



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. A. Deniz BELEN

TAVŞAN DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE
BAZİLER ARTERİN HİSTOLOJİK VE ANJİYOĞRAFİK
ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mert ŞAHİNOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2014



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Prof. Dr. A. Deniz BELEN

TAVŞAN DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE
BAZİLER ARTERİN HİSTOLOJİK VE ANJİYOĞRAFİK
ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mert ŞAHİNOĞLU

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ergün DAĞLIOĞLU

ANKARA
2014

ÖNSÖZ

Beyin ve Sinir Cerrahisi eğitimimde büyük emeği, tecrübesi ile bize örnek olan, bilgi ve deneyimini esirgemeyen değerli hocam Sayın Prof. Dr. A. Deniz Belen'e, bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde yardımlarını esirgemeyen ve tez danışmanlığımı üstlenen eğitim görevlimiz Sayın Doç. Dr. Ergün Dağlıoğlu'na,

Beyin ve Sinir Cerrahisi eğitimini almış olmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum kliniğimizin eğitim görevlisi Op. Dr. Fatih Gürsoy'a ve Doç. Dr. Ali Dalgıç'a, başasistanımız Op. Dr. Ali Erdem Yıldırım'a, uzmanlarımız Op. Dr. Fatih Alagöz, Op. Dr. Ahmet Eren Seçen ve yakın zamana kadar kliniğimizde görev yapmış Op. Dr. Denizhan Divanlıoğlu ve Op. Dr. Nuri Eralp Çetinalp'e,

Çalışmanın finansal desteğinde önemli katkısı olan Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yöneticisi Prof. Dr. Nurullah Zengin'e ve nezdinde tüm Bilimsel Araştırma Kurulu üyelerine,

İmmünohistokimya ve elektron mikroskopisi çalışmalarını gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji A.B.D'dan Sayın Prof. Dr. Sevim Aydın ve Doç. Dr. Deniz Billur'a, istatistik çalışmalarını gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Sosyal Psikoloji bölümünden Fatma Can'a,

Serebral anjiyografi incelemelerinin yapılmasında büyük katkı sağlayan Op. Dr. Doğan Dede, Doç. Dr. Ergün Dağlıoğlu, Op. Dr. İlkey Akmangit, Prof. Dr. Anıl Arat, Radyoloji teknisyeni Can Güngöz ve Yüksel Tilkioğlu'na,

Tezimin deney aşamalarında ve taslağının oluşmasında büyük katkısı olan çalışma arkadaşım Op. Dr. Ayhan Ocakçıoğlu'na

Asistanlık eğitimim süresince birlikte uyum içinde çalıştığım ve şu anda çeşitli hastanelerde uzman olarak çalışan Op. Dr. Rifat Akdağ, Op. Dr. Güner Menekşe, Op. Dr. Ersin Polat, Op. Dr. Övünç Çorapçı, Op. Dr. Yahya Güvenç, Op. Dr. Murat Korkmaz, Op. Dr. Oğuz Karakoyun, Beyin ve Sinir Cerrahisi kliniğimizde asistan olarak görev yapan Dr. İbrahim Ekici, Dr. Derya Karaoğlu, Dr. Tanin Oğur, Dr. Gürcan Gürlek, Dr. Bekir Tunç, Dr. Egemen Işıtan, Dr. Göksal Günerhan ve Dr. Emin Çağıl'a

Tüm Beyin Cerrahi servis, yoğun bakım, ameliyathane çalışanlarına,

Hayatım boyunca bugünlere gelmemde maddi ve manevi büyük emeği olan başta sevgili anneme, babama ve kardeşime, yoğun çalışma dönemlerimde beni anlayışla karşılayan, desteğini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim biricik eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mert ŞAHİNOĞLU

Ankara, 2014



İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SUBARAKNOİD KANAMA	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Risk faktörleri	5
2.1.5. Etyoloji	6
2.1.6. Klinik semptomlar	8
2.1.7. Subaraknoid kanamanın komplikasyonları	9
2.1.8. Ayırıcı tanı	10
2.1.9. Subaraknoid kanamalı hastaya yaklaşım	10
2.2. SEREBRAL VAZOSPAZM	15
2.2.1. Tanım	15
2.2.2. Tarihçe	15
2.2.3. Epidemiyoloji	17
2.2.4. Predispozan faktörler	17
2.2.5. Patofizyolojisi	19
2.2.6. Klinik	20
2.2.7. Tanı	20
2.2.8. Tedavi	21
2.3. SEREBRAL ANJİYOGRafİK GÖRÜNTÜLÜME, DENEYSel	
ÇALIŞMALAR	24

2.4. SEREBRAL ANJİYOĞRAFİK GÖRÜNTÜLEME, HİSTOPATOLOJİK ÖLÇÜMLER.....	26
3. MATERYAL VE METOT	29
3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI.....	29
3.2. ANESTEZİ.....	30
3.3. DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA OLUŞTURULMASI	30
3.4. TAVŞANLARDA SEREBRAL ANJİYOĞRAFİK GÖRÜNTÜLEME VE ÖLÇÜMLER	31
3.5. PERFÜZYON, FİKSASYON, SAKRİFİKASYON VE SEREBRAL DOKULARIN HAZIRLANMASI.....	32
3.6. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME ÖNCESİ DOKULARIN HAZIRLANMASI	34
3.7. IŞIK MİKROSKOBİK İNCELEME	34
3.8. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME İLE YAPILAN BAZİLER ARTER ÖLÇÜMLERİ	35
3.9. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. IŞIK MİKROSKOPİ BULGULARI.....	36
4.2. SEREBRAL ANJİYOĞRAFİK SONUÇLAR	38
4.3. İSTATİSTİKSEL BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
ÖZET.....	49
SUMMARY	51
7. KAYNAKLAR	53

SİMGE VE KISALTMALAR

SAK	: Subaraknoid kanama
GİND	: Geç iskemik nörolojik defisit
WFNS	: Dünya beyin cerrahları federasyonu
Ig	: İmmünglobulin
BBT	: Bilgisayarlı beyin tomografisi
DSA	: Dijital substraksiyon anjiyografi
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
ASA	: Anterior serebral arter
OSA	: Orta serebral arter
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
AVM	: Arteriyovenöz malformasyon
LP	: Lomber ponksiyon
IV	: İntravenöz
3DCTA	: Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi anjiyografisi
TCD	: Transkraniyal doppler
SPECT	: Single photon emisyon tomografisi
PET	: Pozitron emisyon tomografi
EEG	: Elektroensefalomiyelografi
NO	: Nitrik oksit
CO	: Karbonmonoksit
HCl	: Hidroklorür
PGF-2	: Prostoglandin F-2
PGD	: Prostoglandin D
PGE-2	: Prostoglandin E-2
3H	: Hipertansiyon, hipervolemi, hemodilüsyon
NO	: Nitrik oksit
ADH	: Antidiüretik hormon
MAO İn.	: Monoaminoksidaz inhibitörü
TI	: Tunika intima
TM	: Tunika medya
TA	: Tunika adventisya
TBC	: Tüberküloz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

- Şekil 3.1.** Standart laboratuvar koşulları 29
- Şekil 3.2.** Otolog arteryal kan elde etmek için kullanılan santral kulak arteri 31
- Şekil 3.3.** Deneysel SAK sonrası tavşan baziler arterinde distal (a), orta (b) ve proksimal (c) 1/3 kısımda yapılan anjiyografik ölçüm noktaları..... 32
- Şekil 3.4** **a:** Deneysel SAK prosedürü uygulanmamış (Grup 1) tavşanın tek parça halinde çıkarılmış beyin, beyincik ve beyin sapının bazal görünüşü, **b:** Deneysel SAK prosedürü uygulanmış tavşanın tek parça halinde çıkarılmış beyin, beyincik ve beyin sapının alttan görünüşü (baziler arter işaretlenmiş olarak görülmektedir)..... 33
- Şekil 4.1.** **a: Kontrol grubuna** ait ışık mikrografta tunika intima (TI), tunika medya (TM), tunika adventisya (TA) tabakaları olağan görünümde izlenmektedir (H&E, X200), **b: SAK grubuna** ait ışık mikrografta lümen çapında daralma, duvar kalınlığında belirgin artış izlenmektedir. (H&E, X200). 36
- Şekil 4.2.** **a:** Kontrol grubuna ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 20*, **b:** Kontrol grubuna ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 40*..... 37
- Şekil 4.3.** **a:** Subaraknoid kanama oluşturulmuş gruba ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 20*, **b:** Subaraknoid kanama oluşturulmuş gruba ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 40* 37
- Şekil 4.4.** **a:** Normal tavşan anjiyografik görüntüsü, **b:** Deneysel SAK prosedürü uygulanan tavşana ait sol vertebral arter enjeksiyonunda baziler arter ve dallarının lateral anjiyografik görüntüsü..... 38

TABLULAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Travma olmayan subaraknoid kanama nedenleri	7
Tablo 2.2.	Hunt-Hess subaraknoid kanama sınıflaması	9
Tablo 2.3.	Anevrizmal subaraknoid kanama Fisher BTT derecelendirme skalası.....	9
Tablo 2.4.	WFNS SAK Evrelemesi	18
Tablo 2.5.	Hunt-Hess derecesi ile klinik vazospazm ilişkisi.....	18
Tablo 3.1.	Deney çalışma grupları	30
Tablo 4.1.	Kontrol ve subaraknoid kanama grubuna ait baziler arter lümen çaplarının histolojik ölçüm değerleri (birim: milimetre)	39
Tablo 4.2.	Kontrol ve subaraknoid kanama grubuna ait baziler arter lümen çaplarının anjiyografik ölçüm değerleri (birim: milimetre).....	40
Tablo 4.3.	Subaraknoid kanama grubuna ait baziler arter lümen çaplarının histopatolojik ve anjiyografik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	40
Tablo 4.4.	Kontrol ve SAK grubu tavşanlara ait histolojik ölçüm değerleri ile anjiyografik ölçüm değerlerinin anlamlı değişiklik gösterip göstermediğini analiz etmek amacıyla uygulanan Mann Whitney U ve Wilcoxon eşli analizi değerleri	42
Tablo 4.5.	Kontrol ve SAK gruplarına ait ölçüm değerlerinin ortalamaları ve grup içi Mann Whitney U ve Wilcoxon eşli testi ile yapılan analiz sonuçları	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid kanama (SAK), kanın subaraknoid mesafeye dağıldığı patolojik bir durumdur. Orta-ileri yaş grubunda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Subaraknoid kanamaların en sık nedeni travmalara; spontan SAK'ların ise en sık nedeni anevrizma rüptürüne bağlıdır. Geçtiğimiz yıllar içerisinde anevrizma rüptürüne bağlı SAK insidansında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen mortalite oranında dikkat çeken bir düşüş gözlenmektedir. Mortalite oranının düşmesinde büyük olasılıkla, anjiyografik tetkiklerin gelişmesiyle beraber erken endovasküler veya erken cerrahi tedavi olanaklarının artarak tekrar kanama riskinin azaltılması rol oynamaktadır. Buna bağlı olarak, yeniden kanama, anevrizmal SAK'lı hastanın takibinde en korkutucu komplikasyon iken, günümüzde erken cerrahi veya endovasküler tedavinin yaygın olarak uygulanması bu sorunun önemini azaltmış, serebral vazospazm mortalite ve morbidite açısından en önemli komplikasyon haline gelmiştir.

Serebral arterlerin çaplarında, mekanik, fizyolojik ve farmakolojik olarak uyarımlar yapılarak değişiklikler oluşturulabilir. Ancak serebral vazospazm bu durumdan farklı ve spesifik özellikleri olan bir vasküler daralmadır. Serebral vazospazm, beynin tabanındaki büyük kapasitans arterlerinde geç dönemde olan geri dönüşümü zor veya geri dönüşümsüz daralmadır. Sıklıkla da etkilenen arter distalindeki bölgede radyolojik veya serebral kan akımı ile kanıtlanmış perfüzyon azalmasıyla ilişkilidir.

Günümüzde serebral vazospazmın patogenezi tam olarak aydınlatılamamakla birlikte multifaktöryel olduğu kabul edilmektedir. Vazodilatasyonu inhibe eden veya vazokonstrüksiyona neden olan maddeler, mekanik faktörler (pıhtının direkt basısı, trombosit agregasyonu, araknoid liflerin gerilmesi), immünoreaktif ve enflamatuar olaylar üzerinde sıklıkla durulmuştur. Bu yönde pek çok çalışma yapılmış ve serebral vazospazmın önüne geçilmeye çalışılsa da halen etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Bu yüzden birçok hasta, serebral vazospazma sekonder iskemiye

bağlı olarak hayatını kaybetmekte veya ağır nörolojik defisitli olarak hayatını devam ettirmektedir.

Serebral vazospazm bazı hastalarda mortalite veya morbiditeye yol açarak kendini belli etse de bazı hastalarda, semptomlara yol açmadan radyolojik olarak da izlenebilir. Günümüzde, spontan subaraknoid kanamaların (SAK) değerlendirilmesinde altın standart olan dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), serebral vazospazmın radyolojik olarak gösterilmesinde de en etkin yöntemdir. SAK sonrası dönemde semptomu olmayan hastalarda yapılan DSA incelemelerinde, hastaların çoğunda radyolojik olarak serebral vazospazm gösterilmiştir. Yani, DSA gibi radyolojik bir tetkik sayesinde subaraknoid kanama geçirmiş hastada serebral vazospazma bağlı semptomlar ortaya çıkmadan serebral arter çapında daralma başladığını görebilmekteyiz. Bu durum, hekime hastanın takip ve tedavisini planlamada avantaj sağlamaktadır. Ancak bir serebral arter çapının ne kadar daraldıktan sonra hastada nörolojik defisit yaratmaya başlayacağı tam olarak bilinmemekle birlikte böyle bir sınıflama yapılamamıştır.

DSA ile kan akımının geçtiği vazospazmdaki arter lümenini bize göstermede etkili olduğu bilinmektedir. DSA'nın günümüzde bize tanıdığı olanaklar ile ölçülen serebral arter çapı, arter duvarının iç yüzeyinden karşı duvar iç yüzeyine kadar olan kısmıdır. Yapılan histolojik çalışmalarda ise arterin iç çapı yanında arterin dış çapı, lümen alanı ve duvar kalınlığı gibi ek ölçümler yapılabilmektedir. Ancak tüm histolojik ölçümler eş zamanlı değil, postsakrifikasyon sonrası belli uygulamalar yapıldıktan sonra alınan ölçümlerdir. Bu durum yöntemin her ne kadar uygun olsa da kullanılan metotlara da bağlı olacak şekilde çeşitli değişiklikler ölçüm güvenilirliğini etkilemektedir.

Bu çalışma, tavşanda deneysel subaraknoid kanama modeli yaratılarak baziler arter çaplarının anjiyografik ve histolojik ölçümlerinin karşılaştırılıp serebral arterlerdeki vazospazmın ölçümünün güvenilir şekilde yapılıp yapılamayacağı, özellikle histolojik olarak yapılan ölçümlerle korelasyon olup olmadığını göstermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1. Tanım

Subaraknoid mesafe içerisinde meydana gelen, genellikle arteriyel nadiren de venöz kaynaklı kanamalardır. Beyin, beyincik veya spinal kord yüzeyindeki sıklıkla arter ve daha nadiren ven ve kapillerlerin çeşitli nedenlerle kanaması, 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 sonucunda ortaya çıkan tabloya subaraknoid kanama (SAK) adı verilir.

2.1.2. Tarihçe

SAK'nın tarihçesi incelendiğinde ilk ipuçlarına Hipokrat'ın yazılarında rastlanmaktadır. SAK ile ilgili bilgilerimiz 18.yüzyıla uzanmaktadır. Morgagni, bir otopsi vakası ile 1761 yılında intrakraniyal anevrizma tanısı koyan ilk kişi olmasına rağmen, 1778 yılında SAK kliniği tanımlayarak bu konuda ilk yayını yapan kişi Biumi olmuştur. Serre's de 1819'da subaraknoid kanamaların serebral kanamalarla aynı kategoride ele alınmasının gerekliliğini ortaya koymuştur. 1872 yılında Bortholew ve 1877 yılında Osler, anevrizma ile SAK arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. 1891 yılında Quincke lomber ponksiyonu (LP) tanımlamasından sonra klinik SAK tanısı konulmaya başlanmış, anevrizmaların tanı ve tedavisinde ilk adımlar atılmıştır (1).

Egas Moniz'in (1927) ilk serebral anjiyografiyi uygulaması ve bunu giderek yaygınlaştırması ile anevrizmaların tanısında ve SAK etyolojisi üzerindeki bilgiler ileri derecede artmıştır. İlk defa 1931 yılında Dott, internal karotid arter anevrizmalı hastaya müdahale ederek bugün için "wrapping" olarak bildiğimiz prosedürü gerçekleştirmiştir. Ehrenberg 1936 yılında SAK'lı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış, spontan olanları da primer ve sekonder olarak iki ayrı grupta ele almıştır. 1938 yılında ise Walter Dandy ilk kez anevrizma boynuna klips yerleştiren

kişi olmuştur. Richardson ve Hyland (1941), Pakarinen (1967) tarafından da benzer çalışmalar yapılmıştır. 1967 yılında Donaghy'nin mikrovasküler cerrahide binoküler mikroskopu kullanması önemli bir dönüm noktası olmuştur. Yakın zamanda Yaşargil'in anevrizmalarda gelişen vazospazmın mortalite ve morbiditedeki önemini vurgulaması, Arutinox 1974 yılında trabeküller içindeki serbest sinir uçlarının vazospazmla olan ilişkisini ortaya koyması bu konuda diğer önemli iki dönüm noktası olmuştur.

Ayrıca Yaşargil'in anterior dolaşım anevrizmalarında ve Drake'in posterior dolaşım anevrizmalarındaki çalışmaları ile anevrizma cerrahisinin günümüzdeki durumuna gelmesinde büyük katkıları olmuştur (2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Subaraknoid kanamanın gerçek insidansını saptamak zordur. Ağır bir klinik tablo oluşturması, dolayısı ile bazı olguların hastaneye yetişmeden hayatlarını kaybetmesi nedeniyle gerçek görülme oranlarını bildirmek güçleşir. SAK, tüm strokların %8-10'unu ve tüm serebrovasküler ölümlerin %25'ini içerir (3). Ayrıca insidansı yaş, cins, coğrafik bölgelere göre farklılıklar gösterir. SAK görülme sıklığı değişik serilerde yılda 100.000'de 8-25 arasında değişmekle birlikte genel olarak dünyada ortalama 100.000'de 10.5 olarak saptanmaktadır (4). Ancak özellikle Fin ve Japon toplumlarında yüksek değerler bildirilmiştir. SAK görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde senede her 100.000 nüfusta 16 (5), İngiltere'de 10.3 (6), Finlandiya'da 15.7 (7), Japonya'da 25, Hollanda'da 10 (8), Danimarka'da 3.4 (9) olarak bildirilmiştir.

SAK, her yaşta görülebilir, ancak yaş ilerledikçe görülme sıklığı artar. En sık pik yaptığı yaş 40-60 yaş aralığındadır. Olguların %20'si ise 15-45 yaş arasındadır (10). SAK nedeni olarak AVM ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken yaşla birlikte sıklığı giderek azalır. 20-70yaş grubunda SAK'ların en önemli nedeni anevrizmala rolup, 40-50yaş grubunda en yüksek değere ulaşırlar. 70 yaşın üstünde ise en sık neden arteriosklerozdur.

SAK'ın kümülatif olarak görülme sıklığı kadınlarda daha fazladır. Genel olarak kadınların erkeklerden 1.6 kez daha fazla SAK riski taşıdığına yanlış

olmayacağını bildiren yazılar mevcuttur (6). Ancak hayatın ilk dekadında erkek/kadın oranı 4/1, beşinci dekada eşit olup altıncı dekada ise kadınlarda 10 kat daha yüksek görüldüğü bildirilmiştir (11). SAK'ın mevsimlerle ilişkisini araştıran çalışmalarda da erkeklerde geç sonbaharda, kadınlarda ise geç ilkbaharda daha çok görüldüğü saptanmıştır (12). Yine SAK'ın zencilerde beyaz ırka nazaran ortalama 2.1 kat daha fazla görüldüğü de bildirilmektedir (13).

SAK'ların en sık nedeni travmalar; spontan SAK'ların en sık nedeni ise %75-85 sıklıkla rüptüre olmuş anevrizmalardır. İntrakranial anevrizma rüptürüne bağlı SAK olgularında son yıllardaki gelişmelere rağmen morbidite ve mortalite önemini korumaktadır. Başlangıçtaki kanamanın şiddeti, serebral vazospazm, yeniden kanama ve cerrahi komplikasyon morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır (14). Anevrizma rüptürüne bağlı olmayan SAK grubunda ise prognoz daha iyi olup, tekrar kanama daha az sıklıkta ve geç serebral iskemi nadirdir (15). Ayrıca SAK, hastaların %20-40'ında intraserebral kanama, %13-28'inde intraventriküler kanama, % 2-5'inde subdural kanama ile birliktede de görülür.

İntrakranial anevrizma rüptürüne bağlı SAK olgularının %10-15'i tıbbi müdahale şansı bulamadan, %25'i ilk birkaç gün içerisinde hayatını kaybetmektedir (16). Genel mortalite oranı %32-67 arasında olarak belirtilmiştir (17). İlk kanamadan kurtulup cerrahi uygulanmayan hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni tekrar kanamadır. Tekrar kanama riski ise ilk iki hafta içinde %15-20 olarak bildirilmiştir (18). Nöroşirürjikal bakıma ulaşabilenlerin %7'si vazospazm nedeniyle kaybedilir (19). Yani 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 (20).

2.1.4. Risk Faktörleri

- **Ailesel geçiş:** Olguların %5-20'sinde pozitif aile öyküsü vardır (21). SAK'lı olguların birinci derece akrabalarının aynı hastalığa yakalanma riski 3-7 kat fazla olduğu bildirilmiştir (22).
- **Sigara**

- **Alkol**
- **Hipertansiyon**
- **Oral kontraseptif kullanımı:** Diğer risk faktörlerinden bağımsız, kontrollü çalışmalar olmadığı için SAK ve oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki çok net değildir (23).
- **İlaç alışkanlıkları:** Kokain, amfetamin kullanımı
- **Kan basıncındaki günlük değişimler (24)**

2.1.5. Etyoloji

SAK, tanı ve tedavi yöntemlerinin son on beş yılda çok ilerlemesine rağmen hala yüksek mortalite ile seyreden, yaşayan hastalarda ise yaşam kalitesinde olumsuz değişikliklere yol açabilen ve birçok etyolojik nedenleri olan bir hastalıktır. Özellikle bilgisayarlı beyin tomografinin (BBT) günlük pratikte rahatça kullanılabilmesi ve DSA (Dijital Substraksiyon Anjiyografi), MRI anjiyografi veya BBT anjiyografi gibi anjiyografik tetkiklerin gelişmesi ile SAK'ların etyolojik olarak aydınlatılmasındaki sıkıntılar azalmaya başlanmıştır.

SAK'ların en sık nedeni travmalardır; spontan (travmatik olmayan) SAK'ların en sık nedeni ise %75-85 sıklıkla intrakranial anevrizmalar olup çalışmamızda da spontan SAK'lar ele alınmaktadır (25). Travma olmayan SAK nedenleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (26,27). Bir diğer bakış açısıyla SAK'ların %50-75'inin sebebi sakküler anevrizmalar teşkil etmesine rağmen, olguların yaklaşık %13-22'sinin nedeni bilinmemektedir (28). Yetersiz anjiyografi, anevrizmanın tromboze olması, küçük anevrizma, spazm veya anevrizmaya bağlı olmayan nedenler bu kategori içine alınabilir. Ayrıca, sebebi bilinmeyen SAK'ın bir tipi olan perimezensefalik anevrizmal olmayan subaraknoid kanamalar anjiyografi negatif kanamaların %21-68'ini teşkil ederler (29). Nedeni saptanamayan SAK'lar sıklıkla selim seyreder. Kanamanın tekrarı ve bu nedenle mortalite oranı %3'ün altındadır (16). Fakat şüpheli olgularda araştırmanın 3-6 hafta sonra tekrarlanması ile olguların yaklaşık dörtte birinde SAK nedeninin ortaya konulabileceği gösterilmiştir (30,31,32).

Tablo 2.1. Travma olmayan subaraknoid kanama nedenleri (26,27)

Travma Dışı Subaraknoid Kanama Nedenleri	
A. Kranial Nedenler	
I.	Anevrizma %75-85
II.	Hipertansif arteriosklerotik vasküler hastalık %15-16
III.	Vasküler malformasyonlar %6-7
IV.	Hematolojik Hastalıklar
1.	Hemofili
2.	Trombositopeni
3.	Lökemi
4.	Waldenström mikroglobülinemisi
5.	Eritropoetik sistemik bozukluklar
a)	Aplastik anemi
b)	Hereditör sferositoz
c)	Orak hücreli anemi
d)	Polisitemi
6.	Hipofibrinojenemi
7.	Hiperfibrinojenemi
V.	Enfeksiyöz Nedenler
1.	Bruselloz
2.	Tifo
3.	İnfluenza
4.	Leptospiroz
5.	Subakutbakteriyel endokarditis
6.	Toksoplazmozis
7.	TBC
8.	Herpes Zoster
9.	Sitomegalik inklüzyon hastalığı
10.	Antrax (şarbon)
VI.	Endojen Ekzojen Toksinler (Kapiller duvarında permeabilite bozukluğu)
1.	Sempatimimetikler
2.	MAO inhibitörleri
3.	Alkol
4.	Antikoagülan kullanımı
5.	Arsenik
6.	Kurşun
7.	Kinin
8.	Hiperbilirubinemi
9.	Hipernatremi
10.	CO
11.	Karbon disülfid
12.	Morfin
13.	Nikotin
14.	Paraproteinemi
15.	Pentametilentetrazol
16.	Üremi
17.	Otoimmün hastalıkları
VII.	Allerjik reaksiyonlar
VIII.	Beyin Tümörleri
1.	Glioblastom
2.	Metastatik karsinom
3.	Hipofiz tümörleri
4.	Melanomlar
5.	Meningiom
6.	Ependimom
7.	Koroid pleksus papilloması
IX.	Moya moya hastalığı
X.	Kortikal venöz tromboz (Doğum sonrası en sık masif subaraknoid kanama nedeni)
XI.	Dural AVM
B. Ekstra Kranial Nedenler (Medulla spinalis)	
I.	Medulla spinalis ve meninkslerin vasküler malformasyonları
II.	Medulla spinalis tümörleri
III.	Poliarteritis Nodosa
IV.	Spinal arterin rüptürü
V.	Antikoagülan tedavi

2.1.6. Klinik Semptomlar

SAK genellikle ani başlangıçlı olup diğer strok nedenlerinden farklı olarak ağır aktivitelerden sonra (egzersiz, konstipasyon, cinsel ilişki vb.) ortaya çıkar. Buna karşın SAK'ların %20'si yavaş başlangıçlı olup semptom ve bulgular saatler, günler içerisinde gözlenebilir. Ayrıca hastada çeşitli ve bazen de önemsiz gibi görülebilen klinik semptom ve bulgular ile karşımıza çıkarak tanısının koyulması zorlaşmaktadır.

Anevrizmal SAK olgularının %97'si, yaşamlarının en şiddetli baş ağrısı olarak da tanımladıkları ani, şiddetli, fokal veya jeneralize baş ağrısı ile başlar. Baş ağrısı ile acil servislere başvuran hastaların %1'inde de SAK saptandığından baş ağrısı şikayeti dikkatlice sorgulanmalı ve araştırılmalıdır (33). Hastaların %30'unda kanama ile birlikte bilinçte ani bozulma veya koma ile sonuçlanabilir. Baş dönmesi (%10), uyuklama hali (%7), %20'si ilk 24 saatte olabilen epileptik nöbet (%6), görme bozukluğu (%7), orbital ağrı (%7) görülür. Ayrıca SAK'dan 6-24 saat sonra %98 oranında meningeal irritasyona bağlı ense sertliği görülür. Olguların %15'inde de papil ödemi izlenir. Bunun yanında, %20-40 hastada oküler kanamalar görülebilir.

%20 ile %60 arası olguda ise SAK gelişmeden günler öncesinde uyarıcı nitelikte baş ağrısı, ense sertliği, bulantı-kusma, fotofobi gibi belirtiler ortaya çıkabilir (34). Bunların nedeninin anevrizmanın genişlemesi, sızıntı şeklinde kanama veya iskemik olaylar olması muhtemeldir. Sızıntı şeklinde kanaması olanda çekilen BBT'nin negatif gelme olasılığı pozitif gelme olasılığına göre yüksektir. Bu durumlarda hastaya LP yapılarak BOS'da ksantokromi görülüp SAK tanısı koyulabilir.

Hastaların birçoğunda nörolojik bulgular kesin olarak anevrizma yerini göstermeyebilir. Lokalizasyon açısından ön fikir verebilir. 3.kranial sinir paralizisi posterior kommunikalan ve internal karotid bileşkesinde, geçici parezi anterior kommunikalan arterde veya afazi orta serebral arterde bir anevrizmayı işaret edebilir.

Ayrıca önceki teorilerin aksine, son klinik serilerde, anevrizma boyutu ile subaraknoid mesafedeki kan hacmi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bu hastaların prognozu ise Hunt-Hess derecesi, yaş ve klinik vazospazm ile ilişkilidir (35). Anevrizma rüptürü sonrası SAK olan olgularda ise cerrahi risk ve prognozu belirleme amacı ile değişik klinik değerlendirmeler yapılmıştır. Bunlar arasında en

yaygın kullanılanları ise; Hunt-Hess sınıflaması (Tablo 2.2) ve SAK'larda BBT'ye göre Fisher derecelendirme (Tablo 2.3) skalasıdır (36,37).

Tablo 2.2. Hunt-Hess subaraknoid kanama sınıflaması

HUNT-HESS SINIFLAMASI	
Grade 0	Kanamamış anevrizma, nörolojik bozukluk yok.
Grade 1	Asemptomatik veya hafif baş ağrısı ve ense sertliği.
Grade 1a	Akut meningeal beyin reaksiyonu yok, nörolojik bozukluk mevcut.
Grade 2	Kraniyal sinir paralizi, orta şiddetli baş ağrısı, ense sertliği.
Grade 3	Hafif fokal bozukluk, letarji veya konfüzyon.
Grade 4	Stupor, orta şiddetli hemiparezi, erken deserebre rijidite.
Grade 5	Derin koma, deserebre rijidite, ölüme yakın görünüm

* Ciddi sistemik hastalık (Örneğin; hipertansiyon, diyabet, şiddetli ateroskleroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) veya anjiyografide şiddetli vazospazm varlığında bir grade daha eklenir.

Tablo 2.3. Anevrizmal subaraknoid kanama Fisher BTT derecelendirme skalası

FİŞHER BBT DERECELENDİRME SKALASI	
Evre1	Saptanabilen subaraknoid kan yok
Evre2	1 mm kalınlıktan daha ince ve diffüz kan
Evre3	1 mm veya daha fazla kalınlıkta pıhtı ve/veya lokalize kan
Evre4	İntraserebral veya intraventriküler kan

2.1.7. Subaraknoid kanamanın komplikasyonları

- Yeniden kanama (38)
- Vazospazm, serebral iskemi, enfarkt
- Elektrolit imbalansı (Uyumsuz ADH salınımı, serebral tuz kaybı, diabetes insipidus)
- Akut veya kronik, kommunikasyon veya kommunikasyon olmayan hidrosefali
- Nöbet

- Serebral ödem (Sitotoksik, hipoksik, iyatrojenik)
- Kardiyak komplikasyonlar (Disritmiler, MI, ventriküler duvar hareket bozuklukları)
- Pulmoner komplikasyonlar (Aspirasyon pnömonisi)
- Gastrointestinal bozukluklar (Motilite değişiklikleri, kanama)
- Nöropsikiyatrik bozukluklar
- Terson Sendromu

2.1.8. Ayırıcı Tanı

SAK'da konulan yanlış tanıları bildiren pek çok klinik çalışma mevcuttur(39).

- 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 apandisit ve akut miyokard enfarktüsü 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,

2.1.9. Subaraknoid kanamalı hastaya yaklaşım

Son otuz yıla baktığımızda SAK'ın tanısında, tıbbi ve cerrahi tedavisinde önemli gelişmeler oldu. Yoğun bakım ve anestezi alanındaki gelişmeler, yeni geliştirilen nöral dokuyu koruyucu tedaviler, SAK'a bağlı ortaya çıkan vazospazm ve

diğer metabolik bozuklukların fizyopatolojisiyle ilgili bilgi birikimi, tıbbi tedavideki başlıca atılımlar oldu (40). SAK'a yol açabilecek tüm etyolojik faktörlere baktığımızda ise birçoğunun cerrahi tedavi ile düzelebileceği dikkati çekmektedir. Mikroanatomi çalışmalarından elde edilen bilgiler, mikrocerrahi teknikte sağlanan gelişmeler ve girişimsel nöroradyolojinin katkıları ise bu hastalığın cerrahi tedavisinde sağlanan ilerlemenin temelini oluşturdu.

Daha öncede belirttiğimiz gibi SAK'lı olguların birçoğunda cerrahi tedavi gerekse de cerrahi girişime kadar geçecek sürede kafa içi basıncını düşürmek, yeni kanamayı önlemek, vazospazmın etkilerini azaltmak için bazı özel durumlarda da tıbbi tedavi önem kazanmaktadır. Bunları; anjiyografide anevrizma veya başka cerrahi bir patolojinin saptanmamış olması; anevrizma lokalizasyonunun cerrahi olarak ulaşılabilir olmaması; hangisinin kanadığı belirlenemeyen çoklu anevrizma olguları; hipertansiyon, kardiyomiyopati gibi önemli sistemik sorunların varlığı; cerrahi tedavinin hasta veya yakınlarınca kabul edilmemesi gibi nedenler olarak sıralayabiliriz.

SAK'lı hastayı değerlendirirken belli algoritmalardan kaçınılmalı ve her hasta, hastalığın hangi aşamasında ise ona göre değerlendirilerek gerekli tedavi derhal uygulanmalıdır. İlk klinik değerlendirme, kardiyopulmoner sistemin stabil hale getirilmesi sonrası yapılmalıdır. Bu nedenle acil servise gelen ve SAK şüphesi olan hastada klinik tablonun ağırlığına bağlı olarak hava yolunun açık tutulması, solunum desteği, damar yolu gibi acil önlemler alındıktan sonra hızlıca SAK'ın tıbbi tedavisine başlanmalı ve kesin tanı konulmalıdır.

SAK'lı hastanın takibinde önerilen hasta bakımı uygulamaları:

- ✓ Mutlak yatak istirahati
- ✓ Başın 30 derece elevasyonu
- ✓ Hastanın görsel ve işitsel uyaranlara karşı izole bir ortama alınması, örnek; hasta ziyaretinin kısıtlanması
- ✓ Derin ven trombozuna yönelik olarak alt ekstremitelere aralıklı pnömotik kompresyon
- ✓ Genel durumu bozuk hastalarda idrar sondası

- ✓ Genel durumu bozuk hastalarda enteral beslenmeyi sağlamak için nazogastrik veya nazojejenal kateter

SAK'lı hastanın tedavisinde önerilen farmakoterapi:

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

SAK'lı hastanın takibinde önerilen monitörizasyonlar ve tetkikler:

- ✓ Elektrokardiyografik telemetri
- ✓ Pulse oksimetre ile transkutanöz oksijen saturasyonu takibi
- ✓ Arteriyel kateter ile kan basıncı monitörizasyonu
- ✓ Arter kan gazı takibi
- ✓ Santral venöz kateter ve santral venöz basınç takibi
- ✓ Günlük kan elektrolitleri ve kan glukoz düzeyleri, kan sayımı, koagülasyon parametrelerinin takibi
- ✓ Endikasyonu olduğu zaman karaciğer enzimleri ve kardiyak enzim düzeyleri
- ✓ 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

- ✓ **BBT**, subaraknoid kanama şüphesi olan bir hastada ilk tanı yöntemidir. Kan karakteristik olarak rüptüre anevrizma etrafında fokal olarak bulunabilir veya diffüz olarak sisternleri doldurabilir. Rüptüre olmayan 5mm'den büyük anevrizmalar kontrastlı BT'de görülebilir. Büyük anevrizmaların kalsifiye duvarları yine BT'de görülebilir. Kraniyal BT aynı zamanda ventriküllerin büyüklüğü, hematoma, enfarkt, sistern ve fissürlerdeki kan miktarı, çoğul anevrizmalı olgularda hangi anevrizmanın kanadığı ve anevrizmanın yerini gösterebilir. Postoperatif dönemde veya hastanın nörolojik düzeyinde gerileme olduğu zaman da tekrar kanama, hidrosefali gibi değişiklikleri dökümente etmek için kullanılır (41).
- ✓ **Transkraniyal Doppler (TCD)**, vazospazm takibi için mümkünse her gün inceleme tavsiye edilir.
- ✓ **Xenon BBT veya single photon emission tomografi (SPECT)** ile serebral kan akımı çalışmaları vazospazm tanısı ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli bilgiler verir.
- ✓ **Üç boyutlu bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (3DCTA)**, SAK'lı hastalarda serebral anevrizmaların araştırılmasında her geçen gün daha sıklıkla kullanılmaktadır. Hala görüntüleme de altın standart olarak DSA kabul edilmekle birlikte bazı merkezlerde ilk inceleme metodu olarak 3DCTA kullanılmaktadır. Hernesniemi öncelikli olarak 3DCTA kullanmasının nedenlerini; a) İnvaziv olmaması b) Hızlı görüntülenmesi c) Arter ve anevrizma duvarındaki kalsifikasyonları ortaya çıkarması d) Hızlıca üç boyutlu rekonstrüksiyonunun yapılarak şüpheli lezyonlarda ayrıntılı bilgi verebilmesi olarak saymaktadır. Akım dinamiğinin olmaması ise 3DCTA'nun en önemli dezavantajlarından (42,43).
- ✓ **Serebral anjiyografi**, anevrizma görüntülenmesinde altın standarttır. Anjiyografide anevrizmanın varlığı, birden fazla ise sayısı, boynun genişliği, anevrizma duvarının şekli, domun büyüklüğü, yönü ve diğer vasküler yapılar ile olan ilişkisi değerlendirilebilir, postoperatif

anevrizmanın kapandığının görüntülenmesi ve anjiyografik vazospazmın gösterilmesini sağlar (44).

Anevrizma tedavisinde amaç, anevrizma boynunun tamamının, güvenli bir şekilde ve sürekli olarak oklüzyonunun sağlanmasıdır. Bu amaçla cerrahi tedavi, endovasküler tedavi veya her ikisi birlikte uygulanabilir. Tedavi seçiminde her hasta ayrı ayrı ele alınmalı, hasta için en güvenli ve en etkili tedavi modalitesi seçilmelidir. Anevrizma boyutu, lokalizasyonu, hastanın yaşı, beraberindeki sistemik hastalık varlığı, intraserebral, intraventriküler hemoraji varlığı, hastanın klinik ve radyolojik derecelendirilmesi karar vermede oldukça etkilidir (45).

Evresi iyi olan kanamış anevrizmalı hastalar için erken (1-3.gün) ve geç erken (4-7.gün) cerrahi (kipleme) en iyi zamanlama olarak görülmektedir. Evresi iyi olan hastalarda erken ve geç erken cerrahi arasında mortalite ve morbitide yönünden farklılık görülmemiştir. Evresi kötü olan kanamış anevrizmalı hastalarda ise geç (>7 gün) cerrahi önerilmektedir. Geç ameliyat edilenlerin prognozu, erken ve geç erken opere edilen hastaların prognozuna göre daha kötü olduğu bildirilmiştir (46). Evresi iyi olan hastalara mümkün olan en kısa zamanda müdahale edilmesi, tekrar kanamanın (ilk 24 saat %12-87.1) mortalite ve morbitidesini azaltacağı da doğrulanmıştır (47).

Düşük ve orta evredeki kanamış anevrizmalı hastalar erken cerrahi girişimle (ilk 3 gün) düşük mortalite (<%10) ve morbidite oranlarıyla tedavi edilebilirler. Bunun bir avantajı olarak da anevrizma kliplendikten sonra vazospazmın tedavisi için hastalara daha etkin medikal tedavi yöntemleri kullanılabilir. Evresi iyi olan fakat SAK geçirdikten birkaç gün sonra cerrahi girişim için gönderilen, vazospazm riski yüksek olan hastaların tedavisinde ise görüş ayrılığı vardır. Bazı yazarlar tekrar kanama riski yönünden hastanın geldiği zaman ameliyatını önerirken, diğerleri SAK'dan sonra 12-14 gün beklemenin daha iyi olacağı görüşünü savunmaktadırlar (1).

Endovasküler koil embolizasyon son yıllarda serebral anevrizmaların tedavisinde cerrahi kliplemeye bir alternatif olarak gelişmiştir. Bu tekniğin son yıllarda daha da gelişmesi özellikle yaşlı, yüksek tıbbi riskli ve anatomik olarak zorluk arz eden anevrizmalarda cerrahi tedaviye bir alternatif olmasına neden

olmuştur. Her ne kadar evresi kötü olan hastalarda yeniden kanama riskini ortadan kaldırmak için tutucu tedaviye bir alternatif olarak endovasküler tedavi önerilse de sonuçlar yaşam süresini arttırdığı ancak hastanın iyileşmesine etkisinin olmadığını göstermektedir (48). Evresi iyi olan hastalarda, cerrahi girişim ile endovasküler tedavi sonuçları arasında mortalite ve morbitide yönünden bir farklılık görülmemektedir.

2.2. SEREBRAL VAZOSPAZM

2.2.1. Tanım

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm, serebral arterlerin zaman içerisinde ve geri dönüşümlü olabilen daralması sonucu ortaya çıkan beyin iskemisinin yarattığı morbidite ve mortaliteden sorumlu bir süreçtir (49). Ayrıca birbiriyle uyumlu olması gerekli olmayan iki tanıma sahiptir; klinik vazospazm ve radyolojik vazospazm. Klinik vazospazm, gecikmiş iskemik nörolojik defisit (GİND) veya semptomatik vazospazm olarak da bilinir. SAK sonrası geç dönemde oluşan fokal iskemik nörolojik defisittir. Radyolojik (anjyografik) vazospazm ise serebral anjiyografide gösterilen arteriyel daralmadır.

Serebral vazospazm daha çok anevrizma rüptürüne bağlı SAK'nın komplikasyonu olmasına rağmen %5-10 oranında ağır kafa travması, meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda da görülebilir (50).

2.2.2. Tarihçe

Serebral vazospazmın tarihteki geçmişine baktığımızda ilk incelemeler, 1811 yılında Ravina, 1850 ve 1859 yıllarında Doders köpek kafatasına burr hole açarak saat camı yerleştirmiş ve pial arterleri gözlemlenmelerine dayanır. Peabody ise 1891 yılında spazmı damar düz kaslarının spazmotik kontraksiyonu şeklinde açıklamıştır. 1938'de Forbes ve Cosb serebral damarları kontrol eden vazodilatatör ve vazokonstrüktör sinir liflerinin varlığını kanıtlamıştır (51).

Robertson ise 1949'da ilk kez anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama ile serebral vazospazm ilişkisini bildirmiştir. 1958 senesinde Gurdjian, üst torasik, servikal

ve kafa çifti sinirlerinin stimülasyonun pial damarlara etki etmediğini, bu damarların kandaki karbondioksit ve oksijen saturasyonuna yanıt verdiklerini gözlemiştir. 1942 yılında Erclin, 1959'da Gurdjian ve Thomas, baziler arteri mekanik yolla stimüle ederek vazospazm meydana getirmişlerdir (52,53).

Anjiyografik vazospazm ise ilk olarak 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (54). Çalışmalarının sonucunda vazospazmın kanama sonrası birkaç hafta içinde geliştiğini, kanama bölgesindeki vasküler etkilenmenin maksimum, fakat uzak vasküler yapılarda daha az derecelerde olduğunu saptamışlardır. Bu sonucun, anevrizma rüptürü sonrası prognozda önemini göstermişlerdir. Geçen yıllar içerisinde Pool (55,56), Maspes ve Marini (57), Du Boulay (58), Allcock ve Drake (59), Wilkins ve arkadaşları (60) yaptıkları çalışmalarla vazospazmın, kanamış intrakranial anevrizmalı hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir sebep olduğunu göstermişlerdir.

1960 yılında Lenda'nın, kedi pia materine topikal olarak seratonin ve anjiyotensin uygulayarak pial damarların daraldığını göstermesiyle, laboratuvarlarda hayvanlar üzerinde deneysel SAK modelleri ile vazospazmın fizyopatolojisi yoğun bir şekilde çalışılmaya başlanmış, vazospazmı önlemek veya tedavi etmek için birçok başarılı olamayan ilaç denemeleri yapılmıştır (61). İlk olarak Kosnik ve Hunt 1976 yılında, Giannota ve arkadaşları ise 1977 yılında vazospazm nedeniyle gelişen iskemik nörolojik defisitinin tedavisinde hipertansiyonun etkisini bildirmişlerdir (62,63). Sonrasında Kassel ve arkadaşları 1982 yılında standart hipervolemik ve hipertansif tedavinin vazospazma bağlı geç iskemi tedavisindeki olumlu etkilerini göstermişlerdir (64). 1979 yılında Niziuma ve arkadaşları vazospazmın en sık orta serebral arterde görüldüğünü bildirmişlerdir (65). 1980'li yıllarda Sasaki ve arkadaşları oksihemoglobinin otooksidasyon ile methemoglobine dönüşmesi sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin membran fosfolipidlerinde peroksidasyona yol açarak serebral vazospazmın etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu göstermeye çalışmışlardır (66).

1980 yılında Fischer ve arkadaşları BBT'de subaraknoid mesafedeki pıhtı kalınlığının vazospazm gelişme ihtimali ile yakından ilişkili olduğunu saptamışlardır (37). 1984 yılında Aaslid ve arkadaşları serebral dolaşımın değerlendirilmesinde daha sonraki yıllarda pratik ve invaziv olmaması nedeniyle geniş kullanım alanı

bulan transkranyal doppler (TCD) tetkikini tanımlamışlardır (67). Yine 1984 yılında Zubkov ve arkadaşları vazospastik serebral arterleri genişletmek için translüminal balon anjiyoplasti uygulamışlardır (68).

2.2.3. Epidemiyoloji

Serebral vazospazmı, daha önce de belirttiğimiz gibi anjiyografik (radyolojik) ve klinik (semptomatik) vazospazm olarak incelemek gerekir. Anjiyografik vazospazm sıklıkla SAK sonrası 3-5. günlerde başlar. Daralma arteriyel düz kasın kontraksiyonuna damar duvarındaki morfolojik değişikliklere sekonderdir. Arteriyel lümen daralması maksimum 5-14. günlerde görülür ve 2-4 hafta arasında yavaş bir şekilde düzelir (69). SAK sonrası yaklaşık yedinci günde yapılan anjiyografide arteriyogramların %30 ile %70'inde anjiyografik vazospazmın dökümente edildiği bildirilmiştir (19). Ancak semptomatik vazospazm görülme zamanı anjiyografik vazospazma paralellik göstermesine rağmen olguların sadece %20-30'unda görülmektedir (70). Nöroşirürjikal bakıma ulaşabilenlerin %7'si vazospazm nedeniyle kaybedilir. Bir diğer %7'sinde ise vazospazmın ciddi fonksiyon kaybına yol açtığını belirten araştırmalar mevcuttur (19). Ayrıca Dorsch yaptığı literatür araştırmasında, 187 kaynakta ikinci haftada anjiyografi yapıldığında hastaların %67'sinde serebral vazospazm saptadığını, 297 kaynakta ise %32 oranında geç iskemik defisit geliştiğini belirtmiştir (71).

2.2.4. Predispozan faktörler

- ✓ Fisher, BT'deki kan miktarını derecelendirmiş ve vazospazm gelişme riskinin arttığını ortaya koymuştur (37).
- ✓ Anevrizmal SAK sonrası endovasküler yada cerrahi olarak tedavi edilen 224 hastada, tedavinin tipinden ve semptomatik vazospazmın oluşumundan bağımsız olarak WFNS grade (Tablo 2.4), yaş ve hipergliseminin birbirinden bağımsız olarak artmış vazospazm riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72).

Tablo 2.4. WFNS SAK Evrelemesi

Evre	GKS	Motor defisit
1	15	yok
2	13-14	yok
3	13-14	var
4	7-12	var veya yok
5	3-6	var veya yok

- ✓ Serebral vazospazmın gelişmesinde ve prognozunda etkili iki ana karakteristik özellik saptanmış. Bunlar, SAK sonrası ilk başvuru anındaki bilinç kaybı ve aterosklerotik hastalığıdaki sigara, hipertansiyon, geçirilmiş inme gibi üç risk faktörünün varlığıdır (73).
- ✓ Kabuldeki Hunt-Hess derecesi (Tablo 2.5), serebral vazospazm gelişme riski ile yakın ilişkilidir. Derece arttıkça vazospazm oranı da artar (74).

Tablo 2.5. Hunt-Hess derecesi ile klinik vazospazm ilişkisi

Hunt-Hess derecesi	Klinik Vazospazm (%)
1	%22
2	%33
3	%52
4	%53
5	%74

- ✓ Kokain kullanan SAK'lı hastaların, kokain kullanmayan gruba göre daha fazla oranda semptomatik vazospazm geliştiğini bildirmiştir (75).
- ✓ Antifibrinolitik tedavi yeniden kanamayı azaltır fakat vazospazm gelişme riskini artırır (74).
- ✓ Selektif serotonin geri alım inhibitörleri ve statinlerin kullanımının vazospazm için artmış risk faktörü olduğu bildirilmiştir (76).
- ✓ Harrod GC ve arkadaşları, anevrizmatik SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda, predispozan faktörleri belirlemek için 1966-2005 yılları arasındaki literatürleri taramış ve sonuçta risk faktörleri içerisinde sadece

artmış kanama miktarının tüm literatürlerde ortak risk faktörü olarak belirtildiğini saptamışlardır. Bu sonucu, serebral vazospazmın multifaktöriyel bir problem olmasına ve patofizyolojisinin yeterince açıklanamamasına bağlamışlardır (77).

2.2.5. Patofizyolojisi

Serebral vazospazmın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte deneysel ve klinik çalışmalarla, subaraknoid mesafeye ulaşan kanın serebral vazospazma neden olduğu konusunda şüphe yoktur (78,79).

Subaraknoid mesafeye ulaşan eritrositleri hemolizi sonucu vazoaktif maddeler salınır ve bu maddeler arasından yapılan çalışmalar sonucu özellikle oksihemoglobin ön plana çıkmaktadır (78,80). Birçok mekanizma ile oksihemoglobin endotelial hücrelerden vazokonstrüktör prostoglandinlerin salgılanmasını sağlar. Çeşitli deneysel modellerle yapılan çalışmalarda da PGF2-alfa, PGD2, PGE2 ve tromboksan A2 gibi vazoaktif prostoglandinlerin vazospazmada arttığı gösterilmiştir (81,82,83). Ayrıca serebral vaskülerlerin tonusu genellikle, endotel kaynaklı gevşemeye yol açan maddelerin (nitrik oksit, asetilkolin, bradikin vb.) ve endotel kaynaklı kasılmaya yol açan maddelerin (endotelin, serotonin, norepinefrin vb.) aralarında oluşturdukları denge ile sağlanır (80). Oksihemoglobin bu dengeyi bozarak, doğrudan nitrik okside (NO) bağlanarak veya ortaya çıkmasını sağladığı superoksit anion radikalının NO'ü ortadan kaldırmasıyla vasküler tonusu kasılma yönünde etkiler. Bununla birlikte endotel hücrelerinden endotelin salınmasını uyararak da vazospazmı artırır (80).

Serbest radikaller de araştırılarak, kan-beyin bariyeri hasarı ve sitotoksik etkileri ile serebral vazospazmı oluşturdukları çalışmalarda gösterilmiştir. Oksihemoglobinin methemoglobine otooksidasyonu sırasında superoksit anion radikali ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kanama sonrası hemoglobin yıkımı sırasında ortaya çıkan demir bileşikleri de serbest radikallerin ortaya çıkmasında katalizör etki göstermektedir. Bu serbest radikaller doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olarak lipid peroksidasyonu zincirini başlatırlar ve daha önce bahsettiğimiz vazoaktif prostoglandinlerin üretilmesine neden olurlar (84,85). Diğer taraftan da bu

süreç endotel hasarı ile sonuçlanır ve intraselüler kalsiyumun artışına yol açar. Kalsiyum ve kalsiyum bağımlı enzim olan kalmodulinin, damar düz kas regülasyonunda önemli role sahip olduğu da unutulmamalıdır (86). Damar düz kaslarının uzun süreli kasılması vazospazma neden olur ve bu uzun süreli kasılma ikincil olarak damarda hipertrofi, hiperplazi ve fibrozise de neden olur.

2.2.6. Klinik

Serebral vazospazm, klinik olarak SAK sonrası 4.günde başlar, 7.günde pik yapar ve şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzeler. Bulgularda ilerleyici veya dalgalı seyir olabilir.

- ✓ Lokalize olmayan bulgular; yeni başlayan veya artan baş ağrısı, bilinç seviyesi değişimleri, dezoryantasyon, meningismus.
- ✓ Fokal defisitler ve kraniyal sinir paralizileri gibi fokal nörolojik belirtiler görülebilir. Semptomlar ASA veya OSA sendromlarının bir parçası olabilir.

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

Orta serebral arter (OSA) sendromu: Hemiparezi, monoparezi, afazi, apraktagnozi, duyusal apraksi.

2.2.7. Tanı

Klinik olarak vazospazmdan kuşku edilen hastada yapılacak başlıca incelemeler (87);

- ✓ **BBT:** İskemik alanları göstermesi ve kötüleşmekte olan bir hastada intrakraniyal hematoma veya hidrosefali gibi nedenleri ekarte etmek için önemlidir.

- ✓ **Transkranyal Doppler:** Ortalama kan akım hızının damar çapı ile ters orantılı olduğu prensibinden indirekt olarak vazospazmı gösterir.
- ✓ **DSA:** İnvaziv olmasına karşın altın standarttır.
- ✓ **BT anjiyo**
- ✓ **MR anjiyo**
- ✓ **Xenon BT**
- ✓ **PET**
- ✓ **Kantitatif EEG analizi**

2.2.8. Tedavi

Subaraknoid kanama tanısı ile hastaneye yatırılmış veya SAK sonrası anevrizma nedeniyle opere edilmiş hastalarda vazospazm gelişmesini önleyici tedbirler almak, özellikle vazospazm açısından en riskli günlerde hastayı yakın takip etmek ve klinik olarak vazospazmdan kuşkulanan hastaya müdahale etmek, vazospazma bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılmasında en önemli kriterdir (40). Serebral vazospazm multifaktöriyel olduğundan tek bir tedavi yöntemi yoktur. Tedavinin amacı, vazospazm gelişimini önlemek ve vazokonstrüksiyonun oluşturacağı iskemiye karşı beyni korumaktır.

Günümüzde serebral vazospazmın medikal tedavisinin temelini oluşturan ve halen yaygın olarak kullanılan tedavilerin başında 3H tedavisi (Hipertansiyon, Hipervolemi ve Hemodilüsyon) ve kalsiyum kanal blokerleri gelmektedir (86,88,89). Vasküler yapılar içerisindeki kan hacminin artırılması, artmış perfüzyon basınçları ve azalmış kan viskozitesi, vasküler daralmanın başlangıcında serebral kan akımının artmasını sağlar. Ancak serebral vazospazmda hastaların sadece bir kısmı 3H tedavisine yanıt verir. Buna rağmen en iyi sonucun alındığı serilerde bile inme ve vazospazmdan dolayı ölüm %15'e yaklaşmaktadır (90,91). Yapılan son dönem çalışmalarda da, bu tedavi ile ilgili yetersiz kanıta dayalı bilgi olduğu vurgulanmıştır (92). 3H tedavisini uygulandığı hastalarda miyokard iskemisi, pulmoner ödem, hiponatremi başta olmak üzere elektrolit bozuklukları, serebral hemoraji, serebral

ödem, klip veya koil gibi yöntemlerle tedavi edilmemiş anevrizmanın rüptüre olması gibi ciddi komplikasyonlar gelişebileceği için, hastalara yoğun bakım koşullarında arteriyel monitörizasyon ve sıkı elektrolit takibi yapılmalıdır (93,94).

Kalsiyum, serebral vazospazmda önemli bir mediatördür. Kalsiyum antagonistleri serebral vazospazmın temel tedavilerinden birini oluşturmaktadır. Prospektif ve randomize edilmemiş pek çok çalışmada, IV kalsiyum kanal antagonisti kullanımıyla birlikte, vazospazma bağlı ölüm ve kalıcı defisitlerde %1'den %10'a kadar azalma bildirilmiştir (95,96,97). Oral kalsiyum antagonistlerinden olan nimodipin pek çok çalışmada kullanılmıştır (98,99,100,101). Barker ve Ogilvy'e ait bir nimodipin tedavi metaanalizinde, SAK sonrasında profilaktik kullanımının iyi prognoz ihtimalini arttırdığı gösterilmiştir (102). Dolayısıyla nimodipinin anevrizmal SAK'ya bağlı semptomatik vazospazm tedavisinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Hastaneye kabul ile birlikte hastaya her dört saatte bir 60mg oral nimodipin başlanmalıdır.

Hüresel immün yanıt da serebral vazospazm patogenezinde vurgulanmaktadır. Steroidler, vazospazmdan koruyucu ajanlar olarak görülmüş ancak yapılan çalışmaların sonuçları beklendiği gibi çıkmamıştır. Chyatte ve ark.'nın yaptıkları retroprospektif bir çalışmada, yüksek doz metilprednizolon gecikmiş iskemik hasarını azaltıyor gibi görünmektedir (103). Ancak sistemik yan etkilerinden dolayı kortikosteroidlerin bu amaçla kullanımı önerilmemektedir. Vazospazm tedavisinde umut vaat eden ajan clazosentan da serebral vazospazm tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış selektif bir endotelin A reseptör antagonistidir. Vajkoczy, Barth ve ark. serebral vazospazm önlenmesi ve tedavisinde clazosentan'ın yararlı etkilerini göstermişlerdir (104,105)

Vazospazm patolojisinde enflamasyon ise önemli bir rol oynamaktadır. SAK sonrası subaraknoid mesafede bulunan kan pıhtısına karşı hüresel ve moleküler düzeyde kompleks ve güçlü bir enflamasyon yanıtı meydana gelir. Yapılan son çalışmalarda da, anevrizma rüptürü ile gelişen SAK sonrası serebral vazospazm tedavisinde lökosit-endotelyal hücre etkileşiminin önemli bir yere sahip olduğu saptanmıştır (106-108).

Vazospazmda, kanın damar çevresinde kalış süresi ve miktarı önemlidir. İlk 3 günden önce pıhtı uzaklaştırıldığında vazospazmın engellendiği deneysel modellerde gösterilmiştir. Bu bağlamda erken cerrahi ile de pıhtının erken boşaltılması vazospazm gelişme olanağını azaltacaktır (109,110). Erken cerrahi ile tekrar kanama riski ortadan kaldırıldıktan sonra 3H tedavisinin de daha güvenle yapılabilmesi mümkün olacaktır (40). Subaraknoid boşluktaki perivasküler trombüsün miktarının serebral vazospazm derecesi ile ilişkili olduğunu gösteren ciddi klinik ve deneysel çalışmalar vardır. Bu nedenle cerrahi sırasında agresif olarak pıhtının temizlenmesi önemlidir (111). Taneda, 239 olguluk bir seride erken cerrahi uygulanan ve subaraknoid mesafedeki kanın itina ile temizlendiği olgularda semptomatik vazospazm sıklığının %10, SAK'dan 10 gün sonra ameliyat edilen olgularda ise %25 olduğunu belirtmiştir (112). Ayrıca sürekli lomber drenaj ya da aralıklı lomber ponksiyonlarla yapılan BOS drenajının semptomatik vazospazmın tedavisinde en başarılı sonuçları sağlayan yöntemlerden birisi olduğu da yayınlarda bildirilmiştir (113).

Rüptüre anevrizma sonrası gelişen SAK tedavisinde en iyi strateji, en kısa sürede anevrizmanın kapatılmasıdır. Hastada ciddi vazospazm gelişmezse ve klinik olarak stabil ise en uygun yöntem erken cerrahi tedavidir. Eğer hastada ciddi vazospazm gelişmişse yapılacak cerrahide risk artmıştır. Semptomatik vazospazmlı rüptüre anevrizma hastalarında kombine koil embolizasyon ve anjiyoplasti makul bir tedavi seçeneğidir (114).

Papaverinin serebral vazospazmda etkisini gösteren araştırmalar olduğu gibi, operasyon sırasında topikal uygulanan papaverinin vazospazma olumlu etkisini vurgulayan araştırmalar da mevcuttur. Anjiyografik olarak intraarteriyel kullanımı da gündemde olan papaverinin bu yolla oluşturduğu vazodilatasyon mekanizması tam açıklığa kavuşmamıştır (115). İntraarteriyel papaverinin spastik damarı açmakta başarılı olduğu, ancak bu etkinin kısa sürede kayb olduğu ve tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması gerektiği, bunun yanında anjiyografik spazmın açılmasıyla klinik düzelme arasında zayıf bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (40).

Gelişen endovasküler teknik ve teknoloji endovasküler girişimlerin serebral vazospazmın tedavisinde de bir seçenek olarak ortaya çıkmasını sağlamıştır.

Endovasküler olarak intaarteriyel yapılan papaverin ve nimodipinin yanı sıra transluminal balon anjiyoplasti, diğer tedavi modellerine yanıt vermeyen dirençli vazospazmda kullanılabilir ve nörolojik defisitlerin gelişimini engelleyebilir. Balon anjiyoplasti ile yararlı sonuçlar bildirilmesine karşın işleme bağlı mortalitenin %2.5 civarında olması, bu yöntemin vazospazm tedavisinde yaygın olarak kullanılmasını engellemiştir (116,117).

2.3. SEREBRAL ANJİYOĞRAFİK GÖRÜNTÜLÜME, DENEYSEL ÇALIŞMALAR

Serebral anjiyografi, baş ve boyun kanlanmasını sağlayan arterlere (her iki ana karotis ve vertebral arterler) perkutan selektif kateter uygulanmasını takiben kontrast madde enjeksiyonu ile baş ve boyun dolaşımının seri film veya dijital sistemler ile görüntülenmesidir (118).

Serebral anjiyografinin pek çok kullanım alanı mevcuttur. SAK'ın en sık nedenleri olan anevrizma ve AVM'lerin belirlenmesinde de kesin tanı yöntemi serebral anjiyografidir. Serebral anjiyografi etyoloji dışında vazospazmın ve hidrosefalinin gelişimini, varsa hematoma özelliklerini, çoklu anevrizmalarının boyutunu, şeklini ve yerini de ortaya koyar. Mesela; SAK sonrası yaklaşık yedinci günde yapılan anjiyografide arteriyogramların %30 ile %70'inde anjiyografik vazospazmın dökümente edildiği bildirilmiştir (radyolojik vazospazm) (19). Ancak % 5-10 olguda ise teknik yetersizlik, vazospazm veya tromboza bağlı anevrizmanın dolmaması gibi nedenlerle SAK etyolojisini ortaya koyamama ihtimali de unutulmamalıdır.

Serebral anjiyografi, son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte tedavide de sıklıkla kullanılmaya başlanılmıştır. Etiyolojinin kesinleşmesi ile birlikte cerrahi veya endovasküler tedavi endikasyonu koymak da anjiyografi ile mümkündür. Tüm bu nedenlerden dolayı SAK ve çoğunlukla vazospazm ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda serebral anjiyografi sıklıkla kullanılmıştır (119-127).

İn vivo SAK ve vazospazm modelleri, otolog kanın bazal serebral arterleri sarması için sisternal aralıklara enjekte edilerek geliştirilmiştir. Çoğu intraserebral vazospazm modeli, deneğin kendisinden alınmış kanın bir enjektör ile arteri delerek enjekte edildiği yüksek basınçlı bir SAK modeli oluşturma düşüncesinin yanında, kan damarlarının çevresinde enjeksiyon sonucu gelişecek vazospazmı da hedeflemektedir (122-124). Bu modellerin oluşturulabileceği deneysel çalışmalarda ise denek olarak insanların kullanılması olanaksızdır. Deneysel modelleri sıklıkla sıçanlar, tavşanlar, kedi, domuz, köpek ve primatlarda geliştirilmiştir (119,120,123). Ancak SAK'ın teknik olarak bu hayvanlarda oluşturulması daha kolayken vasküler yapıların daha küçük kalibrasyonu nedeniyle anjiyografik olarak incelenmesi daha zordur. Bu tip canlılarda ayrıca ölçümlerin teknik olarak güvenilir şekilde yapılabilmesi de oldukça güçtür. Kedi, köpek, domuz ve primat gibi daha büyük hayvanlarda serebral anjiyografinin uygulanabilirliği daha kolaydır. Rat ve tavşan modellerinin ucuz, vazospazmın oluşturulması ve önlenmesinin kolay olması nedeniyle diğer hayvan modellerinden daha çok tercih edilmektedir. Uygulama kolaylığı sebebiyle deneylerde anjiyografik girişim için denek hayvanlarının daha çok femoral arterleri tercih edilmiştir (119,120,124). Nadir olarak aksiller arterden girişimin tercih edildiği çalışmalar da mevcuttur (121). Çalışılan hayvan deneysel modellerinin çoğunda SAK modeli yaratmak için sisterna magna kullanılmaktadır. Buna bağlı olarak anjiyografik ölçümlerin kolaylığı ve doğruluğu açısından posterior dolaşımda yer alan vertebral arter ve sıklıkla baziler arter tercih edilmektedir (119,120,126,127). Ancak bu vasküler yapıların daha net gösterilebilmesi için deneklere verilen aşırı doz kontrast madde nedeniyle ani ölümlerin olduğunu bildiren yazılar da mevcuttur. Bu yüzden, sadece tek çekim DSA yapılması önerilmektedir (119).

Deneysel modellerde subaraknoid kanama uygulandıktan sonra müteakip günlerde DSA çekimleri tekrarlanarak, bu günlerdeki serebral arter çaplarının dijital ölçümü yapılarak bunlar karşılaştırılır. Bu süreçte denek hayvanları, klinik ve radyolojik vazospazm açısından takip edilir. Anjiyografik olarak ölçümleri alınan arter kesitlerinin histopatolojik olarak karşılaştırılması yapılabilir (120). Koktekir ve ark.'nın yaptığı çalışmadaki gibi, ratta deneysel SAK modeli yaratıldıktan sonra yapılan serebral arter çaplarının anjiyografik ölçümleri ile vazospazmı azaltması

beklenen maddenin uygulandığı grupta yapılan serebral arter çaplarının anjiyografik ölçümlerinin önceki grupla karşılaştırılması şeklinde birçok çalışma yapılmıştır (121). Ancak tüm bunlara karşın hangi yöntemin daha geçerli ve güvenilir bir yöntem olduğu konusunda net bir görüş ortaya konması güçtür. Histolojik ölçümlerde uygulanan prosedürler vazospazmın değerlendirilmesinde hataya neden olabilir. Bu nedenle in vivo ölçüm eğer ölçüm tekniğinde bir hata olmadığı takdirde daha güvenilir bir yöntem olarak öngörülebilir. Teorik olarak in vivo yapılan ölçümler her zaman daha güvenilir olarak bilinse de uygulanan histolojik yöntemlerin mi yoksa in vivo ölçümlerin mi daha güvenilir olduğu hususunda karşılaştırmalı bir çalışmanın bu konuda daha kesin bir kanıya ulaşmamızı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Deneysel olarak yapılan serebral anjiyografik görüntüleme güncel olarak kullanımı giderek artan endovasküler tedavilerin ve SAK'ın ciddi bir komplikasyonu olan vazospazmın tedavisi ile ilgili deneylerin sonuçlandırılmasında da oldukça yararlı olmaktadır. Pek çok yeni ilacın geliştirilmesinde, serebral anjiyografinin kullanımı giderek artmaktadır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlara da katkısı ihmal edilemez.

2.4. SEREBRAL ANJİYOGRFİK GÖRÜNTÜLEME, HİSTOPATOLOJİK ÖLÇÜMLER

SAK sonrası serebral arterlerde meydana gelen yapısal değişiklikler ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu ile incelendiğinde bazı mikroskopik ve makroskopik bulgular daha öne çıkmaktadır. Damar duvarında kalınlaşma, lümen çapında azalma, internal elastik laminada kalınlaşma, endotelyal hücre yapısında ve devamlılığında bozulma, düz kaslarda vakuoller, intimaya proliferatif miyointimal hücre migrasyonu, perivasküler akson kaybı ile birlikte olan perivasküler inflamasyon en sık bulgular arasında yer alır (128,129,130). Histolojik olarak kanıtlanabilecek belirgin intimal kalınlaşma genellikle kanamadan sonraki ilk bir haftadan sonra görülür. Arter duvarında en çok değişikliğe uğrayan tabaka da intimaldır (131). SAK sonrasında 2 hafta ile 6 ay arası subintimal proliferasyonda

gerileme, lümen çapında artış ve her üç damar tabakasında da kollajen depolanması saptanmıştır (54,74).

Tüm bunlara bağlı olarak, hayvan deney modelleri ile yapılan subaraknoid kanama çalışmalarının histopatolojik ölçümleri, serebral arterlerin lümen alanları ve arter duvar kalınlıkları üzerine yoğunlaşmıştır (120,132,133,134). Genel olarak kesitler, daha optimal bir sonuç almak için histopatolojik olarak incelenen arterin en az üç bölgesinden (üst, orta ve alt bölgelerinden) alınır. Lümen alanı için intimal lümen alanı, arter duvar kalınlıkları için de tunika intima ile tunika medianın dış kısmı arasındaki bölge hesaplanır. Arterin tunika adventisya kısmı ölçüme dahil edilmez (132,133). Genel olarak kesitler, SAK modeli oluşturulmayan kontrol grubundan ve SAK modeli oluşturulması sonrası belirli bir zaman aralığına kadar beklenen gruplardan (Örneğin 1., 3., 5. ve 7.gün gibi) alınarak incelenir (120,135). Böylelikle serebral arterin hangi dönemde vazospazma uğradığı, vazospazmın şiddetinin arttığı veya azalmaya başladığı ışık mikroskobu ve immünohistokimyasal boyalar ile fotoşık mikroskoplarda incelenebilir. Ayrıca birçok farklı ilaç deneysel olarak çalışılarak, vazospazmın tedavisi adına, vasküler yapılara etkisi histopatolojik olarak incelenmektedir (132,135,136). İlacın uygulandığı SAK modelindeki gruptan belirli zaman aralıklarında alınan kesitler histopatolojik ve morfometrik olarak incelenir. Sonuçlar diğer gruplar ile karşılaştırılarak ilacın vazospazma uğramış serebral arter histolojisi üzerine etkisi gösterilebilir.

Serebral anjiyografi, SAK etyolojisi açısından tanısal tetkikler içerisinde altın standart olması dışında SAK'ın en ciddi komplikasyonlarından biri olan vazospazmın tanısında da altın standarttır. Dolayısıyla, çalışılan hayvan SAK deneysel modellerinde bu tetkikin kullanılması da kaçınılmaz olmuştur. Serebral anjiyografinin bu deneysel modellerde kullanılması ile klinik ve radyolojik vazospazmın takibi dışında, histopatolojik olarak da radyolojik vazospazmı karşılaştırma olanağı doğmuştur.

Günlük kullanımımızda olan serebral anjiyografi ile görüntülenen vasküler yapıların çapı ancak kontrastın geçtiği iç lümen çapı ile sınırlı olarak gösterilebilmekte ve ölçülebilmektedir. Bugün ki bilgilerimize göre geçirilen SAK'ların en fazla %50-70'inde anjiyografik olarak vazospazmın gösterilebildiğidir

(19). Bu da anjiyografik vazospazmı gösteremediğimiz durumlarda histopatolojik olarak vazospazmın olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir.

Bu sorudan yola çıkararak, hayvan SAK deneysel modellerinde vasküler yapıların çapları anjiyografik ve histopatolojik olarak karşılaştırılmıştır (120,121). Histopatolojik olarak lümeni daralmış serebral arterin, anjiyografik olarak da hangi derecede lümeninin daralıp daralmadığını veya anjiyografik olarak vazospazmı olan serebral arterin, histopatolojik olarak aynı derece vazospazmı olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (120,121). Ayrıca vazospazmı tedavi edici veya önleyici amaçla deneysel çalışmalarda kullanılan ilaçların serebral arterle olan etkileri de anjiyografik ve histopatolojik olarak karşılaştırılmaktadır (121).



3. MATERYAL VE METOT

Deney hayvanları üzerinde uygulanacak olan çalışma protokolü, T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu'nun 10.01.2013 tarih ve 164 numaralı kararına uygun olarak aynı hastanenin deney hayvanları laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma sırasında ağırlıkları 2140 - 3210 gr arasında değişen toplam 16 adet tavşan (New Zealand White Rabbit) kullanıldı. Deney süresince tüm tavşanlar sabit ve standart çevre koşullarında tutuldu. Tavşanlara standart beslenme koşulları sağlandı (Şekil 3.1). Deney için tavşanlar 2 gruba randomize edildi.



Şekil 3.1. Standart laboratuvar koşulları

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Grup 1 (Kontrol Grubu, n=8): Bu gruptaki tavşanlarda subaraknoid kanama (SAK) oluşturulmadı. Anestezi deney protokolü sonrası perfüzyon ve fiksasyon işlemi ile geniş kraniektomi yapıldı. Beyin ve beyin sapı tamamen blok olarak çıkarıldı. Çıkarılan dokular %10 formaldehit içerisine konularak +4 derecede muhafaza edildi.

Grup 2 (SAK Grubu, n=8): Bu gruptaki tavşanlarda subaraknoid kanama (SAK) oluşturuldu. 72 saat sonra yapılan perfüzyon ve fiksasyon işlemi sonrası beyin ve beyin sapı çıkarıldı. Dokular %10 formaldehit içerisinde konularak +4 derecede muhafaza edildi.

Tablo 3.1. Deney çalışma grupları

Grup 1 (Kontrol Grubu)	Grup 2 (SAK Grubu)
Sakrifikasyon öncesi herhangi bir cerrahi işlem uygulanmayan grup	Deneysel SAK oluşturulan grup

3.2. ANESTEZİ

Deneyin uygulanmasından önceki 6 saatlik açlık süresi sonrasında uygulanan intramusküler ketamin hidroklorür 50 mg/kg (Ketaset® Ketamine HCl Injection, USP, Fort Dodge®, Iowa 50501 USA) ve ksilazin 10 mg/kg (Rompun® %2, Bayer, Leverkusen, Germany) enjeksiyonu ile anestezi deney protokolü sağlanarak tavşanlar spontan solunumlarına bırakıldı.

3.3. DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA OLUŞTURULMASI

Grup 2'deki tavşanlar, anestezi deney protokolü altında, prone pozisyon verilip sabitlendikten sonra oksiput ve C1'leri palpe edildi. Bu bölge, bir antiseptik ajan olan povidon iyodin ile yapılan cerrahi saha sterilizasyonu sonrası, yaklaşık 3 cm'lik vertikal cilt insizyonu ile açıldı. Cilt ve cilt altı doku geçilerek, oksipitoservikal bölge adaleleri medyalden laterale doğru diseke edildi. Takiben kraniovertebral bileşke ortaya konulduktan sonra oksiput-C1 arasından dura görüldü. Suboksipital kemiğe mikropenset yardımı ile yapılan kraniektomi sonrası 1cc'lik 23 G enjeksiyon iğnesi ile sisterna magnaya ponksiyon yapıldı. Yaklaşık 0.8-1cc BOS boşaltıldıktan sonra enjektör iğne ucu fikse edildi. Tavşanın santral kulak arterinden aynı miktarda alınan arteriyel kan (0.8-1cc), fikse edilen iğne ucu ile sisterna magnaya enjekte edildi. Böylece deneysel SAK modelimiz oluşturuldu (Şekil 3.2).

SAK modeli oluşturulan tavşanlar standart koşullarda 72 saat süresince tutulduktan sonra serebral anjiyografik inceleme yapıldı ve takiben sakrifiye edilerek histopatolojik ölçüm prosedürleri uygulandı.



Şekil 3.2. Otolog arteriyel kan elde etmek için kullanılan santral kulak arteri

3.4. TAVŞANLARDA SEREBRAL ANJİYOĞRAFİK GÖRÜNTÜLEME VE ÖLÇÜMLER

Anestezisi deney protokolü doğrultusunda uygulanan tavşanlar Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Radyoloji Anabilim Dalında bulunan anjiyografi masasında supin pozisyonda sabitlendiler (General Electric Medical Systems, cerebral angiography device, 2008, Milwaukee, USA). Serebral anjiyografik görüntülemelerde grup içerisinde bir tavşanda baziler arterin SAK sonrası vazospazmda olup olmadığı radyolojik olarak gösterilmesi hedeflendi.

Femoral arter uygun saha temizliği sonrası cilt hazırlanarak ekspozite edildi. Sonrasında mavi intraket (22G) içinden Balt 3F introducer setin introducer teli gönderildi. Ardından femoral arter içerisinde Balt 3F introducer sheath femoral artere yerleştirildi. Cordis Prowler 21 select olus mikrokater ile görüntülenmesi yapılacak ana karotid arter veya vertebral arter selektif olarak Stryker Transend hidrofilik 0.0014 mikroguidewire EX tip kullanılarak kateterize edildi. Sonrasında gerekli anjiyografik çekimler 300 mg/mL iodine konsantrasyonu içeren Ultravist 300 (Schering, Almanya) kontrast maddesi kullanılarak yapıldı. Ancak mikrokaterden alınan anjiyografik kontrast enjeksiyonu manüel olarak yavaş ve 1/2 SF ile dilüe edilerek uygulandı. Sağ femoral artere girilemeyen tavşanlarda aynı işlemler sol

femoral arterden yapıldı. 1 tavşanda sol femoral arterden işlem yapıldı. İşlem sırasında eksitus olan 1 tavşanda deney protokolü tekrar edildi.

Elde edilen anjiyografik ham görüntü Osirix World's fastest Dicom Viewer v5.0.2 programı kullanılarak rekonstrükte edildi. Ayrıca serebral anjiyografi cihazında altında kemik subtraksiyonu sonrası yapılan dijital ölçümler, kateter çapı kullanılarak kalibre edilmesi sonrası her bir arterin ölçümleri belirlendi. Ölçüm baziler arterin 3 ayrı segmentinden ayrı ayrı yapılarak ortalama baziler arter çapı bu değerlerin ortalaması sonucu belirlendi.

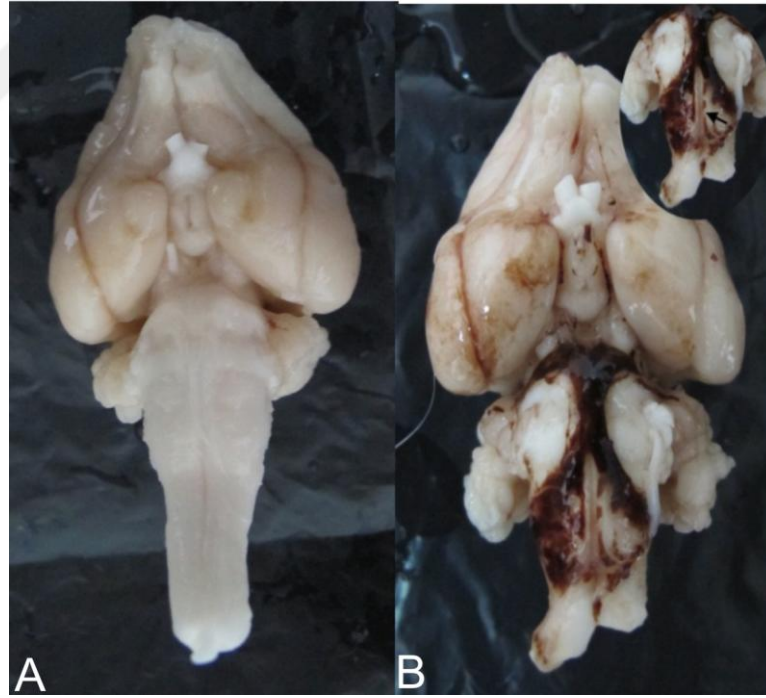


Şekil 3.3. Deneysel SAK sonrası tavşan baziler arterinde distal (a), orta (b) ve proksimal (c) 1/3 kısımda yapılan anjiyografik ölçüm noktaları

3.5. PERFÜZYON, FİKSASYON, SAKRİFİKASYON VE SEREBRAL DOKULARIN HAZIRLANMASI

Deney protokolü doğrultusunda uygulanan anestezi sonrası torakotomi yapılan hayvanların inen aortaları kleplendi. Sol ventriküllerine 8F nelaton sonda yerleştirilerek yaklaşık 300 mL ringer laktat solüsyonu verildi. Beyin perfüzyonunu takiben kalbe geri dönen sıvı sağ atrium açılarak boşaltıldı. Yapılan bu uygulama sonrası suboksipital fossa korunacak şekilde kraniektomi yapıldı. Bu cerrahi işlem

sırasında serebral hemisferlere, serebelluma, beyin sapına ve üst servikal kordun korunmasına özen gösterildi. Tavşanlara, beyin ve beyin sapı tek parça çıkarılacak şekilde kraniyektomi yapıldı (Şekil 3.4). Özellikle mikrocerrahi tekniklerden yararlanılarak baziler artere hasar verilmemeye çalışıldı. Beyin sapı ve sisternlerin fizyolojik lokalizasyonunda kalması sağlanarak blok olarak çıkarılması sağlandı (Şekil 3.4). Uygulama sırasında baziler artere kesinlikle mikrocerrahi aletler ile dokunulmadı. Tüm gruplarda eksize edilen serebral dokular ışık mikroskopisi ve immünohistokimyasal incelemeler için kullanıldı. Ayrıca sol hemisfer arka parietal bölgesinden yaklaşık 0.5x0.5cm çapında ve 0.5cm derinliğinde bir kortikal-subkortikal serebral doku parçası mikromakas yardımı ile eksize edilerek elektron mikroskopik incelemeler için 2ml %2'lik gluteraldehit solüsyonu içerisinde korunmaya alındı. Diğer serebral doku segmentleri ise %10 formaldehit solüsyonu içerisinde görüntüleme sonrası koyularak vasküler yapıların fiksasyonu sağlandı.



Şekil 3.4 a: Deneysel SAK prosedürü uygulanmamış (Grup 1) tavşanın tek parça halinde çıkarılmış beyin, beyincik ve beyin sapının bazal görünüşü, **b:** Deneysel SAK prosedürü uygulanmış tavşanın tek parça halinde çıkarılmış beyin, beyincik ve beyin sapının alttan görünüşü (baziler arter işaretlenmiş olarak görülmektedir)

3.6. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME ÖNCESİ DOKULARIN HAZIRLANMASI

Elde edilen dokular cerrahi mikroskop altında incelenerek baziler arterin yatağında olduğundan ve çevresinde subaraknoid mesafe içerisinde kan varlığından emin olundu. Sonrasında dokulardan beyin sapı dikkatlice ayrıldı. Daha sonra her bir baziler arter, komşu beyin sapı dokusu ile birlikte 1/3 üst, orta ve alt kısımlarından 3 parçaya bölündü. Doku kasetlerine alınan parçalar parafine gömülerek 0.5mikron kalınlığında kesit alındı. Böylece her deneğin baziler arteri için 3 farklı noktadan preparatlar elde edildi. Bu kesitler hematoksilin eozin boyasıyla boyanarak incelemeye hazır hale getirildi.

3.7. IŞIK MİKROSKOBİK İNCELEME

Çalışmamızın ışık mikroskopik incelemesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Histolojik inceleme için baziler arterin 1/3 üst, orta ve alt kısımları diseke edildi ve alınan dokular tespit amacıyla en az 72 saat olmak koşuluyla, ortalama 7 gün tamponlanmış %10'luk formalin içerisinde bekletildi. Doku örnekleri formaldehit tespiti sonrası histolojik takip işlemlerine alındı. Saf su ile yıkanması sonrası dereceli alkol serilerinden (%75, %96 ve %100'lük alkol serilerinde) geçirilerek dehidrate edilen örnekler ksilen ile şeffaflaştırıldı. Bu işlemden sonra şeffaflandırmak için dokular sıvı parafinle 60⁰C'de 4 saat etüvde inkübe edildi ve parafin bloklara gömüldü. Örneklerden Leica RM 2125RT model mikrotom kullanılarak 5µm kalınlığında kesitler alındı ve hematoksilin eozin ile boyandı. SAK ve kontrol grubuna ait örneklerin (n=8) her birinden 3 farklı seviyede elde edilen kesitlerin damar iç çapları (endotel yüzeyinden endotel yüzeyine), beş farklı kadranda, ışık mikroskobu (Carl Zeiss Axio Scope-A1,Germany) ile Axiovision bilgisayar yazılım programı kullanılarak ölçüldü. Ölçüm sonuçları Mann-Whitney U ve Wilcoxon Eşli Analizi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

3.8. HİSTOPATOLOJİK İNCELEME İLE YAPILAN BAZİLER ARTER ÖLÇÜMLERİ

Yukarıda anlatılan teknikle hazırlanan preparatlar 20X büyütmede incelenerek tüm kesitlerin fotoğrafları çekildi. Öncelikli olarak baziler arter iç çapları (endotel yüzeyinden endotel yüzeyine) üç farklı kesitte her preparat için 5 ayrı kadranda ölçülerek kaydedildi (Tablo 4.1). Her bir tavşan için baziler arterin 3 ayrı kesiminden ölçüm sonucu olduğundan, bunların aritmetik ortalamaları alınarak her bir tavşan için bir değer elde edildi.

3.9. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

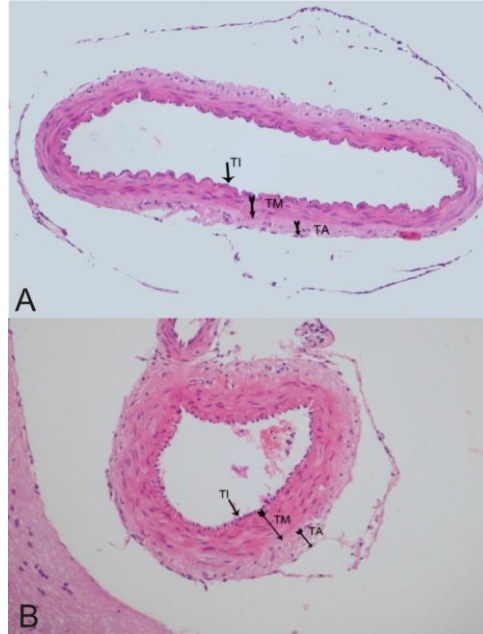
Yapılan çalışmanın istatistiksel analizi yapılırken SPSS 18.0 versiyonu kullanılmıştır. Öncelikle çalışmada subaraknoid kanama ve kontrol grubuna ait veriler girilmiş ve her gruba ait değerlerin analizi yapılmıştır. Tanımlayıcı olan bu istatistikler sonrası her iki grubun değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Mann-Whitney U ve Wilcoxon Eşli Analiz testleri kullanılmıştır. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar doğrultusunda ayrı ayrı p değerleri hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. IŞIK MİKROSKOPİ BULGULARI

Histolojik incelemelerde mikroskopi altında yapılan ölçümlerde SAK grubu tavşanlarda (7. ve 8. tavşanlar hariç) baziler arter lümen çapı ortalamaları, kontrol grubundaki baziler arter lümen çapı ortalamalarından daha düşük olarak bulunmuştur. Bu SAK grubundaki tavşanların baziler arter lümeni çapının kontrol grubuna göre daralmış olduğunu göstermektedir. 7. tavşanda ise SAK grubunda kontrol grubuna göre arter lümen çapı daha geniş olarak görülmektedir. 8. tavşanda ise SAK grubundaki arter lümeni çaplarında kontrol grubuna göre çok belirgin bir daralma olmamıştır.

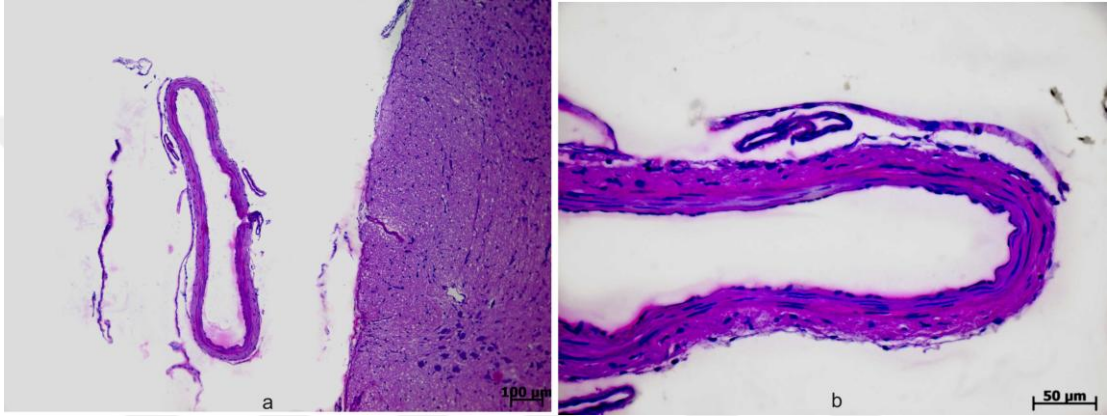
Kontrol grubunda baziler arterin ışık mikroskopik incelemesinde damarların normal görünümde olduğu tespit edildi. Tunika intima tabakasında endotel hücreleri olağan görünümde idi. Elastik laminanın ince ve kıvrılmamış olduğu gözlemlendi. Tunika medya tabakasında düz kas hücrelerinin konsantrik yerleşimde olduğu gözlemlendi (Şekil 4.1a).



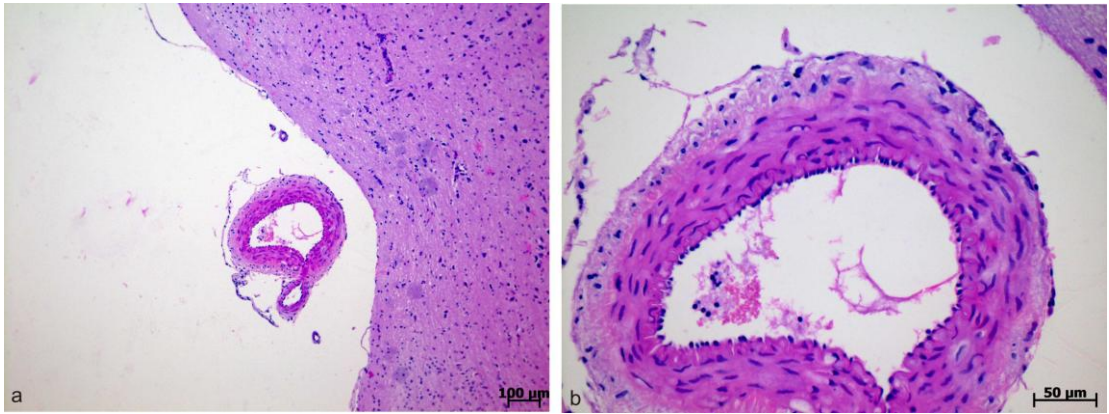
Şekil 4.1. a: Kontrol grubuna ait ışık mikrografta tunika intima (TI), tunika medya (TM), tunika adventisya (TA) tabakaları olağan görünümde izlenmektedir (H&E, X200), **b: SAK grubuna** ait ışık mikrografta lümen çapında daralma, duvar kalınlığında belirgin artış izlenmektedir (H&E, X200).

SAK grubunda baziler arterin lümen genişliğinde daralma ve damar duvar kalınlığında belirgin kalınlaşma, endotel hücrelerinin düzensiz görünümü, membrana elastika internada kıvrımlarının artışı dikkati çekmiştir (Şekil 4.1b).

Gruplara göre baziler arter lümen genişlikleri histolojik ölçümlenmesi yapılarak istatistiksel çalışmalara temel veri olacak şekilde dökümente edildi (Tablo 4.1). Ayrıca SAK grubu içerisinde yapılan anjiyografik ve histolojik ölçümler kendi aralarında karşılaştırıldı (Tablo 4.3).



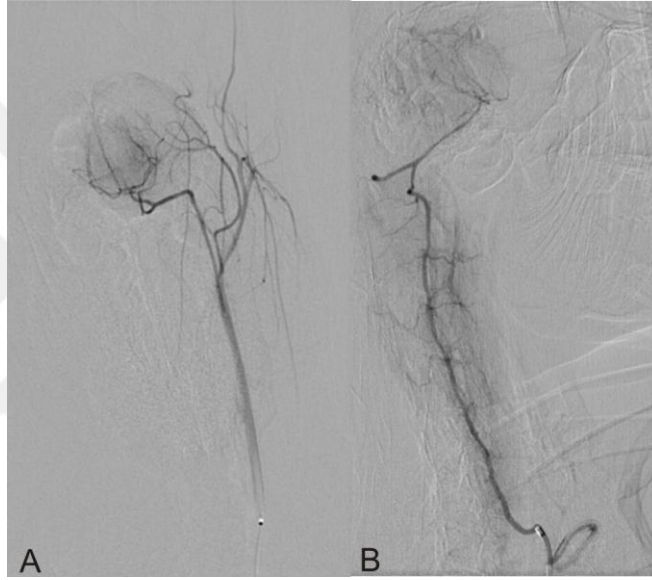
Şekil 4.2. a: Kontrol grubuna ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 20*, **b:** Kontrol grubuna ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 40*



Şekil 4.3. a: Subaraknoid kanama oluşturulmuş gruba ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 20*, **b:** Subaraknoid kanama oluşturulmuş gruba ait tavşan baziler arter kesiti, *H-E x 40*

4.2. SEREBRAL ANJİYOGRAFİK SONUÇLAR

Serebral anjiyografi cihazında tavşanlara ait yapılan serebral anjiyografik görüntüleme normal ve subaraknoid kanama grubunun her ikisine ait ölçümler yapıldı (Şekil 4.4a ve b). Subaraknoid kanama modeli uygulanan tavşanların baziler arter proksimal, orta ve distal 1/3 kesimlerinin ölçümleri anjiyografi için kullanılan kateter çapı ile kalibre edilmesi sonrası her bir artere ait üç ölçüm belirlendi (Tablo 4.2). Bu ölçümlerin aritmetik ortalama değerleri alınarak her bir baziler arterin tek bir çap değeri bulundu (Tablo 4.3).



Şekil 4.4. a: Normal tavşan anjiyografik görüntüsü, **b:** Deneysel SAK prosedürü uygulanan tavşana ait sol vertebral arter enjeksiyonunda baziler arter ve dallarının lateral anjiyografik görüntüsü

Tablo 4.1. Kontrol ve subaraknoid kanama grubuna ait baziler arter lümen çaplarının histolojik ölçüm değerleri (birim: milimetre)

Histolojik Ölçümler Tavşan No	Kontrol Grubu	Subaraknoid Kanama Grubu
1	0,46783	0,21828
	0,47273	0,24047
	0,47236	0,21100
	0,47230	0,21601
	0,46454	0,20661
2	0,39263	0,19851
	0,39365	0,20413
	0,39637	0,21944
	0,39246	0,19931
3	0,39658	0,19144
	0,53747	0,19629
	0,54630	0,19564
	0,53903	0,20255
4	0,54560	0,20918
	0,55663	0,20818
	0,50328	0,18853
	0,50658	0,18248
5	0,50825	0,20222
	0,50829	0,18377
	0,50865	0,17045
	0,45951	0,19742
6	0,45072	0,18532
	0,43525	0,16969
	0,45120	0,17125
	0,45006	0,17666
	0,39840	0,24329
7	0,32755	0,22241
	0,40179	0,22136
	0,39526	0,22354
	0,40435	0,19406
	0,11850	0,12884
8	0,11819	0,12930
	0,11918	0,11849
	0,11882	0,12129
	0,11360	0,12264
8	0,40236	0,39421
	0,38699	0,40857
	0,40475	0,42197
	0,40422	0,39129
	0,40833	0,38175

Tablo 4.2. Kontrol ve subaraknoid kanama grubuna ait baziler arter lümen çaplarının anjiyografik ölçüm değerleri (birim: milimetre)

Anjiyografik Ölçümler Tavşan No	Kontrol Grubu	Subaraknoid Kanama Grubu
1	0,36	0,24
	0,38	0,32
	0,40	0,28
2	0,56	0,49
	0,45	0,35
	0,50	0,45
3	0,50	0,56
	0,60	0,35
	0,55	0,32
4	0,64	0,54
	0,73	0,72
	0,68	0,52
5	0,35	0,40
	0,45	0,44
	0,69	0,42
6	0,46	0,35
	0,52	0,32
	0,44	0,20
7	0,16	0,12
	0,18	0,16
	0,14	0,08
8	0,45	0,34
	0,37	0,41
	0,41	0,375

Tablo 4.3. Subaraknoid kanama grubuna ait baziler arter lümen çaplarının histopatolojik ve anjiyografik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

Tavşan no	Histolojik ölçüm	Anjiyografik ölçüm	P değeri
1	0,21847	0,28	p<0,05
2	0,20256	0,43	
3	0,20236	0,41	
4	0,18549	0,59	
5	0,18006	0,42	
6	0,22093	0,29	
7	0,12415	0,12	
8	0,39955	0,375	

4.3. İSTATİSTİKSEL BULGULAR

Histolojik ölçümler karşılaştırıldığında kontrol ve SAK grupları arasında histolojik ölçüm ortalama dağılımları arasında %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunun histolojik ortalaması 0.41, SAK grubunun histolojik ortalaması ise 0.22 olarak hesaplandı. P değeri ise 0.015 olarak tespit edildi.

Anjiyografik ölçümlerde SAK grubunda yer alan tüm tavşanlar, kontrol grubunda yer alan tavşanlar ile karşılaştırıldığında baziler arter lümen çaplarında daralma izlenmiştir. Ancak yapılan Mann Whitney U testinde, kontrol ve SAK grupları arasında anjiyografik ölçüm ortalama dağılımları arasında %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Kontrol grubunun anjiyografik ortalaması 0.45, SAK grubunun anjiyografik ortalaması 0.36 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında tespit edilen farklılığı gösteren p değeri 0.156 olarak hesaplanmıştır.

SAK grubunda anjiyografik ve histolojik ölçümler karşılaştırıldığında, histolojik olarak yapılan baziler arter lümen çaplarının daha dar olduğu izlenmiştir. SAK grubunda histolojik ve anjiyografik ölçümler ortalama dağılımları arasındaki fark %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak elde edilmiştir ($P<0,05$). SAK grubunun anjiyografik ortalaması 0.36, histolojik ortalaması 0.22 dir. P değeri 0,024 dür.

Kontrol grubunda anjiyografik ve histolojik ölçümler karşılaştırıldığında, histolojik olarak yapılan baziler arter lümen çaplarının daha dar olduğu izlenmiştir. Kontrol grubunda histolojik ve anjiyografik ölçümler ortalama dağılımları arasındaki fark %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı olarak elde edilememiştir ($P>0,05$). Kontrol grubunun anjiyografik ortalaması 0.45, histolojik ortalaması 0.41 dir. P değeri 0,40'dır.

Tablo 4.4. Kontrol ve SAK grubu tavşanlara ait histolojik ölçüm değerleri ile anjiyografik ölçüm değerlerinin anlamlı değişiklik gösterip göstermediğini analiz etmek amacıyla uygulanan Mann Whitney U ve Wilcoxon eşli analizi değerleri

	Kontrol	SAK	p değeri
Histolojik Ölçüm	0.41	0.22	0.015
Anjiyografik Ölçüm	0.45	0.36	0.156

Tablo 4.5. Kontrol ve SAK gruplarına ait ölçüm değerlerinin ortalamaları ve grup içi Mann Whitney U ve Wilcoxon eşli testi ile yapılan analiz sonuçları

	Kontrol grubu ölçümleri	SAK grubu ölçümleri
Histolojik	0.41	0.22
Anjiyografik	0.45	0.36
p değeri	0.40	0.024

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada tavşanlarda deneysel SAK sonrası gelişmiş vazospazmın değerlendirilmesinde kullanılan tavşan baziler arter histolojik ve anjiyografik ölçümlerinin karşılaştırılması araştırılmaktadır. Çalışmada tavşanlarda SAK ve vazospazm gelişimi 72 saat sonra radyolojik olarak serebral anjiyografik ölçümler ile gösterilmiştir. Sakrifikasyon sonrası aynı tavşanların baziler arter duvar kalınlıkları histolojik olarak ölçülmüş ve her iki değer in istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı araştırılmıştır.

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Vazospazm kompleks bir klinik sorun teşkil etmektedir ve vaskülopati, bozulmuş otoregülasyon ve hipovolemi sonucu serebral perfüzyonda düşme ile karakterize olup serebral iskemi ile sonuçlanabilir. Klinik olarak tanı konulabildiği gibi transkranyal doppler, BT, MR ve dijital serebral anjiyografi gibi radyolojik yöntemlerle de tanı konulabilir (137).

Serebral vazospazm ışık mikroskopik çalışmalarında, SAK uygulanan tavşanların baziler arter duvar kalınlığı artmış, belirgin endotel hasarı yanında internal elastik membranın kıvrımlarında artış görülmüştür. Ancak SAK sonrası histolojik ölçümler sırasında gerek hazırlık aşamasındaki diseksiyonlarda, gerekse ölçüm için uygulanan histolojik solüsyonlara tabi tutulma sonrasında vazospazm bulgularında yalancı pozitif veya negatif sonuçlar ile karşılaşılması mümkündür. Postmortem çalışmalarda diseksiyon veya dekapitasyon sırasında baziler arter hasarı oluşması çalışmanın sonuçlarında hata oluşmasını tetikleyebilmektedir (138). Çalışmamızda, grup 1’de yer alan 7. ve 8. denekte bu sorunları yaşadığımızı düşünmekteyiz. Öyle ki bu tip çalışmaların bu tip hata paylarını azaltmak amacıyla çoklu ölçümlerin alınması, deneysel metodolojik hata riskini azaltmaktadır. Ancak tüm bunlara karşı olarak, çalışmamızda histolojik ölçümler karşılaştırıldığında kontrol ve SAK grupları arasında histolojik ölçüm ortalama dağılımları arasında %95 güven düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiş olup p değeri 0.015 idi.

SAK sonrası subaraknoid mesafeye geçen hemoraji ve oluşan kan pıhtısına karşı bir seri kompleks hücrel ve moleküler düzeyde güçlü bir enflamatuvar yanıt meydana gelir. Son çalışmalarda anevrizmal SAK sonrası serebral vazospazm tedavisinde lökosit-endotelial hücre etkileşiminin önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (109,110,111). Subaraknoid alana lökositlerin erken ekstravazasyonun düzenleyen antienflamatuvar ajanlar, serebral vazospazm tedavisinde seçenek olabilir. Deneysel SAK sonrası gelişen serebral vazospazmın azaltılmasında öncelikle SAK'ya ait bulguların histopatolojik olarak azaltıldığı gösterilmesi ve SAK'ın en sık görülen komplikasyonlarından biri olan radyolojik veya klinik vazospazmın azaltılması önemli bir noktadır. Buna dayanarak histomorfometrik veya anjiyografik ölçümlerle vazospazmın azaldığının gösterilmesi gerçekten önemlidir. Ancak histolojik ölçümler tekrarlanmadığı halde, anjiyografik ölçümler müteakip kereler gerçekleştirilebilir (121,125). Çalışmamız içerisinde yapılan anjiyografik ölçümlerde, SAK grubunda yer alan tüm tavşanların kontrol grubu tavşanları ile karşılaştırıldığında baziler arter lümen çaplarında daralma izlenmiştir. Ancak Mann-Whitney U testine göre, kontrol ve SAK grupları arasında anjiyografik ölçümler arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0.156$). Bu durumun nedeni konusunda yapılan tüm kalibrasyonlara karşın anjiyografik ölçümlerin gücünü öne sürülebilir. Deneysel subaraknoid kanama modellerinde kullanılan deneğin küçük olmasının da bunda etkisi söz konusu olabilir.

Çalışmamızda Mann-Whitney U testine göre, kontrol ve SAK grupları arasında anjiyografik ölçüm ortalama dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Kontrol grubunun anjiyografik ortalaması 0.45, SAK grubunun anjiyografik ortalaması 0.41 olarak hesaplanmıştır. İki grup arasında tespit edilen farklılığı gösteren p değeri 0.40 olarak hesaplanmıştır. Bu durum normal kabul edilebilir. SAK grubunda anjiyografik ve histolojik ölçümler karşılaştırıldığında, histolojik olarak yapılan baziler arter lümen çaplarının istatistiksel olarak anlamlı derecede daha dar olduğu izlenmiştir. Bu durum histolojik ölçümlerin serebral vazospazmı göstermede daha etkin olduğunu göstermektedir. SAK grubunda histolojik ve anjiyografik ölçümler ortalama dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir ($P<0,05$). Bu bulgu da histolojik ölçümlerin daha etkin olduğunu teyit etmektedir. Ancak burada belki de daha önemli olan bir husus

tüm histolojik ölçümlerin anjiyografik ölçümlerden daha düşük olduğunun tespit edilmesidir. Histolojik olarak kullanılan yöntemlerin anjiyografik ölçümlerden daha düşük olduğunu göstermesi açısından da bu çalışma önem taşımaktadır.

SAK sonrası gelişen vazospazm için uygulanan tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından vazospazm değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle rat ve farelerde yapılan çalışmalarda (121,139) serebral anjiyografik ölçümlerin sensitivitesi daha zayıf olsa da tavşan ve köpek gibi canlılarda ise bu ölçümlerin daha sağlıklı bir şekilde değerlendirilmesi mümkündür (140,141). Ancak tüm bunlara karşın tavşan serebral anjiyografik görüntülenmesi sırasında hiperselektif vertebral arter kateterizasyonlarından kaçınılmalıdır. Zira mikroguidewire ile kateterizasyon sonrası vazospazm bulgularında artma izlenebilir ve ölçümlerin sağlıklı bir şekilde gerçekleştirilmesine engel teşkil edebilir. Bu nedenle anjiyografik ölçümlerde mümkün olduğu kadar proksimal enjeksiyonlar tercih edilmelidir. Alternatif olarak BT ve MR anjiyografik yöntemler kullanılabilir ve deneysel SAK modelinde baziler arter çap ölçümleri gerçekleştirilebilir (125-127). Anjiyografik ölçümlerde kontrast geçişinin olduğu damar iç lümeni ölçümü histopatolojik yöntemde intima-intima arası yapılan ölçümlere karşılık gelmektedir. Bu şekilde her iki yöntem arasındaki ölçümlerin birebir daha sağlıklı olarak karşılaştırılması mümkündür. Ancak histopatolojik ölçümlerde de özellikle spesimenin hazırlanışı ve eksizyonu açısından büyüklük anjiyografik yöntemle karşılaştırıldığında daha hassas bir çalışmanın gerçekleştirilmesini sağlamaktadır. Histopatolojik olarak yapılan ölçümlerde baziler arter kalibrasyonunda incelleme, benzer şekilde bu artere ait distal kapiller dallarda vasküler yoğunlukta azalma ile de ölçülebilmektedir.

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın baziler arter yumuşak kas hücrelerindeki voltaj bağımlı kalsiyum kanalları üzerinden etki ederek bir dizi moleküler olayları tetiklediği ve bunların 72 saatte maksimum seviyeye ulaştığı gözlenmiştir (142). Yapılan histolojik incelemelerde baziler arter çapı yanında kesitsel baziler arter alan ölçümleri de kullanılabilir (141,143,144). Bu çalışmada kullanılan serebral anjiyografik yöntemler ile baziler arterin radyolojik olarak incelemesi yapılmış ve histopatolojik olarak aynı değerlerin doğruluğu kontrol edilmiştir. Dolayısıyla çalışmada her iki yöntemin birbirisi ile karşılaştırması yapılmış ve kanımıza göre daha önce uygulanmayan bu karşılaştırmalı yöntemle

histolojik veya anjiyografik yöntemlerin birbirine üstünlüğü araştırılmıştır. Kontrol grubunun anjiyografik ortalama değerlerinin SAK grubunun değerlerinden anlamlı olarak farklı olmadığı tespit edilmiştir. Ancak SAK grubunda anjiyografik ve histolojik ölçümler karşılaştırıldığında, histolojik olarak yapılan baziler arter lümen çaplarının daha dar olduğu izlenmiş ve bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu durum SAK sonrası histolojik ölçümlerin anjiyografik ölçümlerden daha hassas olduğuna ait bir sonucu göstermektedir.

Deneysel subaraknoid kanama sonrası serebral endotelial yüzeyde biyokimyasal değişiklikler sonucu vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki hassas denge bozulur. Serebral vasküler tonusdaki bu bozulma ışık veya elektron mikroskopik çalışmalar ile gösterilebilir. Endotel üzerinde patomorfolojik değişiklikler endotelde bükülmeler veya deskuamasyon yanında endotel ile musküler tabaka arasında vakuolizasyon ve fibröz doku gelişimi önemli morfolojik değişiklikler olarak sayılabilir (140).

Standardize bir selektif serebral dijital anjiyografik ölçüm için intraarteriyel mikrokaterin kalibrasyon ölçümü ile damar çapı gösterilebilir. Weidauer ve arkadaşları yaptıkları çalışmada rat deneysel subaraknoid kanama modelinde dahi standardize edilebilen bir anjiyografik ölçüm yapılabileceğini göstermişlerdir (145). Ancak rat subaraknoid kanama modeli iyi tanımlanmasına karşın, denek hayvanının küçüklüğü düşünüldüğünde anjiyografik ölçümün zorluğu kolayca tahmin edilebildiği gibi hata ihtimali de artmaktadır (126,145). Hematoksilen ve eozin boyaması ile hazırlanan histolojik kesitlerde ise arter çaplarının ölçümü korele edilebilir (145). Deneysel SAK modellerinde tavşan baziler arterin longitudinal gerilmesi uzamış sirküler daralmaya sebebiyet verebilir. Kalsiyum içermeyen solüsyonlar veya siyanid yüklemesi kullanılarak önlenemeyen bu daralma alanında damar duvarının pasif çökmesi söz konusudur ve sıklıkla geri dönüşümsüz olup uzamış serebral vazospazmın patogenezinde önemli bir yer tutar (146).

Longo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada anjiyografik olarak baziler arter orta 1/3 kesimine ait ölçümü baz alırken, Koktekir ve arkadaşları anatomik standardizasyonun sağlanabilmesi için baziler arterin üç ayrı segmentinin orta noktalarından yapılan ölçümlerin ortalamasının baz alınması gerektiğini

vurgulamışlardır (121,125). Deneysel SAK modeli vazospazm çalışmalarında baziler arter ölçümlerinin nereden yapılması gerektiği de önemli bir husustur. Literatürde yer alan çalışmalarda baziler arter orta 1/3 kısmından yapılan ölçümlerin ağırlıkta olduğu görülmüştür. Ancak anatomik varyasyonların sıklığının ne kadar yüksek olduğu bilinen serebrovasküler yapılarda bu ölçümlerin hata payı artmakta, dolayısıyla çoklu ölçümlerin gerekli olduğu tezini güçlendirmektedir. Biz çalışmamızda bu tip ölçüm hatalarından kaçınabilmek amacıyla hem histolojik hem de anjiyografik ölçümlerde ortalama üç ölçüm kullanarak bu ölçümlerin istatistiksel ortalamasını kullanmayı tercih ettik. Aynı yöntemin aynı tavşanda aynı baziler arter kesiminde kullanılması kanımızca deneysel metodolojik hataların ortaya çıkmasını azaltmıştır.

Fare, rat veya diğer küçük hayvanlar moleküler biyolojik araştırmalarda kullanılmakla birlikte, SAK sonrası serebral vazospazmda kullanımında damar çaplarının küçük olması nedeniyle problemlidir. Yapılan bir çalışmada korozyon kast tekniğinin vazospazmın değerlendirilmesinde histolojik ve anjiyografik ölçümlerden daha güvenilir ölçüm sağladığını gösterilmiştir (125-126). Bu nedenle çalışmada tavşan SAK modeli kullanılmış, dolayısıyla hem anjiyografik hem de histopatolojik ölçümlerdeki hata payının minimize edildiği düşünülmüştür.

6. SONUÇ

Deneysel SAK sonrası gelişen vazospazmda yapılan histopatolojik ve anjiyografik ölçümlerin karşılaştırıldığı bu çalışmada, her iki yöntemin birbirine üstünlüğü tartışılmış ve yapılan histolojik ölçümlerin daha güvenilir sonuç verebileceği gösterilmiştir. Histopatolojik yöntemlerin anjiyografik ölçümlere göre daha üstün olduğu gösterilen bu çalışmada anjiyografik ölçümlerin tavşan in vivo ölçümlerinde gerekli standardizasyonun yeterli koşullarda sağlanamamasına bağlanmıştır.



ÖZET

Spontan subaraknoid kanamalı hastanın takibinde en korkutucu komplikasyon yeniden kanama iken, günümüzde erken cerrahi veya endovasküler tedavinin yaygın olarak uygulanması bu sorunun önemini azaltıp serebral vazospazmı mortalite ve morbidite açısından en önemli komplikasyon durumuna getirmiştir. Serebral vazospazmın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte halen en uygun tedavinin ortaya konulamaması günümüze kadar bu konuda pek çok teori öne sürülmesine neden olmuştur.

Günümüzde, spontan subaraknoid kanamaların (SAK) değerlendirilmesinde altın standart olan dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), serebral vazospazmın radyolojik olarak gösterilmesinde de en etkin yöntemdir. DSA sayesinde subaraknoid kanama geçirmiş hastada serebral vazospazma bağlı semptomlar ortaya çıkmadan serebral arter çapında daralma başladığını görebilmekteyiz. Ancak bir serebral arter çapının ne kadar daraldıktan sonra hastada nörolojik defisit yaratmaya başlayacağı tam olarak bilinmemekle birlikte böyle bir sınıflama yapılamamıştır.

DSA'nın günümüzde bize tanıdığı olanaklar ile ölçülen serebral arter çapı, arter duvarının iç yüzeyi ile sınırlıdır. Yapılan histolojik çalışmalarda ise arterin iç çapı yanında arterin dış çapı, lümen alanı ve duvar kalınlığı gibi ek ölçümler yapılabilmektedir. Bu ölçümlerden faydalanılarak histopatolojik olarak lümeni daralmış serebral arterin, anjiyografik olarak da hangi derecede lümeninin daralıp daralmadığını veya anjiyografik olarak vazospazmı olan serebral arterin, histopatolojik olarak aynı derece vazospazmı olduğu yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir.

Bu çalışma da, tavşanda deneysel subaraknoid kanama modeli yaratılarak baziler arter çaplarının anjiyografik ve histolojik ölçümlerinin karşılaştırılıp serebral arterlerdeki vazospazm ölçümünün güvenilir şekilde yapılabileceği araştırılmış ve histolojik ölçümlerle anjiyografik ölçümlerin korelasyonu araştırılmıştır.

Çalışmada ağırlıkları 2140 - 3210 gr arasında değişen toplam 16 adet New Zealand tavşanı kullanıldı. Deney için tavşanlar kontrol ve SAK olmak üzere 2 gruba

randomize edildi. Tüm gruptaki tavşanlar 72. saatte yüksek doz anestezi ajanı verilerek sakrifiye edildi. Deney hayvanlarında sakrifikasyon ve perfüzyon sonrası serebral dokular, gross olarak mikrosirürjikal yöntemle baziler arter korunarak eksize edildi. Alınan dokuların tespiti yapıldıktan sonra ışık mikroskopik inceleme için formaldehite konuldu. Çalışmamızda oluşturulan gruplar histopatolojik ve serebral anjiyografik yöntemler kullanılarak incelenmiştir. Baziler arter lümen çapları ölçülmüş ve histomorfometrik bulgular Mann-Whitney U ve Wilcoxon Eşleme testleriyle analiz edilmiştir.

Histolojik ölçümler karşılaştırıldığında kontrol ve SAK grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Benzer karşılaştırma ile kontrol ve SAK grubunun anjiyografik ölçümlerinde, SAK grubunun baziler arter lümen çaplarının daha dar olduğu izlenmiş ancak bu istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Kontrol grubunun ölçümlerinde anjiyografik ve histolojik ölçümlerin birbirine benzerlik gösterdiği ve aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir. Ancak SAK grubunda anjiyografik ve histolojik ölçümler birbirleriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu ve histolojik olarak yapılan ölçümlerde baziler arter lümen çaplarının daha dar olduğu izlenmiştir.

Dolayısıyla çalışmada her iki yöntemin birbiri ile karşılaştırması yapılmış ve kanımıza göre daha önce uygulanmayan bu karşılaştırmalı yöntemle histolojik veya anjiyografik yöntemlerin birbirine üstünlüğü araştırılmıştır. SAK grubunda anjiyografik ve histolojik ölçümler karşılaştırıldığında sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptanmıştır. Bu durum SAK sonrası histolojik ölçümlerin anjiyografik ölçümlerden daha hassas olduğuna ait bir sonucu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Baziler arter, SAK modeli, anjiyografi, histopatoloji

SUMMARY

It is clear that rebleeding is the most fearful complication in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) however cerebral vasospasm became more popular in the last decades due to rapid progress in both in diagnostic and therapeutic part of aneurysm treatment. Surveys against cerebral vasospasm to illuminate its exact mechanism speed up in the last years and many theories were put forward.

Today, digital subtraction angiography (DSA) is the gold standard and most effective radiological tool in the diagnosis of spontaneous SAH. We might have a chance to demonstrate vasospasm radiologically with DSA before clinical symptoms appear. However it is not clear when neurological deficits will be overt in patients with radiological vasospasm and a classification regarding this subject is missing.

Measurements through DSA are limited with inner arterial diameter of cerebral vasculature. It is possible to measure outer layer of arterial diameter, lumen area and thickness of vessel wall with histological measurements. It was clearly demonstrated in the previous studies that the lumen diameter, area and thickness of vessel wall were all correlated with the degree of vasospasm.

In the present study, measurements of basilar artery were done both with histopathological and angiographic methods in a model of experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. To assess the reliability of the regarding method in experimental vasospasm, basilar artery of each rabbit was histologically measured after angiographic measurement and scarification procedure.

16 New Zealand white rabbits weighting between 2140 and 3210 grams were used in the study. Rabbits were divided into two groups and randomized as control and SAH group. Rabbits in both groups were sacrificed at 72 hours with a high dose anesthetic agent. After scarification and perfusion procedure, cerebral tissues were excised microsurgically with meticulous care. Tissues were fixed and put into formaldehyde for light microscopic studies.

Both groups were studied angiographically and histologically in the present study: basilar artery diameters were measured and compared statistically with Mann-Whitney U test and Wilcoxon Paired tests.

There was a statistical difference between histopathological measurements of control and SAH groups. However angiographic measurements of SAH and control group do not reach statistical significance though marked decrease in basilar artery measurements were demonstrated in SAH group. Angiographic and histopathological measurements of control group were similar without statistical difference. However there was marked difference in SAH group between angiographic and histopathological measurements. Histopathological measurements of basilar artery were smaller than angiographic measurements and the difference reached statistical significance.

In the present study, both histopathological and angiographic methods to measure basilar artery were compared. Histopathological measurements of SAH group were compared and there was statistical difference between histopathological and angiographic measurements. In conclusion, histopathological measurements were more shown to be more sensitive than angiographic methods to demonstrate cerebral vasospasm in an experimental subarachnoid hemorrhage model in rabbits.

Key Words: Basilar artery, SAH model, angiography, histopathology

7. KAYNAKLAR

1. Heros RC, Marcos JJ. Cerebrovascular surgery: Past, present and future. *Neurosurgery* 47:1007–1033, 2000
2. Heidrich R:SAH. In Vinken PJ and Bruyn GW (Eds). *Handbook of clinical neurology*, North Holland Publishing Co, Netherlands:68-204, 1975
3. Ho HW, Batjer HH: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pathophysiology and sequelae. In: Batjer HH et al., eds. *Cerebrovascular Disease*. New York: Lippincott-Raven: 889-899, 1997
4. 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
5. Bailey WL, Loeser JD: Intracranial aneurysms, *JAMA* 216:1993-1996, 1971
6. 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
7. 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
8. Van der Werf AJ: Clinical aspects of subarachnoid hemorrhage and significance of vasospasm. *Psychiat. Neurol Neurochir*, 75:411-415, 1972
9. Rasmussen P, Busch J, Haase J, Hansen: Intracranial saccular aneurysms. Results of treatment in 851 patients. *Acta Neurochir*, 53:1-17, 1980
10. Biler J, Toffol GJ, Kassell NF: Spontaneous subarachnoid hemorrhage in young adults. *Neurosurgery* 21:664-7, 1987

11. Longstreth WT, Nelseon LM, Koepsell TD, van Brllr G: Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Ann Intern Med* 121: 168 - 173, 1994
12. 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
13. Broderick DB, Brott T, Tomsck 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
14. Kassel NF, Torner JC, Haley C: The International cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part1: Overall management results. *J Neurosurg* 73:37-47, 1990
15. Rinkel OE, Wijdicks EFM, Vermculen M: The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal SAH. *Ann Neurol* 29:463-466, 1991
16. Ljunggren B, Saveland H, Brandt L: Early operation and overall outcome in aneurysma Lsah. *J Neurosurg* 62:547-551, 1985
17. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Stroke* 28: 660-4, 1997
18. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T: Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol* 28: 93-9, 1987
19. Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16: 562-572, 1985
20. Drake CG. Managements of cerebral aneurysms. *Stroke* 12: 273-283, 1981
21. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. (Review) *Neurosurg* 40:651-662, 1997

22. Wang PS, Longstreth WT Jr, Kepsell TD: Subarachnoid haemorrhage and family history. A population-based case-control study. *Acta Neurol* 52:20-204, 1995
23. Mayberg MR, Batjer EH, Dacey R, Diring M, Haley EC, Heros RC: Guidelines for the management to aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 25:2315-2328, 1994
24. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Miller R, Huster G: Intracerebral hemorrhage more than twice as common as subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78: 188-91, 1993
25. Taneda M, Kataoka K, Akai F, Asai T, Sakata I: Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms. *J Neurosurg* 84: 762-8, 1996
26. Övül I. Serebrovasküler Hastalıklar. Tunçbay E (Ed.). *Nöroşirurji İzmir: Duyal Mtbaası*;139-233, 1985
27. Longstreth WT, Koepsell TD, Yerby MS, Van Bell G: Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke*;16:377-384, 1985
28. Juul R, Frederiksen TA, Ringkjøb R: Prognosis in subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *J Neurosurg* 64: 359-362, 1986
29. Ildan F, Tuna M, Erman T, Gocer AI, Cetinalp E: Prognosis and prognostic factors for unexplained subarachnoid hemorrhage: Review of 84 cases. *Neurosurgery* 50: 1-10, 2002
30. Gilbert JW, Lee C, Young B: Repeat cerebral panangiography in subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurol* 33: 19-21, 1990
31. 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

32. 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
33. Bederson JB, Connolly ES, Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 40:994-1025, 2009
34. Okawara SH: Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 38:575-580, 1973
35. Salary M, Quigley MR, Wilberger JE Jr: Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. *J Neurosurg*. Jul;107 (1):13-7, 2007
36. Kocaeli H, Korfalı E: Temel nöroşirürji. *Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları Cilt 1*; 805-807, 2010
37. Fisher CM, Kistler JP.: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computer tomographic scanning. *Neurosurgery* 6; 1-9; 1980
38. Dietrich HH, Dacey RC Jr: Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 46: 517-527, 2000
39. DeLong WB: The diagnostic pitfalls of subarachnoidal hemorrhage from intracranial aneurysms. *West J Med* 123: 92, 1975
40. Kırış T, Sencer A: Temel Nöroşirürji. *Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları Cilt 1*; 448-456, 2005
41. Jayaraman MV, Mayo-Smith WW, Tung GA, Haas RA, Rogg JM, Mehta NR, Doberstein CE: Detection of intracranial aneurysms: multi-detector row CT angiography compared with DSA. *Radiology* 230:510-8, 2004

42. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemela M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jaaskelainen JE: Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surgical Neurology* 70: 8–29, 2008
43. Uysal E, Yanbuloglu B, Erturk M, Kilinc BM, Basak M: Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagn Interv Radiol* 11: 77-82, 2005
44. Wintermark M, Uske A, Chalaron M, Regli L, Maeder P, Meuli R, Schnyder P, Binaghi S: Multislice computerized tomography angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: a comparison with intraarterial digital subtraction angiography. *J Neurosurg* 98: 828-36, 2003
45. Özdemir M, Bozkurt M, Kahiloğulları G, Uğur HÇ, Egemen N: Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi. *Journal Of Ankara University Faculty of Medicine* 64 (1), 2011
46. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJ, et al: Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: A systemic review of the literature. *Neurosurgery* 50:336-342, 2002
47. Laidlaw JD and Kevin HS: Ultra early surgery for subarachnoid hemorrhage: outcomes for a consecutive series of 391 patients not selected by grade or age. *J Neurosurg* 97:250-258, 2002
48. Inamasu J, Nakamura Y, Saito R, Kuroshima Y, Mayanagi K, Ichikizaki K: Endovascular treatment for poorest-grade subarachnoid hemorrhage in the acute stage: Has the outcome been improved? *Neurosurgery* 50: 1199-1206, 2002
49. Koliass AG, Sen J, Belli A: Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res* 87: 1-11, 2009
50. 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

51. Gurdjian T, Thomas LM. Vertebral vasospasm in Jinken PJ, Bryson GV (eds): Handbook of Clinical Neurology, Amsterdam: North Holland Pub Co 12: 511, 1975
52. Kuniyiko O: Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. J Neurosurg 47:403-411, 1971
53. Mayberg RM, Houser OW, Sundt TM: Ultrastructural changes in feline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 48:49-57, 1978
54. 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
55. Pool JL: Cerebral vasospasm. N Engl J Med 259: 1259-1264, 1958
56. 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
57. Maspes GE, Marini G: Intracranial arterial spasm related to supraclinoid ruptured aneurysms. Acta Neurochir 10: 630-638, 1962
58. Du Bouley G: Distribution of spasm in intracranial arteries after subarachnoid haemorrhage. Acta Radiol Diagn 1: 257-266, 1963
59. Allcock JM, Drake CG: Ruptured intracranial aneurysm – the role of arterial spasm. J Neurosurg 22: 21-29, 1965
60. Wilkins RH, Alexander JA, Odom GL: Intracranial arterial spasm: A clinical analysis. J Neurosurg 29: 121-134, 1968
61. Wilkins RH: Attempts at treatment of intracranial arterial spasm in animals and human beings. Surg Neurol 1: 148-159, 1973
62. Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in management of patients with intracranial arterial aneurysms. J Neurosurg 45: 148-154, 1976

63. Giannotta SL, McGillicuddy JE, Kindt GW: Diagnosis and treatment of postoperative cerebral vasospasm. *Surg Neurol* 8: 286-290, 1977
64. 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
65. 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
66. 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
67. Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascularspasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 60: 37-41, 1984
68. 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
69. 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
70. 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 aspecial writing group of Stroke Council, American Hearth Association. *Circulation* 90: 2592-2605, 1990
71. Dorsch NW: Cerebral arterial spasm--a clinical review. *Br J Neurosurg.* 9 (3):403-12, 1995

72. Charpentier C, Audibert G, Guillemin F, Civit T, Ducrocq X, Bracard S, Hepner H, Picard L, Laxenaire MC: Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Jul;30 (7):1402-8, 1999
73. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Nov;30 (11):2268-71, 1999.
74. Greenberg MS: *Handbook of Neurosurgery*, Third edition, Lakeland. Florida, Greenberg Graphics Inc. pp.711-752, 1994
75. Conway JE, Tamargo RJ: Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. Oct; 32 (10): 2338-43, 2001
76. Singhal AB, Topcuoglu MA, Dorer DJ, Ogilvy CS, Carter BS, Koroshetz WJ: SSRI and statin use increases the risk for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. Mar 22;64 (6):1008-13, 2005
77. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH: Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*. Apr;56 (4):633-54, 2005
78. 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.
79. Zabramski JM, Spetzler RF, Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. *J Neurosurg* 18:1-6, 1986
80. Weir B, Stoodley M, Macdonald R: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir* 72:27-42, 1999

81. Nosko M, Schulz R, Weir B, Cook DA, Grace M: Effects of vasospasm on levels of prostacyclin and thromboxane A2 in cerebral arteries of the monkey. *Neurosurgery* 22:45-50, 1988
82. Rodriguez Y, Baena R, Gaetani P, Silvani V, Viganò T, Crivellari MT, Paoletti P: Cisternal and lumbar CSF levels of arachidonate metabolites after subarachnoid hemorrhage: an assessment of the biochemical hypothesis of vasospasm. *Acta Neurochir* 84: 129-35, 1987
83. Walker V, Pickard JD: Prostaglandins, thromboxane, leukotrienes and the cerebral circulation in health and disease. *Adv Tech Stand Neurosurg* 12: 3-90, 1985
84. Tahta K, Caner H, Özcan OE, Özgen T, Atasever A: Effect of deferoxamine on blood-brain disturbance following subarachnoid hemorrhage in cats. *Turkish Neurosurg* 2:60-63, 1991
85. Schmidley JW: Free radicals in central nervous system ischemia. *Stroke* 21: 1086-1089, 1990
86. Liu-Deryke X, Rhoney DH: Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 2006
87. Findlay JM: Current management of cerebral vasospasm. *Contemp Neurosurg* 19 (24): 1-6, 1997
88. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA: "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 4 (1):68-76, 2006
89. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine: *J Neurosurg* 77:848-852, 1992
90. Awad IA, Carter LP, Spetzler RF, Medina M, Williams FC Jr: Clinical vasospasm after subarachnoid hemorrhage: response to hypervolemic hemodilution and arterial hypertension. *Stroke* 18:365-372, 1987

91. Muizelaar JP, Becker DP: Induced hypertension for the treatment of cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: direct effect on cerebral blood flow. *Surg Neurol* 25:317-325, 1986
92. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L: Prophylactic volume expansion therapy for the prevention of delayed cerebral ischemia after early aneurysm surgery. Results of a preliminary trial. *Arch Neurol* 45:325-332, 1988.
93. Levy M, Giannotta S: Cardiac performance indices during hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 75:27-31, 1991
94. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 23:1007-1017, 1995
95. Auer L: Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 15:57-66, 1985
96. Gilsbach JM, Harders AG: Morbidity and mortality after early aneurysm surgery: a prospective study with nimodipine prevention. *Acta Neurochir (Wien)*. 96:1-7, 1989
97. Gilsbach J, Reulen H, Ljunggren B: Early aneurysm surgery and preventive therapy with intravenously administered nimodipine: a multicenter, double-blind, dose-comparison study. *Neurosurgery* 26:458-464, 1990
98. Donhout, Rinkel G, Feigin V, Algra A, van den Bergh W, Vermeulen M, van Gijn J: Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* Jul 18; (3):CD000277, 2007
99. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, Humphrey PR, Lang DA, Nelson R, Richards P: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J*. 298:636-642, 1989

100. Ailen G, Ahn H, Preziosi T: Cerebral arterial spasm: a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* 308:619-624, 1983
101. Petruk KC, West M, Mohr G: Nimodipine treatment in poor-grade aneurysm patients: results of a multicenter double-blind placebo-controlled trial. *J Neurosurg* 68:505-517, 1988
102. Barker FG II, Ogilvy CS: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 84:405-414, 1996
103. Chyatte D, Fode NC, Nichols DA, Sundt TM Jr: Preliminary report: effects of high dose methylprednisolone on delayed cerebral ischemia in patients at high risk for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 21:157-160, 1987
104. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raebe A, Thome C, Ringel F, Brey V, Schmiedek P: Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg* 103:9-17, 2005
105. Barth M, Capelle HH, Münch E, Thomé C, Fiedler F, Schmiedek P, Vajkoczy P: Effects of the selective endothelin A (ET (A)) receptor antagonist Clazosentan on cerebral perfusion and cerebral oxygenation following severe subarachnoid hemorrhage - preliminary results from a randomized clinical series. *Acta Neurochir (Wien)* 149 (9):911-8, 2007
106. Clatterbuck RE, Gailloud P, Ogata L, Gebremariam A, Dietsch GN, Murphy KJ, Tamargo RJ: Prevention of cerebral vasospasm by a humanized anti-CD11/CD18 monoclonal antibody administered after experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates. *J Neurosurg* 99:376-382, 2003

107. Mocco J, Mack WJ, Kim GH, Lozier AP, Laufer I, Kreiter KT, Sciacca RR, Solomon RA, Mayer SA, Connolly ES Jr.: Rise in serum soluble intercellular adhesion molecule-1 levels with vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 97:537-541, 2002
108. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P: Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 88:227-249, 2002
109. Newell DW, Winn HR: Transcranial Doppler in cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am.* Apr;1 (2):319-28, 1990
110. Nosko M, Weir BK, Lunt A, Grace M, Allen: Effect of clot removal at 24 hours on chronic vasospasm after SAH in the primate model. *J Neurosurg.* Mar;66 (3):416-22, 1987
111. Newell DW, Eskridge JM, Mayberg MR, Grady MS, Winn HR: Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* Nov;71 (5 Pt 1):654-60, 1989
112. Taneda M: Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of delayed ischemic symptoms. *J Neurosurg.* Nov;57 (5):622-8, 1982
113. Klimo P JR, Kestle JRW, MacDonald JD, Schmidt RH: Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 100: 215-224, 2004
114. Murayama Y, Song JK, Uda K, Gobin YP, Duckwiler GR, Tateshima S, Patel AB, Martin NA, Vinuela F: Combined endovascular treatment for both intracranial aneurysm and symptomatic vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jan;24 (1):133-9, 2003
115. Clouston JE, Numaguchi Y, Zoarski GH, Aldrich EF, Simard JM, Zitnay KM: Intraarterial papaverine infusion for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* Jan;16 (1):27-38, 1995

116. Fujii Y, Takahashi A, Yoshimoto T: Percutaneous transluminal angioplasty in a canine model of cerebral vasospasm: angiographic, histologic, and pharmacologic evaluation. *Surg Neurol.* Aug;44 (2):163-70, 1995
117. Song JK, Elliot JP, Eskridge JM: Neuroradiologic diagnosis and treatment of vasospasm. *Neuroimaging Clin North Am* 7: 819-835, 1997
118. Türkiye Radyoloji Derneği Yeterlilik Kurulu, Rehber ve Standartlar Komitesi: 4 Damar selektif serebral anjiografi incelemesi. TRD-GR- 06-01-10, 2010
119. Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, Dettmann E, Zimmermann M, Raabe A, Preibisch C, Friedhelm E: Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: Clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model. *Neurosurgery* 58:1190-1197, 2006
120. Ishiguro M, Puryear BC, Bisson E, Saundry CM, Nathan DJ, Russell SR, Tranmer BI, Wellman GC: Enhanced myogenic tone in cerebral arteries from a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 283:2217-2225, 2002
121. Koktekir E, Erdem Y, Bayar MA, Gokcek C, Karatay M, Kilic C: A new approach to the treatment of cerebral vasospasm: the angiographic effects of tadalafil on experimental vasospasm. *Acta Neurochir* 152:463-469, 2010
122. Suzuki H, Hasegawa Y, Kanamaru K, Zhang JH: Effect of recombinant osteopontin on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Acta Neurochir Suppl.* 110 (Pt 2):29-32, 2011
123. Nishiguchi M, Ono S, Iseda K, Manabe H, Hishikawa T, Date I: Effect of vasodilation by milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, on vasospastic arteries after a subarachnoid hemorrhage in vitro and in vivo: effectiveness of cisternal injection of milrinone. *Neurosurgery* Jan;66 (1):158-64; 2010

124. Onal MB, Solmaz I, Civelek E, Kircelli A, Tehli O, Izci Y, Erdogan E, Gonul E: Comparison of intrathecal dotarizine and nimodipine treatments in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: an experimental study in rabbits. *Acta Neurochir Suppl.* 110 (Pt 2):55-60, 2011
125. Longo M, Blandino A, Ascenti G, Ricciardi GK, Granata S, Vinci: Cerebral angiography in the rat with mammographic equipment: A simple, cost-effective method for assessing vasospasm in experimental subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology* 44:689-694, 2002
126. Ono S, Date I, Nakajima M, Onoda K, Ogihara K, Shiota T, Asari S, Ninomiya Y, Yabuno N, Ohmoto T: Three-dimensional analysis of vasospastic major cerebral arteries in rats with the corrosion cast technique. *Stroke* 28:1631-1637, 1997
127. Verlooy J, Van Reempts J, Haseldonckx M, Borgers M, Selosse P: The course of vasospasm following subarachnoid haemorrhage in rats. A vertebrobasilar angiographic study. *Acta Neurochir (Wien)* 117:48-52, 1992
128. Gules I, Satoh M, Clower BR, Nanda A, Zhang John H: Comparison of three rat models of cerebral vasospasm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* Dec;283 (6):H2551-9, 2002
129. Oshiro EM, Hoffman PA, Dietsch GN, Watts MC, Pardoll DM, Tamargo RJ: Inhibition of experimental vasospasm with anti-intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody in rats. *Stroke.* Oct;28 (10):2031-7, 1997
130. Thai QA, Oshiro EM, Tamargo RJ: Inhibition of experimental vasospasm in rats with the periadventitial administration of ibuprofen using controlled-release polymers. *Stroke.* Jan;30 (1):140-7, 1999
131. Findlay JM, Winn HR: Cerebral Vasospasm. *Youmans Neurological Surgery* Fifth Edition, Saunders, Philadelphia. 2:1839-1867, 2004

132. Hong Y, Guo S, Chen S, Sun C, Zhang J, Sun X: Beneficial effect of hydrogen-rich saline on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Journal of Neuroscience Research* 90:1670-1680, 2012
133. Raslan, F, Albert-Weibenberger C, Westermaier T, Saker S, Kleinschnitz C, Lee JY: A modified double injection model of cisterna magna for the study of delayed cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in rats. *Experimental & Translational Stroke Medicine* 4: 23, 2012
134. Zhang X, Zhao XD, Shi JX, Yin HX: Inhibition of the p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway attenuates cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Annals of Clinical & Laboratory Science* 41: 3, 2011
135. Chen D, Tang J, Khatibi HN, Zhu M, Li Y, Wang C, Jiang R, Tu L, Wang S: Treatment with Z-Ligustilide, a component of *angelicasinensis*, reduces brain injury after a subarachnoid hemorrhage in rats. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* 337:663–672, 2011
136. Erdi MF, Güney Ö, Kızılcı A, Esen H: The effects of alpha lipoic acid on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *Turkish Neurosurgery* Vol. 21, No: 4, 527-533, 2011
137. Kühn AL1, Balami JS, Grunwald IQ: Current management and treatment of cerebral vasospasm complicating SAH. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 12 (2):233-41, 2013
138. Megyesi JF, Volrath B, Cook DA, Findlay JM: In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery* 46 (2); 448-61, 2000
139. Altay T, Smithson S, Volokh N, Rasmussen PA, Ransohoff RM, Provencio JJ: A novel method for subarachnoid hemorrhage to induce vasospasm in mice. *J Neurosci Methods* Oct 15;183 (2):136-40, 2009

140. Seifert V, Stolke D, Reale E: Ultrastructural changes of the basilar artery following experimental subarachnoid haemorrhage. A morphological study on the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 100 (3-4):164-71, 1989
141. Solmaz I, Onal MB, Civelek E, Kircelli A, Ongoru O, Ugurel S, Erdogan E, Gonul E: The effects of intrathecal nicergoline and nimodipine in cerebral vasospasm: an experimental study in rabbits. *Acta Neurochir Suppl.* 110 (Pt 2):81-5, 2011
142. Shi X, Fu Y, Liao D, Chen Y, Liu J: Alterations of voltage-dependent calcium channel currents in basilar artery smooth muscle cells at early stage of subarachnoid hemorrhage in a rabbit model. *PLoS One* Jan 2;9 (1):e84129, 2014
143. Celik O, Bay HH, Arslanhan A, Oroğlu B, Bozkurt SU, Sehirli US, Ziyal MI: Effect of hyperbaric oxygen therapy on cerebral vasospasm: a vascular morphometric study in an experimental subarachnoid hemorrhage model. *Int J Neurosci.* Dec 12. [Epub ahead of print], 2013
144. Dudhani RV1, Kyle M, Dedeo C, Riordan M, Deshaies EM: A low mortality rat model to assess delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Vis Exp.* Jan 17; (71):4157, 2013
145. Weidauer S, Vatter H, Dettmann E, Seifert V, Zanella FE: Assessment of vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage in rats by selective biplane digital subtraction angiography. *Neuroradiology* 48:176-81, 2006
146. Duckles SP, Bevan RD, Bevan JA: An in vitro study of prolonged vasospasm of a rabbit cerebral artery. *Stroke* Mar-Apr;7 (2):174-8, 1976