

T.C.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroşirürji Anabilim Dalı

**Deneyssel Subaraknoid Kanama Modelinde
Karbonmonoksit Releasing Molekül-3'ün
Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin
Değerlendirilmesi**

NUH ÇAĞRI KARAAVCI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. HAKAN HADİ KADIOĞLU

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 19/01/2017 tarih ve 42190979-302.14.05-E.1700024750 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Nuh Çağrı KARAAVCI'nın "Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Karbonmonoksit Releasing Molekül-3'ün Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 03/02/2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinize arz ederiz.


Prof. Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU
Jüri Başkanı
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD


Prof. Dr. Gökşin ŞENGÜL
Jüri Üyesi
Atatürk Üniversitesi Tıp Fak
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD


Doç. Dr. Hilmi Önder OKAY
Jüri Üyesi
Erzurum BEAH
Beyin ve Sinir Cerrahisi ABD

TEŞEKKÜR

Anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Hadi Kadioğlu'na, tüm eğitimim boyunca ve tezimi hazırladığım süre zarfında bana yol gösterdiği ve öncülük ettiği için teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca kinik eğitimime emeklerinden dolayı anabilim dalımızın öğretim üyelerine, tez çalışmamın biyokimyasal hazırlıklarında ve deneysel çalışmam süresince yardımcı olan araştırma görevlileri Dr. Esra Gündoğdu'ya, Dr. M. Emin Akyüz'e ve diğer çalışma arkadaşlarıma, patolojik spesmenlerin incelenmesinde her zaman yardımcı ve öğretici olan Yrd. Doç. Dr. Betül Gündoğdu'ya ve Dr. Özkan Aydın'a, istatistiksel değerlendirmelerdeki hassasiyeti sayesinde elde ettiğimiz sonuçları ortaya çıkarmada büyük pay sahibi olan Doç. Dr. Beyzagül Polat'a teşekkür ederim.

Tabiki asistanlığımın her aşamasında gece gündüz bana sabreden ve beni tolere etme zahmetinde bulunan sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Nuh Çağrı Karaavcı

Ocak 2017

ÖZET

Deneyisel Subaraknoid Kanama Modelinde Karbonmonoksit Releasing Molekül-3'ün Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

NUH ÇAĞRI KARAAVCI

ERZURUM 2017

Amaç: Bu çalışmada karbon monoksit releasing molekül-3'ün (CORM-3), ratlarda oluşturulan deneyisel subaraknoid kanama (SAK) modelinde vazospazm üzerine etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: 56 adet erkek Wistar cinsi albino rat, altı gruba ayrıldı. Grup 1 (kontrol), grup 2 (sham), grup 3 (SAK sonrası birinci saatte dekapitasyon), grup 4 (SAK öncesi CORM-3 ve birinci saatte dekapitasyon), grup 5 (SAK sonrası 48.saatte dekapitasyon) ve grup 6 (SAK sonrası birinci, 24. ve 48.saatlerde CORM-3 verilip sonrasında dekapitasyon) olarak tanzim edildi. CORM-3, 8mg/kg dozunda intraperitoneal yolla verildi. Dekapitasyon işlemi sonrasında baziler arterlerin lümen alanları ve duvar kalınlıkları stereolojik yöntemle histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: SAK oluşturulmadan önce uygulanan CORM-3'ün SAK sonrası gelişen vazospazmı istatistiksel olarak anlamlı şekilde önlediği gözlemlendi. Arter duvar kalınlıklarının ise sadece SAK yapılan gruplarda istatistiksel olarak arttığı, normal grup, sham grubu ve CORM-3 verilen gruplarda istatistiksel olarak anlamlı artışlar olmadığı tespit edildi.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular, CORM-3'ün ratlarda SAK sonrası vazospazmı önleyici olabileceğini göstermektedir. Klinik uygulamaya geçilebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit releasing molekül, stereoloji, subaraknoid kanama, vazospazm

ABSTRACT

Evaluation of Carbon Monoxide Releasing Molecule-3 Effect on Cerebral Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage Model

NUH AĞRI KARAAVCI

ERZURUM 2017

Objective: In this study, we investigated the effects of carbon monoxide releasing molecule-3 (CORM-3) on subarachnoid hemorrhage (SAH) induced vasospasm in a rat model.

Material and Method: 56, male Wistar albino rats were randomly divided into six groups. Group 1 (control), group 2 (sham), group 3 (decapitation one hour after SAH), group 4 (CORM-3 given one hour before SAH and decapitation one hour after SAH), group 5 (decapitation 48 hours after SAH), group 6 (CORM-3 given 1st, 24th and 48th hours after SAH and decapitation after 48th hour). CORM-3 was applied intraperitoneally with a dose of 8 mg/kg. After decapitation, basilar arteries cross sectional areas and wall thicknesses were determined histopathologically by stereological methods.

Results: CORM-3 which was applied before SAH was found statistically significant to be preventive on vasospasm following SAH. Arterial wall thicknesses were found to be statistically increased only in the SAH group, but not statistically significant in the normal group, the sham group and the CORM-3 treated groups.

Conclusion: The findings which are obtained from this study demonstrates that CORM-3 may be preventive in vasospasm after SAH in rats. Further studies are needed for clinical use of this agent.

Keywords: Carbon monoxide releasing molecule, stereology, subarachnoid hemorrhage, vasospasm

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1.2 TEZ METNİ	1
1.2.1 GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.2.2 GENEL BİLGİLER	3
1.2.2.1 Subaraknoid Kanama	3
1.2.2.1.1 Tanım	3
1.2.2.1.2 Epidemiyoloji	3
1.2.2.1.3 Etyoloji	4
1.2.2.1.4 Risk Faktörleri	4
1.2.2.1.5 Semptom ve Bulgular, Klinik Evrelemeler	7
1.2.2.1.5.1 Semptom ve Bulgular	7
1.2.2.1.5.2 Klinik Evrelemeler	9
1.2.2.1.6 Yardımcı Açınmalar	10
1.2.2.1.7 Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Doğal Seyri ve Prognozu	12
1.2.2.2 Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Komplikasyonları	13
1.2.2.3 Serebral Vazospazm	16
1.2.2.3.1 Vazospazm İnsidansı ve Zaman Aralığı	16
1.2.2.3.2 Vazospazmın Klinik Belirtileri ve Tanısı	16
1.2.2.3.3 Etyoloji ve Patogenez	17
1.2.2.3.3.1 Damar Düz Kaslarında Kasılma	17
1.2.2.3.3.2 Spazmojenler	19
1.2.2.3.4 Vazospazmı Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler	24
1.2.2.3.4.1 Vazospazmın Nonfarmakolojik Tedavisi	25
1.2.2.3.4.2 Vazospazmın Farmakolojik Tedavisi	26

1.2.2.3.4.3 Vazospazmın İnvaziv Yöntemlerle Tedavisi.....	30
1.2.2.4 Karbon Monoksit ve Karbon Monoksit Releasing Molekül (CORM)	33
1.2.2.4.1 Karbon Monoksit (CO).....	33
1.2.2.4.2 CORM'un Üretilmesi ve Çeşitleri.....	36
1.2.2.4.3 CORM-3, CORM-3'ün Biyokullanımı ve Etkileri.....	38
1.2.3 GEREÇ ve YÖNTEM	40
1.2.3.1 Deney Grupları	40
1.2.3.2 Cerrahi İşlem	41
1.2.4 BULGULAR	51
1.2.4.1 Histopatolojik Olarak Baziler Artere Ait Elde Edilen Ölçüm Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	51
1.2.5 TARTIŞMA.....	62
1.2.6 SONUÇ ve ÖNERİLER.....	69

KAYNAKLAR

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. SAK'ın Anevrizma Ruptürü Dışındaki Sebepleri.....	4
Tablo 2. Botterel SAK Sınıflandırması.....	9
Tablo 3. Hunt-Hess SAK Sınıflandırması.....	9
Tablo 4. WFNS Sınıflaması.....	10
Tablo 5. Fisher Sınıflaması.....	10
Tablo 6. Stereolojik Olarak Ölçülen Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Lümen Alanı (μm^2).....	51
Tablo 7. Stereolojik Olarak Ölçülen Baziler Arter Ortalama Lümen Alanları.....	52
Tablo 8. Baziler Arter Lümen Alanlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	52
Tablo 9. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Duvar Kalınlıkları (μm).....	53
Tablo 10. Baziler Arter Ortalama Duvar Kalınlıkları	54
Tablo 11. Baziler Arter Duvar Kalınlıklarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Oksihemoglobin çeşitli yollarla vazospazma yol açmaktadır.....	19
Şekil 2. Oksihemoglobinden methemoglobin ve serbest radikallerin oluşumu	20
Şekil 3. NO'nun metabolizması: 1. ADMA, eNOS'u inhibe eder 2.Nöron ölümü nNOS ve NO üretimini azaltır 3.Oksihemoglobin NO'nun inhibisyonunu sağlar 4. inaktif NOS (iNOS) yolu ile aşırı NO üretimi serbest radikalleri ortaya çıkarır .	21
Şekil 4. SAK sonrası vazospazm gelişimine etki eden multifaktöriyel kaskad	24
Şekil 5. HO enzimi ile 'hem' molekülünden yıkım ürünlerinin açığa çıkması	33
Şekil 6. A. Dimanganez dekarbonil olarak bilinen[Mn ₂ (CO) ₁₀]: (CORM-1) B. Trikarbonildiklororutenyum(II) dimer olarak bilinen [Ru(CO) ₃ Cl ₂] ₂ : (CORM-2)	37
Şekil 7. HO yolağı ile veya CORM tarafından üretilen CO'nun metabolizması.....	38
Şekil 8. Suda çözünabilir CORM tipi olan CORM-3'ün kimyasal yapısı.....	39
Şekil 9. Kontrol grubuna ait bir denekte perfüzyon fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra oksipitoservikal bölgeden frontale doğru yapılan kraniektomi ve aynı deneğe ait nöral dokular.....	42
Şekil 10. Denek hayvanına ait beyin dokusunun ventral yüzden görünümü 1.Olfaktör sinir 2.Anterior serebral arter 3. Optik sinir 4. Middle serebral arter 5. Posterior kommunikan arter 6.Vertebraal arter 7.Posterior inferior serebellar arter 8. Baziler arter 9. Vestibüllokohelear sinir 10. Rami pontines 11. Superior serebellar arter 12.Posterior serebral arter	42
Şekil 11. Sisterna magnaya 0.15 cc steril serum fizyolojik enjeksiyonu.....	44
Şekil 12. Supin pozisyonundaki denekte kalbin sol ventrikülünden otolog kan alınması	44
Şekil 13. Prone pozisyonundaki deneğin sisterna magnasına otolog kanın yavaşça enjekte edilmesi	45
Şekil 14. SAK oluşturulan grupta kraniektomi sonrası çıkarılan nöral dokular	45
Şekil 15. İP yolla 8 mg/kg dozdan CORM-3 enjeksiyonu.....	46

Şekil 16. Fiksasyon sonrası alınan dokunun üç eşit parçaya bölünmesi.....	48
Şekil 17. Fikse edilmiş dokuların kesitleri ve takip işlem cihazı.....	48
Şekil 18. Işık mikroskopu altında 10'luk ve 100'lük büyütmelerdeki görünüm...49	
Şekil 19. 200'lük büyütmede stereolojik olarak baziler lümen alanı ölçümü (beyaz oklarla gösterilen kırmızı hat).	50
Şekil 20. 200'lük büyütmede, cidarı kıvrımlı bir baziler arter kesitinde stereolojik yöntemle objektif olarak lümen alanının ölçümü (beyaz oklarla gösterilen kırmızı hat).	50
Şekil 21. Baziler arter lümen alanlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucu birinci, ikinci, beşinci ve altıncı gruplara göre üçüncü ve dördüncü grupların anlamlı olduğunu gösteren grafik.....	53
Şekil 22. Baziler arter duvar kalınlıklarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucu üçüncü ve beşinci grupların diğer gruplara göre anlamlı olduğunu gösteren grafik. CORM-3 kullanılan dördüncü ve altıncı gruplarda damar duvar kalınlık artışlarının belirgin olmadığı görülüyor.....	55
Şekil 23. SAK sonrası birinci saatte baziler arterin lümen alanında daralma (siyah ok) ve damar duvarında kalınlaşma (çift uçlu ok) olduğu görülüyor. Damar etrafındaki subaraknoid mesafede kan elemanları mevcut (yıldız).....	55
Şekil 24. Profilaktik olarak CORM-3 verildikten sonra SAK oluşturulan grupta birinci saatte baziler arter lümen alanının sadece SAK oluşturulan gruba göre geniş olduğu (siyah yıldız) ve damar duvarının daha ince olduğu (çift uçlu ok) görülüyor. Damar etrafındaki subaraknoid mesafede kan elemanları mevcut.....	56
Şekil 25. Kontrol grubuna ait bir denekte baziler arterin görünümü (siyah oklar)....	56
Şekil 26. Sham grubuna ait bir denekte baziler arterin görünümü (siyah oklar).....	57
Şekil 27. SAK yapıldıktan bir saat sonra alınan baziler arterden görünüm. Araknoid membran (siyah ok), SAK sonrası eritrositlerin hakim olduğu subaraknoid mesafe (beyaz ok), duvarı kalınlaşmış olup endotelial kıvrımları artmış olan baziler arterin lümeni (siyah yıldız) ve ponsa ait nöral doku (beyaz yıldız)	57
Şekil 28. SAK yapılmadan profilaktik CORM-3 verildikten bir saat sonra SAK yapılan denekten alınan baziler arterin görünümü. Araknoid membran (siyah ok), SAK'ın	

olduğu subaraknoid mesafe (beyaz ok), duvar kalınlığında artış olmayıp endotelyal tabakada kıvrım görülmeyen baziler arterin lümeni (siyah yıldız) ve ponsa ait nöral doku (beyaz yıldız).....58

Şekil 29. SAK'tan 48 saat sonra alınan baziler arter görünümü. Subaraknoid mesafedeki kan elemanları (beyaz ok) ve baziler arterin endotelyal tabakasındaki kıvrımlarda artış ve belirginleşme (siyah ok)..... 58

Şekil 30. SAK oluşturulan ve birinci, 24. ve 48.saatlerde CORM-3 verilip 48.saatten sonra alınan baziler artere ait görünüm. Damar duvar kalınlığının kontrol grubuna yakın olduğu (siyah oklar) görülmekte. 59

Şekil 31. Kontrol grubunda olan bir rata ait baziler arterin damar duvar kalınlığından görünüm. Subaraknoid alanda kan elemanlarının olmadığı (siyah oklar) ve damar duvarının kalınlaşmamış olduğu görülmekte (siyah çember). 59

Şekil 32. Sham grubuna ait bir denekten (solda) ve SAK yapılan gruba ait bir denekten (sağda) alınan kesitelerde subaraknoid aralıkların (siyah oklar) ve damar duvar kalınlıklarının (siyah çemberler) görünümü.....60

Şekil 33. Proflaktik olarak CORM-3 verildikten sonra SAK yapılan deneğe ait baziler arterdeki duvar kalınlığının, sadece SAK yapılan gruptakine göre daha ince olduğu görülmekte (çift uçlu siyah oklar).....60

Şekil 34. SAK'tan 48 saat sonra kurban edilen deneğe ait baziler arter duvarının hala kalın olduğu ancak SAK sonrası birinci saattekine göre kalınlığın azalmış olduğu görülmekte (siyah oklar). Subaraknoid mesafedeki kan elemanları devamlılığını sürdürmekte (siyah yıldızlar).....61

Şekil 35. SAK yapıldıktan sonra 24.ve 48.saatlerde CORM-3 verilen denekte 48 saat sonra baziler artere ait kesitte damar duvar kalınlığının görüntüsü (siyah oklar). Subaraknoid mesafedeki kan elemanları devamlılığını sürdürmekte (siyah yıldızlar).....61

SİMGELER ve KISALTMALAR

15-HPETE: 15-hidroksikosatetrenoik asit

AA: araşidonik asit

ACoA: anterior kommunikan arter

ADMA: asimetrik dimetil arjinin

ANOVA: analysis of variance

aSAK: anevrizmatik subaraknoid kanama

ATP: adenzin trifosfat

AVS: anjiografik vazospazm

BMI: vücut kitle indeksi

BT: bilgisayarlı tomografi

BTA: bilgisayarlı tomografi anjiografi

BTA-MMBE: bilgisayarlı tomografi anjiografi-matched mask bone elemmination

Ca D: kalsesmon

Ca P: kalponin

CARAT: cerebral aneurysm rerupture after treatment

cGMP: siklik guanozin monofosfat

CO: karbon monoksit

CO₂: karbon dioksit

CORM-3: karbonmonoksit releasing molekül-3

COX: siklooksijenaz

CYP: sitokrom P450

DAG: diaçil gliserol

DMSO: dimetil sülfoksit

DSA: dijital substraksiyon anjiografi

EDRF: endotelium derived relaxing faktör

EET: epoksikosatetrenoik asit

eNO: endotelyal nitrik oksit

eNOS: endojen nitrik oksit sentaz

EPO: eritropoetin

ET: endotelin

EVD: eksternal ventriküler drenaj

FA: formaldehit

FLAIR: fluid attenuation inverted recovery

GABA: gama aminobütirik asit

GKS: glaskow koma skalası

H₂O₂: hidrojen peroksit

Hb: hemoglobin

HES: hidroksietil nişasta

HO: hemoksijenaz

IP₃: inositol 1,4,5-trifosfat

ISAT: international student admission tests

İCA: internal karotid arter

iNOS: inaktif nitrik oksit sentaz

İP: intraperitoneal

İV: intravenöz

LD: lomber drenaj

L-NAME: L- arjinin metil esteri

LOX: lipooksijenaz

LP: lomber ponksiyon	PCoA: posterior kommunikan arter
LSD: least significant difference	PG: prostoglandin
LT: lökotrien	PGI₂: prostosiklin
MAPK: mitojen aktive protein kinaz	PIP₂: fosfatidil inositol 4,5-bifosfat
MCA: orta serebral arter	PKC: protein kinaz C
MgSO₄: magnezyum sülfat	PLC: fosfolipaz C
MLC20: 20 kD hafif zincir miyozin	ROT: reaktif oksijen türleri
MLCP: miyozin hafif zincir fosfataz	SAK: subaraknoid kanama
MRG: manyetik rezonans görüntüleme	SVS: semptomatik vazospazm
NF-κB: nükleer faktör kappa B	TNF: tümör nekrozis faktör
NMDA: N-metil D-aspartat	TXA₂: tromboksan
nNO: nöronal nitrik oksit	USİ: uzamış serebral iskemi
NO: nitrik oksit	VDK: vasküler düz kas
NOS: nitrik oksit sentaz	VS: vazospazm
O₂: oksijen	WHO: dünya sağlık örgütü

1.2.1 GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid kanama (SAK), tüm popülasyonda görülen stroklardan yaklaşık % 6-8 kadarını oluşturan, ciddi mortalite ve morbidite oranlarına sahip bir tablodur. Ayrıca SAK sonrası intraserebral ve intraventriküler kanamalar sıklıkla karşımıza çıkmakta, subdural kanamalar ise SAK sonrası nadiren görülmektedir (1). Travmatik ve non-travmatik sebeplere bağlı oluşan SAK etyolojisinde, non-travmatik nedenler arasında en sık görüleni anevrizma rüptürüdür (2). Erişkinlerde nontravmatik SAK'ın yaklaşık olarak %85 nedeni serebral arterlerde görülen sakküler anevrizmaların rüptüre olmasıdır. Yaklaşık %10'luk kısmını ise non-anevrizmatik perimezenesefalik SAK'lar oluşturmaktadır olup, %5 oranında ise nadir sebepler karşımıza çıkmaktadır (3). Geniş kapsamlı yapılan çalışmalar sonucunda SAK görülme insidansı ortalama 2-16/100000 olarak kabul edilmektedir (4).

Anevrizmal SAK (aSAK) sonrası ortaya çıkabilen yeniden kanama, vazospazm, intra-ekstraparankimal kanamalar, hidrocefali, epilepsi, hiponatremi, pulmoner ödem, pnömoni, kardiyak komplikasyonlar gibi birçok serebral ve sistemik komplikasyon morbidite ve mortaliteyi olumsuz etkilemektedir. SAK sonrasında gelişen serebral vazospazm en ciddi iki komplikasyondan biridir (5). SAK geçiren hastaların % 12'si medikal tedavi verilmeden önce, % 25'i ise 24 saat içerisinde hayatını kaybeder ve otuz gün içerisindeki mortalite oranı % 40-60 dolaylarındadır (6). aSAK'lı hastaların yaklaşık % 20-40'ında karşımıza çıkan semptomatik vazospazmın rüptüre olmuş damardan dışarı çıkan kan elemanlarının kendilerinin veya ürünlerinin etkilerine ikincil olarak gerçekleşen inflamasyon ve yine bu kan ürünlerinin oluşturduğu direkt vazokonstriksiyon sonucu meydana geldiği tespit edilmiştir (7). Serebral vazospazm sonrasında etkilenmiş olan arteriyel yapının distalinde perfüzyon miktarı azalmasına bağlı olarak klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak hastanın nörolojik durumunu koruyamaması ve kötüleşmesi SAK sonrası vazospazmı düşündürmekle birlikte, radyolojik olarak serebral arter veya arterlerdeki lümen çaplarında azalma, vazospazmı göstermektedir. Arteriyel vazospazm anevrizmatik subaraknoid kanamadan (aSAK) üç ila dört gün sonra başlayıp ilerleyerek yedi ila onuncu günlerde en üst düzeye ulaşır. Arteriyel daralma anjiyografik veya transkraniyal doppler ultrasonografi (TDUS) ile %40-70 olguda gösterilebilmesine rağmen, bu hastaların yaklaşık yarısında klinik bulgular

ortaya çıkmaktadır. Serebral vazospazm konusunda günümüze kadar yoğun bir şekilde çalışmalar yapılmış olmasına rağmen hala etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır (8, 9).

Karbonmonoksitin (CO) antihipertansif ve vazodilatasyon yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Vücutta CO, 'hem' katabolizması sonucu açığa çıkar (10). Açığa çıkan CO, guanilat siklaz enzimini aktive ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP) miktarını artırır. Artan cGMP sonucu daha fazla nitrik oksit (NO) salınır ve açığa çıkan NO sayesinde arteriyel yapılarda vazodilatasyon oluşur. Ayrıca adenosin trifosfat (ATP) bağımlı K⁺ kanalları sayesinde de vazodilatasyon yaptığı bulunmuştur (11). Karbonmonoksit releasing molekül-3 (CORM-3), bir CO derivativesidir ve trikarbonilkloro (glisinat) rutenyum (II) olarak adlandırılır.(12)

Bu çalışmayla, yukarıda belirtilen mekanizmalar doğrultusunda CORM-3'ün serebral vazospazm tedavisi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

1.2.2 GENEL BİLGİLER

1.2.2.1 Subaraknoid Kanama

1.2.2.1.1 Tanım

SAK, santral sinir sistemini saran ve beyin omurilik sıvısı ile dolu olan araknoid mater ve pia mater arasındaki subaraknoid boşlukta vasküler yapılardan kanın ekstreaze olması ile karakterize santral sinir sistemine ait klinik bir tablodur (13). SAK'ın en sık sebebi travma olmasına rağmen, yetişkinlerde klinik pratikte SAK denildiği zaman öncelikle non-travmatik kanamalar akla gelir. Non-travmatik SAK'lar ise aSAK olarak adlandırılmaktadırlar.

1.2.2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı incelemede Çin' de 2/100000, Finlandiya'da ise 22,5/100000 oranı tespit edilmiştir (14). Sonrasında yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada Finlandiya ve Japonya'da insidansın daha yüksek olduğu, Güney ve Orta Amerika'da insidansın daha düşük olduğu, tüm diğer ülke popülasyonlarında ise insidansın yaklaşık olarak 9.1/100000 olduğu gösterilmiştir (15). Genel olarak ortalama insidans 2-16/100000 olarak kabul edilmektedir (4).

Yapılan çalışmalarda aSAK'lı yetişkin hastalarda ortalama yaşın 50'nin üzerinde olduğu gösterilmiştir (14, 16-18). Çocuklarda oldukça nadir görülen aSAK'm, büyük çocuklarda karşımıza çıktığı ve insidansının 0.18-2.0/100000 olduğu tespit edilmiştir (15, 19).

Bilimsel çalışmalarda ağırlıklı olarak ortaya çıkan sonuçlar, aSAK'ın bayanlarda erkeklerden daha sık görüldüğü ve oranın yaklaşık olarak 1.6 olduğudur (16, 20).

Cinsiyet ve yaşın birlikte göz önünde bulundurularak yapıldığı bir çalışma sonucunda aSAK'ın erkeklerde 25-45 yaşları arasında, bayanlarda ise 55-85 yaşları arasında daha çok karşımıza çıktığı ileri sürülmüştür (15).

Ayrıca Afroamerikanların ve İspanyolların Amerikalılara nazaran daha yüksek aSAK geçirme riski taşıdığı belirtilen durumlar arasındadır (21, 22).

1.2.2.1.3 Etiyoloji

Erişkinlerde travmatik olmayan SAK'ın yaklaşık olarak %85 nedeni sakküler anevrizmaların rüptüre olmasıdır. Yaklaşık %10'luk kısım non-anevrizmatik perimezenşefalik SAK olup, %5 oranında ise nadir sebepler karşımıza çıkmaktadır (3).

SAK'ın non-anevrizmatik sebepleri Tablo 1'de özetlenmiştir (1).

Tablo 1. SAK'ın Anevrizma Rüptürü Dışındaki Sebepleri

Travma: Kapalı kafa travması, elektrik çarpması, penetran kafa travması ve ateşli silahla yaralanma, güneş çarpması, yenidoğanlarda germinal matriks kanaması

İdiyopatik: Benign perimesensefalik SAK

Enfeksiyonlar: Bakteriyel menejit, tübeküloz menejiti ve fungal menenjit, sifiliz, herpes simpleks ve diğer viral ensefalitler, leptospirosis, listeriazis, brusella, sarı humma, tifo, malaria, antraks

Vasküler: Ateroskleroz, arteriyel diseksiyon, rüptüre arteriyovenöz malformasyon ve diğer vasküler malformasyonlar, fuziform anevrizmalar, dural arteriovenöz fistüller, intraserebral kavernöz anjiomlar, serebral venöz trombozlar, serebral amiloid anjiopatiler, moya moya hastalığı, mikotik anevrizmalar, boreliozis, Behçet hastalığı, primer anjiitis, poliarteritis nodoza, Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozis

Kan hastalıkları: Orak hücreli anemi, lösemi, hemofili, aplastic anemi, lenfoma, hereditör sferositoz, sistemik lupus eritematozus, dissemine intravasküler koagülopati, afibrinojenemi

Tümörler: Pitüiter apopleksi, kardiyak miksomaların serebral metastazları, malign gliomlar, akustik nörinom, anjiolipom, kranial sinirlere ait schwannom, servikal menenjiom, servikal spinal kord hemanjioblastomu, spinal meningeal karsinomatosis, kauda equina melanomu

İlaçlar ve toksinler: Kokain kullanımı, antikoagülan ilaçlar, oral kontraseptifler amfetaminler, monoamine oksidaz inhibitörleri, epinefrin, alkol, eter, karbonmonoksit, morfin, nikotin, kinin, fosfor, yılan zehri

1.2.2.1.4 Risk Faktörleri

Bir hastalığı ve sonucunda oluşabilecek komplikasyonları tedavi etmenin en önemli yolları bu hastalığa yol açan risk faktörlerini iyice kavramak, bunlara yönelik ön görüde bulunmak ve önlemler almaktır.

aSAK için davranışsal risk faktörleri hipertansiyon, sigara kullanımı, alkol kullanımı ve kokain gibi semptomimetik ilaç kullanımıdır. Bunun beraberinde kadın cinsiyet, kanamamış ve semptomatik olan büyük, posterior kommunikan arter (PCoA) veya vertebrobaziler sisteme yerleşmiş olan anevrizmalar, öncesinde aSAK öyküsü, ailede aSAK öyküsünün olması, otozomal dominant geçişli polikistik böbrek hastalığı ve tip 4 Ehlers-Danlos sendromu gibi genetik hastalıklarda risk faktörleri arasında sayılabilir (23-25).

Ellibeş yaş altındaki hastalarda anterior sirkülasyon anevrizmalarına bağlı oluşan SAK'a yatkınlık daha fazla iken, PCoA anevrizmalarına bağlı kanamaların daha çok erkek cinsiyette görüldüğü, baziler arter anevrizma rüptürleri sonucu oluşan SAK'm ise sık olarak alkol kullanım öyküsü olan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (26).

Ayrıca tüm anevrizma hastalarındaki rüptür riski göz önüne alındığında hipertansiyon öyküsü olan ve beraberinde sigara kullanan hastalarda, bu kombinasyonun olmadığı hastalara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (27).

Yakın zamanda maddi veya hukuksal sorunlara bağlı stres yaşamış hastaların, bu tarz sorunları olmayanlara göre daha yüksek risk taşıdıkları belirtilmektedir (28).

Anevrizma boyutu >7mm olan hastalarda rüptür riskinin yüksek olduğu (29), gebelik veya normal doğumun ise rüptür riskini belirgin olarak artırmadığı yapılan çalışmalar sonucu ortaya konulmuş durumlardır (30, 31).

İntrakraniyal anevrizmalar, eksternal elastik membranı olmayan ve adventisya tabakası oldukça ince olan serebral arterlerin bifürkasyon noktalarında yüksek damar makaslanma stresi sonucu oluşur ve büyürler (32). Bu şekilde bifürkasyon noktalarında oluşan anevrizmanın duvarına infiltre olan inflamatuvar hücreler ve bu hücrelerden salınan çeşitli inflamatuvar ajanlar, anevrizma kesesinin zamanla genişlemesine ve rüptüre olmasına sebep olurlar (33). Transkripsiyon faktörlerinden biri olan nükleer faktör kappa B (NF-κB) (34), tümör nekrozis faktör (TNF), makrofajlar ve reaktif oksijen türleri (ROT) öncü ajanlardır. Kontrollü

Çalışma yapılmamış olmasına rağmen, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri (statinler) ve kalsiyum kanal blokörlerinin anevrizma formasyonunu NF-κB ve diğer yolakların inhibisyonu yolu ile geriletebileceği belirtilmiştir (35).

aSAK için modifiye edilebilir risk faktörleri sigara ve alkol kullanımı ile vücut kitle indeksidir (body mass index-BMI) (27, 36, 37). Uzun dönem bir çalışmada hipertansiyon ve hiperlipideminin kontrol altına alınması ve sigara kullanımının azaltılması ile 30 yıllık süre zarfında aSAK oluşum riskinde kayda değer artış olmadığı saptanmıştır (38).

Diyetin genel itibari ile tüm stroklarda ve beraberinde aSAK’larda riski artırdığı bilinmektedir. 13 yıl boyunca izlem yapılan sigara kullanımı ve günlük yoğurt tüketimi mevcut olan Finlilerde yüksek aSAK riski olduğu gösterilmiştir (39). Önemli ölçüde vejeteryan beslenenlerde ise riskin belirgin olarak azaldığı ifade edilmektedir (40). Fazla miktarda kahve, çay tüketimi ve fazla miktarda magnezyum ihtiva eden besinlerin alınmasının ise strok riskini azalttığı ancak aSAK riskini değiştirmedeği gösterilmiştir (41, 42).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile rastlantısal olarak anevrizma tanısı almış hastaların, tanı esnasında >8mm olan anevrizmaların MRG takibinde boyut artışı olduğu ve bununla rüptür riskini artırdığı görülmüştür (43). Ayrıca dar boyunlu anevrizması olan veya anevrizma cidarının ana vasküler yapı lümen alanına oranının fazla olduğu hastalarda da rüptür riskinin arttığı gösterilmiştir (44-46). Ancak bu tespitler sonucunda hastaların ilerleyen zamanda aSAK geçirmesini önleme konusunda bilimsel camiada net fikir birliği henüz oluşmamıştır (29). Tüm bunlara rağmen risk grubunda olan hastaların rutin görüntüleme yöntemleri ile takiplerinin yapılmasının ileriki dönemlerde istatistiksel sonuçları olumlu yönde etkileyeceği tahmin edilmektedir (47). Bu veriler ışığında hareket edilmesi halinde, kesin olmamakla birlikte genç yaşta olan, uzun yaşam ihtimali olan ve rüptüre olmamış anevrizması olan hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını azaltmanın ve daha düşük maliyetler ortaya koymanın yakın gelecekte mümkün olabileceği umut edilmektedir (48).

Risk faktörleri arasında tedavi edilmiş hastalarda yeni geişen komplikasyonlarda yer almaktadır. Serebral anevrizmalarda tedavi sonrası yeniden rüptür (Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment-CARAT) alışmasında, inkomplet oklüde edilmiş anevrizmaların yeniden rüptüre olma ihtimalinin sıklıkla ilk

3 günde, nadiren de 1 yıl sonra olduğu tespit edilmiştir (49). International Student Admission Tests (ISAT) çalışmasında ise aSAK sonrası tam anlamı ile oblitere edilmiş anevrizmalarda 5 yıl içerisinde yeniden rüptüre olma riskinin oldukça düşük olduğu belirtilmiştir (50, 51).

1.2.2.1.5 Semptom ve Bulgular, Klinik Evrelemeler

1.2.2.1.5.1 Semptom ve Bulgular

Uyanırken aSAK geçiren hastaların en sık hastaneye başvuru şikayetleri ani başlayan, yaygın, şiddetli ve genellikle hastalar tarafından öncesinde benzeri görülmemiş, patlayıcı tarzda olduğu ifade edilen baş ağrısıdır (3). Hastaların % 10-43'lük bir kısmında aSAK'a bağlı ani şiddetli baş ağrısının nöbetle birlikteliği olduğu da vurgulanmıştır (52, 53). Baş ağrısı ile acil servise müracaat eden hastaların ise % 1'inde aSAK olduğu görülmüştür (54). Baş ağrısı genellikle bir ila iki hafta içerisinde gerilemekle birlikte daha uzun da sürebilmektedir ancak kesin ön görüde bulunabilmek mümkün değildir (3).

513 hastalık bir seride, aSAK tanısı almış olan hastaların büyük bir kısmının yorucu fiziksel aktivite olmaksızın günlük rutin yaşamları sırasında kanama geçirdiği belirtilmiştir (55). Baş ağrısı, tek başına başvuru şikayeti olabilmekle birlikte beraberinde bulantı, kusma, ense sertliği, foto-fonofobi, şuur geriliği veya fokal nörolojik defisitlerin eşlik edebilmesi mümkündür.

Hastaların yaklaşık 2/3'ü şuur geriliği ile acil servislere müracaat ettirilirken, bu 2/3'lük kısmında yaklaşık %50'si koma halindedir (56). Ayrıca hastalar değişken derecelerde alert, letarjik, konfüze veya ajite olabilirler (57) .

Son yıllara ait literatür bilgilerine göre nöbet, aSAK'lı hastaların yaklaşık %6-18'inde görülmektedir (58-61). Müracaat sırasında bahsi geçen birçok şikayet, non-anevrizmatik perimezensefalik SAK veya diğer baş ağrısı tiplerinde sıklıkla görülebilmesine rağmen, baş ağrısı ile müracaat edip beraberinde nöbet geçiren ve hastaneye müracaatı sırasında şuur geriliği olan bir hastada SAK mutlaka düşünülmelidir (3).

Ense sertliği, muayene bulgularının esaslarından birisidir ve subaraknoid mesafedeki kanın inflamatuvar yanıtı sonucu oluşmaktadır. Genellikle kanama

oluştuktan 3-12 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Derin komada olan hastalarda tespit edilemeyebilir (3).

Fundoskopik muayene aSAK'lı hastalarda önem arz etmektedir. Yaklaşık olarak hastaların 1/7'sinde intraoküler hemoraji tespit edilmiştir (62). İntraoküler hemorajiler şuur geriliği olan hastalarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. İntraoküler kanamaların ana sebebi intrakraniyal basınç ve BOS basıncı artışına bağlı santral retinal venin bası altında kalarak venöz kanamaya sebebiyet vermesidir (3). Bu kanamalar, optik disk kenarındaki subhiyaloid kısım olarak bilinen preretinal tabakadadır. Eğer bu subhiyaloid kanamalar büyürse ve vitreous humor içerisine uzarsa Terson sendromu olarak adlandırılır. Bu hastaların görme yetilerini kaybetme riski mevcuttur ve özellikle de şuur geriliği olan hastalarda yapılacak olan fundoskopik muayene bu açıdan büyük önem arz etmektedir (63).

Fokal nörolojik defisitler, genellikle anevrizma kesesinin kraniyal sinire basısı, kanamanın beyin parankimi içerisine olması veya kanama sonrası gelişen akut vazospazm sonucu oluşan fokal iskemi sonucu olmaktadır. Okülomotor sinir basısı genellikle PCoA yerleşimli anevrizma basısı sonucu olmakla birlikte abduzens sinir basısı için özellikli bir lokalizasyon yoktur (3).

SAK'lı hastalarda özellikle akut dönemde hipertansiyon, hipoksemi, miyokard iskemisi düşündüren elektrokardiyografik değişiklikler, konstipasyon gibi ekstrakraniyal durumlar görülebilmektedir (64). Hastaların yaklaşık % 3'ünde kardiyak arrestler meydana gelmektedir. Hastaların % 50'sinin tedavi olma şansı mevcut olduğundan bu hastalara kardiyak resüsitasyon mutlaka yapılması gerektiği akılda tutulmalıdır (65).

Yapılan literatür taramasında 1985 öncesinde aSAK tanısında yanlış veya hastalara tanı koyamama oranı % 64 iken, son yıllar da bu oranın % 12'lere kadar gerilediği belirtilmektedir. Yanlış tanı alan hastaların ise büyük olasılıkla ölen veya nörolojik defisiti olmayan hastalar olduğu ifade edilmektedir. Öncelikli yanlış tanı sebebi bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmemesidir. Bu tarz hastalarda ise tanı genellikle sonradan yapılan vasküler görüntüleme yöntemleri sonucu konulmaktadır (3, 54, 66-68).

Bazı hastalarda majör bir kanama öncesinde, bulantı kusmanın hafif baş ağrısı ile birlikte görüldüğü, genellikle meningeal irritasyon bulgularının eşlik etmediği

haberci kanamalar olabilmektedir. Bu kanamaların aSAK'tan 2-8 hafta öncesinde görülebildiği akılda tutulmalıdır (57).

1.2.2.1.5.2 Klinik Evrelemeler

Klinik prezentasyonun genişliliği, aSAK'lı hastalarda prognozu zorlaştıran bir faktördür. Bu yüzden prognozu tahmin edebilmek, hastanın klinik durumunu standardize edilebilmek, beyin cerrahları arasında hastalarla ilgili iletişimi kolaylaştırmak, çok merkezli çalışmaların yapılabilmesine olanak sağlamak ve özellikle resüsitasyon yapılmış veya ventriküler drenaj uygulanmış aSAK'lı hastalarda prognozu önceden belirlemek amacı ile Botterel, Hunt-Hess, Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (World Federation of Neurological Surgeons-WFNS) ve SAK'm radyolojik olarak miktarını tayin etmek amacıyla Fisher tarafından kategorize edilmiş evrelemeler kullanılmaktadır (1, 69). WFNS tarafından belirlenen skala, Glasgow Koma Skoru (GKS)'nu baz aldığı için, skalalar arasında gözlemciler arası en az değişkenliğe sahiptir (1).

Tablo 2. Botterel SAK Sınıflandırması

Evre 1: Şuur açık, menengial iritasyon belirtileri var veya yok
Evre 2: Uykuya eğilimli, nörolojik defisit yok.
Evre 3: Uykuya eğilimli, nörolojik defisit ve bazen intraserebral hematom var.
Evre 4: Şuur kapalı ve nörolojik defisit var.
Evre 5: Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var.

Tablo 3. Hunt-Hess SAK Sınıflandırması

Evre 1: Aseptomatik, hafif baş ağrısı ve ense sertliği var.
Evre 2: Orta ve şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci var.
Evre 3: Uykuya eğilimli, hafif derecede fokal nörolojik deficit
Evre 4: Stupor, orta ve ağır hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk var.
Evre 5: Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var.

Tablo 4. WFNS Sınıflamas1

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

Tablo 5. Fisher Sınıflamas1

1.Derece - Saptanabilen subaraknoid kan yok
2.Derece - 1 mm kalınlıktan daha ince diffüz ya da vertikal tabakalar*
3.Derece - 1 mm pıhtı ve/veya 1 mm vertikal tabaka *
4.Derece - Diffüz SAK ile ya da SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler pıhtı

*Vertikal tabaka interhemisferik fissür, insular sistema, ambient sisternayı içeren vertikal, subaraknoid mesafeler içindeki kanı ifade eder

1.2.2.1.6 Yardımcı Açınmalar

aSAK'lı hastalarda kanamanın ve/veya altta yatan vasküler patolojinin tanısını koyabilmek ve takip edebilmek için BT, MRG, lomber ponksiyon (LP), üç boyutlu dijital subtraksiyon anjiyografi (3 dimensional-3D DSA), MR anjiyografi (MRA), BT anjiyografi (BTA), BTA-MMBE (matched mask bone elimination) ve dual enerji BTA gibi tetkiklerden yararlanılmaktadır. Tanı koymada hızlı, ekonomik ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle BT, ilk tercih edilmesi gereken tanı aracıdır (70). İlk gün içerisinde ekstrasvaze olmuş kanın BT ile görülebilme ihtimali %95 civarındadır (71). İlk üç gün içerisinde ise BT'nin tanıdaki sensitivitesi %100'e ulaşmaktadır (72). Beş ila yedinci günlerden sonra BT'nin sensitivitesi azalırken LP ksantokrominin devam etmesi ve MRG bulgularının olması tanıda bizlere yardımcı olmaktadır. Perimezensefalik SAK'ta ise MRG tartışmalıdır (73-76). BT'nin ulaşılabilirlik ve çekim kolaylığı da göz önünde bulundurulduğunda MRG'nin aSAK'm akut döneminde etkin bir tanı aracı olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak bazı

çalışmalarda ilk birkaç saat ve sonraki günler içerisinde proton dansiteli MRG ve FLAIR'ın (fluid attenuation inverted recovery), sensitivite ve spesivitesinin BT kadar fazla olduğu belirtilmektedir (77). İlk günler geçtikten sonra ise kanamanın rezorbsiyonuna bağlı olarak BT etkinliğini kaybeder ve MRG, kalan kanı göstermede üstünlük sağlar. Özellikle de FLAIR ve T2 ağrlıklı görüntülemeler, bu dönemde sensitivitesi yüksek olan tekniklerdir (78).

LP, ani baş ağrısı ile müracaat edip, BT'de herniasyon bulgusu saptanmayan hasta grubunda önemli bir tanı yöntemidir. aSAK sonrası ilk 12 saat içerisinde BOS'ta hemoglobin metabolitleri hakkında bilgi verir ve bizleri anjiyografiye yönlendirir. Ksantokromik BOS görüntüsü SAK lehine bulgu verir ve birçok nörolog ve nöroşirürjen için varlığı tanı açısından yeterlidir (79). BOS'ta ksantokromi ise kanama sonrası ekstravaze olan eritositlerin yıkımı sonrası açığa çıkan hemoglobinin yıkılması ile oluşan bilirubin sayesinde olmaktadır. Ksantokromik BOS'ta bilirubini kesin olarak tayin etmek için spektrofotometri yapılabilir (80). BT normal olan ve ani başlangıçlı baş ağrısı ile müracaat eden hastalarda LP mutlak endike olmasına rağmen, bu gibi hastaların hala yarısına yakınında LP yapılmadığı ve hastalara yanlış tanı konulduğu gösterilmiştir (81). Eğer LP sırasında travmatizasyondan şüphe edildi ise üçlü tüp testi yöntemi ile bu ayırt edilebilmektedir ancak yöntem çok güvenilir değildir (3). Ayrıca yapılan LP sonrası berrak renkte BOS geldi ise mutlaka BOS basıncı ölçülmelidir. Çünkü, ani başlangıçlı baş ağrısı ile müracaat eden ve LP'de BOS berrak renkte olup basıncı yüksek olan hastalarda genellikle akla ilk gelmesi gereken tanı serebral venöz trombozudur (3). Berrak renkte olup basıncın düşük olması ise spontan intrakraniyal hipotansiyonu akla getirmelidir (3). Ayrıca berrak renkteki BOS'tan kültür ve hücre incelemesi için örnekler gönderilmelidir. Çünkü özellikle pnömokok menenjitleri, akut dönemde berrak renkte BOS ile karşımıza çıkabilmektedir (3).

3D DSA, anevrizma tanısı koymada altın standart tanı aracıdır (82, 83). Bu yöntemle hem tanı koymak hem de aynı seansta mevcut anevrizmayı endovasküler yolla tedavi etmek mümkün olabilmektedir. En önemli dezavantajları ise yüksek dozlarda radyasyon maruziyeti ve yüksek oranda kontrast madde enjeksiyonudur (84-86). Ayrıca MRA, BTA, yeni teknikler olan BTA-MMBE ve dual enerji BTA'da anevrizma tanısı koymada kullanılabilecek diğer tanı araçlarıdır (87-90). Eğer cerrahi

yöntemle anevrizmayı tedavi etmek planlanıyor ise BTA ilk tanı aracı olarak tercih edilebilir (91).

1.2.2.1.7 Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Doğal Seyri ve Prognozu

aSAK hastalarında mortalite oranları toplumdan topluma değişmekle birlikte % 8-67 olduğu belirtilmektedir (92). Ortalama değerler Amerika'da % 32, Avrupa'da % 43-44 ve Japonya'da ise % 27 dolaylarındadır (92). Ayrıca mortalite oranlarının bayanlarda erkelere göre, Kızılderililer, Alaska yerlileri, Asya ve Pasifik adalarında ise beyazlara göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (93). Klinik seyri iyi olmayan ve prognozu kötü olan hastalar, Hunt-Hess sınıflamasına göre grade 4 ve 5 olarak kabul edilmektedir (94).

aSAK geçirmiş hastalarda kognitif işlevlerde düzelme bir yıl sonrasında olmakla birlikte hastaların yaklaşık %20'sinde global kognitif bozukluk kalıcıdır (95). Buda aSAK'lı hastalarda fonksiyonel düzelmenin iyi olmadığından ve hayat kalitesinin kanama sonrası düşük olmasından kaynaklanmaktadır (96). Kognitif defisitler ve fonksiyonel çöküş genellikle depresyon, anksiyete gibi duygudurum bozuklukları, bitkinlik ve uyku bozuklukları ile iştiraklidir (97). Sonuç olarak fiziksel ve mental dayanıklılığın bozulması, davranışsal ve psikososyal zorluklara yol açarak hastaların eski uğraşlarına geri dönmesini zorlaştırmaktadır (98).

İleri yaş, tekrar kanama, semptomatik vazospazm, uzamış serebral enfarktların ortaya çıkması, BT'de yaygın serebral ödem tespit edilmesi, intraserebral ve/veya intraventriküler kanamaların eşlik etmesi, hiperglisemi, ateş, anemi, pnömoni ve sepsis gibi diğer sistemik problemlerin birlikteliği kötü prognositik faktörlerdir (99, 100). Büyüklük, lokalizasyon, multi ve/veya kompleks anevrizmaların mevcudiyeti de anevrizmaya bağlı kötü prognositik sebeplerdir (101). aSAK geçiren hastaların cerrahi veya endovasküler tedavilerinin yüksek başarı oranlarına sahip merkezlerde yapılması ise iyi prognositik faktör olarak sayılmaktadır (102-104).

1.2.2.2 Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Komplikasyonları

SAK sonrası yeniden kanama, vazospazm (VS), hidrocefali, intraventriküler ve intraserebral kanamalar, nöbet, sıvı elektrolit bozuklukları, hipertermi, hiperglisemi, anemi, derin ven trombozu, nöropsikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar ve gastrointestinal komplikasyonlar görülebilmektedir. Vazospazm ile ilgili ayrı bir başlık altında detaylı bilgi vereceğiz, diğer komplikasyonlara burada temas edilecektir.

aSAK'lı hastalarda yeniden kanama, mortalite ve morbiditeyi önemli oranda artıran bir komplikasyondur. İlk 24 saat içerisinde tekrar kanama olasılığı, özellikle de ilk 2-12 saat içerisinde görülmekte olup % 4-13,6 arasındadır (105-107). Yeniden kanama geçiren hastaların 1/3'ünden fazlası ilk üç saat içerisinde kanamış, yarıdan fazlasında ise bu tablo ilk altı saat içerisinde görülmüştür (108). Yeniden kanamanın böylesine erken saatlerde yaşandığı hastalarda mortalite ve morbidite, daha sonraki saatlerde görülenlere nazaran daha yüksektir (109). Uzun süredir anevrizma tanısı olan, aSAK ile müracaatı sırasında nörolojik durumu kötü olan ve belirgin şuur geriliği olan, aSAK geçirmeden önce bir saatten uzun süren şiddetli olmayan baş ağrısı tarifleyen, büyük anevrizması olan ve sistolik tansiyonu > 160mmHg olan hastaların yeniden kanamayla birlikteliğinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (55, 106, 107). Tahmin edileceği üzere aSAK'lı hastalarda geç dönemde oblitere edilen anevrizmaların erken dönem oblitere edilenlere oranla tekrar kanama olasılığı yüksektir (110).

Anjiyografik olarak görülebilir VS, aSAK geçiren hastalarla sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Genellikle 7-10. günlerde belirgin hale gelir ve 21 gün sonrasında kendiliğinden geçme eğilimindedir. Hastaların yaklaşık olarak % 70'inde görülen anjiyografik vazospazm (AVS), semptomatik vazospazm (SVS) halinde % 30 oranında karşımıza çıkar. Yani, AVS gelişen hastaların ancak %50'sinde SVS görülmektedir. Geri kalanı sessiz seyreder ve zamanla radyolojik olarak düzelme eğilimindedir (111). Arteriyel vazospazm ile birliktelik gösteren uzamış serebral iskemi, aSAK geçiren hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. Vazospazm ve iskemi hakkında belirtildiği üzere ayrı bir başlık altında detaylı bilgi verilecektir.

aSAK sonrası akut hidrocefali, hastaların yaklaşık olarak % 15-87 arasında görülebilmektedir (112-118). Buna rağmen kronik şant bağımlısı olan hasta oranı ise

% 8,9-48 arasında değişmektedir (112-116, 118-122). aSAK sonrasında gelişen akut hidrosefali, genellikle eksternal ventriküler drenaj (EVD) veya lomber drenaj (LD) ile tedavi edilmektedir ve bu yöntemler sonrasında hastalarda çoğunlukla nörolojik düzelme sağlanmaktadır (115). Drenaj sistemlerinin uygulanmasının tekrar kanama riskini artırdığına ilişkin yayınlar olmakla birlikte bu durumun oluşmadığını belirten birçok yayın bulunmaktadır (117, 123). Seri LP'lerin EVD veya LD yerine uygulanabileceği literatürde belirtilmektedir (117). Kronik hidrosefali gelişmesi halinde ise tedavi yöntemi, ventriküloperitoneal şant uygulamasıdır. Ayrıca aSAK geçirip akut dönemde operasyona alınan hastalarda cerrahi sırasında lamina terminalisin fenestre edilmesinin hidrosefali gelişme ihtimalini düşürdüğünü belirten metaanalitik bir çalışma mevcuttur (121).

aSAK sonrası intraventriküler kanama klinik olarak % 13-28 oranında görülmekle birlikte bu oran otopsi serilerinde % 37-54 seviyelerine ulaşmaktadır (1). % 40 oranında anterior kommunikan arte (ACoA), % 25 oranında internal karotis arter (İCA) ve % 21 oranında ise middle serebral arter (MCA) lokalizasyonundaki anevrizmaların kanaması sonucu karşımıza çıkmakla birlikte bu hastaların yaklaşık %50'sinde klinik grade düşüktür ve mortalite oranı yaklaşık olarak % 64 olarak bildirilmiştir (1).

aSAK sonrası intraserebral kanama ise hastaların yaklaşık olarak % 24.4'ünde görülmekle birlikte kanamanın, lokalizasyon olarak sıklık sırasına göre frontal, temporal ve perisylvian bölgelerde olduğu son yıllarda yapılan bir seride bildirilmiştir (124). İntraserebral hematomların sıklıkla ACoA ve MCA anevrizmalarından kaynaklandığı tespit edilmiştir (1). İntraserebral kanama sonucu, klinik evrenin kötüleşmesi ile birlikte uzamış serebral iskemi oranının arttığı ve sonuç olarak mortalite ve morbiditeyi olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir (124).

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada, aSAK geçiren hastaların % 6-18 oranında nöbet geçirme ihtimali olduğunu, bu nöbetlerin sıklıkla antiepileptik tedavi verilmeden önce gerçekleştiğini belirtmektedir (59-61). Yine aynı araştırmalarda ısrarla devam eden nöbetlerin % 3-7 oranında görüldüğünü de ifade edilmektedir (59-61). Geriye dönük yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, MCA anevrizmalarına bağlı aSAK olması, kanamanın kalınlığı, intraserebral hematoma varlığı, tekrar kanama, iskemik enfarkt, düşük nörolojik grade ve hipertansiyon öyküsü nöbet gelişmesindeki

risk faktörleridir (57, 125). Nöbet gelişmesi halinde uygulanacak tedavi antiepileptik ilaç kullanımıdır. Ancak antiepileptik ilaçların vazospazm, uzamış serebral iskemi ve ateş gibi durumları tetiklediğine dair bulgular olduğunu ifade eden çalışmalar mevcuttur (126).

Hiponatremi, en sık karşılaşılan elektrolit bozukluktur ve yayınlara göre % 10-30 oranında karşımıza çıkmaktadır (127, 128). Kronolojik olarak hiponatreminin ortaya çıkması, TDUS ile vazospazmın gösterilmesi veya SV'nin ortaya çıkması sonrası oluşmaktadır (127, 128). Serebral tuz kaybı sendromu ise aşırı natriüretik peptit ve sonucunda fazlaca natriürezis gerçekleşmesi ile seyreden klinik bir tablodur (129). Serebral tuz kaybı sendromu genellikle ACoA anevrizmalarına bağlı kanamalarda, klinik seyri kötü olan ve hidrosefali gelişmiş olan hastalarda karşımıza çıkmakta, sonuç olarak klinik tablonun kötüleşmesine sebebiyet vermektedir (130).

Ateş, ekstrakraniyal komplikasyonlar arasında en sık karşımıza çıkar (131). Santral kaynaklı ateş, hasarın şiddeti, kanamanın miktarı, açığa çıkan kan ürünlerinin etkisi ve vazospazmı birliktelik göstermektedir (132-134). Yapılan araştırmalarda aSAK'lı hastalarda ateş olmasının kötü klinik gidişatı işaret ettiği görülmüştür (135, 136). Ateşin kontrolünün de aynı şekilde klinik düzelmede etkili olduğunda tespit edilen durumlar arasındadır (137).

Kan glukoz düzeylerinin aSAK'lı hastalarda, hastalığın seyri ile ilgili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (138, 139). Ancak mekanizmanın tam olarak nasıl olduğu kesin netleşmemiştir. Hiperglisemik seyreden hastalarda glukozun efektif olarak kontrolünün kötü klinik gidişi önlediği gösterilmiştir (140).

Anemi de aSAK'lı hastalarda sıklıkla karşımıza çıkan tablolardan biridir. Ancak son yıllara ait çalışmalarda aSAK'lı hastaların yüksek hemoglobin değerleri ile vazospazm açısından fazlaca risk altında oldukları belirtilmiştir (141). aSAK'lı hastalarda optimal hemoglobin değerinin hangi aralıkta olması gerektiği ise henüz netleştirilebilmiş değildir.

Derin ven trombozu, klinik gidişatı kötü olan aSAK'lı hastalarda immobilizasyon sonucu karşımıza çıkan bir durumdur (142, 143). Tedavisinde ise rutinde kullanılan subkutan heparinoidler ve eksternal pnömotik kompresyonlar önerilmektedir (144).

Kognitif defisitler ve psikososyal disfonksiyonlar ise iyi tedavi edilmiş hastaların aSAK sonrası ilk yıllarında sık görülen durumlardandır (145-147). Düzelmeye ortalama 4-18 ay sonrasında olmakla birlikte hastaların hayat kalitelerinin artması ve normale gelmesi bir ila iki yılı bulmaktadır (148). Hastaların yaklaşık % 60'ında kişilik değişikliği, % 37'sinde irritabilite ve % 29'unda ise emosyonel değişiklikler karşımıza çıkmaktadır (98). Hastaların sadece % 25'inin aSAK sonrası tamamen eski hayatına dönebildiği belirtilmiştir.

Ayrıca hipertansiyon, hipotansiyon, hipernatremi, hipomagnezemi, kardiyak bozukluklar ve kardiyak arrest, pulmoner ödem ve pnömoni aSAK'lı hastalarda görülebilecek sistemik komplikasyonlardır. Bu ve benzeri komplikasyonlar aSAK geçirmiş hastaların yaklaşık olarak % 50'sinde görülen ve kötü klinik seyir için predispozan faktörlerdir (100). Kötü klinik seyrinde sadece nörolojik durumun kötü olması değil beraberinde bu komplikasyonlarında eşlik etmesinin çok daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (149, 150).

1.2.2.3 Serebral Vazospazm

1.2.2.3.1 Serebral Vazospazm Zaman Aralığı ve İnsidansı

SAK sonrası Willis poligonuna ait büyük kapasitans arterlerde fokal, segmental ve diffüz daralma olarak bilinen vazospazm, ilk olarak 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider tarafından tanımlandı (151). Vazospazm, aSAK sonrası gelişen, mortalite ve morbiditeyi belirgin oranda artıran ve pek çok klinik ve temel araştırmaya rağmen halen önlenmesi veya tedavisi için fazlaca ilerleme kaydedilememiş bir komplikasyondur. Arteriyel vazospazm aSAK'tan yaklaşık üç dört gün sonra başlayıp ilerleyerek 7-10. günlerde en üst düzeye ulaşır. Arteriyel daralma anjiyografik veya TDUS ile % 40-70 olguda gösterilebilmesine rağmen, bu hastaların yaklaşık yarısında klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

1.2.2.3.2 Vazospazmın Klinik Belirtileri ve Tanısı

Semptomatik vazospazmın başlangıcı ani veya yavaş gelişimli olabilmektedir. Artan baş ağrısı, ense sertliği ve vücut sıcaklığında yükselme kesin teşhis için güvenilir değildir. Genel seyrinde bilinç kötüleşir, sıklıkla fokal nörolojik kusurlar görülür ve

deliriyum tablosu ortaya çıkar. Hastanın klinik gidişatının kısa aralıklarla takip edilmesi, sıklıkla yatak başı yapılan TDUS gibi testlerin hassas olmaması nedeni ile daha fazla önem arz etmektedir (144).

Vazospazm teşhisinde DSA en değerli tanı yöntemidir. Son dönemlerde BTA teşhis amaçlı DSA'ya yakın bilgi verir hale gelmiştir. MRG'nin vazospazm teşhisinde hassasiyeti daha az olmasına rağmen doku perfüzyon ve diffüzyon çalışmaları, gelişen iskemik olayların erken teşhisinde değerlidir. Vazospazm nedeni ile ortaya çıkacak olan iskemik bulguların bilinci kapalı hastalarda erken dönemde fark edilmesi güçtür. Sürekli yapılan EEG kayıtlarında alfa dalgalarının delta aktivitesine oranındaki düşme iskemi için iyi bir gösterge olarak kullanılabilir (152). Bu yöntemin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen kesin tanı için özgünlüğü düşüktür. Juguler vene yerleştirilen oksijen ölçüm kateteri ile yapılan kayıtlarda spazm kliniği ortaya çıkmadan bir gün öncesinde oksijen saturasyonunda düşmenin görülebilmesi erken tanı yöntemi olarak kullanılabilmesi açısından değerlidir (153). Diğer bir erken tanı yöntemi de aSAK'a bağlı kanamanın daha fazla olduğu taraftaki bulbus jugularis içerisine yerleştirilen mikrodializ kateterleri ile hastalarda SAK sonrası ilk beş gün içerisinde ölçülen arteriyel ve juguler vene ait oksijen saturasyon farklarının sonuçlarını ölçmektir. Arter ve ven arasındaki saturasyon farkının düşük olması, yaklaşık olarak bir gün öncesinden vazospazm gelişebileceği yönünde bulgu verebilmektedir (154).

1.2.2.3.3 Etyoloji ve Patogenez

Vazospazm patogenezi konusunda kesin bilgilere henüz tam olarak vakıf olamamamıza rağmen sürecin başlangıcı ile ilgili genel kanı subaraknoid mesafeye ekstravaze olan kanın sağlam olan damar duvarı ile teması sonucu damar düz kaslarında kasılmaya sebep olduğudur. BT'de subaraknoid mesafede bulunan kan miktarı ve bu kanın sisternalarda kalma süresi, vazospazm gelişme olasılığının en güçlü göstergesidir (150, 155).

1.2.2.3.3.1 Damar Düz Kaslarında Kasılma

Serebral vazospazm, aSAK sonrasında vasküler düz kasların (VDK) anormal ve uzun süreli kasılması sonucu oluşmaktadır. İntrasellüler serbest kalsiyum (Ca^{2+}), kontraktilitenin başlamasında ana rolü oynamaktadır (156).

Deneyisel araştırmalar sonucunda vazospazmın Ca^{2+} bağımlı veya bağımsız olarak gerçekleşebileceği gösterilmiştir. Ancak bunun nasıl olduğu mekanizma olarak henüz tam net değildir. SAK sonrası ekstrasvaze olan kan ürünleri, muhtemelen hücre membranındaki G proteinle birliktelik gösteren reseptörleri ve tirozin kinaz reseptörlerini uyarır. Ca^{2+} bağımlı vazokonstriksiyon, VDK hücrelerindeki tirozin kinaz yolağının aktive olması sonucu ekstrasellüler matriksten Ca^{2+} akımıyla indüklenmektedir (156). G proteinle birliktelik gösteren reseptörlerin stimülasyonu, membran fosfolipiti olan fosfatidil inositol 4,5-bifosfatı (PIP_2), inositol 1,4,5-trifosfat (IP_3) ve diaçil gliserole (DAG) hidrolize eden fosfolipaz C (PLC) enzimini aktive eder (157). Tani ve Matsumoto'ya göre vazospazm, devam eden Ca^{2+} yüksekliği ve 20-kD hafif zincir miyozinin (MLC20) fosforilasyonu ile karakterize bir olaydır (158).

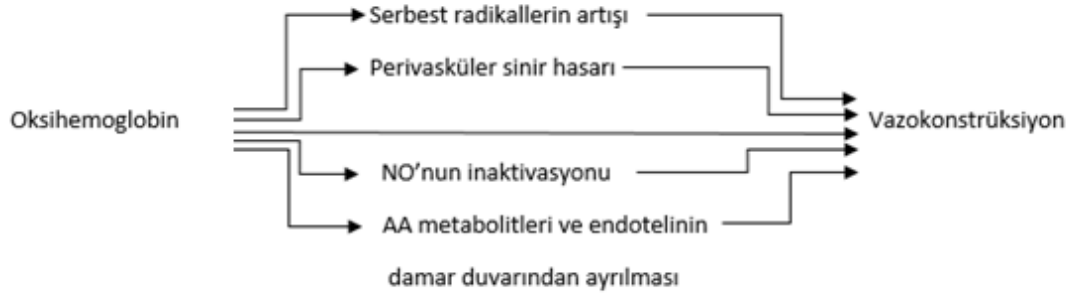
Ca^{2+} 'den bağımsız vazokonstriksiyonda ise, Rho ailesinden küçük GTPase proteini olan Ras homolog gen ailesi-ye A (RhoA) 'nın aktivasyonunu takiben oluşan rho kinaz, miyozin hafif zincir fosfataz (MLCP) tarafından MLC20'nin defosforilasyonunu inhibe eder ve böylelikle serebral vazospazm oluşumuna katkıda bulunur (159). Fasudil, rho kinaz inhibitörü olan farmakolojik bir ajandır ve bu sayede fasudilin vazospazmı önlediği tespit edilmiştir (160). DAG tarafından aktive edilen protein kinaz C (PKC), MLCP'yi inhibe edebilir ve bu yol Ca^{2+} bağımsız vazokonstriksiyonla ilgilidir. PKC birçok iyon kanalını fosforiller, bu nedenle PKC'nin vazokonstriksiyondaki etkisi kaldesmon (CaD), kalponin (CaP) ve MLCP'nin fosforilasyonudur (161). CaP ve CaD, aktine bağlanan düz kas hclerinin aktivitelerini regüle eden ince flaman proteinlerdir. İn vivo ortamda bu proteinler PKC ve mitojen aktive protein kinaz (MAPK) gibi kinazlarla fosforillendikleri zaman düz kas hclerinde kontraksiyona öncülük eder (157, 162).

Kalpainler, Ca^{2+} artışı ile aktive olan doğal proteazlardır. Spektrinler gibi hücre iskeletinde görev alan yapıların yıkımını, CaP, CaD gibi kontraktıl proteinleri ve düz kas hücrelerinde kontraksiyona önderlik eden protein kinazları indüklerler. Deneyisel hayvan modellerinde kalpeptinin (kalpain inhibitörü) vazospazmı önlediği ve vazospazmda Ca^{2+} aktif proteolizinin kontraktıl proteinler olan CaD ve CaP'yi azalttığı gösterilmiştir (163). Başka bir kanıt ise, insanlarda kalpainin aktive edilmesi ile spektrinlerin proteolize uğramasıdır (164).

1.2.2.3.3.2 Spazmojenler

aSAK sonrası subaraknoid mesafeye yayılan kan ürünlerinin vasküler yapılarda kontraksiyona sebep olduğuna dair neredeyse hiç şüphe yoktur. İlk olarak tavşanlarda subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile anjiyografik olarak vazospazm arasındaki ilişki Zabramski ve arkadaşları tarafından 1986 yılında gösterilmiş (165) ve 1980 yılında Fischer tarafından BT’de subaraknoid mesafedeki kan miktarının serebral vazopsazmla ilişkili olduğu gösterilmekle birlikte (69), maymunlarda subaraknoid mesafeden bu kanın temizlenmesinin anjiyografik vazospazmı çözdüğü, Zhang tarafından ortaya konulmuştur (166).

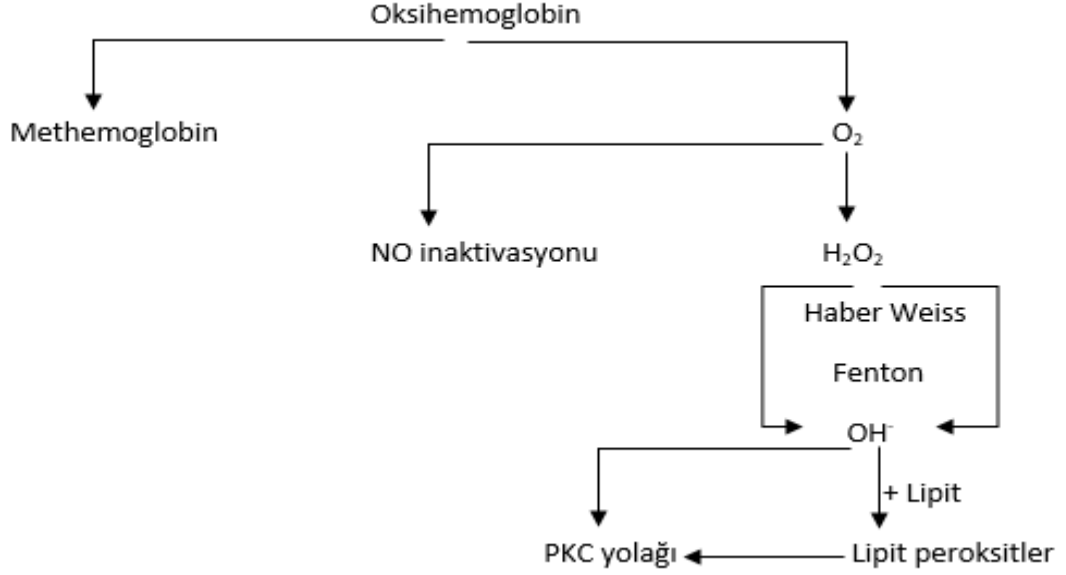
Oksihemoglobinin serebral vazospazmda öncelikli spazmojenik etkiye sahip ajan olduğu kanıtlarla gösterilmiştir (167, 168). Serebral vazospazm süresi boyunca BOS’ta bulunan oksihemoglobin miktarının yüksek olduğu, bu miktarın değiştirilmesi ile doğru orantılı olarak vazospazmın değiştiği çalışmalarda gösterilmiştir (167). Tüm kandan izole edilmiş hemoglobinin, oksihemoglobin gibi vazokonstrüktif etkinliği olmadığı da görülmüştür (163).



Şekil 1. Oksihemoglobin çeşitli yollarla vazospazma yol açmaktadır

Ayrıca araşidonik asit metabolitleri, endotelin, serbest radikaller, serotonin, adenozin ve okside bilirubin ürünlerinin (hem, bilirubin, biliverdin) serebral vazospazmda ciddi rol oynadıkları görülmüştür (169). Okside bilirubin ürünleri ve adenozin; PKC, rho kinaz ve MAPK’yı aktive ederek arterlerde vazokonstrüksiyonla sonuçlanan dokusal değişikliklere yol açarlar (168).

Serbest radikaller; süperoksit (O_2^-), hidroksil ($OH^\cdot$) reaktif oksijen türleri (ROT) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi oksijenin non radikal derivelerinden oluşmaktadır. ROT, hücre lipidlerini, proteinleri ve nükleik asitleri hasarlar (156).



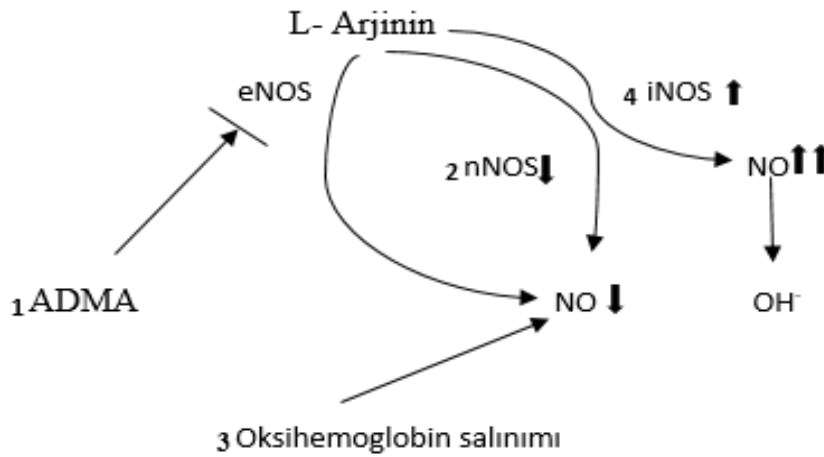
Şekil 2. Oksihemoglobinden methemoglobin ve serbest radikallerin oluşumu

Lipitlerin yıkılması ile ortaya çıkan lipit peroksitlerin vasküler yapıyı bozduğu ve vazospazm yaptığı, deneysel çalışmalarda lipit peroksitin instabil prekürsörü olup araşidonik asitin hidroperoksiti olan 15-hidroksieikosatetrenoik asit (15-HPETE) aracılığı ile gösterilmiştir (156). O_2^- 'nin ise nitrik oksiti (NO) inaktive ederek serebral vazospazma yol açtığı görülmüştür (170). Tüm oksijen radikallerinin lipit peroksidazları BOS'ta artırarak serebral vazospazma yol açtıkları, 1,2-bis (nikotinamid)-propan, tirilazad ve ebselen gibi antioksidan ajanların lipit peroksidasyonunu önleyerek vazospazmı nisbeten azalttıkları araştırmalarda ortaya konulmuştur (156).

Endotelyum, vasküler tonusun ayarlanmasında önemli role sahiptir. Endotelyum tarafından üretilen relaksan faktörler NO, hiperpolarizan faktör ve prostosiklinlerdir. Endotelyum tarafından üretilen vazokonstriktör ajanlar ise araşidonik asitin siklooksijenaz ürünleri ve endotelinlerdir (156).

NO, salverilebilmesi sonrası dağılabilen ve dakikalar içinde yarılanma ömrü tamamlanan serbest radikal bir gazdır. Temel NO, endotelial NO (eNO) ve nöronal

NO (nNO) olmak üzere iki bileşenden oluşur. Bunlar, guanilil siklazı aktive ederek guanozin trifosfatı 3', 5'-siklik guanozin monofosfata (cGMP) çevirir. cGMP, çeşitli yollarla düz kas hücrelerinde relaksasyona yol açar. NO üretimi NO ve NO sentaz (NOS) arasındaki negatif feedback ve L-arjinin metilasyonu ile regüle edilmektedir. L- arjinin rezidülerinin metilasyonu sırasında sentezlenen asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endojen NOS (eNOS) inhibitörüdür ve NO'nun kullanılabilirliğini azaltmaktadır (168). NO miktarının azalması ile nNO'dan NO sentezinin azalması ve eNOS'un ADMA tarafından inhibe edilmesi sonucu serebral vazospazma katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (171). Simvastatinin farelerde eNOS aktivitesini artırarak vazospazmı düzelttiği gösterilmiştir (172).



Şekil 3. NO'nun metabolizması: 1. ADMA, eNOS'u inhibe eder 2. Nöron ölümü nNOS ve NO üretimini azaltır 3. Oksihemoglobin NO'nun inhibisyonunu sağlar 4. inaktif NOS (iNOS) yolu ile aşırı NO üretimi serbest radikalleri ortaya çıkarır

Endotelin (ET), ilk defa 1988 yılında Yanagisawa tarafından doğal vazokonstriktör etkisi ortaya konan 21 aminoasitten oluşan bir peptiddir (173). Serebral vazospazmlı hastalarda BOS'ta plazma endotelin-1 (ET-1) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (174, 175). Bu artmış ET-1 düzeylerinin de vazospazm oluşumunu tetiklediği öne sürülmüştür (168). Endotelinlerin dört izoformundan biri olan ET-1, vazokonstrüksiyonda en önemli rolü oynar. ET-1, öncelikli olarak endotel

tarafından, ayrıca vasküler yapıların adventisyal tabakaları komşuluğundaki astrositler ve nöronlardan üretilmektedir (176). ET-1 vazokonstrüksiyon dışında fibrozis, endotelial ve düz kas hücre proliferasyonu ve inflamasyonda rol oynamaktadır. Tüm bu fonksiyonlarını ET_A ve ET_B adlı iki reseptörü sayesinde gerçekleştirmektedir (177).

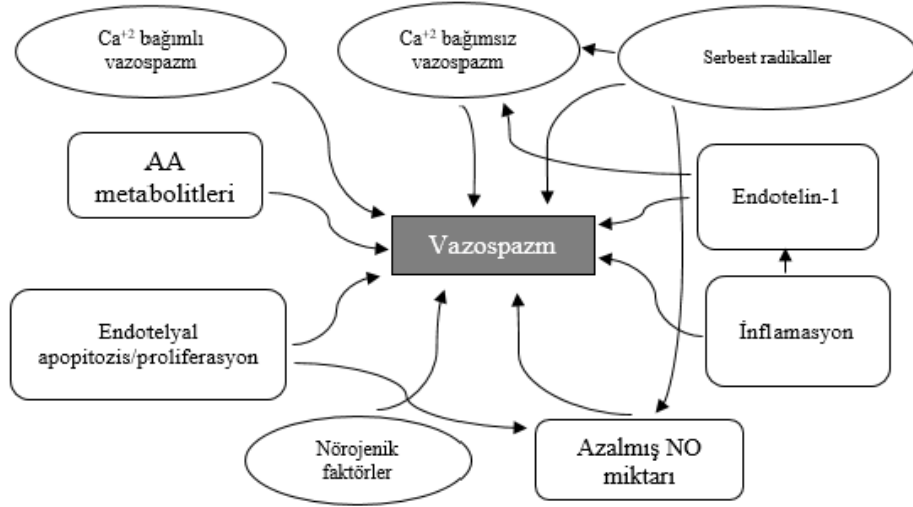
ET_A, ET-1 ve ET-2'ye yüksek affiniteli reseptördür ve vasküler düz kas hücrelerinde bulunmakta olup vazokonstrüksiyona aracılık eder (156). ET_B ise endotelial hücrelerde lokalize olan reseptör tipi olup tüm ET izoformlarına aynı affiniteye sahiptir ve NO, prostosiklin gibi vazodilatatör ajanların serbest bırakılmasına yardımcı olur (176). ET-ET-1 birleşmesi sonrasında fosfolipaz-C aktive olup Ca²⁺ miktarı artarak PKC aktive hale gelir. Bu sırada fosfolipaz A₂ ve D aktive hale gelerek AA metabolik yolağının başlamasına öncülük eder. Ayrıca bu olaylar zinciri, DAG'ın sürekli olarak birikmesine neden olmaktadır. ET-ET-1 birleşimi MAPK aktivasyonuna sebebiyet verir. SAK sonrası birçok vasküler yapı, ET-1'e duyarlı hale gelmektedir (156). Son yıllarda yapılan çalışmalarda ET_A reseptör antagonisti olan clazosentanin verildiği SAK geçiren hastalarda anjiyografik vazospazmın azaldığı ancak hastaların üç ay sonraki klinik durumlarında, clazosentan verilmemiş grupla fark olmadığı gösterilmiştir (178).

Araşidonik asit (AA), membran fosfolipidlerinin dokusal komponentidir ve poliansatüre bir yağ asididir. Fosfolipaz A₂ tarafından mobilize edilen AA, siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz (LOX) ve sitokrom P450 (CYP) tarafından metabolize edilmektedir. COX yolağı ile prostosiklin (PGI₂), tromboksan (TXA₂) ve primer prostoglandinler (PG) olan PGE₂, PGD₂ ve PGF_{2α} açığa çıkar. PGE₂, PGF_{2α} ve TXA₂ vazokonstrüksiyona, PGI₂ ise vazodilatasyona sebebiyet vermektedir (156). LOX yolağı ile lökotrienler (LT) ve hidroperoksikosatetrenoik asit (HPETE) deriveleri açığa çıkar. Deneysel çalışmalarda LT antagonistlerinin serebral vazospazmı hafiflettiği, LT'nin SAK sonrası gelişen inflamatuvar olaylarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (179). CYP yolağı ise öncelikli olarak AA'yı, 20-HETE ve epoksikosatetrenoik asite (EET) metabolize ederek, vasküler düz kas hücreleri ile vazokonstrüksiyon, endotelial hücreler vasıtası ile ise vazodilatasyon yapmaktadırlar (180). SAK sonrası vazospazm oluşturulan deney hayvanlarının BOS'larında 20-HETE miktarında artış olduğu, 20-HETE sentez inhibitörü kullanıldığında serebral vazospazmda düzelme olduğu tespit edilmiştir (181).

İnflamasyon, canlı dokuda yaralanmaya karşı gelişen bir reaksiyondur. SAK geçiren hastaların serum ve BOS'unda, inflamasyon dokusuna lökositlerin toplanmasında gerekli olan selektinler, ICAM-1, VCAM-1 ve integrinler gibi adezyon moleküllerinde artış olduğu saptanmıştır (182). İmmün cevapta önemli role sahip olan sitokinlerin, TDUS yapılarak vazospazm tespit edilmiş olan hastaların BOS'larında yüksek miktarlarda olduğu tespit edilmiştir (183). Ayrıca immün yanıtta rol alan komplemanların eritrosit yıkımını artırarak spazmojenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı, deneysel olarak kompleman miktarlarındaki azalmanın vazospazmı düzeltmeye neden olduğu gösterilmiş ve aynı çalışmada spazm gelişmiş olan arterlerde yapılan incelemelerde, inflamasyondan sorumlu olan genlerde up-regülasyon olduğu ortaya çıkmıştır (182).

Serebral arterlerin tunika media tabakalarının dış kısımlarında ve tunika adventisya tabakalarında sempatik, parasempatik ve duysal innervasyonlar olduğu histopatolojik olarak bilinmektedir (156). Subaraknoid mesafede bulunan kan, nöral innervasyonu azalmış olan vasküler yapı ile direkt temasa geçerek denervasyona neden olur. Denervasyon ise, SAK sonrası nöronal regülatuar mekanizmalarda meydana gelen dengesizlik sonucunda vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriktif yanıtı sebebiyet vermektedir (179).

SAK ve serebral vazospazm, serebral arterlerin intima, media ve adventisya tabakalarını etkileyen ve morfolojik olarak bu katmanlarda değişikliklere neden olan patolojik süreçlerdir (168). Vazospazmı vasküler hücre proliferasyonuna ve endotelial hücrelerin apoptozisine dikkat çekilmiştir. Hücre proliferasyonuna, subaraknoid mesafedeki klotlaşmış olan kanda kümeleşen plateletlerden açığa çıkan maddelerin aracılık ettiği ve sonuç olarak arteriyel duvar kalınlaşmasına neden olarak serebral vazospazma yol açtığı görülmüştür (184). Özellikle net olarak transmission elektron mikroskop (TEM) ile tespit edilen endotelial apoptozisin ise kan beyin bariyerini bozarak vasküler düz kas hücrelerini vazokonstriksiyona maruz bırakıp serebral vazospazma yol açtığı düşünülmüştür (185). Tümör süpresyonundan sorumlu bir transkripsiyon faktörü olan p53 geninin, tüm bu apoptozis ve hücre proliferasyonuna karıştığı da çalışmalarda belirtilmiştir (186, 187).



Şekil 4. SAK sonrası vazospazm gelişimine etki eden multifaktöriyel kaskad

1.2.2.3.4 Vazospazmı Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler

Aşağıda, vazospazmı tedavi etmeye yönelik güncel yöntemler başlıklar halinde sıralanmıştır:

1. Farmakolojik Ajanlar:

- İskeminin zararlı etkilerinden koruyucu
- Vazospazm gelişmesini önleyici
- Spazm çözücü

2. Serebral kan akımı ve perfüzyonu artırmaya yönelik tıbbi yöntemler:

- Hacim artırıcı tedavi
- Hipertansiyon
- Hemodilüsyon

3. Anevrizma cerrahisi sırasında uygulanabilecek ek tedaviler:

- Kanın subaraknoid mesafeden uzaklaştırılması
- Damar genişletici ilaçların etkilenen arterler üzerine doğrudan tatbik edilmesi
- Uzun süreli salınım yapabilen damar genişletici ilaç pelletlerinin bazal sisternalara yerleştirilmesi
- Arter duvarına düşük güçte lazer uygulanması

4. Minimal invaziv girişimler:

- İntrasisternal ilaç uygulanması
- İntraarteriyel balon anjiyoplasti
- İntraarteriyel damar genişletici ilaç verilmesi
- Beyin kan akımını artırmak için intraaortik balon pulsasyonu
- Eksternal ventriküler veya lomber BOS drenajı
- Servikal omurilik stimülasyonu
- Gen tedavisi

1.2.2.3.4.1 Vazospazmın Nonfarmakolojik Tedavisi

Hiperbarik oksijen kullanılmasının fokal iskeminin neden olacağı hasarı önleyici etkisi tartışmalıdır (188). Oksijenin vazokonstrüksiyon yapma ihtimali ve serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması ile ikincil beyin hasarına neden olabilmesi vazospazm tedavisinde kullanımını kısıtlar. Hiperoksijenizasyon yerine hastaları hipoksiden koruyacak tedbirlerin alınması ve bu amaçla gerekiyorsa solunum havası içinde oksijen fraksiyonunun artırılması, muhtemelen yeterli olacaktır.

Ilımlı hipotermi (33-35 °C), serebral oksijen talebini % 7-8 oranında düşürerek iskeminin neden olacağı glutamat açığa çıkışını azaltır, gama aminobütirik asit (GABA) salınımını artırır. Randomize ve klinik kontrollü bir çalışma olmamasına rağmen ılımlı hipotermi uygulanan akut iskemik stroklu ve intraserebral kanamalı hastalarda vücut sıcaklığı ve iyi prognoz arasında ilişki gösterilmiştir (189).

Hipertermi ise beyin metabolizmasını, intrakraniyal basıncı, nörotransmitter salınımını, oksijen radikalleri üretimini, nötrofil aktivitesini artırarak, kan-beyin bariyerini etkiler, iskemik depolarizasyonlara neden olur ve sonuç olarak iskemik beyin hasarını daha da kötüleştireceği için mutlaka kaçınılması gereken bir durum olarak karşımıza çıkar. Vücut ısısının düşürülmesi için buz paketleri ile soğuk uygulama, soğuk hava, su veya özel amaçlı soğutma kataterleri kullanılabilir (144). Parasetamol ve asetaminofenin yeterli etkisi olmadığını ve diklofenak uygulamasının serebral perfüzyon basıncını düşürdüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (190).

Yüksek plazma glikoz düzeyleri, anaerobik glikoliz ve laktik asidozu tetikleyerek beyin ödeme ve mikrodolaşımın bozulmasına neden olmaktadır. Hiperglisemik seyreden hastalarda prognoz iyi değildir (191). Hastaların normoglisemik olarak takip edilmesi, vazospazm sonucu ortaya çıkabilecek iskemik hasarı azaltmaktadır.

Hipertansiyon, teorik olarak otoregülasyonun bozulmuş olduğu iskemik sahalarda bölgesel kan akımını artırabilir. Arteriyel tansiyonu normal düzeyin % 30-40 üzerine çıkarabilmek için vazopressör ilaçların kullanımı, beyin ödemi artırarak mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkide bulunmaktadır. Teofilin, aminofilin ve kafein analogları kullanılarak iskemik olmayan sahalarda kan akımını azaltıp iskemik sahayı çevreleyen bölgede kollateral akımı artırma amaçlı çalışmaların sonuçlarında

bu tedavi yönteminin faydalı olduğunu gösterecek yeterli kanıt elde edilememiştir (192). Vazospazm sürecinde dikkat edilmesi gereken hastanın normotansif olarak takip edilmesi ve hipotansiyona mümkün olduğunca izin verilmemesidir. İskemik sürece giren hastalarda otoregülasyon sonucu görülen tansiyon artışlarını hızlı düşürmek iskemik hasarı artıracığından kaçınılması gereken bir durumdur.

Vazospazm tedavisinde kristaloidlerle birlikte dekstran veya hidroksietil nişasta (HES) gibi plazma hacim artırıcı ajanlarla hemodilüsyon uygulaması yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Hedeflenen teorik değer, optimal oksijen taşıma değeri olan 0.3-0.35 hematokrit değerine ulaşabilmektir. Bu amaçla erişkinde ortalama hemogloblin miktarının 10 gr/dL'nin üzerinde tutulması gerekir (193).

SAK sonrasında sıklıkla serebral tuz kaybı ile birlikte ortaya çıkan hipovolemi beyin hasarını artırmaktadır. Hipervolemi uygulanmasında hastaya yüklenecek sıvı miktarına karar verecek yeterli veri yoktur ancak santral kateterle santral venöz basınç izlenerek sıvı yüklemesi yapılabilir. Aşırı sıvı yüklenmesi ise beyin ve akciğer ödemi ile sonuçlanabilir, kardiyak aritmi ve miyokard iskemisine neden olabilir. Bu yüzden standart bir uygulama olarak düşünmemek gerekir. Tüm bunların ışığında hastanın sıvı elektrolit dengesinin yakından izlenmesi, hiponatremi, hipernatremi ve hipovolemi gibi durumların önlenmesi vazospazm gelişen hastada yeterli olacaktır (194).

İskemik önşartlandırma yönteminde ise bir organda hasara neden olmayacak kadar iskemiye maruz bırakılması sonucu aktive olan endojen koruma mekanizmalarının, ilerleyen dönemde daha uzun süreli bir iskemi için koruyucu olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (195, 196).

1.2.2.3.4.2 Vazospazmın Farmakolojik Tedavisi

SAK'lı hastalarda farmakoterapide ki esas amaç, iskemik hasarın en aza indirilmesi veya önlenmesinin yanı sıra vazospazm sürecinin durdurulması ve mümkünse vazodilatasyon yapılabilmesidir. Henüz opere edilmemiş olan hastalarda ise yeniden kanamanın mortalite ve morbidite üzerine olan etkisi de akılda tutularak farmakolojik ajan seçiminin yapılması daha uygun olacaktır.

aSAK geçirmiş olan bir hastada doğal fibrinolitik aktivite ile kanamayı kontrol eden fibrin tıkaçının açılması yeniden kanamaya neden olacaktır. Eğer hasta cerrahi

girişim için bekletiliyor ise bu süre zarfında koruma amacıyla traneksamik asit, e-aminokaproik asit gibi antifibrinolitik tedavi başlanabilir. Bu tedavi yönteminin hastalarda vazospazm riskini artırdığı ve cerrahi sırasında sisternal diseksiyonu zorlaştırdığı görülmüştür. Bu nedenle operasyon planlanıyor ise standart tedavi protokolü arasında yer almaması daha doğru bir yaklaşım olur (197).

SAK, kanama sonrası yapılan cerrahi girişim veya gelişebilecek iskemik süreç boyunca beyinde oluşabilecek ödem, hücre membran fonksiyonlarının bozulmasına neden olan sitotoksik bir hadisedir. Erken dönemde kortikosteroid kullanılması sitotoksik ödem üzerine etkili olabilse de uzun sürede gastrointestinal kanama, enfeksiyon ve hiperglisemi gibi olumsuz etkilerinden dolayı bir haftayı aşmayacak şekilde bir tedavi süresi önerilmektedir (198).

Barbitüratlar, GABA_A-agonist etkileri ile serebral iske mi sonrasında enerji metabolizmasının bozulmasını engellerler. EEG supresyonu yapacak dozda kullanıldıklarında serebral kan akımını ve dolaylı olarak kafa içi basıncını azaltıp serebral metabolizmayı % 50 oranında düşürebilmektedirler. Cerrahi sırasında geçici klip uygulanması öncesinde beyin dokusunu korumak amacıyla tiopental verilmesi uygun olsa da, yoğun bakım şartlarında hasta takip edilirken aynı farmakolojik ajanın verilmesi hipotansiyona ve iskemik sahada zaten bozulmuş olan otheregülasyon nedeni ile kan akımının daha da azalmasına yol açacağından vazospazm tedavisinde yeri yoktur (199).

Kan akımını korumak amacıyla klinik ve deneysel çalışmalarda kullanılan volatil aneste zik ajanların (isofluran, desfluran), opiatlar (fentanil, remifentanil), hipnotik N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonistlerinin (ketamin, xenon, NO) etkilerini ve faydalarını ortaya koyacak yeterli kanıt henüz elde edilememiştir. Bu ajanların olası yan etkileride göz önünde bulundurulduğunda genel itibari ile kullanılmamaları önerilmektedir (144).

Damar çeperinde yer alan dü z kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyip kasılmalarını önleyerek vazospazmdan korumak veya spastik arterleri gevşetmek amacıyla kalsiyum kanal blokörleri klinik kullanıma girmiştir. Spazmı önlemek dışında kalsiyum iyonu AA'nın açığa çıkması ve bunu izleyen sitokin ve prostoglandinlerin sentezine neden olarak inflamatuvar etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Bu gruptaki ilaçlardan en iyi bilineni olan nimodipin ile yapılan

çalışmalarda mortalite üzerine anlamlı bir etki gösterilememiş olmasına rağmen SAK hastalarında iskemik nörolojik hasarı ve kötü prognozu % 5,1 oranında düşürebildiği görülmüştür (200, 201). Plazma adenosin seviyelerini yükselterek etkili olduğu da bildirilmektedir (202). Oral veya intravenöz (İV) kullanılması sonucunda hipotansiyona neden olabileceğinden kullanımında oldukça dikkat edilmesi gerekmektedir. Nimodipinin plazminojen aktivatör inhibisyonu yaparak fibrinolitik aktiviteyi artırması, yeniden kanama riskini artırabilir (203). Önerilen dozu üç hafta süre ile dört saatte bir 60 mg oral uygulanmasıdır ancak karaciğer üzerinden metabolize olduğu için karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda doz ayarlanması gerekmektedir.

Bu gruptaki diğer bir kalsiyum kanal blokörü olan nikardipinin retrospektif bir analizinde her 8-12 saatte bir 4mg dozunda intraventriküler yolla verilmesi sonrası orta ve anterior serebral arterlerde kan akımını artırdığı ve klinik vazospazmı düzelittiği belirtilmiştir (204).

Osmotik diüretik ve serbest radikal yok edici olarak kullanılan mannitolün ödem ve iskemik doku hasarını azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Geçici klip uygulanması öncesinde barbitüratlarla birlikte kullanılmasının serebral dokuyu koruyucu etkisi mevcuttur. Antiödem etkisi dışında SAK hastalarında koruyucu etkisi yoktur (144).

SAK sonrası 2-12.günler arasında yapılan takiplerde hastalarda görülen hipomagnezeminin iskemik hasar ile ilişkisinin gösterilmesi ve deneysel çalışmalar ile İV magnezyum kullanılmasının iskemik hasarı belirli bir ölçüde azalttığının kanıtlanması üzerine vazospazm riskini düşürmek için hastalarda aynı tedavi protokolünün kullanılması gündeme gelmiştir (205). Magnezyumun klinik etkilerini ortaya koymak için iskemik alanlarda kan akımını artırması, voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke etmesi, glutamat açığa çıkışını önlemesi, mitokondriyal kalsiyumun tamponlanması gibi olası mekanizmalar sayılabilir. SAK hastalarında yapılan bir çalışmada, magnezyum verilen hastalarda iskemik hasarın önlenmesi için benzer etki gösterdiği sonucuna varılmıştır (206). Her ne kadar geniş hasta gruplarında yapılmakta olan çalışmalar henüz yeterli sayıda olmasa da SAK'lı hastalarda 48 mg/gün İV magnezyum sülfat (MgSO₄) verilmesi vazospazmdan korunmak için bir tedavi alternatifi olarak kabul edilmelidir (207).

Ayrıca farmakolojik olarak vazospazmın tedavisi açısından henüz etkinliği kanıtlanmamış olmasına rağmen eritropoetin (EPO) , gangliozid GM-1, eksitatör aminoasit antagonistleri (lubeluzol, gavestinel, aptiganel), NO donörleri, L-arjinin veya NOS inhibitörleri (transdermal gliseril trinitrat), kolin prekürsörleri (citicoline) ve nikotin anti-apoptotik etkileri ve iskemik hasarı azaltıcı faydaları olduğuna dair küçük hasta gruplarında uygulamaları yayımlanmış olan farmakolojik ajanlardır (144, 208, 209).

Trilazad, 21-aminosteroid yapısında olup glikokortikoid yan etkileri olmayan bir steroiddir. Bazı ülkelerde kullanımı onaylanmış olan bu ajan ile yapılmış çalışmaların meta analizinde yalnızca düşük skorlu hastalarda bir miktar etkili olduğunun görüldüğü, yapılan literatür taramalarında ise mortalite ve morbidite oranlarını azaltmasına rağmen aSAK'lı hastalarda tedavi açısından literatürde kanıt bulunmaması ilacın yaygın kabul görmesini engellemiştir (193).

Fasudil, protein kinaz inhibitörüdür. Özellikle rho kinazın düz kas hücrelerinde bulunan kontraktıl mekanizmanın kalsiyuma hassasiyetini artırdığı bilgisi temel alınarak vazospazm koruyucu olarak insanlarda denenmiştir. Japonya'da nimodipinin onaylanmamasından dolayı standart profilaktik ajan olarak kullanılmaktadır (210). Etkinliğinin kanıtlanması için yeni çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Vazospazm tedavisinde son dönemde görülen en önemli gelişme ET_A reseptör antagonisti olan clazosontanın kullanılmaya başlanması olmuştur. Çok merkezli yürütülen bir çalışmada bu ilacın kullanıldığı hastalarda vazospazm insidansının yarıya düştüğü, anjiyografik vazospazm şiddetinin daha az olduğu, bazı olgularda spazmın yok olduğu bildirilmiştir (211). Endotelin antagonistlerinin kullanımındaki en önemli sorun hipotansiyon gelişmesi riski olduğundan vazopressör tedavi ile desteklenmesi gerekebilir.

Vazospazmın tıbbi tedavisinde bir diğer önemli gelişme, statinlerin kullanıma girmesidir. Vazospazm gelişen arterlerde eNOS, endotelium derived relaxing faktör (EDRF) ve serebral otoregülasyon mekanizmalarının bozulduğu bilinmektedir. 3-OH-3-metilglutaril koenzim-A redüktaz inhibitörleri (statinler) endotelial işlevi artırarak eNOS, mRNA, protein ve enzimatik aktiviteyi üç kata kadar arttırabilirler. SAK öncesi statin kullanmakta olan hastalarda 11 kat daha az vazospazm görülmesi, kanama sonrası statin başlanan hastalarda anjiyografik vazospazmın ve iskemik hasarın daha az

görülmesi ümit vericidir. Statinlerin bu etkilerini eNOS ekspresyonunu doğrudan artırıcı etkisi ile gösteriyor olduğu tahmin edilmektedir (212, 213). SAK sonrası ilk 48 saat içinde gelen hastalarda başlanacak olan 80 mg/gün simvastatin ile koruyucu etki elde edilebilmektedir (214).

1.2.2.3.4.3 Vazospazmın İnvaziv Yöntemlerle Tedavisi

Vazospazmı önlemek veya spazmı çözebilmek amacıyla cerrahi, endovasküler veya minimal girişimsel yöntemler uygulanabilir. Sisternalarda bulunan SAK sonrası kanın vazospazma sebep olduğuna dair birçok kanıt bulunmasından dolayı yapılan deneysel çalışmalarda subaraknoid mesafede bulunan kan elemanlarının temizlenmesinin radyolojik olarak vazospazmı düzelttiği görülmüştür (215). Erken cerrahi girişim sırasında sisternalarda bulunan pıhtı şeklindeki kanın aspire edilmesi vazospazm insidansını teorik olarak azaltsada bu işlemin yol açabileceği komplikasyonlar ve diğer yandan tüm sisternalara aynı girişim ile ulaşım mümkün olmayacağından pratik uygulanabilirliği kısıtlıdır. Lomber drenaj uygulanarak yapılan subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesine yönelik bir çalışmanın sonuçlarına göre ise on gün içerisinde hastaların doğal seyrinde düzelme olduğu, altı ay içerisinde ise semptomatik vazospazm ve enfarkt insidansının azaldığı tespit edilmiştir (210). Bu yüzden aynı amaçla sisternalara veya ventriküle yerleştirilecek kateter yolu ile pıhtı çözücü ajanların verilmesi ve sisternalardan kanın kısa süre içerisinde uzaklaştırılması düşünülmüştür. Endovasküler yolla anevrizmanın tedavi edilmesinden sonra intratekal yolla ürokinaz uygulanan hastalarda vazospazmın anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (216). 12 saatte bir 2 mg intraventriküler r-tPa'nın verildiği bir çalışmada ise BT çekimlerinde sisternalardaki kan miktarında belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (217). Bir başka çalışmada ise hızlı bir şekilde intraventriküler fibrinolitik uygulanan grupla daha yavaş ve az sıklıkla uygulanan grup kıyaslanmış, üç ay sonra iki grup arasında klinik olarak belirgin fark tespit edilmemiştir (218).

Sisternalardaki kanın kısa sürede uzaklaştırılabilmesi için lomber drenaj uygulaması etkili bir yöntem olarak bildirilmiştir. Bu yöntemi onaylayacak randomize bir çalışma olmamasına rağmen küçük hasta gruplarında yapılmış çalışmalarda vazospazm gelişme insidansının daha düşük olduğu görülmüştür (219). Lomber drenaj

yapılmadan önce herniasyona yol açmamak için BT kontrolü ile dördüncü ventrikülün açık olduğu tespit edilmelidir. Drenaj, profilaktik bir yöntem olduğundan ilk 72 saatte yapılmaktadır. Bir çalışmada operasyona alınmadan önce lomber drenaj seti uygulanan ve postoperatif günlük 200 cc BOS drene edilen hastaların bir haftalık takiplerinde SAK'a bağlı başta vazospazm olmak üzere diğer komplikasyonlarda azalma olduğu, bunun mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği belirtilmiştir (220).

Cerrahi sırasında yapılan manüplasyonlar nedeni ile ortaya çıkan spazmın giderilmesi için damar segmenti üzerine papaverin uygulanması standart bir uygulama haline gelmiştir. Papaverinin bu etkisi 30-45 dakika içerisinde geçmektedir. Papaverinin etkisini vazospazm görülme ihtimalinin yüksek olduğu iki haftalık süreçte yayabilmek için intratekal veya intrasisternal yerleştirilen kateterler yolu ile sürekli infüzyonu denenmiş ancak komplikasyon riskinin yüksek olması ve distal arter segmentleri üzerinde etkili lokal konsantrasyona ulaşması için uygulanması gereken dozlarda sistemik hipotansiyona neden olması sebebiyle, bu uygulamadan umulan sonuç alınamamıştır. Bu olumsuzlukları ortadan kaldıracak bir yöntem olarak papaverin vücutta tamamen çözünebilen bir polimer yapısı içerisine yerleştirilmiş ve operasyon sırasında sisternalarda arter segmentleri üzerine pelletler şeklinde yerleştirilerek etkili lokal konsantrasyon iki hafta süre ile sağlanmıştır. Çalışma sonucunda uygulamaya ait yan etki görülmezsizin vazospazmın önlenildiği tespit edilmiştir (221). Benzeri uygulama papaverin yerine nikardipin içinde yapılmış ve yine başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (222, 223). Fakat başka bir çalışmada ise BOS drenajı, papaverin verilen grup ve ürokinaz verilen grup olmak üzere üç grup oluşturulmuş, papaverin verilen grubun vazospazm insidansının sadece drenaj yapılanlardan daha düşük olduğu ancak ürokinaz verilen gruptan belirgin farklı olmadığı, altı aylık takip sonrasındaki doğal seyrin ise üç grupta da benzer olduğu ortaya çıkmıştır (224). Tüm bu sonuçlar doğrultusunda fayda elde edilebildiği gösterilmesine rağmen pelletler şeklinde uygulama için kullanılacak preparatların ticari olarak temin edileme güçlüğü ve mutlaka erken dönemde cerrahi girişim yapılan hastalarda kullanılabilmesi gibi sınırlamaları vardır.

Günümüzde anevrizma tedavisinde endovasküler girişimler giderek daha sık başvuru bir yöntem haline gelmektedir. Endovasküler yöntemler vazospazm tedavisinde de etkili olabilmektedir. Bu amaçla mekanik olarak spastik damarın

genişletilmesi-balon anjioplasti, intraarteriyel spazm çözücü ajanların verilmesi ve endovasküler yolla pulse-dye lazer yöntemi ile vazospazmın çözülmesi kullanılan yöntemler arasındadır (193). Proflaktik bir yöntem olması nedeni ile uygulamanın diagnostik DSA tetkiki sırasında yeri olabilir. Yapılan bir çalışmada intraarteriyel nimodipin uygulanması sonrası yapılan anjiografide vazospazmın belirgin olarak düzeldiği ancak klinik olarak vazospazm tablosunda belirgin düzelme olmadığı tespit edilmiştir (225). Etkinliğinin kanıtlanması için daha geniş hasta gruplarında çalışmalar yapılması gerekmektedir.

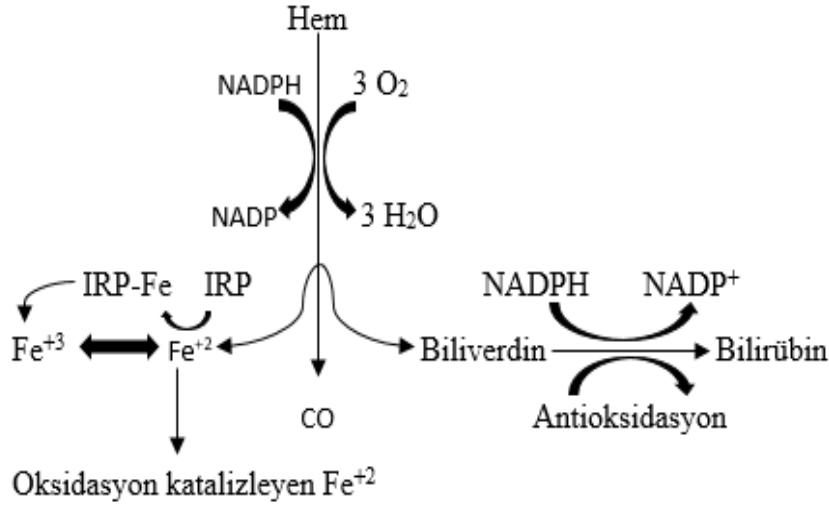
Balon anjioplasti teknik kısıtlamalar nedeni ile ancak geniş çaplı proksimal segmentlerde uygulanabilmesine rağmen papaverin, nimodipin gibi ilaçların verilmesi distal segmentlerde de spazmı çözebilmektedir. SAK'lı hastalarda vazospazma ait ilk bulgular ortaya çıktığında yapılacak anjioplasti etkili olmakta, gecikmiş dönemde yapılacak işlemlerde ise reperfüzyon hasarı gibi istenmeyen durumlar görülebilmektedir (226). Anjioplasti adayı olabilecek hastaların klinik olarak veya TDUS gibi tanı araçları ile spazmın başlangıcını fark edebilmek için çok yakın takibi gereklidir.

Deneyssel çalışmalarda ve kısıtlı sayıda hasta tecrübelerine dayanarak yapılan yayınlarda servikal omuriliğin elektriksel stimülasyonu ile serebral kan akımının arttığı ve vazospazm için proflaktik olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (227). Stimülasyon elektrotlarının yerleştirilmesi için yapılması gereken cerrahi girişim ve etkinliğinin henüz kanıtlanmamış olması, bu yöntemin pratikte uygulanmasını zorlaştırmaktadır (228).

1.2.2.4 Karbon Monoksit ve Karbon Monoksit Releasing Molekül (CORM)

1.2.2.4.1 Karbon Monoksit (CO)

Karbonmonoksit (CO), bir karbon ve bir oksijen atomunun birbiri ile bağlanması sonucu oluşan 28,01 g/mol ağırlığına sahip bir moleküldür. Vücutta eritrositlerin yıkımı sonucu açığa çıkan ‘hem’ molekülünün hemoksijenaz (HO) enzimi ile yıkılmasıyla da oluşabilen CO, çözülebilen, diatomik gaz yapıda bir habercidir. HO enziminin HO-1 ve HO-2 olmak üzere iki izoformu mevcuttur.



Şekil 5. HO enzimi ile ‘hem’ molekülünden yıkım ürünlerinin açığa çıkması

Hem katabolizması sonrası açığa çıkan diğer ürünler ise ferröz demir ve biliverdindir. Biliverdin, biliverdin redüktaz enzimi aracılığıyla bilirübine dönüşmektedir. Bilirubin ise nöron ve astrositlerde bulunan ve bu hücreleri toksisiteden koruyan bir yapıdır (229-231). Bilirubinün nanomolar konsantrasyonlardaki miktarının nöronal hücreleri ROT’un etkilerinden koruduğu tespit edilmiştir (232). Ayrıca bilirubinün SAK sonrası hematom sahasında bulunan vasküler yapılardaki vazodilatasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (233). Yüksek dozlardaki değerlerinde beyin dokusu için toksik etkileri olan ferröz demirin açığa çıkması ise, ferritin değerlerinde artışla paralel seyreder ki ferritin, beyinde ana demir depo proteinidir (234, 235).

CO çevremizde bulunan kokusuz, renksiz, tatsız ve aşındırıcı, sessiz katil olarak adlandırılan ve bilim insanları tarafından yıllardır üzerinde çalışılan bir gazdır.

CO, ortamda önemli miktarda enerji bulunmaması halinde su ile reaksiyona giremez. Üçlü bağ yapısı sayesinde fizyolojik ortamlarda kimyasal olarak oldukça stabildir. Moleküler oksijen (O₂) ile yavaş reaksiyona girer ve bu etkileşim redoks reaksiyonları ile oluşur (236). Serbest haldeki CO, kendi miktarında azalmaya yol açacak metal atomlarının değişimine yüksek oranda kabildir. Bu yüzden CO, elektrofiller tarafından kendi yapısı içerisindeki oksijen atomlarına duyarlı olarak hamle yapan metal karbonilleri kolayca oluşturur. Kimyasal olarak CO'nun azalması, 100 °C'lik sıcaklık gerektirir. CO'nun karbondioksit (CO₂) dönüşümü kimyasal olarak iyi bilinen oksidasyon veya oksijenizasyon mekanizmaları ile olmakta, bu dönüşümler birçok mikroorganizmada fizyolojik tolerans değerlerinin ötesinde sıcaklıklar gerektirmektedir.

CO'nun hemoglobinde (Hb) bulunan demir atomlarına bağlanabilmesi sonucu, dokulara oksijen taşımaz ve sonucunda dokuda hipoksi gelişir. % 70 ve üzerindeki HbCO değerleri, ölümcüldür.

CO, dışardan alının haricinde, yukarıda bahsedildiği gibi hücrelerde ve dokularda HO enzim yoluyla açığa çıkmaktadır (237). Nitrik oksit (NO) keşfi ve CO ile olan benzer yapısal özelliklerinin öğrenilmesi sonrasında, CO'nun da vasküler tonusta rol oynayıp oynayamayacağı düşünülmüştür. Fakat akla gelen ilk paradoks, yüksek canlı organizmalarda CO gazının toksik etkilerinin olduğudur.

Son yıllarda CO üzerine yapılan çalışmalarda bu molekülün vasküler etkilerinin, antiinflamatuar özelliklerinin, antiapoptotik, antiproliferatif ve nöroprotektif etkilerinin olduğu tespit edilmiştir. Endotelial hücrelerden açığa çıkan CO, düz kas hücrelerinde ve dolaşımdaki kan hücrelerinde önemli parakrin etkiler göstermektedir (238). CO, büyük ve küçük damarlarda kas tonusunu sürdürmede etkili olduğu gibi, vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye de yol açabilmektedir (239).

CO'nun kan basıncını düşürebilme etkisi, direkt vazodilatasyon yaparak veya indirekt olarak beyindeki nükleus solitariusu etkileyerek glutamaterjik transmisyon yolu ile olabilmektedir (240).

Vasküler yaralanma sonrası HO-1 enziminin indüklenmesi ve sonucunda üretilen CO, kan akımı ayarlanması ve oksidatif hasarın sınırlandırılmasında önemli rol oynamakla birlikte, miktarlarındaki artışta zararlı olabilmektedir. Yüksek dozlardaki CO, ROT üreterek vasküler hücrelerde hasara yol açar. CO, mitokondriyal

hem proteinlerine bağlanır ve mitokondriyal elektron transportunu bozarak normal oksidatif fosforilasyon sonucu üretilen süperoksit anyonlarının artmış salınımına öncülük eder. Toksik etkilere yol açacak miktarda CO üretimi sonucu HbCO değerlerinde % 10-20 değerinde artış olur ki bu durum Hb'nin CO'ya karşı olan affinitesinin oksijene olandan 240 kat fazla olmasından kaynaklanmaktadır. CO miktarının % 40-60 olması ise, CO'nun sitokrom oksidaz, myoglobin gibi diğer hem proteinlerine bağlanmasına yol açarak ölümlerle sonuçlanır.

Vasküler yaralanma sonucu vasküler düz kas hücreleri, yıkıma uğrayan endotelial hücrelerin HO-1 enzimini indüklemesi sonucu açığa çıkan CO sayesinde vazodilatasyon, antiproliferasyon ve antitrombotik özellikler edinirler (241). Kan damarlarındaki lokal hasarlanma sırasında, dolaşımda bulunan ve IL-1 β , TNF- α gibi inflamatuvar sitokinleri salveren monositler ve makrofajlar, hasarın olduğu bölgeye intikal ederler (242, 243). Bu inflamatuvar mediatörler, bölgeye geldikten sonra lokal olarak sitokin seviyelerinde artışa yol açar ve bu da HO-1'i indükler. Açığa çıkan CO ise cGMP miktarını artırarak plateletlerin ve nötrofillerin migrasyonunu önler (244, 245).

HO-1 enzimi, MAPK enzimini aktive ederek endotelial hücre apoptozisini önlemektedir (246, 247). Vasküler endotelial hasar sonucu HO-1'in aktivasyonu ve sonrasında açığa çıkan CO, hasar bölgesindeki vasküler düz kas hücrelerinde vasküler spazmı ve düz kas hücre proliferasyonunu önleyerek vasküler homeostazisi sağlar (248).

HO enziminin nöronları oksidatif strese koruduğu bilinmektedir (249). İntraserebral hemoraji oluşturulan farelerle yapılan bir deneyde HO-2 enzimi devre dışı bırakılmış, deneyin sonucunda devre dışı bırakılmayan grupta HO enziminin nöroprotektif etkileri gözlemlenmiştir (250). CO'nun kanser hücreleri, T-hücreleri ve düz kas hücrelerinde hücre proliferasyonunu baskıladığını gösteren çalışmalar mevcuttur (237). Ayrıca CO'nun nöroendokrin fonksiyonlarda nörotransmitter, intrasellüler haberci ve modülatör olarak görev aldığı da belirtilmektedir (251, 252). HO-2 enziminin santral ve periferik sinir sisteminde mevcut olduğunun keşfinden sonra, CO'nun önemli bir nöral haberci olarak görev aldığı fikri de kuvvetlenmiştir (240).

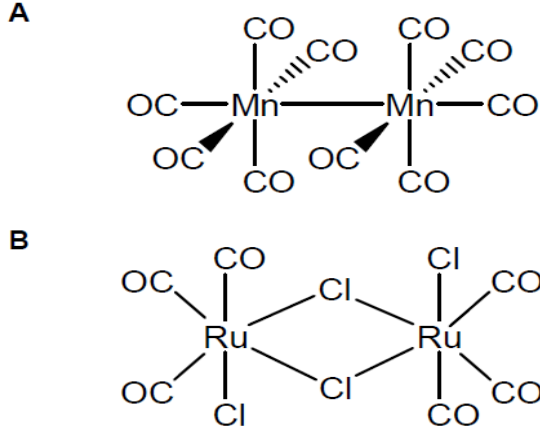
Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıkların seyri sırasında görülen senil plakların ve nörofibriler yumakların olduğu alanlarda özellikle Alzheimer hastalarında nörotoksisiteden sorumlu olan amiloid prekürsör proteinlerinin HO inhibisyonuna öncülük ettiği görülmüştür. Ancak benzeri nörodejeneratif hastalıklarda HO ve HO ilişkili CO miktarlarının nasıl bir mekanizma ile etki ettikleri netleştirilememiştir (251, 253).

Tüm bu çalışmalar CO'nun yaşayan organizmalarda fizyolojik ve patolojik birçok olayla ilgisinin olduğu gerçeğini ortaya koymuş ve nihayetinde karbon monoksit releasing moleküllerin (CORM) üretimi gerçekleştirilmiştir.

1.2.2.4.2 CORM'un Üretilmesi ve Çeşitleri

NO'ya, vasküler tonus üzerine etkilerinin, antiinflamatuvar özelliklerinin, antiapoptotik, antiproliferatif ve nöroprotektif etkilerinin benzerlik göstermesi açısından CO, son yıllardaki bilimsel veriler ışığında dikkat çekmektedir. Ancak CO'nun gaz formunun, metabolik etkinliği incelenmek istenen dokuya tam olarak yönlendirilemediği ve ne kadar CO'nun ihtiyaç hasıl olan dokuda kullanıldığının tam olarak tespit edilemediği görülmüştür. Bunun sonucunda son yıllarda laboratuvar ortamında CORM potansiyeline sahip taşıyıcı metal karbonillerle ilintili biyolojik aktiviteler üzerine çalışmalar yürütülmektedir (12, 254-257). Bu kompleksler, demir, manganez gibi transizyon metalleri içermekte olup koordine bağlarla CO gruplarını bağlarlar. Metal karbonil kompleksleri ayrıca hücre biyolojisi, immünoloji ve farmakoloji alanlarındaki deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır (258). Biyologların ve farmakologların bu komplekslerde bulunan transizyon metallerinin ağır metaller gibi toksik olduğu konusunda kimyagerler hemfikir değildir. Oysa ki son yıllarda popüler hale gelen rutenyum temelli immün süpresör anti kanser ajanların kimyasal gelişimi konusu, metal içerikli bileşiklerin yeni farmasötiklerin gelişiminde ne kadar yarar sağladığı hakkında kimyagerleri haklı çıkarmaktadır (259). Bu maddeler üzerine in vitro ortamda yapılan inorganik kimyasal çalışmalar sonucunda metal kompleksleri içerisindeki ana bağların CO'nun elektronik veya sterik olarak ayrışmasını kolaylaştırdığı öğrenilmiştir. Bu bilgiler ışığında spesifik metal karbonilleri ile ilgili olarak, CO gruplarının ışığa maruziyetini takiben elimine edilmesini ve fotodisosiasyonunu ortaya koyan araştırmalar ortaya konulmuştur (257). CO, bahsi

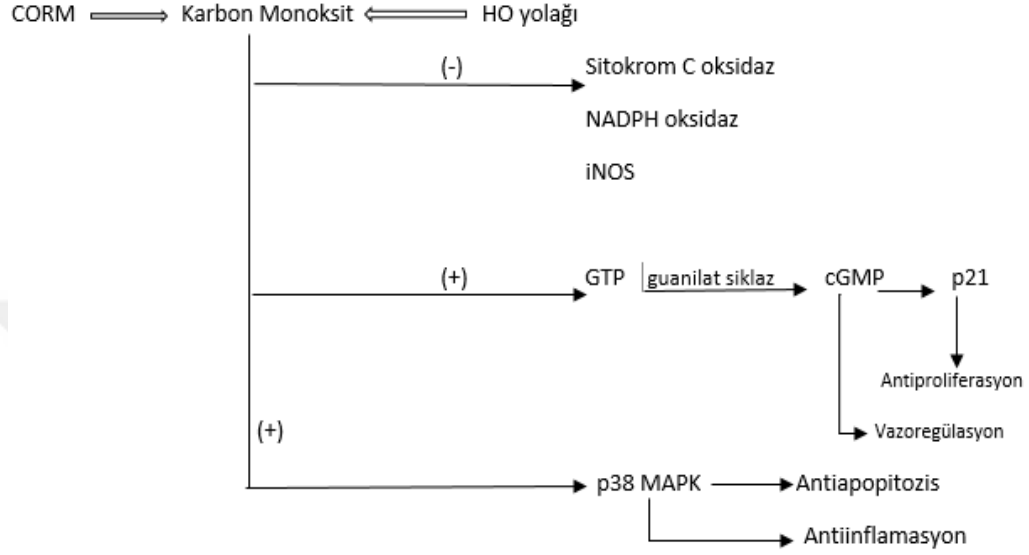
geçen transizyon metallere ayrıldıktan sonra geriye kalan metal karbonil gruplarının toksisitesi üzerine çalışma yoktur. Ne $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$ 'un (CORM-1) ne de $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$ 'nin (CORM-2) 400 mikromol/L konsantrasyonlarına ulaşana dek hücrelerde yaşam belirtilerini azalttığına dair bir etki gözlenmemiştir (257).



Şekil 6. A. Dimanganez dekakarbonil olarak bilinen $[\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}]$: (CORM-1)
B. Trikarbonildiklororutenyum(II) dimer olarak bilinen $[\text{Ru}(\text{CO})_3\text{Cl}_2]_2$: (CORM-2)

CORM-2'nin izole edilmiş aort damarına ait kesitlerdeki damar düz kaslarında vazokonstriksiyonla ilgili yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre % 45'ten fazla vazodilatasyon yaptığı ve etkinliğinin uzun dönem olduğu, etkilenmiş dokularda fenilefrinin dahi vazokonstriktif etki gösteremediği ortaya çıkmıştır (257). Aynı deneyde ortama tampon olarak miyoglobinin ve guanilat siklaz enziminin selektif inhibitörünün (ODQ) eklenmesi, vazodilatatör etkide belirgin zayıflamaya sebep olmuştur. Bu deneyde ilginç olan bir sonuçta, ODQ'nun bulunduğu ortamada CORM-2'nin ilk iki eklemede hiçbir etki gösteremiyor olmasına rağmen üçüncü eklemede belirgin vazodilatatör etkisini yine gösterebilmesidir. Bu da muhtemelen ODQ'nun vazodilatasyonu inhibe etmesi ile ortamda serbestleşen CO miktarındaki aşırı artış sonucu CO'nun ODQ'nun yerine guanilat siklaz ile birleşmesi ya da ODQ-guanilat siklaz birleşimine engel olması sebebiyle tekrar vazodilatasyon etkisini göstermesindendir. İzole kalp modelindeki koroner perfüzyon miktarı ölçümlerinde ise CORM-1'in ışıkla stimüle edilerek CO salınımına yol açılması sonrası belirgin seyreltilmiş olan nitro L-arjinin metil esteri (L-NAME) aracılığı ile koroner perfüzyon basıncında artışa sebep olduğu ve aynı çalışmanın sonucunda endojen CO'nun

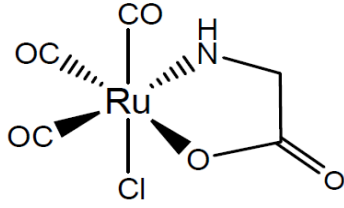
kardiyak vasküler yapılar üzerindeki vazodilatatör etkinliğinin, eksojen aktif haldeki CORM tarafından da sağlanabildiği tespit edilmiştir (260).



Şekil 7. HO yoluğı ile veya CORM tarafından üretilen CO'nun metabolizması

1.2.2.4.3 CORM-3, CORM-3'ün Biyokullanımı ve Etkileri

CORM-3, cGMP üretimini artırıp vasküler relaksasyondan sorumlu olan potasyum (K^+) kanallarını aktive ederek vazodilatatör etkisini göstermektedir (261). Orijinal CORM'lar, sadece organik çözücülerde çözünebilen ve CO'yu salıverebilmesi için ışıık, sterik ligandlar gibi fiziksel ve kimyasal müdahalelere ihtiyaç duyan komplekslerdir. CO'yu rahatlıkla salıverebilen ve suda çözünebilen ilk modifiye molekül, trikarbonilkloro(glisinat)rutenyum(II) olan CORM-3'tür (12). CORM-3, terapötik amaçlar doğrultusunda kullanılabilen, biyolojik olarak ılımlı yapıda olan ve CO'nun salıverilmesi açısından farmakolojik olarak aktif bir bileşiktir (257).



Şekil 8. Suda çözünabilir CORM tipi olan CORM-3'ün kimyasal yapısı

CORM-3'ün biyolojik sistemlerde CO'yu salıverme süresi bir ila beş dakika arasında değişmektedir. Ayrıca bir diğer özelliği de CORM-3'ün insan kan plazmasında, hücre kültüründe, fizyolojik solüsyonlarda ve biyolojik sıvılarda CO'yu salıvermesine rağmen, oda sıcaklığında suda veya asidik pH'da 24 saatten fazla stabil halde kalabilmesidir (257). CORM-3'te diğer CORM deriveleri gibi biyolojik ortamlarda CO'yu hızlıca salıvermektedir. Bu sayede CORM-3 nörotransmisyon, akut hipertansiyon, anjina ve iskemi perfüzyonla ilgili yapılacak deneysel çalışmalarda terapötik dozlara ulaşıldığını çabucak haber verecektir. Ayrıca bu durum, kullanılan CO'nun miktarı, güvenilirliği ve kontrol edilebilirliği açısından önem arz eder (262).

CORM-3, son zamanlarda mikroglialar, makrofajlar, epitelyal hücreler, kardiyak hücreler, polimorfonükleer granüositler ve vasküler endotelyal hücreler gibi hücre kültürlerinde çalışılmıştır (263-266). Bu ve benzeri şekilde temel teşkil edecek çalışmalar sonucunda CORM-3'ün toksik olmadığı ve terapötik konsantrasyonlarda dahi hücrelerde olumsuz yönde bir reaksiyona yol açmadığı gösterilmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda CORM-3'ün hücre reaktivasyonunu modüle ederek çeşitli inflamatuvar belirteçlerin üretimine öncülük ettiği gösterilmiştir (267, 268). Mikroglia hücreleri vasıtası ile lipopolisakkaritler ve IFN- γ üzerinden etki ederek nitrit düzeylerini azaltması ve TNF- α üretimini artırması buna örnek olarak gösterilebilir (264).

CORM-3 ve diğer CORM subtiplerinin SAK sonrası serebral arterlerde gerçekleşen vazospazm üzerine etkisi hakkında literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

1.2.3 GEREÇ ve YÖNTEM

1.2.3.1 Deney Grupları

Bu çalışma, Erzurum Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 19.04.2016 tarih ve 57 numaralı kararı ile yapıldı.

Çalışmada, toplam 56 adet her biri 300-400 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek albino rat kullanıldı. Kullanılan 56 adet rattan altı adeti, deneysel işlemler sırasında ölmüş olup, değerlendirme 50 rat üzerinden yapıldı ve gruplardaki kalan rat sayıları istatistiksel veriler oluşturmak açısından yeterli sayılara ulaştığından ölen ratların yerine yenileri konulmadı. Ratlar, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Tüm deneysel işlemler sırasında Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne sadık kalındı. Ratlar, oda sıcaklığında tutulmuş olup, takipleri süresince yemek içmekte serbest bırakıldı. Çalışmamızda, hala deneysel subaraknoid kanama modelleri arasında tercih edilen tekli kanama modeli kullanılmış olup toplam deney süresi 48 saat olarak belirlendi (269, 270).

Ratlar altı gruba ayrıldı. Bu gruplar aşağıda belirtilmektedir:

- 1. Grup (kontrol grubu, n=8):** Her hangi bir müdahale yapılmayan denekler perfüzyon fiksasyon yöntemi ile dekapite edildikten sonra alınan beyin örneklerinden baziler arter alanları ve baziler arter duvar kalınlıkları incelendi.
- 2. Grup (sham grubu, n=8):** Subaraknoid kanama oluşturulmaksızın sisterna magnaya 0.15 cc steril serum fizyolojik verildikten bir saat sonra perfüzyon fiksasyon yöntemi ile dekapite edilerek alınan beyin örneklerinden baziler arter alanları ve baziler arter duvar kalınlıkları incelendi.
- 3. Grup (subaraknoid kanama grubu, n=9):** Sisterna magnaya tek sefere mahsus 0.15 cc otolog nonheparinize kan enjekte edildikten bir saat sonra perfüzyon fiksasyon yöntemi ile dekapite edilerek alınan beyin örneklerinden baziler arter alanları ve baziler arter duvar kalınlıkları incelendi.
- 4. Grup (proflaktik CORM-3 verildikten sonra subaraknoid kanama yapılan grup, n=6):** CORM-3 intraperitoneal yolla verildikten beş dakika sonra sisterna magnaya 0.15 cc otolog nonheparinize kan enjekte edilip takip

eden birinci saatte perfüzyon fiksasyon yöntemi ile dekapite edilerek alınan beyin örneklerinden baziler arter alanları ve baziler arter duvar kalınlıkları incelendi.

5. Grup (subaraknoid kanamadan 48 saat sonra dekapite edilen grup, n=10):

Sisterna magnadan 0.15 cc otolog nonheparinize kan verildikten sonra 48 saat süre ile takip edilen ve ardından perfüzyon fiksasyon yöntemi ile dekapite edilerek alınan beyin örneklerinden baziler arter alanları ve baziler arter duvar kalınlıkları incelendi.

6. Grup (subaraknoid kanama sonrası CORM-3 verilip 48 saat sonra dekapite edilen grup, n=9):

Sisterna magnaya 0.15 cc otolog nonheparinize kan enjekte edilip birinci saat, 24. saat ve 48. saatte olmak üzere toplam üç doz intraperitoneal yolla CORM-3 verilerek son dozdan beş dakika sonra perfüzyon fiksasyon yöntemi ile dekapite edilip alınan beyin örneklerinden baziler arter alanları ve baziler arter duvar kalınlıkları incelendi.

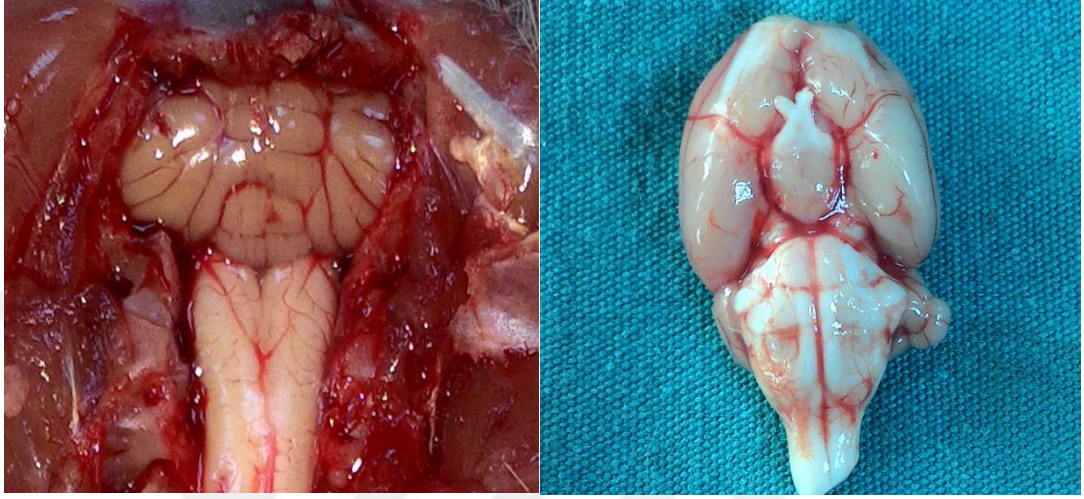
1.2.3.2 Cerrahi İşlem

Denekler işlem öncesi sekiz saat süre ile aç bırakıldı. İntramüsküler ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylazin 5 mg/kg ile anestetize edilen denekler, yapılacak işleme göre supin veya prone pozisyonda masaya tespit edildi ve deneklerin işlem yapılacak anatomik sahaları işlem öncesinde traşlanarak dezenfekte edildi. Deneyler sırasında kullanılan CORM-3, AdooQ® Bioscience firması tarafından üretilmiştir ve katalog numarası A14285'tir. Üretici firma tarafından iyofilize halde -20°C'de saklanarak teslim edilen CORM-3, oda sıcaklığında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda dimetil sülfoksit (DMSO) yardımı ile dilüe edildi.

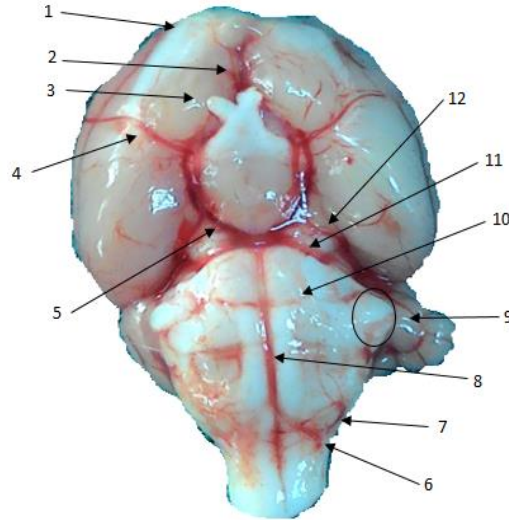
CORM-3 verilen deneklerde beş dakikalık sürenin baz alınmasının sebebi ise ilaç etkinliğinin beş dakikadan sonra başlıyor olmasıdır (257).

- 1. Grup:** Kontrol grubuna anestezi uygulandıktan sonra ratlarda deneysel ve cerrahi teknikler arasında bulunan kalpten kan alma işlemi, usulüne uygun bir şekilde sol el işaret parmağı ile kalp atımı tespit edilip atım alınan noktanın lateralindeki interkostal aralıktan transperkütan yolla kalbin sol ventrikülüne girilerek yaklaşık 10 cc kan alınıp ventrikül içerisine 10 cc steril serum

fizyolojik ve sonrasında 20 cc % 10'luk formaldehit (FA) infüzyonu yapıp perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. Yaklaşık 10 dakika sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniyektomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı ve FA içerisine konuldu (Şekil 9).



Şekil 9. Kontrol grubuna ait bir denekte perfüzyon fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra oksipitoservikal bölgeden frontale doğru yapılan kraniyektomi ve aynı deneye ait nöral dokular.



Şekil 10. Denek hayvanına ait beyin dokusunun ventral yüzden görünümü:

- 1.Olfaktör sinir 2.Anterior serebral arter 3. Optik sinir 4. Middle serebral arter
5. Posterior kommunikan arter 6.Vertebroal arter 7.Posterior inferior serebellar arter
8. Baziler arter 9. Vestibülokohlear sinir 10. Rami pontines 11. Superior serebellar arter 12.Posterior serebral arter

2. **Grup:** Sham grubuna anestezi uygulandıktan sonra ratlar prone pozisyonda operasyon masasına alınarak önceden traşlanmış olan oksiput-C1 arası bölge tespit edildi. Steril 26 G insülin enjektörü ile transperkütan olarak sisterna magnaya girilerek BOS geldiği görüldü ve 0.15 cc steril serum fizyolojik çekilmiş olan enjektörün haznesi sisterna magnadaki enjektörün iğne kısmına takılarak sisterna magnaya steril serum fizyolojik enjekte edildi (Şekil 11). Ratlar bir saat süre ile takibe alındı. Bir saatin sonunda kalbin sol ventrikülünden yaklaşık 10 cc kan alınıp ventrikül içerisine 10 cc steril serum fizyolojik ve sonrasında 20 cc % 10'luk FA infüzyonu yapılarak perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. 10 dakika sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniektomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı ve FA içerisine konuldu.
3. **Grup:** Anestezi uygulandıktan sonra supin pozisyonda operasyon masasına alınıp kalbin sol ventrikülüne steril insülin enjektörü ile girilerek 0.15 cc otolog kan alındı (Şekil 12) ve deneğe prone pozisyon verilerek oksiput-C1 arası tespit edildi. Başka bir steril insülin enjektörü ile transperkütan yolla sisterna magnaya girilerek BOS geldiği tespit edilip, içerisinde kan bulunan enjektörün hazne kısmı alınarak sisterna magnadaki enjektörün iğne kısmına takıldı ve sisterna magnaya nonheparinize otolog kan enjekte edildi (Şekil 13). Bir saat takip edilen ratların stupor halde oldukları görüldü. Bir saatin sonunda perkütan yolla kalbin sol ventrikülüne girildi. Sol ventrikülden kan alındıktan sonra ventrikül içerisine 10 cc steril serum fizyolojik ve sonrasında 20 cc % 10'luk FA infüzyonu yapılarak perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. 10 dakika sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniektomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı ve FA içerisine konuldu (Şekil 14).



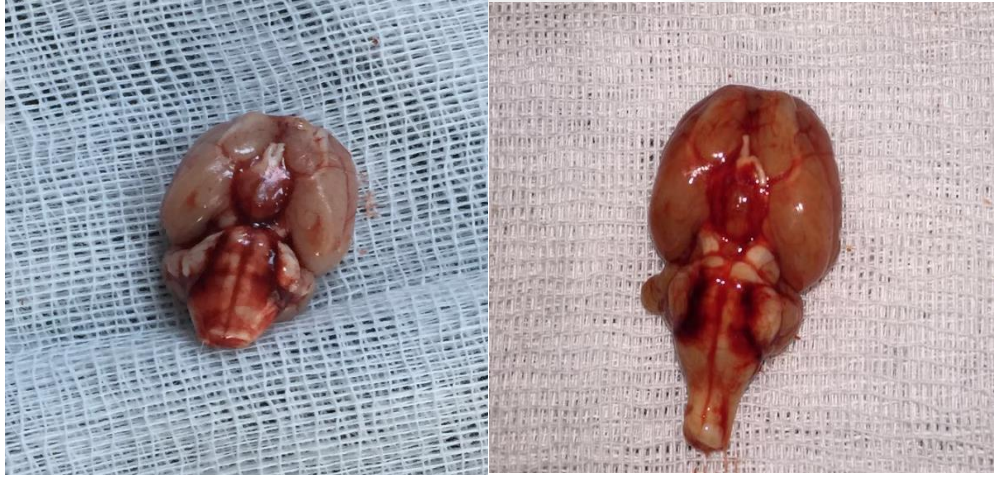
Şekil 11. Sisterna magnaya 0.15cc steril serum fizyolojik enjeksiyonu



Şekil 12. Supin pozisyonundaki denekte kalbin sol ventrikülünden otolog kan alınması



Şekil 13. Prone pozisyonundaki deneğin sisterna magnasına otolog kanın yavaşça enjekte edilmesi.



Şekil 14. SAK oluşturulan grupta kraniektomi sonrası çıkarılan nöral dokular.

4. **Grup:** Anestezi uygulandıktan sonra intraperitoneal 8 mg/kg CORM-3 enjekte edilen ratlar (Şekil 15), beş dakika sonra supin pozisyonda operasyon masasına alınıp kalbin sol ventrikülüne steril insulin enjektörü ile girilerek 0.15 cc otolog kan alındı ve rata prone pozisyon verildi. Oksiput-C1 arası tespit edildi. Başka bir steril insulin enjektörü ile transperkütan yolla sisterna magnaya girilerek BOS geldiği tespit edilip, içerisinde kan bulunan enjektörün hazne kısmı alınarak sisterna magnadaki enjektörün iğne kısmına takıldı ve sisterna

magnaya nonheparinize otolog kan enjekte edildi. Ratlar bir saat süre ile takibe alındı. Bir satin sonunda perkütan yolla kalbin sol ventrikülüne girildi. Sol ventrikülden kan alındıktan sonra ventrikül içerisine 10 cc steril serum fizyolojik ve sonrasında 20 cc % 10'luk FA infüzyonu yapılarak perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. 10 dakika sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniektomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı ve FA içerisine konuldu.



Şekil 15. İP yolla 8 mg/kg dozdan CORM-3 enjeksiyonu

5. **Grup:** Anestezi uygulandıktan sonra supin pozisyonda operasyon masasına alınıp kalbin sol ventrikülüne steril insulin enjektörü ile girilerek 0.15 cc otolog kan alınıp rata prone pozisyon verildi ve oksiput-C1 arası tespit edildi. Başka bir steril insulin enjektörü ile transperkütan yolla sisterna magnaya girilerek BOS geldiği tespit edildi ve içerisinde kan bulunan enjektörün hazne kısmı alınıp sisterna magnadaki enjektörün iğne kısmına takılarak sisterna magnaya nonheparinize otolog kan enjekte edildi. 48 saat süre ile takip edilen ratların işlem sonrası yaklaşık bir saat süre ile stupor oldukları, ilerleyen saatlerde şuurlarının kademeli olarak açıldığı ve motor kuvvetin normal olduğu görüldü. 48 saatin sonunda perkütan yolla kalbin sol ventrikülüne girildi. Sol ventrikülden kan alındıktan sonra ventrikül içerisine 10 cc steril serum fizyolojik ve sonrasında 20 cc % 10'luk FA infüzyonu yapılarak perfüzyon

fiksasyon işlemi tamamlandı. 10 dakika sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniektomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı ve FA içerisine konuldu.

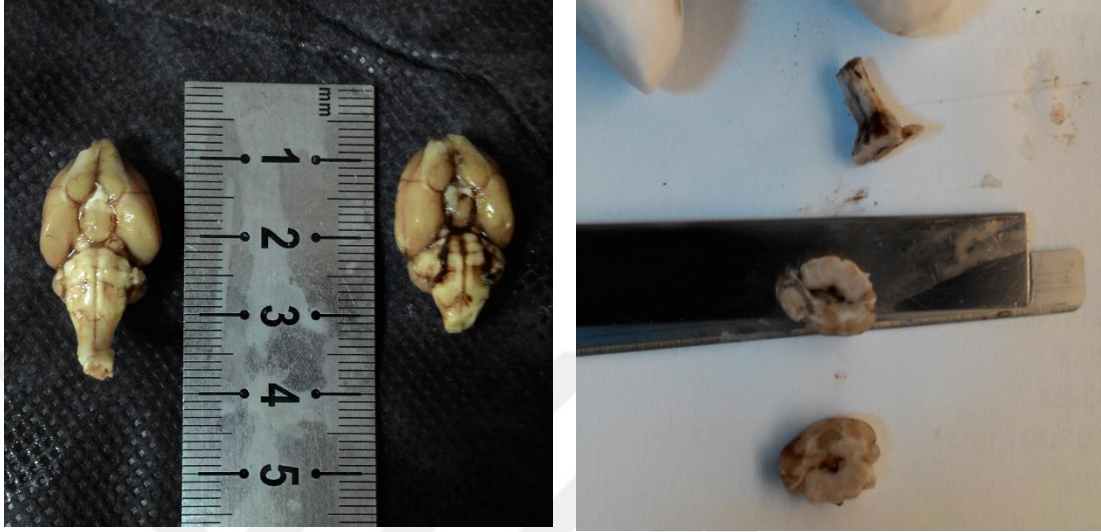
- 6. Grup:** Anestezi uygulandıktan sonra supin pozisyonda operasyon masasına alınıp kalbin sol ventrikülüne steril insulin enjektörü ile girilerek 0.15 cc otolog kan alınıp rata prone pozisyon verildi ve oksiput-C1 arası tespit edildi. Başka bir steril insulin enjektörü ile transperkütan yolla sisterna magnaya girilerek BOS geldiği tespit edildikten sonra, içerisinde kan bulunan enjektörün hazne kısmı alınıp sisterna magnadaki enjektörün iğne kısmına takılarak sisterna magnaya nonheparinize otolog kan enjekte edildi. Sisterna magnaya kan enjekte edildikten sonraki birinci saatte, 24. saatte ve 48. saatte olmak üzere toplam üç doz intraperitoneal 8 mg/kg CORM-3 enjekte edilen ratlar, 48 saat süre ile takibe alındı. Takiplerinin birinci saatinde stupor halde olan ratların birinci saatten sonra kademeli olarak şuurlarının açıldığı ve 48. saatin sonunda şuurlarının açık motor kuvvetlerinin tam olduğu tespit edildi. 48. saatte verilen CORM-3 dozundan beş dakika sonra perkütan yolla kalbin sol ventrikülüne girildi. Sol ventrikülden kan alınıp ventrikül içerisine 10 cc steril serum fizyolojik ve sonrasında da 20 cc % 10'luk FA infüzyonu yapılarak perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. 10 dakika sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniektomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı ve FA içerisine konuldu.

Deney sonrası ratlar Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde oda sıcaklığında yemek içmek serbest olarak takip edildi. Deneyler sırasında toplam altı adet rat öldü.

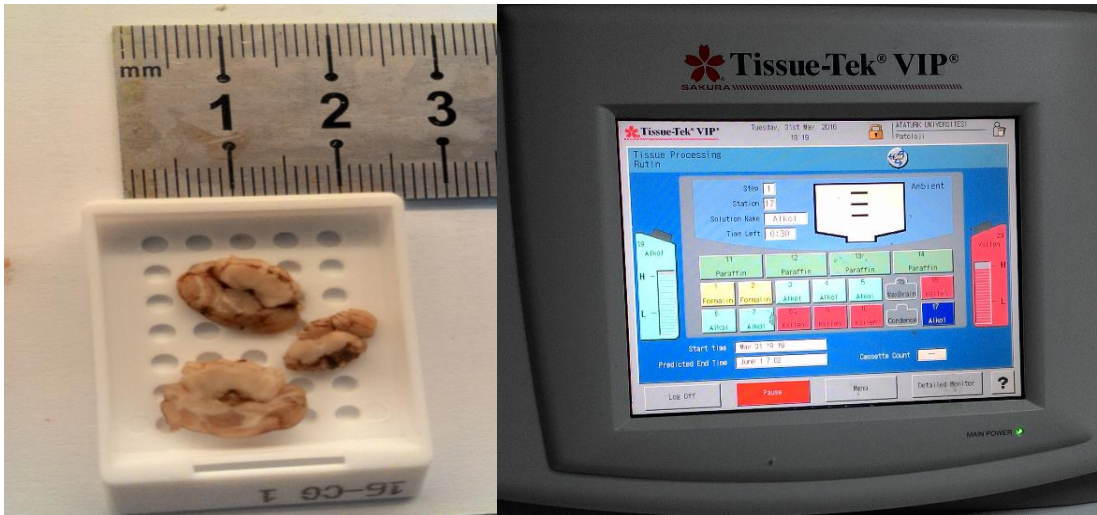
Alınan dokuların histolojik inceleme için hazırlanması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda yapılmış olup, histolojik incelemeler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Beyin dokuları baziler arterin anatomik seyri göz önünde bulundurularak üst sınır mamiller cisimler, alt sınır pons ile bulbusun birleşim noktası olacak şekilde

proksimal, orta ve distal kısımlardan kesitler alınarak (Şekil 16) rutin takip işlemi için SAKURA® firmasının ürettiği Tissue-Tek VIP adlı doku takip cihazı içerisine yerleştirilerek izleme alındı (Şekil 17).



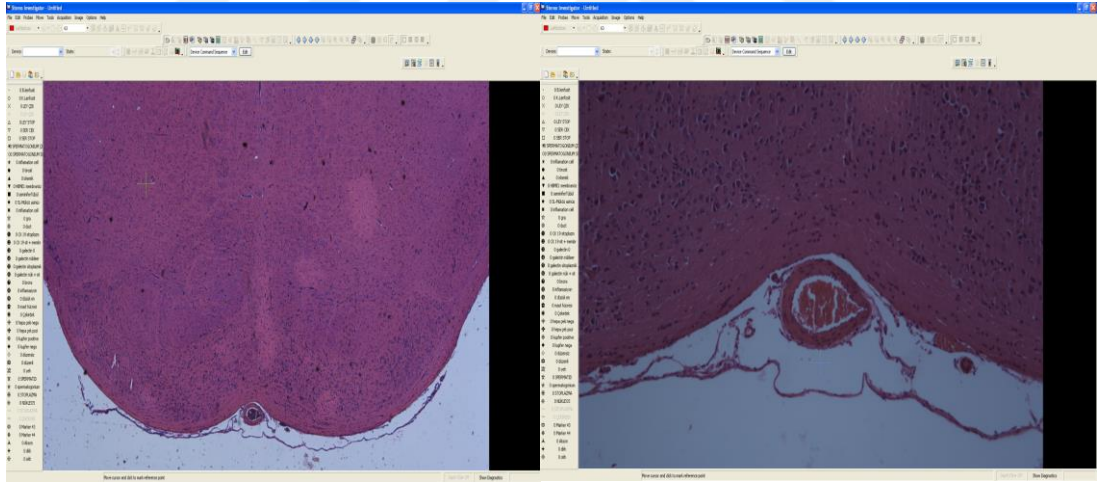
Şekil 16. Fiksasyon sonrası alınan dokunun üç eşit parçaya bölünmesi



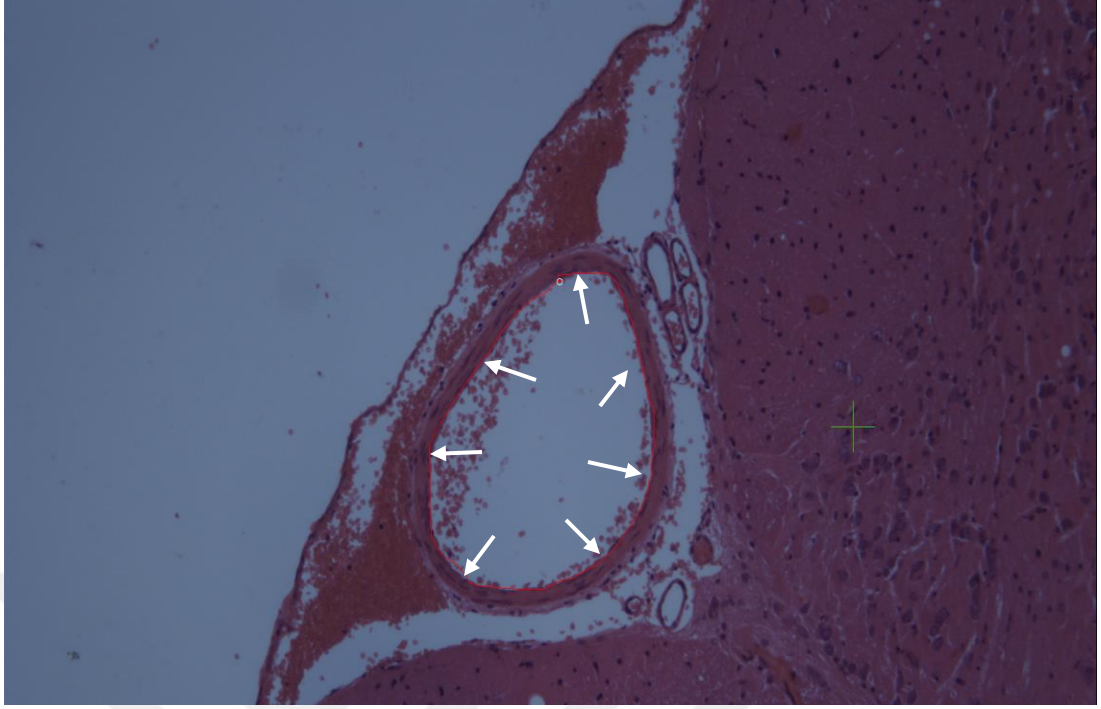
Şekil 17. Fikse edilmiş dokuların kesitleri ve takip işlem cihazı

Takip işlemi tamamlanan dokular, parafin bloklara gömüldü. Bilahare Hematoksilen & Eosin boyası uygulamak için 0.5 mikrometre (μm) kalınlıkta kesitler alındı. Kesitler, grupların dağılımını bilmeyen iki tarafsız patolog tarafından Leica

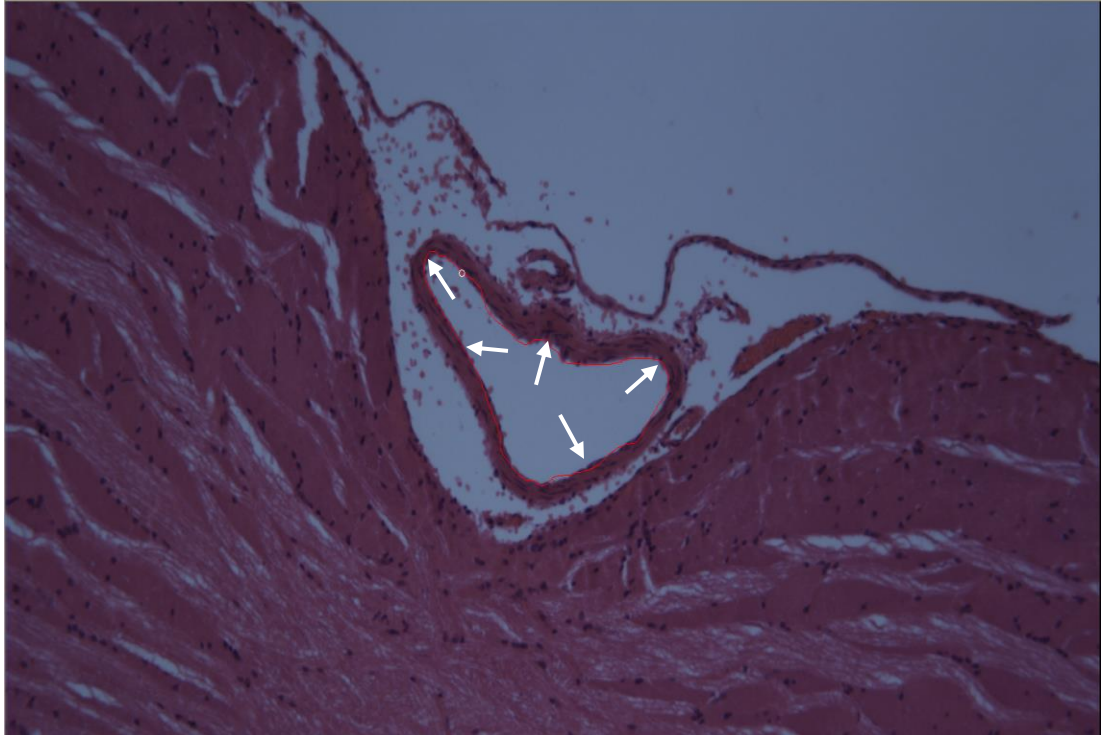
marka ışık mikroskopu altında MBF® Bioscience firmasına ait Stereo Investigator adlı yazılım eşliğinde bilgisayar ortamında incelendi ve baziler arter lümen alanlarının ölçülmesi ile beraber kesitlerin fotoğraflanması da yine bu program yardımı ile yapıldı. Her bir rata ait baziler arterden proksimal, orta ve distal kısımlar olmak üzere çıkarılan üçer kesit, 10'luk, 100'lük ve 200'lük magnifikasyonla incelendi (Şekil 18). Arter lümen alanı, her bir rata ait baziler arterin üç farklı kesiti, endotel tabakaları boyunca bilgisayar ortamında Stereo Investigator programı yardımı ile çizilerek objektif olarak belirlenmiş oldu ve bu üç kesitin ortalaması nihai değer olarak kaydedildi (Şekil 19,20). Yine damar duvar kalınlıklarında, her bir rata ait baziler arterin üç farklı kesiti, Stereo Investigator programı ile objektif olarak ölçülüp ortalaması alınarak nihai değer olarak kaydedildi.



Şekil 18. Işık mikroskopu altında 10'luk ve 100'lük büyütmelerdeki görünümeler.



Şekil 19. 200'lük büyütmede stereolojik olarak baziler lümen alanı ölçümü (beyaz oklarla gösterilen kırmızı hat).



Şekil 20. 200'lük büyütmede, cidarı kıvrımlı bir baziler arter kesitinde stereolojik yöntemle objektif olarak lümen alanının ölçümü (beyaz oklarla gösterilen kırmızı hat).

1.2.4 BULGULAR

SAK oluşturulup takibe alınan deneklerin yaklaşık bir saat süre ile stupore oldukları, sonrasında yavaş yavaş genel durumlarının toparlanıp normal aktivitelerine döndükleri tespit edildi. Bahsi geçen ilk bir saat içerisinde verilen anestezi ajanı sonrası veya uygulanan SAK'tan sonra toplam altı adet rat öldü ve çalışmamızdaki mortalite oranı yaklaşık olarak %10,7 olarak tespit edildi. Geriye kalan ratların sayısı, deney sonuçlarını istatistiksel olarak değerlendirebilmek açısından yeterli olduğundan ölenlerin yerine yeni ratlar konulmadı.

1.2.4.1 Histopatolojik Olarak Baziler Artere Ait Elde Edilen Ölçüm Sonuçlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Her bir deneğe ait ortalama baziler arter lümen alanı (Tablo 6) ve gruplara ait ortalama baziler arter lümen alanları (Tablo 7) stereolojik yöntemle ölçülerek sonuçlar, One-way ANOVA (analysis of variance) içerisinde LSD (least significant difference) testine tabi tutuldu.

Tablo 6. Stereolojik Olarak Ölçülen Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Lümen Alanı (μm^2)

Denekler	Grup 1 (n:8)	Grup 2 (n:8)	Grup 3 (n:9)	Grup 4 (n:6)	Grup 5 (n:10)	Grup 6 (n:9)
1. denek	475,34	794,24	228,30	1022,45	449,66	800,59
2. denek	444,13	555,43	265,04	820,04	766,69	963,9
3. denek	745,48	633,35	268,9	1004,75	533,85	911,81
4. denek	534,14	554,01	227,47	887,17	708,15	623,73
5. denek	782,47	638,45	241,74	1084,77	652,73	668,21
6. denek	534,36	552,93	204,19	829,77	809,95	673,28
7. denek	561,03	460,04	249,99	Ø	333,15	589,1
8. denek	856,11	345,94	236,91	Ø	795,62	372
9. denek	Ø	Ø	236,52	Ø	443,7	259,05
10. denek	Ø	Ø	Ø	Ø	596,47	Ø

Tablo 7. Stereolojik Olarak Ölçülen Baziler Arter Ortalama Lümen Alanları

Gruplar	Baziler Arter Lümen Alanı (μm^2)
Grup 1	616,6334 $\pm$ 154,84389
Grup 2	566,7978 $\pm$ 131,99472
Grup 3	239,8956 $\pm$ 19,88437
Grup 4	941,4910 $\pm$ 110,69614
Grup 5	608,9962 $\pm$ 165,47149
Grup 6	651,2968 $\pm$ 230,52776

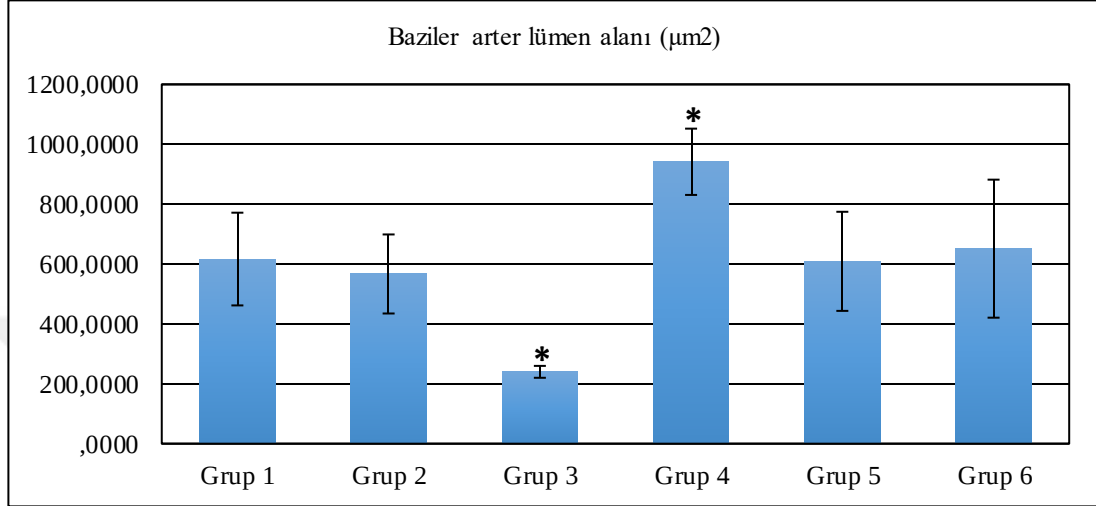
Tablo 8. Baziler Arter Lümen Alanlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Baziler Arter Lümen Alanı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	617	(-)	***	***	(-)	(-)
Grup 2	(-)	567	***	***	(-)	(-)
Grup 3	***	***	240	***	***	***
Grup 4	***	***	***	942	***	**
Grup 5	(-)	(-)	***	***	609	(-)
Grup 6	(-)	(-)	***	**	(-)	651

p<0,05 = *- az anlamlı, p<0,01 = **- anlamlı, p<0,001 = ***-çok anlamlı, (-) = anlamsız

Bu sonuçlara göre damar lümen alanlarına bakıldığında kontrol grubu (Şekil 25,31) ile SAK'tan bir saat sonra dekapite edilen (Şekil 23,27,32) ve profilaktik CORM-3 verilerek SAK oluşturulup bir saat sonra dekapite edilen (Şekil 24,28,33) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup (p<0,001), diğer gruplar istatistiksel olarak anlamlı görülmedi (Tablo 8). Sham grubuna (Şekil 26,32) göre ise istatistiksel olarak yine üçüncü ve dördüncü gruplar anlam ifade etmektedir (p<0,001), ancak birinci, beşinci ve altıncı gruplar istatistiksel olarak anlamlı değildir. SAK oluşturulduktan bir saat sonra dekapite edilen gruba göre ise tüm gruplar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001). Profilaktik olarak CORM-3 verilip sonrasında SAK oluşturulan ve bir saat sonra dekapite edilen gruba göre ise istatistiksel olarak birinci, ikinci, üçüncü ve beşinci (Şekil 30,35) gruplar çok anlamlı (p<0,001), altıncı grup ise anlamlıdır (p<0,01). SAK sonrası 48.saatte dekapite edilen gruba göre ise yine

üçüncü ve dördüncü gruplar istatistiksel olarak çok anlamlı ($p<0,001$), diğer gruplar anlamsızdır. SAK oluşturulup günlük CORM-3 verilen ve 48.saatte dekapite edilen gruba (Şekil 29,34) göre istatistiksel olarak üçüncü grup çok anlamlı ($p<0,001$), dördüncü grup ise anlamlı ($p<0,01$) ancak diğer gruplar anlamsızdır (Şekil 21).



Şekil 21. Baziler arter lümen alanlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucu birinci, ikinci, beşinci ve altıncı gruplara göre üçüncü ve dördüncü grupların anlamlı olduğunu gösteren grafik.

Her bir deneğe ait ortalama baziler arter duvar kalınlıkları (Tablo 9) ve gruplara ait ortalama baziler arter duvar kalınlıkları (Tablo 10) ölçülerek elde edilen ölçüm sonuçları, One-way ANOVA içerisinde LSD testine tabi tutuldu.

Tablo 9. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Duvar Kalınlıkları (µm)

Denekler	Grup 1 (n:8)	Grup 2 (n:8)	Grup 3 (n:9)	Grup 4 (n:6)	Grup 5 (n:10)	Grup 6 (n:9)
1. denek	21,9	22,4	25	19,7	25,6	23,1
2. denek	17,3	22,6	22,8	20,9	27,6	25,1
3. denek	19,6	20,5	31,5	18,6	23,4	24,7
4. denek	22,7	20,6	28,2	14,7	22,2	23,2
5. denek	25,4	25,3	30,8	18	23,5	22,2
6. denek	21,9	20,7	25	26,2	26,4	20,2
7. denek	20,7	22	29,8	Ø	25,7	25,5
8. denek	20,3	23,3	32	Ø	25,2	22,5
9. denek	Ø	Ø	24,2	Ø	20	19,3
10. denek	Ø	Ø	Ø	Ø	19,6	Ø

Tablo 10. Baziler Arter Ortalama Duvar Kalınlıkları

Gruplar	Baziler Arter Duvar Kalınlığı (µm)
Grup 1	21,2250 ± 2,38133
Grup 2	22,1750 ± 1,63685
Grup 3	27,7000 ± 3,50071
Grup 4	19,6833 ± 3,81545
Grup 5	23,9200 ± 2,68237
Grup 6	22,8667 ± 2,11719

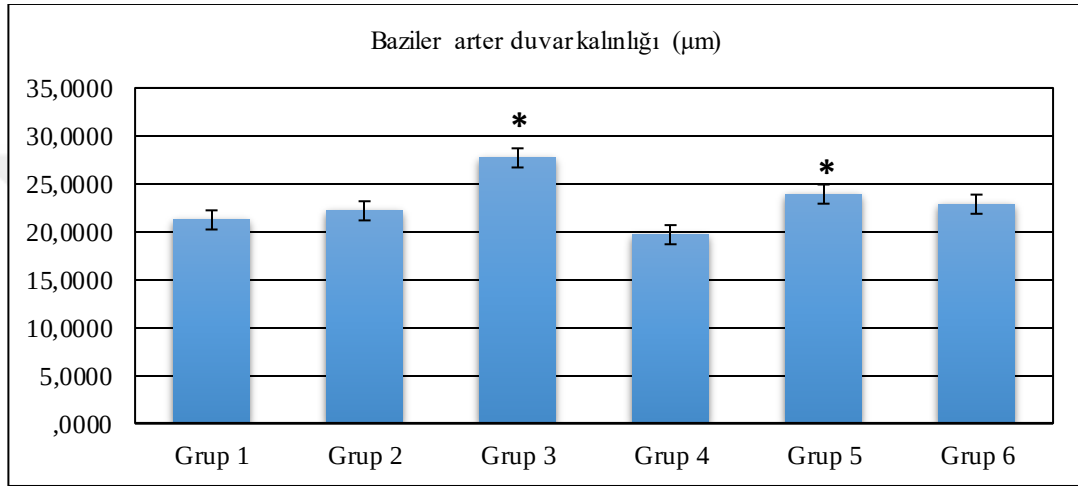
Tablo 11. Baziler Arter Duvar Kalınlıklarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Baziler Arter Duvar Kalınlıkları	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	21	(-)	***	(-)	(-)	(-)
Grup 2	(-)	22	***	(-)	(-)	(-)
Grup 3	***	***	28	***	**	**
Grup 4	(-)	(-)	***	20	**	*
Grup 5	*	(-)	**	**	24	(-)
Grup 6	(-)	(-)	***	*	(-)	23

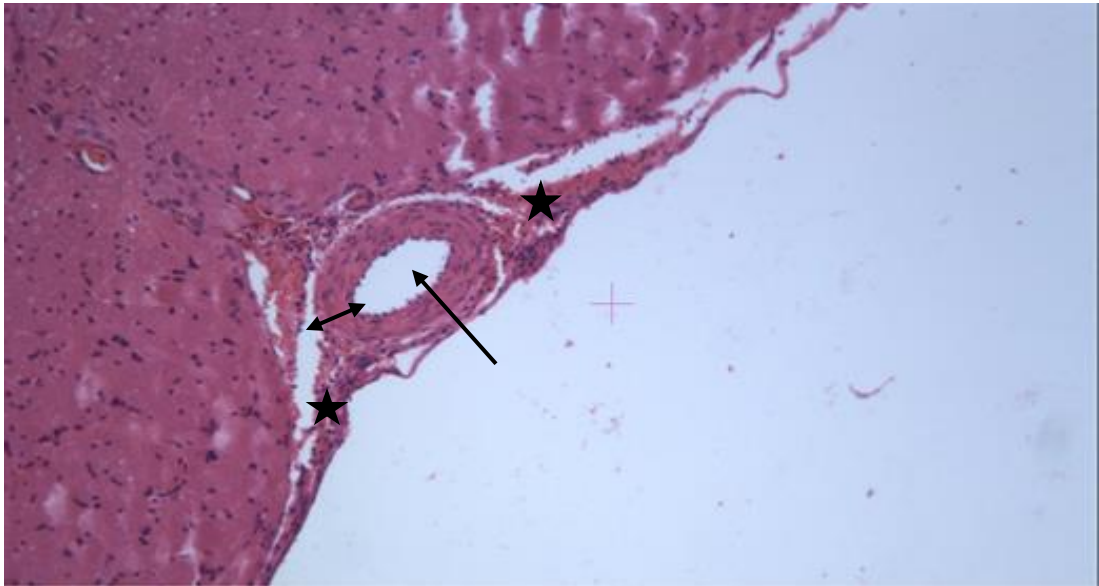
p<0,05 = *- az anlamlı, p<0,01 = **- anlamlı, p<0,001 = ***- çok anlamlı, (-) = anlamsız

Bu sonuçlara göre ise damar duvar kalınlıklarına bakıldığında kontrol grubu (Şekil 25,31) ile SAK'tan bir saat sonra dekapite edilen grup (Şekil 23,27,32) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup (p<0,001), diğer gruplar istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir (Tablo 11). Sham grubuna (Şekil 26,32) göre ise istatistiksel olarak yine üçüncü grup çok anlamlı olarak görülmektedir (p<0,001), ancak birinci, dördüncü, beşinci ve altıncı gruplar istatistiksel olarak anlamlı değildir. SAK oluşturulduktan bir saat sonra dekapite edilen gruba göre ise birinci, ikinci ve dördüncü gruplar istatistiksel olarak çok anlamlı (p<0,001), beşinci (Şekil 30,35) ve altıncı (Şekil 29,34) gruplar ise anlamlı (p<0.01) olarak değerlendirildi. Profilaktik olarak CORM-3 verilip sonrasında SAK oluşturulan ve bir saat sonra dekapite edilen gruba (Şekil 24,28,33) göre ise istatistiksel olarak üçüncü grup çok anlamlı (p<0.001), beşinci grup anlamlı (p<0.01), altıncı grup ise az anlamlı (p<0,05) olup, birinci ve

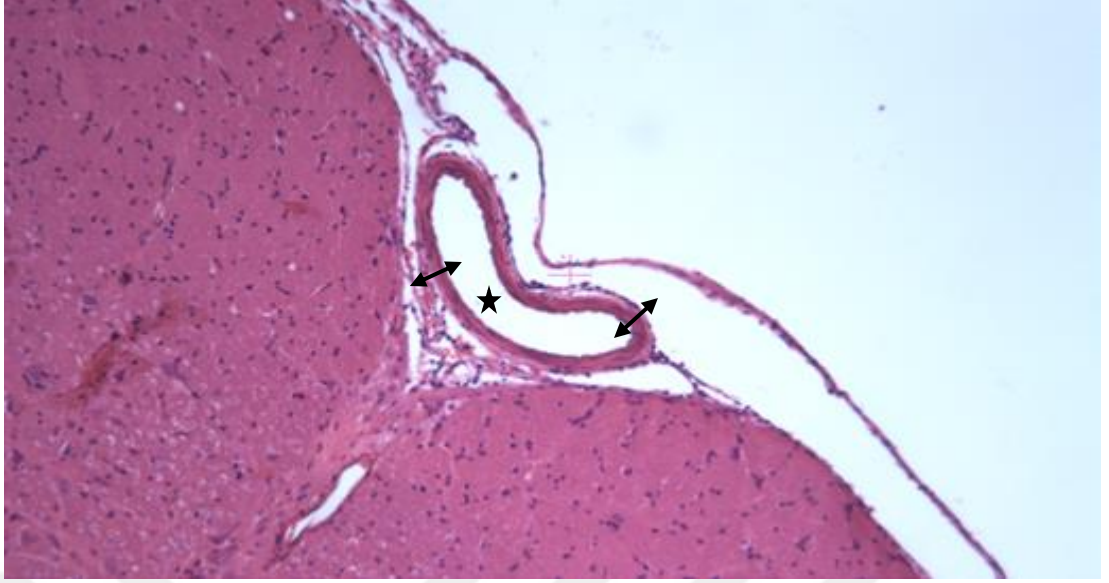
ikinci gruplar anlamsızdır. SAK sonrası 48.saatte dekapite edilen gruba göre ise birinci grup az anlamlı ($p<0.05$), üçüncü ve dördüncü gruplar ise istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,01$) oldukları tespit edildi. İkinci ve altıncı gruplar ise istatistiksel olarak anlamsız idi SAK oluşturulup günlük CORM-3 verilen ve 48.saatte dekapite edilen gruba göre ise istatistiksel olarak üçüncü grubun çok anlamlı ($p<0,001$), dördüncü grubun ise az anlamlı olduğu ($p<0.05$), birinci, ikinci ve beşinci grupların anlamsız olduğu tespit edildi (Şekil 22).



Şekil 22. Baziler arter duvar kalınlıklarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi sonucu üçüncü ve beşinci grupların diğer gruplara göre anlamlı olduğunu gösteren grafik. CORM-3 kullanılan dördüncü ve altıncı gruplarda damar duvar kalınlık artışlarının belirgin olmadığı görülüyor.



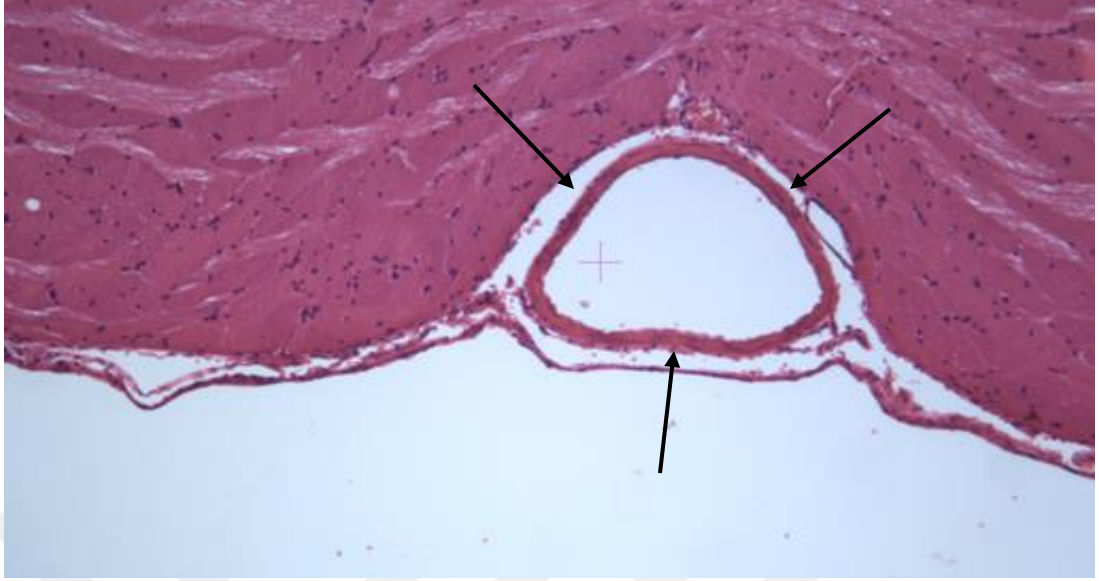
Şekil 23. SAK sonrası birinci saatte baziler arterin lümen alanında daralma (siyah ok) ve damar duvarında kalınlaşma (çift uçlu ok) olduğu görülüyor. Damar etrafındaki subaraknoid mesafede kan elemanları mevcut (yıldız).



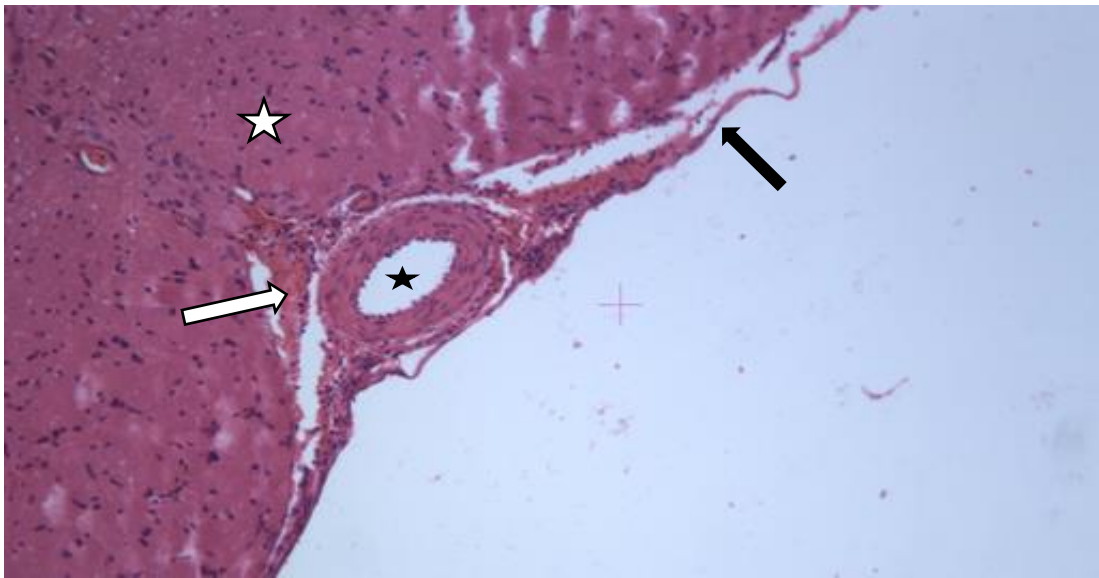
Şekil 24. Profilaktik olarak CORM-3 verildikten sonra SAK oluşturulan grupta birinci saatte baziler arter lümen alanının sadece SAK oluşturulan gruba göre geniş olduğu (siyah yıldız) ve damar duvarının daha ince olduğu (çift uçlu ok) görülüyor. Damar etrafındaki subaraknoid mesafede kan elemanları mevcut.



Şekil 25. Kontrol grubuna ait bir denekte baziler arterin görünümü (siyah oklar).



Şekil 26. Sham grubuna ait bir denekte baziler arterin görünümü (siyah oklar).



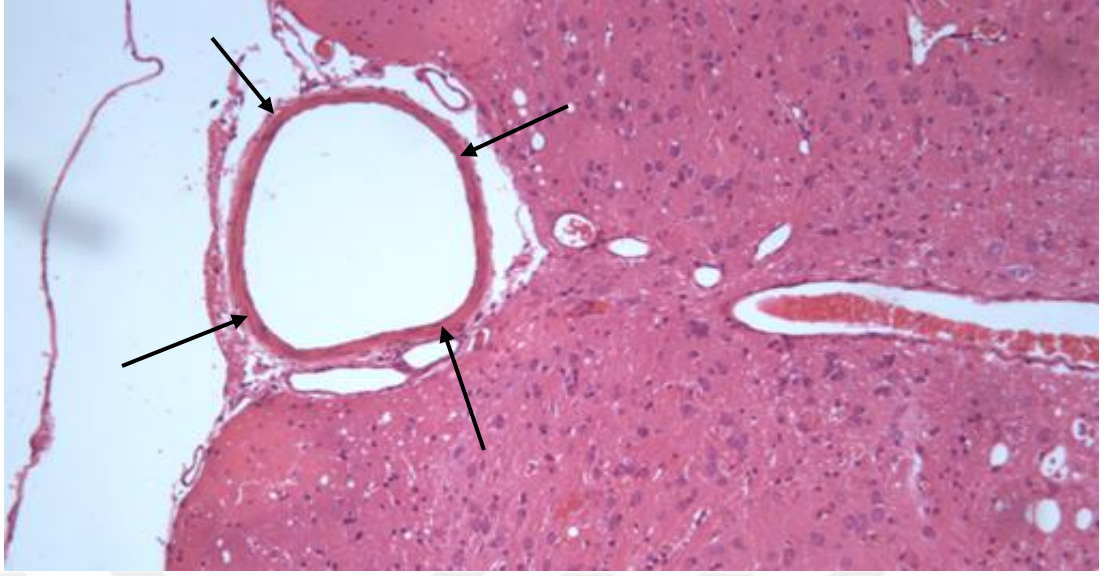
Şekil 27. SAK yapıldıktan bir saat sonra alınan baziler arterden görünüm. Araknoid membran (siyah ok), SAK sonrası eritrositlerin hakim olduğu subaraknoid mesafe (beyaz ok), duvarı kalınlaşmış olup endotelial kıvrımları artmış olan baziler arterin lümeni (siyah yıldız) ve ponsa ait nöral doku (beyaz yıldız).



Şekil 28. SAK yapılmadan profilaktik CORM-3 verildikten bir saat sonra SAK yapılan denekten alınan baziler arterin görünümü. Araknoid membran (siyah ok), SAK'ın olduğu subaraknoid mesafe (beyaz ok), duvar kalınlığında artış olmayıp endotelial tabakada kıvrım görülmeyen baziler arterin lümeni (siyah yıldız) ve ponsa ait nöral doku (beyaz yıldız).



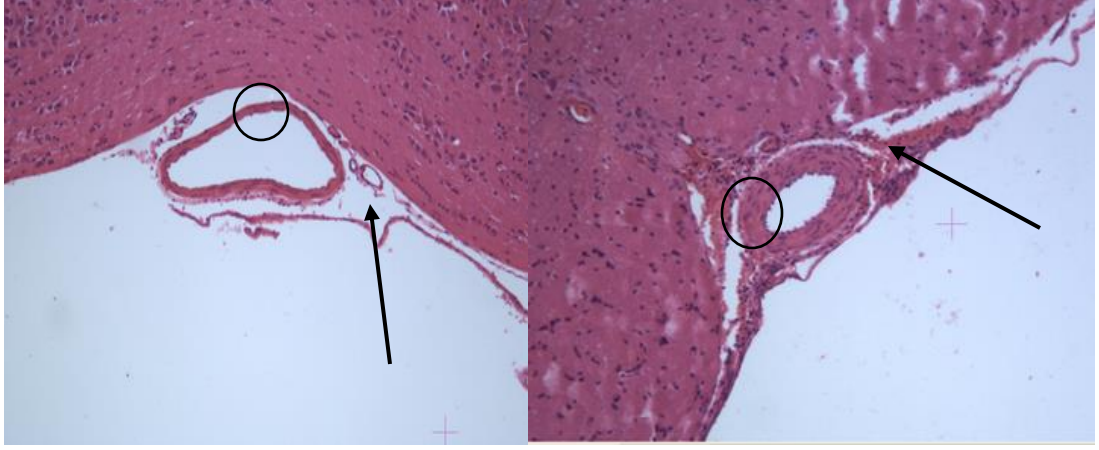
Şekil 29. SAK'tan 48 saat sonra alınan baziler arter görünümü. Subaraknoid mesafedeki kan elemanları (beyaz ok) ve baziler arterin endotelial tabakasındaki kıvrımlarda artış ve belirginleşme (siyah ok).



Şekil 30. SAK oluşturulan ve birinci, 24. ve 48.saatlerde CORM-3 verilip 48.saatten sonra alınan baziler artere ait görünüm. Damar duvar kalınlığının kontrol grubuna yakın olduğu (siyah oklar) görülmekte.



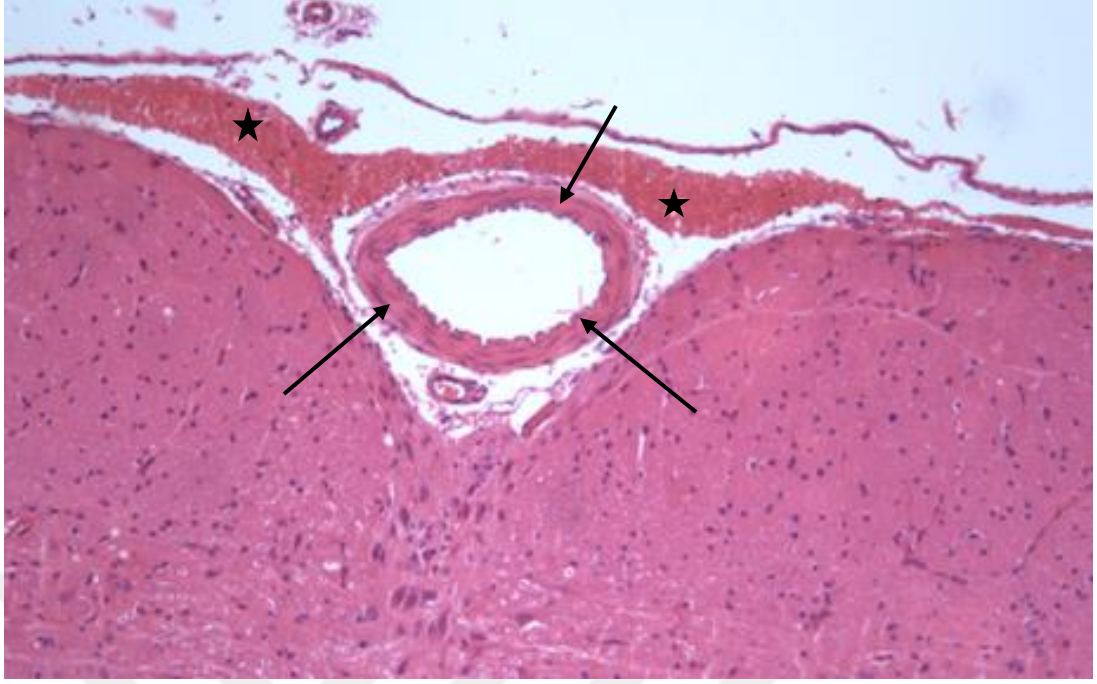
Şekil 31. Kontrol grubunda olan bir rata ait baziler arterin damar duvar kalınlığından görünüm. Subaraknoid alanda kan elemanlarının olmadığı (siyah oklar) ve damar duvarının kalınlaşmamış olduğu görülmekte (siyah çember).



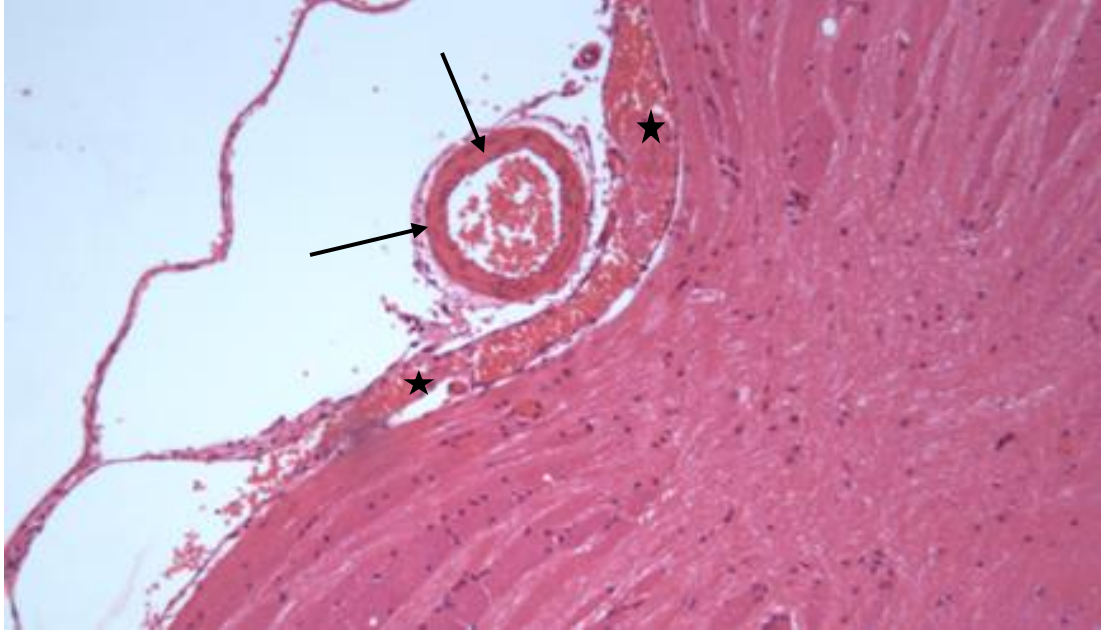
Şekil 32. Sham grubuna ait bir denekten (solda) ve SAK yapılan gruba ait bir denekten (sağda) alınan kesitelerde subaraknoid aralıkların (siyah oklar) ve damar duvar kalınlıklarının (siyah çemberler) görünümü.



Şekil 33. Proflaktik olarak CORM-3 verildikten sonra SAK yapılan deneğe ait baziler arterdeki duvar kalınlığının, sadece SAK yapılan gruptakine göre daha ince olduğu görülmekte (çift uçlu siyah oklar).



Şekil 34. SAK'tan 48 saat sonra sakrifiye edilen deneğe ait baziler arter duvarının hala kalın olduğu ancak SAK sonrası birinci saattekine göre kalınlığın azalmış olduğu görülmekte (siyah oklar). Subaraknoid mesafedeki kan elemanları devamlılığını sürdürmekte (siyah yıldızlar).



Şekil 35. SAK yapıldıktan sonra 24.ve 48.saatlerde CORM-3 verilen denekte 48 saat sonra baziler artere ait kesitte damar duvar kalınlığının görüntüsü (siyah oklar). Subaraknoid mesafedeki kan elemanları devamlılığını sürdürmekte (siyah yıldızlar).

1.2.5 TARTIŞMA

SAK, popülasyonda görülen strokların yaklaşık % 6-8 kadarını oluşturan, ciddi mortalite ve morbidite oranlarına sahip bir tablodur (1). Travmatik ve non-travmatik sebeplere bağlı oluşan SAK etyolojisinde, non-travmatik nedenler arasında % 85 oranında neden anevrizma rüptürüdür (2). Yaklaşık % 10'luk kısmını ise non-anevrizmatik perimezensefalik SAK'lar oluşturmakta olup, %5 oranında nadir sebepler karşımıza çıkmaktadır (3). Geniş kapsamlı yapılan çalışmalar sonucunda SAK görülme insidansı ortalama 2-16/100000 olarak kabul edilmektedir (4). aSAK geçiren hastaların yaklaşık % 45'i ilk bir ay içerisinde ölmekle birlikte sağ kalanların % 30'unda ise kalıcı sekeller olmaktadır (271).

SAK sonrasında gelişen serebral vazospazm en ciddi komplikasyonlardan biridir (5). İlk olarak 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider tarafından tanımlanan vazospazm (151), mortalite ve morbiditeyi belirleyen önemli bir komplikasyondur ve yıllardır süregelen çalışmalara rağmen henüz tedavisi tam olarak ortaya konulamamıştır (193). aSAK'lı hastaların yaklaşık % 20-40'ında karşımıza çıkan semptomatik vazospazmın, rüptüre olmuş damardan dışarı çıkan kan elemanlarının kendilerinin veya ürünlerinin etkilerine ikincil olarak gerçekleşen inflamasyon ve yine bu kan ürünlerinin oluşturduğu direkt vazokonstriksiyon sonucu meydana geldiği tespit edilmiştir (7). Serebral vazospazm sonrasında etkilenmiş olan arteriyel yapının distalinde perfüzyon miktarının azalmasına bağlı olarak klinik ve radyolojik bulgular ortaya çıkar. Klinik olarak hastanın nörolojik durumunu koruyamaması ve kötüleşmesi SAK sonrası vazospazmı düşündürmekle birlikte, radyolojik olarak serebral arter veya arterlerdeki lümen çaplarında azalma, vazospazmı göstermektedir. Arteriyel vazospazm aSAK'tan üç ila dört gün sonra başlayıp ilerleyerek yedi ila onuncu günlerde en üst düzeye ulaşır. Tedavi yöntemi geliştirmek amacıyla yapılan deneysel çalışmalar sonucunda tespit edilen olumlu sonuçlar klinik pratiğe uygulandığında beklenen yanıtlar ne yazık ki elde edilememiştir (215).

Vazospazmın fizyopatolojik temellerine bakıldığında birbirinden farklı kompleks mekanizmalar sonucu oluştuğu görülür (272). SAK sonrası rüptüre damardan ekstravaze olan kan elemanlarının sağlam damarlarda spazma yol açması, serebral arter duvarında mevcut olan sempatik sinir ağının otokontrol mekanizmasını kaybetmesi sonrası damar düz kaslarının regülasyonunun bozulması, hadisenin olduğu

sahada cereyan eden inflamatuvar olaylar ve bazı elementlerin değerlerinde değişiklikler olması gibi birden çok neden, vazospazm oluşmasına sebebiyet vermektedir (156, 166, 179, 183). AA metabolitleri, endotelin, serbest radikaller, serotonin, adenosin ve okside bilirubin ürünlerinin serebral vazospazmı ciddi rol oynadıkları bilinmektedir (169). Özellikle son yıllarda yapılan çalışmalar, serbest radikallerin artmış üretimi ile meydana gelen oksidatif stres ve sonrasında oluşan lipid peroksidasyonunun vazospazmı tetiklediğini ve oluşmuş olan vazospazmı artırdığını göstermektedir (273). Serbest radikallerin birçok kaynaktan açığa çıktığı bilinmekle beraber genel kanı SAK'lı olgularda subaraknoid aralıkta serbest haldeki hemoglobinin otooksidasyonundan türediğidir (274).

SAK sonrası ekstravaze olan kan elemanları, sağlam vasküler yapılar üzerine etki göstererek damar lümeninde daralmaya ve daralmanın distalindeki vasküler yapılar tarafından beslenen nöral dokularda iskemik olayların başlamasına sebebiyet verir (150, 155, 273).

Serebral vazospazm, aSAK sonrasında vasküler düz kasların anormal ve uzun süreli kasılması sonucu oluşmaktadır ve intrasellüler serbest Ca^{+2} , kontraktilitenin başlamasında ana rolü oynamaktadır (156).

aSAK sonrası subaraknoid mesafeye yayılan kan ürünlerinin vasküler yapılarda kontraksiyona sebep olduğu, ilk defa 1986 yılında Zabramski ve arkadaşları tarafından deneysel olarak tavşanlarda subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile anjiyografik vazospazm ilişkilendirilerek gösterilmiş (165). Sonrasında oksihemoglobinin serebral vazospazmı öncelikli spazmojenik etkiye sahip ajan olduğu deneysel olarak kanıtlanmıştır (167, 168). Serebral vazospazm süresi boyunca BOS'ta bulunan oksihemoglobin miktarının yüksek olduğu, bu miktarın değiştirilmesi ile doğru orantılı olarak vazospazmın değiştiği çalışmalarda tespit edilmiştir (167).

Endotelyum, vasküler tonusun ayarlanmasında önemli role sahiptir. Endotelyum tarafından üretilen vazokonstriktör ajanlar araşidonik asitin siklooksijenaz ürünleri ve endotelinlerdir (156). ET, ilk defa 1988 yılında Yanagisawa tarafından doğal vazokonstriktör etkisi ortaya konan 21 aminoasitten oluşan bir peptittir (173). Serebral vazospazmlı hastalarda BOS'ta plazma ET-1 düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir (174, 175). Bu artmış ET-1 düzeylerinin de vazospazm oluşumunu tetiklediği öne sürülmüştür (168).

Endotelyum tarafından üretilen relaksan faktörler ise NO,hiperpolarizan faktör ve prostosiklinlerdir. NO, saliverilmesi sonrası dağılabilen ve dakikalar içinde yarılanma ömrü tamamlanan serbest radikal bir gazdır ve guanilil siklazı aktive ederek guanozin trifosfatı cGMP'ye çevirir. cGMP, çeşitli yollarla düz kas hücrelerinde relaksasyona yol açar (168, 171). NO'nun oluşum mekanizmasında ise CO büyük önem arzetmektedir.

Vücutta eritrositlerin yıkım ürünü olan 'hem' molekülünün HO enzimi ile katabolize edilmesi sonucu oluşan CO çözülebilen, diatomik gaz yapıda bir habercidir (10). CO, hücrelerde ve dokularda HO enzim yolağı sayesinde açığa çıkmakla birlikte dış ortamdan da alınabilmektedir (237) ve mevcut CO, guanilat siklaz enzimini aktive ederek cGMP miktarını artırır. Artan cGMP sonucu NO salınır ve bu sayede arteriyel yapılarda vazodilatasyon oluşur. Ayrıca CO'nun ATP bağımlı K⁺ kanalları yardımı ile vazodilatasyon yaptığı tespit edilmiştir (11).

Son yıllarda CO üzerine yapılan çalışmalarda bu molekülün vazodilatör, antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiproliferatif ve nöroprotektif etkilerinin olduğu tespit edilmiştir (257). Endotelial hücrelerden açığa çıkan CO, düz kas hücrelerinde ve dolaşımdaki kan hücrelerinde önemli parakrin etkiler göstermektedir (238). CO, büyük ve küçük damarlarda kas tonusunu sürdürmede etkili olduğu gibi, vasküler düz kas hücrelerinde gevşemeye de yol açabilmektedir (239).

Açığa çıkardığı NO sayesinde antiinflamatuvar, antiapoptotik, antiproliferatif ve nöroprotektif etkiler gösteren CO'nun deneylerde kontrollü olarak kullanılabilmesine imkan tanıyan CORM-3 tarafından, vasküler düz kaslara götürdüğü CO sayesinde cGMP üretimini artırarak ve relaksasyondan sorumlu olan ATP bağımlı K⁺ kanallarını aktive ederek vazodilatör etkisini gösterdiği bilinmektedir (261). Özet olarak CORM-3'ün dokular içerisinde salıverdiği CO'nun NO'ya benzer etkilere yol açtığı, çeşitli yolları kullanarak antiproliferatif, antiapoptotik, antiinflamatuvar, vazodilatör, antioksidan ve nörotransmitter etkileri olduğu gösterilmiştir (257, 263-266). Ancak SAK sonrası ana serebral arterlerde gelişen vazospazm üzerine etkilerini inceleyen bir çalışma hala bulunmamaktadır.

Çalışmamızda kullanılan deneysel SAK modeli, literatürde ilk olarak Solomon ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuş olan sisterna magnaya kan enjeksiyonu

yöntemidir (275). Literatürde SAK modellerinde genellikle fare, rat, tavşan, maymun, kedi, köpek, koyun ve keçi gibi hayvanlar sıklıkla kullanılmıştır (269).

SAK oluşturmak için deneysel olarak yaklaşık 66 değişik yöntem tarif edilmiş olmakla birlikte sıklıkla kullanılan üç yöntem bulunmaktadır. Birinci yöntemde arter içerisine bir kateter veya kateter fonksiyonu görecektür gibi bir materyal yardımı ile girilip arterin bifurkasyon noktasından rüptüre edilmesi sonucu SAK oluşturulması, ikinci yöntem arterin cerrahi olarak ekspozite edildikten sonra başka bir bölgeden alınan otolog kanın arter etrafına enjekte edilmesi ve üçüncü yöntem ise bizim de kullandığımız başka bir anatomik bölgeden alınan otolog kanın sisternaya enjekte edilmesi sureti ile deneysel olarak SAK oluşturulmasıdır (269).

Literatürde ratlarda sisternaya otolog kan verilmesi sureti ile tekli kanama modeli kullanılarak oluşturulan SAK sonrası vazospazmın en şiddetli birinci saat sonunda ortaya çıktığı ve 48 saat zarfında vazospazmın devam ederek 48 saatten sonra yavaş yavaş azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (270). İkili kanama modelinde ise ilk kanama oluşturulduktan 48 saat sonra vazospazmın etkisi geçeceğinden, 48. saatte yine sisternaya otolog kan enjekte edilmektedir. Tüm bu kanama modelleri birbiri ile kıyaslandığında vazospazm oranı tekli kanama modelinde % 19-29, ikili kanama modelinde % 28-47, endovasküler yolla arteriyel rüptür sonrası % 20-62 ve arterin cerrahi olarak ekspozite edildikten sonra etrafına kan verilmesi sonucu ise % 32-52 olarak belirlenmiştir. Bu yöntemler sırasında ratlarda görülen mortalite oranları ise en yüksek endovasküler yolla arterin rüptürü sonucu meydana gelmiş olup % 50 dolaylarındadır (269). Ayrıca ikili kanama modelinde mortalite oranlarının % 47'lere kadar çıktığını belirten yayınlar mevcuttur (276). Tüm bu çalışmalar sonucunda elde edilen veriler doğrultusunda yapılan öneri, deneyin amacı, ekibin yöntemle ilgili deneyimi ve seçilecek hayvanı elde etmedeki kolaylık olarak belirtilmiş ve bunlar göz önünde bulundurularak hayvanın ve deneysel yöntemin seçilmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır (269). Bizde yukarıdaki verileri ve kullanılacak biyokimyasal ajanın etkinliğini göz önünde bulundurarak ratlarda tekli kanama modelini seçtik.

Çalışmamızda SAK sonrası baziler arter lümen alanı ve damar duvar kalınlığı baz alınarak ölçümler yapıldı. SAK oluşturularak vazospazmın en şiddetli olduğu birinci saatte dekapite edilen üçüncü gruba ait deneklere göre, profilaktik CORM-3

verilip sonrasında SAK oluşturulan ve bir saat sonra dekapite edilen dördüncü gruptaki deneklerden ve önce SAK oluşturulup birinci, 24. ve 48.saatlerde CORM-3 verilerek sonrasında dekapite edilen altıncı grupta bulunan deneklerden alınan kesitlerde objektif olarak yapılan stereolojik baziler arter lümen alanı incelemelerinde, lümen alanlarındaki genişlemenin istatistiksel olarak çok anlamlı olduğu ($p<0.001$) tespit edildi. Ayrıca profilaktik CORM-3 verilerek SAK oluşturulan üçüncü gruba ait deneklerdeki lümen alanı sonuçlarının, SAK oluşturularak gün aşırı CORM-3 verilen altıncı gruba ait deneklere göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$), birinci, ikinci ve beşinci gruplara göre ise çok anlamlı ($p<0.001$) olduğu tespit edildi. SAK oluşturulduktan sonra birinci, 24. ve 48.saatlerde CORM-3 verilerek 48. saatin sonunda dekapite edilen altıncı gruba ait deneklerde yapılan baziler arter lümen alanı incelemesinde ise SAK yapıldıktan bir saat sonra dekapite edilen üçüncü gruba ait deneklerin ölçümlerine göre istatistiksel olarak çok anlamlı ($p<0.001$), SAK yapıldıktan sonra 48 saat takip edilip sonrasında dekapite edilen beşinci gruba ait deneklere göre ise istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p>0.05$) tespit edildi. Aynı gruplarda yapılan baziler arter duvar kalınlığı incelemelerinde ise SAK oluşturulan ancak CORM-3 verilmeyen üçüncü ve beşinci gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde damar duvarında kalınlaşma olduğu farkedildi ($p<0.001$). Birinci grup, ikinci grup, dördüncü grup ve altıncı gruplarda ise damar duvar kalınlığı ölçümlerinin birbirine yakın olduğu ve sadece SAK oluşturulup takip edilen üçüncü ve beşinci gruplara göre damar duvar kalınlığı ölçümlerinin istatistiksel olarak anlamsız olduğu ($p>0.05$) tespit edildi.

Deneyimizde kullandığımız CORM-3'ün İP yolla enjekte edildikten sonra etkisinin akut başladığı ve beşinci dakikadan sonra CO'yu salvererek etkinliğini gösterdiği literatürde bildirilmektedir (257). Ayrıca CORM-3'ün literatürde daha önceki çalışmalarda iskemik kalp hastalıkları, mikroglialar, makrofajlar, polimorf nükleer hücreler, epitelial hücreler, kardiyak hücreler, vasküler endotelial hücreler ve hemorajik inmeler sonrası oluşan inflamatuvar olaylar üzerine etkilerinin incelendiği, yapılan çalışmalarda müspet sonuçlar olduğu gösterilmiştir (257, 263-266). Yabluchanskiy, deneysel olarak ratlarda hemorajik inme sonrası CORM-3 vererek beyin parankimlerini incelemiş ve inceleme sonucunda kanamanın parankim içerisinde oluşturmuş olduğu inflamasyonun CORM-3 tarafından önlediğini ve

parankim içerisindeki distal vasküler yapılarda vazodilatasyon yaptığını göstermiştir (257).

Damar çeperinde yer alan düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyip kasılmalarını önleyerek vazospazmdan korumak veya spastik arterleri gevşetmek amacıyla kalsiyum kanal blokörleri klinik kullanıma girmiştir. Spazm önlemek dışında kalsiyum iyonu AA'nın açığa çıkmasına ve bunu izleyen sitokin ve prostoglandinlerin sentezine neden olarak inflamatuvar etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Bu gruptaki ilaçlardan en iyi bilineni olan nimodipin ile yapılan çalışmalarda mortalite üzerine anlamlı bir etki gösterilememiş olmasına rağmen SAK hastalarında iskemik nörolojik hasarı ve kötü prognozu % 5,1 oranında düşürebildiği görülmüştür ancak kullanımı sırasında karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda ciddi doz ayarlaması gerekmektedir (200, 201). Diğer bir kalsiyum kanal blokörü olan nikardipinin retrospektif analizinde invaziv bir yöntem olan intraventriküler yolla verilmesi sonrası anterior sirkülasyonda kan akımını artırdığı ve klinik vazospazmı düzelttiği belirtilmiştir (204).

Fasudil bir protein kinaz inhibitörüdür ve özellikle rho kinazın düz kas hücrelerinde bulunan kontraktıl mekanizmanın kalsiyuma hassasiyetini artırdığı bilgisi temel alınarak vazospazm koruyucu olarak insanlarda denenmiştir. Japonya'da nimodipinin onaylanmamasından dolayı standart profilaktik ajan olarak kullanılmaktadır ancak etkinliğinin kanıtlanması için yeni çalışmalara gerek duyulduğunda vurgulanmıştır (210).

Vazospazm tedavisinde son dönemde görülen en önemli gelişme ET_A reseptör antagonisti olan clazosontanın kullanımı olmuştur. Bu ilacın kullanıldığı hastalarda vazospazm insidansının yarıya düştüğü, anjiyografik vazospazm şiddetinin daha az olduğu, bazı olgularda vazospazmın yok olduğu bildirilmiştir ancak ciddi hipotansiyon riski nedeniyle kullanımı risk arz etmektedir (211).

Vazospazmın tıbbi tedavisinde bir diğer ajan statinlerdir. Statinler endotelial işlevi artırarak SAK sonrası azalmış olan eNOS, mRNA, protein ve enzimatik aktiviteyi üç kata kadar çıkarabilirler. SAK öncesi statin kullanmakta olan hastalarda 11 kat daha az vazospazm görüldüğü, kanama sonrası statin başlanan hastalarda ise anjiyografik vazospazmın ve iskemik hasarın daha az olduğu belirtilmiştir. Statinlerin

bu etkilerini eNOS ekspresyonunu doğrudan artırıcı etkisi ile gösteriyor olduğu tahmin edilmektedir (212, 213).

Literatür bilgilerine göre vazospazm tedavisinde son yıllarda gündemde olan bu ajanlarla kıyaslandığında antioksidan, antienflamatuar ve nöroprotektif etkileri nispeten benzer olan CORM-3'ün (257, 260), yapmış olduğumuz deneysel çalışmada özellikle akut dönemde vazospazm üzerine etkisinin diğer ajanlarla benzer düzeyde olduğu, deneklerde baziler arter lümen alanlarında istatistiksel olarak belirgin oranda dilatasyona yol açtığı, bununla ilintili olarak baziler arter duvar kalınlıklarında yine istatistiksel olarak belirgin azalmaya sebep olduğu tespit edildi. Ancak yukarıda bahsi geçen diğer ajanlarla kıyaslandığında, CORM-3 ile ilgili klinik çalışmaların henüz yapılmamış olması ve deneysel olarak SAK sonrası komplikasyonlar üzerine etkisinin ilk defa tarafımızca denenmiş olması, klinik pratikte ne derece etkili olabileceği sorusunu gündeme getirmektedir.

1.2.6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız deneysel çalışmada elde ettiğimiz verilere göre, literatürde daha önce santral sinir sistemi ile ilgili yapılan deneysel çalışmada intraserebral hematoma sonrası antiinflatuar, antiapopitotik, antiproliferatif, nöroprotektif ve distal vasküler yapılarda vazodilatör etkinliği gösterilmiş olan CORM-3'ün, SAK sonrası ana vasküler yapılarda gelişen vazospazmı tedavi edici etkisinin olduğunu tespit ettik.

CORM-3'ten vücutta kolayca ayrılarak serbest hale gelen CO'nun cGMP miktarını artırarak NO salınımına sebep olması ve bunun sonucunda belirgin vazodilatasyon yapması, ayrıca ATP bağımlı K⁺ kanallarını aktive ederek vasküler düz kaslarda vazodilatasyona sebep olması ve diğer deneysel çalışmalarda ortaya konulmuş olan antiinflatuar, antiapopitotik, antiproliferatif ve nöroprotektif özelliklerinin olması, yaptığımız deneysel çalışmada da tespit ettiğimiz gibi SAK sonrası ilk saatte oluşacak olan vazospazmı çözücü özelliği, CORM-3'ün SAK'lı hastalarda vazospazm oluşmadan ilk üç gün içerisinde profilaktik tedavi amacıyla verilebilmesi açısından ileri deneysel ve klinik çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

CO'nun, kokusuz renksiz, toksik etkisi yüksek ve deneysel olarak dokular tarafından kullanım miktarının ölçülmesinin zor olması münasebetiyle, deneysel araştırmalarda kullanım kolaylığı açısından gerekliliği doğmuş ve sonrasında üretilmiş olan CORM, üretildiği günden bu yana yapılan deneylerle CO'nun ne kadar faydalı olabileceğini bilimsel veriler ışığında bizlere göstermiştir. Subtip olarak kullandığımız CORM-3 ise suda ve yağda çözünebilir olmasından dolayı canlı ortamlarda daha kolay kullanım olanağı sağlamakta, bunun sonucunda deneysel araştırmaların sayısı ve işe yararlılığı günden güne artmaktadır.

Yaptığımız literatür taraması sonucu CORM-3'ün etkinliği ve güvenilirliği hakkında edindiğimiz bilgiler, deneylerimiz sonucu elde ettiğimiz patolojik bulgular ve istatistiki değerlendirmeler doğrultusunda çıkarabildiğimiz sonuç, güvenilir olarak kullanılabileceği belirtilmiş olan CORM-3'le yapılacak klinik çalışmalara bir an önce başlanması gerektiğidir. Ümit ederiz ki bu ve benzeri ajanlarla SAK sonrası vazospazm ve aynı mekanizmalarla oluşan mortalite ve morbiditesi yüksek birçok durumda yüz güldürücü yanıtlar alınır.

KAYNAKLAR

1. Spears J, Macdonald R, Weir B. Perioperative management of subarachnoid hemorrhage. In: Winn RH, ed., Youmans Neurological Surgery 6th ed: Saunders, 2011.
2. Pfohman M, Criddle LM. Epidemiology of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. J Neurosci Nurs. 2001; 33: 39-41.
3. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007; 369: 306-18.
4. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. Lancet Neurol. 2009; 8: 355-69.
5. Inagawa T. Risk factors for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. World Neurosurg. 2016; 85: 56-76.
6. Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. Neurosurgery. 2000; 46: 517-30.
7. Mammadov J, Li Y, Cikla U, et al. Cerebral vasospasm: part 1- pathogenesis and diagnosis. Contemporary Neurosurgery. 2015; 37: 6.
8. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. Neurosurgery. 2001; 48: 249-61; discussion 61-2.
9. Liu-Deryke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. Pharmacotherapy. 2006; 26: 182-203.
10. Siow RC, Sato H, Mann GE. Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? Cardiovasc Res. 1999; 41: 385-94.
11. Dizdarevic K. The role of nitric oxide in resolution of vasospasm corresponding with cerebral vasospasms after subarachnoid haemorrhage: animal model. Bosn J Basic Med Sci. 2008; 8: 177-82.
12. Clark JE, Naughton P, Shurey S, et al. Cardioprotective actions by a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. Circ Res. 2003; 93: e2-8.

13. Suarez JJ, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2006; 354: 387-96.
14. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000; 31: 1054-61.
15. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1365-72.
16. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, et al. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007; 61: 1131-7; discussion 37-8.
17. Mahindu A, Koivisto T, Ronkainen A, et al. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. *J Clin Neurosci*. 2008; 15: 617-21.
18. Vadikolias K, Tsivgoulis G, Heliopoulos I, et al. Incidence and case fatality of subarachnoid haemorrhage in Northern Greece: the Evros Registry of Subarachnoid Haemorrhage. *Int J Stroke*. 2009; 4: 322-7.
19. Jordan LC, Johnston SC, Wu YW, et al. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study. *Stroke*. 2009; 40: 400-5.
20. Koffijberg H, Buskens E, Granath F, et al. Subarachnoid haemorrhage in Sweden 1987-2002: regional incidence and case fatality rates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 294-9.
21. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, et al. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006; 26: 147-50.
22. Eden SV, Meurer WJ, Sanchez BN, et al. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008; 71: 731-5.
23. Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, et al. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*. 2010; 74: 1671-9.

24. Broderick JP, Brown RD, Jr., Sauerbeck L, et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009; 40: 1952-7.
25. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, 3rd, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003; 362: 103-10.
26. Lindner SH, Bor AS, Rinkel GJ. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 116-8.
27. Etminan N, Beseoglu K, Steiger HJ, et al. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 4-7.
28. Shiue I, Arima H, Anderson CS, et al. Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the australasian cooperative research on subarachnoid hemorrhage study (ACROSS). *Stroke*. 2010; 41: 1304-6.
29. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, et al. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus*. 2009; 26: E2.
30. Hirsch KG, Froehler MT, Huang J, et al. Occurrence of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage during pregnancy. *Neurocrit Care*. 2009; 10: 339-43.
31. Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, et al. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke*. 2009; 40: 1148-51.
32. Fukuda M, Aoki T. Molecular basis for intracranial aneurysm formation. *Acta Neurochir Suppl*. 2015; 120: 13-5.
33. Aoki T, Nishimura M. Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF-kappaB as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2010; 14: 265-73.
34. Aoki T, Kataoka H, Shimamura M, et al. NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation*. 2007; 116: 2830-40.
35. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, et al. Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke*. 2008; 39: 1276-85.

36. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2008; 50: 653-64.
37. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005; 36: 2773-80.
38. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010; 74: 1494-501.
39. Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, et al. Dairy foods and risk of stroke. *Epidemiology*. 2009; 20: 355-60.
40. Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, et al. Dietary fiber and fiber-rich food intake in relation to risk of stroke in male smokers. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63: 1016-24.
41. Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, et al. Coffee and tea consumption and risk of stroke subtypes in male smokers. *Stroke*. 2008; 39: 1681-7.
42. Larsson SC, Virtanen MJ, Mars M, et al. Magnesium, calcium, potassium, and sodium intakes and risk of stroke in male smokers. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 459-65.
43. Burns JD, Huston J, 3rd, Layton KF, et al. Intracranial aneurysm enlargement on serial magnetic resonance angiography: frequency and risk factors. *Stroke*. 2009; 40: 406-11.
44. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, et al. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2007; 61: 716-22; discussion 22-3.
45. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008; 63: 185-96; discussion 96-7.
46. Rahman M, Smietana J, Hauck E, et al. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a prospective study. *Stroke*. 2010; 41: 916-20.
47. Koffijberg H, Rinkel G, Buskens E. Do intraindividual variation in disease progression and the ensuing tight window of opportunity affect estimation of screening benefits? *Med Decis Making*. 2009; 29: 82-90.

48. Greving JP, Rinkel GJ, Buskens E, et al. Cost-effectiveness of preventive treatment of intracranial aneurysms: new data and uncertainties. *Neurology*. 2009; 73: 258-65.
49. Eljovich L, Higashida RT, Lawton MT, et al. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke*. 2008; 39: 1501-6.
50. Schaafsma JD, Sprengers ME, van Rooij WJ, et al. Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009; 40: 1758-63.
51. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 427-33.
52. de Falco FA. Sentinel headache. *Neurol Sci*. 2004; 25 Suppl 3: S215-7.
53. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*. 2003; 23: 935-41.
54. Edlow JA. Diagnosing headache in the emergency department: what is more important? Being right, or not being wrong? *Eur J Neurol*. 2008; 15: 1257-8.
55. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, et al. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007; 16: 25-9.
56. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, et al. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000; 55: 1656-60.
57. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43: 1711-37.
58. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000; 55: 1315-20.

59. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, et al. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009; 46: 93-8.
60. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 99: 978-85.
61. Rhoney DH, Tipps LB, Murry KR, et al. Anticonvulsant prophylaxis and timing of seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000; 55: 258-65.
62. McCarron MO, Alberts MJ, McCarron P. A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75: 491-3.
63. Stiebel-Kalish H, Turtel LS, Kupersmith MJ. The natural history of nontraumatic subarachnoid hemorrhage-related intraocular hemorrhages. *Retina.* 2004; 24: 36-40.
64. Khechinashvili G, Asplund K. Electrocardiographic changes in patients with acute stroke: a systematic review. *Cerebrovasc Dis.* 2002; 14: 67-76.
65. Toussaint LG, 3rd, Friedman JA, Wijricks EF, et al. Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2005; 57: 25-31; discussion 25-31.
66. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA.* 2004; 291: 866-9.
67. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005; 2: 99-109.
68. Eggers C, Liu W, Brinker G, et al. Do negative CCT and CSF findings exclude a subarachnoid haemorrhage? A retrospective analysis of 220 patients with subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 300-5.
69. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980; 6: 1-9.
70. Bederson JB, Connolly ES, Jr., Batjer HH, et al. 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*. 2009; 40: 994-1025.

71. Boesiger BM, Shiber JR. Subarachnoid hemorrhage diagnosis by computed tomography and lumbar puncture: are fifth generation CT scanners better at identifying subarachnoid hemorrhage? *J Emerg Med*. 2005; 29: 23-7.

72. Cortnum S, Sorensen P, Jorgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010; 66: 900-2; discussion 03.

73. Fiebach JB, Schellinger PD, Geletneky K, et al. MRI in acute subarachnoid haemorrhage; findings with a standardised stroke protocol. *Neuroradiology*. 2004; 46: 44-8.

74. Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 256-67.

75. Shimoda M, Hoshikawa K, Shiramizu H, et al. Problems with diagnosis by fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging in patients with acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50: 530-7.

76. Maslehaty H, Petridis AK, Barth H, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging in perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg*. 2011; 114: 1003-7.

77. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A, et al. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke*. 2004; 35: 502-6.

78. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 205-11.

79. Linn FH, Voorbij HA, Rinkel GJ, et al. Visual inspection versus spectrophotometry in detecting bilirubin in cerebrospinal fluid. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 1452-4.

80. Beetham R, group UNfiW. Recommendations for CSF analysis in subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 528.

81. O'Neill J, McLaggan S, Gibson R. Acute headache and subarachnoid haemorrhage: a retrospective review of CT and lumbar puncture findings. *Scott Med J*. 2005; 50: 151-3.
82. van Rooij WJ, Peluso JP, Sluzewski M, et al. Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 962-6.
83. Struffert T, Eyupoglu IY, Huttner HB, et al. Clinical evaluation of flat-panel detector compared with multislice computed tomography in 65 patients with acute intracranial hemorrhage: initial results. *Clinical article. J Neurosurg*. 2010; 113: 901-7.
84. Doelken M, Struffert T, Richter G, et al. Flat-panel detector volumetric CT for visualization of subarachnoid hemorrhage and ventricles: preliminary results compared to conventional CT. *Neuroradiology*. 2008; 50: 517-23.
85. Gelfand AA, Josephson SA. Substantial radiation exposure for patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011; 20: 131-3.
86. Mamourian AC, Young H, Stiefel MF. Cumulative radiation dose in patients admitted with subarachnoid hemorrhage: a prospective study using a self-developing film badge. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31: 1787-90.
87. Donmez H, Serifov E, Kahriman G, et al. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2011; 80: 455-61.
88. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, et al. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 594-602.
89. Romijn M, Gratama van Andel HA, van Walderveen MA, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography with matched mask bone elimination for detection of intracranial aneurysms: comparison with digital subtraction angiography and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008; 29: 134-9.
90. Zhang LJ, Wu SY, Niu JB, et al. Dual-energy CT angiography in the evaluation of intracranial aneurysms: image quality, radiation dose, and comparison with 3D rotational digital subtraction angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2010; 194: 23-30.

91. Nagai M, Watanabe E. Benefits of clipping surgery based on three-dimensional computed tomography angiography. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010; 50: 630-7.
92. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 635-42.
93. Ayala C, Greenlund KJ, Croft JB, et al. Racial/ethnic disparities in mortality by stroke subtype in the United States, 1995-1998. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 1057-63.
94. Britz GW, Winn HR. The natural history of cerebral aneurysms. In: Winn RH, ed., *Youmans Neurological Surgery*. 6th ed: Saunders, 2011.
95. Samra SK, Giordani B, Caveney AF, et al. Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007; 38: 1864-72.
96. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, et al. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009; 65: 1043-50; discussion 50-1.
97. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010; 41: e519-36.
98. Wermer MJ, Kool H, Albrecht KW, et al. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery*. 2007; 60: 91-7; discussion 97-8.
99. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, et al. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005; 36: 992-7.
100. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006; 34: 617-23; quiz 24.
101. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, et al. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology*. 2010; 256: 916-23.
102. Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, et al. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke*. 2003; 34: 2200-7.

103. Cross DT, 3rd, Tirschwell DL, Clark MA, et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg.* 2003; 99: 810-7.
104. Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke.* 2000; 31: 111-7.
105. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, et al. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002; 97: 771-8.
106. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 2005; 62: 410-6.
107. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001; 32: 1176-80.
108. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, et al. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci.* 2007; 258: 11-6.
109. Cha KC, Kim JH, Kang HI, et al. Aneurysmal rebleeding : factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010; 47: 119-23.
110. Tong Y, Gu J, Fan WJ, et al. Patients with supratentorial aneurysmal subarachnoid hemorrhage during the intermediate period: waiting or actively treating. *Int J Neurosci.* 2009; 119: 1494-506.
111. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010; 41: 2391-5.
112. Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, et al. The impact of microsurgical fenestration of the lamina terminalis on shunt-dependent hydrocephalus and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2008; 62: 123-32; discussion 32-4.

113. Little AS, Zabramski JM, Peterson M, et al. Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. *Neurosurgery*. 2008; 62: 618-27; discussion 18-27.
114. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery*. 2007; 61: 924-33; discussion 33-4.
115. Mura J, Rojas-Zalazar D, Ruiz A, et al. Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. *Minim Invasive Neurosurg*. 2007; 50: 355-62.
116. Kwon JH, Sung SK, Song YJ, et al. Predisposing factors related to shunt-dependent chronic hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008; 43: 177-81.
117. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007; 38: 96-9.
118. Rincon F, Gordon E, Starke RM, et al. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg*. 2010; 113: 774-80.
119. Chan M, Alaraj A, Calderon M, et al. Prediction of ventriculoperitoneal shunt dependency in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009; 110: 44-9.
120. O'Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009; 111: 1029-35.
121. Komotar RJ, Hahn DK, Kim GH, et al. Efficacy of lamina terminalis fenestration in reducing shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009; 111: 147-54.

122. Jartti P, Karttunen A, Isokangas JM, et al. Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Radiol.* 2008; 49: 680-6.
123. McIver JI, Friedman JA, Wijedicks EF, et al. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2002; 97: 1042-4.
124. Platz J, Guresir E, Wagner M, et al. Increased risk of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients with additional intracerebral hematoma. *J Neurosurg.* 2016: 1-7.
125. Cabral NL, Goncalves AR, Longo AL, et al. Incidence of stroke subtypes, prognosis and prevalence of risk factors in Joinville, Brazil: a 2 year community based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; 80: 755-61.
126. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg.* 2007; 107: 253-60.
127. Chandy D, Sy R, Aronow WS, et al. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol India.* 2006; 54: 273-5.
128. Nakagawa I, Kurokawa S, Takayama K, et al. [Increased urinary sodium excretion in the early phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a predictor of cerebral salt wasting syndrome]. *Brain Nerve.* 2009; 61: 1419-23.
129. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery.* 2009; 65: 925-35; discussion 35-6.
130. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, et al. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res.* 2000; 22: 151-5.
131. Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, et al. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. *Neurosurgery.* 2000; 47: 850-5; discussion 55-6.
132. Dorhout Mees SM, Luitse MJ, van den Bergh WM, et al. Fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation with extent of hydrocephalus and amount of extravasated blood. *Stroke.* 2008; 39: 2141-3.
133. Stevens RD, Nyquist PA. The systemic implications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2007; 261: 143-56.

134. Rabinstein AA, Sandhu K. Non-infectious fever in the neurological intensive care unit: incidence, causes and predictors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1278-80.
135. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology*. 2007; 68: 1013-9.
136. Zhang G, Zhang JH, Qin X. Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011; 110: 239-43.
137. Badjatia N, Fernandez L, Schmidt JM, et al. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study. *Neurosurgery*. 2010; 66: 696-700; discussion 00-1.
138. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology*. 2002; 59: 669-74.
139. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 992-1000.
140. Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care*. 2009; 11: 56-63.
141. Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, et al. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010; 13: 313-20.
142. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, et al. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009; 110: 1010-4.
143. Mack WJ, Ducruet AF, Hickman ZL, et al. Doppler ultrasonography screening of poor-grade subarachnoid hemorrhage patients increases the diagnosis of deep venous thrombosis. *Neurol Res*. 2008; 30: 889-92.
144. Dalbastı T. Serebral vazospazm sağaltımı. In: Kumral E, ed., *Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları: Güneş Tıp Kitabevleri*, 2011.
145. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology*. 2000; 55: 658-62.

146. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2002; 59: 1750-8.
147. Powell J, Kitchen N, Heslin J, et al. Psychosocial outcomes at three and nine months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage: predictors and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72: 772-81.
148. Powell J, Kitchen N, Heslin J, et al. Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75: 1119-24.
149. Schuling WJ, de Weerd AW, Dennesen PJ, et al. The simplified acute physiology score to predict outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005; 57: 230-6; discussion 30-6.
150. Dietrich HH, Dacey RG, Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2000; 46: 517-30.
151. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg*. 1951; 8: 660-7.
152. Claassen J, Hirsch LJ, Kreiter KT, et al. Quantitative continuous EEG for detecting delayed cerebral ischemia in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115: 2699-710.
153. Heran NS, Hentschel SJ, Toyota BD. Jugular bulb oximetry for prediction of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci*. 2004; 31: 80-6.
154. Skjoth-Rasmussen J, Schulz M, Kristensen SR, et al. Delayed neurological deficits detected by an ischemic pattern in the extracellular cerebral metabolites in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004; 100: 8-15.
155. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, et al. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004; 101: 255-61.
156. Kolas AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res*. 2009; 87: 1-11.

157. Tani E. Molecular mechanisms involved in development of cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus*. 2002; 12: ECP1.
158. Tani E, Matsumoto T. Continuous elevation of intracellular Ca^{2+} is essential for the development of cerebral vasospasm. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004; 2: 13-21.
159. Chrissobolis S, Sobey CG. Recent evidence for an involvement of rho-kinase in cerebral vascular disease. *Stroke*. 2006; 37: 2174-80.
160. Shibuya M, Asano T, Sasaki Y. Effect of Fasudil HCl, a protein kinase inhibitor, on cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 2001; 77: 201-4.
161. Laher I, Zhang JH. Protein kinase C and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001; 21: 887-906.
162. Aoki K, Zubkov AY, Tibbs RE, et al. Role of MAPK in chronic cerebral vasospasm. *Life Sci*. 2002; 70: 1901-8.
163. Macdonald RL. Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 2001; 77: 7-11.
164. Lewis SB, Velat GJ, Miralia L, et al. Alpha-II spectrin breakdown products in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel biomarker of proteolytic injury. *J Neurosurg*. 2007; 107: 792-6.
165. Zabramski JM, Spetzler RF, Bonstelle C. Chronic cerebral vasospasm: effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. *Neurosurgery*. 1986; 18: 1-6.
166. Zhang ZD, Yamini B, Komuro T, et al. Vasospasm in monkeys resolves because of loss of and encasement of subarachnoid blood clot. *Stroke*. 2001; 32: 1868-74.
167. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med*. 2005; 15: 24-34.
168. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther*. 2005; 105: 23-56.
169. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006; 26: 1223-33.
170. Hanggi D, Steiger HJ. Nitric oxide in subarachnoid haemorrhage and its therapeutics implications. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006; 148: 605-13; discussion 13.

171. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, et al. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004; 101: 836-42.
172. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2002; 33: 2950-6.
173. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels. *J Hypertens Suppl.* 1988; 6: S188-91.
174. Kastner S, Oertel MF, Scharbrodt W, et al. Endothelin-1 in plasma, cisternal CSF and microdialysate following aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien).* 2005; 147: 1271-9; discussion 79.
175. Kessler IM, Pacheco YG, Lozzi SP, et al. Endothelin-1 levels in plasma and cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 2005; 64 Suppl 1: S1:2-5; discussion S1:5.
176. Chow M, Dumont AS, Kassell NF. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an update. *Neurosurgery.* 2002; 51: 1333-41; discussion 42.
177. Masaki T. The endothelin family: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35: S3-5.
178. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke.* 2008; 39: 3015-21.
179. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol.* 2002; 88: 227-49.
180. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev.* 2002; 82: 131-85.
181. Roman RJ, Renic M, Dunn KM, et al. Evidence that 20-HETE contributes to the development of acute and delayed cerebral vasospasm. *Neurol Res.* 2006; 28: 738-49.

182. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery*. 2003; 53: 123-33; discussion 33-5.
183. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, et al. Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70: 534-7.
184. Borel CO, McKee A, Parra A, et al. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003; 34: 427-33.
185. Zubkov AY, Ogihara K, Bernanke DH, et al. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurol*. 2000; 53: 260-6.
186. Zhou C, Yamaguchi M, Colohan AR, et al. Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25: 572-82.
187. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, et al. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006; 37: 1868-74.
188. Auer RN. Non-pharmacologic (physiologic) neuroprotection in the treatment of brain ischemia. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 939: 271-82.
189. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Rungby JA, et al. Admission body temperature predicts long-term mortality after acute stroke: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*. 2002; 33: 1759-62.
190. Cormio M, Citerio G, Spear S, et al. Control of fever by continuous, low-dose diclofenac sodium infusion in acute cerebral damage patients. *Intensive Care Med*. 2000; 26: 552-7.
191. Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol*. 2001; 58: 1209-12.
192. Mohiuddin AA, Bath FJ, Bath PM. Theophylline, aminophylline, caffeine and analogues for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000: CD000211.
193. Findlay JM. Cerebral vasospasm. In: Winn HR, ed., *Youmans Neurological Surgery*. 6th ed: Saunders, 2011.
194. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Circulatory volume expansion for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000: CD000483.

195. Dirnagl U, Simon RP, Hallenbeck JM. Ischemic tolerance and endogenous neuroprotection. *Trends Neurosci.* 2003; 26: 248-54.
196. Kirino T. Ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002; 22: 1283-96.
197. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; CD001245.
198. Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD000064.
199. Roberts I, Sydenham E. Barbiturates for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD000033.
200. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, et al. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2012; 78: 101-9.
201. Huang D, Shenoy A, Cui J, et al. In situ detection of AP sites and DNA strand breaks bearing 3'-phosphate termini in ischemic mouse brain. *FASEB J.* 2000; 14: 407-17.
202. Bardi P, Urso R, De Lalla A, et al. Nimodipine: drug pharmacokinetics and plasma adenosine levels in patients affected by cerebral ischemia. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72: 556-61.
203. Roos YB, Levi M, Carroll TA, et al. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2001; 32: 1860-2.
204. Zhao J, Zhou D, Guo J, et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011; 51: 679-83.
205. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, et al. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003; 52: 276-81; discussion 81-2.
206. Schmid-Elsaesser R, Kunz M, Zausinger S, et al. Intravenous magnesium versus nimodipine in the treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study. *Neurosurgery.* 2006; 58: 1054-65; discussion 54-65.

207. Bradford CM, Finfer S, O'Connor A, et al. A randomised controlled trial of induced hypermagnesaemia following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Crit Care Resusc.* 2013; 15: 119-25.
208. Willmot M, Gray L, Gibson C, et al. A systematic review of nitric oxide donors and L-arginine in experimental stroke; effects on infarct size and cerebral blood flow. *Nitric Oxide.* 2005; 12: 141-9.
209. Turner JD, Mammis A, Prestigiacomo CJ. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review. *World Neurosurg.* 2010; 73: 500-7.
210. Veldeman M, Hollig A, Clusmann H, et al. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2016; 117: 17-40.
211. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, et al. 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.* 2005; 103: 9-17.
212. Bautista C. Unresolved issues in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AACN Adv Crit Care.* 2012; 23: 175-85.
213. McGirt MJ, Blessing R, Alexander MJ, et al. Risk of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage reduced by statin therapy: A multivariate analysis of an institutional experience. *J Neurosurg.* 2006; 105: 671-4.
214. Woo SW, Kim JH, Kang HI, et al. High-Dose Simvastatin Is Effective in Preventing Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Cohort Study in Korean Patients. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015; 58: 328-33.
215. Loch Macdonald R. Vasospasm: my first 25 years-what worked? what didn't? what next? *Acta Neurochir Suppl.* 2015; 120: 1-10.
216. Hamada J, Kai Y, Morioka M, et al. Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna: a prospective randomized study. *Stroke.* 2003; 34: 2549-54.

217. Kramer AH, Roberts DJ, Holodinsky J, et al. Intraventricular tissue plasminogen activator in subarachnoid hemorrhage patients: a prospective, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Neurocrit Care*. 2014; 21: 275-84.
218. Etminan N, Beseoglu K, Eicker SO, et al. Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and low-frequency rotation after severe subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013; 44: 2162-8.
219. Klimo P, Jr., Kestle JR, MacDonald JD, et al. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004; 100: 215-24.
220. Aydin HE, Ozbek Z, Aydin N, et al. Application of lumbar drainage in vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage and prevention of late cerebral infarction. *Acta Neurochir Suppl*. 2015; 120: 255-8.
221. Dalbasti T, Karabiyikoglu M, Ozdamar N, et al. Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 2001; 95: 44-50.
222. Kasuya H, Onda H, Takeshita M, et al. Efficacy and safety of nicardipine prolonged-release implants for preventing vasospasm in humans. *Stroke*. 2002; 33: 1011-5.
223. Barth M, Capelle HH, Weidauer S, et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke*. 2007; 38: 330-6.
224. Kim JH, Yi HJ, Ko Y, et al. Effectiveness of papaverine cisternal irrigation for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and measurement of biomarkers. *Neurol Sci*. 2014; 35: 715-22.
225. Bashir A, Andresen M, Bartek J, Jr., et al. Intra-arterial nimodipine for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Influence on clinical course and predictors of clinical outcome. *Neuroradiol J*. 2016; 29: 72-81.
226. Velat GJ, Kimball MM, Mocco JD, et al. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of randomized controlled trials and meta-analyses in the literature. *World Neurosurg*. 2011; 76: 446-54.

227. Yin D, Slavin KV. A hypothesis on possible neurochemical mechanisms of action of cervical spinal cord stimulation in prevention and treatment of cerebral arterial vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Med Hypotheses*. 2015; 85: 355-8.
228. Takanashi Y, Shinonaga M. Spinal cord stimulation for cerebral vasospasm as prophylaxis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000; 40: 352-6; discussion 56-7.
229. Gennuso F, Ferneti C, Tirolo C, et al. Bilirubin protects astrocytes from its own toxicity by inducing up-regulation and translocation of multidrug resistance-associated protein 1 (Mrp1). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101: 2470-5.
230. Huang E, Ong WY, Go ML, et al. Heme oxygenase-1 activity after excitotoxic injury: immunohistochemical localization of bilirubin in neurons and astrocytes and deleterious effects of heme oxygenase inhibition on neuronal survival after kainate treatment. *J Neurosci Res*. 2005; 80: 268-78.
231. Nakao A, Neto JS, Kanno S, et al. Protection against ischemia/reperfusion injury in cardiac and renal transplantation with carbon monoxide, biliverdin and both. *Am J Transplant*. 2005; 5: 282-91.
232. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev*. 2006; 86: 583-650.
233. Suzuki H, Muramatsu M, Kojima T, et al. Intracranial heme metabolism and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003; 34: 2796-800.
234. Wan S, Zhan R, Zheng S, et al. Activation of c-Jun-N-terminal kinase in a rat model of intracerebral hemorrhage: the role of iron. *Neurosci Res*. 2009; 63: 100-5.
235. Wu J, Hua Y, Keep RF, et al. Iron and iron-handling proteins in the brain after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003; 34: 2964-9.
236. Piantadosi CA. Biological chemistry of carbon monoxide. *Antioxid Redox Signal*. 2002; 4: 259-70.
237. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays*. 2004; 26: 270-80.
238. Dulak J, Jozkowicz A, Foresti R, et al. Heme oxygenase activity modulates vascular endothelial growth factor synthesis in vascular smooth muscle cells. *Antioxid Redox Signal*. 2002; 4: 229-40.

239. Kaide JI, Zhang F, Wei Y, et al. Carbon monoxide of vascular origin attenuates the sensitivity of renal arterial vessels to vasoconstrictors. *J Clin Invest.* 2001; 107: 1163-71.
240. Morse D, Sethi J. Carbon monoxide and human disease. *Antioxid Redox Signal.* 2002; 4: 331-8.
241. Stanford SJ, Walters MJ, Hislop AA, et al. Heme oxygenase is expressed in human pulmonary artery smooth muscle where carbon monoxide has an anti-proliferative role. *Eur J Pharmacol.* 2003; 473: 135-41.
242. Morisaki H, Katayama T, Kotake Y, et al. Carbon monoxide modulates endotoxin-induced microvascular leukocyte adhesion through platelet-dependent mechanisms. *Anesthesiology.* 2002; 97: 701-9.
243. Ndisang JF, Wu L, Zhao W, et al. Induction of heme oxygenase-1 and stimulation of cGMP production by hemin in aortic tissues from hypertensive rats. *Blood.* 2003; 101: 3893-900.
244. Luckraz H, Tsui SS, Parameshwar J, et al. Improved outcome with organs from carbon monoxide poisoned donors for intrathoracic transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2001; 72: 709-13.
245. Nakao A, Kimizuka K, Stolz DB, et al. Protective effect of carbon monoxide inhalation for cold-preserved small intestinal grafts. *Surgery.* 2003; 134: 285-92.
246. Brouard S, Otterbein LE, Anrather J, et al. Carbon monoxide generated by heme oxygenase 1 suppresses endothelial cell apoptosis. *J Exp Med.* 2000; 192: 1015-26.
247. Soares MP, Usheva A, Brouard S, et al. Modulation of endothelial cell apoptosis by heme oxygenase-1-derived carbon monoxide. *Antioxid Redox Signal.* 2002; 4: 321-9.
248. Otterbein LE, Zuckerbraun BS, Haga M, et al. Carbon monoxide suppresses arteriosclerotic lesions associated with chronic graft rejection and with balloon injury. *Nat Med.* 2003; 9: 183-90.
249. Regan RF, Chen J, Benvenisti-Zarom L. Heme oxygenase-2 gene deletion attenuates oxidative stress in neurons exposed to extracellular hemin. *BMC Neurosci.* 2004; 5: 34.

250. Wang J, Zhuang H, Dore S. Heme oxygenase 2 is neuroprotective against intracerebral hemorrhage. *Neurobiol Dis.* 2006; 22: 473-6.
251. Baranano DE, Snyder SH. Neural roles for heme oxygenase: contrasts to nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001; 98: 10996-1002.
252. Dulak J, Jozkowicz A. Carbon monoxide -- a "new" gaseous modulator of gene expression. *Acta Biochim Pol.* 2003; 50: 31-47.
253. Frankel D, Mehindate K, Schipper HM. Role of heme oxygenase-1 in the regulation of manganese superoxide dismutase gene expression in oxidatively-challenged astroglia. *J Cell Physiol.* 2000; 185: 80-6.
254. Boehning D, Moon C, Sharma S, et al. Carbon monoxide neurotransmission activated by CK2 phosphorylation of heme oxygenase-2. *Neuron.* 2003; 40: 129-37.
255. Foresti R, Hammad J, Clark JE, et al. Vasoactive properties of CORM-3, a novel water-soluble carbon monoxide-releasing molecule. *Br J Pharmacol.* 2004; 142: 453-60.
256. Johnson TR, Mann BE, Clark JE, et al. Metal carbonyls: a new class of pharmaceuticals? *Angew Chem Int Ed Engl.* 2003; 42: 3722-9.
257. Yabluchanskiy A, Sawle P, Homer-Vanniasinkam S, et al. CORM-3, a carbon monoxide-releasing molecule, alters the inflammatory response and reduces brain damage in a rat model of hemorrhagic stroke. *Crit Care Med.* 2012; 40: 544-52.
258. Mosi R, Seguin B, Cameron B, et al. Mechanistic studies on AMD6221: a ruthenium-based nitric oxide scavenger. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 292: 519-29.
259. Motterlini R, Mann BE, Johnson TR, et al. Bioactivity and pharmacological actions of carbon monoxide-releasing molecules. *Curr Pharm Des.* 2003; 9: 2525-39.
260. Yabluchanskiy A. The effect of CORM-3 on the inflammatory nature of haemorrhagic stroke. London's Global University, 2011.
261. Alshehri A, Bourguignon MP, Clavreul N, et al. Mechanisms of the vasorelaxing effects of CORM-3, a water-soluble carbon monoxide-releasing molecule: interactions with eNOS. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2013; 386: 185-96.

262. Chatterjee PK. Water-soluble carbon monoxide-releasing molecules: helping to elucidate the vascular activity of the 'silent killer'. *Br J Pharmacol.* 2004; 142: 391-3.
263. Abdel Aziz MT, El-Asmar MF, Mostafa T, et al. Effect of hemin and carbon monoxide releasing molecule (CORM-3) on cGMP in rat penile tissue. *J Sex Med.* 2008; 5: 336-43.
264. Bani-Hani MG, Greenstein D, Mann BE, et al. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) attenuates lipopolysaccharide- and interferon-gamma-induced inflammation in microglia. *Pharmacol Rep.* 2006; 58 Suppl: 132-44.
265. Musameh MD, Green CJ, Mann BE, et al. Improved myocardial function after cold storage with preservation solution supplemented with a carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3). *J Heart Lung Transplant.* 2007; 26: 1192-8.
266. Sawle P, Foresti R, Mann BE, et al. Carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs) attenuate the inflammatory response elicited by lipopolysaccharide in RAW264.7 murine macrophages. *Br J Pharmacol.* 2005; 145: 800-10.
267. Tranter M, Jones WK. Anti-inflammatory effects of HO-1 activity in vascular endothelial cells, commentary on "Carbon monoxide donors or heme oxygenase (HO-1) overexpression blocks interleukin-18-mediated NF-kappaB-PTEN-dependent human cardiac endothelial cell death". *Free Radic Biol Med.* 2008; 44: 261-3.
268. Vannacci A, Marzocca C, Giannini L, et al. Evaluation of the effects of a novel carbon monoxide releasing molecule (CORM-3) in an in vitro model of cardiovascular inflammation. 1. Histamine in allergy, inflammation, tissue growth and repair. *Inflamm Res.* 2006; 55 Suppl 1: S05-6.
269. Marbacher S, Fandino J, Kitchen ND. Standard intracranial in vivo animal models of delayed cerebral vasospasm. *Br J Neurosurg.* 2010; 24: 415-34.
270. Barry KJ, Gogjian MA, Stein BM. Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke.* 1979; 10: 538-41.
271. Abraham MK, Chang WW. Subarachnoid Hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2016; 34: 901-16.
272. Cossu G, Messerer M, Oddo M, et al. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 628597.

273. Guney O, Erdi F, Esen H, et al. N-acetylcysteine prevents vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2010; 73: 42-9; discussion e3.
274. Sen O, Caner H, Aydin MV, et al. The effect of mexiletine on the level of lipid peroxidation and apoptosis of endothelium following experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006; 28: 859-63.
275. Solomon RA, Antunes JL, Chen RY, et al. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model. *Stroke.* 1985; 16: 58-64.
276. Dudhani RV, Kyle M, Dedeo C, et al. A low mortality rat model to assess delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Vis Exp.* 2013: e4157.