaların rüptürü olup bu çalışmada intrakranial anevrizmalar konusu ele alınacaktır. Anevrizma sözcüğünün kelime anlamı "bir atardamarın çeperinde oluşan ur biçimindeki şişkinlik" dir. Fransızca anévrisme "damar genişlemesi veya şişmesi, baloncuk" sözcüğünden alıntıdır. Fransızca sözcük ise eski Yunanca aneurisma "genleşme, şişme" sözcüğünden alıntıdır.

Anevrizmaların, damar duvarında konjenital olarak zayıf bir alanın pulsatil kan akımı gibi dinamik süreçlere bağlı dilatasyonu sonucu oluştuğu görüşü hakimdir. Arterin bir noktasından dışarıya tomurcuklanması (sakküler) veya bir segmentin

balonlaşması (fusiform) ile gerçekleşirler. Serebral arterler 3 tabakadan meydana gelmiştir:

- 1) Tunika intima: İç tabaka olup incedir. Endotel hücreleri ve internal elastik laminayı içerir.
- 2) Tunika media: Düz kas hücreleri ile elastin ve kollagen lifleri içerir.
- 3) Tunika adventisya: En dış tabaka olup kollajen lifleri ve fibroblastları içerir.

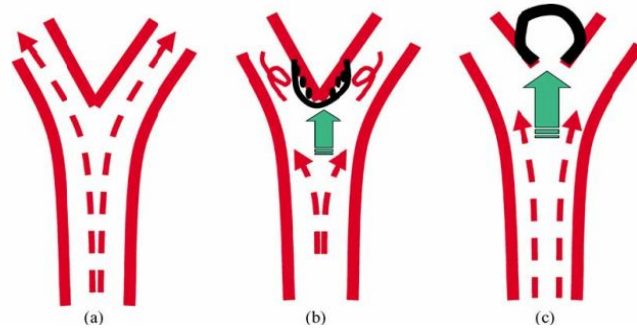
Serebral arterlerin vücudun diğer arterlerinden farkları mevcuttur. Periferik sistemik arterlerde çift tabakalı elastik membran bulunurken serebral arterlerde eksternal elastik lamina bulunmaz, internal elastik lamina zayıftır, media tabakası ise incedir. Ayrıca serebral damarlar subaraknoid boşlukta bulduklarından kendilerine destek olacak bir bağ dokusundan yoksundurlar. Bunlar doğal bir zayıflık oluşturarak anevrizma gelişimini kolaylaştırmaktadır.

Tablo 3: Anevrizmaların etiyolojik sınıflaması

• Konjenital anevrizmalar (arter duvarında “medial gap” denilen defekttten gelişirler)
• Ateroskleroz veya hipertansiyon ile oluşan anevrizmalar
• Enflamatuvar (mikotik, sfilitik, bakteriyel) anevrizmalar
• Travmatik anevrizmalar
• Dissekan anevrizmalar
• Neoplastik anevrizmalar (Örn: atrial miksomada olduğu gibi emboli ile)
• Charcot- Bouchard (Miliyer) mikroanevrizmalar

Sakküler anevrizmalar aynı zamanda “berry anevrizma” olarak adlandırılırlar. Cerrahi olarak düzeltilebilen serebrovasküler anomalilerin başında gelirler. Gelişimi sırasında arteriyel hipertansiyonun ağırla edici bir rolü olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Tip 3 polikistik böbrek hastalığı, erişkin tip aort koarktasyonu, feokromasitoma ile birlikteliği dikkat çekicidir. Bağ doku hastalıkları (Marfan sendromu, Ehler-Danlos sendromu tip 4) ise genellikle fuziform tipte anevrizma ile ilişkilidir (32).

Sakküler anevrizmaların hemen hepsinin vasküler bifürkasyonun dik açıldığı noktalarda görülmesi bu noktadaki artmış hemodinamik etki ve türbülansın doğal sonucu olduğu tezini desteklemektedir. Hemodinamik strese bağlı olarak endotel hasarı ve internal elastik laminada dejenerasyon meydana gelir. Damar duvarının yüzeyinde trombosit ve fibrin birikimi olur. Daha sonra ortama gelen monositler makrofaja dönüşür ve trombüsü ortadan kaldırırlar. Fibroblastlar ortama göç ederler ve kollajenden oluşan skar dokusunu meydana getirirler. Bu tekrarlayan hasarlanmalar ile damar duvarı yeniden şekillenir ve hemodinamik faktörlerin etkisiyle intima tabakası damar duvarı dışına doğru herniye olur. Lezyon giderek büyürken damar içi basıncın ve rejenerasyonun etkisiyle anevrizma duvarında kalın ve ince sahalar gelişir. Kan basıncındaki artışla ya da yıllar süren damar içi basıncın oluşturduğu stres ile anevrizma duvarındaki ince sahalar basınca dayanamaz ve yırtılırlar (19). Bir diğer görüş ise arterlerin media tabakasındaki defekt çoğunlukla büyük serebral arterlerin bifürkasyon yada yandal çıkış bölgelerinde olduğu için anevrizmaların buradan gelişme gösterdiğidir.



Şekil 1: Sakküler anevrizmaların patogenezi: (a) Arter bifürkasyonunda kan akışı ile birlikte türbülans oluşur; (b) Hemodinamik stres endotele zarar verir, fibröz skar dokusu oluşturur ve damar bifürkasyonunun konformasyonunu değiştirir; (c) Hemodinamik stres yönündeki değişikliklerle birlikte, anevrizma oluşmuştur - Zhang B'den (19).

Sakküler anevrizmaların çoğunluğu (% 85-90) karotis sistemle sınırlı bir yer gösterir. En sık üç yerleşim yeri; anterior komünikan arter (% 30 ila en sık), posterior komünikan arter (%25) ve MCA'nın proksimal kısmı (% 20)'dir. %5-15'lik kısmı ise vertebrobaziler sistemde görülür. Yaklaşık %10'u baziler arterde (en sık baziler tepede), %5 kadarı ise vertebral arterde (en sık vertebral arter-posterior inferior serebellar arter ayırımında) görülür. Çocuklarda ise anevrizmaların % 40-45'i posterior serebral dolaşımında görülür. Anevrizma hastalarının yaklaşık %20-30'unun

ise birden fazla anevrizması vardır. Boyutları 3-4 mm'den 4-5 cm'e kadar değişen boyutlarda olabilmektedir. Sakküler anevrizmaların rüptüre olma riskinin 1 cm'nin üzerindeki lezyonlarda artması, 5 mm'den küçük lezyonlarda ise nispeten azalması söz konusu ise de hiçbirisi masum değildir (32,33).

Tablo 4: Anevrizmaların boyutlarına göre sınıflaması

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

Anevrizmalar genellikle çok lobludurlar. Bazı anevrizmalar rüptür sırasında neredeyse tamamen yok olurken, bazıları ince yarı saydam duvara ve apekte bir kopma noktasına sahiptir. Sakküler anevrizmaların mikroskopik incelenmesinde; anevrizma duvarlarının fibröz doku, düz kas duvarı (media) ve direk olarak köken aldığı arterin internal elastik laminasını içerdiği görülmektedir. Duvarları değişen kalınlıkta yoğun fibröz dokudan oluşmaktadır. Ateromatöz değişiklikler sıktır. Birçok anevrizma kalın cidarlı ve opaktır. Bazı anevrizmalar çok dar boyunlara sahipken, bazıları ise anevrizmanın kendisiyle karşılaştırılabilir kadar geniş bir boyuna sahiptir. Büyük ve dev anevrizmalarda, anevrizma duvarının iç kısmında katmanlı trombus oluşabilir ve küçük bir lümen bulunabilir (32).



Şekil 2: Sakküler anevrizmadan alınan patolojik kesitte hyalinize fibröz damar duvarı görülmektedir - Kumar M 'den (34).

2.1.5. Klinik Özellikler

Subaraknoid kanamanın kliniği değişkenlik arz eder. Klinik tablonun ağırlığı kanamanın yeri, yaygınlığı, miktarı ve oluş hızı ile ilişkilidir. Hafif bir baş ağrısından masif kanamanın etkisiyle saatler hatta dakikalar içerisinde kötüleşip komaya giren ve ölen hasta gruplarına rastlanılır. Bu nedenle ani ölümlerin ayırıcı tanısında anevrizmaya bağlı SAK akla gelmelidir. Kitle etkisi yapan dev anevrizmalar hariç genellikle rüptüre olmadan klinik bulgu vermezler. SAK genellikle öncesinde hiçbir uyarı vermeksizin aniden ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise klasik SAK öncesinde minör kanamaya bağlı uyarıcı baş ağrıları gelişebilir. Bu özel durum uyarıcı sızma'dır (warning leaks). Uyarıcı sızma, klasik SAK'dan birkaç saat, gün veya haftalar öncesinde oluşabilmektedir. Bu baş ağrıları genellikle ani başlangıçlıdır, şiddetlidir ve bir gün içerisinde kendiliğinden kaybolur. Sıklıkla migren ve vasküler baş ağrısı ile karışır. Tanı için lomber ponsiyon (LP) yardımcıdır.

Baş ağrısı SAK'ın en sık semptomudur ve vakaların neredeyse tamamında mevcuttur. Çok şiddetli olup hastalar tarafından “ hayatımdaki en şiddetli ağrı” olarak tarif edilir. Aniden ortaya çıkar. Fokal başlar ve genellikle yayılır. Baş ve boyun hareketleri, ses ve ışık ile şiddetlenir. SAK'a bilinç bulanıklığı, ateş ve kusma eşlik edebilir. İdrar ve gaita inkontinansı, çeşitli derecede parezi ve pleji görülebilir. Bazı hastalarda başlangıçta bilinç düzeyinde bozulma olmazken daha sonraki dönemlerde gelişen serebral ödem, vazospazm, hidrosefali, diffüz iskemi, parankim hasarı veya yeniden kanamaya bağlı bozulma gelişebilir. Meningeal irritasyona bağlı sırt ve boyun ağrıları, kusma, yüksek ateş, görme bozukları gibi semptomların yanı sıra ense sertliği, kerning ve brudzinski gibi bulgular ortaya çıkabilir. Hastalarda irritabilite, fotofobi, hiperakuzi gibi sensorial değişiklikler gelişebilir. Hastalar genellikle karanlık, sessiz bir odada ve bacakları fleksiyonda (meningeal gerimi azaltmak için) yatmak isterler. Hipotalamik mekanizmaların bozulmasına bağlı terleme, kusma, taşikardi, idrar retansiyonu gelişebilir. Kafa içi basınç artışı (KİBAS) meydana gelirse bradikardi ve hipertansiyon ortaya çıkar. Ayrıca hiperglisemi ve akut myokard enfarktüsünü taklit eden elektrokardiyografi (EKG) bulguları ortaya çıkar.

Subaraknoid kanamalı hastada lateralizasyon bulguları genellikle yoktur. Ancak hastada intraserebral kanama, vazospazm veya emboliye bağlı akut enfarkt, masif SAK ile beyin ödemi ve KİBAS gelişir ise fokal bulgular ortaya çıkabilir. Bazen bu fokal bulgularla anevrizmanın yeri hakkında da fikir sahibi olunabilmektedir. Aşağıdaki tabloda fiziki bulgular ve olası nedenleri gösterilmiştir (33,35).

Tablo 5: Subaraknoid kanamalı hastalarda fokal bulgular

Fiziki Bulgu	Muhtemel Nedeni
Hemiparazi, konuşma bozukluğu, ihmal	MCA anevrizması, intraparankimal hematoma
Paraparezi ve abulia	AcomA anevrizması
Tek taraflı görme kaybı veya bitemporal hemianopsi	Optik sinir veya optik kiazmaya bası yapan ICA anevrizması
Oftalmopleji	ICA kavernöz segment anevrizması
Vitröz humör içerisine kanama	KİBAS
Beyin sapına bası bulguları	Baziler arter anevrizması
Ense sertliği	SAK'a bağlı meningeal irritasyon
Retinal ve subhyeloid kanamalar	Kafa içi basınçta ani artış
Tek veya bilateral 6. sinir paralizisi	KİBAS (lateralizan bulgu değildir)
3.sinir paralizisi (diplopi, midriazis, ipsilateral pitoz)	PcomA anevrizması, ICA bifurkasyon veya basiler arter anevrizması
Alt kranial sinir paralizisi	Posterior sistem anevrizmaları

SAK sonrası hastaların %20-40'ında KİBAS nedeni ile venöz basınç artışına bağlı göz bulguları ortaya çıkmaktadır. Göz dibi muayenesinde papil ödemi, preretinal (subhyeloid) ve intraretinal kanamalar, vitröz humor içine kanama (Terson sendromu) görülebilir (36,37). Kranial sinir tutulumuna bağlı olarak diplopi ve görme alanı defektleri ortaya çıkabilir.

Bazı SAK'lı hastalar atipik bir klinikle (nöbet, akut ensefalopati, eşlik eden subdural hematoma veya kafa travması gibi) başvurabilirler. Bu gibi hastalarda altta yatan SAK tanısı açısından dikkatli olunmalı ve öyküde uyarıcı sızmaya bağlı baş ağrısı sorgulanmalıdır (35).

2.1.6. Klinik Seyir ve Prognoz

Bir anevrizma yırtılması sonucunda subaraknoid aralığa hızla geçen kanın yaygınlığı, yerleşimi ve miktarına göre hastanın başvuru anındaki nörolojik durumu ve klinik seyri değişkenlik arz eder. Anevrizma yırtıldıktan saniyeler veya dakikalar sonra fibrin tıkaç oluşur ve kanama durur. Anevrizma bölgesinde damar duvarında vazospazm meydana gelir. Bundan sonra iyi ya da kötü yönde senaryolar gerçekleşir. Oluşan fibrin tıkaç eriyip, vazospazm geri dönerse yeniden kanama oluşabilir ki bu durum kliniği iyice ağırlaştırır ve yüksek mortaliteyle seyreder. Vazospazm ciddi derecede olup serebral enfarkta neden olabilir ve fokal bulgular gelişebilir. SAK sonrası meydana gelen yapışıklıklar nedeniyle veya intraventriküler hematomun tıkayıcı etkisiyle BOS dolanımı bozulup hidrosefali gelişebilir. Bütün bunların aksine anevrizma duvarı fibrozise uğrayabilir ve SAK rezorbe olabilir.

SAK'ın mutlak prognostik faktörleri günümüzde halen net olarak tanımlanmamıştır. Bu konuda hem deneysel hem de populasyon temelli çalışmalar yapılması gerekli ise de mevcut literatür eşliğinde en güçlü prognostik faktörler olarak hastanın başvuru anındaki nörolojik durumu, yaşı ve BT'deki kan miktarı olduğu saptanmıştır. Hastanın yaşı ile birlikte komplikasyon gelişme riskinin artması ve yaşa paralel ortaya çıkan ek hastalıklar komorbiditeyi artırmaktadır (38). Bunların dışında anevrizmanın yeri ve büyüklüğü, premorbid hipertansiyon öyküsü, eşlik eden vazospazm ve hidrosefali, anevrizmanın tedavi metodu ise diğer önemli prognostik faktörlerdir (39). Yıllar boyunca prognozu iyileştirme amacı ile nörolojik komplikasyonların tedavisi ve önlenmesine odaklanılmış olup sağ kalımın artması ile birlikte tıbbi komplikasyonların, bu hastalıktan kaynaklanan kötü prognoza önemli ölçüde katkıda bulunduğu daha fazla fark edilmiştir. Özellikle yüksek ateş, anemi, hiperglisemi, elektrolit bozuklukları SAK sonrası kötü sonuçla yakın ilişkilidir (40). Geç mortalitenin nedeni çoğunlukla yeniden kanama, enfarkta bağlı serebral yemezlilik ve sistemik komplikasyonlardır. Uzun süreli izlemlerde ilk on yıllık sürede yeniden kanama sıklığı %1-3 arasında iken bundan sonra yılda %1'in altına inmektedir. Nedeni bilinmeyen SAK vakalarında ise yeniden kanama ender olup prognozu daha iyi seyretmektedir (41).

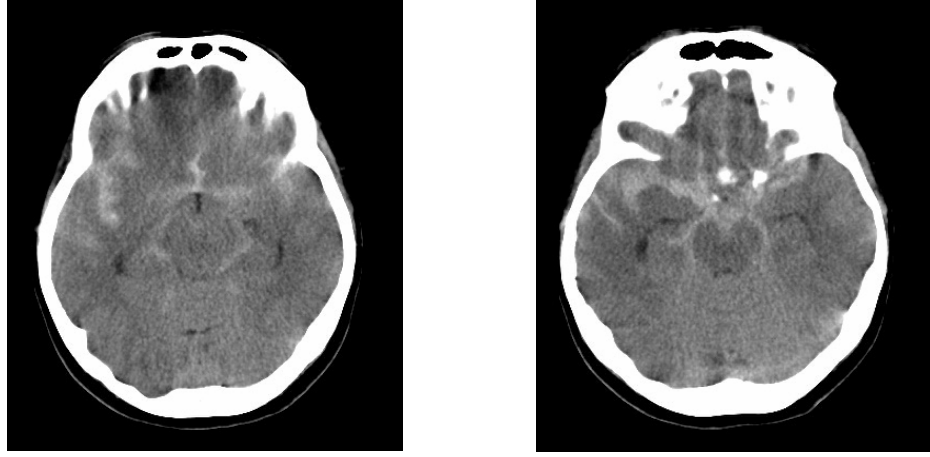
Günümüzde sağlık hizmetlerine ulaşımın hem kolaylaşmasına hem de tedavi yöntemlerinde gelişme sağlanmasına paralel olarak mortalitede nispeten azalma saptansa dahi hastaların ancak yarısı hayatta kalabilmekte, bu olguların da önemli bir kısmında fiziksel, psikolojik ve kognitif fonksiyon bozukluklarını içeren sekeller kalmaktadır. Anevrizmal SAK sonrası sağ kalan hastaların diğer inme nedenlerinden sağ kalanlara göre daha genç ve çalışma gücü olan yaş grubunda olması nedeniyle toplumsal etkileri de olmaktadır.

2.1.7. İnceleme Yöntemleri

SAK tanısından şüphelenilen hastada rutin tetkiklere (Tam kan sayımı, serum glukozu, kanda üre ve kreatinin tayini, karaciğer fonksiyon testleri, koagülometri, idrar tahlili, arter kan gazı, EKG, akciğer filmi) ilaveten kontrastsız yüksek çözünürlüklü BT yapılmalı, eğer BT negatif ama SAK'dan kuvvetle şüpheleniliyorsa LP yapılmalıdır. SAK doğrulanmış veya yüksek şüphe mevcut ise nedeni ortaya koymak üzere serebral anjiyografi yapılmalıdır.

2.1.7.1. Beyin BT

SAK'dan şüphelenilen hastalarda ilk inceleme yöntemi olmalıdır. Risk taşımayan, güvenli ve hızlı bir yöntemdir. SAK sonrası ilk 48 saat içerisinde uygun teknik ile çekilen yüksek çözünürlüklü beyin BT ile tanı koyma oranı %95'lere ulaşmaktadır (33). Duyarlılığı kanamadan sonraki ilk 12 saatte yapıldığında %98, ilk 24 saatte %95 iken zamanla kanın emilmesine bağlı olarak azalır ve bir hafta sonunda yaklaşık %50'dir (35). Beyin BT'nin pozitif bulgu vermesi subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile orantılı olup subaraknoid aralık ve özellikle bazal sisternalar beyin BT'de hiperdens bir görünüm alır. Hafif kanamalarda ve teknik yönden yetersiz ise SAK saptanamayabilir ancak bu durumda geç dönemde tetkik tekrarlanmalıdır.



Şekil 3: Beyin BT ‘ya ait kesitlerde sisternlerde ve sulkuslarda yoğun SAK izlenmektedir (Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Beyin Cerrahisi olgusu).

Beyin BT ile aynı zamanda ventrikül boyutları, intrakranial hematoma ve enfarkt saptanabilir. Ruptüre olmayan ≥ 5 mm anevrizmalar kontrastlı BT’de görülebilirler. Yine büyük anevrizmaların kalsifiye duvarları görülebilir. Ayrıca kanamanın lokalizasyonu dolayısıyla anevrizmanın yerleşim yeri hakkında da fikir sahibi olunabilir. Örneğin sylvian fissür yerleşimli dansite artışı MCA ya da PComA anevrizmasını, frontal lobda interhemisferik yerleşimli dansite artışı AComA anevrizmasını, başta 3. ve 4. ventrikül yerleşimli dansite artışı ise posterior inferior serebellar arter (PICA) anevrizmasını düşündürmelidir. Yine çoklu anevrizma varlığında hangi anevrizmanın kanadığı tespit edilebilir. Bazen ruptüre sakküler anevrizma komşuluğunda fokal hematomlar olabilmektedir ve bulunduğu anevrizmanın yeri hakkında daha doğru fikir sahibi olunabilir (42,43). Hastaların takiplerinde ve komplikasyonların izlenmesinde yine beyin BT kullanılır.

1980 yılında Fisher ve arkadaşları (44), SAK sonrası BT’deki kan miktarı ve lokalizasyonuna göre derecelendirme yapmış, BT’deki kan miktarı ile vazospazm arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Derece arttıkça vazospazm oranının arttığını bildirmişlerdir (45).

Tablo 6: Anevrizmal subaraknoid kanamada Fisher BT derecelendirme skalası

Grade 1	SAK yok
Grade 2	Diffüz veya vertikal tabakada <1 mm. kalınlığında kan
Grade3	Lokalize pıhtı ve/veya vertikal tabakada >1 mm. kalınlığında kan
Grade 4	İntraserebral veya intraventriküler kanama

2.1.7.2. Lomber Ponksiyon

SAK için en duyarlı test olup beyin BT'nin rutin kullanıma girmesine kadar tek tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. BOS normalde renksiz ve berraktır. Açılış basıncı yetişkinde 7-18 cm H₂O, mm³'de 0-5 arası monosit normal kabul edilirken eritrosit ve polimorfonükleer lökosit (PMN) bulunmaz. Protin ve serum miktarı plazmadan farklı olup protein miktarı 15-45 mg/dl, glukoz miktarı ise 45-80 mg/dl'dir. SAK'da saptanan BOS bulguları ise şunlardır:

- BOS rengi akut dönemde kırmızıdır, birkaç gün sonra eritrosit yıkımı ile ortaya çıkan hem pigmenti nedeni ile pembe veya sarı renkteki ksantokromik görünümünü alır. BOS'da makroskopik kan 2. haftada ksantokromik görünüm ise 4. haftada kaybolur.

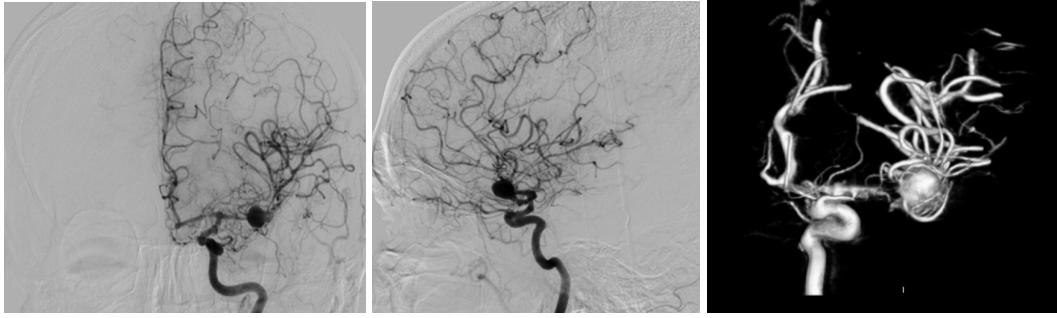
- Açılış basıncı artmıştır.
- Eritrosit sayısı 100.000/mm³'den fazladır, beyaz seri artmıştır (pleositoz).
- Glukoz değeri normal veya azalmış, protein düzeyi ise artmıştır.

LP travmatik ponksiyonla alındığında yanlış pozitif sonuç verebilir. Travmatik alınan BOS'da pıhtılaşma olur ve renk giderek açılır. Hemorajik BOS'da ise renk açılmaz ve santrifüj yapıldığında hemorajik BOS'da görülen ksantokromi travmatik BOS'da görülmez. Ayrıca BOS boşaltılması ile basıncın düşmesine bağlı anevrizma duvarındaki transmural basınç artabilir ve yeniden kanama gerçekleşebilir. Bu nedenle az miktarda BOS alınmalıdır.

2.1.7.3. Serebral Anjiyografi

Günümüzde beyin BT veya lomber ponksiyonda SAK saptanan hastalarda etiyolojiiyi ortaya koymak için yapılan altın standart tanı yöntemi dijital substraksiyon anjiyografi (DSA)'dır. Anevrizmanın yerini, boyutunu, şeklini, multipl

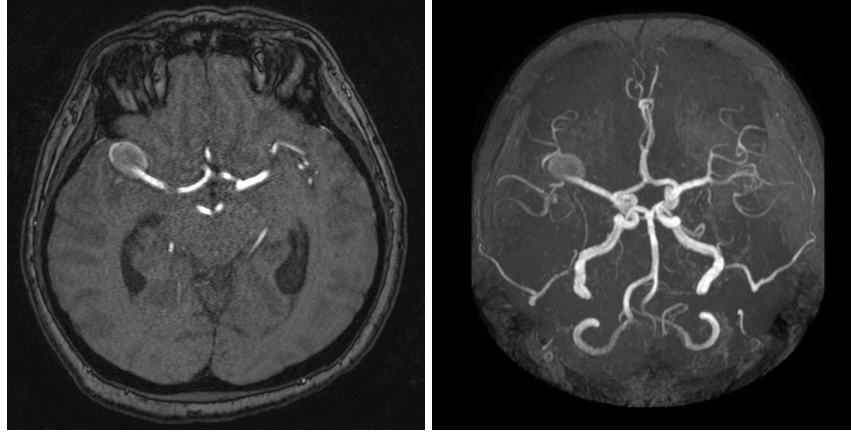
anevrizma varlığını, radyolojik vazospazmı, varsa hematomu ve özelliklerini, başka patolojik vasküler oluşumları ve tümör gibi diğer nedenleri ortaya koyar. Yapılan merkeze göre değişmekle birlikte %80-85 vakada kaynağı gösterir. Nedeni saptanamayan %10-15 vakada ise anjiografinin 2-3 hafta sonra yinelenmesi önerilir.



Şekil 4: Dijital substraksiyon anjiografi (DSA) görüntülerinde sol middle serebral arter (MCA) bifurkasyonunda 12.1x9.7 mm boyutlarında bilobe görünümde sakküler anevrizma görülmektedir (Kartal Dr. Lütü Kırdar EAH Beyin Cerrahisi olgusu).

BT anjiografi, anevrizma 2 mm'den büyük ise %90-95 duyarlılığa sahiptir. Üç boyutlu bir görüntü sunarken anevrizmanın etraf kemik yapılarla olan ilişkisini de gösterir. Ancak distal anevrizmaların saptanmasında güvenli olmayabilir. DSA'ya göre avantajları mevcut olup bunlar; hızlı görüntülenmesi, non-inzaviv olması, hızlıca üç boyutlu rekonstrüksiyonun yapılması, şüpheli lezyonlarda ayrıntılı bilgi vermesi, arter ve anevrizma duvarındaki kalsifikasyonları göstermesidir. Teknolojik gelişmelerle birlikte ince kesit taramalarda artık yapılabilmektedir. Akım dinamiğinin olmaması en önemli dezavantajdır (46). BT anjiografi eğer negatif ise DSA yapılmalıdır (35).

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) 3 mm'den büyük anevrizmaların tanısında yaklaşık %90 duyarlılığa sahiptir. MR cihazlarının yazılım ve teknik özelliklerindeki gelişme ile birlikte bu oran artmaktadır. MRA ayrıca anevrizma açısından yüksek riskli bireylerde tarama testi olarak faydalı olabilmektedir (33).



Şekil 5: MR anjiografi’de sağ orta serebral arter (MCA) distalde 2x1.5cm boyutlarında anevrizma izlenmektedir (Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Beyin Cerrahisi olgusu).

SAK saptanan bir hastada yapılan ikinci DSA negatif ise hasta beyin, beyin sapı ve omurilik MR ile tekrar değerlendirilmelidir. Ayrıca FLAIR sekanslar SAK’dan şüphelenilen ancak BT’si negatif ve LP yapılamayan hastalarda değerlidir. Hiperintens görüntü verir ve BT’den daha duyarlıdır ancak spesifik değildir (35,42).

2.1.8. Klinik Derecelendirme

Subaraknoid kanamada hastanın klinik durumu hem prognozun değerlendirilmesinde hem de tedavinin planlanmasında büyük önem taşır. Bu nedenle hastaların klinik durumlarının derecelendirilmesi amacı ile farklı sınıflamalar geliştirilmiş olup günümüzde genel kabul görmüş olan iki sınıflama mevcuttur. 1968 yılında yayınlanmış olan Hunt ve Hess sınıflaması ve Beyin Cerrahi Dernekleri Dünya Federasyonu’nun (WFNS) getirdiği sınıflamadır.

Tablo 7: Hunt ve Hess sınıflaması

Derece	Tanımlama
0	Kanamamış anevrizma
1	Asemptomatik yada hafif baş ağrısı ve hafif ense sertliği
1A	Akut meningeal irritasyon yok ancak sabit bir nörolojik defisit var
2	Orta-ciddi baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci
3	Hafif fokal defisit, lateraji, konfüzyon
4	Stupor, orta ve ciddi hemiparezi, dekortike postür
5	Derin koma, deserebre rijitidesi

❖ Ciddi bir sistemik hastalık (hipertansiyon, diyabet, ciddi ateroskleroz, kronik akciğer hastalığı) veya anjiyografide ciddi vazospazm varlığında bir derece yükseltilir (47,48).

WFNS tarafından Hunt-Hess ölçeği doğrudan GKS derecesini yansıtabacak şekilde değiştirilmiş ve fokal nörolojik defisit varlığı da bilinç seviyesine eklemiştir (44).

Tablo 8: Beyin Cerrahi Dernekleri Dünya Federasyonu (WFNS) SAK derecelendirmesi

WFNS Derecesi	GKS puanı	Ciddi Fokal Defisit
0	Kanamamış anevrizma	
1	15	Yok
2	14-13	Yok
3	14-13	Var
4	12-7	Var yada yok
5	6-3	Var yada yok

❖ GKS: Glaskow koma skalası

2.1.9. Komplikasyonlar

SAK sonrası hastalarda hem intrakranial hem de sistemik şiddetli yanıtlar gelişir. Hastaların %75'den fazlasında artmış inflamatuvar sitokinler ile karakterize sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) gelişir. SIRS subaraknoid kanama sonrası gelişen nörokognitif bozukluklar ile de ilişkilendirilmiştir. SAK hastaları başlıca hidrosefali, serebral ödem, gecikmiş serebral iskemi, yeniden kanama, nöbet, vazospazm, sodyum, su ve glikoz regülasyonunun bozulmasıyla seyreden nöroendokrin bozukluklar olmak üzere birçok önemli nörolojik komplikasyon riski altındadır. Ayrıca hipotalamusun hormonal metabolizmasının değişmesiyle sempatik ve parasempatik aktivitenin dengesi bozulur, dolaşımda artan katokelaminlerin etkisiyle çeşitli EKG değişiklikleri, aritmiler, takotsubo kardiyomyopatisi, myokardial nekroz, troponinemi gibi kardiyak ve nörolojik pulmoner ödem gibi pulmoner komplikasyonlar açığa çıkar. Komplikasyonların SAK sonrası gecikmiş serebral iskemi ve kötü nörolojik sonuç riskini arttırdığını bilmek ve tedavi etmek önemlidir (35).

2.1.9.1. Yeniden Kanama

Anevrizmaya bağlı SAK geçiren hastalardan tedavi edilemeden yaşayanlarda tekrar kanama ana morbitide ve mortalite sebebidir. Semptomların başlangıcından sonra ilk 24 saatte risk en yüksek olup hastaların %4 ila %15'i ilk 24 saat içerisinde tekrar kanar. Takip eden 2 hafta içerisinde bu oran azalır. İlk 24 saatten sonra kanama riski günde %1.5'dur. Sonuçta tedavi edilemeyen hastaların %50'si ilk bir ay içerisinde vefat eder (49,50). Tekrar kanama ile ilişkili ana risk faktörleri arasında yüksek sistolik kan basıncı (>160 mm Hg), kötü nörolojik durum, intraserebral veya intraventriküler hematoma varlığı, rüptüre posterior sirkülasyon anevrizması ve 10 mm'den büyük anevrizmalar yer alır. Tekrar kanama riski Hunt ve Hess derecesi yüksek olan hastalarda daha yüksektir (49). Erken tedavinin amacı özellikle genel durumu iyi olan hastalarda bu riski azaltmak hatta ortadan kaldırmaktır. Anevrizmanın tedavisine kadar tekrar kanamayı önlemenin en önemli yolu kan basıncı regülasyonudur (35).

2.1.9.2. Hidrosefali

Akut semptomatik hidrosefali, genellikle kanamadan sonraki ilk birkaç gün içinde, hastalarının yaklaşık% 20'sinde görülür (51). Oluşumunda subaraknoid ve intraventriküler mesafedeki kanın miktarına bağlı olarak BOS dolaşımının engellenmesi sorumludur. SAK sonrası erken dönemde görülen ventrikülomegalinin ise önemi belirsizdir çünkü hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik seyreder. Akut hidrosefali sıklığı başlıca ileri yaşlı, klinik durumu kötü, GKS'si düşük, Hunt ve Hess derecesi yüksek, intraventriküler hematoma, Fisher skalası yüksek, nozokomiyal menenjitli olan ve kabul sırası veya öncesinde hipertansiyonu olan hastalarda, arka dolaşım anevrizmalarına bağlı kanamalarda daha yüksektir (52). Hastalar, bilinç bozulması ve hipertansiyon gibi artan kafa içi basınç belirtilerini gösterirler. Bazı hastalar kendiliğinden iyileşebildiği gibi GKS'si düşük, kötü klinik dereceli hastalarda ventrikülostomi uygulanmalıdır. Ancak bu hastalar belli derecede düzelirler (53). Ayrıca ventrikülostomi hastalarda muhtemelen kanama riskini arttırmakta olup bu risk çok fazla BOS boşaltıldığında artmaktadır. Bu nedenle intrakranial basınç (İKB) 15-25mm Hg seviyesinde tutulmalı, ani basınç değişimlerine karşı dikkatli olunmalıdır (54).

Akut hidrosefalilerin hepsi kronik hidrosefali ile sonuçlanmaz. Bu hastaların yaklaşık olarak yarısı kalıcı şant sistemlerine ihtiyaç duyarlar. Ayrıca bazı hastalarda akut hidrosefali olmadan zaman içerisinde araknoid villuslardaki emilim bozukluğuna ve pia-araknoid yapışıklıklarına bağlı kronik hidrosefali gelişebilmektedir (55).

2.1.9.3. Gecikmiş Serebral İskemi

Gecikmiş serebral iskemi, SAK sonrası en korkulan komplikasyonlardan biri olup morbitide ve mortaliteyi arttıran başlıca faktörlerdendir. Gecikmiş serebral iskemi, genellikle kanamanın başlangıcından 4 ila 14 gün sonra, hastalarının yaklaşık % 30'unda görülür. Patogenezinde serebral vazospazm, mikrotrombüsler, kortikal yayılan depresyon ve gecikmiş hücrel apoptoz olmak üzere birçok faktör rol oynar. Hemoliz sonucu oksihemoglobin ve eritrosit içeriğinin salınmasıyla inflamatuvar ve proapoptotik faktörün ortaya çıkması ana nedenidir. Kötü klinik durum, düşük GKS, sigara içimi, kokain kullanımı, SIRS, hiperglisemi ve hidrosefali gecikmiş serebral iskemi ve kötü nörolojik sonuç riskini artırmaktadır (35).

2.1.9.4. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner değişiklikler, SAK'ın en sık görülen sistemik komplikasyonları arasında yer alır. Küçük EKG değişikliklerinden ciddi dilate kardiyomiyopatiye ve akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) kadar değişik komplikasyonlar görülebilir (56). EKG değişiklikleri (sinüs taşikardisi, T sivrileşmesi veya negatifliği, ST elevasyonu veya negatifliği, QT uzamasını vs.) ve kardiyak enzim (troponin T) yükseklikleri SAK sonrası oldukça sıktır ve klinik sonuç için de bir belirteçtir. Troponin yüksekliği hastaların %30'unda görülebilir. Klinik olarak sol ventrikül yetmezliği, düşük kardiyak output, hipotansiyon ve akciğer ödemi gelişebilir. Kardiyovasküler komplikasyonlar, şiddetli hipoperfüzyona, azalmış serebral perfüzyon basıncına ve azalmış beyin oksijenizasyonuna yol açıp, serebral iskemiyeye eğilimli beyinde kötü nörolojik sonuçlar için katastrofik süreci tetikleyebilir. Nörolojik durumu kötü olan hastalarda Takotsubo kardiyomiyopatisi (Ventrikülografide anteroapikal balonlaşma gözlenmekte) görülebilir ve bu gecikmiş serebral iskemi riskini artırırabilir (57). En sık görülen pulmoner komplikasyonlar ise

pnömöni (% 20), pulmoner ödem (% 14), pnömotoraks (% 3) ve pulmoner embolidir (% 0,3) (40).

2.1.9.5. Hiponatremi

Hiponatremi, SAK'da görülen en sık elektrolit bozukluğu olup hastaların yaklaşık %30-40'ında ortaya çıkar. Hiponatremi, gecikmiş serebral iskeminin gelişmesi ve kötü klinik sonuçlarla da ilişkilidir. Hiponatreminin nörolojik etkileri vazospazmın neden olduğu gecikmiş serebral iskemiye de taklit edebilir. Antidiüretik hormon yüksekliği ve serebral tuz kaybı ile ilişkilidir. Özellikle kan basıncı hedeflerini korumak için vazopresörlere ihtiyaç duyulan SAK hastalarında tiroid ve adrenal fonksiyonları da test etmek önemlidir (35).

2.1.9.6. Vazospazm

Serebral vazospazm sıklıkla anevrizma rüptürüne bağlı olup (yaklaşık %80'i) mekanik ve fizyolojik stimuluslara karşı, beyin damarlarının geriye dönüşümlü daralmasıdır (1). Anevrizmal SAK sonrası mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedenidir. Anevrizmal SAK dışında rüptüre AVM, kafa travması (SAK ile birlikte yada değil), arteryel disseksiyon, hemorajik diyatez, hipertansif intraserebral hemoraji, beyin operasyonu sonrası da izlenebilmektedir.

Anjiyografik vazospazm ise ilk kez 1951 yılında bir nöroşirürjiyen olan Ecker ve bir radyolog olan Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (15). 1980 yılında C. Miller Fisher ve arkadaşları, subaraknoid kanama sonrası BT'deki kan miktarı ve lokalizasyonuna göre bir sınıflama yapmış ve bu sınıflama ile vazospazm arasındaki ilişkiyi incelemiş sonuçta derece arttıkça vazospazmın arttığını bildirmişlerdir (45).

Serebral vazospazm, birbiriyle ilişkisi olmayabilen klinik vazospazm ve radyolojik vazospazm olmak üzere iki farklı tanıma sahiptir. Klinik vazospazm kanama sonrasında serebral damarların ilerleyici daralmasıyla gelişen baş ağrısı, şuur bulanıklığı, ense sertliği, hemiparazi, afazi, inkontinans gibi fokal nörolojik defisit ile karakterize iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendromu tanımlar. Hatta son yıllarda "geç iskemik defisit" (GİD) terimi ile de eş anlamlı olarak kullanılmaktadır. Tanı, klinik kötüleşme sonrası olası hidrosefali, yeniden kanama, hipoksi ve metabolik bozukluklar gibi nedenler dışlandıktan sonra konulur yani bir dışlama

teşhisidir. Radyolojik vazospazm ise serebral anjiografide gösterilen arteriyel daralma olup sıklıkla kontrast dolumunda yavaşlama şeklindedir. Hastaların yaklaşık %70'inde arteriyel daralma gelişmesine rağmen ancak %20-30'unda geç iskemik defisit veya klinik vazospazm ortaya çıkar (58).

Bazı hastalar vazospazmın gelişimi için yüksek risk taşırlar. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Hipertansiyon hikayesi ile de ilişkilidir. BT'deki kan miktarı ile vazospazmın şiddeti arasında korelasyon mevcuttur. Kalın (≥ 1 mm), lokalize subaraknoid pıhtı (Fisher Grade 3) semptomatik vazospazmın bağımsız bir risk faktörüdür (45,59,60). Kötü klinik durum, başvuru anındaki Hutt ve Hess derecesi yine vazospazm ile ilişkilidir.

Aktif sigara kullanımı vazospazm da bağımsız bir risk faktörüdür. Endotel disfonksiyonuna yol açar. Endotelin seviyesini artırır, endotele bağlı vazodilatasyonu bozar, nitrik oksit sentaz aktivitesinin azalmasına neden olur. (60,61). Monositlerin arter duvarına tutunmasını ve transendotelial göçünü artırarak arteriyopatiye neden olur (62,63).

Vazospazm SAK sonrası 3. günde başlar, 6-8. günlerde maksimuma ulaşır. Başlangıç genellikle sinsidir ve 3.günden önce gözlenmez. Klinik vazospazm 12-14. günler ortadan kaybolurken radyolojik vazospazm 3-4 hafta içerisinde yavaş yavaş geriler (64,65).

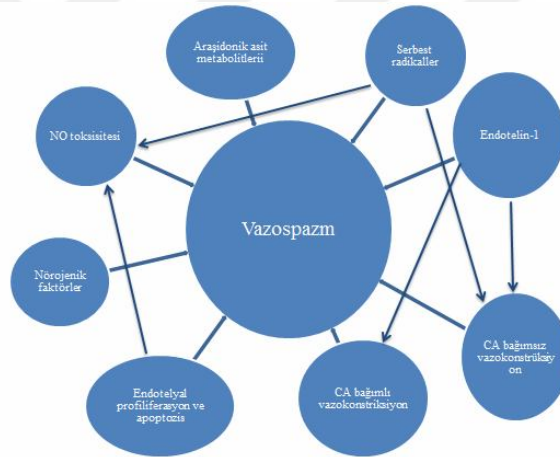


Şekil 6: Subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazmın zamansal değişimi

Vazospazmın semptomları saatler, günler içerisinde kademeli olarak gelişir. Başağrısı şiddetlenir, bilinç durumu bozulur, düşük derecede ateş, fokal motor defisitler ve kranial sinir paralizileri gibi fokal nörolojik belirtiler ve meninks irritasyon bulguları ortaya çıkar.

➤ **Vazospazmın Fizyopatolojisi:**

Serebrovasküler spazm patogenezi net anlaşılmamış, kompleks multi faktöriyel bir olaylar zinciridir. Lipid peroksitler, endotel kaynaklı vazokonstrüktör ve vazodilatör maddeler arasındaki dengesizlik, nitrik oksit (NO) toksisitesi, araşidonik asit (AA) metabolitleri, inflamatuvar kaskadlar, vasküler tonus, endotel proliferasyonunu ve apoptozu düzenleyen nöronal mekanizmaların bozulması vazospazm gelişmesi ile sonuçlanır.



Şekil 7: Anevrizmal SAK'dan sonrası sonuçta vazospazma yol açan çok yönlü ve birbirleriyle bağlantılı olaylar silsilesi meydana gelir.

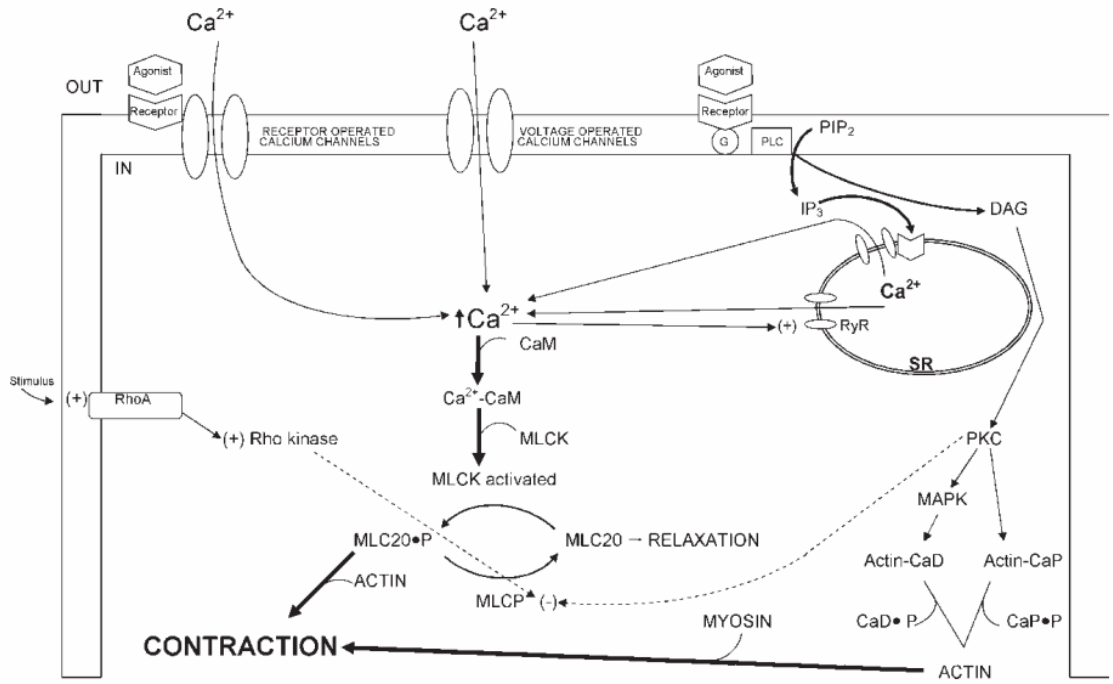
SAK ve vazospazm, arterlerin tüm katmanlarını etkiler ve sonuçta adventisya, medya ve intimada morfolojik değişiklikler meydana gelir. Subaraknoid mesafeye toplanan trombositlerden salınan maddelerin etkisiyle inflamatuvar hücrelerin ortamda çoğalmasıyla arter duvarı kalınlaşır ve vazospazma katkıda bulunur (66-70). Endotelial apoptozis p53 vasıtasıyla (hücre proliferasyonda da önemli bir rol oynar) uyarılır (71,72).

Tablo 9: Vazospazmda damar duvarında görülen patolojik değişiklikler

Zaman	Damar tabakası	Patolojik değişiklikler
1-8.günler	İntima	Endotel ödemi ve vakuolizasyon ile kalınlaşma, endotelyal sıkı bağlantıların açılması
	Medya	Kas nekrozu ve elastik tabakanın bozulması, interstisyel kollajen miktarının artması
	Adventisya	Lenfosit, mast hücreleri ve plazma hücresi gibi artmış inflamatuvar hücre ve bağ doku
9-60.günler	İntima	Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile ilerleyici intimal kalınlaşma

Vazopazm gelişiminin açıklanmasında en fazla kabul gören teorilerden biri uzamış arteriyel kontraksiyondur. Serebral damarların tonusu çoğunlukla vasküler endotel tarafından düzenlenmekte olup bu endotelyal hücreler tarafından sağlanan endotel kaynaklı relaksasyon faktörlerin (EDRF) ve endotel kaynaklı konstriktör faktörlerin (EDCF) arasındaki hassas denge ile sağlanmaktadır. EDRF grubundaki maddelerin en önemlisi NO (73-76), EDCF'lerin ise en önemlileri endotelin (ET), anjiotensin II ve tromboksanlardır (77).

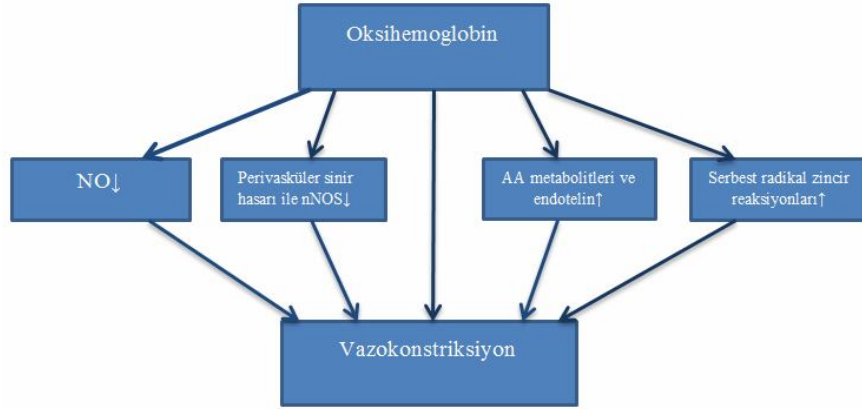
Düz kas kontraksiyonu ve relaksasyonu ile ilgili regülatuar mekanizmalarının en önemli hedefi düz kas kontraktilesinin düzenlenmesinde anahtar bir rol oynayan sitozol içerisindeki kalsiyum (Ca^{+2}) aktivitesine yöneliktir (78). Deneysel veriler, kan yıkım ürünlerinin tetikleme ile kalsiyum bağımlı ve bağımsız yollarla vazokonstrüksiyonun gerçekleştiğini düşündürmektedir. SAK'dan sonra ortama salınan kan ürünleri, G protein bağı reseptörler ve reseptör tirozin kinazlar gibi hücre membran reseptörlerini uyarır. Ca bağı vazokonstrüksiyonda, tirozin kinaz yolunun aktivasyonundan sonra hücre dışı alandan hücre içerisine, intrasellüler 1-4-5 trifosfat (IP(3)) artışı veya ryanodine duyarlı reseptörler aracılığı ile de sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum akışı meydana gelir (79). Kalsiyumun (Ca^{+2}) hücre içerisinde artışı hücre içi reseptör proteini kalmodulin (CaM) ile bağlanmasına yol açar. Ca^{+2} -CaM kompleksi, miyozin hafif zincir fosfataz'ın (MLCK) otohibisyonunu kaldırır. Aktive edilmiş MLCK, miyozin hafif zinciri (MLC20) fosforile eder ve miyozini aktive eder. Miyozinin, aktin filamentleriyle etkileşimi sonucu kasılma gerçekleşir (Şekil 8).



Şekil 8: Hücre içi kalsiyum artışı ile vasküler düz kas tonusunun regülasyonu - Kolias AG, Sen J, Belli A' dan (80).

Serebrovasküler spazmın gelişiminde eritrositlerin yıkımı ile ortaya çıkan oksihemoglobin (OksiHb) güçlü bir spazmojenik ajandır (66,81). Alyuvarların yıkımına bağlı oksihemoglobin BOS' a geçer. Potasyum kanallarını baskılayan OksiHb vazokonstrüksiyona neden olmakta (82) ayrıca subaraknoid boşluk içindeki OksiHb konsantrasyonundaki değişiklikler vazospazmın seyrini yansıtmaktadır (81).

OksiHb'nin etkisi çok yönlüdür. Direkt vazokonstrüksiyon etkisinin yanı sıra, arter duvarı araşidonik asit (AA) metabolitlerinin ve endotelin salınımı arttırarak, ortamdaki NO'yu bağlayıp endotel bağımlı damar genişlemesini inhibe ederek, adventisyada nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) salgılayan sinir uçlarına zarar verip NO sentezini azaltarak ve reaktif oksijen türlerinin serbest radikal zincir reaksiyonlarını tetikleyip çeşitli serbest radikallerin oluşumunu arttırarak vazokonstrüksiyon etkisini gerçekleştirir (Şekil 9).



Şekil 9: Oksihemoglobinin çok yönlü etki mekanizması (NO: nitrik oksit, nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz, AA: araşidonik asit).

Serbest radikaller, doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonunu başlatırlar ve vazoaktif olan prostaglandin-F2 alfa (PGF2-alfa), prostaglandin E2 (PGD2), prostaglandin D2 (PGD2) ve tromboksan A2 üretilmesine neden olurlar. Lipid peroksitler hem vazospazma neden olur hem de damar yapılarına zarar verirler. SAK sonrası hastaların BOS incelemelerinde hem lipid peroksid düzeyleri yüksek bulunmuş hem de vazospazmın ağırlığıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir (83,84).

Serebral arterlerin düz kas hücreleri için kuvvetli vazodilatatör olan NO, L-arginin'den nitrik oksit sentez (NOS) vasıtasıyla üretilir. NOS'un nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS) olmak üzere üç farklı izoformu mevcuttur (85). NO üretimi, eNOS inhibitörü olan Asimetrik dimetil L-Arginin (ADMA) vasıtasıyla düzenlenir (66,86). ADMA seviyesinin SAK sonrası BOS'da belirgin artış gösterdiği ve vazospazmın şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (87,88). SAK sonrası NO seviyelerinin azalması aşağıdaki mekanizmalar ile açıklanabilmektedir:

- ADMA eNOS'u inhibe eder ve NO üretimi azalır.
- Nöronların ölümü nöronal NOS seviyesinde azalmaya dolayısıyla NO üretiminin azalmasına neden olur.
- OksiHb 'nin methemoglobine dönüşümüyle üretilen serbest radikal süperoksit anyonu NO'yu inaktive eder (89).

Güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelin vasküler endotelden salınır ve dört izoformu mevcuttur. Vazokonstrüksiyonda en etkili olan Endotelin-1 (ET-1)'dir. Vazokonstriksiyon dışında, ET-1 fibroziste, endotel ve vasküler düz kas proliferasyonunda, inflamasyonda rol oynar. SAK geçirmiş hastaların BOS'larında ET-1 seviyesi yüksek saptanmıştır. Oksihemoglobin ve iskemi ET-1 sentezini arttırırken NO endotelin-1 salınımını baskılar (90).

Araşidonik asit, uzun zincirli doymamış bir yağ asiti (PUFA) olup membran fosfolipidlerinin yapısal bileşenidir. Fosfolipaz A2 enzim ailesi ile biyolojik olarak aktif bir dizi maddeye siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz ve sitokrom P450 (CYP) yolları ile metabolize olurlar. COX yolağı ile prostasiklin (PGI2), tromboksan (TXA2) ve prostaglandinler (PGE2, PGD2 ve PGF2a gibi) oluşur. PGF2a, PGE2 ve TXA2 vazokonstriksiyona neden olurken PGI2 güçlü bir vazodilatatördür. Vazospazmın, vazokonstrüktör olan prostaglandinler ve TXA2 ile vazodilatatör olan PGI2 arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı öne sürülmüştür. Lipoksijenaz yolu ile lökotrienler (LT) ve hidroperoksieikosatetraenoik asit (HPETE) türevleri (hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) gibi) üretilir. LT'ler güçlü vazokonstrüktör etki göstermezler. Diğer yandan, HETE'lerin in vitro ve in vivo olarak vazokaktif olduğu düşünülmektedir (91). CYP yolu ise esas olarak AA'yı 20-hidroksieikozatetraenoik asit (20-HETE) ve epoksieikosatetraenoik asite (EET) metabolize eder, ilki vasküler düz kas hücreleri tarafından üretilen bir vazokonstriktör, ikincisi endotel tarafından üretilen bir vazodilatatördür (92). 20-HETE ayrıca vazodilatatörlere (NO, karbonmonoksit) ve vazokonstrüktörlere (Anjiyotensin 2, ET, serotonin) serebral vasküler yanıtların düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (93). Ayrıca fosfolipaz A2 ve serbest radikaller, OksiHb'nin direk sitotoksik etkisiyle oluşan endotel hücre hasarına katkıda bulunurlar (7).

Bazı tartışmalara rağmen serebrovasküler spazmın patogenezinde rol oynayan kritik unsurlar belli bir ölçüde tanımlanmıştır. Ancak bu unsurların her birinin kesin katkısı ve bunların hepsini içeren tatmin edici bir bağlanma teorisi hakkında kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2. SUBARAKNOİD KANAMA VE NÖROİNFLAMASYON

Nöroinflamasyon, SAK patogeneğinde önemli bir rol oynar. Güncel çalışmalarda, SAK sonrası inflamasyon yanıtının erken beyin hasarı, vazospazm ve gecikmiş beyin hasarına katkıda bulunduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. SAK hastalarında artmış sitokinler ile inflamatuvar yanıt tespit edilmiştir. İnflamatuvar yanıtta hem hücresel komponent hem de moleküler komponent yer alırlar. SAK sonrası glial hücre aktivasyonu ve çeşitli sitokinlerin salınımı gerçekleşir (94). Bu bağlamda inflamasyon bağımlı yolların (Toll-benzeri reseptör 4 (TLR4) gibi) SAK sonrası kötü nörolojik sonuç ile ilişkisi incelenmiştir (95). Nöroinflamasyonun öneminin artması ile nöroinflamasyonun hedeflendiği yeni tedaviler geliştirilmektedir. Ancak SAK sonrası inflamasyonun koruyucu veya zararlı rolü henüz net olmadığından, terapötik hedef konusunda bir tartışma yaratmaktadır (96). İnflamasyonun koruyucu veya zararlı yöndeki seyri inflamatuvar yanıtın olduğu ortam ve olaya katılan hücre tipine bağılı olarak değişebilir (97).

2.2.1. Erken Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü

Erken beyin hasarı patogeneğinde nöroinflamasyonun ve reaktif oksijen stresinin kritik rolü mevcuttur. İnflamasyon zaman içinde gelişir ve SAK sonrası sekonder beyin hasarına da katkıda bulunur. SAK sonrası subaraknoid alanda eritrositlerin parçalanması ile hemoglobin (Hgb), methemoglobin, OksiHb, hem ve hemin gibi yıkım ürünleri ortaya çıkar. Hayvan çalışmaları, heminin, beyin dokusu için oksidatif stresi artıran serbest radikallerin ve lipit peroksidasyonunun artışı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. OksiHb ise endotel hücrelerin apoptozuna ve astrositlerin nekrozuna yol açar (8,9).

Erken evrede inflamasyonun hücresel bileşenini mikroglia, astrosit ve endotel oluşturur. Nötrofiller gibi bağışıklık sisteminin hücreleri, SAK sonrası inflamasyon cevabına katkıda bulunur. MSS'de mikroglia ve astrosit dahil olmak üzere inflamatuvar hücreler SAK sonrası aktive olarak endotel hücreler içindeki hücre adezyon moleküllerinin sayısını arttırarak dolaşımdan makrofajlar ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin subaraknoid boşluğa girmelerine izin verirler. Periferal inflamatuvar hücreler ortamdaki Hgb'yi temizlerler. Fakat makrofajlar ve nötrofiller degranülasyona uğrayarak ET ve oksidatif radikaller dahil birçok inflamatuvar faktörün ortaya çıkmasına neden

olurlar. Bu inflamatuvar yanıt hücre adezyon molekülleri ile sitokinlerin salınımına ve beyinde kompleman aktivasyonuna neden olurlar. Sonuçta vazokonstrüksiyon, menenjit ve serebrit ortaya çıkar. Ayrıca sitokin salımı erken beyin ödemi ile de ilişkilidir (97,98).

Glial hücreler, nöroinflamasyonda hem koruyucu hem de zararlı etki yaparlar. Mikro dolaşımdaki kan akışını kontrol eder, sinaptik plastisiteye ve nöronal iletişime katkıda bulunurlar. Aktive edildikten sonra, mikroglia, morfolojik değişim kazanır ve ameboid şekil alır (99-101). Mikrogliaların, M1 fenotipi proinflamasyon ile M2 fenotipi ise anti-inflamasyonla daha ilişkilidir. SAK sonrası bir taraftan nöronal hasara katkıda bulunurken diğer taraftan, SAK sürecinde nöron koruyucu bir fonksiyon taşırlar. Mikroglialar, beyin parankimindeki heme oksijenaz 1'i (HO-1) arttırken öbür taraftan interlökin (IL-4), interlökin-10 (IL-10) gibi anti-inflamatuvarlar moleküllerin ekspresyonuna yol açarlar. Yine mikroglialardan salınan nöroglobin, hipoksi ve diğer oksidatif stres türleri altında hücre koruyucu bir role sahiptir (102). Bu mikroglial etkileşim, SAK'dan 45 dakika sonra meydana gelir ve nöronal fonksiyonlar düzenlenir.

SAK sonrası astrositler gliozisin bir parçası olmak üzere aktive edilir ve hem nöron koruyucu hem de zararlı yönde etki gösterirler. Reaktif astrositler ödemi azaltır, kan beyin bariyerini (KBB) korur, nöronların oksidatif stresten korunmasını sağlar ve sinaptik plastisiteyi düzenlerler. Aynı zamanda skar oluşumuna, aksonal rejenerasyonun azalmasına ve sitokin ekspresyonunun artmasına katkıda bulunurlar (100,103). Astrositlerin spesifik markırı olan GFAP (glial fibriler asidik protein) SAK sonrası 3. Günden itibaren yükselmeye başlar ve 3 haftaya kadar yüksek kalabilir (104).

SAK sonrasında saatler içerisinde interlökin 1 beta (IL-1 β), interlökin 6, tümör nekroz faktörü (TNF), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), P ve S-selektinler gibi inflamatuvar sitokinler birkaç kat artar (4). SAK hastalarının BOS'unda IL-1 β , IL-6 düzeylerinin artışı ilk üç gün boyunca sürer. Benzer bir artış IL-1 reseptör antagonisti ve TNF-alfa seviyelerinde de mevcuttur. Hücre adezyon moleküllerinin seviyesi serumda ve BOS'da yine SAK'dan sonraki ilk üç gün boyunca yüksek bulunur (3,105).

Bağışıklık yanıtlarında önemli bir rol oynayan kompleman aktivasyonunun ise eritrosit lizisini hızlandırdığı ve sonuç olarak bu hücrelerden spazmogenlerin salınımını hızlandırdığı gösterilmiştir (4). Yine SAK hastalarının BOS'unda aktive

lökositlerden ET-1 sentezlendiği ve salındığı gösterildikten sonra inflamasyon ile ET-1'in vazospazmdaki rolü arasında bağlantı ortaya konulmuştur (5).

Tüm bu değişiklikler hipertermi, vasküler spazm, erken beyin hasarı ve sonuçta kötü nörolojik sonuç ile ilişkilidir. SAK sonrası erken dönemde gelişen mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve zamanında önlenmesi, SAK hastalarında klinik sonuçları iyileştirmek için potansiyel stratejiler sağlayabilir.

2.2.2. Gecikmiş Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü

SAK sonrası hayatta kalan hastaların %30'u gecikmiş beyin hasarından etkilenir. Gecikmiş beyin hasarı kanamadan 3-14 gün sonra ortaya çıkar ve serebral iskemik ve nörolojik defisit ile karakterizedir (106). Serebral vazospazmın geri dönüşü bu hastalarda iyi sonuçlar vermez (107). KBB'nin bozulması, mikrovasküler spazm, arteriolar daralma ve tromboz gecikmiş beyin hasarının patofizyolojisinde sinerjik etki yaratır (10). Gecikmiş beyin hasarı genellikle SAK'dan bir hafta sonra ortaya çıktığı için, bu dönemden itibaren ortaya çıkan inflamasyon gecikmiş olaylara katkıda bulunur (108).

SAK sonrası geç fazda, inflamasyonun modülasyonunda hem hücreler hem de moleküler bileşenler rol oynar. SAK hastalarının BOS'unda 7 gün sonra IL-1b, IL-6, IL-8, TNF α ve IL-10 gibi hem pro-inflamatuar hem de anti-inflamatuar transkripsiyon faktörleri artış gösterir (2). Ayrıca astrosit aktivasyonunun beyin ödemi ve sensorimotor defisitler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. SAK sonrası üç hafta içerisinde artmış mikrotübül ilişkili protein 2 (MAP2) ve miyelin temel protein (MBP) ekspresyonu sonrası gecikmiş serebral gri ve beyaz cevher hasarı gözlenmiştir (100,109). İntegrinler lökositlerin endotel hücrelerine bağlanmasından sorumludur. İntegrin süper ailesinden CD11 / CD18'in inhibisyonu, hayvan SAK modelinde gecikmiş fazda subaraknoid boşluğa lökosit migrasyonunu bloke ettiği gösterilmiştir (110). Yükselmiş TNF alfa, SAK'dan 2 ila 3 gün sonra hasta serum seviyelerinde tespit edilebilir. Artmış TNF α seviyesinin, SAK sonrası 3 ay boyunca kötü sonuçla ilişkili olduğu bildirilmiştir (6). Duyarlı bir inflammatuar protein olan C-reaktif protein (CRP), anevrizmal SAK'dan sonra 3 ila 7 gün içinde arttığı saptanmıştır. CRP, IL-6 ile eksprese edilir, kötü sonuç ve vazospazm ile ilişkilidir

(111,112). Gecikmiş beyin hasarı, SAK hastalarının morbitide ve mortalitesine katkıda bulunduğundan, inflamasyonun belirleyicileri önemlidir ve gelecekteki çalışmaların seyrini etkileyebilir.

2.2.3. Nöroinflamasyon ve Vazospazm

Anevrizmal SAK hastalarında enfeksiyonsuz yüksek ateş ve vazospazmın korele olması vazospazm gelişiminde inflamasyonun rolünü gösterir (113). SAK sonrası nöroinflamasyonun vazospazma katkısı hem hücresel hem de moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. SAK sonrası OksiHb'nin uyarımıyla endotel hücrelerinden önemli bir vazokonstriktör olan ET-1 salındığı görülmüş ve SAK hastalarında semptomatik vazospazm ile artmış ET-1 düzeyleri gözlenmiştir (90). E-selektin, lökositin yaralanma bölgesine göç etmesini sağlayan bir inflamatuvar moleküldür. Vazospazmı olan SAK hastalarının BOS'unda E-selektin düzeyi yüksek bulunmuştur. E-selektin blokajının, hayvan modelinde SAK kaynaklı vazospazmı azalttığı gözlenmiştir (114,115). Bu spazmojenik etki, ayrıca immünoglobulin süperaiile proteinleri olan ICAM-1'de de bulunur. Anti-ICAM-1 monoklonal antikorların, hayvan modelinde vazospazmı bloke edebildiği, makrofajların ve nötrofillerin infiltrasyonunu azalttığı gözlemlenmiştir. Bu durum ICAM-1'in SAK sonrası vazospazmda önemli bir inflamatuvar faktör olduğunu göstermektedir (116,117). Anevrizmal SAK hastalarında TNFa'nın beyin interstisyel sıvısı düzeyleri ile radyografik vazospazmın şiddeti koreledir (118). Serbest radikallerin salınımı ve lipid peroksidasyonu yine SAK sonrası gecikmiş fazda vazospazm ile ilişkilidir (10).

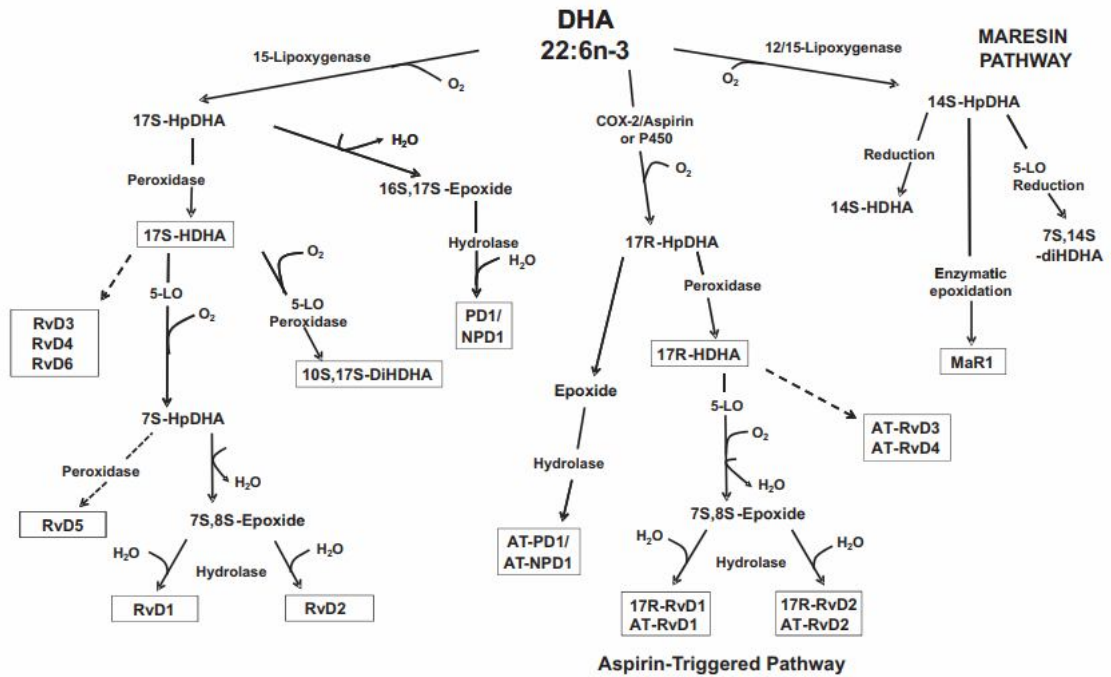
İntrasellüler sinyal yollarının inflamasyon sırasındaki ve vazospazmdaki rolleri üzerine de çalışılmıştır. Örneğin lipopolisakkaritlerin SAK'da mikrogial aktivasyonu hızlandırdığı ve blokajının hayvan modelinde vazospazmı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (119). Başka bir SAK'lı hayvan modelinde inflamasyonda adhezyon molekül ekspresyonunu ve nötrofil alımını düzenleyen nükleer bir enzim olan Poly ADP riboz polimeraz (PARP) inhibisyonunun vazospazmı zayıflattığı görülmüştür (120).

İnflamasyon, SAK'ın erken ve geç fazında hem vazospazma hem de kötü sonuçla ilişkili olan yüksek inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur. Ayrıca SAK'ın ardından oluşan vazojenik ödeme ve nöronal apoptoza da katkıda bulunur.

2.3. RESOLVİN D1 VE NÖROİNFLAMASYON

Resolvin D1 (RvD1), omega-3 yağ asiti olan dokozahekzaenoik asitin (DHA) türevidir ve G-protein bağımlı reseptörler (GPCR'ler) aracılığıyla güçlü bir anti-inflamatuar etki gösteren ve inflamasyonun çözülmesine aracılık eden endojen kimyasal araçtır. Sinir sisteminde bol miktarda PUFA bulunur. Sinaptogenezi, nörogenezi, gen ekspresyonunu uyarmak, nöronal aktiviteyi arttırmak, apoptozu ve nöroinflamasyonu önlemek gibi çok önemli işlevler yerine getirirler (121). Beynin gelişimi için esansiyel teşkil edip nörokoruyucudurlar.

Omega-3 diyetle alınır ve akut inflamasyonun spontan çözülmesi sırasında üretilen anti-inflamatuar ve inflamasyon çözücü lipid mediyatörlerinin biyosentezi için gerekli substrattır. Omega-3 önce alfa linoleik asite (ALA) daha sonra desaturasyon işlemlerinin ardından eikosapentaenoik asite (EPA) dönüştürülür. EPA ise sırasıyla elongaz ve desaturaz enzimleri ile DHA'ya dönüştürülür. DHA'nın yapısına 15 lipooksijenaz (15-LOX) enzimi ile bir molekül oksijen katılır ve önce 17 S-hidroperoksi-DHA'ya dönüşür, sonra 5- lipooksijenaz (5-LOX) enzimi ile tekrar oksijenir ve RvD1 başta olmak üzere D serisi resolvin üretimi gerçekleşmiş olur (Şekil 11).



Şekil 10: Dokozahekzaenoik asitten D serisi resolvin ile diğer mediyatörlerin (protektin, maresin ve aspirin ile tetiklenen D serisi resolvin ve protektin) sentezi - Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA'dan (122).

Son yıllarda akut inflamatuvar yanıtta lipid mediatörlerle ilgili yapılan çalışmalarda, omega-3 doymamış yağ asiti türevlerinin (D ve E serisi resolvinler, protektinler) akut inflamasyonu çözücü etki gösterdikleri kanıtlanmıştır. Polimorfonükleer lökositlerin (PMN) IL-8' e olan kemotaktik yanıtını durdurmak suretiyle transendotelyal göçünü inhibe eder, ortamdaki nötrofilleri azaltarak proinflamatuvar sitokinlerin ve serbest oksijen radikallerinin üretimini azaltırlar. Makrofajları uyararak mikrobiyal klirensi artırır ve inflamatuvar cevabın büyüklüğünü azaltırlar (123,124,12). Omega-3 doymamış yağ asitlerinin akut inflamasyonun çözünürlüğü ile yakın ilişkilerinin yanı sıra kronik iltihaplı hastalıklarda da terapötik potansiyelleri mevcuttur. Hatta güçlü kanıtlar PUFA'ların romatoid artrit gibi bazı hastalıklarda bir besin takviyesi olarak faydalı olduğunu göstermektedir (125).

RvD1, nötrofil infiltrasyonunu sınırlama ve inflamasyonu çözme gibi güçlü anti-inflamatuvar etkiler gösterir. RvD1'in PMN'ler üzerinde lipoksin A4 reseptör/formil peptid reseptör 2 (ALX/FPR2) ve G protein bağımlı reseptör 32 (GPR32) adlı iki spesifik reseptörü bulunur. Makrofajlar üzerindeki reseptörleri vasıtasıyla fagositozu uyarır ve klirensi artırır. PMN'ler üzerindeki pertussis toksini tarafından inhibisyona duyarlı olan aktin polimerizasyonunu ve lökotrien B4 (LTB4) ile uyarılmış aktin reorganizasyonunu önemli ölçüde bloke ettiği, LTB4 tarafından atılan hücre yüzey proteini integrin CD11b'in ekspresyonunu ise önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Ayrıca spesifik iki reseptörü üzerinden kendi inflamatuvar çözücü etkisini arttırmaktadır (124). İskemi-reperfüzyon yoluyla gelişen sekonder doku hasarında RvD1, nötrofil göçünü azaltarak koruyucu etki gösterir (12).

Deneyisel otoimmün ensefalitli hayvan modelinde RvD1'in günlük oral uygulamasının otoreaktif T hücrelerini baskıladığı ve monosit /makrofajların M2 fenotipini ve mikroglial hücreleri uyarmak suretiyle hastalığın ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamıza Haziran 2017 ile Mayıs 2018 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde anevrizmal SAK tanısı alan ve yatarak tedavi gören hastalar alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise hastanemizde yatan, henüz ameliyat olmamış (perop) ve medikal tedavi almayan tek seviye lomber disk hernisi tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bütün hastalara ve/veya 1. derece yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Çalışma için Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.11.2017 tarih ve 2017/514/118/7 karar numarası ile onay alınmıştır. 11.06.2018 tarihli Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu kararı ile de maddi destek sağlanmıştır.

3.2. YÖNTEM

Çalışmaya içerme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, anevrizmal SAK tanısı almış 12 kadın ve 3 erkek hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubu olarak ise yatarak tedavi gören ve henüz ameliyat olmamış 13 kadın, 4 erkek lomber disk hernisi tanılı hasta dahil edilmiştir. Bütün hastaların anamnezleri alınmış, nörolojik muayeneleri yapılmış, beyin BT'leri ve sonrasında serebral anjiyografileri yapılarak kesin tanıları konulmuştur. Sosyodemografik bilgileri içeren soruların olduğu form klinisyen tarafından doldurulmuştur. Hastalar başvuru anında Fisher, Hutt-Hess ve WFNS sınıflamaları ile değerlendirilmiştir. Hastaların anjiyografileri deneyimli nöroradyolog tarafından incelenerek radyolojik vazopazmi olan (8 hasta) ve olmayan (7 hasta) olarak gruplara ayrılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalardan 10 cc. biyokimya tüplerine en az 8 saat açık durumundan sonra kan alınmış ve alınan bu kanlar 4000 g'de 5 dk. çevrilmiş; ayrılan

serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış, gerektiğinde +4°C koşullarında Bilim Laboratuvarı'na transfer edilmiş; -80°C'de derin dondurucuda saklanmıştır. Alınan bu serumlardan RvD1 tetkik edilmiştir. Ayrıca hastaların ve kontrol grubunun taburculuk sonrası retrospektif laboratuvar tetkikleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler uygulanmıştır.

➤ **İçerme Ölçütleri**

1. Görüntüleme teknikleriyle kesin tanısı konulan anevrizmal subaraknoid kanamalı hastalar ve kontrol grubu olarak tek seviye lomber disk hernisi tanılı hastalar
2. Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onay veren vakalar çalışmaya alınmıştır.

➤ **Dışlanma ölçütleri:**

1. Alkol-madde kullanım bozukluğu olması
2. Kronik inflamatuvar hastalık ve aktif kanser öyküsü varlığı (Kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, romatoid artrit gibi)
3. Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı
4. Devam eden enfeksiyon ve allerjinin varlığı

3.3. GEREÇLER

1. Sosyodemografik Veri Formu : Klinisyen tarafından doldurulan formda hastaya ait sosyodemografik veriler, öz ve soygeçmiş bilgileri, ek hastalıkları, varsa kullandığı ilaçlar ve alışkanlıkları sorgulanmıştır.
2. Hunt ve Hess sınıflama sistemi

3. SAK Fisher derecelendirme sistemi

4. Dünya Beyin Cerrahları Derneği (WFNS) SAK derecelendirmesi

3.4. RVD1'İN ÇALIŞILMASI VE HESAPLANMASI:

Hastaların venöz kanları, bu amaçla kullanılan tüplere alınarak (13x100'lük 5 mL Vacutainer plastik SST jelli tüp, Kod VT 367955 Becton Dickinson), 4000 g'de 5 dk. çevrilmiş; ayrılan serum örnekleri steril ependorf tüplere aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmış, gerektiğinde +4°C koşullarında laboratuara transportu sağlanmıştır. *Human Resolvin D1 ELISA Kiti* (Human RvD1 ELISA kit, SUNRED, 201-12-9313) kullanılmıştır. Hastalardan alınan serum örneklerinden RvD1 parametresi kolorimetrik ölçüm prensibi ve üretici firmanın önerisi doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Yöntem özetle in vitro deney ortamında insan serumlarında kantitatif olarak RvD1 düzeyinin spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

• Bu amaçla çalışmada 77 insan serum örneği çalışılmıştır. Öncelikle serum örnekleri oda ısısına getirilerek vortekslenmiştir.

• Yıkama solüsyonu 1/30 oranında distile su ile sulandırılmıştır.

• Resolvin D1 Standartı (40 ng/ml) Standart dilüenti ile aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde hazırlanarak kullanılmıştır.

Tablo 10: Resolvin D1'in standart dilüenti ile hazırlanmış formülleri

20 ng/ml	Standart No. 5	120 µl orijinal standart + 120 µl Standart Dilüenti
10 ng/ml	Standart No. 4	120 µl Standart No. 5 + 120 µl Standart Dilüenti
5 ng/ml	Standart No. 3	120 µl Standart No. 4 + 120 µl Standart Dilüenti
2.5 ng/ml	Standart No. 2	120 µl Standart No. 3 + 120 µl Standart Dilüenti
1.25 ng/ml	Standart No. 1	120 µl Standart No. 2 + 120 µl Standart Dilüenti

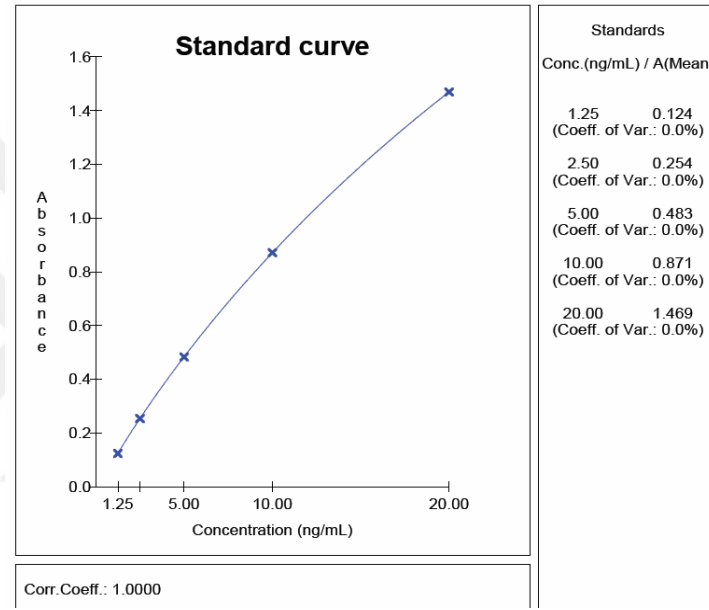
Deney aşaması ise aşağıdaki şekilde gerçekleşmiştir:

- Öncelikle her hastanın serum örneğinin, Standartların ve Blank çalışılmasını sağlayacak şekilde çalışma taslağı oluşturulmuştur.
- Blank kuyucuğuna örnek ve RvD1 antikorlarından Biotin ve Streptavidin-HRP eklenmeyip, kuyucuk boş bırakılmıştır.
- Standart kuyucuklarına çalışma taslağı uyarınca 50 µl hazırlanan seri dilüsyonlardan ve üzerine 50 µl Streptavidin-HRP eklenmiştir.
- Hasta örneklerinin kuyucuklarına ise; 40 µl serum örneği, 10 µl RvD1 antikor ve 50 µl Streptavidin-HRP eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlanmıştır. Kuyucukların üzeri yapıştırıcı film ile kaplanarak 60 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 350 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile eklenmiş olup, ELISA plağı baş aşağı şekilde kurutma kağıdının üzerinde 1-2 dakikayı geçmeyecek şekilde bekletildi. Bu işlem beş kez tekrarlanmıştır.
- Sonraki aşamada enzim işaretli antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu kromojenik reaksiyonu ölçmek için, her bir kuyucuğa 50 µl Chromojen A ve 50 µl Chromojen B eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlandı.
- Plaklar 10 dakika 37°C'de karanlıkta inkübe edilmiştir.
- İnkübasyon sonrası ELISA reaksiyonu, her bir kuyucuğa 50'er µl Stop Solüsyonu eklenip durdurulmuştur
- Reaksiyon sonrası oluşan kolorometrik renk değişikliği (absorbans değeri), üretici firmanın önerileri doğrultusunda 450 nm'lik filtreler kullanılarak spektrofotometre (ELISA okuyucusu) ile ölçüldü.

Sonuçların analizi aşağıdaki şekilde yapılmıştır:

- Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin Resolvin düzeylerinin belirlenmesi için standartların OD'si (optik dansite) ile standart bir grafik elde edildi.

- Test edilen örnekler elde edilen standart eğri ve üretici firmanın önerdiği formül doğrultusunda hesaplandı.
- Test edilen insan serum örneklerinin Resolvin sonuçları ng/ml cinsinden hesaplandı.
- Üretici firmanın önerdiği şekilde hasta sonuç aralığı 0.15 ng/ml-30 ng/ml olarak belirtilmiştir.



Şekil 11: Resolvin D1'in standart grafiği

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu bir prospektif çalışmadır. İstatistiksel analizinde SPSS 22.0 kullanılmıştır. Bulguların değerlendirilmesinde sıklıklar kategorik değişkenler için yüzde olarak, sürekli değişkenler için ise ortalama±standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk testlerinden Shapiro-Wilk testi yapılmış olup sürekli değişkenler normal dağılıma uymadığından parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Bağımsız örneklemeler arasında ortalamalar farkını ortaya koymak için Kruskal-Wallis ve Mann Whitney-U testi kullanılırken tekrarlayan ölçümlerin ortalamalar farkını belirlemek için Friedman ve Wilcoxon testlerine başvurulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Araştırma grubu; 12 kadın ve 3 erkek anevrizmal SAK tanılı hastalar ile 13 kadın ve 4 erkek henüz ameliyat olmamış tek seviye lomber disk hernisi tanılı kontrolü içermektedir. Anevrizmal SAK'lı hastaların yaş ortalaması $51,4 \pm 12,8$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması ise $38,3 \pm 10,6$ yıl olarak hesaplanmıştır. Hastalar, Fisher derecelendirme sistemi, Hunt-Hess sınıflaması ve WFNS SAK derecelendirme sistemine göre gruplara ayrılmış olup aşağıdaki tabloda detaylı olarak görülmektedir.

Tablo 11: Hastaların derecelendirme sistemlerine göre gruplandırılması

Derece	Fisher	Hunt ve Hess	WFNS
1	0	3 (%20)	5 (%33,3)
2	1 (%6,7)	7 (%46,7)	7 (%46,7)
3	12 (%80)	5 (%33,3)	3 (%20)
4	2 (%13,3)	0	0
5	❖	0	0

❖ Fisher, 4 derece üzerinden değerlendirilir.

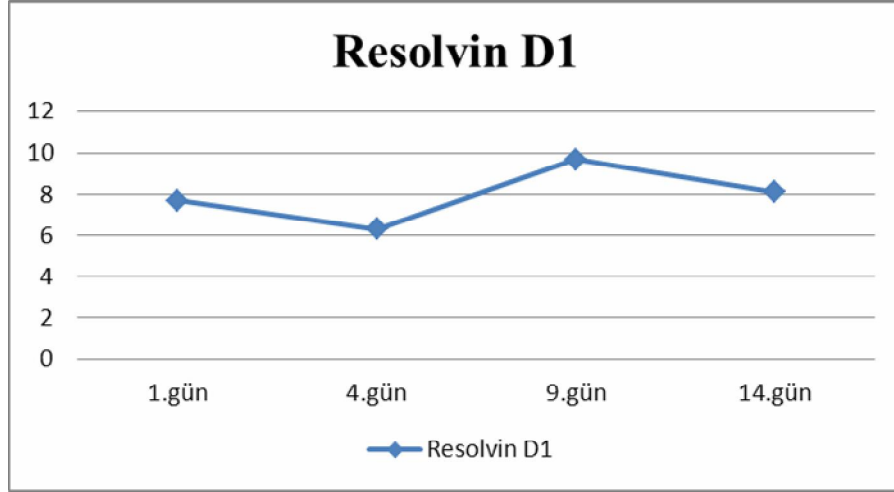
Hastalardan anevrizmal SAK'in 1., 4., 9. ve 14. günleri olmak üzere toplam 4 kez kan alınmıştır. Kontrollerden ise sadece bir kez kan alınmıştır.

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar sonuçlarının ortalama değerleri

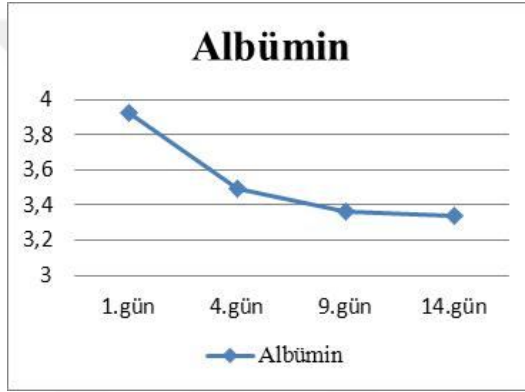
	1.Gün	4.Gün	9.Gün	14.Gün	Kontrol
Resolvin D1 (ng/ml)	7,7±4,5	6,3±3	9,7±6	8,1±3,6	14,74±5,59
Albümin (g/dl)	3,92±0,35	3,49±0,47	3,36±0,33	3,34±0,44	4,37±0,32
CRP (mg/L)	7,04±7,80	29,21±38,80	22,96±30,05	13,33±22,58	3,33±0,40
Lökosit (10 ³ /uL)	12,91±4,62	11,55±3,82	12,80±6,18	13,04±5,15	8,00±2,55
Platelet (10 ³ /uL)	268,70±85,35	232,21±74,73	261,74±96,61	322,13±95,45	226,05±53,78
Monosit (10 ³ /uL)	0,5±0,82	1,22±1,83	0,96±0,91	0,69±0,32	0,59±0,25
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,69±2,23	1,53±0,83	1,64±0,68	1,81±0,61	2,54±0,82
Nötrofil (10 ³ /uL)	11,38±4,22	9,21±3,36	10,35±5,80	10,42±4,82	4,64±1,59
Eritrosit (10 ⁶ /uL)	4,28±0,33	3,97±0,46	3,94±0,46	3,91±0,57	4,85±0,50
MCV (fL)	87,16±5,49	87,44±5,76	87,42±5,49	87,80±6,43	86,55±5,05
MPV (fL)	8,16±1,14	8,54±0,90	8,60±0,82	8,52±0,81	9,39±1,05
NE/LY	11,77±6,07	7,97±5,62	6,81±3,62	6,47±4,34	1,85±0,47
PLT/LY	265±96±123,28	185,17±91,64	173,54±81,72	203,15±97,90	93,28±23,90
Prokalsitonin (ng/mL)	0,08±0,09	0,08±0,12	0,04±0,02	0,07±0,07	0,08±0,09

❖ CRP: C-Reaktif Protein, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume), MPV: Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume), NE: Nötrofil (Neutrofil), LY: Lenfosit (Lymphocyte); Ort-std sapma (min;max).

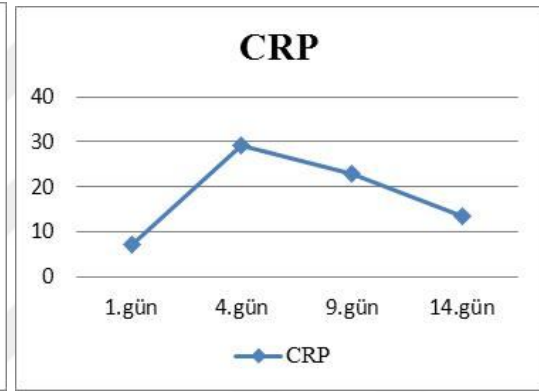
Hastalardan kanamadan sonra alınan 1.,4., 9. ve 14. günler serum sonuçlarının günler içerisindeki değişimleri karşılaştırılmış ve albümin, monosit, CRP ve PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Resolvin D1, WBC, lenfosit, nötrofil, RBC, MCV, MPV, prokalsitonin değerleri ile NE/LY ve PLT/LY oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. RvD1 ve anlamlı fark saptanan laboratuvar tetkikleri aşağıdaki grafiklerde gösterilmiştir.



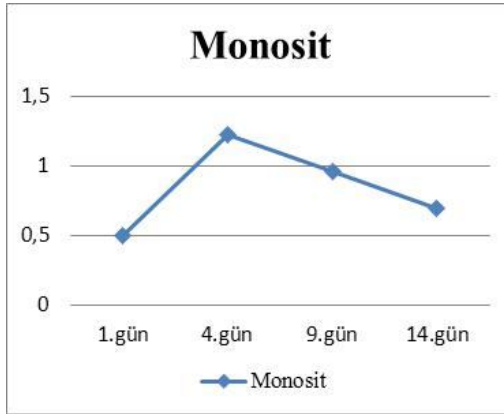
a) Friedman testi, $\chi^2(3, N=15)=1.55, p=0.671$



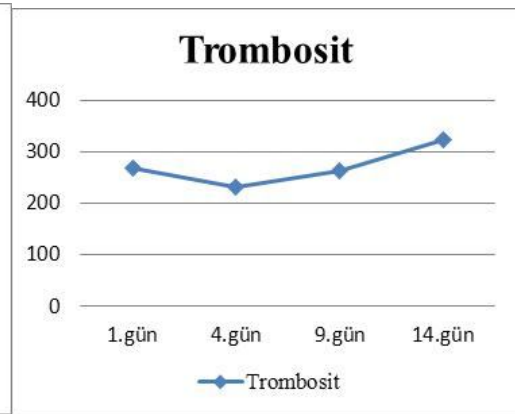
b) Friedman testi, $\chi^2(3, N=15)=11.15, p=0.01$



c) Friedman testi, $\chi^2(3, N=15)=19.04, p=0.001$



d) Friedman testi, $\chi^2(3, N=15)=8.21, p=0.042$



e) Friedman testi, $\chi^2(3, N=15)=18.87, p=0.001$

Şekil 12: İstatistiksel olarak anlamlı saptanan a) Resolvin D1, b) Albümin, c) CRP, d) Monosit, e) Trombosit seviyelerinin grafiksel değişimi

Hasta grubunda SAK sonrası 1. 4. 9. ve 14. günlerde bakılan serum albümin düzeyleri Friedman testi ile karşılaştırıldığında, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Farkın kaçınıcı gün ölçümünden kaynaklandığını belirlemek amacıyla bağımlı örneklerde iki ölçüm sonucunun karşılaştırıldığı Wilcoxon testi yapılmıştır. Sıralama ölçeği puanlarına göre yapılan karşılaştırmada 1- 4. gün (p=0,011), 1-9. gün (p=0,003) ve 1-14. gün (p=0,002) ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Vazospazm olan ve olmayan grupta albümin düzeyleri kıyaslanmış ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak tüm günlerde vazospazm olan grupta olmayan gruba göre düşük tespit edilmiştir. CRP değerinde ise 1-4. gün (p=0,005) arasında anlamlı fark bulunmuştur. Monosit ölçümleri arasında anlamlı fark vardır ve fark 1-4. gün (p=0,041) ile 1-9. gün (p=0,027) arasındadır. Trombosit değerleri arasında ise 1-4.gün (p=0,003), 1-14. gün (p=0,011) 4-14.gün (p=0,002), 9-14. gün (p=0,02) arasında fark saptanmıştır ve trombosit değeri günler içerisinde artış göstermiştir.

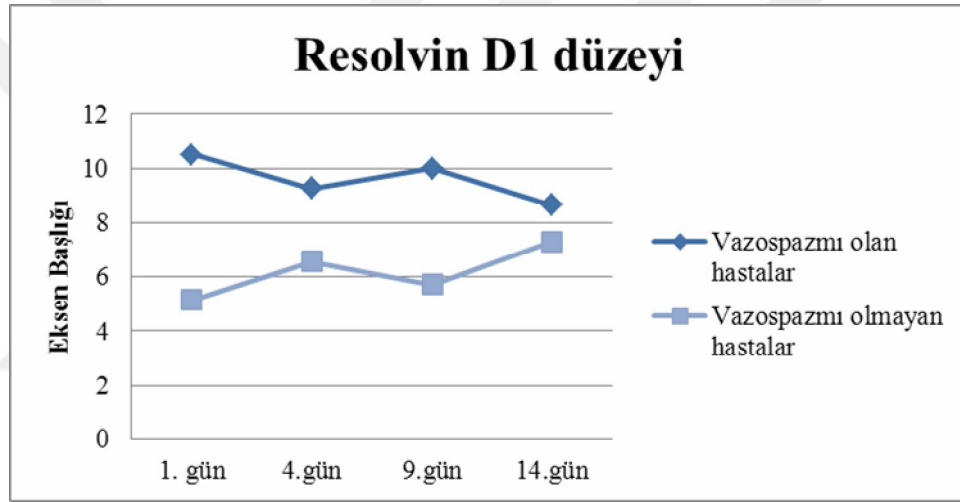
Hastalardan alınan 1. gün serum örnekleri ile kontrol grubu arasında tüm parametreler kıyaslanmış ve RvD1 (p=0,001), albümin (p=0,01), WBC (p=0,002), lenfosit (p=0,001) ve nötrofil (p=0,001) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 13: Resolvin D1 seviyesinin vazospazm durumuna göre karşılaştırılması

	Radyolojik vazospazm	Ortalama resolvin D1 düzeyi	P değeri
Resolvin D1 (1. gün)	+	10,50	0,021
	-	5,14	
Resolvin D1 (4. gün)	+	9,25	0,247
	-	6,57	
Resolvin D1 (9. gün)	+	10,00	0,064
	-	5,71	
Resolvin D1 (14. gün)	+	8,63	0,563
	-	7,29	

❖ Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Hasta grubunda radyolojik vazospazmı olan ve olmayanların 1.,4.,9.,14. günler RvD1 düzeylerinin ortalama değerlerinin farkına baktığımızda Mann Whitney U testinde RvD1'in 1. gün ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.021) ve vazospazm olan grupta ortalama RvD1 değerleri tüm ölçümlerde daha yüksek seyretmiştir. Vazospazm olan grupta SAK sonrası 1. gün ölçümlerinde ortalama nötrofil değeri, vazospazm olmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir (p=0.008). Bunun dışında WBC 1. (p=0.015), 4. (p=0.028) ve PLT 1. (p=0.049), 4. (p=0.013) ve 9. (p=0.028) günlerdeki ölçümleri de anlamlı saptanmıştır.



Şekil 13: Resolvin D1 düzeylerinin radyolojik vazospazm varlığına göre grafiksel değişimi

5. TARTIŞMA

Subaraknoid kanama (SAK) sonrası gelişen nöroinflamasyonun, SAK'ın patogeneğinde önemli bir rolü mevcuttur. Güncel çalışmalarda, SAK sonrası artmış sitokinler ile inflamatuvar yanıt tespit edilmiş olup; inflamasyon yanıtının erken beyin hasarı, vazospazm ve gecikmiş beyin hasarına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. İnflamatuvar yanıtta hem hücresel komponent hem de moleküler komponent yer alır. SAK sonrası glial hücre aktivasyonu ve çeşitli sitokinlerin salınımı gerçekleşir (94). Bu bağlamda inflamasyon bağımlı yolların SAK sonrası kötü nörolojik sonuç ile ilişkisi incelenmiştir (95). SAK sonrasında saatler içerisinde IL-1 β , IL-6, TNF gibi proinflamatuvar sitokinler ile P ve S-selektinler gibi adezyon molekülleri serumda ve BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşır (3,4,105). Kompleman sistemi aktive olur, eritrosit lizisi hızlanır ve sonuç olarak başta ET-1 gibi spazmogenlerin salınımı artar (4,5). Başta mikroglia ve astrosit olmak üzere inflamatuvar hücrelerin aktive olmasıyla hücre adezyon moleküllerinin sayısının artması dolaşımdan daha fazla makrofaj ve nötrofilin subaraknoid boşluğa girmesine neden olur. Bu proinflamatuvar moleküllerin fazla miktarda ya da kronik biçimde sentez edilmesi, nöronlar üzerinde toksik etkiye yol açar; nörotransmitter mekanizmasını ve nöroendokrin sistemi değiştirir, sinaptik plastisite oluşumunu azaltır ve sonuçta nörodejenarasyona yol açarak nöronların fonksiyon kaybetmesine ve nöronal apoptoza neden olur (4,94,95).

Literatür tarandığında çalışmamızın, nöroşirurji alanında, Resolvin D1 (RvD1) ile ilişkili yapılan ilk çalışma olduğu görülmektedir. Çalışmamızın ilk bulgusu serum RvD1 düzeylerinin kontrol grubunda, anevrizmal SAK'lı hasta grubunun 1. gün ölçümüyle kıyaslandığında istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek değerde saptanmış olmasıdır. Hasta grubunda 1.-4.-9. ve 14. günler değerlendirildiğinde; en yüksek RvD1 değeri 9. günde, en düşük ise 4. günde ölçülmüştür. İstatistiksel olarak RvD1 değerlerine baktığımızda ise hastaların dört

gün ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Hasta grubunda radyolojik vazospazm olan ve olmayan hastaların 1.-4.-9. ve 14. günlerdeki RvD1 düzeyleri karşılaştırıldığında RvD1'in 1. gün ölçümleri vazospazm olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değerde tespit edilmiştir. RvD1'in ilk gün ölçümleri ile Fisher, Hunt-Hess ve WFNS skalaları ile ilişkisi incelenmiş ve anlamlı fark saptanmamıştır. Bir diğer inflamasyon belirteci olan serum CRP değerlerinin ise hasta grubunda kanamanın 1. gününden 4. gününe doğru progresif bir artış gösterdiğini ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu; 4. günden 9. ve 14. günlere ise yavaş bir düşüş gösterdiğini tespit edilmiştir. Radyolojik vazospazmı olan ve olmayan hastalar arasında serum CRP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olmamakla beraber vazospazm olan grupta ortalama CRP değerleri daha yüksek seyretmektedir. Negatif akut faz reaktanı olan albüminin ise hasta grubunun 1. gün ölçümü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmış ve hasta grubunda günler içerisinde yine istatistiksel olarak anlamlı düşüş göstermiştir.

Proinflamatuvar sitokinler ya da diğer moleküller yardımı ile başlatılan SAK sonrası nöroinflamasyonun vazospazma katkısı hem hücresel hem de moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Hanafy ve ark.'nın yaptığı çalışmada, TNF- α 'nın beyin interstisyel sıvısı düzeyleri ile radyolojik vazospazmın şiddetinin korele olduğu gösterilmiştir (118). Macdonald serbest radikallerin salınımı ve lipid peroksidasyonun vazospazm ile ilişkili olduğunu göstermiştir (10). Polin ve ark. ile Nakayama ve ark.'nın çalışmalarında ise hücre adezyon molekülü olan E-selektin blokajının hayvan modelinde SAK kaynaklı vazospazmı azalttığı gösterilmiştir (114,115). Aihara ve ark. ile Oshiro ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da benzer ilişkinin ICAM-1'de bulunduğu ve Anti-ICAM-1 monoklonal antikorların, hayvan modelinde vazospazmı bloke edebildiği gösterilmiştir (116,117). Bu çalışmalar vazospazmda inflamatuvar süreçlerin rolünü göstermekte olup bizim çalışmamızda da RvD1'in 1. gün ölçümleri arasında radyolojik vazospazm olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit etmiş olmamız vazospazm gelişimde inflamasyonun rolünü destekler özelliğindedir.

Hong ve ark. tarafından yapılan çalışmada lipoksijenazlar yoluyla DHA'dan sentezlenen resolvin ve nöroprotektin serilerinin inflamasyonun çözünürlüğünü arttırdığı gösterilmiştir (126). Titos ve ark.'nın çalışmasında ise DHA ve RvD1'in, hayvan deneylerinde makrofajların M2 fenotipine polimerizasyonunda anahtar rol oynamak suretiyle proinflamatuvar sitokinlerin azalmasını ve anti-inflamatuvar sitokinlerin artmasını sağladıkları, makrofajları uyarak fagositozu arttırdıkları ve reaktif oksijen türlerini azalttığı gösterilmiştir (127). Çalışmamızda monosit ve CRP düzeylerini, 1. güne kıyasla 4-9. günlerde yüksek saptanmış ve 4. günde en yüksek seviyeye ulaşmış ve daha sonra kontrasyonları paralel düşüş göstermiştir. Bu bulgular anevrizmal SAK'lı hasta grubunda 4. güne kadar proinflamatuvar süreçlerin arttığını ve 9. gün saptanan RvD1 seviyesindeki yükselmenin, bu proinflamatuvar süreci anti-inflamatuvar süreç lehine dengelemek amaçlı olabileceğini düşündürmektedir.

Luo ve ark.'nın 2016 yılında yaptıkları çalışmada, hayvan modeli üzerinde deneysel otoimmün nörit etiopatogenezinde RvD1'in etkisi araştırılmış olup; endojen ve ekzojen RvD1'in etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada iyileşme aşamasının başında RvD1'in, onu sentezleyen enzimin (12/15 LOX) ve reseptörlerinin (ALX/FPR2) büyük ölçüde arttığı belirlenmiştir. Hem endojen hem de ekzojen RvD1'in, periferik sinir sisteminde düzenleyici T hücrelerini (Treg) ve anti-inflamatuvar makrofaj sayılarını arttırdığı, inflamasyonu çözücü etki gösterdiği ve hastalık iyileşmesini hızlandırdığı görülmüştür. Ayrıca RvD1'in farmakolojik olarak bloke edilmesi ile inflamasyonun çözülümünün kötü yönde etkilendiği ve ekzojen RvD1 ile terapötik tedavi sonrası inflamasyonun düzenlendiği görülmüştür. RvD1'in inflamasyonun düzenlenmesini, apoptotik moleküllerin fagositozunu ve transforme edici büyüme faktörü (TGF- β)'yı artırarak yaptığı saptanmıştır. RvD1'in inflamasyonu çözen molekül olarak önemli bir rolde olduğu vurgulanmış ve insan nöropatilerinde terapötik bir hedef olarak potansiyeli ortaya koyulmuştur (128). Çalışmamız sonuçlarında Luo ve arkadaşlarının yukarıdaki sonuçları ile uyumludur. Buna göre, çalışmamızda, radyolojik vazospazm olan grup ile olmayan grup karşılaştırıldığında ve vazospazmın 3. günde başladığı düşünüldüğünde, vazospazm olan grupta saptadığımız 1. gün RvD1 yüksekliğini, vazospazmın gelişebileceğinin önemli bir belirteci olabileceğinin düşünmekteyiz.

Gilbert ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları hayvan deneyinde ise; miyokard enfarktüsü (MI) sonrası RvD1'in anti-inflamatuar özellikleri incelemiştir. İnflamasyonun MI sonrası depresyon benzeri davranışta merkezi bir rol oynadığından yola çıkarak hayvan davranışlarını incelemişler ve reperfüzyon başlamadan önce veya sonra tek doz RvD1 uygulanmasının, depresyon benzeri semptomları azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca iskemik bölgelerde nötrofil birikimini inhibe ederek antiinflatuvar etki gösterdiğini ve iskemik miyokarda enfarkt boyutunu azalttığını göstermişlerdir (129). Çalışmamızda hasta grubunda nötrofil değerlerinin 1.gün ölçümleri, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış olması ve yine radyolojik vazospazm olan grupta, olmayan gruba kıyasla 1. gün ölçülen nötrofil değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olması SAK sonrası oluşan nöroinflamasyonun vazospazm ile ilişkisini destekler niteliktedir. RvD1 değeri gibi nötrofil değerinin de vazospazm olan grupta anlamlı yüksek saptanması, her ikisinin de vazospazmda bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Prüss ve ark. tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada Multiple Skleroz (MS) hastaları, hastalığın şiddetine göre daha az aktif ve yüksek aktif olmak üzere ikiye ayrılmış; hastaların BOS ve serumunda lipid mediatörler olan RvD1, nöroprotektin D1, PGE2, LXA4, 15-HETE seviyeleri bakılmıştır. Sonuçta hastalığın şiddeti ile RvD1'in BOS düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (130). Bu çalışma, RvD1'in hastalık şiddeti ile ilişkisini ortaya koyması açısından önemli bir araştırma olup bizim çalışmamızda da; vazospazm olan grupta RvD1 seviyelerinin hep daha yüksek seyretmesi bu bulguları desteklemektedir.

2016 yılında Kök-Kendirlioğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise; inflamatuvar süreçlerin Bipolar Bozukluk (BPB) etiyojisindeki rolünden yola çıkarak RvD1'in de bu inflamasyondaki yeri araştırılmıştır. BPB tanısı almış manik-depresif-ötirik dönemlerdeki hastaların serum RvD1 düzeyleri, sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmış ve RvD1 düzeylerini manik, depresif ve ötirik dönem hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek değerlerde saptanmıştır. Serum RvD1 konsantrasyonları açısından en yüksek grup manik, sonra depresif, daha sonra da ötirik dönemdeki hastalar olup; en düşük konsantrasyon sağlıklı

grupta tespit edilmiştir. Hasta grupları arasında da; manik dönem ile ötimik dönem arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir (131). Bu çalışmayı daha önce bahsettiğimiz multiple skleroz çalışması ile değerlendirdiğimizde; ötimik (remisyon) dönemi ile manik (hastalık atağı) dönemi arasında hastalığı şiddetli yaşayan manik grupta RvD1'in anlamlı yüksek saptanmış olması önemlidir. Bizim çalışmamızda da, paralel olarak, radyolojik vazospazm olan grupta 1. gün saptadığımız RvD1 yüksekliği, vazospazmın ve buna bağlı olarak hastalığın olası ağır seyrinin bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir.

Fountas ve ark.'nın 2009 yılında yaptıkları çalışmada; anevrizmal SAK nedeniyle başvuran hastalardan CRP düzeyleri hastanın ilk başvuru gününde (0. gün), 1. günde, 2. günde, 3. günde, 5. günde, 7. ve 9. günlerde serumda ve BOS'ta ölçülmüştür. Bunun sonucunda CRP düzeylerinde 3. güne doğru bir artış, 9. güne doğru yavaş bir düşüş olduğu gözlenmiştir. BOS ile serum CRP düzeylerinin paralel seyrettiği de görülmüştür. Ayrıca serum ve BOS'taki CRP düzeyleri, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kötü klinik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. CRP'nin anevrizmal SAK'a sekonder serebral vazospazm gelişme riski yüksek olan hastaların belirlenmesinde prognostik değeri olabileceği böylelikle öngörülmüştür (112). Kacira ve ark.'nın 2007 yılında yaptıkları çalışmada da, anevrizmal SAK sonrası ilk 3 gün, 5. ve 7. günlerde serum ve BOS CRP düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucunda CRP düzeylerinin ilk üç gün boyunca artmış olduğu ve artışın 7. güne kadar sürdüğü, ayrıca serum ve BOS'ta paralel artış gösterdiği saptanmıştır (111). Bizim çalışmamızda ise bu bulguları destekler nitelikte hastalarda serum CRP değerlerinin 1. günden 4. güne doğru progresif bir artış gösterdiği, 4. günden 9. ve 14. günlere doğru yavaş bir düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir. Bununla beraber 1 ve 4. gün ölçümleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Radyolojik vazospazm olan ve olmayan hastalar arasında yapılan ölçümlerde istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da vazospazm olan grupta ortalama CRP değerlerinin her zaman daha yüksek seyrettiği gözlenmiştir. Bu bulgular kanımızca anevrizmal SAK sonrası nöroinflamasyonun rolünü doğrular özelliindedir.

Negatif akut faz reaktanı olan albümin; CRP, transtiretin ve IL-6 gibi pozitif inflamatuvar belirteçlerde artışa bağlı metabolik cevabın bir sonucu olarak akut

düşmekte olup bu düşüşün kronikleşmesi kritik hastalıklarda kötü klinik sonuçlarla korelasyon göstermektedir (132). Kapoor ve ark. tarafından anevrizmal SAK sonrası gelişen inflamatuvar aracılı katabolik süreci değerlendirmek amacıyla hastaların serum albümin seviyelerindeki düşüş yüzdesi ile hastaların nörolojik sonuçları arasındaki ilişki incelenmiştir. Albümin düzeylerinin düşük olmasının, yeni nörolojik defisit gelişimi, toplam mortalite ve uzun dönem kötü prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (133). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda 1. gün ölçülen serum albümin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuş ve hasta grubunda günler içerisinde anlamlı düşüş göstermiştir. Çalışmamızda anevrizmal SAK sonrası saptadığımız inflamatuvar belirteçlerde olan yükselmenin yanı sıra albümin seviyelerinde düşme olması, anevrizmal SAK sonrası meydana gelen inflamatuvar sürece paralel katabolik bir süreç yaşandığına dair bulguları destekler niteliktedir.

Literatüre bakıldığında lomber disk hernisinin patofizyolojisinde, biyokimyasal ve immünolojik faktörlerin aracılık ettiği bir inflamasyonun rol aldığına dair tartışmaların devam ettiği görülmektedir. Makrofajların ve diğer inflamatuvar hücrelerin görev aldığı, proinflamatuvar sitokinlerin arttığı ve özellikle de etiyopatogenizinde otoimmünitenin olabileceği hipotez edilmiştir (134,135). Çalışmamızda kontrol grubunda RvD1 düzeyinin yüksek saptanmış olmasının bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu çalışmadaki temel bulgu olan RvD1'in vazospazmdaki yüksekliği SAK seyrinde saptanmış olup, seçilmiş bulunan nöroşirurji servisinde yatarak tedavi gören lomber disk hernisi hastalarının oluşturduğu kontrol grubundaki yüksekliklerden bağımsızdır. Çalışmamızın temel hipotezi anevrizmal SAK hastalarında RvD1 seyri ve radyolojik vazospazm varlığında bu seyrin nasıl etkilendiğidir.

5.1. KISITLILIKLAR

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları ve kazanımları bulunmaktadır. Anevrizmal SAK'ın mortal seyretmesi, hastaların 14 günden önce ölmesi, bazı hastaların yoğun bakım ünitesi ihtiyacı olması ve merkezimizde yer olmaması nedeniyle dış merkezlere sevkinin zorunlu hale gelmesi hasta sayısının azlığına neden olmuş ve en önemli kısıtlılığımızı oluşturmuştur. Çalışmamızda inflamatuvar bir süreci

araştırdığımızdan hasta grubunun titizlikle seçilmesi ve akut enfeksiyonu olan veya kronik hastalığı olanların çalışmaya dahil edilmemiş olması, inflamatuvar süreçlerin etkilenmesini önlemesi bakımından avantajımız olmuş ancak hasta sayısının azlığı olarak da olumsuz yansıması olmuştur. Ayrıca klinik vazospazmın ve radyolojik vazospazmın birbirinden farklı olgular olması ve çalışmamızda hastaları sadece radyolojik vazopazm varlığına göre gruplandırmış olmamız bir diğer kısıtlılığımız olmuştur. Bu bir ön çalışma özelliğini korumaktadır. Kuşkusuz daha geniş hasta sayısı ile yapılan tercihen çok merkezli ileri çalışmalara gerek vardır.



6. SONUÇLAR

Bu prospektif çalışmada, nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri bilinen Resolvin D1 (RvD1) adlı omega 3 türevi olan lipid mediatörünün, anevrizmal subaraknoid kanamalı (SAK) hastalardaki düzeylerini belirleme ve SAK sonrası gelişebilen radyolojik serebral vazospazm ile olan olası ilişkisinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bu çalışma bu konuda RvD1 ile yapılan ilk çalışmadır.

Çalışma, SBÜ Kartal Dr. Lütfi Kırdar EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya spontan anevrizmal SAK geçiren 15 hasta alınmıştır. Kontrol grubunu aynı klinikte yatan lomber disk hernisi tanılı 17 hasta oluşturmuştur.

Anevrizmal SAK tanılı radyolojik vazospazm olan ve olmayan hastaların serum RvD1 düzeyleri kanamanın 1. günü, 4. günü, 9. günü ve 14. günü bakılmıştır. RvD1'in 1. gün düzeyleri vazospazmı olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. Bunun dışında, bakılan diğer günlerde de vazospazm olan grupta ortalama RvD1 değerleri daha yüksek seyretmiştir.

Bu bulgular anevrizmal SAK sonrası gelişen radyolojik vazospazmın etyopatogenezinde inflammatuar süreçlerin rol aldığını destekler özelliktedir.

Yine bu bulgular ile RvD1'in SAK seyrinde oluşabilecek radyolojik vazospazmı göstermede önemli ve yararlı bir belirteç olabileceği kanısına varılmıştır.

Benzer şekilde bakılan serum CRP değerleri hasta grubunda kanamanın ilk günlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselmiş ve sonrasında yavaş bir düşüş göstermiştir. Nötrofil değerleri yine RvD1'e benzer şekilde vazospazm olan grupta, olmayan gruba kıyasla 1. gün ölçülen değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Tüm bu verilerin ışığında anevrizmal SAK sonrası gelişen nöroinflamasyonun ve vazospazmın etyopatogenezinde RvD1'in rolünün tespiti için, RvD1'in inflammatuar sitokinlerle beraber eş zamanlı olarak araştırılabileceği, geniş popülasyonlu çalışmalara gerek vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Heros RC, Zervas NT. Subarachnoid hemorrhage. *Annu Rev Med.* 1983;34:367-75. Review.
2. Greenhalgh AD, Brough D, Robinson EM, Girard S, Rothwell NJ, Allan SM. Interleukin-1 receptor antagonist is beneficial after subarachnoid haemorrhage in rat by blocking haem-driven inflammatory pathology. *Dis Model Mech.* 2012 Nov;5(6):823-33.
3. Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol Lett.* 2004 Feb-Apr;25(1-2):141-7.
4. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery.* 2003 Jul;53(1):123-33; discussion 133-5. Review.
5. Fassbender K et al. Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. *Stroke.* 2000 Dec;31(12):2971-5.
6. Chou SH et al. Early elevation of serum tumor necrosis factor- α is associated with poor outcome in subarachnoid hemorrhage. *J Investig Med.* 2012 Oct;60(7):1054-8.
7. Takenaka K, Kassell NF, Foley PL, Lee KS. Oxyhemoglobin-induced cytotoxicity and arachidonic acid release in cultured bovine endothelial cells. *Stroke.* 1993 Jun;24(6):839-45; discussion 845-6.
8. Meguro T, Chen B, Lancon J, Zhang JH. Oxyhemoglobin induces caspase-mediated cell death in cerebral endothelial cells. *J Neurochem.* 2001 May;77(4):1128-35.
9. Rollins S, Perkins E, Mandybur G, Zhang JH. Oxyhemoglobin produces necrosis, not apoptosis, in astrocytes. *Brain Res.* 2002 Jul 26;945(1):41-9.
10. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2014 Jan;10(1):44-58.
11. Poisson LM et al. Untargeted Plasma Metabolomics Identifies Endogenous Metabolite with Drug-like Properties in Chronic Animal Model of Multiple Sclerosis. *J Biol Chem.* 2015 Dec 25;290(52):30697-712.
12. Kasuga K et al. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. *J Immunol.* 2008 Dec 15;181(12):8677-87.
13. Pluta RM et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: Time for a new world of thought. *Neurol Res* 31(2):151-158, 2009
14. Colby GP, Coon AL, Tamargo RJ. Surgical management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010 Apr;21(2):247-61.
15. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg.* 1951 Nov;8(6):660-7.
16. Wolpert SM. In re: Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg* 1974;41:1974. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Aug;21(7):1359-60.

17. Alaraj A, Wallace A, Dashti R, Patel P, Aletich V. Balloons in endovascular neurosurgery: history and current applications. *Neurosurgery*. 2014 Feb;74 Suppl 1:S163-90. Review.
18. Dovey Z, Misra M, Thornton J, Charbel FT, Debrun GM, Ausman JI. Guglielmidetachable coiling for intracranial aneurysms: the story so far. *Arch Neurol*. 2001 Apr;58(4):559-64. Review.
19. Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day IN. Molecular pathogenesis of subarachnoid haemorrhage. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003 Sep;35(9):1341-60. Review.
20. 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 Dec;78(12):1365-72.
21. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010 May 11;74(19):1494-501.
22. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2008 Aug;50(8):653-64. Review.
23. Feigin V et al, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1360-5.
24. Feigin VL et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005 Dec;36(12):2773-80. Epub 2005 Nov 10. Review.
25. Caranci F, Briganti F, Cirillo L, Leonardi M, Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2013 Oct;82(10):1598-605.
26. Chen M, Ouyang B, Goldstein-Smith L, Feldman L. Oral contraceptive and hormone replacement therapy in women with cerebral aneurysms. *J Neurointerv Surg*. 2011 Jun;3(2):163-6.
27. Andreasen TH, Bartek J Jr, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3607-12.
28. Krischek B, Inoue I. The genetics of intracranial aneurysms. *J Hum Genet*. 2006;51(7):587-94.
29. Leblanc R. The risk of intracranial aneurysms in families with subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci*. 1995 Nov;22(4):333.
30. Tromp G, Weinsheimer S, Ronkainen A, Kuivaniemi H. Molecular basis and genetic predisposition to intracranial aneurysm. *Ann Med*. 2014 Dec;46(8):597-606.
31. Ruigrok YM, Rinkel GJ. Genetics of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2008 Mar;39(3):1049-55.
32. Rosai J (2015). *Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi*. (Ş. O. Özdamar Çev.). Onuncu Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, ss: 2316-2317.
33. Greenberg MS (2013). *Handbook of Neurosurgery*. (H. H. Oruçkaptan Çev.). Altıncı baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, ss:781-826

34. Kumar M, Abbas AK, Fausto N, Mitchell R. Robbins Basic Pathology: A Textbook. Eight edition. Philadelphia, Saunders/Elsevier. 2007. Ss:867
35. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. Continuum (Minneapolis). 2015 Oct;21(5 Neurocritical Care):1263-87. Review.
36. Garfinkle AM, Danys IR, Nicolle DA, Colohan AR, Brem S. Terson's syndrome: a reversible cause of blindness following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1992 May;76(5):766-71.
37. Tsementzis SA, Williams A. Ophthalmological signs and prognosis in patients with a subarachnoid haemorrhage. Neurochirurgia (Stuttg). 1984 Sep;27(5):133-5.
38. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? J Neurosurg. 1996 Sep;85(3):410-8.
39. Jaja BN et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Neurocrit Care. 2013 Feb;18(1):143-53. Review.
40. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. Curr Opin Crit Care. 2006 Apr;12(2):78-84. Review.
41. Wartenberg KE et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):617-23; quiz 624.
42. Osborn AG (Ed.) (2013). Diagnostin Imaging Brain. (C. Ayşenur Çev.). İkinci Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri. Ss: I-3-14.
43. Angtuaco EJ, Binet EF. High-resolution computed tomography in intracranial aneurysms. Crit Rev Diagn Imaging. 1986;25(2):113-58. Review.
44. Wang AC, Heros RC. Editorial: Subarachnoid hemorrhage grading scales. J Neurosurg. 2016 Feb;124(2):296-8; discussion 298.
45. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. Jan;6(1):1-9, 1980
46. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemelä M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. Surg Neurol. 2008 Jul;70(1):8-28; discussion 29.
47. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968 Jan;28(1):14-20.
48. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. Clin Neurosurg. 1974;21:79-89.
49. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. Surg Neurol. 1987 Aug;28(2):93-9.
50. Inagawa T. Ultra-early rebleeding within six hours after aneurysmal rupture. Surg Neurol. 1994 Aug;42(2):130-4.

51. Raya AK, Diringer MN. Treatment of subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Clin.* 2014 Oct;30(4):719-33. Review.
52. Yu H, Zhan R, Wen L, Shen J, Fan Z. The relationship between risk factors and prognostic factors in patients with shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Craniofac Surg.* 2014 May;25(3):902-6.
53. Hayashi M, Kobayashi H, Kawano H, Yamamoto S, Maeda T. Cerebral blood flow and ICP patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 1984 Jul;61(1):30-6.
54. Voldby B, Enevoldsen EM. Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 3: Recurrent hemorrhage. *J Neurosurg.* 1982 Jun;56(6):784-9.
55. Auer LM, Mokry M. Disturbed cerebrospinal fluid circulation after subarachnoid hemorrhage and acute aneurysm surgery. *Neurosurgery.* 1990 May;26(5):804-8;
56. Etminan N, Macdonald RL. Medical complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an emerging contributor to poor outcome. *World Neurosurg.* 2015 Mar;83(3):303-4.
57. Diringer MN et al. Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011 Sep;15(2):211-40.
58. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm--a clinical review. *Br J Neurosurg.* 1995;9(3):403-12. Review.
59. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology.* 1983 Apr;33(4):424-36.
60. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1997 Sep;87(3):381-4.
61. Higman DJ et al.. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Apr;16(4):546-52.
62. Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J Cell Physiol.* 1994 Jul;160(1):154-62.
63. Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol.* 1996 May;270(5 Pt 2):H1624-33.
64. Wilkins RH. Cerebral vasospasm. *Crit Rev Neurobiol.* 1990;6(1):51-77. Review.
65. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg.* 1978 Feb;48(2):173-8.
66. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther.* 2005 Jan;105(1):23-56. Review

67. Borel CO et al. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003 Feb;34(2):427-33.
68. Sasaki T et al. Barrier disruption in the major cerebral arteries during the acute stage after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1986 Aug;19(2):177-84.
69. Sasaki T, Kassell NF, Yamashita M, Fujiwara S, Zuccarello M. Barrier disruption in the major cerebral arteries following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1985 Sep;63(3):433-40.
70. Zuccarello M, Kassell NF, Sasaki T, Fujiwara S, Nakagomi T, Lehman RM. Barrier disruption in the major cerebral arteries after experimental subarachnoid hemorrhage in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Neurosurgery*. 1987 Oct;21(4):515-22.
71. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006 Jul;37(7):1868-74. Epub 2006 Jun 1.
72. Zhou C, Yamaguchi M, Colohan AR, Zhang JH. Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005 May;25(5):572-82.
73. Dietrich HH, Dacey RG Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2000 Mar;46(3):517-30.
74. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987 Dec;61(6):866-79.
75. Myers PR, Guerra R Jr, Harrison DG. Release of NO and EDRF from cultured bovine aortic endothelial cells. *Am J Physiol*. 1989 Apr;256(4 Pt 2):H1030-7.
76. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987 Jun 11-17;327(6122):524-6.
77. Schiffrin EL, Touyz RM. Vascular biology of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998;32 Suppl 3:S2-13. Review.
78. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev*. 1996 Oct;76(4):967-1003. Review.
79. Tani E. Molecular mechanisms involved in development of cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2002 Mar 15;12(3):ECP1. Review.
80. Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res*. 2009 Jan;87(1):1-11.
81. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med*. 2005 Jan;15(1):24-34. Review.
82. Ishiguro M et al. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;104:99-102.
83. Polidori MC, Frei B, Rordorf G, Ogilvy CS, Koroshetz WJ, Beal MF. Increased levels of plasma cholesteryl ester hydroperoxides in patients with subarachnoid hemorrhage. *Free Radic Biol Med*. 1997;23(5):762-7.

84. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. *Neurosurgery*. 1990 Jul;27(1):1-11. Review.
85. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol*. 2002 Mar;88(3):227-49. Review.
86. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Nov;101(5):836-42.
87. Suzuki Y et al. Nitric oxide metabolites in the cisternal cerebral spinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1997 Oct;41(4):807-11; discussion 811-2.
88. Jung CS et al. Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007 Nov;107(5):945-50.
89. Asano T. Oxyhemoglobin as the principal cause of cerebral vasospasm: a holistic view of its actions. *Crit Rev Neurosurg*. 1999 Sep 24;9(5):303-318.
90. Suhardja A. Mechanisms of disease: roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2004 Dec;1(2):110-6; quiz 2 p following 116. Review.
91. Cook DA. Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Pharmacol Ther*. 1995 May;66(2):259-84. Review.
92. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev*. 2002 Jan;82(1):131-85. Review.
93. Roman RJ, Renic M, Dunn KM, Takeuchi K, Haccin-Bey L. Evidence that 20-HETE contributes to the development of acute and delayed cerebral vasospasm. *Neurol Res*. 2006 Oct;28(7):738-49. Review.
94. 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.
95. 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.
96. Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyte-endothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2010 Jan;73(1):22-41.
97. Lucke-Wold BP et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 2;17(4):497. Review.
98. Schallner N et al. Microglia regulate blood clearance in subarachnoid hemorrhage by heme oxygenase-1. *J Clin Invest*. 2015 Jul 1;125(7):2609-25.
99. Provencio JJ, Vora N. Subarachnoid hemorrhage and inflammation: bench to bedside and back. *Semin Neurol*. 2005 Dec;25(4):435-44. Review.
100. Huang LT et al. IL-33 expression in the cerebral cortex following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Cell Mol Neurobiol*. 2015 May;35(4):493-501.

101. Murakami K, Koide M, Dumont TM, Russell SR, Tranmer BI, Wellman GC. Subarachnoid Hemorrhage Induces Gliosis and Increased Expression of the Pro-inflammatory Cytokine High Mobility Group Box 1 Protein. *Transl Stroke Res*. 2011 Mar 1;2(1):72-9.
102. Li WD et al. Expression and cell distribution of neuroglobin in the brain tissue after experimental subarachnoid hemorrhage in rats: a pilot study. *Cell Mol Neurobiol*. 2014 Mar;34(2):247-55.
103. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system. *Curr Opin Cell Biol*. 2015 Feb;32:121-30.
104. Yan JH et al. p53-induced uncoupling expression of aquaporin-4 and inwardly rectifying K⁺ 4.1 channels in cytotoxic edema after subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther*. 2012 Apr;18(4):334-42.
105. Kaynar MY et al. Detection of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Dec;101(6):1030-6.
106. Chen S, Wu H, Tang J, Zhang J, Zhang JH. Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage: focusing on subcellular organelles. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:39-46.
107. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011 Jun;31(6):1443-51.
108. Provencio JJ. Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm: a review. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:233-8.
109. Prunell GF, Svendgaard NA, Alkass K, Mathiesen T. Delayed cell death related to acute cerebral blood flow changes following subarachnoid hemorrhage in the rat brain. *J Neurosurg*. 2005 Jun;102(6):1046-54.
110. Clatterbuck RE et al. Prevention of cerebral vasospasm by a humanized anti-CD11/CD18 monoclonal antibody administered after experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates. *J Neurosurg*. 2003 Aug;99(2):376-82.
111. Kacira T et al. Detection of caspase-3, neuron specific enolase, and high-sensitivity C-reactive protein levels in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007 Apr;60(4):674-9; discussion 679-80.
112. Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, Paterakis KN, Grigorian AA, Lee GP, Robinson JS Jr. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical article. Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E22.
113. McGirt MJ et al. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 Jun;98(6):1222-6.
114. Polin RS et al. Detection of soluble E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in the cerebrospinal fluid of patients after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):559-67.

115. Nakayama T, Illoh K, Ruetzler C, Auh S, Sokoloff L, Hallenbeck J. Intranasal administration of E-selectin to induce immunological tolerization can suppress subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm implicating immune and inflammatory mechanisms in its genesis. *Brain Res.* 2007 Feb 9;1132(1):177-84.
116. Aihara Y, Kasuya H, Onda H, Hori T, Takeda J. Quantitative analysis of gene expressions related to inflammation in canine spastic artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001 Jan;32(1):212-7.
117. Oshiro EM, Hoffman PA, Dietsch GN, Watts MC, Pardoll DM, Tamargo RJ. Inhibition of experimental vasospasm with anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody in rats. *Stroke.* 1997 Oct;28(10):2031-7.
118. Hanafy KA et al. Relationship between brain interstitial fluid tumor necrosis factor- α and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2010 Jul;17(7):853-6.
119. Smithason S, Moore SK, Provencio JJ. Systemic administration of LPS worsens delayed deterioration associated with vasospasm after subarachnoid hemorrhage through a myeloid cell-dependent mechanism. *Neurocrit Care.* 2012 Apr;16(2):327-34.
120. Satoh M, Date I, Nakajima M, Takahashi K, Iseda K, Tamiya T, Ohmoto T, Ninomiya Y, Asari S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke.* 2001 Jan;32(1):225-31.
121. Khan MZ, He L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. *Neuropharmacology.* 2017 Feb;113(Pt B):639-651.
122. Mas E, Croft KD, Zahra P, Barden A, Mori TA. Resolvins D1, D2, and other mediators of self-limited resolution of inflammation in human blood following n-3 fatty acid supplementation. *Clin Chem.* 2012 Oct;58(10):1476-84.
123. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014 Jun 5;510(7503):92-101. Review.
124. Recchiuti A. Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2013 Dec;107:64-76. Review.
125. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic inflammatory disease. *Pharmacol Ther.* 2014 Mar;141(3):272-82. Review.
126. Hong S, Lu Y, Yang R, Gotlinger KH, Petasis NA, Serhan CN. Resolvin D1, protectin D1, and related docosahexaenoic acid-derived products: Analysis via electrospray/low energy tandem mass spectrometry based on spectra and fragmentation mechanisms. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2007 Jan;18(1):128-44.
127. Titos E et al. Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *J Immunol.* 2011. Nov 15;187(10):5408-18.
128. Luo B et al. Resolvin D1 Programs Inflammation Resolution by Increasing TGF- β Expression Induced by Dying Cell Clearance in Experimental Autoimmune Neuritis. *J Neurosci.* 2016 Sep 14;36(37):9590-603.

129. Gilbert K, Bernier J, Godbout R, Rousseau G. Resolvin D1, a metabolite of omega-3 polyunsaturated fatty acid, decreases post-myocardial infarct depression. *Mar Drugs*. 2014 Nov 13;12(11):5396-407.
130. Prüss H et al. Proresolution lipid mediators in multiple sclerosis - differential, disease severity-dependent synthesis - a clinical pilot trial. *PLoS One*. 2013;8(2):e55859.
131. Kök Kendirlioğlu B et al. (2018). Serum resolvin D1 (RvD1) levels in manic-depressive and euthymic stages of male patients with bipolar disorder (Oral Presentation). 20th Annual Conference of The International Society for Bipolar Disorders, 7-10 March 2018, Mexico City.
132. Nicholson JP, Wolmarans MR, Park GR. The role of albumin in critical illness. *Br J Anaesth* 2000;85:599–610.
133. Kapoor A, Dhandapani S, Gaudihalli S, Dhandapani M, Singh H, Mukherjee KK. Serum albumin level in spontaneous subarachnoid haemorrhage: More than a mere nutritional marker! *Br J Neurosurg*. 2018 Feb;32(1):47-52.
134. Di Martino A, Merlini L, Faldini C. Autoimmunity in intervertebral disc herniation: from bench to bedside. *Expert Opin Ther Targets*. 2013 Dec;17(12):1461-70.
135. Chen B, Liu Y, Zhang Y, Li J, Cheng K, Cheng L. IL-21 Is Positively Associated with Intervertebral Disc Degeneration by Interaction with TNF- α Through the JAK-STAT Signaling Pathway. *Inflammation*. 2017 Apr;40(2):612-622.

8. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Bekir Can Kendirlioğlu
Doğum Yeri ve Tarihi: Malatya 16.02.1986
Uyruğu: T.C.
Medeni Durumu: Evli
Askerlik Durumu: Muaf (Seferde görev alır)
İletişim Bilgileri: Tel: 0 505 262 38 14
Email: can.kendirlioglu@gmail.com
Yabancı Dili: İngilizce (orta)

Eğitim

- Uzmanlık Eğitimi: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
- Yüksek Öğretim: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Doktoru (MD) (2004-2011)
- Orta Öğretim: Malatya Fen Lisesi (2001-2004)
- İlköğretim: Malatya Anadolu Lisesi (ortaokul dönemi, 1997-2001) ve Hayrettin Sönmezay İlköğretim Okulu (ilkokul dönemi, 1992-1997)

Mesleki Deneyim

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul
 - Asistan hekim (Aralık 2012- halen)
2. Harran Toplum Sağlığı Merkezi, Şanlıurfa
 - Pratisyen hekim (2011- 45 gün süre ile)

Bilimsel Etkinlikler

- 2018 Türk Nöroşirürji Derneği 'Lomber Minimal İnvaziv Cerrahi Kursu', İstanbul
- 2017 Türk Nöroşirürji Derneği 'Spinal Enstrümantasyon Teknikleri Kursu', İstanbul
- 2016 Sinir Sistemi Cerrahisi 12. Kongresi, Fethiye
- 2016 Türk Nöroşirürji Derneği 'Lomber Omurgaya Minimal İnvaziv Girişimler Kursu', İstanbul
- 2015 Türk Nöroşirürji Derneği 'Spinal Enstrümantasyon Teknikleri Kursu', İstanbul
- 2015 'Memorial Nöroanestezi ve Nöroyoğun Bakım Günleri: Subaraknoid Kanamada Multidisipliner Yönetim' sempozyumu, İstanbul
- 2014 Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi '1. Beyin ve Spinal Tümör Sempozyumu', İstanbul
- 2014 Türk Nöroşirürji Derneği 28. Bilimsel Kongresi, Antalya
- 2014 Midas Rex Workshop, İstanbul

Bilimsel Yayınlar

- Thoracolumbar fractures: should they be operated according to thoracolumbar injury classification and severity score (TLICS)? Tiryaki M, Gergin YE, Kendirlioğlu BC, Demir H, Turkish Spine, Volume: 27, Issue: 3, July 2016 pp: 153/158.
- Spinal tuberculosis, Review. Köken M, Özdoğan S, Kendirlioğlu BC, Kocaman B. The Journal of Turkish Spinal Surgery, Volume: 26, Number: 1, January 2015 pp.65-70.
- Trigonosefali olgularında kraniyofasyal yeniden şekillendirme girişimleri: 21 olgunun değerlendirilmesi. Filinte GT, Hiçdönmez T, Gür E, Kendirlioğlu BC. Türk Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Derneği 36. Ulusal Kurultayı. Sözlü sunum.
- Lambdoid sütür sinostozu: Tek taraflı posterior plagiosefali olgusu iki çocuk. Hiçdönmez T, Filinte GT, Kendirlioğlu BC, Tiryaki M. TND 2016 30. Bilimsel Kongresi. Sözlü sunum.
- Lumbosakral Bölge Orta Hatta Lipomatöz Kitle. Kendirlioğlu BC, Kaya E, Aydoğmuş E. TND 2017 31. Bilimsel Kongresi, Poster.
- Aydogmus E, Kendirlioglu BC, Hicdonmez T. Spontaneous Intracystic Hemorrhage of an Arachnoid Cyst Associated with Subacute Subdural Hematoma. 2017 WFNS (Dünya Beyin Cerrahisi Dernekleri Federasyonu), Sözlü sunum.

9. EKLER

EK 1 - ETİK KURUL ONAYI

SBÜ KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Anevrizmal Subaraknoid Kanamalı Hastalar İle Sağlıklı Kontrollerde Serum Resolvin D1 Düzeylerinin Karşılaştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2013/514/118/7	Tarih: 28.11.2017		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar çalışmaları için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Nejdet BİLDİK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Nejdet BİLDİK	GENEL CERRAHI	Dr. L.K.K.EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. E. Ersin ŞİMŞEK	AİLE HEKİMLİĞİ	SBÜ KARTAL DR. LÜTFİ KIRDAR SAUM AİLE HEKİMLİĞİ A.B.D.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nimet KARADAYI	PATOLOJİ	Dr. L.K.K.EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asuman ORÇUN	BIYOKİMYA	Dr. L.K.K.EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uz. Dr. Hazan ÖZYURT	FARMAKOLOJİ DOKTORU	Dr. L.K.K.EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hatice İKİŞİK	HALK SAĞLIĞI	MEDENİYET ÜNV. TIP FAKÜLTESİ HALK SAĞLIĞI A.B.D.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Mühendis Mustafa ARSLAN	BIYOMEDİKAL	İSTANBUL ANADOLU GÜNEY KHB	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Dr. Nejdet BİLDİK
İmza: Dr. Nejdet BİLDİK
Etik Kurul Başkanı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK 2 - SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Dosya No:

Oturduğu yer: a)İstanbul b) Şehir dışı

Yatış Tarihi:

1. Adı- Soyadı:

2. Cinsiyet:

3. Yaş:

4. Doğum Yeri:

5. Adres:

6. Telefon:

7. Medeni Durum: a) Evli b) Bekar c) Boşanmış d) Dul e)diğer

8. Çocuk: a) Var (sayısı.....) b) Yok

9. Birlikte Yaşadığı Kişiler: a) Anne-baba b) Eş+çocuk c) Sadece eş
d) Sadece çocuklar e)Arkadaş
f)Partner g)Yalnız h) Kardeş i) Akraba

10. Eğitim Durumu: a) Yok b) İlkokul c) Ortaokul d) Lise e) Üniversite

11. Çalışabilirlik: a) Çalışıyor/öğrenci b) Emekli
(malulen...../emekli.....) c) İşsiz d) Çalışmıyor

12. Sosyal Güvence: a) Var (.....) b) Yok

13. Ailede beyin kanaması geçirmiş hasta var mı? Varsa nedeni ve yakınlık derecesi:

14. Alışkanlıklar, miktar ve süresi: a) Sigara (,)

b) Alkol (,) c) Madde kullanımı (,) d)Yok

15. Bilinen sürekli hastalık: a) Yok b) Tıbbi (.....)

16. Sürekli tıbbi ilaç Kullanımı: a) Yok b) Var (.....)

17. Boy(cm): Kilo: BMI: Sistolik TA: Diastolik TA: