



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI GELİŞEN
VAZOSPASM İLE SERUM KROMOGRANİN A DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. HALİL CAN KÜÇÜKYILDIZ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. ERCAN BAL

OCAK 2018
ANKARA

T.C.

**ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN ve SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI GELİŞEN
VAZOSPAZM İLE SERUM KROMOGRANİN A DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. HALİL CAN KÜÇÜKYILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. ERCAN BAL**

**OCAK 2018
ANKARA**

TEŞEKKÜR

Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanlık tezimi sunarken, eğitimimde önemli yeri olan, tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ercan BAL'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca günlerimi bilgi, saygı, hoşgörü ile geçirmemi sağlayan ve eğitimimi yanında tamamlamayı bir şans olarak gördüğüm değerli hocalarım ve ağabeylerim Prof. Dr. Faik ÖZVEREN, Doç. Dr. Gıyas AYBERK, Doç. Dr. Ahmet Gürhan GÜRÇAY, Doç. Dr. Atilla KAZANCI, Op. Dr. Hakan TOSUN, Op. Dr. Naci ALTUNDAL, Op. Dr. Oktay GÜRÇAN ve merhum Op. Dr. Mahmut TOKYAY'a,

Her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yardıma ihtiyacım olduğu her durumda koşulsuz, şartsız bana destek olan sevgili Doç. Dr. Ömer Faruk

TÜRKOĞLU'ya,

Etik olmayı, bilimsel olmayı, dünya standartlarında bir uzman hekim olabilmeyi sağlamak için emeklerini asla esirgemeyen çok büyük sevgi duyduğum sevgili hocam

Prof. Dr Murad BAVBEK'e,

Senelerce uyum içinde çalışıp, birlikte eğitim gördüğüm tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamda yardım ve desteklerini eksik etmeyen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan sayın Yrd. Doç. Dr. Ceylan BAL'a,

Bölümümüzde çalıştığım mesai arkadaşlarıma,

Zorlu hekimlik hayatımda her daim büyük emek, sevgi ve desteklerini eksik etmeyen değerli annem Nihan KÜÇÜKYILDIZ, babam Fikri KÜÇÜKYILDIZ ve

kıymetli eşim İrem KÜÇÜKYILDIZ'a

kalben teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Halil Can KÜÇÜKYILDIZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Subaraknoid Kanama.....	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2 Tarihçe	4
2.1.3.Subaraknoid Kanama ve Oluş Mekanizması.....	5
2.1.4.Sekonder kanama nedenleri.....	5
2.1.5.Etyoloji.....	5
2.1.6 Epidemiyoloji.....	6
2.1.7.Subaraknoid kanama için risk faktörleri.....	9
2.1.8.Subaraknoid kanama patogenezi.....	9
2.1.9.Klinik Özellikler.....	10
2.1.10. Klinik Seyir ve Prognoz.....	14
2.1.11.İnceleme Yöntemleri.....	16
2.1.12. Klinik Derecelendirme.....	19
2.1.13. SAK'ta Ayırıcı Tanı	20
2.1.14. Subaraknoid Kanamalı Hastaya Yaklaşım.....	21
2.1.15. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları.....	23
2.2.VAZOSPAZM.....	24
2.2.1.Tarihçe.....	24

2.2.2.Klinik vazospazm.....	27
2.2.3.Radyolojik Vazospazm.....	27
2.2.4.Epidemiyoloji.....	28
2.2.5.Vazospazm Patogenezi.....	29
2.2.6.Vazospazm Tedavisi.....	36
2.3.SEREBRAL KAN AKIMI	39
2.4 Kromogranin A.....	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	46
3.1. Denekler.....	46
3.1.1 Deneysel Subaraknoid Kanama Oluşturulması.....	47
3.1.2 Biyokimyasal Değerlendirme.....	48
3.1.3 Dekapitasyon-doku örneklerinin alınması.....	49
3.2 İstatistiksel Analiz	50
4.BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59
8. ÖZGEÇMİŞ.....	71

ÖZET

Bu çalışmada deneysel subaraknoid kanama modelinde gelişen vazospazm ile serum Kromogranin A düzeyleri arasındaki ilişkiyi görmek istedik.

Bu çalışmada 16 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. İki adet 8'er hayvandan oluşan grup oluşturuldu. İlk 8 hayvan sisterna magnaya otolog kan enjeksiyonu yolu ile deneysel subaraknoid kanama (SAK) oluşturulan deney grubu , ikinci 8 hayvan ise hiçbir işlem uygulanmayan kontrol grubu olarak belirlendi. SAK oluşturulan deneklerde işlemin 48. Saatinde sakrifikasyon ve dekapitasyon gerçekleştirildi.

Deney grubundan SAK oluşturma işlemi öncesi, işlem sonrası 15. dakika, 75. dakika ve vazospazmın pik yaptığı kabul edilen işlem sonrası 48. saatte periferik venöz kan örnekleri alındı. Eş zamanlı olarak kontrol grubunun da periferik venöz kan örnekleri toplandı. Kanlar santrifüj işlemi sonrası biyokimyasal olarak değerlendirildi ve serum Kromogranin A düzeyleri çalışıldı. Deney ve kontrol grubundan elde edilen örneklerin biyokimyasal incelemeleri sonrasında yapılan verilerin istatistiksel analizi neticesinde beklentimizle örtüştüğü üzere SAK sonrası 15. dakikada serum Kromogranin A düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak artış gösterdiği ($p < 0,05$) neticesine ulaşıldı.

Tüm bu bulgular ışığında SAK sonrası vazospazmın erken döneminde endokrin stresin araştırılmasında Kromogranin A'nın bir belirteç olarak kullanılabileceğinin denek sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla kanıtlanabileceği kanaatine vardık.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, vazospazm, endokrin stres, Kromogranin A

ABSTRACT

In that study, searching Chromogranin A levels on vasospasm in experimental subarachnoid haemorrhage (SAH) model was aimed.

Sixteen Wistar Albino male rats were used in study. Two groups are formed; first was consisting of 8 rats that experimental SAH was performed on them, second group was control group that nothing was done. Animals were sacrificed fortyeight hours later subarachnoid haemorrhage was occurred.

Peripheral venous blood samples were taken from the experimental group before SAH formation, 15 minutes, 75 minutes after experimental SAH formation and 48 hours as peak of vasospasm. Simultaneous peripheral venous blood samples were also collected from the control group. Blood samples were biochemically evaluated after centrifugation and serum Chromogranin A levels were studied. Serum chromogranin A levels increased statistically significant ($p < 0,05$) at the 15th minute after SAH, as the samples obtained from the experimental and control groups were anticipated as a result of the statistical analysis of the data after the biochemical examinations.

In all these findings, we concluded that Chromogranin A could be used as a marker for the investigation of endocrine stress in the early period of post-SAH vasospasm and it could be proved by more studies.

Keywords: Subarachnoid haemorrhage, vasospasm, endocrin stress, Chromogranin A

ŞEKİL ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1:	CgA bağlı peptidlerin şematik görüntüsü	43
Şekil 2:	Zaman-Kromogranin A düzeyleri ilişkisi	51
Şekil 3:	Zaman-Kromogranin A düzeyleri ilişkisi	52
Resim 1:	Sisterna Magna Ponksiyonu İçin Yapılan İnsizyon	47
Resim 2:	Sisterna Magna Ponksiyonu İle SAK Oluşturulması	48
Resim 3:	Dekapitasyon, SAK Yapılmış Bir Denek	49
Resim 4:	SAK Yapılmış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı Yapıları, Anteriordan Görünüm	49
Resim 5:	SAK Yapılmamış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı, Anteriordan Görünüm	50
Resim-6	SAK yapılmış bir deneğin frontal korteksinden alınıp Hematoksilen Eozin ile boyanarak elde edilen preparatta fokal ödem ve nöroliz alanları	50

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

SAK:	Subaraknoid kanama
NO:	Nitrik oksit
CgA:	Kromogranin-A
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
AVM:	Arteriyovenöz malformasyon
BBT:	Bilgisayarlı beyin tomografisi
LP:	Lomber ponksiyon
TCD:	Transkraniyal Doppler
SPECT:	Single photon emission tomografi
ACA:	Anterior serebral arter
HPA:	Hipotalomo-pitüiter-adrenal aks
MCA:	Middle serebral arter
MLC:	Miyozin hafif zincir
MLCK:	Miyozin hafif zincir kinaz
c GMP:	Siklik guanozin monofosfat
GS:	Guanilat siklaz
PKC:	Protein kinaz C
EDRF:	Endotelyal kaynaklı relaksasyon faktörler
EDCF:	Endotelyal kaynaklı konstriktör faktörler
EDHF:	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
ET:	Endotelin
e NOS:	Endotelyal nitrik oksid sentaz
TNF:	Tümör nekrosis faktör

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	Hunt ve Hess Sınıflaması	19
Tablo 2:	Bilgisayarlı tomografide Fisher'in subaraknoid kanamalarda dereceleme sistemi	19
Tablo 3:	SAK'ta WFNS dereceleme sistemi	20
Tablo 4:	Deney grupları	46
Tablo 5:	Deney ve kontrol grubu denekleri (n=16) serum CgA düzeylerinin Wilcoxon testi kullanılarak bazale göre (-10. Dakika) değerlendirilmesi	52

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kranial ya da spinal bölgede; piamater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşlukta, çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan kanamalar subaraknoid kanama (SAK) olarak isimlendirilmektedir (1,2,3).

SAK'ın en sık sebebi travmalardır. Travma dışı etyolojiye sahip SAK'lar primer SAK veya spontan SAK olarak isimlendirilir. Spontan SAK bir çok farklı etyoloji ile oluşabilir. Spontan SAK ların en sık sebebi anevrizma rüptürleridir(4). Farklı popülasyonlarda, farklı yaşam tarzı, genetik yapı ve çeşitli risk faktörleri nedeniyle insidansı hakkında fikir birliği mevcut değildir (5).

Subaraknoid kanama tüm serebrovasküler hastalıkların küçük bir bölümünü (%5-7) oluşturmasına karşın serebro vasküler ölümlerin %25'ine neden olur. Mortalite ve morbidite potansiyelinin yüksekliği nedeniyle her zaman akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Subaraknoid hemoraji sonrası 1. ayda olguların % 50'si kaybedilir ve hayatta kalanların en az yarısı kalıcı özürlülük gösterir. Subaraknoid kanama sonrası çeşitli semptom ve klinik durumlar ortaya çıkmaktadır (5). SAK'lı hastalarda yeniden kanama (rebleeding) ve vazospazm mortalite ve morbiditenin yüksek olmasının en önemli nedenlerini oluşturur (5).

Serebral vazospazm, SAK sonrası kan, kan metabolitleri ve diğer kimyasal maddelerin beyin tabanındaki intradural büyük kapasitans arterlerde ortaya çıkardığı yavaş gelişen, değişken şiddette ve geri dönüşümlü olabilen, patolojik, reversibl daralmalardır. Genellikle etkilenen arterin distalinde azalmış perfüzyon ve iskemik nörolojik kayıp ile birlikte dir. SAK sonrasında görülen mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olan serebral iskemi ve reperfüzyon hasarı serebral vazospazm sonrası beyin dokusundaki oksidatif stres ile ilişkilidir . Serebral vazospazmın etyopatogenezindeki birçok mekanizma halen çoğu sayıda araştırmaya konu olmaktadır (6).

Vazospazmdan korunma ve vazospazmın tedavisi SAK'a bağlı gelişen komplikasyonların önlenmesinde ana hedeftir. Günümüzde vazospazm gelişiminin multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. SAK sonrasında ortamda bulunan kandaki eritrositlerin parçalanması ile açığa çıkan oksihemoglobinin, methemoglobine dönüşümü sırasında

serbest radikal oluşumu gözlenir. Serbest radikaller vasküler ve nöronal yapılarda lipid peroksidasyonunu başlatırlar. Lipid peroksidasyonu neticesinde oluşan lipid radikalleri, serbest radikaller ve oksihemoglobin, hücre membran yapısının bozulmasına, böylece hücre membran potansiyelinin oluşamamasına ve hücre içi kalsiyum birikimi ile hücre ölümüne neden olur. Vasküler endotelial hücre hasarı ve hücre ölümleri sonrası endoteliumdan üretilen nitrik oksit (NO) miktarında azalma ile endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinde ve NO düzeyinde azalma, NO'nun nitrit ve nitrata dönüşümü, serbest oksijen radikal düzeylerinde artma ve bunun sonucunda membran fosfolipidlerinin oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu, endotel hasarı (vasküler permeabilitenin artmasına, endotelial hücrelerin sağlam olduğu zamanda var olan endoteliuma bağımlı vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon dengesinin bozulmasına neden olur) ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunun indüklenmesi vazospazmın altında yatan ana nedenler olarak kabul edilmektedir (5,7).

Normal şartlar altında vasküler endoteliumdan salınan NO; guanil siklazı aktive ederek GTP'den cGMP oluşumuna yol açar. cGMP'de K⁺ kanallarını aktive ederek hücrenin hiperpolarize olmasını sağlayarak fosfokinaz G yolu ile vasküler dilatasyona neden olur. NO'nun aynı zamanda özellikle SAK sonrası düz kas hücrelerinde ve adventisyel fibroblastlarda yapımı artan ve superoksid oluşumunda rol alan NADPH oksidaz adlı enzim üzerine inhibe edici etkisi vardır. NO'nun lökosit adhezyonunu sağlayan ICAM-1, VCAM-1 ve P-selektin gibi adhezyon moleküllerinin salınımını azalttığı da bilinmektedir. NO düzeyinin azalması var olan inflamasyonun daha da şiddetlenmesine neden olacaktır. Tüm bu süreç sonunda inflamasyon, serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu, NO miktarının azalması, vasküler yapılarda apoptotik değişim vazospazmın kliniğinin oluşmasına neden olmakta SAK sonrası morbiditeyi ve mortaliteyi büyük oranda arttırmaktadır (5,7,186).

Ani ve şiddetli serebral iskeminin olduğu SAK' ta beyinde kan akımını düzenlemek için gelişen acil yanıtta sempatik sinir sistemi ve hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) aks aktive olur. HPA aksının aktivasyonunun strese fizyolojik bir yanıt olduğu düşünülür. Kan kortizol düzeylerinin yükselmesine neden olur. Kortizol ile birlikte ACTH'nın da kan düzeylerinin yükseldiği raporlanmıştır. Bu iki hormon dışında SAK

sonrası katekolamin ve metabolitlerinin serum düzeylerinin erken dönemde yükseldiği gösterilmiştir (9).

Kromogranin A (CgA) ve onun türevlerinin bir çok hemostatik yolda önemli fizyolojik görevleri vardır. CGa ve bağlı peptidlerin çeşitli görevleri arasında inflamasyonda bakterial etki ve antifungal aktivite, kardiyovasküler reaksiyonlarda inhibitör düzenleyici etki (vazodilatasyon, negatif inotropik etki), kalsiyumun dengelenmesi, apoptozisin indüklenmesi bulunmaktadır. Çeşitli hormonların yanısıra birlikte salgılandığı bir çok nörotransmitterin sekestrasyonunda ve sekresyonunun düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. CgA'nın dokuya spesifik proteazlar tarafından ayrılması ile oluşan biyolojik aktif peptidler, tekrar otokrin, parakrin ve endokrin etkiler göstermektedir. Katekolaminerjik hücrelerde oluşan catestatin, katekolamin sekresyonunu inhibe eder ve vazodilatasyon aktivitesi vardır. Pankreatik peptid olan pankreastatin glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır. 1-76. a.a rezidüsünden oluşan vasostatin-1 damar duvarında vazokonstruksiyonun inhibisyonu, paratroid hormon sekresyonunun inhibisyonu, nöronal/mikroglial hücre kültürlerinde nörotoksik, antibakteriyel ve antifungal etkileri bulunurken, 1-113. a.a rezidülerinden oluşan vasostatin-2 kan damarındaki vazokonstruksiyonu baskılamaktadır (7, 187).

Bir stres durumu olan SAK sonrası vazospazm ve gelişimi sonrası endokrin stres yanıtının tespiti ve değerlendirilmesi önem arz etmektedir. SAK sonrası gelişen vazospazmda katekolamin ve metabolitlerinin düzeylerinin özellikle erken dönemde uyarıcı ve yol gösterici olabileceği düşünülmektedir. SAK sonrası vazospazmda artış gösterebileceği öngörülen katekolaminler ve onların metabolitlerinden biri olan CgA, vazospazm ile ilişkili kantitatif ölçümü yapılabilen birer belirteç olabilmeleri açısından bu hastaların takibinde önem arz edebilecektir. Tüm bu verilerin ışığında, çalışmamızın amacı subaraknoid kanamayı takiben anterior ve posterior sirkülasyonda ortaya çıkan vazospazm ile vasküler endotelyal etkileri olan ve bir katekolamin meteboliti olan CgA'nın serum düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Subaraknoid Kanama

2.1.1 Tanım

Beyin, beyincik, beyin sapı veya omurilik yüzeyindeki sıklıkla arter ve daha nadiren ven ve kapillerlerin, çeşitli nedenlerle kanaması ve kanın beyin omurilik sıvısı (BOS) dolanım yollarına girmesi veya beyin parankimi içerisindeki bir kanamanın beyin korteksi yönünde yüzeye açılması veya ventriküllere geçerek yine BOS'a karışması nadiren de subdural mesafedeki kanın, araknoid membranı delerek subaraknoid aralığa geçmesi sonucunda ortaya çıkan tabloya SAK adı verilir.

2.1.2 Tarihçe

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

Egas Moniz'in (1927) Serebral anjiyografiyi uygulamaya koyması ile subaraknoid kanama etyolojisi üzerindeki bilgiler artmıştır. 1931 yılında Dott bir intrakranial anevrizmaya ilk müdahale eden kişidir. Bugün için 'Wrapping' olarak bildiğimiz prosedürü gerçekleştirmiştir. 1938 yılında ise Walker Dandy ilk kez anevrizma boynuna klip uygulayan kişi olmuştur. Seckel 1931 yılında Spontan kanamaları idiopatik ve semptomatik olmak üzere iki grupta ele almıştır. Ehrenberg 1936 yılında subaraknoid kanamalı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış, spontan olanları da primer ve sekunder olarak ele almıştır. Benzer çalışmalar, Richardson ve Hylond (1941), Pakarinen (1967), Sheid (1983) tarafınadn yapılmıştır. Arutinox 1974 yılında trabeküller içindeki serbest sinir uçlarının vasospazmla olan ilişkisinden bahsetmiştir. Anevrizma cerrahisi-

nin bugünkü gelişmesinde, anterior sirkülasyon anevrizmalarında Yaşargil'in ve posterior sirkülasyon anevrizmalarında ise Drake'in büyük hasta serileri ile SAK klasifikasyonu ve anevrime cerrahi teknikleri adına önemli katkıları olmuştur (1,8).

2.1.3.Subaraknoid Kanama ve Oluş Mekanizması

Spontan SAK her zaman için dramatik bir klinik tablodur (7, 8). Spontan SAK bir arter veya venin yırtılması sonucu subaraknoid mesafeye olan kanamadır; bu primer kanama olarak adlandırılır. Diğer nedenler ile subaraknoid aralığa olan kanamalar karıştırılmamalıdır. Bunlar sekonder kanama olarak ifade edilir.

2.1.4.Sekonder kanama nedenleri

SAK'ın bir arter veya venin yırtılması sonucu gelişmediği durumlarda gelişen SAK'lara sekonder SAK adı verilir. Bunlar;

- Subdural aralıktaki bir kanama araknoid zarın delinmesi ile subaraknoid aralığa sızabilir.
- Hemisferin yüzeyel bölümlerinde bir kanama piamateri yırtarak subaraknoid aralığa girebilir.
- Derin bir intraserebral kanama ventriküllerden birine açılır ve buradan kan subaraknoid aralığa ulaşabilir (6).

2.1.5.Etyoloji

Subaraknoid kanamanın en sık sebebi travmadır. Bu tezde spontan SAK'tan bahsedilecektir (8).

Spontan SAK'ın en sık oluşum nedeni %75 oranda intrakranial anevrizmalardır. Bunlar içinde de en sık sakküler anevrizmalar görülür (9,10). Bu nedenle spontan SAK'lar intrakranial sakküler anevrizmalarla hemen hemen özdeşleşmiş gibidir.

Anevrizma rüptürü dışında sıklıkla spontan SAK'a yol açan nedenler vasküler malformasyonlar, hipertansiyon ve aterosklerozistir. Daha az oranda olmak üzere hematolojik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, endojen ve kortikal venöz trombozis ve gebelik gibi bir dizi neden de SAK'a yol açar (10, 11, 12, 13). Nedeni bilinmeyen subaraknoid kanama olgularının oranı günümüzde %20 dolaylarındadır (11, 13). Nedeni belirlenemeyen olgular arasında mikroanjioimatöz yapılar ve rüptür sırasında tromboze olmuş anevrizmalar sayılabilir. Bazende anevrizma boyun bölgesinden tüptüre olur ve pıhtı boynu tıkar, anjiyografide opak madde anevrizma kesesini doldurmayacağı için radyolojik görüntü elde edilemez (12, 14).

SAK etyolojisinde bulunan bazı nedenler;

- **Anevrizma**
- **Arteriyovenöz malformasyon**
- **Diğer damar anomalileri:** Kavernom, kapiller telenjektazi, arteriovenöz fistül, gelişimsel venöz anomali (venöz anjiom).
- **Tümörler:** Glioma, hemanjioma, meningioma, hipofiz adenomları.
- **Enfeksiyonlar:** Bakteriyel menenjit, tüberküloz menenjit, fungal menenjit, leptospirozis, listeriozis, brusellosiz, tifo, malaria, antraks, viral ensefalitler, sitomegalik inklüzyon hastalığı.
- **Vaskülitler:** Lupus eritamatozis, poliarteritis nodosa, dev hücreli arterit, Takayasu Hastalığı.
- **İntoksikasyonlar:** Epinefrin, morfin, amfetamin, nikotin, alkol, kurşun, insülin, fosfor, karbon monoksit, A vitamini, Monoaminoksidaz inhibitörleri
- **Hematolojik Hastalıklar:** Myeloma, herediter sferositozis, afibrinogenemi, koagülopatiler, lösemi, Hodgkin hastalığı, hemofili, Waldenström makroglobulinemisi, agranülositozis, orak hücreli anemi, aplastik anemi, polisitemia vera, trombositopenik purpura.
- **Farklı etkenler:** Güneş çarpması, valsalva manevrası, K vitamini eksikliği, hiperbilirubinemi, elektrokonvülf tedavi, eklampsi, travmalar, gebelik, dalgıç hastalığı, üremi.
- **Nedeni saptanamayan olgular:** Nedeni saptanamayan SAK'lar sıklıkla selim seyreder. Kanamanın tekrarı ve buna bağlı mortalite oranı %3'ün altındadır (15). Şüphelenilen nedeni bilinmeyen SAK'lı olguların dörtte birinin SAK geçirmesinin altında yatan nedenler ortaya konabilmektedir (16,17,18,19).

2.1.6 Epidemiyoloji

Subaraknoid kanama sıklığı ile ilgili uzun yıllardır bildirilen çok farklı rakamlar mevcuttur. Gerçek sıklığını söylemek bazı nedenlerle oldukça güçtür. Bu nedenlerden bir tanesi ağır bir klinik tablo olması nedeniyle olguların bir kısmının tanı konulacak bir birime ulaşmadan kaybedilmesidir. Yine bir diğer neden nispeten daha siliik semptomatoloji varlığında konulabilen yanlış tanılarıdır.

SAK görülme sıklığı ırksal farklılıklar göstermekle birlikte değişik serilerde 6-10/100.000 olarak bildirilmiştir (20). Vakaların %10-15'i tıbbi yardıma ulaşmadan

kaybedilmektedir (20, 21). En sık rastlandığı yaş 55-60 olmakla birlikte vakaların yaklaşık beşte biri 15-45 yaş arasındadır (20, 21).

Olguların hemen tamamında görülen en belirgin klinik bulgu baş ağrısıdır. Baş ağrısı fokal veya jeneralize, ani ve şiddetli olup, bulantı-kusma, baş dönmesi, epileptik nöbet, görme bozuklukları, kranial sinir defisitleri, boyun ağrısı, fotofobi, senkop gibi bulgular baş ağrısına ilave olabilir (20, 21). Olguların %20'sinde subhyaloid, intraretinal veya vitreal tarzda olabilecek intraoküler hemoraji görülebilir (21). Semptomlar kimi zaman ilk başvuru sırasında çok şiddetli ve belirgin olmayabilir, bu durumda sıklıkla migren veya gerilim tipi baş ağrısı ile karıştırılabilir.

SAK'ın dünyanın değişik bölgelerinde görülme sıklığı birbirinden farklı rakamlarla bildirilmiştir. SAK görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100 000 kişilik nüfusta senede 16 (22), yine aynı ülke için başka bir çalışmada 12 (23), İngiltere'de 10,3 (24), Finlandiya'da 15,7 (25), Japonya'da 25, Hollanda'da 10 (26), Danimarka'da 3,4 (27) olarak bildirilmiştir.

SAK tüm inmelerin %5-10'unu oluşturur. Serebrovasküler patolojilerden kaybedilen hastaların %25'ini SAK geçiren olgular teşkil eder. Hastaların %12'si medikal tedavi almaya fırsat kalmadan kaybedilirken, %25'i ilk 24 saat içinde (8), %40-60'ı da 30 gün içinde kaybedilir. Subaraknoid kanama geçirip hayatta kalan hastaların %33'ünün başkalarının yardımıyla yaşayabildikleri bildirilmiştir (28, 29, 30).

Yapılan çalışmalarda kadınların erkeklere oranla 1,6 kat daha fazla SAK riski taşıdıkları (31), subaraknoid kanamanın erkeklerde geç sonbaharda, kadınlarda ise geç ilkbaharda daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (32). Zenci ırkta, beyaz ırka nazaran 2,1 kat daha fazla risk bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (33).

Anevrizma rüptürüne bağlı olmayan subaraknoid hemoraji grubunda prognoz daha iyi olup, yeni bir kanama daha az sıklıktadır ve geç serebral iskemi enderdir (34). Bu grupta vazospazm, iskemik inme yada yeni bir kanamayı önlemek amacı ile yoğun tedaviye gerek yoktur (35).

Subaraknoid kanama nedeni olarak arteriyovenöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken yaş ilerledikçe anevrizmalar ilk sıraya geçer. 20-70 yaş grubunda spontan subaraknoid kanama en önemli neden olup 40-50 yaş grubunda

en yüksek değere ulaşırlar. Bu yaş grubunda anevrizmalar subaraknoid kanama nedeni olarak hipertansif arteriosklerotik kanamalardan 2 kat, AVM kanamalarından ise 25 kat fazladır. 70 yaşın üstünde belirgin neden arteriosklerozdur. 20 yaş altında kadınlarda, 70 yaşın üstünde ise erkeklerde kanama daha siktir. İntrakranial sakküler anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama olgularında, erken tanı, modern tıbbi ve cerrahi yaklaşımlara rağmen, morbidite ve mortalite önemini korumaktadır (36). Morbidite ve mortalitede sıklıkla etken olan faktörler, başlangıçtaki kanamanın şiddeti, serebral vazospazm, yeniden kanama ve cerrahi komplikasyonlardır (37, 38). Hastaların kanama sonrası başvuru tarihleri ve kanama anındaki bilinç düzeyleri önemlidir (39). Ulusal ve uluslararası yapılan çalışmalarda veriler değişmekle beraber, kanama sonrası 1.ayda mortalite oranı %50 değerine ulaşmaktadır (39, 40). Ölümün çoğu ilk hafta içinde olmakta, olguların %10'u kanama anında, %25'i ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir (36, 42). Ani ölümler geniş intrakranial hematoma, akut hidrocefali, intrakranial basıncın aniden artmasına ve akut katekolamin salgılanmasına bağlı olarak sempatik hipersensitizasyon, miyokard iskemisi, beyin sapına olan mekanik bası nedeni ile kalp aritmileri ya da akut solunum yetmezliği sonucudur (43, 44). Kanama sonrası ilk 3 aylık dönem ele alındığında, olguların yaklaşık yarısı kaybedilmekte, yaşayan grubun yarısı ağır morbidite göstermekte ve bu grubun 2/3 ü başarılı bir cerrahi girişim geçirmiş olmalarına rağmen kanama öncesi yaşam kalitesine erişememektedir (45). Anevrizmanın yerleşim yeri ve boyutu prognozda büyük ölçüde önem göstermektedir. 65 yaş üstü olgularda prognoz genç gruba göre daha kötüdür (46).

Başlangıçta çekilmiş olan bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) sonuçları prognoz için bilgi verir. Genelde BBT sonuçları hastanın kliniği ile paralel olup, tomografilerde hidrocefali, kitle etkisi yapan kanama, intraserebral hematoma, intraventriküler kanama veya yaygın subaraknoid kanama bulguları taşıyan olgularda prognoz normal veya lokal subaraknoid kanama bulgusu taşıyanlara oranla kötüdür.

2.1.7.Subaraknoid kanama için risk faktörleri

SAK'ta risk faktörleri konusunu aydınlatacak çalışmalar devam etmektedir. Ancak günümüzde genetik faktörler, sigara, alkol, hipertansiyon SAK ile ilişkili aşikar risk faktörleri olarak kabul edilmektedir.

•**Genetik faktörler:** Olguların %5-20'sinde pozitif aile hikayesi vardır (47).

•**Sigara:** Sigarayı bırakan popülasyonda içenlere oranla daha az SAK görüldüğü gösterilmiştir (48).

•**Alkol**

•**Hipertansiyon**

•**Oral kontraseptif kullanımı:** Diğer risk faktörlerinden bağımsız, kontrollü çalışmalar olmadığı için SAK ve oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki çok net değildir (49).

•**Madde bağımlılığı**

2.1.8.Subaraknoid kanama patogenezi

Subaraknoid kanama olgularının en sık görülen nedeni intrakranial sakküler anevrizmaların rüptürü olduğundan, subaraknoid kanamalar intrakranial sakküler anevrizmalar ile hemen hemen özdeşleşmiş gibidir. Anevrizma, kelime olarak damar genişlemesi anlamına gelir. Arterin bir noktasından dışarıya tomurcuklanması (sakküler) veya bir segmentin balonlaşması (fusiform) ile oluşur.

Bir anevrizmanın oluşumunda arter duvarında bir zayıflık ve bu zayıf noktayı iterek genişlemeye yol açan dinamik bir güç gerekir. Arter duvarında media tabakasındaki defekt bölgesinde kan basıncının ve akım türbülansının artışı ile zamanla internal elastik laminada dejenerasyon başlar. İntima tabakası damar duvarı içine doğru herniye olur ve lezyon giderek büyür. Büyüme devam ederken damar içi basıncın ve rejenerasyon olayının etkisi ile anevrizma duvarında kalın ve ince sahalar gelişir. Kan basıncındaki bir artışla ya da yıllar süren damar içi basıncın sürekli etkisi ile anevrizma duvarındaki bu ince sahalar basınca dayanamaz ve yırtılır (50).

Media tabakasındaki defekt çoğunlukla büyük serebral arterlerin bifürkasyon ya da yandal çıkış bölgelerinde olduğu için anevrizmalar genellikle büyük arterlerin bifurkasyonları ya da dal ayırım bölgelerinde bulunurlar (51). Görüldüğü gibi sakküler anevrizmaların oluşumunda konjenital ve sonradan oluşan dejeneratif değişiklikler birlikte rol oynamaktadırlar. Altta yatan konjenital defektin varlığını vurgulamak için sakküler anevrizmalara konjenital anevrizmalar da denebilir. İkiz kardeş olgularında aynı bölgelerde anevrizmaların saptanması, anevrizma formasyonunda herediter faktörlerin de varlığını desteklemiştir. Ayrıca intrakranial anevrizmalar sık olarak polikistik böbrek, AVM'lar, Moyamoya hastalığı, Ehler-Danlos Sendromu, aort koarktasyonu ve fibromusküler displazi gibi başka konjenital malformasyonlarla da beraber bulunabilirler (51).

Aşağıda anevrizmaların etiyoloji ve büyüklüklerine göre sınıflaması yapılmıştır.

Anevrizmaların Etiyolojik Sınıflaması

- Sakküler (konjenital) anevrizmalar
- Fusiform (arteriosklerotik)
- Enflamatuar (mikotik, sfilitik, bakteriyel) anevrizmalar
- Neoplastik anevrizmalar
- Dissekan anevrizmalar
- Travmatik anevrizmalar
- Mikroanevrizmalar

Anevrizmaların Büyüklüklerine Göre Sınıflaması

- 3 mm den küçük (Baby anevrizmalar)
- 3-6 mm arası (Küçük anevrizmalar)
- 7-10 mm arası (Orta büyüklükteki anevrizmalar)
- 11-25 mm arası (Büyük anevrizmalar)
- 25 mm den büyük (Dev anevrizmalar)

2.1.9.Klinik Özellikler

Subaraknoid hemorajide başlangıç, gelişim ve seyir değişik şekillerde karşımıza çıkar. Anevrizmanın rüptüre olması dinlenme halinde olabildiği gibi stress, ağır kaldırma, ıkınma, defekasyon veya cinsel ilişki esnasında da olabilir. Klinik tablonun ağırlığı kanamanın yeri, miktarı ve yaygınlığı ile ilgilidir. Rüptüre oluncaya kadar anevrizmaların %90'ı klinik bulgu vermez. Semptom veren anevrizmalar genellikle 0.5-1.5 cm çapında olanlardır. 5 mm den küçük çaplı anevrizmaların rüptüre olması çok enderdir. Dev anevrizmalarda (2.5 cm den büyük çaplı) ayrıca intrakranial kitle semptomları olabilir.

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

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

Nörolojik muayenede saptanan bulgular subaraknoid aralıktaki kan miktarı ve kan birikiminin oluş hızı ile ilgilidir. Bir anevrizma rüptüründe arteriyel kanamanın oluşturacağı bulgular ile bir AVM den venöz sızıntı şeklindeki kanamanın oluşturacağı bulgular farklıdır.

Subaraknoid hemoraji semptomatoloji yönünden çok değişken bir hastalıktır. Bu nedenle tanıya varmak her zaman için kolay olmayabilir. SAK'a ait belirtiler uyarıcı nitelikteki ön belirtiler ve asıl belirtiler olmak üzere iki farklı grupta incelenebilir.

Uyarıcı nitelikte ön belirtilerin asıl SAK gelişmeden önce hastaların %34 ile %59'u arasında ortaya çıktığını gösteren çalışmalar vardır (53, 54, 55). Bunların nede-

ninin anevrizmanın genişlemesi, sızıntı şeklinde kanama veya iskemik olaylar olması muhtemeldir (54).

2.1.9.1.Uyarıcı nitelikteki belirtiler

- Baş ağrısı
- Bulantı
- Ense ve sırt ağrıları
- Fokal nörolojik defisitler
- Letarji
- Fotofobi
- Geçici iskemik ataklar
- Kranial sinir tutulumları

Bu dönemde belirtilerin nonspesifik ve silik olması nedeniyle yanlış tanı ve tedavi sıkça görülür. Bu dönemde yapılacak lomber ponksiyon ile bazen BOS'da hafif bir ksantokromi'ye rastlanılabilir.

2.1.9.2.Asıl belirtiler

- Baş ağrısı
- Kusma
- Bulantı
- Vertigo
- Ense ağrısı
- Hemiparezi
- Fotofobi
- Göğüs ağrıları
- Sırt ve bacak ağrıları
- Konfüzyon
- Konvulsiyon
- Geçici bilinç kaybı
- Koma
- Ataksi
- Diplop
- İşitme kaybı
- Görme kayıpları
- Konuşma bozuklukları

2.1.9.3.Subaraknoid kanamanın majör semptomları

Baş ağrısı: Subaraknoid kanamanın başlangıcı oldukça klasiktir. Yüksek basınç altındaki kanın subaraknoid aralığa hızla yayılması ile ani başlangıçlı ve şiddetli baş ağrısı ortaya çıkar. Ağrı daha önceki baş ağrılarından çok daha şiddetlidir. Başın herhangi bir bölgesinden başlayabilir. Kısa zamanda generalize olabilir veya fokal kalabilir. Baş ağrısı boyun fleksiyonu, baş hareketi, ses ve ışık uyaranlarla artar. Kanamanın şiddetli olmadığı ve subaraknoid aralığa sınırlı kaldığı durumlarda ise hastalar sadece başağrısından yakınır. İzleyen saatlerde hastanın klinik durumunu kanamanın şiddeti belirler. Masif kanamanın serebral parankime ve ventriküler sisteme yayılması ile hasta

dakikalar ve saatler içinde kaybedilebilir. Bu nedenle ani ölümlerin ayrıca tanısında anevrizmaya bağlı SAK olasılığı öncelikle akla gelmelidir (56).

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

Meninks İrritasyon Kanıtları: Subaraknoid aralıktaki kanamanın etkisi ile kanama başlar başlamaz veya birkaç saat içinde meningial irritasyon kanıtları (Ense sertliği, Kerning ve Brudzinski) gelişir (57). Bu bulgular komadaki hastada saptanmayabilir. Hastada irritabilite, hiperestezi, hiperakuzi ve fotofopi gibi subjektif sensoryel değişikliklerde olur. Hastalar yataklarında fotofobi nedeni ile gözlerini kapatır ve meninkslerdeki gerilimi azaltmak için bacaklarını dizden fleksiyona getirerek hareketsiz olarak yatmak isterler (tüfek tetiği işareti).

Sistemik Bulgular: 24-36 saat içinde hemorajiye bağlı menenjial inflamasyonun etkisi ile hastaların ateşı yükselir (57). Terleme, kusma, titreme, kalp atım hızındaki değişiklikler, hipotalamik düzenleyici mekanizmaların bozukluğuna bağlıdır. Şiddetli hipotalamik bozuklukta gastrointestinal kanama ve idrar retansiyonu olabilir. Ağrı ve hipotalamik bozukluk ileri düzeyde taşikardiye neden olurken intrakranial basıncın artışı ile de bradikardi gelişebilir. Hastalarda geçici arteryal hipertansiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca kanda yüksek glukoz düzeyleri EKG değişiklikleri (akut Myokard enfarktüsü bulgularının özelliklerini taşıır) glikozüri ve albüminüri bu semptomlara eşlik ederler.

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

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

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

- Masif SAK ile beynin kompresyonu
- Serebral ödemdir (58).

Başlangıçta ya da sonradan ortaya çıkan bazı nörolojik bulgular anevrizmanın lokalizasyonu ile ilgili veriler sağlayabilir. Örneğin 3. kranial sinir paralizi genellikle Posterior Komünikasyon Arteri çıkışında ve Arteria Karotis İnterna sisteminde bir anevrizmayı, bir yada iki bacakta geçici pareziler, akinetik mutizm ve kişilik değişimleri, Anterior Komünikasyon Arteri ya da Anterior Serebral Arterde bir anevrizmayı, hemiparezi ya da afazi gibi bulgular Orta Serebral Arter ile ilgili bir anevrizmayı, alt kranial sinir paralizi ve suboksipital baş ağrısı posterior dolaşım sistemi anevrizmalarındaki rüptürü düşündürür (59).

Oftalmoskopik muayenede optik diskin çevresinde subhyaloid (preretinal) kanamalar görülebilir. Bu, venöz dönüşün subaraknoid aralıkta bloke olmasına bağlıdır. Olguların %10-15'inde venöz akut veya uzun süren intrakranial basınç artışı sonucu papil ödemi gelişebilir (60, 61). Diplopi, görme alanı defektleri, konjuge bakış anormallikleri, görme keskinliğinde değişiklikler bulunabilir.

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

Subaraknoid kanamaya diğer bir dizi patolojiler eşlik edebilir, bunlar arasında; intraserebral kanama, subdural hematoma, intraventriküler kanama, hipotalamik kanama serebral infarkt, intrakranial basınç artımı ve hidrosefali sayılabilir (62).

Subaraknoid kanama kliniği ile ilgili olarak özel bir durum ise uyarıcı 'sızma'dır (warning leaks). Uyarıcı sızma, klasik SAK'dan önce gelişen minor bir kanamadır. Birkaç saat, gün veya hafta önce oluşur, bunu klasik SAK izler. Ani olarak ortaya çıkan baş ağrısı, anksiyete, irritabilite ve bazen ense sertliği ile kendini gösterir. Çoğunlukla migren veya vasküler baş ağrısı ile karıştırılır (63, 64, 65).

2.1.10. Klinik Seyir ve Prognoz

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

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

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

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

SAK'ta prognozu yönlendiren faktörler:

SAK'ta prognozu etkileyen birçok faktör bulunabilir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

- Kanamanın yeri ve miktarı
- Eşlik eden vazospazm
- Akut hidrosefali
- Hastanın klinik tablosudur.

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

SAK'lı olguların %10'u kanama anında, %25'i ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir (36,42). SAK'ta mortalite oranı 1. hafta %65, 2. hafta %12, 3. hafta %5 ve bundan sonra %1-6'dır. Mortalite oluşturmayan olguların uzun süreli izlemlerinde ise 1. aydan sonra 10 yıllık sürede tekrar kanama %1.5-3.5 arasında bundan sonraki sürede %0.86'dır. Etyolojisi bilinmeyen SAK olgularında ilk kanamadan sonra hemen kanama enderdir. Prognoz iyidir (66, 70). SAK sonrası bir olgunun 6 aydan sonra tekrar kanama oranı % 0.86/yıldır (69).

2.1.11. İnceleme Yöntemleri

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

- Tam kan sayımı
 - Akciğer grafisi
 - EEG, EKG
 - Koagülasyon parametreleri
 - Serebral panyanjiografi
 - Manyetik rezonans incelemesi
 - 3 boyutlu BT anjiografi
 - Genel biyokimya tetkiki
 - Arteriyel kan gazı tayini
 - Kontrastsız BBT
 - İdrar tahlili
 - Transkranyal doppler
 - Kontrastlı BBT
- (71, 72, 73, 74)

Lomber Ponksiyon (LP): SAK kliniği olan hastalarda BOS incelemesi, BBT'nin kullanım alanına girmesine kadar tanı yöntemi olarak kullanılmıştır.

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

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

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

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

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) : SAK'lı hastaların tetkikinde risk taşımayan emin ve hızlı bir yöntemdir. Özellikle bilinç bozukluğu ve belirgin nörolojik defisitleri olan hastalarda olası bir intraserebral hematomun LP ile herniye olabileceği düşünüldüğünde BBT bu hastalarda ilk inceleme yöntemi olmaktadır (75).

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

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

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

Serebral Anjiyografi: SAK'da anjiyografi kanamanın en sık nedenleri olan anevrizma ve AVM'ların belirlenmesinde kesin tanı yöntemidir. Etyolojinin saptanmasıyla cerrahi endikasyonun kesinleşmesi ancak anjiyografi ile mümkün olur. Anjiyografi

ayrıca vazospazmın gelişimini, varsa hematoma özelliklerini, multipl anevrizmaları anevrizmanın boyutu-şekli ve yerini, tümör gibi diğer nedenleri de ortaya koyar. Anjiyografi bu katkıları ile SAK'da vazgeçilmez bir tanı yöntemidir.

SAK nedeni merkezlere göre değişmek üzere olguların %5-10'unda belirlenmez (teknik yetersizlik, vazospazm veya tromboz nedeni ile anevrizmanın dolmaması) Bu nedenle başlangıçta patoloji saptanmamış olgularda 2-3 hafta sonra anjiyografinin yinelenmesi uygun olur. SAK nedeni sistemik bir hastalık ise anjiyografi yapılmaz.

Serebral anjiyografinin anevrizmatik bir dilatasyonu göstermediği durumlarda anjiyografi 2-3 hafta sonra yinelenir. Anjiyografinin negatif olduğu durumlarda diğer SAK nedenlerine yönelik araştırmalar derinleştirilir. Anevrizma rüptürünün fizyopatolojisi kesin aydınlatılmış değildir. Anevrizma rüptürü sonrası subaraknoid aralığa geçen kan intrakraniyal basıncın artmasına yol açar. Bu durum ise serebral perfüzyon basıncından ve ona bağlı olarak serebral kan akımında azalmaya neden olur. Subaraknoid kanama ve sonrası görülen bilinç değişikliği global serebral iskemiye bağlı olduğu düşünülür (76, 77, 78, 79).

Anevrizma rüptürüne bağlı SAK'lı olgularda olay anında görülen hipertansiyon serebral iskemiye bağlı otonomik kontrol mekanizmaların travması sonucu olabilir. Anevrizma kesesinin genişlemesine yol açan transmural basınç, ortalama arter basıncı ile basınçta ani veya devamlılık gösteren yükselmeler, ya da kranyum içi basınçta azalmalar kesenin gerilmesi ve sonuçta rüptür ya da yeniden kanamaya yol açabilir.

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

ise olguların tedaviye olumlu yanıt vermesi ya da bitkisel yaşama girmeleri ile sonuçlanır (77, 80, 81).

2.1.12. Klinik Derecelendirme

SAK'da hastanın klinik durumu prognozun değerlendirmesinde ve tedavinin planlanmasında büyük önem taşır. Bu nedenle hastaların klinik tabloların derecelendirilmesi amacı ile değişik sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemleri Botterel'in (1965) Hunt-Hess'in (1968) (82) ve M.G. Yaşargil tarafından tanımlanmış sınıflandırmalardır. Son olarak Dünya Nöroşirurji Federasyonu'da bir derecelendirme getirmiştir.

Tablo 1 Hunt ve Hess sınıflaması

0. Kanamamış anevrizma, nörolojik bozukluk yok
1. Asemptomatik veya minimal baş ağrısı ve hafif ense sertliği 1A. Akut meningeal reaksiyon yok, fakat nörolojik defisiti olanlar
2. Orta şiddetli baş ağrısı, ense sertliği var. Kranial sinir paralizisi dışında nörolojik defisit yok.
3. Letarji, konfüzyon, hafif fokal defisit
4. Stupor, orta veya ciddi derecede hemiparezi, erken deserebrasyon rijiditesi
5. Koma, deserebrasyon rijiditesi

Tablo 2 Bilgisayarlı tomografide Fisher'in subaraknoid kanamalarda derecelme sistemi

1. Saptanabilen subaraknoid kan yok
2. 1 mm kalınlıktan daha ince diffüz yada vertikal tabakalar
3. Lokalize pıhtı ve/veya 1 mm'den kalın vertikal tabaka
4. SAK ile yada SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler kanama

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

Tablo 3 Subaraknoid kanamalarda WFNS dereceleme sistemi

Grade	Glaskow Koma Skoru	Motor defisit
I	15	-
II	14-13	-
III	14-13	+
IV	12-7	+/-
V	6-3	+/-

2.1.13. SAK'ta Ayırıcı Tanı

Daha önce de belirtildiği gibi değişken semptomatoloji nedeniyle hastalara özellikle uyarıcı nitelikteki ön belirtilerin olduğu dönemde yanlış tanı konulabilmektedir. SAK'da konulan yanlış tanıları bildiren çalışmalar mevcuttur (83).

Yanlış tanıya neden olan durumlar;

- Migren, sinüzit, gerilim tipi baş ağrısı, hipertansiyon, subdural hematoma gibi baş ağrısı ile seyreden hastalıklar

- Servikal artroz, servikal disk hernisi, menenjit gibi ense sertliğinin bulunduğu hastalıklar
- Akut gastroenterit, gıda zehirlenmesi, peptik ülser, akut apendisit ve akut miyokard infarktüsü gibi bulantı-kusmanın eşlik edebileceği hastalıklar
- Uyuşturucu kullanımı, alkol intoksikasyonu, akut psikoz gibi konfüzyon, letarji ve kişilik değişikliklerinin varlığıyla seyreden hastalıklar
- Serebral iskemik olay veya spontan intraserebral hematoma gibi fokal nörolojik defisitlerle seyreden hastalıklar

2.1.14. Subaraknoid Kanamalı Hastaya Yaklaşım

SAK nedenleri göz önüne alındığında büyük çoğunluğun cerrahi tedavi gerektiren bir nedenden kaynaklandığı görülmektedir. Bu nedenle bu olgularda tedavinin önemli bir parçası hiç kuşkusuz etiyojolojiyi ortadan kaldırmaktır.

Cerrahinin zamanlaması konusundaki genel yaklaşım yıllar içerisinde belirgin değişiklik göstermiştir. Geçmişte sıklıkla SAK'lı olgularda anevrizma cerrahisi, kanama sonrası ikinci haftaya kadar ertelenirken günümüzde birçok merkezde modern mik-roşirürji ve nöroanestezi sayesinde cerrahi tedavi mümkün olduğu kadar erken dönemde yapılmaktadır. Bu tercihin temel sebebi tekrar kanama ihtimalini ortadan kaldırmak ve gelişebilecek vazospazmı, civar dokudaki pıhtının temizlenmesi, hipervolemi, hemodilüsyon, hipertansiyon, trombolitik ajanlar ve anjioplastik tedavi gibi yöntemlerle daha agresif şekilde tedavi edebilmektir (84, 85, 86). Buna rağmen özellikle bazı durumlarda cerrahiye ertelemek doğru bir yaklaşım olabilir. Örneğin, başvuru anında yapılan anjiografide radyolojik olarak vazospazmın dökümente edildiği hastalar perioperatif iskemik komplikasyonlar için yüksek risk taşırlar. Yine genel durum ve nörolojik düzeyi kötü olgularda perioperatif komplikasyonların gelişme ihtimali oldukça yüksektir.

SAK'lı hastaların takibinde tam donanımlı bir yoğun bakım ünitesinin varlığı önem arz etmektedir. SAK sonrası hastaların bakım ve farmakoterapisinde nöroşirürji

veya nöroanestezi yoğun bakım ünitelerinde yapılması önerilen bazı hasta bakımı uygulamaları;

- Mutlak yatak istirahati
- Başın 30 derece elevasyonu
- Ziyaretçi kısıtlaması
- Derin ven trombozuna yönelik olarak alt ekstremitelere intermitant pnömotik kompresyon
- Genel durumu bozuk hastalarda idrar sondası
- Genel durumu bozuk hastalarda enteral beslenmeyi sağlamak için nazogastrik veya nazojejunal kateter

SAK'lı hastanın tedavisinde önerilen farmakoterapi:

Yoğun bakım takibinde tedaviye eklenmesi önerilen bazı tedaviler;

- Laksatifler
- Analjezikler
- Antiemetikler
- İntravenöz sıvı desteği (günde en az 3 litre)
- Mide koruyucu tedavi
- Sedatifler
- Antikonvülzanlar
- Antihipertansifler

SAK'lı hastanın takibinde önerilen monitörizasyon ve tetkikler:

Hastaların takibinde dikkat edilmesi gereken bazı durumlar şu şekilde sıralanabilir;

- Arteriyel kateter ile kan basıncı monitörizasyonu
- Elektrokardiyografik telemetri
- Pulse oksimetre ile transkutanöz oksijen saturasyonu takibi

- Günlük kan elektrolitleri ve kan glukoz düzeyleri, kan sayımı, koagülasyon parametrelerinin takibi
 - Endikasyonu olduğu zaman karaciğer enzimleri ve kardiyak enzim düzeyleri
 - Arter kan gazı takibi
 - Santral venöz kateter ve santral venöz basınç takibi
 - Özellikle kardiyak ve pulmoner instabilitesi olan hastalar ve agresif hipervolemik ve hipertansif tedavi gereken vazospazmlı olgularda pulmoner arter kateteri optimal takip için gereklidir.
 - Ventrikülostomi ile intrakranial basınç takibi ve BOS drenajı
 - Bilgisayarlı beyin tomografisi, postoperatif dönemde veya hastanın nörolojik düzeyinde gerileme olduğu zaman tekrar kanama, enfarkt, ödem ve hidrosefali gibi değişiklikleri dökümente etmek için kullanılır.
 - Transkranyal Doppler (TCD): Vazospazm takibi için mümkünse her gün inceleme tavsiye edilir.
 - Xenon bilgisayarlı tomografi veya single photon emission tomografi (SPECT) ile serebral kan akımı çalışmaları vazospazm tanısı ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli bilgiler verir.
 - Serebral anjiyografi anevrizmanın dökümente edilmesi, postoperatif anevrizmanın kapandığının görüntülenmesi ve anjiyografik vazospazmın gösterilmesini sağlar.
 - Serebral oksimetri ve serebral mikrodializ

2.1.15. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları

SAK'tan sonrası görülebilen başlıca komplikasyonlar şu şekilde sıralanabilir;

- Yeniden kanama
- Akut veya kronik, kormünikan veya nonkormünikan hidrosefali
- Vazospazm, serebral iskemi, enfarkt
- Nöbet
- Serebral ödem (sitotoksik, hipoksik, iatrojenik)
- Elektrolit imbalansı (uygunsuz ADH salınımı, serebral tuz kaybı, diabetes insipidus)

- Kardiyak komplikasyonlar (disritmiler, miyokard infarktüsü ve nekrozu, ventriküler duvar hareket bozuklukları)
- Pulmoner komplikasyonlar (aspirasyon pnömonisi, nörojenik pulmoner ödem, iatrojenik pulmoner ödem, pulmoner emboli)
- Gastrointestinal bozukluklar (motilite değişiklikleri, kanama)
- Terson Sendromu
- Nöropsikiyatrik bozukluklar

Anevrizma yırtıldıktan sonra subaraknoid kanamayı durduran en önemli mekanizmalardan biri perianevrizmal kan pıhtısının meydana gelmesidir. Bu pıhtı oluşumu yalnız ilk kanamayı önlemekle kalmaz. Yeniden kanama riskini önlemede de rol oynar. Eğer intrakranial koagülasyon sistem ve faktörleri ilk fibrinolitik aktivite belirli ve normal bir denge içinde ise pıhtı kolaylıkla gelişir ve kanama durur. SAK'dan sonra BOS'da fibrinolitik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivite plasminojenden plazmini oluşturur ve bu da protolitik bir enzim olarak perianevrizmal bölgedeki kan pıhtısını eritir ve yeniden kanamaya yol açabilir. Yeniden kanama riski ilk kanamadan sonra ilk hafta içinde en sık olur.

SAK'ta Hidrosefali, kanamanın hemen ardından akut olarak yada 1-3 hafta içinde daha geç dönemde gelişir. Akut hidrosefali gelişimi ventriküllerin içindeki kanın miktarı ile ilişkilidir. Geç dönemde ortaya çıkan hidrosefali ise kanın kendisinin ya da ürünlerinin subaraknoid aralıkta yaptığı yapışıklıklarla BOS dolanımında oluşturduğu blokoja bağlıdır (89). Yaklaşık %10 olguda komminikan hidrosefali gelişir. SAK'dan sonra gelişebilen diğer komplikasyonlar kardiovasküler değişiklikler, hipertansiyon, elektrolit ve sıvı dengesizliği sayılabilir. Burada subaraknoid kanama sonrasında ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biri olan vazospazm daha geniş yer verilecektir.

2.2.VAZOSPAZM

Serebral vazospazm, kanla dolu subaraknoid mesafeden geçen büyük arterlerin yavaş gelişen, belirgin daralması ve takiben beyin iskemisi sonucu geç başlayan nörolo-

jik kayıpla karakterize patolojik olaylar zinciridir (90). Serebral vazospazm klasik olarak anevrizma rüptürüne bağlı SAK'ın komplikasyonu olmasına rağmen %5-10 oranında ağır kafa travması ve daha az oranlarda meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda görülebilir (89, 90). Subaraknoid kanama sonrası mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni erken dönemde yeniden kanama geç dönemde serebral vazospazmıdır.

2.2.1.Tarihçe

Serebral vazospazm hakkındaki ilk bilgilerimiz Peabody'nin 1891 yılındaki çalışmalarına dayanır (91). Peabody spazmı damar düz kaslarının spazmodik kontraksiyonu şeklinde tarif etmiştir (91). Vazospazm genel olarak anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanamada meydana gelir. Fakat ciddi kafa travmasında %5-10 oranında, meningeal enfeksiyon ve diğer serebro-vasküler hastalıklarda da görülebilir (92, 93).

Serebral vazospazmın patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Patogeneizde birçok mekanizma ileri sürülmektedir. 1811 yılında Ravina, 1850 ve 1859 yıllarında Donders köpek kafatasına burr hole açarak saat camı yerleştirmiş ve pial arterleri gözlemişlerdir. Solunum durması ile arterlerde genişleme tespit etmişlerdir. 1928 de Forbes bu modelde saat camına iki delik açarak çeşitli solüsyonları damar etrafına enjekte ederek etkilerini incelemiştir. 1938 Forbes ve Cosb serebral damarları kontrol eden vazodilatör ve vazokonsrikör sinir liflerinin varlığını kanıtlamıştır. Robertson ilk kez 1949'da anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama ile vazospazm ilişkisini bildirmiştir. 1942 yılında Erclin, 1959'da Gurdjian ve Thomas baziler arteri mekanik yolla stimüle ederek spazm meydana getirmişlerdir(91). 1960 yılında Lenda kedi pia materine topikal olarak serotonin ve anjiotensin tatbik ederek pial damarların daraldığını göstermiştir. 1965'te Echline subaraknoid mesafeye taze kan enjekte ederek deneysel subaraknoid kanamaya bağlı vazospazmın evrelerini göstermiştir. 1964'te scratch hidroklorid, ve papaverinin damarlara etkisini incelemiştir. 1973 yılında spastik damarlarda prostaglandin (PG) dengesinin bozulmasına bağlı olarak endojen myojenik metabolizmanın düzeninin bozulduğu, eksojen bazı adenozin bileşiklerin verilmesi ile metabolizmanın normale döneceği gösterilmiştir (94).

Anjiyografik vazospazm ilk olarak 1951 yılında bir nöroşirürjiyen olan Ecker ve bir radyolog olan Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (95). Yaptıkları çalışmaların sonucunda vazospazmın kanama sonrası birkaç hafta içinde geliştiğini gözlemlemişler. Vazospazmın anevrizmaya yakın damarlarda maksimum ancak komşu vasküler yapılarda daha az derecelerde olduğunu ve anevrizma rüptürü sonrası prognozda etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak buna rağmen bu görüşlerin tıp camiasında o dönemde kabul görmesi yavaş olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra Pool (96, 97), Maspes ve Marini (98), Du Boulay (99), Allcock ve Drake (100), Wilkins ve arkadaşları (101) yaptıkları çalışmalarla vazospazmın gerçek bir süreç olduğunu ve kanamış intrakranial anevrizmaların seyrinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir sebep olduğunu göstermişlerdir.

1960'ların başından itibaren nöroşirürjikal çalışma laboratuvarlarında hayvanlar üzerinde deneysel SAK modelleri ile vazospazmın fizyopatolojisi yoğun bir şekilde çalışmaya başlanmış, vazospazmı önlemek veya tedavi etmek için birçok başarılı olmayan ilaç denemeleri yapılmıştır (102). 1967 yılında Farhat ve Schneider (103) diğer nedenlerle gelişmiş serebral iskemi tedavisinde hipertansiyonun etkinliğini bildirmişlerse de, ilk olarak Kosnik ve Hunt (104) 1976 yılında, Giannota ve arkadaşları ise (105) 1977 yılında vazospazm nedeniyle gelişen iskemik nörolojik defisitinin tedavisinde hipertansiyonun etkisini bildirmişlerdir. Sonrasında Kassel ve arkadaşları (106) 1982 yılında standart hipervolemik ve hipertansif tedavinin vazospazma bağlı geç iskemi tedavisindeki olumlu etkilerini göstermişlerdir. 1979 yılında Niziuma ve arkadaşları (107) vazospazmın en sık orta serebral arterde görüldüğünü bildirmişlerdir. 1980'li yıllarda Sasaki ve arkadaşları (108) oksihemoglobinin otooksidasyon ile methemoglobine dönüşmesi sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin membran fosfolipidlerinde peroksidasyona yol açtığını, bunun da serebral vazospazmın etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1980 yılında Fischer ve arkadaşları (109) bilgisayarlı beyin tomografisinde subaraknoid mesafedeki pıhtı kalınlığının vazospazm gelişme ihtimali ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 1984 yılında Aaslid ve arkadaşları (110) serebral dolaşımın değerlendirilmesinde daha sonraki yıllarda pratik ve noninvaziv olması nedeniyle geniş kullanım alanı bulan transkranyal Doppler ultrason tetkikini tanıtmışlardır. Yine 1984 yılında Zubkov ve arkadaşları (111) vazospastik serebral arterleri genişletmek için translüminal balon anjioplasti yapmışlardır.

Günümüzde ratlarda deneysel SAK oluşturulmasında üç ana yöntem kullanılmaktadır. Birincisi endovasküler intrakranial perforasyon modelidir. Bu modelde serebral damarsal yapıların anjiyografik görüntülenebilme imkanı bulunmaktadır. İkinci metod sisterna magna içerisine kan enjeksiyonudur. Deneğin kendisinden elde edilen otolog kan örneğinin 200 ila 300 mikrolitre arasında olmak üzere atlantookspital membran geçilerek BOS içerisine verilmesi yolu ile gerçekleştirilir. Üçüncü olarak bir diğer yol ise prekiazmatik sisterne otolog kan enjeksiyonu ile SAK oluşturma modelidir. Bu yöntemde de zerk edilmesi gereken kan miktarı 200 mikrolitredir. Yapılan çalışmalarda SAK oluşturma işleminin denekler üzerindeki mortalitesinin en az olduğu yol sisterna magnaya kan enjeksiyonu ile SAK oluşturulan modeldir (194).

Deney hayvanlarında subaraknoid otolog kan enjeksiyonundan çok kısa süre sonra vazospazm görülmesine karşılık, insanlarda SAK'dan sonraki ilk üç gün içinde çok nadir olarak spazm görülür. Genellikle, spazm 3. gün başlar, 6.-10. günde maksimal düzeye ulaşır. 3.-10. gün arasında %41, 10. günden sonra %25, bir ay sonra %6-7 oranında vazospazm saptanmıştır (112,113,114,115,116). Deney hayvanlarında ise spazmın 48. saatte pik yaptığı kabul edilmektedir (117).

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

1. Klinik vazospazm
2. Radyografik vazospazm

2.2.2.Klinik vazospazm

Serebral arteriyel vazospazm fokal, segmental, diffüz, semptomatik veya asemptomatik olabilir. Geç fokal ya da diffüz iskemik nörolojik defisitler serebral arteriyel vazospazm ile birlikte gider. Vazospazmın bilinen semptomları saatler, günler boyunca yavaş olarak gelişir. Şiddetlenen baş ağrısı, bilinçte bulanıklık, artan meningismus, düşük derecede ateş ve fokal nörolojik bulgular vazospazmın semptomlarıdır. Anterior serebral arter (ACA) dağılımında, orta serebral arter (MCA) dağılımında olduğundan daha yüksek vazospazm insidansı vardır. Belirtiler, genellikle kademeli ortaya çıkar. Vazospazmın görüldüğü ana damarsal yapılara göre oluşturduğu klinik bulgular farklı-

lık göstermektedir. ACA ve MCA dağılımındaki vazospazmın neden olduğu klinik bulgular;

Anterior serebral arter sendromu: Frontal lob bulguları baskındır (abuli, yakalama, emme refleksi, üriner inkontinans, dalgınlık, yavaşlık, geç cevaplar, konfüzyon, fisıltı ile konuşma) Bilateral serebral arter alanında enfarktlar, genellikle Anterior kommunikan arter anevrizması rüptürü sonrasındaki vazospazma bağlıdır.

Orta serebral arter sendromu: Hemiparezi, monoparezi, afazi gibi bulgular görülebilir.

2.2.3.Radyolojik Vazospazm

Serebral anjiyografi ile belirlenen çoğunlukla kontrast doluşunun yavaşlaması ile gösterilen bir bulgudur. Daralma arteryel düz kasın kontraksiyonuna damar duvarındaki morfolojik değişikliklere sekonderdir (118). Tanı, aynı damar yada damarları normal ölçüde gösteren önceki veya izleyen anjiyogramlar ile kuvvetlendirilir. Anjiyografik olarak yalnızca büyük arterler gösterebildiği için tanı damarların daralması ile sınırlıdır.

Tanımlamalar arasında yer alan bir ifade şekli daha zaman zaman kullanılır bu geç iskemik nörolojik defisit, anjiyogramda görülen vazospazm bölgesi ile uyumlu olduğundan semptomatik vazospazm olarak isimlendirilir. Radyografik serebral vazospazm, subaraknoid hemoraji sonrası 7. gün civarında gerçekleştirilen arteriyogramların %30-70'inde tespit edilir. Halbuki, semptomatik serebral vazospazm subaraknoid hemorajili hastaların sadece %20-30'unda görülür. Radyografik vazospazm klinik defisit olmadan ortaya çıkabilir veya bunun terside olabilir. Klinik vazospazm, hemen daima SAK sonrası 12. güne kadar düzelir. Radyografik vazospazm gösterildiğinde, genellikle 3-4 hafta içinde yavaş bir şekilde düzelir.

Bazı hastalar vazospazmın gelişimi için yüksek risk taşırlar. Bunlar arasında; skoru düşük hastalar meninks irritasyonu şiddetli olan olgular, bilgisayarlı tomografide şiddetli subaraknoid kanama gösterenler ile erken dönemde kortikal boyanma gösterenler sayılabilir(119).

2.2.4.Epidemiyoloji

Serebral vazospazmı, radyografik ve semptomatik vazospazm olarak incelemek gerekir. Anjiyografik vazospazm sıklıkla SAK sonrası 3-5. günlerde başlar (120). Semptomatik vazospazm görülme zamanı anjiyografik vazospazma paralellik göstermesine rağmen olguların sadece %20-30'unda görülmektedir (121, 122). 1997 yılında yapılmış çok merkezli bir çalışmada tirilazad mesilat'ın vazospazm üzerine etkisi araştırılmış ve çalışmanın kontrol grubunda olguların %33'ünde semptomatik vazospazm geliştiği ve yine bu hastaların %24'ünde vazospazm nedeniyle gecikmiş nörolojik kötüleşme olduğu saptanmıştır (123).

Vazospazmı Tanımlama ve Saptamanın Metodları:

Nörolojik defisitler vazospastik arterlerle ile ilgilidir. Ancak serebral anjiyografi transkranyal doppler ve klinik iskemi arasındaki korelasyon tam anlamıyla açık değildir. Radyolojik vazospazm'ın kesin tanısı anjiyografi ile konulur (124,125,126,127,128). Bunun yanında bilgisayarlı beyin tomografisi, transkranyal doppler ile gösterilen kan akım hızı, intrakranial nabız dalgasında ki değişiklikler (129), vazospazmın saptanmasında kullanılabilir (130,131).

2.2.5.Vazospazm Patogenezi

Subaraknoid mesafedeki kan vazospazm patogenezinde rol oynar. Buna rağmen spazmojenik bir faktör sorumlu tutulamamış, bu olay uzun süreli arteriyel kontraksiyonu sağlayan, vazodilatasyonu inhibe eden maddelere, immünoreaktif veya inflamatuvar olaylara, mekanik faktörlere ve arteriyel metabolizmanın depresyonuna bağlanmıştır. Muhtemelen vazospazm kompleks, multi faktöriyel bir olaydır.

Anevrizma rüptürü sonucu meydana gelen kanama subaraknoid mesafede basınç artışına neden olarak anevrizma yırtığını tampone eder, böylece kanama durur, anevrizma duvarında rüptürün bulunduğu bölgeden trombositlerin kümeleşmesi ile beyaz trombus meydana gelir. Trombositler serotonin ve tromboksan A2 salgılayarak rüptüre damarın daralmasına neden olur. Beyaz trombusun üzerine fibrin birikerek kırmızı trombus teşekkül eder ve yırtığı tıkar. Bu bölgeden başlayan spazm lokal kalabilir veya damar boyunca diffüz olarak yayılabilir (132,133). Pıhtıya yakın bölgeden başlayan

serebral vazospazm daha çok internal karotis arterin distal, orta ve anterior serebral arterin proksimal kısmında görülür. Arterin dallanma yerleri spazma daha dayanıklıdır, bu nedenle segmenter olarak görülebilir. Spazm çok şiddetli ise bütün arterler boyunca yayılabilir. Bazen karşı hemisfer arterine de yayılır. Spazmda damar lümeni genellikle %50, bazen de %90 oranında daralır ve prognoz oldukça kötüdür. Lümenin %30 daralması bölgesel kan akımı yönünden çok önemli değildir. Ortalama bir yetişkin beynine kan akımı olağan koşullarda dinlenme halinde dakikada 100 gram beyin dokusu başına 50-55 ml' dir. Nörolojik defisitler esas olan bölgesel kan akımının 18 ml/100 g/dk altına düşmesi ile ortaya çıkar (132, 133).

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

Bazen anjiyografide vazospazm görünmemesine rağmen, anjiyografik olarak gösterilemeyen pial ve perforan arterlerdeki spazma bağlı olarak bölgesel beyin kan akımından ve oksijen kullanımında azalma görülür. Hastaların nörolojik durumu her zaman anjiyografide tespit edilen spazmı uyum göstermez. Spazma uygun bir klinik tablo tarif edilmemiştir.

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

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

ve arteriollerinde morfolojik değişiklikler saptanmıştır. Subaraknoid kanamadan iki saat sonra endotel hücreleri yuvarlaklaşır ve yüzeyleri kabalaşır. Subendotelyal bölgede bazal membrana benzer madde artımı ile intima kalınlaşır. Zamanla intersellüler mesafenin elektron yoğunluğu azalır. İntimal harabiyete bağlı intrasellüler vakuoller ve yoğun cisimler belirir. Endotel hücreleri lamina elastikadan ayrılıp dejenere halde lümene dökülmeye başlarlar. İntima 4.ayda subendotelyal elektron yoğun amorf maddeler birikimi dışında tamamen normale döner. İntima kalınlaşması 4 haftadan fazla devam ederse sekel olarak kalır. Convey ve Mc Donald bu değişiklikleri intima ödemi ve trombüsüne bağlamışlardır (134).

Tunika mediadaki dejenerasyon, SAK'dan 2 saat sonra granüler membrana bağlı kavitenin görülmesi ile başlar, yer yer lizozoma benzer elektron yoğun cisimlere rastlanır. Stromada yoğun partiküller ve bazal membrana benzer maddelerin varlığı dikkati çeker. Daha sonra hücre içi vakuol ve yoğun maddelerinde artma olur. Stromada kollagen ve elastik lif proliferasyonu oluşarak myoflamanlarda artifakt ile büyük vakuoller oluşur. Kas hücreleri gerilir. Çekirdek piknotik hal alır. Zamanla kaslarda hücre sayısı azalır. Nekroz, ödem ve fibrozis gelişir. Subaraknoid kanamadan 24 ay sonra hücreler arasında yer yer görülen lizozoma benzer maddeler dışında damar düz kasları normale döner (134).

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

Patofizyolojideki temel mekanizmaları 4 başlık altında toplayabiliriz:

1. Kan ürünlerinin yıkımı: Vazospazmın patofizyolojisinde kabul edilen teorilerden biri, olayın ekstravaze olmuş eritrosit ve trombositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan spazmojenler tarafından tetiklendiğidir (135). Tanımlanmış spazmojenlerden bazıları serotonin, prostaglandinler, katekolaminler, histamin, anjiotensin, oksihemoglobindir (136). Ancak bu sayılan maddelerin hiçbiri laboratuvar deneylerinde tek başlarına vazospazm oluşturmakta yeterli etki gösteremedikleri gibi izole olarak nötralize edildiklerinde de vazospazmın engellenmesi sağlanamamıştır (135).

SAK sonrası hemoliz hemen başlar ve eritrositler tamamen lizise uğrayıncaya ve/veya fagosite edilinceye kadar devam eder. Yapılan çalışmalar BOS'un eritrositlerden tamamen temizlenmesinin birkaç gün ile bir ay arasında bir sürede gerçekleştiğini göstermiştir (135). İn vivo çalışmalar, kan pıhtısı içinde eritrositlerin vazospazma yol açtığını, beyaz kan hücreleri, trombositler ve plazmanın tek başına böyle bir etkisinin olmadığı göstermiştir. Bütün bu bulgular asıl spazmojenik faktörün hemoglobinin olduğunu düşündürse de, bir çok modelde hemoglobin dışında daha birçok madde ihtiva eden kırmızı kan hücrelerinin hemolizatlarının, izole halde hemoglobinden daha potent vazokonstriktör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (137, 138). Bütün bu bulgular hemoglobinin de tek başına vazospazma yol açmadığını telkin eder niteliktedir.

2. Uzamış arteriel kontraksiyon: Uzamış arteriel kontraksiyon halen vazospazm gelişiminde en fazla kabul gören teorilerdendir. Düz kas kontraksiyonu ile ilgili regülatuar mekanizmaları gözden geçirmek gerekirse, en önemli mekanizma hiç kuşkusuz sitozol içindeki kalsiyum aktivitesidir. Kalsiyum, kalmodulini ve sonrasında kalmodulin miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder. Bu miyozin hafif zincirinin (MLC), serine 19 pozisyonunda fosforilasyonuna neden olur. Aktin filamentleriyle etkileşme sonucunda kasılma gerçekleşir (139).

Düz kas hücresi için kalsiyumun primer kaynağı sarkoplazmik retikulum ve ekstraselüler alandır. Ekstraselüler kalsiyumun kalsiyum kanallarından girişi voltaj veya reseptör bağımlı mekanizmalarla olabildiği gibi, mekanik gerilme ve basınca duyarlı mekanizmalarla da olabilir. Sarkoplazmik retikulumdan ise kalsiyum girişi, intraselüler 1, 4, 5 trifosfat artışı veya ryanodine duyarlı reseptörler aracılığı ile olabilir (140).

Hücre içi kalsiyum azaltılma yolu ise siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ın sarkoplazmik membrana bağımlı kalsiyum pompalarını aktive etmesi ile mümkün olur. Bu sayede düz kas hücresinde relaksasyon gerçekleşir (141). NO ise, cGMP üreten guanilat siklazın (GS) ana aktivatörüdür.

Düz kas hücresi içindeki kalsiyum aktivitesi düz kas kasılmasının temel mekanizmasını oluşturmasına rağmen, sitozol içi kalsiyum aktivitesi değişmeksizin vasküler tonusu regüle eden başka mekanizmalar da vardır. Bunlar genellikle protein fosforilasyon/defosforilasyonu yoluyla gerçekleşirler. Bu kaskad miyozinin serine 19 dışında

başka bir pozisyonda fosforilasyonu, protein kinaz C (PKC) ile aktin düzenleyici proteiner olan caldesmon veya calponinin fosforilasyonu, miyozin hafif zincir kinazın fosforilasyonu nedeniyle deaktivasyonu gibi mekanizmaları içerir (142).

Serebral dolaşımda özellikle stimülatör veya inhibitör G proteinlerine bağlı reseptörleri aktive ederek vasküler düz kas hücresinin tonusunu reseptör bağımlı mekanizmalarla etkileyebilen birçok agonist tanımlanmıştır. Aynı madde, etkilediği reseptörlere göre stimülatör veya inhibitör G proteinlerini kullanarak birbirine zıt etkiler ortaya çıkarabilir. Örneğin A_2 reseptörlerinin uyarımı ile stimülatör G proteinlerinin aktivasyonu relaksasyon oluştururken, A_1 reseptörlerinin uyarımı inhibitör G proteinleri üzerinden vazokonstriksiyonla sonuçlanır (143).

Endotelial hücreler hem endotelial kaynaklı relaksasyon faktörlerini (EDRF) ve hem de endotelial kaynaklı konstriktör faktörlerini (EDCF) salgırlar (144).

EDRF grubunda birkaç madde olmasına rağmen bunların en önemlileri NO veya bununla ilişkili maddeler, başta prostosiklin olmak üzere bazı prostoglandinler, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF)'dür. İntraselüler kalsiyum artışı NO sentaz ve siklooksijenaz enzimlerini aktive eder (147,148,149,150). Sonrasında NO düz kas hücresine geçerek GS'ı aktive eder. Artan cGMP sayesinde sitozolik kalsiyum sarkoplasmik retikuluma alınır. NO yapımı hücre içi kalsiyum düzeyi 200 nmol/L gibi bir değere ulaşana kadar uyarılırken, daha yüksek değerler prostaglandin kökenli maddelerin üretimini tetikler (150). Prostaglandin kökenli EDRF'ler düz kas hücresinin potasyum kanallarını veya adenilat siklaz enzimini aktive ederler (151). Henüz kesin olarak tanımlanamamakla birlikte EDHF'ün sitokrom P450 kaskadından kaynaklandığı ve düz kas hücresini hiperpolarize ederek hücre dışına kalsiyum atılımını sağladığı düşünülür (152). Prostosiklin ise potasyum kanallarını aktive ederek ve MLCK'ı inaktive ederek damar düz kasında relaksasyon sağlar (151, 153).

EDCF'lerin en iyi bilinenleri endotelin (ET), anjiotensin II ve tromboksanlardır. Endotelin, trombin ve anjiotensin stimülasyonu ile endotel hücresinde üretilen bir peptiddir. Endotelin düz kas hücresi ve ekstraselüler alanda da üretilebilir (154). Endotelin, hem endotel hem de düz kas hücresi üzerindeki ET_A ve ET_B reseptörleriyle etki gösterir.

Düz kas hücresi endotelin reseptörlerinin uyarımı, fosfolipaz C ve protein kinaz C aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum miktarını artırır ve vazokonstriksiyona neden olur. Birkaç tane endotelin ve endotelin reseptörü tanımlanmıştır (155,156). ET-1 ve ET-2'nin her ikisi de ET_A ve ET_B reseptörlerine bağlanabilse de ET-3 sadece ET_B reseptörüne bağlanabilir.

Subaraknoid kanama sonrası vazospazm gelişiminde bu anlatılan mekanizmaların pekçoğu damar düz kasında kontraksiyona yol açarak etkili olmaktadır. Oksihemoglobinin tetiklediği uzamış düz kas kasılması, vazospazm gelişiminde önemli rol oynar (157). Oksihemoglobin vasküler düz kas hücresi üzerine direkt veya arter duvarından lokal vazoaaktif maddelerin salınımı, serbest radikallerin ve lipid peroksidlerin üretimini sağlayarak indirekt olarak etki edebilir (158). In vitro çalışmalar hemoglobinin ürettiği oksijen radikallerinin endotel ve düz kas hücrelerine zarar verdiğini ortaya koymuştur. Oksijen radikalleri endotelial geçirgenliği artırarak (159), hücre içi kalsiyum ve 1,4,5 trifosfat miktarını yükselterek (161) ve hücre depolarizasyonunu sağlayarak (160) etki gösterirler. Ayrıca serbest radikaller kalsiyum ve/veya kalmodulin bağımlı mekanizma ile bir vazokonstriktör olan prostaglandin E₂ ve bir vazodilatatör olan prostoglandin I₂ arasındaki dengeyi prostaglandin E₂ lehine değiştirirler (162).

Yapılan deneysel SAK modellerinde baziler arterde endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu gösterilmiştir (163,164). Endotelial patolojik sürece en fazla yol açan kan komponenti daha önce belirtildiği gibi oksihemoglobindir (165). Bunun nedeni oksihemoglobinin ortamdaki nitrik oksidi (NO) düşürmesi, böylece guanilat siklazı (GC) inaktive etmesi veya oksijen radikal üretimini artırmasıdır. Hemoglobinin NO'ü bağlaması sonucunda, azalmış GC 43 aktivitesi vazokonstriksiyonla sonuçlanır (166). Hino ve arkadaşları maymunlarda SAK sonrası GC ve nöronal nitrik oksid sentaz miktarı değişmeksizin, endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS)'da %56 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir (167).

Vermeulen (168) 1996'da SAK sonrası insan BOS'nda ET içeriğinin arttığını, aynı sene Hino ve arkadaşları (169) SAK sonrası maymun serebral arterlerinde ET reseptörlerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda tavşan ve ratlarda ET reseptör blokajının vazospazmı yavaşlattığı gösterilmiştir (170,171). SAK sonrası azalmış endotelial NO ve artmış ET etkisi vazospazm gelişiminde etkili olabilir (172). Yi-

ne, SAK sonrası ortaya çıkan hipoksi gibi faktörler başka bir şekilde EDCF ve EDRF'lerin normal fizyolojik dengesini değiştirerek indirekt olarak prostosiklin üretimini azaltıp tromboksan sentez aktivasyonuna neden olarak ve NO temizleyen oksijen radikallerinin üretimini sağlayarak (173) vazospazm gelişimine katkıda bulunur.

3. İnflamatuvar yanıt: SAK sonrası görülen vazospazm patogenezindeki son teori patolojinin hem nörojenik ve hem de klasik inflamatuvar yanıt neticesinde meydana geldiğidir (174).

Yapılan çalışmalarda, subaraknoid kanama sonrası BOS'da substance P ve kalsitonin gen ile ilişkili peptit konsantrasyonlarında artış gösterilmiştir (175). Nörojenik inflamatuvar yanıtın sorumlu bu maddeler histamin, bradikinin, 5- hidroksitriptamin ve ET-1 ile beraber kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak etkilerini gösterirler.

SAK sonrası ekstremitelerde oluşan kan bir takım mekanizmalarla klasik inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olur. (174)

Bu mekanizmalar:

- Eritrositlerin lizisi sonucu hemoglobinin ortaya çıkması
- Lipooksijenaz, siklooksijenaz, NO sentaz enzim aktivitelerinde artış
- ET-1'in etkileri
- Komplement ve trombinin protrombotik ve proinflamatuvar etkileri
- Trombositlerin aktivasyonu ve trombosit kökenli growth faktör üretimi
- Perivasküler ve intramural makrofaj ve granülositlerin adhezyon

molekülleriyle etkileşimleri

- Proinflamatuvar sitokinlerin etkileri gibi basamakları içerir.

4. Endokrin yanıt: SAK sonrası sempatik sistem ve HPA aksı aktive olur. HPA aksı aktivasyonuna bağlı olarak serum ACTH ve kortizol düzeyleri artar. Aktive olan diğer bir sistem olan sempatik sistemin devreye girmesi ile kan adrenalalin, noradrenalalin, metoksitiramin ve idrar vanilmandelik asit türevlerinde artış gözlenmektedir (9).

5. Arter duvarındaki yapısal değişiklikler: Günümüzde arter duvarındaki değişikliklerin olayın nedeninden çok sonucu olduğu düşünülmektedir. Arteriyel hi-

perplazi, trombosit agregasyonu ve ödem sonucu gelişen yapısal değişiklikler serebrovasküler rezistansı arttırarak serebral kan akımını azaltırlar. Findlay ve arkadaşları (176) 1989 yılında maymunlarda deneysel SAK modelinde arter duvar değişikliklerini çalışmışlardır. Elektron mikroskopu ile yapılan bu çalışmada orta serebral arter morfolojisini incelemişler, lümen çapındaki azalma ve duvar kalınlığındaki artışı göstermişlerdir. Yapılan çalışmalar, arteriyal daralmanın ve arter duvarındaki kalınlaşmanın SAK sonrası birkaç haftada geliştiğini ve basit bir vazokonstriksiyondan farklı olarak tunica media-daki kontraksiyon dışında endotel ve vasküler düz kas hücrelerindeki dejeneratif değişikliklerin de tabloya eşlik ettiğini göstermektedir.

Vazospazm patogeneğinde sözü edilen kan komponentleri:

- Oksihemoglobin
- Demir
- Norepinefrin
- Prostaglandinler örnek: Tromboksan-A2
- Serbest radikaller

2.2.6.Vazospazm Tedavisi

3-H Tedavisi: Hipervolemi, hemodilüsyon ve hipertansiyonun vazospazma bağlı gelişen nörolojik defisitleri düzelttiği ilk olarak Kosnik ve Hunt (177) tarafından 1976 yılında bildirilmiştir. Günümüzde de birçok merkezde anevrizmanın erken cerrahi veya endovasküler tedavisi sonrasında bu tedavi uygulanmaktadır. Bu tedavide amaç intravasküler volüm, kardiyak atım ve sistemik kan basıncında yükselme sağlayarak serebral perfüzyon basıncını arttırmaktadır. İskemik alanlarda normalde var olan otoregülasyon mekanizmasının kaybolduğu ve serebral kan akımının pasif olarak sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenir hale geldiği düşünülmektedir. Vasküler volüm artışı ve hemodilüsyon serebral mikrosirkülasyonda düzelmeye yol açar ancak bu tedavi postoperatif dönem için güvenli bir şekilde uygulanabilir. Preoperatif dönemde anevrizma rüptürü riski taşır. Pratik uygulamada hematokrit %30 (+-3) düzeyinde düşürülür. Santral venöz basınç 5-8 cmH₂O düzeyinde tutulur. Pulmoner kapiller vedge basınç 15-18 mmHg'ya düzeltilir. Sistolik arteriyel kan basıncı kliplenmemiş anevrizma olgularında 130-150 mmhg, anevrizması kliplenmiş olgularda 150-170 mmHg düzeyinde tutulur. Kan basıncını tedavi öncesinin 20-40 mmHg üzerindeki değere çekecek inotropik ilaç-

lar kullanılır. Kan basıncını düşürmek için seçici B blokerler (Esmolol), nikardipin gibi ajanlar kullanılır (178). Bu tedavi en az 48-72 saat süreyle uygulanır. Nörolojik bulgulardaki değişiklikler transkraniyal doppler sonografisi sonuçlarına göre takip edilir. Vazospazm gelişmesini engellemek ve serebral vazospazmın olumsuz etkilerini azaltmak için her yönü ile yeterli ilaç yoktur. Bugün için klinik uygulamada kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Nimodipin ve nikardipin bu alanda kullanılan iki ilaçtır. Ancak bu ilaçların serebral iskemiyi önlediği, klinik yararlılığı konusu tartışmalıdır (179). Kalsiyum kanal blokerleri belki vazospazmı engelleyemezler ama hücre membran stabilizasyonu sağlayarak kalsiyum dengesizliğinden doğan hücre zedelenmesini minimize indirgeyerek iskemik defisit gelişim insidansını azaltırlar (180). Leptomeningeal damarlarda dilatasyona yol açarlarken, iskemik sahalara olan kollateral dolaşımı etkinleştirirler. Bunların dışında ayrıca sitoprotektif etkileride söz konusudur (182). Nimodipin için önerilen uygulama SAK sonrası ilk 96 saat içinde başlanılmak koşulu ile ilk 7 gün intravenöz ve sonraki 15 gün oral olmak üzere 22 günlük tedavidir (6x30 mg/gün). Nikardipin için ise önerilen 14 günlük intravenöz uygulamadır.

Diğer tedavi seçeneklerini maddeler halinde sıralayacak olursak;

- Sempatektomi
- Adenil siklaz stimülatörleri
- cAMP
- Guanil siklaz inhibitörleri
- Direk düz kas gevşeticileri
- Dopamin Beta hidroksilaz inhibitörleri
- Kalsiyum antagonistleri
- Anjiyografik intra arteriyel papaverin uygulaması
- Adenil siklaz stimülatörleri ile fosfodiesteraz inhibitörlerinin birlikte

kullanılması

Denenen bunca tedaviye rağmen vazospazm insidansı ve ciddiyetini azaltmada önemli bir yöntem bulunamamıştır. Vazospazmı önlemek için en doğru yol subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesidir. Bu nedenle anevrizmanın erken klenmesi ve subaraknoid mesafenin yıkanması, ameliyattan sonra lomber ponksiyon ile

subaraknoid mesafenin mümkün olduğu kadar temizlenmesi en emin yoldur. Ancak özellikle durumu kritik olan hastalarda ve operasyon yerine uzak bölgedeki pıhtıların temizlenmesi oldukça zordur. Üstelik perforan damarlar zedelenecek iskemiye yol açabilir.

Subaraknoid kanamalı hastalarda tıbbi ve cerrahi tedavi iç içe girmiş gibidir. Günümüzde cerrahi mortalite %5'e kadar inmiştir (182). Bu nedenle klinik durumu uygun olan cerrahi girişim için uygun zaman seçilen anevrizmalı hastalarda cerrahi tedavi hastalığın giderilmesi için tek seçenektir. Ancak cerrahi girişime kadar geçecek sürede kafa içi basıncını düşürmek, yeni kanamayı önlemek, vazospazmın etkilerini azaltmak için şu özel durumlarda tıbbi tedavi önem kazanmaktadır.

- Anevrizma lokalizasyonunun cerrahi olarak ulaşılabilir olmaması
- Hangisinin kanadığı belirlenemeyen multipl anevrizma olguları
- Hipertansiyon, kardiyopati gibi önemli sistemik sorunların varlığı
- Cerrahi tedavinin hasta veya yakınlarınca kabul edilmemesi
- Anjiyografide anevrizma veya başka cerrahi bir patolojinin saptanmaması

Tıbbi Tedavi:

Subaraknoid kanamada mutlak yatak istirahati ve vital bulguların takibi önemlidir. Subaraknoid kanamalı olgular bu hastalık grubunun tanı ve tedavisinin yapıldığı merkezlere bir an önce başvurmalıdır. Olgular yoğun bakım ünitelerinde yada çevreden izole edilmiş odalara yatırılırlar. Yatağın baş ucu 30° yukarda olup olgunun gereksinimlerini yatağında görmesi istenir. Ortam sessiz ve loş olmalıdır. Ziyaretçi sayısı sınırlı tutulmalıdır. Yatak yaraları atelektazi ve pnömoni, venöz trombozis olasılıklarına karşı önlemler alınmalıdır. Lifli ve yumuşak sulu gıdalardan oluşturulmuş diyet uygulanmalı, konstipasyona karşı laksatif ilaçlar verilmelidir. Bilinç düzeyi kötü olgulara erkeklerde kondom, kadınlarda foley kateter uygulanmalı, beslenmeleri intravenöz yolla ve ve/veya nazogastrik sonda ile sağlanmalıdır. Nazogastrik yol ile beslenme SAK'dan 7-10 gün sonra olgunun stabil olmasını takiben başlanır. Olgularda dolaşım solunum gibi yaşam işlevleri yakından takip edilmelidir. İlk iki gün her saat başı subaraknoid kanamaya sıklıkla eşlik eden aşırı sempatik boşalım nedeniyle yaşamı tehdit eden aritmi, EKG bozuklukları ile sık karşılaşılır. Bu değişiklikler bir beta reseptör blokörü olan propano-

lolün antiartimik etkisi ile engellenebilir (183). Olgularda bilinç kapalı ise hava yolunun açık tutacak önlemler alınmalı gerekirse oksijen verilmeli, ventilatör yardımı ile asiste solunum uygulanmalıdır. Bulantı, kusma ve ağrıya karşı ilaçlar verilmelidir (Asetilsalisilik asit verilmemelidir). Huzursuz ve ajite olgulara diazepam, fenobarbital uygulanabilir. Başlangıçta 6 saatte bir 5 mg diazepam veya 6 saatte bir 30-60 mg phenobarbital verilir. Gastrointestinal kanama riskine karşı histamin, H2 bloke ediciler (Ranitidin) verilir. Antikonvülzan kullanımı tartışmalıdır. Olgularda fenitoin yeğlenmektedir (5 mg/kg). Yükselmiş kafa içi basınç hiperozmik diüretik tedavi ile kontrol edilir. (Mannitol %20 0.5-2 mg/kg/gün'e bölünerek 6 saatte bir IV furosemid 40-100 mg/gün/3-4'e bölünerek IM). Santral venöz kateter monitorizasyonu ile sıvı dengesi, elektrolit ve osmolarite takibi yapılır.

Cerrahi Tedavi:

Anevrizma kanamasına bağlı SAK'da cerrahi girişim kanayan anevrizmaya yöneliktir. Böylelikle ikinci bir kanama olasılığı önlenmiş olur. Anevrizmanın dolanım dışı bırakılması için anevrizma boynunun klipe kapatılması amaca yönelik yöntemdir. Grade'i iyi olan hastalarda erken (1-3gün) kliplleme en iyi zamanlama olarak değerlendirilebilir.

Endovasküler koil ile embolizasyon son on yıl içinde intrakranial anevrizmaların tedavisinde, SAK grade'i yüksek olgularda, özellikle yaşlı, yüksek tıbbi riskli ve anatomik olarak zorluk arzeden anevrizmalarda (arka dolaşım ve paraklinoid bölge) cerrahi klipllemeye alternatif olarak gelişmiştir. İlk kez 1991 yılında Guglielmi tarafından platin koillerin anevrizma içine elektrolitik olarak yerleştirilmesiyle başlayan bu teknikte, özellikle fundus/boyun oranı >2 olan anevrizmalar koillerle doldurulmakta, tromboz ve enflamasyon etkisiyle oklüzyon sağlanmaktadır (184). Cerrahi mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör hastanın ameliyata alındığı sıradaki klinik durumdur.

2.3.SEREBRAL KAN AKIMI

Genellikle serebrumun ön, yan ve orta kısımları internal karotid arterden, temporal lop arkası, kaidesi, oksipital lob ve posterior fossadaki oluşumlar vertebral arterden

beslenir. Karotid arter ağacı sağda innominat arter, solda arkus aortadan arteria karotis kommunis olarak çıkar. Boyunda vena jugularis ve nervus vagusla birlikte damar sinir paketi içinde seyreder. Angulus mandibularisin iki santimetre altında internal ve eksternal dala ayrılır. Karotis interna, kanalis karotikusta seyreder ve foramen laserum altından kafa içine girer. Karotid kanal boyunca iki adet 90° lik açı yapar, daha sonra sinus kavernoza içinde ilerler sfenoid kemik üzerinde karotid sulkusta seyreder anterior klinoid seviyesinde durayı deler, posterior, lateral, superiora doğru uzanarak beş ana dala ayrılır.

1- Oftalmik arter

2- Posterior komminikan arter

3- Anterior koroidal arter

4- Anterior serebral arter: Bu anterior komminikan arterle karşı taraftaki eşi ile birleşir. Orbital, frontopolar, kallozo marginal, parikalozal adında kortikal, rekürens arter adı altında perforan dalı vardır.

5- Middle cerebral arter: Yana yukarı seyreder silvian fissur içine girer ve dallara ayrılır. Orbito frontal, rolandik, prerolandik, anterior paryatal, posterior paryatal, angüler, posterior temporal kortikal, ayrıca lentikulo optik ,lentikülostriat isimli perforan dallar vardır.

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

Beyin arterlerinin diğer arterlerden farkı:

- Kuvvetli internal elastik tabakaları yok
- External elastik tabakaları mevcut değil
- Elastik lifleri olmayan zayıf bir adventisya tabakaları var
- Media tabakaları incedir.

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

Vasküler direnci etkileyen faktörler; damarların fonksiyonel tonusları, duvarlarının yapısı, çapı, ve kan viskozitesidir. Serebral kan akımı kan basıncının serebrovasküler dirence bölümüne eşittir. Serebral dolaşım hakkındaki bilgilerimizin çoğunu Kety ve Somidt'in nitrozdioksit metodunu buluşlarıyla öğrendik. Erişkinde ortalama beyin kan akımı 54 cc/100 gm/dak'dır. Kan akımı karotid sistemde vertebral sistemden hızlıdır. Karotid arterden jugular vene kadar dolaşım zamanı 7 saniyedir. İki sistemde de kapiller yatakta kalış süreleri iki saniyedir bu sürede metabolik alışverişler olur. Serebral otonöregülasyon serebiyle arter basıncının normalden yüksek olması haliyle perfüzyon basıncı ve debi artmaz. Arter kan basıncının düşmesi serebral kan damarlarında direncin düşmesine sebep olur ve debi kritik seviyenin üstünde tutulur. Kan basıncının 60 mmHg'nin altına düşmesiyle ileri derecede serebral vazodilatasyon olur. Tansiyonun 180 mmHg'nin üstüne çıkması halinde de otonöregülasyon bozulmaya başlar, spazmla direnç artırılarak kan akımı ayarlanır. Arterioller, basınç değişikliklerinde refleks olarak daralıp genişlerler. Arter kanında pCO_2 'in azalması debiyi azaltır, yükselmesi artırır, son zamanlarda extrasellüler sıvı pH'sının sirkülasyonu düzelttiği saptanmıştır. Metabolizma aynı kalmak şartıyla herhangi nedenle kan basıncı düşerse kapiller pCO_2 artar, pO_2 düşer bunun sonucu periferik vasküler dirençten sorumlu olan arteriol genişler. Neticede kapillerlere iletilen basınç artacaktır. Hayvan ve insanlarda serebral arterlerin sempatik liflerden zengin oluşu otonöregülasyonun bu sistem aracılığıyla yapıldığı fikrini doğruladı. Adrenerjik lifler pia ve 0.1 mm çaplı serebral arteriollere kadar innervasyon yapar, bu lifler kısmen de superior servikal gangliondan gelir. Baboon, sempatik sistemin kesilmesinde CO_2 cevabının arttığını parasempatik sistemin kesilme-

sinde ise O_2 ye daha duyarlı hale gelen serebral damarları deneysel olarak gösterdi. Ganglion stellare blokajında serebral debi ve otheregölasyonda bozukluk olmamıştır. Serebral metabolizmanın ileri derecede arttığı hallerde, hidrojen iyonu konsantrasyonu yükselmesinde, hipoglisemide, hipotansiyonda, ağır pCO_2 yükselmesinde ve epilepside ileri derecede vasodilatasyondan dolayı otheregölasyon ortadan kalkar. Serebral debinin artmasında kemik kanallar ve foramenler venöz boşalmaya karşı koyacaklarından venöz basınç yükselerek diffüzyon basıncı normal kalır. ICP 450 mm/H₂O ya ulaşırsa debi bozular. Otheregölasyonun ortadan kalktığı sahalarda asidoz ve vasodilatasyon nedeniyle kanlanma fazladır. PCO_2 'ya cevap vermezler, vasodilatasyon paralizisi gelişir bu vakalara vasokonstriktör verilmesinde kollateral basıncın artması sebebiyle kan vasomotor paralizisi olan bölgeye akacaktır, buna Robin Hood tesiri denir. PCO_2 'nin 1 mmHg'lik değişimi kan akımını % 5 artırır. PCO_2 45 mmHg iken hemisfer kan akımı 50.4 ml/100 gr/dak. 55 mmHg'ye çıkarsa 75 ml/100 gm/dak. olur. Bu değişiklik üç dört dakikada gerçekleşir. O_2 'nin serebral kan akımını etkilemesi için pO_2 'in %12'nin altına düşmesi gerekir, % 100 O_2 verilmesinde serebral kan akımı % 15 azalır. Aynı zamanda da serebral kan akımı atmosfer basıncı 1 iken % 12, 2 iken % 20 azalır. Vasospasm neticesi iskemiye uğrayan beyin hücrelerinden intrasellüler maddeler dışarı sızar. Bu arada norepinefrin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitterler açığa çıkarak iskemiye arttırır. Bu maddeler spazmlarda açığa çıkarsa post sinaptik nöronları etkileyerek uzun süreli hiperpolarizasyon veya depolarizasyon yapıp inhibitör veya eksitatör etki ile beyin fonksiyonlarını değiştirir, durum dahada kötüleşir (185).

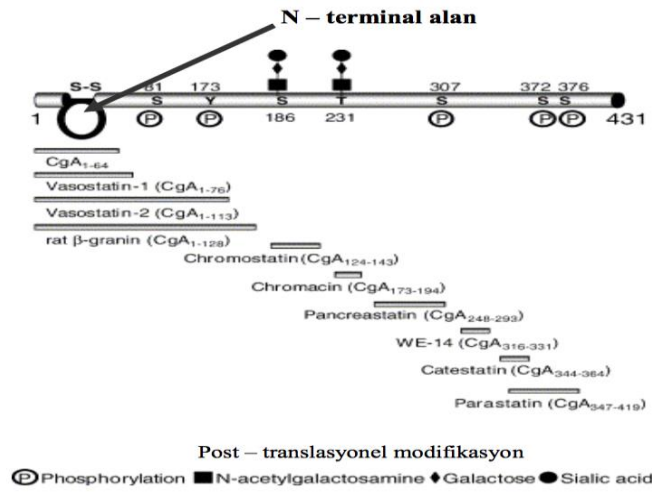
2.4 Kromogranin A (CgA)

439 aminoasitden (a.a) oluşan Cg A, 49 kDa ağırlığındadır. Hidrofilik ve asidik özelliği yanında sıcakta stabil olması en önemli özelliğidir. Cg A'nın yapısı incelendiğinde (Şekil 1) iki alandan oluşan bir moleküldür.

C – terminal alan dimer-tetramer dengenin sağlanmasında önemli olup, mikromolar konsantrasyonda olan N – terminal alan ise, dimer formundadır ve hızlı ayrılmadan sorumludur. Pro-peptid olarak sentezlenen CgA depolandığı granüllerde, çeşitli proteazlar tarafından N-terminalinde lokalize olan peptidden başlayan bir sinyal ile spesifik ayrılmaya uğrar. Molekül yapısında bulunan çift bazık a.a alanları (özellikle C terminal alanında yaygın) spesifik proteazların potansiyel proteolitik alanlarını oluşturur.

N- terminalinde bulunan 17 ve 38. pozisyonundaki iki sistein a.a rezidüsü arasındaki disülfid köprüsü CgA ile ilişkili çeşitli biyolojik aktivitelerde yol göstericidir. CgA'nın posttranslasyonel modifikasyonunda; O – glikolizasyon, fosforilasyon ve sulfasyon önemli biyolojik olaylardır (187).

Şekil-1 CgA bağlı peptidlerin şematik görüntüsü



CgA ve onun türevlerinin bir çok hemostatik yolda önemli fizyolojik görevleri vardır. Çeşitli hormonların yanısıra birlikte salgılandığı bir çok nörotransmitterin sekrestasyonunda ve sekresyonunun düzenlenmesinde de rol oynamaktadır. CgA'nın dokuya spesifik proteazlar tarafından ayrılması ile oluşan biyolojik aktif peptidler, tekrar otokrin, parakrin ve endokrin etkiler göstermektedir. Katekolaminerjik hücrelerde oluşan catestatin, katekolamin sekresyonunu inhibe eder ve vazodilatasyon aktivitesi

vardır. Pankreatik peptid olan pankreastatin glukoz ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev almaktadır. 1-76. a.a rezidüsünden oluşan vasostatin-1 damar duvarında vazokonstruksiyonun inhibisyonu, paratroid hormon sekresyonunun inhibisyonu, nöronal/mikroglial hücre kültürlerinde nörotoksik, antibakteriyel ve antifungal etkileri bulunurken, 1-113. a.a rezidülerinden oluşan vasostatin-2 kan damarındaki vazokonstruksiyonu baskılamaktadır.

Vasostatin-1 ile ilgili yapılan in vitro çalışmalar da gösterilmiştir ki, fibroblast ve düz kas hücre adhezyonu üzerinde indirekt etkileri ile birlikte; bazal membran komponentlerinde (kollajen tip IV, laminin) ve ductal morfogenezde rol olan CgA rezidülerinin remodelingde (yeniden yapılanmada) görev almaktadır. İn vitro çalışmalar ayrıca Vasostatin-2 aşırı ekspresyonunun vasküler düz kas hücrelerinde inflamatuvar sitokin salınımını önemli ölçüde inhibe ettiğini göstermektedir. Buna ek olarak vasküler düz kas hücrelerindeki Vasostatin-2 aşırı ekspresyonunun çözünebilir adezyon moleküllerinin (sICAM-1, sVCAM-1) ekspresyonunu azalttığını göstermektedir (186).

CgA- bağlı peptidlerin görevleri şunlardır (187);

- inflamasyonda bakterisidal ve antifungal aktivite,
- kardiyovasküler reaksiyonlarda inhibitör düzenleyici etki (vazodilatasyon, negatif inotropik etki),
- immunitenin başlangıcında ve enerji metabolizmasında görevli,
- kalsiyum dengelenmesi,
- hücre adezyonu ve yayılması,
- apoptozisin indüklenmesi,

Post – translasyonel modifikasyonun düzeyi ve proteolitik yollar, dokudan dokuya farklılık gösterir. Bu farklılığı analitik açıdan değerlendirdiğimizde, CgA'nın yüksek antijenik heterojeniteye sahip olduğu görülmektedir (188). CgA biyolojik sıvılarda ve dokularda RIA, ELISA, western blott, immunfloresans mikroskopi ve immunohistokimyasal olarak tespit edilebilmektedir.

İmmunassay metodu kullanılarak tespit edilen dolaşımdaki CgA düzeyleri, normal olgularda 0,5 - 2 nM arasındadır. Cg A'nın serum düzeyleri nöroendokrin tümör ve

kronik kalp yetmezliği gibi çeşitli hastalıklarda katlanarak bir artış göstermektedir (189).

CgA'nın Vasküler Sistem Üzerine Etkileri;

CgA'nın vasküler sistemin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Buradaki etkilerini çeşitli yollar üzerinden göstermektedir (190):

- Catestatin tarafından katekolaminerjik hücrelerden katekolamin sekresyonunun inhibisyonu,
- Vasostatinler tarafından damar duvarı üzerinde vazoinhibitör aktivite ve kalp kası üzerinde negatif inotropik etki,
- CgA'nın endotelial hücrelerin bariyer fonksiyonunda görev alması (kalp yetmezliği

ve nöroendokrin tümörler gibi dolaşımda artmış CgA'nın olduğu durumlarda tümör nekrozis faktörün (TNF) indüklediği vasküler sızmayı i inhibe etmektedir).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Yerel Etik Kurulu'ndan 245/2015 protokol numaralı etik kurul onayı alındıktan sonra Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

3.1. Denekler

Çalışmamızda ortalama 150 gram ağırlığında, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı, erişkin ve erkek Wistar Albino cinsi sıçanlar kullanıldı.

Sıçanlar 8'li iki grup halinde tabanında 3-6 cm kalınlığında talaş bulunan sert zemine sahip şeffaf kafeslerde tutuldular.

Deney düzeninde herhangi bir işlemin yapılmadığı kontrol grubu ve sadece SAK oluşturulan deney grubu olmak üzere iki grup oluşturuldu. Deney grubunda SAK oluşturulmadan 10 dakika önce deney ve kontrol grubundan 0,2 cc periferik venöz kan alındı. SAK oluşturulan denekler sisterna magna ponksiyonu ile 0,2 cc BOS alındıktan sonra aynı miktardaki venöz kan enjekte edildi. Deney grubundan SAK sonrası 15 ve 75. dakikalarda ve vazospazmın en şiddetli olduğu 48. saatte 0,2 'şer cc venöz kan kontrol grubundaki deneklerden de eş zamanlı olmak kaydı ile alındı (191). Deneysel SAK oluşturulmayan kontrol grubundan da deney grubu ile eş zamanlı venöz kan örnekleri alındı. 48. Saatte tüm denekler sakrifiye edilerek dekapitasyon işlemi yapıldı. Deney süresince denekler standart hayvan yemi ile beslenip yeterince su verildi. Tüm deneysel protokoller Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

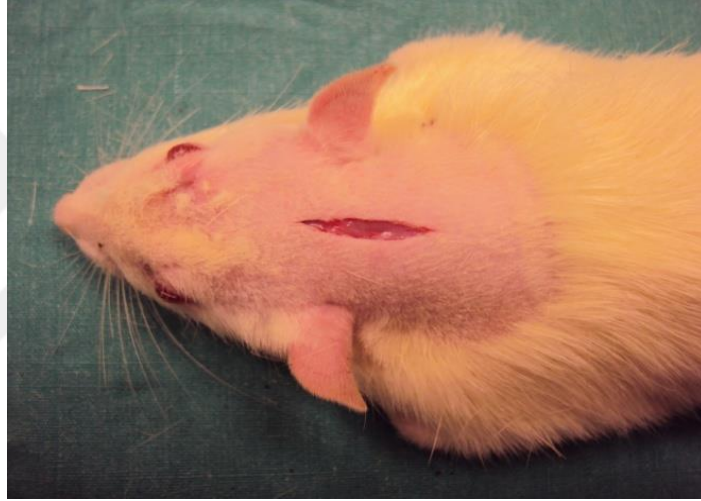
Tablo 4 : Deney Grupları

Grup 1: SAK oluşturulmayan, kontrol grubu
Grup 2: SAK oluşturulan, deney grubu

3.1.1 Deneysel Subaraknoid Kanama Oluşturulması

Bir gece öncesinden aç bırakılan sıçanlara 50 mg/ kg intramusküler ketamin %10 (Ketalar)-ksilazin %2 (Rompun) karışımının enjeksiyonu ile anestezi verildi.

Genel anestezi altında oksiput ve C1'i palpe edildikten sonra bölgeye saha temizliği yapıldı ve 2 cm'lik insizyonla cilt geçilerek, adale diseksiyonu yapıldı ve krani-vertebral bileşke ortaya konuldu. Enjektör ile sisterna magna ponksiyonu yapıldı. 0.1 cc BOS başlatıldıktan sonra kuyruk veninden alınan 0.2cc kan sisterna magna enjekte edilerek deneysel SAK oluşturuldu. Enjeksiyonu takiben denekler 45 derecelik Trendelenburg pozisyonunda 15 dakika bekletildi.



Resim-1 Sisterna Magna Ponksiyonu İçin Yapılan İnsizyon



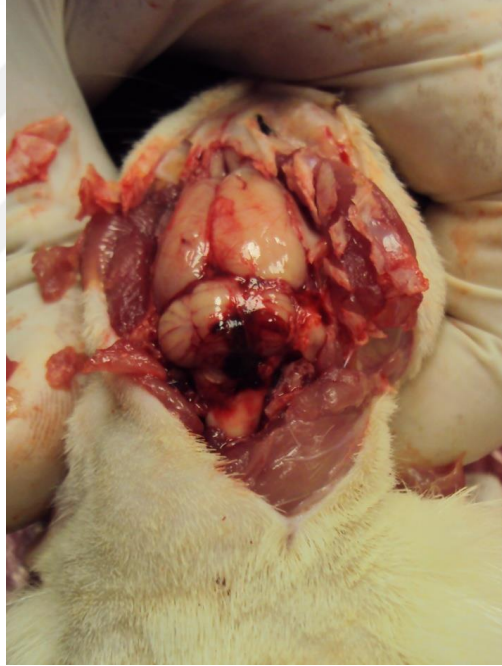
Resim-2 Sisterna Magna Ponksiyonu İle SAK Oluşturulması

3.1.2 Biyokimyasal Değerlendirme

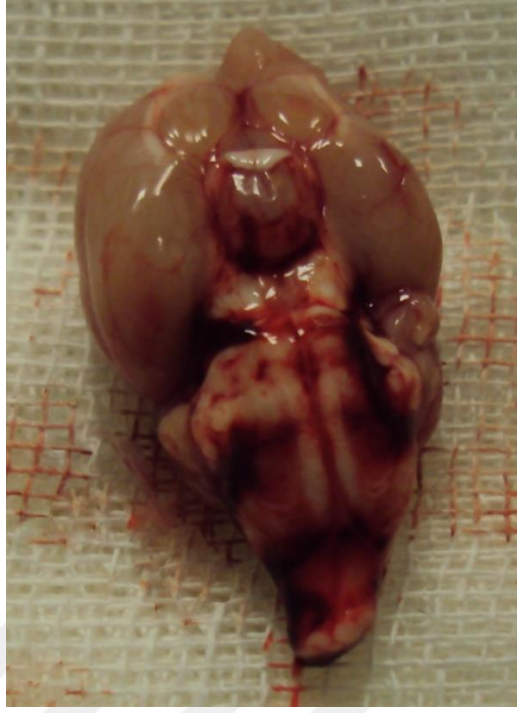
Deneklerden alınan kan örnekleri +4 C' de 5000 rpm de santrifuj edilerek muhafaza edildi. Alınan örneklerdeki Chromogranin A seviyeleri Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda HANGZHOU EASTBIOPHARM elisa kitleri ile KHB ST-360 Elisa Reader kullanılarak ölçüldü.

3.1.3 Dekapitasyon-doku örneklerinin alınması

Anestezi verilen denekler 48. saatten sonra sakrifiye edilip dekapitasyon yapıldı. Skalp acılarak kalvaryum ortaya konuldu. Beyin ve beyin sapı bir bütün olarak zedelenmeden çıkartıldı.



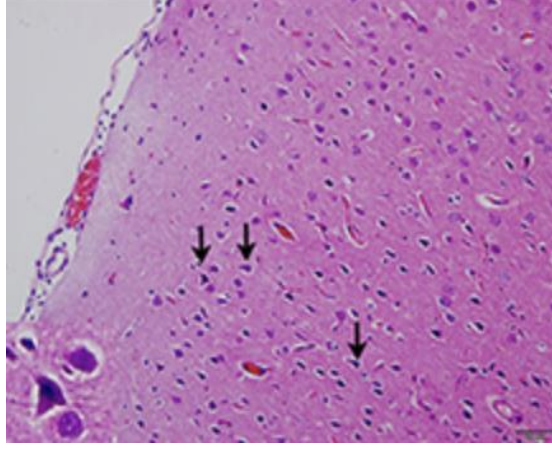
Resim-3 Dekapitasyon, SAK Yapılmış Bir Denek



Resim-4 SAK Yapılmış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı Yapıları, Anteriordan Görünüm



Resim-5 SAK Yapılmamış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı, Anteriordan Görünüm



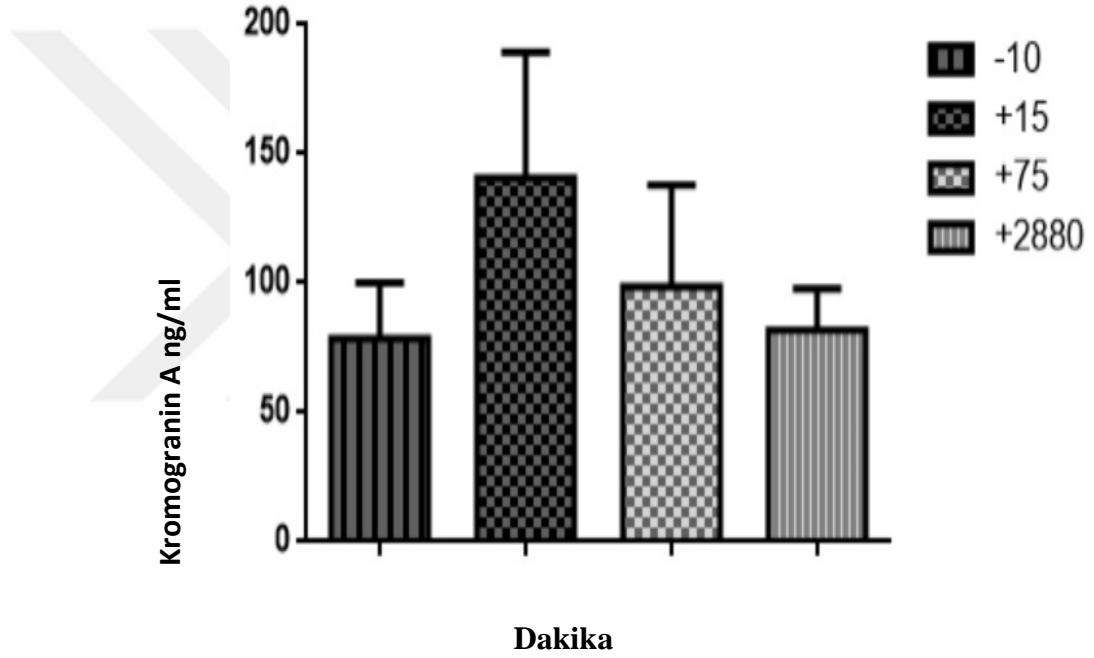
Resim-6 SAK yapılmış bir deneğin frontal korteksinden alınıp Hematoksilen Eozin ile boyanarak elde edilen preparatta fokal ödem ve nöroliz alanları

3.2 İstatistiksel Analiz

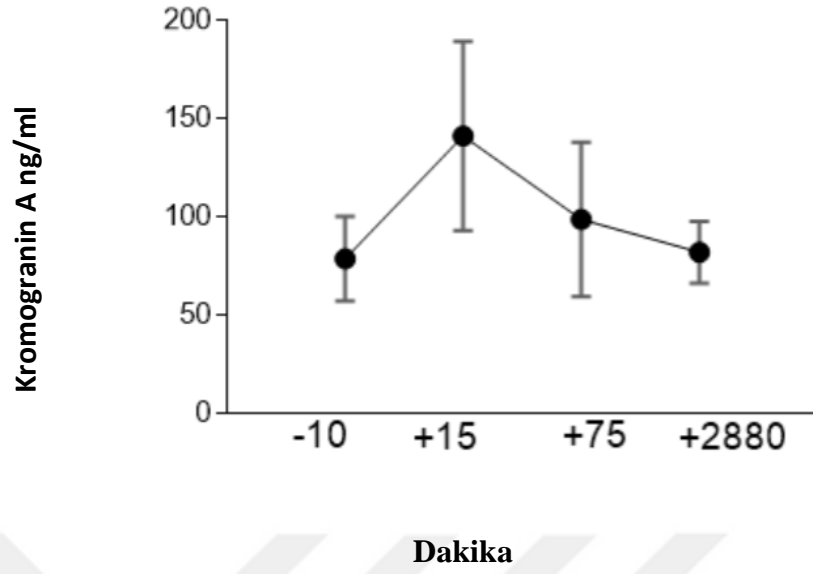
Çalışmanın istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics 23.0 kullanılarak yapıldı. Grupların SAK öncesi ve sonrası değerleri arasındaki fark Friedman ve Wilcoxon testleri ile karşılaştırıldı. Yapılan çalışmada 0.005' ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

DeneySEL SAK oluşturulan deney grubu ve herhangi bir işlem yapılmayan kontrol grubu deneklerinden alınan eş zamanlı serum CgA düzeylerinin karşılaştırmalı istatistiksel analizi neticesinde deneklerde oluşturulan SAK sonrası +15. dakikada elde edilen serum örneklerinde ölçülen CgA düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak artış gösterdiği sonucu elde edildi. SAK öncesi -10. dakikada , SAK sonrası +75. dakika ve +48. saatlerde her iki gruptan alınan eş zamanlı alınan örneklerde serum CgA seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı.



Şekil 2: Zaman-Kromogranin A düzeyleri ilişkisi



Şekil 3: Zaman-Kromogranin A düzeyleri ilişkisi

	Dakika	Ortalama±SD	Ortanca	Aralık	p
Serum CgA ng/ml	-10	78.56±21.52	86.18	66.15	
	+15	141.09±48.24	130.62	143.25	0.012*
	+75	98.60±39.24	85.62	115.17	0.767
	+2880	81.85±15.84	76	50.99	0.953

Tablo 5: Deney ve kontrol grubu denekleri (n=16) serum CgA düzeylerinin Wilcoxon testi kullanılarak bazale göre (-10. Dakika) değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Her ne kadar yarım yüzyıldan fazla zamandır subaraknoid kanama kökenli serebral vazospazm bilinmekteyse de, intrakraniyal anevrizma rüptürü olan hastalarda bu durum halen karmaşık ve multifaktoriyel bir problem olma özelliğini korumaktadır. Son zamanlarda intrakraniyal anevrizmaların cerrahi ve endovasküler tedavisinde çok ciddi gelişmeler sağlanmıştır. Çok sayıdaki araştırmalara rağmen, subaraknoid kanama kökenli vazospazmın patogenezi halen gizemini korumakta olup, uygun tedavi halen tam olarak bulunamamıştır. Sonuç olarak vazospazmın gelişim sürecindeki mekanizmaları ortaya koymak ve bunlara uygun tedavi metodlarını geliştirerek bu tehlikeli kısır döngü sürecini bir yerden kırmak vasküler nöroşirurji açısından bir devrim niteliğinde olacaktır. Subaraknoid kanama sonrası serebral damar duvarındaki değişiklikler 1900'lu yılların ilk yarısından beri bilinmektedir. Şu ana kadar ki çalışmaların pek çoğunda meydana gelen değişikliklerin tedavisinden ziyade koruyucu, proflaktik tedavi önem kazanmıştır. Daha önce de tanımlandığı gibi serebral vazospazm spontan anevrizmal subaraknoid mesafedeki kan yıkım ürünlerine karşı oluşan bir serebral arteriyel daralmadır. İdeal olan serebral vazospazmın patogenezi ve tedavisi konusundaki çalışmaların insan serebral arterlerinin kullanılarak yapılmasıdır. İnsan damarlarının invivo deneylerde kullanılmaması ve postmortem vazospastik insan arterlerinin incelenmesinden sınırlı bilgi alınması nedeni ile hayvanlar üzerinde bazı deney modelleri geliştirilmiştir. Subaraknoid kanama ve vazospazmın invitro çalışmaları incelenecek arterin hayvanın ölümünden hemen sonra çıkarılmasını içermektedir. Sonrasında arter tespit edilir ve otolog kan da dahil çeşitli testlere tabi tutulur. Yalnız bu testlerin kısıtlamalarından birisi invitro deneyler arterlerin doğal çevrelerinden ayrılmasını gerektirdiğinden bu gibi çalışmalardan elde edilecek bilgi sınırlı olacaktır. Bu nedenle subaraknoid kanama ve vazospazm için invivo modeller geliştirilmiştir. Bir invivo modelde en azından yaşayan bir hayvanda damarı çevreleyen kan elemanları bulunmalıdır. Bu kan yıkım elemanları zaman içinde vazokonstruksiyona neden olacaktır. 1992 yılında Kassell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tavşanlarda sisterna magna icine yine otolog kan verilerek deneysel subaraknoid kanama oluşturulmuş ve baziler arterin morfolojik değişiklikleri 6 gün içinde periyodik olarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda hayvanların hiç birisinde nörolojik defisit gelişmemiş, ilk iki gün içinde otopsi yapılan hayvanlarda baziller arter

çevresinde kalın bir pıhtı olduğu, takip eden günlerde ise bu pıhtının aşamalı olarak rezorbe olduğu belirlenmiştir.

Biz, çalışmamızda kolay bulunur olması, ucuz olması, bakımının rahat olması ve vazospazm oluşması sırasında insandaki vazospazma benzerliği nedeni ile ratları seçtik. Ratlarda akut vazospazm 48. saatte maksimuma ulaşmaktadır (117). Deneysel SAK oluşturma teknik olarak 3 başlık altında toplansa da, bu teknikler baz alınarak bir çok yöntem geliştirilmiştir. İlk olarak; baziler arter veya büyük bir arterin delinmesi suretiyle etrafta kan toplanmasının sağlanması tekniği. İkinci teknik ise; arterin cerrahi olarak diseke edilmesi, başka bir arterden alınan otolog kanın arter etrafına yerleştirilmesi (176). Üçüncü ve son olarak; aslında çalışmalarda en sık kullanılan teknik subaraknoid boşluğa otolog arteriyel kanın enjekte edilmesi (194). Bu yöntem tekli, ikili ve üçlü kanama oluşturma şeklinde uygulanabilmektedir. Deneysel vazospazm modellerinde, özellikle ratların ortak özelliği vazospazm gelişse bile, buna bağlı nörolojik defisit gelişmemesidir. Bunun sebebi olarak da kollateral dolaşımın yoğun olması gösterilmiştir (194). Ayrıca insanlarda olduğu gibi subaraknoid boşluktaki arteriyel sistemin adventisyası gelişmemiştir ve vazo vazorumları yoktur, arterler BOS'tan beslenmektedir. Hayvan modellerinde morfolojik ölçümlerde baziler arterin seçilmesinin sebebi ise ratlarda posterior sirkülasyonun daha gelişmiş olmasıdır. Vazospazmın en belirgin göstergesi baziler arter lümen çapında azalmadır. Yine beraberinde internal elastik tabakadaki hücrelerin değişikliğidir.

Yapılan çalışmalarda ratlarda vazospazmın bifazik paterni olduğu gösterilmiştir. Oluşan akut spazm belirli bir zaman süresinde sınırlanmalıdır. Ratlarda ikinci gün görülen geç dönem vazospazm diğer türlerden daha erken gelişmesi nedeni ile önemlidir. Hastalarda görülen vazospazm ise yedinci günde tepe yapmaktadır. Klinikte nörolojik bulguların görüldüğü dönem bu dönemdir. Ratlarda tüm morfolojik değişikliklerin olduğu gün 3. gündür. Bu yüzden ratlarda yapılan çalışmalar 72. saatte sonlandırılmalıdır.

Vazospazma giden süreçte suçlanan arterdeki değişiklikler ve vazospazm gelişmesi olayı tek başına açıklamamaktadır. Vazospazm gelişiminin sadece bir faktöre bağlı olmaması çalışmaların birkaç noktadan aynı anda yürütülmesi gerekliliğini zorunlu kılmıştır.

Serebral vasküler dokuların morfolojik olarak benzerlik göstermesi nedeniyle hem insanlarda, hem de ratlarda; kanama sonrasındaki intrakranial basınç artışı ve dolayısı ile serebral perfüzyon basıncında düşme meydana gelir. Sonucunda serebral vasküler dokuların BOS'tan beslenmesini sağlayan rete vatorium denilen, adeventisya olması nedeni ile tüm damar tabakasına penetre olan delikçiklerin kan pıhtısı ile kapanması gerçekleşir. Pıhtılarla tıkanan bu yapılar görevini yapamayacak, vasküler ve nöronal dokuların iskemik sürece girmelerinde sebep olacaktır. Daha sonrasında kan hücrelerinin başlattığı akut inflamasyon, serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu, vasküler endotelial hücre harabiyeti, NO azalması, endotelin miktarının artması, vasküler hücre membran harabiyeti neticesinde intrasellüler kalsiyum birikimi gibi birçok iç içe geçmiş reaksiyonlar olayın ne kadar karmaşık olduğunun bir göstergesidir.

Bu reaksiyonlar ışığı altında vazospazm açıklanmaya çalışılmıştır. Kan ürünlerinin yıkımı ile vazospazm gelişmesi en popüler hipotezdir. Bu hipoteze göre SAK sonrasında eritrositlerin ve trombositlerin yıkımı sonucu spazmojenler açığa çıkmakta ve bunun sonucunda vazospazm tetiklenmektedir. Adı geçen plazmojenler arasında, serotonin, prostoglandinler, katekolaminler, anjiotensin ve oksihemoglobin sayılabilir (135). Bu maddelerin hiçbirinin laboratuvar ortamında tek başına vazospazm geliştiremediği ve olan vazospazmı çözemedeği görülmüştür (135). SAK sonrası hemolizin hemen başlaması, eritrositlerin lizise ve fagosite edilmesine kadar devam etmesi araştırmacıların ilgisini çekmiş, yapılan çalışmalar sonucunda, vazospazmdan ana sorumlu maddenin oksihemoglobin olduğu gösterilmiştir (165). Buna göre oksihemoglobin NO'yi bağlayacak, azalan NO sonucunda GC inaktif olacak cGMP azalacak ve vazospazm gelişecektir (135). Yine ortamdaki serbest demir oksihemoglobinle lipid peroksidasyonunu arttıracak ve sonuçta serbest radikal üretimi artırılmış olacaktır. Serbest radikaller kan beyin bariyerini bozacak ve olay aynı zamanda endotel hasarı ile sonuçlanacaktır(165). SAK'dan sonra hemolize bağlı olarak ortamda demirin artması serebral vazospazm ve nöronal hasardan serbest radikallerin sorumlu olabileceğini düşündürmüştür (192). Oksihemoglobin serbest demir ile birlikte lipid peroksidasyon aktivitesini arttırarak oksijen serbest radikallerinin formasyonunu katalize eder. Bu proses endotel hasarı ile sonuçlanır ve intrasellüler kalsiyumun artışına yol açar. Kalsiyum ve kalsiyum bağımlı enzim olan kalmodulin, damar düz kas regülasyonunda önemli role sahiptir (192).

Antioksidanların ilk belirlenen etkileri, zar yapısında bulunan lipidlerin peroksidasyona karşı korunması olmuştur. Bunun sonucu olarak antioksidanlar, lipid peroksidasyonunu engelleyen moleküller olarak tanımlanmışlardır. Günümüzde ise antioksidanların tanımı, lipidlerin yanı sıra proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlar gibi diğer hedef moleküllerin koruyucu etkilerini de içerecek şekilde genişletilmiştir.

Deney hayvanlarında subaraknoid otolog kan enjeksiyonu sonrası kısa sürede görülebilen serebral vazospazm insanlarda SAK'tan sonraki ilk üç gün içerisinde çok nadiren görülür. Genellikle spazm 3. günde başlar, 6-10. günlerde maksimal düzeye ulaşır (112,113). Mortalite ve morbiditesi yüksek bir tablo olan serebral vazospazmı SAK oluşumu sonrası erken dönemde vücut sıvılarında çeşitli maddelerin düzeylerinin ölçümünü yaparak ön görülebilen düşüncesini gündeme getirmektedir. Espiner ve ark. ve Nyberg ve ark. SAK'a nöro-kardiyo-endokrin cevabı ve erken endokrin stres cevabını bu amaçla yaptıkları çalışmalarla araştırmışlardır (193, 195). Fakat günümüze kadar sonuçlanmış olan çalışmalar ışığında serebral vazospazma işaret edebilecek bir belirteç saptanamamıştır. Bu durum da SAK sonrası gelişebilecek serebral vazospazm için özellikle erken dönemde ve vazospazm kliniği oluşmadan kullanılabilir bir belirtecin geniş ve kapsamlı çalışmalarla araştırılması gerekliliğini desteklemektedir.

Nyberg ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada deneysel SAK oluşturulması sonrası vazospazm tablosunda serum ACTH ve kortizol düzeylerinin yükseldiği, aynı zamanda plazma katekolaminlerinin arttığı ve vanilmandelik asit türevlerinin itrafinda artış görüldüğü sonucuna ulaşılmıştır (193). Erken vazospazm döneminde (+15 dakika) anlamlı artış gösteren katekolamin ve onların bir metaboliti olan CgA'nın düzeylerinin vazospazmın ilerleyen döneminde düşüş göstermesi ve kademeli olarak idrardaki metabolitlerin atılımının artış göstermesi katekolaminlerin plazma yarı ömürlerinin kısa oluşuna bağlanmıştır. Dolayısı ile katekolaminler ve yapılarında bulunmakta olan kromograninlerin SAK sonrası stresin olduğu geç dönemde ve hatta vazospazmın deney modellerinde pik yaptığının kabul edildiği (+48 saat) dönemde artışının tespit edilmesi beklenmemektedir. Ancak stres sonrası akut endokrin cevapta rol oynadıkları düşünülmektedir. Bu neticeler ışığında katekolaminler ve kromograninler gibi türevlerinin, metabolitlerinin vazospazmın erken döneminde kanda artışının gösterilmesinin klinik tablo oluşmadan uyarıcı olabileceği düşüncesini oluşturmaktadır.

Çalışmamızda vasküler sistem düzenlenmesinde rol almakta olduğu ve bir nöro-endokrin marker olduğu bilinen CgA' nın serebral vazospazm ve vazospazm sonrası dönemde gelişecek stres ile düzeylerinin ilişkisini araştırmayı amaçladık. Bunun için oluşturduğumuz deney ve kontrol gruplarındaki deneklerimizden SAK oluşturulan ve oluşturulmayan deneklerden elde edilen plazma örneklerinde CgA'nın biyokimyasal olarak ölçümünü gerçekleştirdik. Çalışmamız neticesinde CgA'nın SAK sonrası erken dönemde (+15 dk, p:0.012) diğer dönemlere göre istatistiksel anlamlı olarak artış gösterdiği, sonrasında düşüş trendine girdiği neticesine ulaştık. Çalışmamız haricinde Nyberg ve ark. tarafından yapılan SAK sonrası erken endokrin stres cevabının değerlendirildiği bir çalışmada SAK sonrası erken dönemde, bizim çalışmamız ile aynı dakikada (+15 dk), CgA düzeylerinin yüksek sonuçlandığı rapor edilmiştir (193).

Bu neticeler ışığında CgA' nın SAK sonrası erken dönemde plazma düzeylerinin ölçümü ile vazospazm belirteci bir marker olarak kullanılabileceği ön görülebilir.

6. SONUÇ

SAK sonrasında gelişen serebral vazospazm tablosuna karşı endokrin stres cevabının gelişimi araştırılırken CgA düzeylerine bakılabilir. Ancak bu konuda yapılan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve bu çalışmalarda benzer olarak CgA seviyesi artışının erken dönem SAK ve vazospazma endokrin stres yanıtı olduğu görülmüştür. CgA'nın serebral vazospazmda belirteç olarak kullanılabilmesi mümkün olabilmekle birlikte bu konuda daha fazla geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Weir B, Macdonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In: Wilkins DH, Regechary SS, eds. Neurosurgery. 2nd ed. New York. 1996; 26: 91- 211.
2. Linn FH, Rinkel GS, Algra A, van Gijn. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of computerised tomography: A metaanalysis. Stroke 1996; 27: 625-9.
3. Pfohman M, Criddle LM. Epidemiology of intra cranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. J Neurologic Surg 2001; 33: 39-40.
4. Hacıyakupoğlu S. Subaraknoid kanamanın medikal tedavisi. Temel Noroşirurji. Turk Noroşirurji Derneği Yayını 1997; 16: 1-32.
5. van Donkelaar, Carlina E. "Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage." Stroke 46.8 (2015): 2100-2106.
6. Santiago-Sim, Teresa, et al. "THSD1 (Thrombospondin Type 1 Domain Containing Protein 1) Mutation in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Hemorrhage." Stroke(2016): STROKEAHA-116.
7. Kim, Hyunggun, et al. "Nitric oxide-loaded echogenic liposomes for treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage." International journal of nanomedicine 9 (2014): 155.
8. Wirth FP. Surgical treatment of incidental intracranial Aneurysms. Clin Neurosurg, 1986;33:125-35.
9. A Nyberg, Christoffer, et al. "The Early Endocrine Stress Response in Experimental Subarachnoid Hemorrhage." PloS one 11.3 (2016): e0151457.
10. Weir B. Intracranial aneurysm and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). Neurosurgery, New York: McGraw Hill Book Comp, 1985;1308- 1329
11. Sadasivan, C., Fiorella, D. J., Woo, H. H., & Lieber, B. B. (2013). Physical factors effecting cerebral aneurysm pathophysiology. Annals of biomedical engineering, 41(7), 1347-1365.
12. Övül I. Serebrovasküler Hastalıklar. Tunçbay E (Ed.). Nöroşirurji İzmir: Duyal Matbaası, 1985;139-233.
13. Wilkins RH. Cerebral vazospasm. Contemp. Neurosurg. 1988;10:18-21
14. Loughheed WM, Barnette HJM. Lesions producing spontaneous hemorrhage. In Youmans JR. (Ed). Neurological Surgery, Toronto:WB Saunders Co, 1973:709-723.
15. Roach MR, Drake CG: Ruptered cerebral aneurysms caused by micro-organisms. N Engl J Med. 273: 240-244, 1965.

16. Gilbert JW, Lee C, Young B: Repeat cerebral panangiography in subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurol* 33: 19-21, 1990.
17. Giombini S, Bruzzone MG, Pluchino F: Subarachnoid hemorrhage of unexplained cause. *Neurosurgery* 22: 313-316, 1988.
18. Iwanaga H, Wakai S, Ochiai C, Narita J, Inoh S, Nagai M: Ruptured cerebral aneurysms missed by initial angiographic study. *Neurosurgery* 27: 45-51, 1990.
19. Kawamura S, Yasul N: Clinical and long-term follow-up study in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir* 106: 110-114, 1990.
20. Kocaeli H, Korfalı E: Anevrizmal subaraknoid kanama ve komplikasyonları. *Temel Nöroşirurji*, 3. Baskı, Cilt 1, s: 803-814, Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Ankara, 2010
21. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*, Sixth Edition, Lakeland, Florida, Greenberg Graphics Inc. pp.781-834, 2006
22. Bailey WL, Loeser JD: Intracranial aneurysms, *JAMA* 216:1993-1996, 1971.
23. Kassel MF, Drake CG: Review of the management of saccular aneurysms. *Neurological Clinics*, 1:73-86, 1983.
24. Garaway JM, Whishnant JP, Furlan AJ, Phillips LH, Kurland LT, O'Fallon WM: The declining incidence of stroke. *N Engl. J Med*, 300:449- 452, 1979.
25. Pakarinen S: Incidence, etiology, and prognosis primary subarachnoid hemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period *Acta Neurol Scand.* 43 (Suppl 29):1- 28,1967.
26. Van der Werf AJ: Clinical aspects of subarachnoid hemorrhage and significance of vasospasm. *Psychiat. Neurol Neurochir*, 75:411-415, 1972.
27. Rasmussen P, Busch J, Haase J, Hansen et al.: Intracranial saccular aneurysms. Results of treatment in 851 patients. *Acta Neurochir*, 53:1-17, 1980.
28. Ingall TJ, Whisnant JP: Epidemiology of subarachnoid hemorrhage, in Yanagihara T, Piegras DG, Atkinson JLG (eds): *Subarachnoid hemorrhage*. New York, Marcel Dekker Inc., 1998, pp 63-78.
29. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25: 1342-1347, 1994.
30. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn J: Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 28: 660-664,1997.
31. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, Gijin J: Incidence of subarachnoid hemorrhage: Role of region, year, and rate of computed tomography-meta analysis. *Stroke* 27:625-629, 1996.
32. Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM: Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *J Neurosurg* 81:525-530,1994

33. Broderick DB, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R: The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhage in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733-736,1992.
34. Rinkel OE, Wijndicks EFM, Vermculen M. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal SAH. *Ann Neurol*, 1991; 29:463-466.
35. Adams HP Jr, Gordon DL. Non aneurysmal SAH. *Ann Neurol*, 1991; 29:461-465.
36. Biller J, Godersky JC, Adams H. Management of Aneurysmal SAH. *Stroke*, 1988; 19:1300-1305.
37. Kassel NF, Torner JC, Haley C. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *J Neurosurg*, 1970;73:18-36
38. Kassel NF, Torner JC, Haley C. *J Neurosurg*, 1990; 73:37-47.
39. Bolonder HG, Kourtopoulos H, West KA. Retrospective analysis of 162 consecutive cases of ruptured intracranial aneurysms. total mortality and early surgery. *Acto Neurochir*, 1984;70:31-38.
40. Sacco RL, Wolf PA, Baharvcha NE. Subarachnoid and intracerebral hemorrhage. Natural history, prognosis and precursive factors in the framingham study. *Neurology*, Cleveland, 1984;34:847-851.
41. Saveland H, Sonesson B, Ljunggren B. Outcome evaluation following SAH. *J Neurosurg*, 1986; 4:191-195.
42. Ljunggren B, Saveland H, Brandt L. Early operation and overall outcome in aneurysma Lsah. *J Neurosurg*, 1985; 62:547-551.
43. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after SAH. *Neurosurgery*, 1988; 22:654-657.
44. Hizdra A, Vermculen M, Van Gijn J. Respiratory arrest in SAH, *Neurology* (NY), 1984; 34:1501-1504.
45. Drake CG. Managements of cerebral aneurysms. *Stroke*, 1981; 12: 273- 283.
46. Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K. Management of elderly patients with aneurysmal SAH. *Clin Neurosurg*, 1988; 6:332-338.
47. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. (Review) *Neurosurg* 40:651-662,1997.
48. Kawachi I, Coldichz GA, Stamfer MJ, et al: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 269: 232-236, 1993.
49. Mayberg MR, Batjer EH. Dacey R. et al: Guidelines for the management to aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 25:2315-2328,1994.
50. Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological Study of Serebral aneurysms. Origin, rupture, repair and growth. *J Neurosurg*, 1978; 48:505-514.
51. Mohr JP, Ksitler JP, Zabramski JM. Intracranial aneurysms. In Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatmu FM. *Stroke, Diagnosis and Management*, New York. Churchill Livingstone INC, 1986, pp 643-677

52. King RB, Saba MI: Forewarnings of major subarachnoid hemorrhage due to congenital berry aneurysm. *NY State J Med* 74:638-639, 1974.
53. Tanaka, Y., Motoyama, Y., Nishimura, F., Park, Y. S., & Nakase, H. (2017). Evolution of a Stump Aneurysm That Transformed From a Fusiform Aneurysm in the Middle Cerebral Artery. *World neurosurgery*, 97, 759-e9.
54. Okawara SH: Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 38:575-580, 1973.
55. Waga S, Ohtsubo K, Handa H: Warning signs in intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 3: 15-20, 1975.
56. Hizdra A, Vermeulen M, Van Gijn M, Van Crevel H. Respiratory arrest in Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1984; 34:1501-1503.
57. Millikon CH, McDowell F, Easton JD. *Stroke*, Philadelphia: Lea and Febiger, 1987:171-187.
58. Kumral K. *Serebrovasküler hastalıklar*. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1975.
59. Kumral K. İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Ed.Özdamar N, Aydın kitabı 43, İntrakranial kanamalar. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1985; 5-25.
60. Drake CG. Managements of cerebral aneurysms. *Stroke*, 1981; 12: 273- 283.
61. Kumral K. İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Ed.Özdamar N, Aydın kitabı 43, İntrakranial kanamalar. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, 1985; 5-25.
62. Loughheed WM, Barnette HJM. Lesions producing spontaneous hemorrhage. In Youmans JR. (Ed). *Neurological Surgery*, Toronto:WB Saunders Co, 1973:709-723.
63. Mohr JP, Ksiltler JP, Zabramski JM. Intracranial aneurysms. In Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatmu FM. *Stroke, Diagnosis and Management*, Newyork.
64. Millikon CH, McDowell F, Easton JD. *Stroke*, Philadelphia: Lea and Febiger, 1987:171-187.
65. Zhou, Y., Wang, Y., Wang, J., Stetler, R. A., & Yang, Q. W. (2014). Inflammation in intracerebral hemorrhage: from mechanisms to clinical translation. *Progress in neurobiology*, 115, 25-44.
66. Nishioka H, Torner JC. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. A long-term prognostic study II. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology *Arch Neurol*, 1984; 41:1147-1151.
67. Andriolli GC, Salor G, Rigabella S. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology, *Acta Neurochir*, 1979; 48:217-224.
68. ES Kesen V, Sorenson EB, Rosenan S, Schmidt K. The prognosis of subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg*, 1984; 61:1029- 1031.
69. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage II. ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. *Arch Neurol*, 1984; 41:1142-1146.

70. West HH, Moni RL, Eisenberg RL. Normal cerebral angiography in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1977; 27:592-594.
71. Fogelhol M. Subarachnoid hemorrhage in middle Finland. Incidence early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke*, 1981; 12:296-301.
72. Classification of Cerebrovascular Diseases III. Special report from the National institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke*, 1990;21:637-667.
73. Philips LH, Whisnant JP, O'fallon WM, Sundt TM. The unchanged pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology*, 1980; 30:1038-1040.
74. Winn HR, Richardson AE, Jane SA. The long-term prognosis in un treated cerebral aneurysm. A 10 year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1, 1977; 1:358-370.
75. Venmeulen M, Van Gijn M. The diagnosis of Subarachnoid hemorrhage. *J Neurol, Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53:365-372.
76. Grobb RL, Reichle ME, Eichling JO. Effects of SAH on cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilisation in humans. *J Neurosurg*, 1977;46:446-453.
77. Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P. CRF and metabolism following SAH. *Acta Neurol Scand*, 1980; 82:174-183.
78. Schievink VVI, Mokri B, Michels V. Familial association of intracranial aneurysms nad cervical artery dissections. *Stroke*, 1991; 22:1426-1430.
79. Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth and rupture of saccular aneurysms. A review. *Neurosurgery*, 1981; 8:248-260.
80. Asano T, Sano K. Pathogenetic role of Phenomen in experimental SAH in dogs. *J Neurosurg*, 1977; 46:454-466.
81. Guy J, Mc Grath BJ, Borel JO. Preoperative management of aneurysmal SAH. Part I. Operative management *Anesth Analg*. 1995;81:1060-1072.
82. Hunt WE, HESS RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 1968; 28:14-20
83. DeLong WB: The diagnostic pitfalls of subarachnoidal hemorrhage from intracranial aneurysms. *West J Med* 123: 92, 1975.
84. Kassell NF, Helm G, Simmons N : Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77: 848-852, 1992.
85. Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11: 337-343, 1982.
86. Ohman J, Heiskanen O: Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysm: A prospective randomized study. *J Neurosurg* 70: 55-60, 1989.
87. Myers PR, Guerra R Jr, Harrison DG: Release of NO and EDRF from cultured bovine endothelial cells. *Am J Physiol* 256: H1030
88. MaybergM: Cerebral Vasospasm, *Neurosurg Clin N Am* 9: 615-627,1998. - H1037, 1989.

89. Allen GS, Bahr AL: Cerebral arterial spasm. Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine. *Neurosurgery* 4: 43, 1979.
90. Kuniyiko O. Prolonged vasospasm produced by the break down products of erythrocytes. *J Neurosurg*, 1977;47:403-411.
91. Gurdjian T, Thomas LM. Cerebral vasospasm in Jinken PJ, Bryson GV (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 12. Amsterdam: North Holland Pub Co, 1975; 511.
92. Varsos, G. V., Budohoski, K. P., Czosnyka, M., Koliass, A. G., Nasr, N., Donnelly, J., ... & Varsos, V. G. (2015). Cerebral vasospasm affects arterial critical closing pressure. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(2), 285-291.
93. Kuniyiko O. Prolonged vasospasm produced by the break down products of erythrocytes. *J Neurosurg*, 1977;47:403-411.
94. Mayberg RM, Houser OW, Sundt TM. Ultrastructural changes in feline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, 1978; 48:49-57.
95. Ecker A, Riemenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries: With special reference to saccular arterial aneurysm. *J Neurosurg* 8: 660-667, 1951.
96. Pool JL: Cerebral vasospasm. *N Engl J Med* 259: 1259-1264, 1958.
97. Fletcher TM, Taveras JM, Pool JL: Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysm: Incidence and significance in one hundred consecutive angiograms. *Arch Neurol* 1: 38-47, 1959.
98. Maspes GE, Marini G: Intracranial arterial spasm related to supraclinoid ruptured aneurysms. *Acta Neurochir* 10: 630-638, 1962.
99. Du Bouley G: Distribution of spasm in intracranial arteries after subarachnoid haemorrhage. *Acta Radiol Diagn* 1: 257-266, 1963.
100. Allcock JM, Drake CG: Ruptured intracranial aneurysm – the role of arterial spasm. *J Neurosurg* 22: 21-29, 1965.
101. Wilkins RH, Alexander JA, Odom GL: Intracranial arterial spasm: A clinical analysis. *J Neurosurg* 29: 121-134, 1968.
102. Wilkins RH: Attempts at treatment of intracranial arterial spasm in animals and human beings. *Surg Neurol* 1: 148-159, 1973.
103. Farhat SM, Schneider RC: Observations on the effect of systemic blood pressure on intracranial circulation in patients with cerebrovascular insufficiency. *J Neurosurg* 27: 441-445, 1967.
104. Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 45: 148-154, 1976.
105. Giannotta SL, McGillicuddy JE, Kindt GW: Diagnosis and treatment of postoperative cerebral vasospasm. *Surg Neurol* 8: 286-290, 1977.

106. Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11: 337-343, 1982.
107. Niizuma H, Kwak R, Otabe K, Suzuki J. Angiography study of cerebral vasospasm following the rupture of intracranial aneurysms: Part II. Relation between the site of aneurysm and the occurrence of the vasospasm. *Surg Neurol*.11: 263-267, 1979.
108. Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K. The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm. *J. Neurosurgery* 54: 357-365, 1981.
109. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980.
110. Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 60: 37-41, 1984.
111. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA: Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)* 70: 65-79, 1984.
112. Barry KZ, Scott RM. Effect of intravenous ethanol on cerebral vasospasm produced by subarachnoid blood. *Stroke*, 1979;10:535.
113. Echlin FA. Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Neurosurgery*, 1976;15:133.
114. Palmer WK, Kalina CA, Studney TA. Exercise and the cAMP system in rat adipose tissue. *Appl Physiol*. 1981; 50:255.
115. Vapalahti M, et al. Brain monoamine metabolites and tryptophan in ventricular CSF of patients with spasm after aneurysm surgery. *J Neurosurg*, 1978; 48:58-63.
116. Yaşargil MG, Anesthesia for microsurgical procedures in Neurosurgery Micro-neurosurgery, Georg thieme Verlag, 1984; 1:272-278.
117. Huang Q, et al. Study on expression and mechanism of inflammatory factors in the brain of rats with cerebral vasospasm. *Eur Rev Med Pharmacy Sci* 2017, 21 (12) : 2887-2894
118. Wilkins RH. Cerebral vasospasm. *Contemp. Neurosurg*.1988;10:18-21
119. Kassel NF, Toren JC, Haley C. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *J Neurosurg*, 1970;73:18-36
120. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey RG Jr, Diringer M, Haley EC Jr, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Thies W: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement of healthcare professionals from a special writing group of Stroke Council, American Health Association. *Circulation* 90: 2592-2605, 1990.
121. Kassel NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16: 562-572, 1985.

122. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: The North American experience. *Stroke* 23: 205-214, 1992.
123. Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM: A randomized, double blind, vehicle controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in North America. *J neurosurg* 86: 467-474, 1997.
124. Peerles SJ, Kassel NF, Kamatsu K. Cerebra vasospasm. Acute proliferative vasculopathy In Wilkins RH ed. *Cerebral arterial spasm*. Baltimore William and Wilkins, 1980:598-611.
125. Sundt TM, Szurszewski J, Sharbrough FW. Physiologic considerations important for the management of vasospasm. *Surg Neurol*, 1977; 7:259-269.
126. Szczeklik A, Nizonkowski R, Shonwinski S. Succesful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacylin. *The lancet*, 1979; 1:1111.
127. Tanabe Y, Sahato K, Ho K. Cerebral vasospasm and ultra structural changes in cerebral arterial wall. *J Neurosurg*, 1978; 49:229.
128. Tani E, Yamagala S, Ho Y. Intracellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. *J Neurosurg*, 1978; 48:179-189.
129. Cardoso ER, Reedy K, Bose D. Effect of subarachnoid hemorrhage on intracranial pulse waves in cats. *J Neurosurg*, 1988; 69: 712-718.
130. Knuckney NW, fox RA, Surveyor I. Early cerebral blood flow and CT in predicting ischemia after cerebral anevrysm rupture *J Neurosurg*, 1985; 62:850-852.
131. Pawers NJ, Grublo RL, Baker RP. Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron Emission Tomography, *J Neurosurg*, 1985;62:539-546.
132. Stein JH, Hinder AR, Dosthvizen D. Gastric mucosal injury caused by hemorrhagic shock and reperfusion. Protective role of the antioxidant glutathione *Surg Neurol*, 1990; 108:467-473.
133. Steven LG, Glean WK, Floyd LH. Topical lidocaine in treatment of cerebral vasospasm *Surg Neurol*, 1979;13:17.
134. Tanabe Y, Sahato K, Ho K. Cerebral vasospasm and ultra structural changes in cerebral arterial wall. *J Neurosurg*, 1978; 49:229.
135. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH: Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*, 56 (4): 633 – 654, 2005.
136. Weir BKA, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 72: 27-46, 1999.
137. MacdonaldRL,WeirBKA:A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22: 971-982, 1991.

138. Aoki T, Takenaka K, Suzuki S, Kassell NF, Sagher O, Lee KS: The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in the rabbit basilar arteries. *J Neurosurg* 81: 261-266, 1994.
139. Winder SJ, Allen BG, Clément-Chomienne O, Walsh MP: Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. *Acta Physiol Scand* 164: 415-426, 1998.
140. Dietrich HH, Dacey RG Jr: Molecular keys to the problems of vasospasm. *Neurosurgery* 46: 517-530, 2000.
141. Ignarro LJ: Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 535-560, 1990.
142. Ulke-Lemée, A., Sun, D. H., Ishida, H., Vogel, H. J., & MacDonald, J. A. (2017). Binding of smoothelin-like 1 to tropomyosin and calmodulin is mutually exclusive and regulated by phosphorylation. *BMC biochemistry*, 18(1), 5.
143. Inscho EW, Mitchell KD, Navar LG: Extracellular ATP in the regulation of renal microvascular function. *FASEB J* 8: 319-328, 1994.
144. Dietrich HH, Dacey RG Jr: Molecular keys to the problems of vasospasm. *Neurosurgery* 46: 517-530, 2000.
145. 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* 61: 866-879, 1987.
146. Myers PR, Guerra R Jr, Harrison DG: Release of NO and EDRF from cultured bovine endothelial cells. *Am J Physiol* 256: H1030-H1037, 1989.
147. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S: Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-dependent relaxing factor. *Nature* 327: 524-526, 1987.
148. Xu J, Qu ZX, Moore SA, Hsu CY, Hogan EL: Receptor-linked hydrolysis of phosphoinositides and production of prostacyclin in cerebral endothelial cells. *J Neurochem* 58: 1930-1935, 1992.
149. Chen G, Suzuki H, Weston AH: Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol* 95:1165-1174, 1988.
150. Parsaee H, McEwan JR, Joseph S, MacDermot J: Differential sensitivities of the prostacyclin and nitric oxide biosynthetic pathways to cytosolic calcium in bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 107:1013-1019, 1992.
151. Paternò R, Faraci FM, Heistad DD: Role of Ca²⁺-dependent K channels in cerebral vasodilatation induced by increases in cyclic GMP and cyclic AMP in the rat. *Stroke* 27:1603-1607, 1996.
152. Rubanyi GM, Vanhoutte PM: Nature of endothelium-derived relaxing factor: Are there two relaxing mediators? *Circ Res* 61:II61-II67, 1987.
153. Schubert R, Serebryakov VN, Mewes H, Hopp HH: Iloprost dilates rat small arteries: Role of KATP- and KCa-channel activation by cAMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol* 272:H1147-H1156, 1997.

154. Schiffrin EL, Touyz RM: Vascular biology of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 32[Suppl 3]:S2-S13, 1998.
155. Mombouli JV, Vanhoutte PM: Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35:679–705, 1995.
156. Rubanyi GM, Polokoff MA: Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 46:325–415, 1994.
157. Macdonald RL: Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 77: 7-11, 2001.
158. Dietrich HH, Dacey RG Jr: Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 46: 517-530, 2000.
159. Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS: Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium. *Acta Neurochir (Wien)* 139:240–248, 1997.
160. Steele JA, Stockbridge N, Maljkovic G, Weir B: Free radicals mediate actions of oxyhemoglobin on cerebrovascular smooth muscle cells. *Circ Res* 68:416–423, 1991.
161. Vollrath B, Chan P, Findlay M, Cook D: Lazaroids and deferoxamine attenuate the intracellular effects of oxyhaemoglobin in vascular smooth muscle. *Cardiovasc Res* 30:619–626, 1995.
162. Treggiary-Venzi MM, Suter PM, Romand JA: Review of medical prevention of vasospasm after subarachnoid hemorrhage: A problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 48: 249 – 262, 2001.
163. Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM: The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. *J Neurosurg* 76:830–837, 1992.
164. Hongo K, Ogawa H, Kassell NF, Nakagomi T, Sasaki T, Tsukahara T, Lehman RM: Comparison of intraluminal and extraluminal inhibitory effects of hemoglobin on endothelium-dependent relaxation of rabbit basilar artery. *Stroke* 19:1550–1555, 1988.
165. Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH: Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 88:557–561, 1998.
166. Wang, Y., Zhong, M., Zhu, W., Peng, C. H., Zhang, Y., Konkolewicz, D., ... & Matyjaszewski, K. (2013). Reversible-deactivation radical polymerization in the presence of metallic copper. Comproportionation–disproportionation equilibria and kinetics. *Macromolecules*, 46(10), 3793-3802.
167. Hino A, Tokuyama Y, Weir B, Takeda J, Yano H, Bell GI, Macdonald RL: Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 39:562–568, 1996.
168. Vermeulen M: Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis and treatment. *J Neurol* 243:496–501, 1996.

169. Hino A, Tokuyama Y, Kobayashi M, Yano M, Weir B, Takeda J, Wang X, Bell GI, Macdonald RL: Increased expression of endothelin B receptor mRNA following subarachnoid hemorrhage in monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:688–697, 1996.
170. Clozel M, Watanabe H: BQ-123, a peptidic endothelin ETa receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. *Life Sci* 52:825–834, 1992.
171. Zuccarello M, Boccaletti R, Romano A, Rapoport RM: Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke* 29:1924–1929, 1998.
172. Alabadi JA, Torregrosa G, Miranda FJ, Salom JB, Centeno JM, Alborch E: Impairment of the modulatory role of nitric oxide on the endothelin-1-elicited contraction of cerebral arteries: A pathogenetic factor in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery* 41:245–253, 1997.
173. Katusic ZS, Shepherd JT: Endothelium-derived vasoactive factors: Part II—Endothelium-dependent contraction. *Hypertension* 18:III86–III92, 1991.
174. Sercombe R, Tran Dinh YR, Gomis P: Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 88:227 – 249, 2002.
175. Tran Dinh YR, Debdi M, Couraud JY, Creminon C, Seylaz J, Sercombe R: Time course of variations in rabbit cerebrospinal fluid levels of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like immunoreactivity in experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25: 160 – 164, 1994.
176. Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, Espinosa F: Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 25: 736 – 745, 1989.
177. Steiner, T., Juvela, S., Unterberg, A., Jung, C., Forsting, M., & Rinkel, G. (2013). European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular diseases*, 35(2), 93-112.
178. Rosenwasser RH, Delgado TE, Bucheit WA. Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of SAH. A preliminary report. *Neurosurgery*. 1983;12:658-661.
179. Adams HP Jr. Calcium antagonists in the management of patients with areurysmal SAH. A review. *Angiology*, 1990; 41:1010-1016.
180. Siesjö Bk. Calcium and ischemic brain damage. *Eur Neurol*, 1986;25:45- 56.
181. Leblanc R. Clinical and experimental investigation of aneurysmal SAH. *Neurosurg*, 1991;4:63-70.
182. Tunçbay E. Nöroşirurji ders kitabı. İzmir, Duyal Matbaası, 1985.
183. Marion DN, Segal R, Thompson ME. SAH and heart. *Neurosurgery*, 1986;18:101-106.
184. Inamasu J, Nakamura Y, Saito R et al. Endovasküler treatment for poorest-grade subaraknoid hemorrhage in the acute stage: Has the outcome been improved. *Neurosurgery* 50:1199-1206, 2002

185. Hacıyakupoğlu S. Salisilatların Kanın Kortikal Arterlerindeki Spazm Üzerine Etkisinin Deneysel Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Adana, Ç.Ü. Matbaası, 1978; 21-24.
186. Bavbek M, Polin R, Kwan AL, Arthur AS, Kassell NF, Lee KS. Monoclonal antibodies against ICAM-1 and CD18 attenuate cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke*. 29 (9):1930-5, 1998.
187. Tota B, Quintieri AM, Di Felice V, Cerra MC. New biological aspects of Chromogranin A- derived peptides: Focus on vasostatins *Comp Biochem Physiol* 2007.
188. Metz-Boutigue MH, Garcia – Sablone P, Hogue – Angeletti R, Auris D. Intracellular and extracellular processing of chromogranin A. Determination of cleavage sites. *Eur J Biochem* 1993; 217(1) :247- 57
189. Ceconi C, Ferrari R, Bachetti T, Opasich C, Volterrani M, Colombo B, Parrinello G, Corti A, Chromogranin A in heart failure; a novel neurohumoral factor and a predictor for mortality. *Eur Heart J* 2002; 23: 967 – 74.
190. Corti A. Chromogranin A in Tumor and Vascular Biology In: Borges R, Gandia Lç Cell Biology of the Chromaffin Cell. Spain; Instituto Teofilo Hernando, 2004; 117-28
191. Schurkamper M, Medele R, Zausinger S, Schmid-Elsaesser R, Steiger HJ: Dexamethasone in the treatment of subarachnoid hemorrhage revisited: a comparative analysis of the effect of the total dose on complications and outcome. *J Clin Neurosci*. 11: 20-24, 2004.
192. Liu-Deryke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 2006 Feb; 26(2):182-203
193. Nyberg, Christoffer, et al. "The Early Endocrine Stress Response in Experimental Subarachnoid Hemorrhage." *PloS one* 11.3 (2016): e0151457.
194. Prunell, G. F., Mathiesen, T., Diemer, N. H., & Svendgaard, N. A. (2003). Experimental subarachnoid hemorrhage: subarachnoid blood volume, mortality rate, neuronal death, cerebral blood flow, and perfusion pressure in three different rat models. *Neurosurgery*, 52(1), 165-176.
195. Espiner, E. A., Leikis, R., Ferch, R. D., MacFarlane, M. R., Bonkowski, J. A., Frampton, C. M., & Richards, A. M. (2002). The neuro-cardio-endocrine response to acute subarachnoid haemorrhage. *Clinical endocrinology*, 56(5), 629-635.

8. ÖZGEÇMİŞ

Halil Can KÜÇÜKYILDIZ 1987 yılında Elazığ'ın Maden ilçesinde doğdu. İlk öğrenimini Mardin, İzmir ve Ankara'da görerek Ankara Gaziosmapaşa İlköğretim Okulu'nda tamamladı. 2005 yılında Ankara Gazi Anadolu Lisesi'nden mezun olduktan sonra Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdi. 2011 yılında mezun olduktan sonra 2011-2013 yılları arasında pratisyen hekim olarak Kütahya'nın Emet ve Tavşanlı ilçelerinde çalıştı. Şubat 2013 tarihinden bu yana Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirurji Kliniği'nde görevine devam etmektedir. Evlidir.

