T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NİGELLA SATİVA EKSTRESİNİN CAS: 490-91-5 DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMAYA BAĞLI VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN IŞIK MİKROSKOBİK VE STEREOLOJİK İNCELENMESİ

Dr. MEHMET KÜRŞAT KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hakan Hadi Kadıoğlu

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 22.02.2018 tarih ve E.1800066569 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Mehmet Kürşat KARADAĞ'ın **"Nigella Sativa Ekstresinin CAS:490-91-5 Deneysel Subaraknoid Kanamaya Bağlı Vasküler Değişiklikler Üzerine Olan Etkisinin Işık Mikroskobik ve Stereolojik İncelenmesi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 05.03.2018 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

Prof. Dr. Mehmet Dumlu AYDIN

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Coşkun YOLAŞ

Jüri Üyesi
Erzurum BEAH
Beyin ve Sinir Cerrahisi

TEŞEKKÜR

Nöroşirurji eğitimim süresince üzerimde büyük emeği olan, mesleki yaşantım boyunca ilmi ve ahlaki yönünü her zaman örnek alacağım, öncü aydın kimliğiyle yanından çalışmaktan her zaman onur duyduğum, tezimin hazırlanışında yol gösteren Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof.Dr. Hakan Hadi Kadıoğlu'na teşekkür ederim.

Klinik eğitimime emeklerinden dolayı anabilim dalımızın öğretim üyelerine, bu zorlu eğitim sürecinde beraber çalıştığım, çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, patolojik spesmenlerin incelenmesinde her zaman yardımını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Betül Gündoğdu'ya, istatistiksel değerlendirmelerdeki hassasiyeti sayesinde elde ettiğimiz sonuçları ortaya çıkarmada büyük pay sahibi olan Dr. Kanber Kaşali'ye teşekkür ederim.

Beni yetiştirip bu günlere gelmemde emeği olan annem ve babama, asistanlığımın her aşamasında gece gündüz desteğini, ilgisini ve sevgisini eksik etmeyen sevgili eşim Öznur'a, çocuklarım Alp Kaan, Ozan Ata ve Deniz Begüm'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Mehmet Kürşat Karadağ

Mart 2018

ÖZET

NİGELLA SATİVA EKSTRESİNİN CAS: 490-91-5 DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMAYA BAĞLI VASKÜLER DEĞİŞİKLİKLER ÜZERİNE OLAN ETKİSİNİN IŞIK MİKROSKOBİK VE STEREOLOJİK İNCELENMESİ

MEHMET KÜRŞAT KARADAĞ

UZMANLIK TEZİ ERZURUM 2018

Amaç: Bu çalışmada Nigella Sativa Ekstresinin CAS:490-91-5, ratlarda oluşturulan deneysel subaraknoid kanama modelinde vazospazm üzerine etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: 60 adet erkek Wistar cinsi albino rat, altı gruba ayrıldı. Grup 1 (kontrol), grup 2 (sham), grup 3 (subaraknoid kanama sonrası birinci saatte dekapitasyon), grup 4 (subaraknoid kanama sonrası 48.saatte dekapitasyon), grup 5 (subaraknoid kanama öncesi thymoquinone verilip, 6 saat sonrasında subaraknoid kanama oluşturulup bundan 1 saat sonra dekapitasyon) ve grup 6 (subaraknoid kanama sonrası birinci, 24. ve 48.saatlerde thymoquinone verilip sonrasında dekapitasyon) olarak tanzim edildi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda dimetil sülfoksit yardımı ile dilüe edilerek hazırlanan thymoquinone, 5mg/kg dozunda intraperitoneal yolla verildi. İşlem sırasında 8 adet rat kaybı oldu. Kalan 52 adet ratın dekapitasyon işlemi sonrasında baziler arterlerin lümen alanları ve duvar kalınlıkları stereolojik yöntemle histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Subaraknoid kanama öncesi tek doz verilen (grup5) ve subaraknoid kanama sonrası 3 gün thymoquinone verilen (grup6) grupların her ikisi de hiç thymoquinone verilmeyen (grup3) gruba göre baziller arter lümen alanlarında genişleme istatistiksel olarak anlamlıdır. Arter duvar kalınlıkları thymoquinone verilen (grup6 ve grup5) gruplar ile thymoquinone verilmeyenler (grup3, grup4) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu sonuç bize ilaç verilme ve verilmeme durumu arasında duvar kalınlığı açısından farklılık olduğunu ortaya koymuş, ilaç verilen gruplarda duvar kalınlığı azalmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular, thymoquinone'nun ratlarda subaraknoid kanama sonrası vazospazmı önleyici olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Nigella Sativa Ekstresinin CAS:490-91-5, stereoloji, subaraknoid kanama, vazospazm

ABSTRACT

THE STEREOLOGICAL AND LIGHT MICROSCOPY INVESTIGATION OF THE EFFECT OF NIGELLA SATIVA EXTRACT CAS: 490-91-5 ON VASCULAR CHANGES IN EXPERIMENTAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE MODEL

MEHMET KÜRŞAT KARADAĞ

ERZURUM 2018

Objective: In this study the effect of Nigella Sativa Extract CAS: 490-91-5 in an experimental subarachnoid hemorrhage model in rats was investigated.

Material and Method: 60 male Wistar albino rats divided into 6 groups as following; Group 1 (control), group 2 (sham), group 3 (decapitation, one hour after subarachnoid hemorrage), group 4 (decapitation, 48 hours after subarachnoid hemorrage), group 5 (6 hours prior to subarachnoid hemorrage thymoquinone injected and one hour later subarachnoid hemorrage decapitated), group 6 (thymoquinone injected 1, 24 and 48 hours later subarachnoid hemorrage and decapitated after last injection). Thymoquinone that prepared in the Atatürk University Biochemistry Laboratory via dilatation of dimethyl sulfoxide injected intraperitoneally with the dose of 5mg/kg to the rats. 8 rats died during the procedure. The basilar artery lumen sizes and wall thickness of remaining 52 rats investigated with a stereological approach histopathologically after decapitation.

Results: The widening of basilar artery lumen of group 5 (one dose of thymoquinone) and group 6 (3 doses of thymoquinone after subarachnoid hemorrage) is statistically significantly increased than group 3 (no thymoquinone injection). The difference of artery wall thicknesses between thymoquinone injected groups (5 and 6) and non-thymoquinone injected groups (3-4) are also statistically significant. This result indicates that the thymoquinone effectively makes a significant difference to the wall thickness, thymoquinone injected groups have decreased wall thickness.

Conclusion: The result of this study show that thyquinone can prevent vasospasm related to subarachnoid hemorrage. Further studies that use this agent in clinical trials are needed to show the clinical effects of thymoquinone.

Key Words: Nigella Sativa Extract CAS: 490-91-5, stereology, subarachnoid hemorrhage, vasospasms

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

ÖZET ii

ABSTRACT iii

İÇİNDEKİLER iv

TABLOLAR DİZİNİ vii

ŞEKİLLER DİZİNİ viii

SİMGELER VE KISALTMALAR ix

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 Subaraknoid Kanama Tarihçe 3

1.2.2.1.3 Epidemiyoloji 4

1.2.2.1.4 Etiyoloji 5

1.2.2.1.5 Risk Faktörleri 6

1.2.2.1.6 Semptom ve Bulgular, Klinik Evreleme 7

1.2.2.1.6.1 Semptom ve Bulgular 7

1.2.2.1.6.2 Klinik Evreleme 8

1.2.2.1.7 Yardımcı Tetkikler 9

1.2.2.1.8 Anevrizmatik SAK'ın Doğal Seyri ve Prognozu 12

1.2.2.1.9 Anevrizmatik SAK'ın Komplikasyonları 12

1.2.2.1.10 Ayrıcı Tanı 15

1.2.2.2 Serebral Vazospazm 16

1.2.2.2.1 Tanım, İnsidans, Zaman Aralığı 16

1.2.2.2.2 Tarihçe 16

1.2.2.2.3 Klinik Özellkler 17

1.2.2.2.4 Tanı 18

1.2.2.2.5 Etyoloji ve Patogenez 19

1.2.2.2.5.1 Damar Düz Kaslarında Kasılma 19

1.2.2.2.5.2 Spazmojenler 20

1.2.2.2.5.3 İnflamasyon 24

1.2.2.2.6 Vazospazm Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler 25

1.2.2.2.6.1 Vazospazmın Farmakolojik Tedavisi 26

1.2.2.2.6.2 Vazospazmın İnvazif Yöntemlerle Tedavisi 28

1.2.2.3 Thymoquinone 29

1.2.2.3.1 TQ Etki Mekanizması ve Farmakolojik Kullanım Alanları 31

1.2.3 GEREÇ ve YÖNTEM 37

1.2.3.1 Deney Gurupları 37

1.2.3.2 Cerrahi İşlem 38

1.2.3.3 Spesmenlerin İncelenmesi 44

1.2.4 BULGULAR 47

1.2.4.1 Histolojik İnceleme 53

1.2.4.2 Steorolojik İnceleme 53

1.2.5 TARTIŞMA 63

1.2.6 SONUÇ ve ÖNERİLER 69

KAYNAKLAR 70

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. SAK' ın Anevrizma Rüptürü Dışındaki Sebepleri……....5

Tablo 2. Botterel SAK sınıflalandırması…….8

Tablo 3. Tablo Hunt-Hess SAK sınıflandırması…….9

Tablo 4. Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması……9

Tablo 5. Fisher Sınıflaması…….....9

Tablo 6. Stereolojik Olarak Ölçülen Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Lümen Alanı (µm2)……...55

Tablo 7. Stereolojik olarak ölçülen gruplar arasında ve bölgelere göre baziller arter lümen alanı kıyaslama tablosu…….56

Tablo 8. Baziller Arter Lümen Alanlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi……..57

Tablo 9. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Duvar Kalınlıkları (µm)……59

Tablo 10. Stereolojik olarak ölçülen gruplar arasında ve bölgelere göre baziller arter duvar kalınlığı kıyaslama tablosu……..60

Tablo 11. Baziler Arter Duvar Kalınlıklarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi…….61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Hidrojen peroksit oluşumu……...21

Şekil 2. Haber-Weiss Reaksiyonu……..…21

Şekil 3. Fanton Reaksiyonu……...22

Şekil 4. a.Çörek otu bitkisi, b.Bitki çiçeği, c.Tohumları, d. Tohumların biyoaktif bileşeninin kimyasal yapısı, timokinon (TQ)……30

Şekil 5. TQ farmakolojik kullanım alanlarının grafik olarak özeti……...31

Şekil 6. TQ'nun oksido redüksiyon döngüsünün mekanizması……32

Şekil 7. Kontrol grubuna ait bir denekte perfüzyon fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra oksipitoservikal bölgeden frontale doğru yapılan kraniektomi ve aynı deneğe ait nöral dokular……...39

Şekil 8. Sisterna Magnaya 0.15cc steril serun fizyolojik enjeksiyonu…….40

Şekil 9. Supin pozisyondaki denekte kalbin sol lateral ventrikülden kan alınması ve alınan kanın sisterna mangaya enjekte edilişi gösterilmektedir……...41

Şekil 10. SAK oluşturulan deneklerin bekletilme dönemi gösterilmektedir…….41

Şekil 11. İntraperitoneal yolla 12.5 mg/kg dozdan TQ enjeksiyonu……....42

Şekil 12. SAK oluşturulan grupta kraniektomi sonrası çıkarılan nöral dokular……...43

Şekil 13: Fiksasyon sonrası alınan dokular ve dokulardan alınan kesitler……44

Şekil 14. Doku takip işlem cihazı……45

Şekil 15. 200'lük büyütmede stereolojik olarak baziller lümen alan ölçümü (beyaz oklarla gösterilen kırmızı hat)……..46

Şekil 16. Kontrol grubuna ait normal morfolojiye sahip baziller arter görünümü (siyah ok), H&E, x200……47

Şekil 17. Kontrol grubuna ait apopitoz görülmemiş baziller arter görünümü (siyah ok), TUNEL, x200……48

Şekil 18. Sham grubuna ait normal morfolojiye sahip baziller arter görünümü (siyah ok), H&E, x200……48

Şekil 19. Sham grubuna ait apopitoz ve nekroz görülmemiş baziller arter görünümü (siyah ok) TUNNEL, x200……..49

Şekil 20. SAK grubuna ait deneğin baziller arter kesiti. Baziller arter duvar kalınlığında artış(çift uçlu siyah ok) Baziller arter lumen alanında daralma(çift uçlu beyaz ok), Endotelde kıvrımlaşma (beyaz ok),H&E,x200…….…..49

Şekil 21. SAK grubuna ait apopitoz ve nekrozun görülmediği, sitoplazmik vakuolizasyonun görüldüğü(beyaz ok), damar duvarında kalınlaşma(çift taraflı beyaz ok) görülen baziller arter görünümü. TUNNEL,x200……..….50

ŞekiL 22. Damar lumen alanında daralma, damar duvarında kalınlaşma(çift uçlu siyah ok), perivasküler alanda kan ürünleri (tek uçlu siyah ok), endotelde kıvrılaşma izlenen baziller arter görünümü. H&E, x200…….51

Şekil 23. Entotel, adventisya ve çevre dokularda TUNEL metodu ile pozitivite izlenen baziller arter görünümü (Siyah oklar). TUNEL, x200……51

Şekil 24. Profilaktik olarak TQ verildikten sonra SAK oluşturulan gruba ait deneğin baziller arter görünümleri. A. H&E, x200 B. TUNNEL , x200……..52

Şekil 25. Çevre dokularda apopitotik hücrelerde nükleer pozitivite izlenmiştir(beyaz ok).TUNEL, x200…….52

Şekil 26. SAK oluşturullan 3 doz TQ verildikten sonra dekapite edilen gruba ait deneğin baziller arter kesitleri. A. H&E, x200 B. TUNNEL, x200……..53

Şekil 27. Çevre dokularda apopitotik hücrelerde nükleer pozitivite izlenmiştir(siyah ok).TUNEL, x200…….53

Şekil 28. Stereolojik olarak ölçülen her bir deneğe ait ortalama baziler arter lümen alanı gösteren grafik……...55

Şekil 29. Baziller arter lümen alanlarının gruplardaki ortalama değerini gösteren grafik....58

Şekil 30. Baziler arter lümen alanlarının gruplardaki bölgesel ortalama değerini gösteren grafik…….58

Şekil 31. Stereolojik olarak ölçülen her bir deneğe ait ortalama baziler arter duvar kalınlığını gösteren grafik…….....59

Şekil 32. Baziller arter duvar kalınlığının gruplardaki ortalama değerini gösteren grafik…61

Şekil 33. Baziler arter duvar kalınlığının bölgesel ortalama değerlerini gösteren grafik…62

SİMGELER ve KISALTMALAR

15-HPETE:15-hidroksieikosatetrenoik asit

A.A: Araşidonik Asit

ACoA: Anterior Kominikan Arter

AVM: Arteriyovenöz Malformasyonlar

ANOVA: Analysis of Variance

aSAK: Anevrizmal Subaraknoid Kanama

AVS: Anjiografik Vazospazm

ACA: Anterior Serebral Arter

BAL: Bronkoalveolar Lavaş

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BBT : Bilgisayarlı Beyin Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi

BTA-MMBE: Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi-Matched Mask Bone Elemination

CAT: Katalaz

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

COX: Siklooksijenaz

CYP: Sitokrom P450

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DSA: Dijital Substraksiyon Anjiografi

EEG: Elektroensefalografi

EET: Epoksiksosatrenoik Asite

eNO: Endotelyal Nitrik Oksit

eNOS: Endojen Nitrik Oksit Sentaz

ET: Endotelin

ETA: Endotelin Antagonistleri

EVD: Eksternal Ventriküler Drenaj

FA: Formaldehit

FLAIR: Fluid Attenuation İnverted Recovery

GKS: Glasgow Koma Skoru

GS: Guanilat Siklazı

GST: Glutatyon-S-transferaz

GSH-Px: Glutatyon peroksidaz

H2O2-: Hidrojen Peroksit

Hb: Hemoglobin

H&E: Hematoksilen & Eosin

HO: Hemoksijenaz

HPETE: Hidroperoksikosatetrenoik asit

IP3: İnositol 1,4,5-Trifosfat

IL-1B: İnterlökin 1b

IL-6: İnterlökin 6

İCA: İnternal karotid arter

İP: İntraperitoneal

İV: İntravenöz

KS: Kranial Sinir

LD: Lomber Drenaj

LP: Lomber Ponksiyon

LOX: Lipooksijenaz

LT: Lökotrien

MCA: Orta Serebral Arter

MDA: Malonil dialdehit

MLC: Miyozin Hafif Zincirinin

MLCP: Miyozin Hafif Zincir Fosfataz

MLCK: Kalmodulin Miyozin Hafif Zincir Kinazı

MPO: Miyeloperoksidaz

MRA: Manyetik Rezonans Anjiografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NF-κB: Nükleer Faktör Kappa B

nNO: Nöronal Nitrik Oksit

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik Oksit Sentaz

O2: Oksijen

O2-: Süperoksit

OH-: Hidroksil

PCoA: Posterior Kommunikan Arter

PCA: Posterior Serebral Arter

PG: Prostoglandin

PET: Pozitron emisyon tomografisi

PGI2: Prostosiklin

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

SAK: Subaraknoid Kanama

STZ: Strestozotosin

SVS: Semptomatik Vazospaz

SOD: Süperoksit Dismutaz

TEM: Transmission Elektron Mikroskop

TDUS: Transkranial Doppler Ultrasonografi

TNF-alfa: Tümör Nekrotizan Faktör Alfa

TNF: Tümör Nekrozis FaktöR

TQ: Thymoquinone

TXA2: Tromboksan A2

VP: Ventrikülüperitoneal

VS: Vazospazm

WFNS: Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

1.2.1 GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid kanama (SAK), değişik patolojilere bağlı olarak pia meter ile araknoid mater arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid mesafede kan bulunması olarak tanımlanmaktadır. SAK ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilen akut serebrovasküler bir patolojidir (1).

Serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, emboli ve primer intraserebral kanamayı takiben 4.sıklıkta SAK yer almaktadır. İnme olgularının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. SAK'ın ensık sebebi travmadır. Travma dışı SAK'lara ise primer veya spontan SAK denir. Spontan SAK etiyolojisinde rüptüre olmuş intrakranial anevrizmalar ilk sırada yer almaktadır. Bunun dışında intrakranial arteriovenöz malformasyonlar, hipertansiyon, ateroskleroz, intrakranial tümörler, vaskülitler, kanama diyatezleri, kanama diskrazileri, enfeksiyonlar, cerrahi girişimler, intoksikasyonlar ve idiopatik sebepler yer almaktadır (2, 3, 4).

SAK'a dair yapılan çalışmalarda son 40 yıl içinde insidansında gözle görülür bir değişiklik tespit edilmemiştir. SAK'ın görülme sıklığı ırklar arasında değişkenlik göstermektedir. Anevrizmal SAK'ın görülme sıklığı Finlandiya ve Japon ırklarında daha fazla olmakla birlikte ortalama 6-7/100.000'dir. SAK insidansı kadınlarda erkeklere göre 1.6 kat daha fazladır. SAK en sık 60 yaş ve üzeri kişilerde görülmektedir (5, 6).

SAK'nın %30 mortalitesi ve %40-50 oranında morbiditesi bulunmaktadır. Kanama sonrası serebral dolaşım bozukluğu ve nöronal hasar nedeniyle SAK geçiren her 10 hastadan ancak 2'si kanama öncesi durumunu geri kazanabilmektedir (3).

Serebral vazospazm; SAK sonrası serebral arterlerin geri dönüşümlü olarak daralmasıdır. SAK sonrası 3-7 günler arasında gelişir ve 14.günden sonra geriler. Anjiografik vazospazm yaklaşık %70-80 oranında izlenirken, klinik vazospazm ise hastaların yaklaşık %30'unda gözlenir. SAK sonrası serebral infarkt ise %26 oranında izlenmektedir. SAK'a bağlı gelişen morbidite ve mortalitede birinci derecede etken vazospazmdır. Yıllardan beri yapılan klinik, laboratuvar ve deneysel çalışmalara rağmen hala vazospazma dair açıklanamayan hususlar bulunmaktadır (7).

Deneysel hayvan çalışmalarında SAK patogenezi ile ilgili birçok teori elde edilmiştir. Bunun sonucunda vazospazmın patogenezinde multifaktöriyel etkenlerin rol aldığı, tek bir mekanizma ile açıklanamayacağı görülmektedir (8, 9).

Vazospazm ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalarda birçok teori öne sürülmüştür. Yapılan bu çalışmaların bir kısmında damar duvarı değişiklikleri sonucunda hücresel immünite kaynaklı vaskülopati ve inflamasyonun vazospazma neden olduğu gösterilmiştir. Bu inflamasyon sonrası vazospazma "MyD88-nuclear factor kB(NF-kB)" bağımlı patolojik sinyal yolağı üzerinden tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa), İnterlökin 1b (IL-1B) ve interlökin 6 (IL-6) başta olmak üzere inflamatuar sitokinler sebep olmaktadır (10, 11).

Yine yapılan çalışmalarda SAK'da subaraknoid mesafedeki oksihemoglobinin oksidasyonu ile methemoglobin ve superoksit anyon radikallerinin oluştuğu gösterilmektedir. Bunların da lipit peroksidasyonuna yol açtığı ve sonucunda hidroksil radikalleri ile lipit peroksitlerin meydana gelerek, serbest radikaller ile birlikte güçlü vazospazm etkinliğe sahip oldukları gösterilmektedir (12, 13).

Thymoquinone (TQ), Ranunculaceae botanik ailesine üye olan Nigella sativa veya halk arasında çörek otu olarak adlandırılan bitkiden üretilmektedir. Çörek otu astım, bronşit, egzema, ateş, hipertansiyon, başağrısı, baş dönmesi, diabet, sinir hastalıkları, romatizma, kanser, gastrointestinal hastalıklar gibi birçok hastalık için insanoğlunun 2000 yıldan fazla süredir geleneksel olarak kullandığı bir tedavi yöntemidir (14, 15, 16).

Çörek otunun kimyasal komponentlerine bakıldığında esansiyel yağlar, proteinler, aminoasitler, karbohidrat, organik asit, vitamin ve mineral içerdiği görülmektedir. Yapılan çalışmalarda biyolojik olarak aktif kısmının yağ derivesi içerisinde fikse edilen "2-isopropyl-5-methylbenzo-1, 4-quinone (Thymoquinone)" isimli madde olduğu ortaya konulmuştur (17,18).

TQ 'nun antioksidan ve antiinflamatuar etkinliği olduğu bilinmektedir. TQ, demir bağımlı lipit peroksidasyonunu güçlü bir şekilde engellemektedir. Bunun sonucunda vazospazmotik etkinliği olan serbest oksijen radikalleri ve peroksit radikallerinin oluşumunu baskılayarak antioksidan özellik göstermektedir (15, 19, 20). Başka bir çalışmada da TQ'nun vazospazmotik etkisi olduğu bilinen IL-1, TNF-alfa, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin "NF-KB patolojik sinyal yolağı" üzerinden yapımını azalttığı görülmektedir (21).

TQ'nun hem antioksidan hemde anti-inflamatuar etkinliği sayesinde vazospazma neden olan sitokin ve serbest radikallerin üretimini engelleyerek, serebral vazospazm üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

1.2.2 GENEL BİLGİLER

1.2.2.1 Subaraknoid Kanama

1.2.2.1.1 Tanım

Beyin, beyincik ve spinal kordun genellikle arteriel, nadiren de diğer nedenlere bağlı olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolu araknoid mater ve pia mater arasındaki subaraknoid mesafe içerisine açılan, akut başlangıçlı kanamaya subaraknoid kanama (SAK) denir. SAK ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilen akut serebrovasküler bir patolojidir. Travmatik ve nontravmatik olmak üzere iki ana başlık altında toplanmaktadır. Sıklıkla serebral anevrizma rüptürü (% 85) sonrasında ortaya çıkar (1, 22, 23, 24, 25, 26).

1.2.2.1.2 Subaraknoid Kanamanın Tarihçesi

Subaraknoid kanama ile ilgili ilk kayıtlara Hipokrat'ın yazılarında rastlanmaktadır. Bu hastalık ile ilgili sahip olduğumuz bilgiler 18. yüzyıla kadar uzanmaktadır. 1761 yılında bir otopside Morgagni intrakranial anevrizmayı ilk defa tarif eden kişi olmuştur. Fakat bu konudaki ilk yayın 1778 yılında Biumi tarafından yapılmış ve hastalığın kliniği böylece tanımlamıştır. Serre 1819'da subaraknoid kanamaların serebral kanamalardan ayrı olarak değerlendirilmesi gerekliliği üzerinde durmuştur. 1854 yılında Luschka intrakranial arteriovenöz malformasyonları tanımlamış ve 1863 yılında da Virchow bunların konjenital vasküler lezyonlar olduğunu, tümör olmadıklarını bildirmiştir. 1872 yılında Bortholew ve 1877 yılında Osler anevrizma ile subaraknoid kanama arasındaki ilişkiyi tariflemişlerdir. Anevrizmaya yönelik ilk cerrahi girişim ise 1885 yılında Horsley tarafından kanamayı önlemek icin her iki karotis arter bağlanarak yapılmıştır. 1891 yılında Quincke'nin spinal ponksiyonu bir tanı yöntemi olarak geliştirmiştir. Bu şekilde subaraknoid kanamalı hastalarda beyin omurilik sıvısındaki değişiklikleri araştırarak önemli katkılarda bulunmuştur.

Moniz'in (1927) Serebral anjiografiyi uygulamaya koyması ile subaraknoid kanama (SAK) etyolojisi üzerindeki bilgiler artmıştır. 1931 yılında Dott internal karotid arter anevrizmasına "Wrapping" olarak bilinen kas sarma tekniğini uygulayarak operasyonu gerçekleştirmiştir. 1938 yılında Walker ve Dandy ilk kez anevrizma boynuna klip uygulamıştır. Seckel, 1931 yılında spontan kanamaları idiopatik ve semptomatik olmak üzere iki gruba ayırmıştır. Ehrenberg, 1936 yılında subaraknoid kanamalı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış spontan olanları da primer ve sekonder olarak iki gruba sokmuştur. Donaghy, 1967 yılında mikrovasküler cerrahide binoküler mikroskopu ilk kez

kullanmıştır. Arutinox, 1974 yılında trabeküller içindeki serbest sinir uçlarının vasospazmla olan ilişkisinden bahsetmiştir.

Posterior sirkülasyon anevrizmalarında Drake'in büyük katkıları olmuştur. Anevrizma cerrahisinin bugünkü haline gelmesinde; gerek anterior sirkülasyon anevrizmalarındaki katkısıyla, gerekse geliştirdiği yeni cerrahi teknikler, yeni cerrahi aletler ve kendi gerçekleştirdiği operasyonlarla Yaşargil'in etkisi en ön plandakilerden biridir (4,27,28).

1.2.2.1.3 Epidemiyoloji

Subaraknoid kanama geçiren hastaların yaklaşık %10-15'i herhangi bir tıbbi müdahale göremeden kaybedildiği için hastalığın gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (29). Ülkemizde SAK insidansı konusunda kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. SAK insidansı cinsiyet, ırk, mevsim ve bölgeye bağlı olarak önemli oranda değişmektedir. Hastalığın görülme ihtimali kadınlarda erkeklere göre 1,6 kat daha fazladır (30,31). SAK'ın görülme sıklığı toplamda kadınlarda daha fazla olmasına rağmen, hayatın ilk dekadında erkek/kadın oranı 4/1, beşinci dekatta erkek/kadın oranı eşit, 6. dekatta ise kadınlarda 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (32). Her yaş grubunda SAK görülebilmesine rağmen özellikle 40-60 yaşları arasında daha sık görülür. Bilinen en küçük vaka ise bir aylık bebektir (33). Yaş artışı ile doğru orantılı olarak SAK insidansıda artmaktadır. 25-45 yaş arası yıllık insidans artış oranı 0.1 iken bu oran 55-85 yaş arasında yıllık insidans artışı 1.61 olduğu görülmektedir (5). SAK sıklığında mevsimsel değişiklikler de görülebilmektedir. Kanama insidansı ilkbahar ve sonbaharda daha yüksektir (3). Bazı calışmalarda erkeklerde sonbahar, kadınlarda ise ilkbaharda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (34).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı çalışmada SAK insidansının, Çin' de 2/100000, Finlandiya'da 22,5/ 100000 oranı tespit edilmiştir (14).Yapılan başka bir çalışmada da ırklar arasında insidansın farklı olduğu görülmektedir. Japonlarda 22.7/100.000, Finlandiyada 19.7/100.000, Güney ve Orta Amerikada 4.2/100.000 ve geri kalan 22 ülkede ise 9.1 insidans oranı bulunmaktadır. Bu çalışmaya göre Japonya ve Finlandiyada insidansın daha yüksek, Güney ve Orta Amerika'da daha düşük olduğu görülmektedir (5). SAK'ın zencilerde beyaz ırka göre ortalama 2.1 kez daha sık görüldüğü bildirilmiştir (35). Genel olarak ortalama SAK insidansı 2-16/100000 olarak kabul edilmektedir (36).

1.2.2.1.4 Etyoloji

SAK'ın ensık sebebi travmadır. Erişkinlerde travmatik olmayan SAK'ın yaklaşık olarak %85 nedeni sakküler anevrizmaların rüptüre olmasıdır. Yaklaşık %10'luk kısım non-anevrizmatik perimezensefalik SAK olup, %5 oranında ise bahsi geçen diğer sebepler karşımıza çıkmaktadır (6).

SAK'ın non-anevrizmatik sebepleri Tablo 1'de özetlenmiştir (38).

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, herediter 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 karsinomatozis, 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

Sakküler anevrizma oluşumu konjenital veya kazanılmış olabilir. Anevrizmaların konjenital olanlarında genetik predispozisyonların varlığı, damarın medial tabakası ve internal elastik laminasındaki bozukluklara neden olur. Bu durum da multiple anevrizmaların sık görülmesini ve arteriyovenöz malformasyonları (AVM) varlığını açıklamaktadır. Kazanılmış anevrizmalarda ise hemodinamik etkilerin damar duvarında bozulmaya sebeb olduğu; ileri yaş, hipertansiyon, ateroskleroz ve sigara kullanımı ile anevrizma sıklığının arttığı gösterilmiştir. Anevrizma oluşumu genellikle multifaktöriyel olup, genetik predispozisyon ile sekonder faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkmaktadır (37).

1.2.2.1.5 Risk Faktörleri

Risk faktörleri içinde hipertansiyon, alkol, sigara kullanımı ön sırayı almaktadır. Diabetes Mellitus'un perimezensefalik kanamalarda risk faktörü olduğu görülmektedir (39,40). Hipertansiyon ve sigara kullanımı olan hastalarda bu beraberliğin olmadığı hastalara göre anevrizma rüptür riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (41). Sigara kullanımı ve günlük yoğurt tüketimi mevcut olan Finlilerde, yüksek SAK riski olduğu gösterilmiştir (42). Uzun sureli bir çalışmada hipertansiyonun, hiperlipideminin düzenlenmesi ve sigara kullanımının azaltılması ile 30 yıllık süre zarfında SAK oluşum riskinde önemli bir artış olmadığı görülmektedir (43). Vejeteryan beslenenlerde riskin belirgin azaldığı ifade edilmektedir (44). Kahve, çay tüketimi fazla olan kişilerde ise strok riskinin azaldığı ancak SAK riskinin değişmediği gösterilmiştir (45). Kokain kullanımı risk faktörü olarak bildirilmiştir (46). Kokain kullananlarda görülen SAK olgularının %50'sinde anevrizma ve arteriovenöz malformasyonun (AVM) birlikte bulunduğu gösterilmiştir (47,48). Orta ve aşırı alkol alımının hemorajik strok için predominant bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (25).

Kadın olmak, kanamamış ve semptomatik olan 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 SAK geçirme açısından risk faktörleri arasında sayılabilir (49-51). Anevrizma kese boyutu 7mm'den büyük ve dar boyunlu anevrizması olan hastalarda rüptür riskinin yüksek olduğu gösterilmiştir (52, 53). Baziler arter anevrizma rüptürünün neden olduğu SAK'ın ise alkol kullanım öyküsüne sahip olan hastalarda normal popülasyondan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (54).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile rastlantısal olarak 8mm'den büyük anevrizma tanısı almış hastaların MRG takibinde boyut artışı olduğu ve rüptür riskinin

arttığı görülmüştür (55). Tedavi edilmiş anevrizma hastalarında gelişen komplikasyonlar risk faktörleri arasına girmiştir. Serebral anevrizmalarda tedavi sonrası yeniden rüptürün en sık ilk 3 günde, nadiren de 1 yıl içerisinde geliştiği tespit edilmiştir (56).

1.2.2.1.6 Semptom ve Bulgular, Klinik Evrelemeler

1.2.2.1.6.1 Semptom ve Bulgular

Subaraknoid kanama klinik belirtileri değişken bir hastalık olduğu için tanı konulmasında zorluk yaşanmaktadır. SAK geçiren hastaların yaklaşık ¾'ünün başvuru şikâyeti; ani başlayan, şiddetli, yaygın, hastalar tarafından benzeri görülmemiş ve patlayıcı tarzda tarif edilen baş ağrısıdır (6). Kanamaların %30'u uyku esnasında olur (3). Kusma sık görülmekle beraber hastalığın karakteristik kliniği değildir. Baş ağrısı ve kusma ile beraber bulantı, ense sertliği, foto-fonofobi, şuur geriliği, nöbet, fokal nörolojik defisitler de eşlik edebilir. Nöbet 1/14 oranında anevrizma kanamaları sonrasında görülmektedir (6, 57). Hastaların yaklaşık 2/3'ü şuur geriliği ile acil servise müracaat ettirilmekte olup ve bunların da %50'si geldiğinde koma halindedir (58). Ayrıca hastalar alert, letarjik, konfüze veya ajitede olabilirler (59). Baş ağrısı, şuur geriliği ile müracaatı sonrasında nöbet geçiren bir hastada SAK mutlaka düşünülmelidir (6).

Ense sertliği, önemli muayene bulgularından biridir. Subaraknoid mesafedeki kana karşı gelişen inflamatuar yanıt sonucunda oluşur. Çoğunlukla kanamadan 3-12 saat sonra ortaya çıkmaktadır (6). Meningeal irritasyon bulgularından Kerning ve Brudzinski'de gelişebilir (60).

Fokal nörolojik defisitler; anevrizma kesesinin kraniyal sinirlere basısı, beyin parankimi içerisine kanama olması ve sonrasında gelişen akut vazospazmın sebep olduğu fokal iskemi sonucu olmaktadır. Olguların %64'ünde hemiparezi, 3. ve 6. kranial sinir felci (KS) gibi fokal nörolojik bulgular saptanabilir (3, 61).

Fundoskopik muayene aSAK'lılarda önemli olup, yaklaşık 1/7'sinde intraoküler hemoraji izlenmiştir (62). Şuur geriliği olan aSAK'lılarda sık karşımıza çıkan intraoküler kanamaların ana sebebi intrakraniyal basınç artışına bağlı santral retinal venin bası altında kalarak kanamasıdır (6). İntraoküler kanamalar, optik disk etrafındaki, subhiyaloid kısım olarak bilinen preretinal tabakada oluşur. Bu kanama artar ve vitrous humor içerisine kadar uzarsa, bu duruma Terson sendromu denilir. Görme kaybı riski mevcut olduğu için, şuur geriliği de olan hastalarda fundoskopik muayene büyük önem arzetmektedir (63).

SAK'lı hastalarda akut dönemde hipertansiyon, hipoksemi, miyokard iskemisi düşündüren elektrokardiyografik değişiklikler görülmektedir (64). Hastaların % 3'lük kısmında kardiyak arrest meydana gelmekte olup, SAK hastalarında % 50 tedavi olma şansı mevcut olduğundan bunlara kardiyak resüsitasyon mutlaka yapılmalıdır (65).

Kanama lokalizasyonuna bağlı spesifik klinik bulgular da görülebilir. Anterior serebral arter kanamalarında bilateral alt ekstremitelerde geçici kuvvetsizlik, orta serebral arter kanamalarında hemiparezi, parestezi, hemianopsi ve disfazi gelişir. Anterior sirkülasyon ve orta serebral arter anevrizmaları nöbet ile birlikte gelebilir. Üçüncü kranial sinir paralizisi ve tek taraflı retroorbital ağrı posterior kommunikan arter anevrizmasına işaret edebilir. Bilinç bulanıklığı, akinetik mutizm ve abulia anterior kommünikan arterdeki bir anevrizmanın frontal bölgeye, hipotalamusa kanamasına ve bu bölgede oluşturduğu iskemiye bağlı olabilir. Tek taraflı görme kayıpları ve görme alanı defektleri internal karotid arterin oftalmik dalını tutan anevrizmalarında görülebilir (60, 66).

1.2.2.1.6.2 Klinik Evrelemeler

SAK'lı hastalarda klinik prezantasyonun genişliği, prognozu kötüleştiren bir faktördür. SAK'lı hastaların klinik durumunu standardize edilebilmek, beyin cerrahları arasında hastalarla ilgili karşılıklı bilgi alışverişini kolaylaştırmak, çok merkezli çalışmaların yapılabilmesine olanak sağlamak, resüsitasyon yapılmış ve ventriküler drenaj uygulanmış aSAK'lı hastalarda prognozu önceden belirlemek amacı ile Botterel, Hunt-Hess, Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (World Federation of Neurological Surgeons-WFNS)'nun sınıflamaları kullanılırken; SAK'ın radyolojik olarak miktarını tayin etmek amacıyla da Fisher tarafından kategorize edilmiş evrelemeler kullanılmaktadır. WFNS tarafından belirlenen skala, Glasgow Koma Skoru(GKS)'nu temel alması sebebiyle tüm skalalar içerisinde gözlemcilere bağlı değişkenliği en az olandır (38,67).

Tablo 2. Botterel SAK sınıflaması

Evre 1	Şuur açık, menengial irritasyon belirtileri var
Evre 2	Uykuya meyilli, nörolojik defisit yok
Evre 3	Uykuya meyilli, 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. Tablo Hunt-Hess SAK sınıflandırması

Evre 1	Asemptomatik, hafif başağrısı ve ense sertliği var.
Evre 2	Orta ve şiddetli başağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci var
Evre 3	Uykuya meyilli, hafif derecede fokal nörolojik defisit
Evre 4	Stupor, orta ve ağır hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk var.
Evre 5	Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var

Tablo 4. Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması

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 Sınıflaması

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 sisterna, ambient sisternayı içeren vertikal, subaraknoid mesafeler içindeki kanı ifade eder.

1.2.2.1.7 Yardımcı Tetkikler

Ani başlayan, şiddetli, patlar tarzda baş ağrısı şikâyeti ile gelenlerde ense sertliği ve bir takım nörolojik defisitler de mevcut ise SAK'tan şüphe edilmelidir. SAK' lı hastaların yaklaşık %30'una ilk muayenede yanlış tanı konulmaktadır (68).

SAK'lı hastalarda kanamanın, altta yatan vasküler patolojinin tanısını koyabilmek ve takip edebilmek için BT, MRG, lomber ponksiyon (LP), üç boyutlu dijital subtraksiyon

anjiografi (3 dimensional-3D DSA), MR anjiografi (MRA), BT anjiografi (BTA), BTA-MMBE (matched mask bone elemination) ve dual enerji BTA gibi tetkiklerden yararlanılmaktadır. Tanı koymada hızlı, ekonomik ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle BT, ilk tercih edilmesi gereken tanı aracıdır (2). Ekstravaze olmuş kanın BT ile ilk gün görülebilme ihtimali %95 civarındadır (69).

BBT teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte noninvazif bir yöntem olan ve hızlı sonuç veren bilgisayarlı tomografi anjiografi (BTA) anevrizma tanısında kullanıma girmiştir. BTA'nın en önemli avantajı, 3 boyutlu anjiyografi görüntülerinin istenilen düzlemde ve açıda oluşturulabilmesine olanak sağlamasıdır. BTA'da elde edilebilen çok sayıda projeksiyonlar sayesinde anevrizmanın boyutu, boynu, oryantasyonu ve komşu yapılarla ilişkisi, sınırlı sayıda projeksiyonun alındığı serebral anjiografiye göre daha iyi değerlendirilir. BTA, anevrizmanın kafa tabanı, sella tursika veya klinoid proçes gibi komşu kemik yapılarla ilişkisini net bir şekilde gösterir ki bu ek bilgiler cerrahi girişim için önemlidir, fakat BTA ile özellikle cerrahi yaklaşımda önem taşıyan anterior koroidal arter veya talamoperforan arterler gibi ince kalibredeki arterler izlenememektedir. Eğer cerrahi yöntemle anevrizmayı tedavi etmek planlanıyor ise BTA ilk tanı aracı olarak tercih edilebilir (70). BTA, serebral anjiografide izlenen kollateral akımı gösterememektedir. Kafa tabanı kemik yapıları komşuluğundaki küçük anevrizmaların (posterior komünikan arter, baziler arter, vs.) kemikten ayrımı BTA ile her zaman yapılamamaktadır (71).

Beşinci günden sonra BT'nin sensivitesi azalırken LP ksantokrominin devam etmesi ve MRG bulguları tanıda yardımcı olmaktadır. BT'nin ulaşılabilirlik ve çekim kolaylığı da göz önünde bulundurulduğunda MRG'nin aSAK'ın akut döneminde etkin bir tanı aracı olmadığı kanaatine varılmaktadır. 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 olduğu belirtilmektedir (72). İlerleyen günlerde kanamanın rezorbe olması ile BT etkinliğini kaybeder ve MRG, kalan kanı göstermede üstünlük sağlar. Özellikle de FLAIR ve T2 ağırlıklı MRG görüntüleri bu dönemde sensivitesi yüksek olan tekniklerdir (73).

MR anjiografi (MRA) intrakranyal anevrizmaların lokalizasyonu ve karakteri hakkında yararlı bilgiler sağlayan non-invazif diğer bir görüntüleme yöntemi olup, zararlı X ışınları kullanılmadan ve kontrast madde gereksinimi olmaksızın vasküler yapıları gösterebilmektedir. MRA'nın primer avantajı çok ince submilimetrik kaynak görüntülerin sağlanabilmesi ve daha sonra bu görüntülerin iki boyutlu ve üç boyutlu olarak rekonstrükte edilebilmesidir. MRA'nın en büyük dezavantajı inceleme süresinin uzun olması, akım

fenomenine ve hasta hareketine bağlı artefaktlardır. BT anjiyografinin MRA ile kıyaslandığında, radyasyona maruz kalma ve iyotlu kontrast madde kullanım gerekliliği gibi dezavantajlarına karşın tetkik süresinin kısa olması, harekete bağlı artefaktların daha az izlenmesi, yaşam destek ve takip cihazlarına bağlı olgularda ve klostrofobik olgularda uygulanabilmesi, kalsifikasyon, trombüs ve kemik belirteçlerini net olarak gösterebilmesi gibi birçok avantajı mevcuttur (71).

LP, ani baş ağrısı ile müracaat edip, BT'de herniasyon bulgusu saptanmayan hasta grubunda tercih edilen önemli bir tanı yöntemidir (74). BOS'un alınması ile subaraknoid aralıkta basınç dinamiklerinin değişmesine bağlı olarak kafa içi basınç dinamikleri de değişime uğrayabilir ve bu durum herniasyona yol açabilir. Özellikle intraserebral hematomu olan olgularda bu durum ciddi tehlikeler doğurabilir. Papil ödemi olan ve intraserebral kanama veya hematom kuşkusu taşıyan olgularda LP yapılmamalıdır (75). aSAK sonrası ilk 12 saat içerisinde BOS'ta hemoglobin metabolitleri hakkında bilgi verir ve anjiografiye yönlendirir. Ksantokromik BOS görüntüsü SAK lehine olup, nörolog ve nöroşirürjyenler için bu durumun varlığı tanı açısından yeterlidir (74). BOS'ta ksantokrominin sebebi ekstravaze olan eritrositlerin yıkımı sonrası açığa çıkan hemoglobinin yıkılması ile oluşan bilirübin ile olmaktadır (76). BT'si normal olan ve SAK kliniği ile müracaat eden hastalarda LP mutlak endike olmasına rağmen, bu hastaların hala yarısına yakınında LP yapılmadığı ve hastalara yanlış tanı konulduğu gösterilmiştir (77). SAK'lı hastadan alınan hemorajik BOS santrifüjü sonrası üstte kalan sıvının ksantokromik olduğu görülür. Travmatik ponksiyonla alınan hemorajik BOS'da ise santrifüj sonrası ksantokromi görülmez. Ayrıca BOS üç tüpe alındığında travmatik ponksiyonla renk giderek açılır ve sıvı koagülasyon gösterir oysa spontan SAK'da sıvı hep aynı renktedir ve koagüle olmaz. BOS'da makroskopik kan 10-14. günlerde, ksantokromi ise 20-30. günlerde kaybolur (75). 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 ven trombozudur. Berrak renkte olup basıncın düşük olması ise spontan intrakraniyal hipotansiyonu akla getirmelidir. Ayrıca berrak renkteki BOS'tan kültür ve hücre incelemesi için örnek gönderilmelidir. Çünkü özellikle pnömokok menenjitleri, akut dönemde berrak renkte BOS ile karşımıza çıkabilmektedir (78).

3D DSA, anevrizma tanısı koymada altın standart tanı aracıdır (79-80). DSA aynı zamanda serebral vazospazmı göstermede de altın standart bir tanı aracıdır. Anevrizmanın tamamen kapanıp kapanmadığını anlamak için ameliyat sonrasıda anjiografi yapılması

giderek yaygın hale gelmektedir. (74). Bu yöntemle hem tanı koymak hem de aynı seansta mevcut anevrizmayı endovasküler yolla tedavi etmek mümkün olabilmektedir. Dezavantajları ise yüksek dozda radyasyon maruziyeti ve yüksek oranda kontrast madde enjeksiyonudur (81-83).

1.2.2.1.8 Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Doğal Seyri ve Prognozu

aSAK hastaların mortalite oranları büyük farklılılar göstermekte olup % 8-67 oranları arasında değişmektedir. Ortalama değerler, Avrupa'da % 43-44, Amerika'da % 32 ve Japonya'da ise % 27 oranında görülmektedir (84). Amerika'da her yıl yaklaşık 30000 kişi SAK geçirirmekte bunların % 25'i ölmekte ve % 50'sinde ise önemli morbidite gelişmektedir (85). SAK geçirdikten sonra hayatta kalan hastaların yaklaşık % 33'ünün yaşamlarını başkalarının yardımı ile devam ettirebildiklerini tespit edilmiştir (86). Mortalite oranlarının bayanlarda erkelere göre daha fazla olduğu belirtilmiştir (87). Klinik seyri ve prognozu kötü olan hastalar, Hunt-Hess sınıflamasına göre grade 4 ve 5 olarak kabul edilmektedir (88).

aSAK geçirmiş hastalarda kognitif işlevlerde düzelme bir yıl sonrasında olmakla birlikte hastaların yaklaşık %20'sinde global kognitif bozukluk kalıcıdır (89). Kognitif defisitler ve fonksiyonel gerileme, depresyon, anksiyete gibi duygudurum bozuklukları, bitkinlik ve uyku bozuklukları ile ilişkilidir (90). Bu durumda fiziksel ve mental dayanıklılığın bozulması, davranışsal ve psikososyal sıkıntılara yol açarak hastaların eski yaşam kalitesine dönmesini zorlaştırmaktadır (91).

Kötü prognoz faktörleri; ileri 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 şeklinde sıralanmaktadır (92, 93). Anevrizmaya bağlı kötü prognositik faktörler ise büyüklük, lokalizasyon, multi ve/veya komplike anevrizmaların varlığıdır (94). aSAK geçiren hastaların cerrahi veya endovasküler tedavilerinin yüksek başarı oranlarına sahip olan merkezlerde yapılması iyi prognositik faktör olarak sayılmaktadır (95).

1.2.2.1.9 Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Komplikasyonları

aSAK sonrası yeniden kanama, vazospazm (VS), hidrosefali, intraventriküler ve intraserebral kanamalar, nöbet, sıvı elektrolit bozukluları, beyin ödemi, serebral iskemi, inrakranial basınç artışı, hipertermi, hiperglisemi, anemi, derin ven trombozu,

nöropsikiyatrik bozukluklar, kardiyovasküler komplikasyonlar, hipertansiyon, pulmoner komplikasyonlar, gastrointestinal komplikasyonlar, terson sendromu görülebilmektedir (3, 37).

Yeniden kanama, mortalite ve morbiditeyi önemli oranda artıran bir komplikasyondur. İlk 24 saat içerisinde tekrar kanama olasılığı % 4-13,6 arasındadır (96-98). Yeniden kanama geçiren hastaların 1/3'ünden fazlası ilk üç saat içerisinde, yarıdan fazlasında ise ilk altı saat içerisinde kanama görülmüştür (99). Yeniden kanamanın böylesine erken saatlerde yaşandığı hastalarda mortalite ve morbidite, daha sonraki saatlerde görülenlere nazaran daha yüksektir (100). Yapılan uluslararası ortak bir çalışmanın sonuçlarına göre cerrahi olarak tedavi edilen 3521 hastadan 381'inde (%9) yeniden kanama saptanmıştır (85, 101). Yeniden kanama riski; nörolojik durumun kötülüğü, belirgin şuur geriliği, posterior dolaşım sistemi yerleşimli anevrizmalar, hipertansiyon ve ileri yaş ile birlikte artış gösterir (3, 37).

Vazospazm aSAK geçiren hastalarda sıklıkla karşılaşılan anjiografik olarak gösterilebilen bir durumdur. Genellikle 7-10. günlerde görülür. Hastaların yaklaşık olarak % 70'inde görülen anjiografik vazospazm (AVS), semptomatik vazospazm (SVS) ise % 30 oranında karşımıza çıkar. Yani, AVS gelişen hastaların ancak %50'sinde SVS görülmektedir. Geri kalanı sessiz seyreder ve zamanla radyolojik olarak düzelme eğilimindedir (102).

aSAK sonrası akut hidrosefali, hastaların yaklaşık olarak % 15-87'sinde görülebilmektedir (103, 104). Burada gelişen hidrosefali intraventriküler kana bağlı olarak obstrüktif, ya da araknoid villilerden BOS emiliminin bozulmasıyla kommunike tipte olabilir (37, 105). Subaraknoid aralıkta kan varlığı, aseptik inflamatuar cevabı uyararak meningeal kalınlaşma ve araknoid yapışıklıklara yol açar (106). SAK sonrası hidrosefali anterior komünikan arter veya baziler tepe anevrizmalarına bağlı ise, daha sık görülür (85). 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 (107). Ventrikül drenajının intramural basıncı düşürerek yeniden kanamayı kolaylaştırabileceğini unutmamak gerekir (85). Seri LP'lerin EVD veya LD yerine uygulanabileceği literatürde belirtilmektedir (108). Kronik hidrosefali gelişmesi halinde ise tedavi yöntemi ventrikülöperitoneal (VP) şant uygulanmasıdır (103).

aSAK sonrası intraventriküler kanama klinik olarak % 13-28 oranında görülmektedir (20). % 40 oranında anterior kommunikan arter (ACoA), % 25 oranında internal karotid arter (İCA) ve % 21 oranında ise orta serebral arter (MCA) lokalizasyonundaki anevrizmaların kanaması sonucu karşımıza çıkmakla birlikte bu hastaların yaklaşık % 50'sinde klinik derecelendirme düşüktür ve mortalite oranı yaklaşık olarak % 64 olarak bildirilmiştir (38). Anevrizmal SAK'a eşlik eden ventrikül içi kanama kötü prognoz göstergesidir (9).

aSAK sonrası intraserebral kanama yaklaşık olarak % 24.4'ünde görülmekle birlikte kanamanın, lokalizasyon olarak sıklık sırasına göre frontal, temporal ve perisylvian bölgeler olarak bildirilmiştir (109). İntraserebral hematomların sıklıkla ACoA ve MCA anevrizmalarından kaynaklandığı tespit edilmiştir (38). İntraserebral kanama sonucu, klinik evrenin kötüleşmesi ile birlikte uzamış serebral iskemi oranının arttığı ve sonuç olarak mortalite ve morbiditeyi olumsuz olarak etkilediği bildirilmiştir (109).

aSAK geçiren hastaların % 6-18 oranında nöbet geçirdiği, bu nöbetlerin sıklıkla antiepileptik tedavi verilmeyenlerde gerçekleştiği belirtilmektedir (110-111). Nöbet SAK'lı hastalarda kliniği çok olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle hastalara profilaktik antikonvülsif tedavi başlanması gerekliliği savunulmaktadır (9). Geriye dönük yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, MCA anevrizmalarına bağlı aSAK olması, kanamanın kalınlığı, intraserebral hematom varlığı, tekrar kanama, iskemik enfarkt, düşük nörolojik derece ve hipertansiyon öyküsü nöbet gelişmesindeki risk faktörleridir (59, 112). Nöbet gelişmesi halinde uygulanacak tedavi antiepileptik ilaç kullanımıdır (113).

Hiponatremi en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. % 10-30 oranında karşımıza çıkmaktadır (114, 115). Serebral tuz kaybı sendromu ise aşırı natriüretrik peptit salınımı ve sonucunda fazlaca natriürezis gerçekleşmesi ile seyreden klinik bir tablodur (116). Serebral tuz kaybı sendromu genellikle ACoA anevrizmalarına bağlı kanamalarda, klinik seyri kötü ve hidrosefali gelişmiş hastalarda karşımıza çıkmakta, sonuç olarak klinik tablonun kötüleşmesine sebep olmaktadır (117).

Ateş sık görülen bir ekstrakraniyal komplikasyondur (118). Santral kaynaklı ateş, hasarın şiddeti, kanamanın miktarı, açığa çıkan kan ürünlerinin etkisi sonucunda vazospazmla birliktelik göstermektedir (119,120). Ateş olması kötü klinik gidişata işaret etmektedir (121). Ateşin kontrolü edilmesi klinik düzelmeyi sağlamaktadır (122).

Derin ven trombozu, hastaların immobil olması sonucu karşımıza çıkan bir durumdur (123). Tedavisinde subkutan heparinoidler ve eksternal pnömotik kompresyonlar önerilmektedir (124).

Kognitif defisitler ve psikososyal disfonksiyonlar sık görülen durumlardandır (125, 126). Hastaların hayat kalitelerinin düzelmesi bir iki yılı bulmaktadır (127). Hastaların % 60'ında kişilik değişikliği, % 37'sinde irritabilite ve % 29'unda ise emosyonel değişiklikler görülmektedir (91).

Beyin ödeminin sebepleri; serebral dolaşımın durmasına bağlı iskemik travma, kanın diffüz inflamatuar veya nörotoksik etkisi, mikrovasküler harabiyet ile otoregülasyonun bozulması veya beyin sapındaki vazomotor merkezlerin fonksiyon bozukluğu şeklinde sıralanmaktadır. SAK sonrası çekilen BT'lerde % 6-8 oranında akut serebral ödem görülür. Geç serebral ödem ise % 12 oranında 2-16. günler arasında görülür (128-130).

Kardiak sıkıntılar görülmekte olup bunlar; %50 olguda T dalga bozukluğu, QT uzaması, ST segment değişiklikleri gibi elektrokardiyografik anomalilerdir (61,85). Pulmoner komplikasyonlar olguların % 15'inde görülmektedir. Kardiyojenik ve nörojenik pulmoner ödem sık görülen komplikasyonlardır (37,61).

aSAK hastalarında intraoküler kanamalar, optik disk etrafındaki subhiyaloid kısım olarak bilinen preretinal tabakada oluşur. Bu kanama artar ve vitrous humor içerisine kadar uzarsa bu duruma Terson sendromu denilir. Görme kaybı gelişme riski yüksektir (63). Kötü klinik seyirde sadece nörolojik durumun kötü olması değil beraberinde bu komplikasyonlarında eşlik etmesinin çok daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (131).

1.2.2.1.10 Ayırıcı Tanı

SAK hastalarında değişken olan semptomatoloji nedeniyle uyarıcı nitelikteki ön belirtilerin olduğu dönemde yanlış tanı konulabilmektedir. Yanlış tanıları bildiren çalışmalar mevcuttur. Gerilim tipi baş ağrısı, sinüzit, migren, hipertansiyon, subdural hematom gibi baş ağrısı ile seyreden hastalıklar; servikal disk hernisi, servikal artroz, menenjit gibi ense sertliğinin bulunduğu hastalıklar; akut miyokard infarktüsü, akut gastroenterit, gıda zehirlenmesi, peptik ülser, akut apendisit gibi bulantı-kusmanın eşlik edebileceği hastalıklar; serebral iskemik olay veya spontan intraserebral hematom gibi fokal nörolojik defisitlerle seyreden hastalıklar; alkol intoksikasyonu, uyuşturucu kullanımı,

akut psikoz gibi konfüzyon, letarji ve kişilik değişikliklerinin ile seyreden hastalıklar SAK hastalarına konulabilecek yanlış tanılardır.

1.2.2.2 Serebral Vazospazm

1.2.2.2.1 Tanım, insidans ve zaman aralığı

Serebral vazospazm kanla dolu subaraknoid mesafeden geçen büyük arterlerin fokal, segmantal ve diffüz uzun süreli, şiddetli ve geri dönüşümlü daralması olarak tanımlanabilir. Subaraknoid mesafedeki kan yıkım ürünlerine karşı damar duvarının farmakolojik reaksiyonu olup, mesafedeki kan miktarı ile vazospazm şiddeti ilişkilidir. Subaraknoid kanamanın mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonudur. Kasılma sadece serebral damarlarda görülür, periferik damarlar etkilenmez.

Klinik vazospazm beyin iskemisi sonucu geç başlayan nörolojik kayıpla karakterizedir. Klasik olarak kanamanın 3 ile 7. günleri arasında başlar ve 14. günden sonra geriler. SAK'tan sonraki 40. günden itibaren gecikmiş vazospazm görülebileceğini bildirir çalışma mevcutur. Anjiografik vazospazm yaklaşık % 70-80 oranında gözlenirken, klinik vazospazm ise % 30 gözlenir. SAK sonrası serebral infarkt % 26 oranında görülür. Serebral vazospazm klasik olarak anevrizma rüptürüne bağlı SAK'ın komplikasyonu olmasına rağmen % 5-10 oranında ağır kafa travması, daha az oranlarda meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda görülebilir. İlaç etkisi ile oluşan vazospazma örnek olarak ise, Tirilazad mesilat'ın kullanıldığı bir çalışmada vazospazm üzerine etkisi araştırılmış ve çalışmanın kontrol grubunda olguların % 33'ünde semptomatik vazospazm geliştiği, yine bu hastaların % 24'ünde vazospazm nedeniyle gecikmiş nörolojik kötüleşme oluştuğu saptanmıştır (132-137).

1.2.2.2.2 Tarihçe

Serebral vazospazm ile ilgili bilgilerimiz Peabody'nin 1891 yılındaki çalışmalarına dayanır. Peabody spazmı damar düz kaslarının kontrakiyonu olarak ifade etmiştir. 1925'te Florey mekanik ve elektriksel uyarı ile serebrovasküler sistemde lokal spazmı göstermiştir. 1938 Forbes ve Cosb serebral damarlarda vazodilatatör ve vazokonsriktör etkili sinir liflerinin varlığını göstermiştir. Robertson 1949'da anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama ile vazospazm ilişkisini bildirmiştir. 1942 yılında Erclin, 1959'da Gurdjian ve Thomas baziler arteri mekanik yolla stimüle ederek spazm meydana getirmişlerdir. Anjiografik vazospazm ilk olarak 1951 yılında nöroşirürjiyen olan Ecker ve radyolog olan Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (138,139). Vazospazmın kanama sonrası birkaç

hafta içinde geliştiğini gözlemlemişlerdir. Vazospazmın anevrizmaya yakın damarlarda daha fazla, komşu vasküler yapılarda ise daha az geliştiğini ve prognozda etkili olduğunu göstermişlerdir.

1965 yılında Allcock ve Drake (134) SAK sonrası morbidite ve mortalitenin asıl sebebinin çoğunlukla vazospazm olduğunu göstermişlerdir. 1973 yılında Suzuki ve Yoshimoto (140) vazospazmlı hastalarda en önemli prognostik faktörün bilinç düzeyi olduğunu yaş, cinsiyet, motor ve kranial sinir tutulumunun cerrahi sonuç üzerine etkilerinin önemli olmadığını belirttiler. 1970'li yıllarda uygulanan vazopressor ve sıvı replasmanı tedavileri ile kan basıncının ve santral venöz basıncın yükseltilerek nörolojik kayıpların bazılarının geri döndürülebileceği gösterildi (140). 1977'de pozitron emisyon tomografisi (PET) ile yapılan calışmada vazospazm gelişen bölgede serebral kan akımının ve oksijen metabolizma hızının azaldığını gösterilmiştir (141). 1979 yılında Niziuma ve arkadaşları (142) vazospazmın orta serebral arterde sık görüldüğünü bildirdiler. 1980'li yıllarda Sasaki ve arkadaşları (143) oksihemoglobinin otooksidasyon ile methemoglobine dönüşmesi sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin membran fosfolipidlerinde peroksidasyona yol açtığını, bununda serebral vazospazmın etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürdüler. Fischer ve arkadaşları (67) BT'de subaraknoid mesafedeki pıhtı kalınlığının vazospazm gelişme ihtimali ile yakından ilişkili olduğunu gösterdiler. Aynı zamanda serebral dolaşımın değerlendirilmesinde pratik ve noninvaziv olan transkranial Doppler ultrasonu da tanıtmışlardır. Yine 1984 yılında Zubkov ve arkadaşları (144) vazospastik serebral arterleri genişletmek için translüminal balon anjioplasti yapmışlardır.

1.2.2.2.3 Klinik Özellikler

Semptomatik vazospazm kliniği; arterin lokalizasyonu, daralmanın şiddeti, hastanın yaşı, genel durumu, intrakranial basınç yüksekliği, intraserebral hematom ve hidrosefali varlığına göre değişkenlik gösterir. SAK sonrası 3. ve 4. günlerde bilincin kötüleşmesi, motor defisit veya afazi gelişmesi durumunda düşünülmeli; baş ağrısında artma, subfebril ateş, delirium halinde ise şüphe edilmelidir. Spazmın şiddetine bağlı olarak ilk nörolojik bulgu genellikle diplopidir. Arterin lokalizasyonuna göre nörolojik defisitler farklılık göstermektedir. Orta serebral arter (MCA) tutulumunda, karşı tarafta hemiparezi ve dominant hemisfer etkilendiyse afazi gelişebilmektedir. Bilateral anterior serebral arter (ACA) tutulumunda; parapleji, akinezi, mutizm, frontal bulgular ve inkontinans gelişebilmektedir. Tek taraflı anterior serebral arter (ACA) tutulumunda karşı taraf alt ekstremitede motor defisit gelişir. Posterior serebral arter (PCA) tutulumu; bilateral pitoza

ve hemianopsiye neden olabilir. Posterior fossa vazospazmında Cheyne-Stokes solunumu, ateş, hıçkırık ve kan basıncında değişiklik görülebilmektedir. Hastanın klinik takibinin kısa aralıklarla yapılması önemli olup, takip sırasında yatak başı yapılan transkranial doppler ultrasonografi (TDUS) gibi testlerin hassas olmaması sebebiyle klinik takibi dahada önemli kılmaktadır. Klinik vazospazm 10.-14. günlerde düzelse de radyolojik vazospazm 3.-4. haftalarda düzelmektedir. Fokal defisit gelişmeden radyolojik vasospazm gelişebilir. Radyolojik vazospazm gelişmeden de klinik vazospazm görülebilir (101, 124, 145, 146).

1.2.2.2.4 Tanı

Serebral vazospazm olduğu düşünülen hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirme birlikte yapılmalıdır. Tanıda transkranial doppler ultrasonografi (TDUS)ilk tercih edilen noninvaziv, kolay ve yatak başı uygulanabilir bir yöntemdir. Serebral arterlerdeki akımı gösterebilmesi açısından önemli bir tetkiktir (147). Bu yöntem ile ortalama kan akım hızı ölçülerek bulunan değerin damar çapına ters orantılı olduğu prensibinden hareketle dolaylı olarak vazospazm tespit edilebilmektedir (148). TDUS ile serebral damarların incelemesinde 120cm/saniye üzeri değerlerin tespit edilmesi serebral vazospazmın göstergesidir (9).

Vazospazm teşhisinde DSA damar çapı ve geçiş zamanı hesaplamalarını da göstereren en değerli yöntemdir. Kontrast madde maruziyeti, iyatrojenik inme, vasküler yaralanma, yüksek maliyet, deneyimli operatör gereksinimi dezavantajlarıdır (149). DSA serebral vazospazm tanısında en önemli tetkik olması yanında işlem sırasında görülen vazospazmı açmak amacı ile balon anjioplasti de yapılabilmektedir. Son zamanlarda BTA teşhis amaçlı DSA'ya yakın bilgi verir duruma gelmiştir. Akut olarak kliniği kötüleşen hastalarda hidrosefaliyi, intraserebral hematomu, iskemik alanları ayırt etmesi, kolay ulaşılabilir olması ve kısa sürede sağlanabilir olması nedeni ile BBT çok faydalıdır (150).

MRG'nin vazospazm teşhisinde hassasiyeti az olmasına rağmen doku perfüzyon ve diffüzyon çalışmaları ile gelişen iskemik olayların teşhisinde faydalıdır. Vazospazm ile ortaya çıkacak olan iskemik bulguların bilinci kapalı hastalarda erken fark edilmesi güçtür. Sürekli yapılan EEG kayıtlarında alfa dalgalarının delta aktivitesine oranındaki düşme iskemi için iyi bir göstergedir, fakat yöntemin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen kesin tanı için özgün değeri düşüktür (151). Juguler vene yerleştirilen oksijen ölçüm kateteri ile yapılan kayıtlarda spazm kliniği ortaya çıkmadan bir gün öncesinde oksijen satürasyonunda düşmenin görülebilmesi erken tanı yöntemi olarak kullanılabilmesi açısından değerlidir (152).

1.2.2.2.5 Etyoloji ve Patogenez

Serebral vazospazmın etyolojisi ve patogenezi yapılan geniş araştırmalara rağmen anlaşılamamış olup etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Vazospazm sürecin başlangıcı ile ilgili genel görüş subaraknoid mesafeye ekstravaze olan kanın sağlam olan damar duvarı ile teması sonucu damar düz kaslarında kasılmaya sebep olduğudur. Vazospazmın patogenezinde vazokonstrüksiyon teorileri; serbest lipit peroksidasyon radikalleri, eicosanoid üretiminin bozulması, nitrik oksit azalması, endotelin artışı iken, yapısal teoriler ise; proliferatif vaskülopati ve damar duvar inflamasyonudur. BT'de subraraknoid mesafede bulunan kanın miktarı ve sisternalarda kalma süresi, vazospazm gelişme olasılığının en önemli belirleyici faktörleridir (153-155).

1.2.2.2.5.1 Damar Düz Kaslarında Kasılma

Vasküler tonusu belirleyen düz kas hücre membran potansiyeli sabit olmayıp ritmik olarak sürekli değişir, yani damar düz kaslarında yavaş, tonik ve uzun süreli şeklinde sürekli bir kısmi kasılma mevcuttur. Bu durum periferik kan basıncı ve beraberinde organların kan akımını düzenler. Kasılmada mekanik, elektriksel ve kimyasal uyarılar etkililidir. Mekanik olarak damar duvarında basınç artınca damarda sekonder dilatasyon, düşünce tekrar kasılma olur. Buradaki mekanik etkiye vasküler düz kasın kendisi tarafından düzenlenen miyojenik cevap denmektedir (156,157).

Damar düz kas hücresi membran potansiyelinin depolarizasyonu düz kasta kontraksiyona, repolarizasyonu relaksasyona yol açmaktadır. Depolarizasyonda en önemli katyon Ca iyonu iken, hiperpolarizasyonda en önemli katyon potasyum (K) iyonudur (158).

Vasküler düz kas hücrelerinin elektriksel uyarımı L ve T tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarından L-tipi kalsiyum kanallarının açılmasına, membranın depolarize olmasına ve hücre içi kalsiyumu artırarak damarda kontraksiyon gelişmesine sebep olur. Kalsiyum artışı ekstra sellüler mesafeden kalsiyum kanal yollarıyla ve hücre içi kalsiyum depolarından sağlanır. Kalsiyum, hücre içinde özel kalsiyum bağlayan bir protein olan kalmoduline bağlanır (157). Kalsiyum, kalmodulini ve sonrasında kalmodulin ise, miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder. Bu miyozin hafif zincirinin (MLC), serine 19 pozisyonunda fosforilasyonunu sağlar. Aktin filamentiyle etkileşme sonucunda kasılma gerçekleşir (159). Serebral vazospazmın erken döneminde kalsiyumun etkili olduğu

gösterilmesine rağmen kronik dönemde hücre içi kalsiyum artışının vazospazm ile ilişkisi yapılan çalışmalarda gösterilememiştir (160).

Hücre membran hiperpolarizasyonu damar düz kasında relaksasyona neden olup başlıca K gradienti ile tayin edilir. K kanallarını aktive eden veya açan farmakolojik ajanların vazospazmın tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (161,162).

Oksihemoglobinin neden olduğu düz kas kasılması, vazospazm gelişiminde önemli rolü vardır (163). Oksihemoglobin vasküler düz kas hücresi üzerine direkt veya arter duvarından lokal vazoaktif maddelerin salınımı, serbest radikallerin ve lipid peroksidlerin üretimini sağlayarak indirekt olarak etki edebilir (153). In vitro çalışmalar hemoglobinin ürettiği oksijen radikallerinin endotel ve düz kas hücrelerine zarar verdiğini ortaya koymuştur. Oksijen radikalleri endotelyal geçirgenliği ve (164), hücre içi kalsiyum miktarını artırarak (165) hücre depolarizasyon etkisini gösterirler.

Endotel hücreleri NO gibi vazodilatator ve endotelin (ET) gibide vazokonstriktor maddeler üretmektedir. Serebral vazospazma yol açan en önemli faktörlerin endotel kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde ve klinik çalısmalarda SAK sonrası NO düzeylerinin 10. dakikada düştüğü gösterilmistir. Bu durumda endotel disfonksiyonuna sebep olan asıl faktörün oksihemoglobin veya biluribin olduğu tahmin edilmektedir (166).

Nitrik oksit (NO) cGMP üreten guanilat siklazın (GS) ana aktivatörüdür (159). Guanilat siklaz, siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretmek suretiyle hücre içi kalsiyumu azaltır. Bu etkisini siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ın sarkoplazmik membrana bağımlı kalsiyum pompalarını aktive etmesiyle gösterir. Bu sayede düz kas hücresi gevşemektedir (167). Fakat SAK sonrasında hemoglobin NO'e bağlanarak etkisini azaltmakla birlikte, ayrıca direk olarak guanilat siklazı inhibe ederek de etki gösterir (166).

SAK'ın inflamatuar sürecinde ET-1 de sentezlenmektedir. Subaraknoid mesafedeki kan pıhtısının hemolizi sonrasında lökositlerden ET-1 sentezi indüklemektedir. ET-1 hem vazokonstriksiyona yol açar, hem de endotelyal ve düz kas hücrelerinde proliferatif etki gösterek vazospazm oluşturur (166).

1.2.2.2.5.2 Spazmojenler

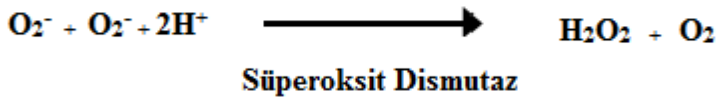
aSAK sonrası subaraknoid mesafeye yayılan kan ürünleri vasküler yapılarda kontraksiyona neden olmaktadır. Subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile anjiografik vazospazm arasındaki ilişki gösterilmiştir (168). Fischer tarafından BT'de subaraknoid

mesafedeki kan miktarının serebral vazopsazmla ilişkili olduğu gösterilmiş olup (67), subaraknoid mesafeden kanın temizlenmesi sonrasında anjiografik vazospazmın çözüldüğü ortaya konulmuştur (169).

Oksihemoglobinin serebral vazospazmda spazmojenik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (170,171). Serebral vazospazm süresince BOS'ta oksihemoglobin miktarının yüksek olduğu, miktarın değiştirilmesi ile doğru orantılı olarak vazospazmın değiştiği çalışmalarda gösterilmiştir (170). Oksihemoglobinin yanında araşidonik asit metabolitleri, endotelin, serbest radikaller, serotonin, adenozin ve okside bilirübin ürünlerinin (hem, bilirübin, biliverdin) serebral vazospazmda etkilerinin olduğu görülmüştür (172).

Vazospazm oluşmasında serbest radikallerin rolü çok büyüktür. Bu serbest radikaller; süperoksit (O2-), hidroksil (OH-) reaktif oksijen türevleri (ROT) ve hidrojen peroksit (H2O2-) gibi oksijenin non radikal derivelerinden oluşmaktadır. ROT, hücre lipitlerini, proteinleri ve nükleik asitleri hasarlar (173).

Subaraknoid aralıktaki eritrositler parçalandığında oksihemoglobin açığa çıkar. Oksihemoglobin methemoglobine çevrilirken çok güçlü bir serbest radikal olan superoksidler (O_2^-) oluşur. Superoksidler superoksid dismutaz (SOD) ile H_2O_2'e çevrilir (174, 175).



Şekil 1. Hidrojen peroksit oluşumu

Oluşan H_2O_2 kanama sonucu ortamda bulunan eritrositlerin parçalanmasıyla açığa çıkan demir ile reaksiyona girer ve hidroksiradikallerin (OH^-) oluşumuna neden olur. Böylece Haber Weiss ve Fanton reaksiyonu adı verilen serbest radikal reaksiyonu başlamış olur (174).



Şekil 2. Haber-Weiss Reaksiyonu



Şekil 3. Fanton Reaksiyonu

Serbest radikaller ençok lipidleri etkilemektedir. Çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidatif yıkımı, lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve sonucunda dönüşümsüz membran hasarı oluşturur. Lipid peroksidasyonunda en etkili olan serbest radikal hidroksil radikalidir (176). Lipid peroksidasyonu sonucunda lipid radikali oluşur. Lipid radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek peroksiradikaline dönüşür ve lipid hidrokside indirgenir. Direkt membran yapısına ve indirekt reaktif aldehitler üreterek diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Üç veya daha fazla çift bağ ihtiva eden yağ asitlerinin peroksidasyonunda malonil dialdehit (MDA) meydana gelmektedir. MDA membranda, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir (176). Membran yapısı bozulur geçirgenlik artar ve transmembran proteinlerinde hasar oluşturur. Lipid membranın destrüksiyonu hücrede iyon ve enzim dengesizliği oluşturur bunun sonucundada hücrede kalsiyum birikir, hücre ödemi ve nekroza yol açar (177).

Lipit peroksitlerin vasküler yapıyı bozduğu ve vazospazm yaptığı, deneysel çalışmalarda lipit peroksitin stabil olmayan prekürsörü araşidonik asitin hidroperoksiti olan 15-hidroksieikosatetrenoik asit (15-HPETE) aracılığı ile gösterilmiştir (173). O2- ' nin ise nitrik oksiti (NO) inaktive ederek serebral vazospazma yol açtığı görülmüştür (178). Tüm oksijen radikallerinin lipit peroksidazları BOS'ta artırarak serebral vazospazma yol açtıkları görülmüştür. (173).

Endotelyum, vasküler tonusun ayarlanmasında etkindir. Endotelyum tarafından üretilen relaksan faktörler NO, hiperpolarizan faktör ve prostosiklinlerdir. Endotelyum tarafından üretilen vazokonstrüktör ajanlar ise araşidonik asitin siklooksijenaz ürünleri ve endotelinlerdir (173).

NO, L-Arjiinden NOS enziminin katalize ettiği bir reaksiyonla invivo olarak sentezlenir. NO'in endotelyal NO (eNO) ve nöronal NO (nNO) olmak üzere iki bileşenden oluşur (171). NO çok kısa yarı ömre, hızlı ve güçlü vazodilatör etkiye sahiptir (9). Endoteldeki patolojik sürece en etkili spazmojen oksihemoglobindir (179). Bunun nedeni oksihemoglobinin ortamdaki nitrik oksidi (NO) düşürmesidir. Böylece guanilat siklazı (GC) inaktive etmesi veya serbest oksijen radikal üretimini arttırmasıdır. Hemoglobin NO'i

bağlar ve sonucunda, azalmış GC aktivitesi vazoskonstrüksiyonla sonuçlanır (180). NO azalması lökosit ve plateletlerin adezyonunun artmasına ve mevcut inflamasyonun şiddetlenmesine neden olur. NO adezyon moleküllerinin salgılanmasını inhibe etmektedir. Bunla beraber NO'in azalması miyozin fosfatazı inhibe eden Rho kinazın artışı ile sonuçlanır ki bu durum uzun süren düz kas kontraksiyonu ile sonuçlanır (181, 182).

Endotelin (ET), doğal vazokonstrüktör etkisi olan 21 aminoasitten oluşan bir peptiddir (183). Serebral vazospazmlı hastalarda BOS'ta plazma endotelin-1 (ET-1) düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş (184) olup vazospazm oluşumunu tetiklediği öne sürülmüştür (171). ET-1, endotel vasküler yapıların adventisyal tabakaları komşuluğundaki astrositler ve nöronlardan üretilmektedir (185). Subaraknoid aralıktaki pıhtı kaynaklı oksihemoglobin endotelden ET-1 sekresyonunu arttırır, ayrıca astrositler iskemiye cevap olarak ET-1 sekresyonunu arttırır. ET-1 seviyesinin beyin omurilik sıvısında (BOS) ve plazmada yüksek oranda bulunması serebral vazospazmın dirençli olmasına neden olur (186). Endotelin-1, kendine özgü membran reseptörlerini aktive ederek fosfoinozitid hidrolizini arttırır ve bunun sonucu oluşan inositol trifosfat (IP3) ve diasilgliserol aracılığı ile etkisini oluşturur. IP3, endoplazmik retikulumdan Ca++ salıverilmesini arttırır ve ET-1 daha sonra membran Ca++ kanallarını açarak ekstraselüler Ca++ un hücreye girişine neden olur. Bunun sonucunda damarlarda yavaş gelişen fakat uzun süren bir vazokonstrüksiyon oluşturur. ET bilinen endojen vazokonstrüktör maddelerin en güçlüsü olup, gravimetrik etki gücü Angiotensin II'den 10 kez daha fazladır (187).

Araşidonik asit (AA), membran fosfolipidlerinin dokusal komponenti olup 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 PGF2α açığa çıkar. PGE2, PGF2α ve TXA2 vazokonstrüksiyona, PGI2 ise vazodilatasyona sebebiyet vermektedir (173). LOX yolağı ile lökotrienler (LT) ve hidroperoksikosatetrenoik asit(HPETE) deriveleri açığa çıkar. Deneysel çalışmalarda LT antagonistlerinin serebral vazospazmı hafiflettiği, LT'nin SAK sonrası gelişen inflamatuar olaylarla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (188). CYP yolağı ise öncelikli olarak AA'yı, 20-HETE ve epoksiksosatrenoik asite (EET) metabolize ederek, vasküler düz kas hücreleri ile vazokonstrüksiyon, endotelyal hücreler vasıtası ile ise vazodilatasyon yapmaktadırlar (189).

İnflamasyon, canlı dokuda yaralanmaya karşı gelişen bir reaksiyondur. SAK geçiren hastaların serum ve BOS'unda, inflamasyon dokusuna lökositlerin toplamasında

gerekli olan selektinler, ICAM-1, VCAM-1 ve integrinler gibi adezyon moleküllerinde artış olduğu saptanmıştır (190). İmmün cevapta önemli role sahip olan sitokinlerin, TDUS yapılarak vazospazm tespit edilmiş olan hastaların BOS'larında yüksek miktarlarda olduğu tespit edilmiştir (191). Ayrıca immün yanıtta rol alan komplemanların eritrosit yıkımını artırarak spazmojenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı, deneysel olarak kompleman miktarlarındaki azalmanın vazospazmda düzelmeye neden olduğu gösterilmiş ve aynı çalışmada spazm gelişmiş olan arterlerde yapılan incelemelerde, inflamasyondan sorumlu olan genlerde up-regülasyon olduğu ortaya çıkmıştır (190).

1.2.2.2.5.3 İnflamasyon

Kanda bulunan granülositler, monositler, lenfositler inflamasyon sahasına gelir ve TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 substratlarını salgılatarak inflamasyonun akut evresini başlatmış olur. Bu inflamatuar mediatörlerin sentezi ve düzenlenmesi ise normalde hücre sitoplazmasında inaktif halde bulunan bir transkripsiyon faktörü, Nükleer Faktör kappaB (NF-κB) tarafından sağlanır. İnaktif halde bulunan NF-κB'yı reaktif oksijen türleri (ROT), hidrojen peroksid (H_2O_2), hidroksiradikal (OH^-) ve superoksid (O^-) gibi serbest radikaller aktive ederek vazospazmın inflamasyon kaskadını başlatır. Kaskadın ürünü olan TNFα pozitif feedback ile NF-kappaB'yi aktive eder. NF-kappaB adezyon molekülleri ve sitokinlerin düzenlenmesini saglayarak serebral vazospazmda etkili olabileceği düşünülmektedir (192-194).

Monositler ve makrofajlar tarafından üretilen TNFα sitotoksik etkisi olan inflamatuar bir sitokindir. Hedef hücrede reseptör trimerizasyonuna neden olur ve TNFR-1 sinyal kompleksini aktive eder. Aktive olmuş TNFR-1'de apopitotik kaskadlardan zimojen halde inaktif olarak bulunan prokaspaz 8'i kaspaz 8'e çevirerek kaspaz 8'e bağımlı hücre ölümünü başlatır (11, 191,195).

IL-1 ortamda bulunan monositler ve makrofajlar tarafından salgılanır. Serbest radikaller tarafından aktive olmuş NF-κB'nin aktive edilmesinde (+) feed-back etkisi vardır (194, 197). IL-6 ve IL-8'de endotelyal hücrelere bağlanarak permeabilite artışına neden olur. İnflamatuar süreçte eritrositler kümeleşip trombüs oluşturur ve IL-1β, TNFα ve IFγ gibi akut faz reaktanları bu trombus tarafından üretilir. Salgılanmaya başlanan IL-1, IL-6 ve IL-8'in seviyelerinin artması ve lökositlerin sonradan degranüle olmasıyla endotelin salınır (191, 197).

SAK sonrası serebral vazospazm, serebral arterlerin intima, media ve adventisya tabakalarını etkileyen patolojik süreçlerdir (194). Vazospazmda vasküler hücre

proliferasyonuna ve endotelyal hücrelerin apopitozisine dikkat çekilmiştir. Hücre proliferasyonuna, subaraknoid mesafedeki klotlaşmış olan kanda kümeleşen plateletlerden açığa çıkan maddeler arteriyel duvar kalınlaşmasına neden olarak serebral vazospazma yaptığı görülmüştür (198). Transmission elektron mikroskop (TEM) ile tespit edilen endotelyal apopitozisin ise kan beyin bariyerini bozarak vasküler düz kas hücrelerini vazokonstrüksiyona maruz bırakıp serebral vazospazma yol açtığı düşünülmüştür (199).

1.2.2.2.6 Vazospazmı Önleyici ve Tedavici Edici Yöntemler

Serebral vazospazmın önlenmesinde ve tedavisinde birçok yöntem olmasına rağmen mutakabat sağlanmış kesin bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Subaraknoid kanamadan şüphe edilen olgular tanı ve tedavisinin yapıldığı merkezlere bir an önce yönlendirimelidir. Mutlak yatak istirahati ve vital bulguların takibi çok önemlidir. Yoğun bakım ünitelerinde veya izole odalarda takip edilmelidirler. Oda sessiz, karanlık olmalı ziyaretçi alınmamalıdır. Hastanın başucu 30° yukarıda olacak şekilde yatak ayarlanmalıdır. Hasta inmobil tutulmalı ihtiyaçlarını yatakta gidermesi sağlanmalıdır. Pulmoner komplikasyonlara, venöz tromboza ve inmobilizasyona bağlı gelişecek yatak yaralarına karşı önlemler alınmalıdır. Diyet içeriği lifli ve yumuşak sulu gıdalardan oluşturularak konstipasyon önlenmeli ve laksatif ilaçlarda uygulanan protokole eklenmelidir. Hastaya foley kateter uygulanmalı ve takibi yapılmalıdır. Hasta düzenli beslenmeli, beslenmeleri şuur geriliğinde intravenöz yolla ve nazogastrik sonda ile sağlanmalıdır. Hastaların yaşamsal işlevleri çok dikkatli ve yakından takip edilmelidir. Olgularda hava yolunun açık tutacak önlemler alınmalı gerekirse oksijen verilmelidir. Bulantı, kusma ve ağrıya karşı semptomatik ilaçlar verilmelidir. Huzursuz ve ajite olgulara diazepam, fenobarbital uygulanabilir. Gastrointestinal kanama riskine karşı histamin, H2 bloke ediciler verilir. Santral venöz kateter monitorizasyonu ile sıvı dengesi, elektrolit ve osmolarite takibi yapılmalıdır.

Plazma glikoz düzeylerinin yüksek olması anaerobik glikoliz ve laktik asidozu tetikleyerek mikrodolaşımın bozulmasına ve beyin ödemine neden olmaktadır. Hiperglisemik seyreden hastalarda prognoz iyi değildir (200).

Hipotermi (33-35 C°) serebral oksijen talebinin % 7-8 oranında düşürerek akut iskemik stroklu ve intraserebral kanamalı hastalarda iyi prognostik etki göstermiştir (201). Hipertermi (38 C°'nin üstü) beyin metabolizmasını, intrakraniyal basıncı, nörotransmitter salınımını, oksijen radikalleri üretimini, nötrofil aktivitesini artırarak, kan-beyin bariyerini etkiler ve sonuçda iskemik beyin hasarını artırır. Acil olarak vücut ısısının düşürülmesi için

buz paketleri ile soğuk uygulama, soğuk hava, su veya özel amaçlı soğutma kataterleri kullanılabilir (124).

1.2.2.2.6.1 Vazospazmın Farmakolojik Tedavisi

Tedavide amaç vazospazm sürecinin durdurulması, vazodilatasyon sağlanması sonucunda iskemik hasarın önlenmesidir. Etkilenen arterin çapının daralması sonucunda serebral vasküler direnç artar ve bölgesel serebral kan akımının bozulmasıyla serebral infarkta kadar giden bir süreç başlar (203,204). Hipertansiyon, Hipervolemi, Hemodilüsyon kısaca üçlü H olarak adlandırılan tedavinin intravasküler hacmin artırılması sonucunda doku perfüzyonu sağladığı ve iskemik defisitin geri döndürülmesinde etkisinin olduğu bilinmektedir (205). Hemodilüsyonu sağlamak için hematokrit düzeyleri 30-35' in altında olmamalı, hemoglobin ise 10 g/dl'nin üstünde olmalı; hipervolemi için santral venöz basınç 8-10 mm Hg arasında olmalı; hipertansiyonu sağlamak için sistolik kan basıncı 140 mm Hg'nın üstünde tutulmalıdır. Üçlü H tedavisi tamamen güvenli ya da risksiz bir tedavi değildir. Hastaların %10-20'sinde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Pulmoner ödem ensık görülen komplikasyonudur. Serebral ödem, İKB artışı, hemorajik enfarkt gelişimi, anevrizmanın yeniden kanaması, kardiak aritmi ve miyokard iskemisi diğer görülen komplikasyonlarıdır (203). SAK sonrasında sıklıkla serebral tuz kaybı ile birlikte ortaya çıkan hipovolemi beyin hasarını artırmaktadır. Bu yüzden hastanın sıvı elektrolit dengesinin yakından izlenmesi, hiponatremi, hipernatremi ve hipovolemi gibi durumların önlenmesi vazospazm gelişen hastada önemli olacaktır (206). Profilaktik hipervolemiyi değerlendiren çalışmalar vazospazm insidansında ve serebral iskeminin geciktirilmesinde bir azalma göstermediğini aksine tıbbi komplikasyolarda ve bakım maliyetinde artış olduğunu göstermektedir (207).

İndükte hipertansiyon geç serebral iskemi hastalarının yaklaşık üçte ikisinde nörolojik defisitlerin tersine çevrilmesi ile ilişkilendirilmiştir (208). Kan basıncını artırmak için prospektif çalışmalarda fenilefrinin kullanılmaktadır. Fenilefrin sol ventrikül fonsiyonunu koruduğu için güvenli ve etkin olduğu görülmüştür (209).

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 etkilerinden dolayı bir haftayı aşmayacak şekilde verilmesi önerilmektedir (210).

İnotropik bir ilaç olan Milrinon fosfodiesteraz III inhibasyonu yaparak damarlarda vazodilatatör etki gösterir. Yapılan bir çalışmada sempatik vazospazmı olan ve övolemik hastalara ortalama 9.8 gün Milrinon infüzyon tedavisi uygulandı. Hasta grubunda pulmoner ödem, miyokardial iskemi, şiddetli hipotansiyon ve aritmi gibi komplikasyonların azaldığı ve sonucunda hastaların %75 inde 1 yıllık nörolojik düzelme gözlendi (211).

Kalsiyum kanal blokörleri damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyip kasılmalarını önleyerek vazospazmdan korumaktadır. Kalsiyum iyonu AA'nın açığa çıkması ve bunu izleyen sitokin ve prostoglandinlerin sentezine neden olarak inflamatuar etkilerden sorumlu tutulmaktadır. Kalsiyum kanal blokörlerinin en iyi bilineni olan nimodipin ile yapılan çalışmalarda SAK hastalarında iskemik nörolojik hasarı ve kötü prognozu % 5,1 oranında düşürebildiği görülmüştür, fakat mortalite üzerine anlamlı bir etki gösterilememiştir (212, 213). Nimodipinin plazminojen aktivatör inhibisyonu yaparak fibrinolitik aktiviteyi artırması, yeniden kanama riskini artırabilir (214). Önerilen dozu üç hafta boyunca dört saatte bir 60 mg oral uygulanmalıdır. Karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer fonksiyonu bozuk hastalarda dikkat etmek gerekmektedir. Nikardipinin diğer bir kalsiyum kanal blokörü olup 8-12 saatte bir 4mg dozunda intraventriküler yolla verilmesi ile anterior ve orta serebral arterlerde kan akımını artırdığı ve klinik vazospazmı düzelttiği belirtilmiştir (215). Nikardipinin intraatrial bolus olarak verilmesininde anjiografik vazospazmı azalttığı görülmektedir. (216)

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 (124).

SAK sonrası 2-12. günler arasında yapılan takiplerde hastalarda görülen hipomagnezeminin iskemik hasar ile ilişkisinin gösterilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalar ile İV magnezyum kullanılmasının iskemik hasarı belirli bir ölçüde azalttığı görülmüştür. Vazospazm riskini azatlamak için tedavi protokolüne eklenmesi gündeme gelmiştir (217).

Vazospazm tedavisinde görülen en önemli gelişme ETA reseptör antagonisti olan clazosontanın kullanılması olmuştur. Clazosontanın kullanıldığı çalışmada hastalarda vazospazm insidansının yarıya düştüğü, anjiografik vazospazm şiddetinin azaldığı, bazı olgularda spazmın yok olduğu bildirilmiştir (218). Endotelin antagonistlerinin kullanımına bağlı hipotansiyon gelişmesi riski mevcut olup önlem alınmalıdır.

Vazospazmın tedavisinde bir diğer önemli gelişme, statinlerin tedavide kullanıma girmesidir. SAK öncesi statin kullanmakta olan hastalarda 11 kat daha az vazospazm görülmesi, kanama sonrası statin başlanan hastalarda anjiografik vazospazmın ve iskemik hasarın daha az görülmesi sevindirici bir gelişmedir (218, 219).

1.2.2.2.6.2 Vazospazmın İnvaziv Yöntemlerle Tedavisi

Son yıllarda gelişen tıbbi teknik ve teknolojiler sayesinde vazospazmı önlemek veya oluşan spazmı çözebilmek amacıyla uygulanan invaziv yöntemelerin başarı oranı artmıştır. Erken cerrahi tedavi ve anevrizma kliplenmesi tedavide başarı oranını artırmaktadır. Yapılan çalışmalar vazospazm riskinin yüksek olduğu 4 ile 14. günler arasında yapılan cerrahi tedavinin yüksek morbidite ve mortalitesinin olduğunu göstermiştir. Erken cerrahi tedavi ile kanayan damarın kliplenmesi yeniden kanama riskini azaltmakta, civar dokulardaki pıhtının temizlenmesi sonucunda vazospazm görülme sıklığının azaltmaktadır (9). Subaraknoid mesafedeki kanın erken dönemde lomber drenaj uygulanarak temizlenmesine yönelik yapılan bir çalışmada on gün içerisinde hastalarda düzelme olduğu, altı ay içerisinde ise semptomatik vazospazm ve enfarkt insidansında düşme tespit edilmiştir (220). Sisternalara veya ventriküle yerleştirilecek bir kateter ile pıhtı çözücü ajanların verilmesi ile sisternalardan kanın uzaklaştırılması bir tedavi yöntemi olarak düşünülmüştür. Endovasküler yolla anevrizmanın tedavi edilmesinden sonra intratekal yolla ürokinaz uygulanan hastalarda vazospazmın anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir (221). Lomber drenaj uygulanmadan herniasyon riski olabileceğini düşünerek mutlaka BBT çekilmelidir. Günlük 200 cc BOS drenajı yapılan çalışmada başta vazospazm olmak üzere diğer komplikasyonlarda azalma olduğu, bunun mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği belirtilmiştir (222).

Günümüzde cerrahi sırasında yapılan manüplasyonlar ile ortaya çıkan spazmın giderilmesi için damar segmenti üzerine papaverin uygulanması standart bir uygulama haline gelmiştir. Papaverinin etkisi 30-45 dakika içerisinde sonlanmaktadır. Bu olumsuzluğu ortadan kaldırabilecek 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 görülmediği gibi vazospazmın önlenebildiği tespit edilmiştir (223). Papaverinin intraatrial infüzyonu refrakter vazospazmı çözerek vazodilatasyon oluşturarak nörolojik defisitleri iyileştirdiği düşünülmekle beraber bazı yayınlardada paradoksik vazospazma sebeb olabileceği söylenmektedir (224).

Endovasküler girişimler vazospazm tedavisinde giderek artan bir yöntem haline gelmektedir. Tedavide mekanik olarak spastik damarın genişletilmesi balon anjioplasti, intraarteriyel spazm çözücü ajanların verilmesi ve endovasküler yolla pulse-dye lazer yöntemi ile vazopsazmın çözülmesi kullanılan yöntemler arasındadır (225).

Balon anjioplasti teknik kısıtlamalar nedeni ile geniş çaplı proksimal segmentlerde uygulanmaktadır. Ancak bu işlem sırasında papaverin, nimodipin gibi ilaçların verilmesi ile distal segmentlerde de spazmı çözebilmektedir. SAK'lı hastalarda vazospazma ait ilk bulgular ortaya çıktığında yapılacak anjioplasti etkili olmakta, geç dönemde yapılacak işlemlerde ise reperfüzyon hasarı gibi istenmeyen durumlar görülebilmektedir (226). Balon anjioplasti ile yararlı sonuçlar bildirilmesine karşın işleme bağlı mortalitenin %2.5 civarında olması, bu yöntemin vazospazm tedavisinde yaygın olarak kullanılmasını engellemiştir (9).

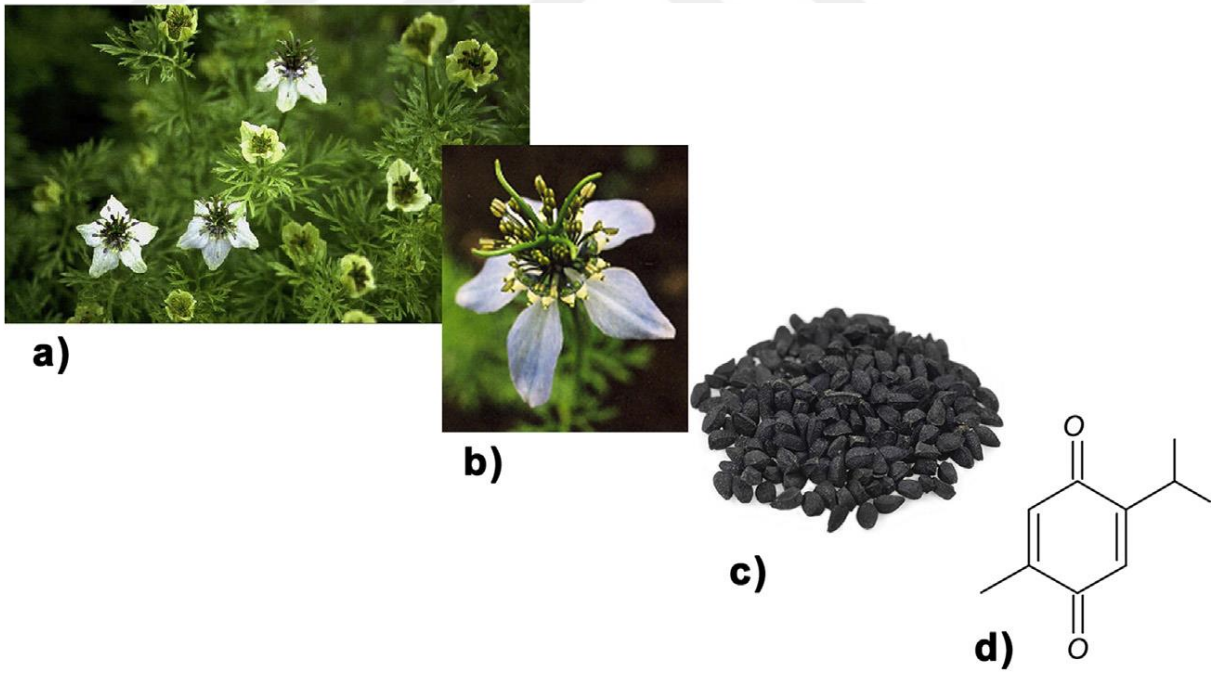
Endovasküler koil ile embolizasyon intrakranial anevrizmaların tedavisinde, SAK derecesi yüksek olgularda, yaşlı, yüksek tıbbi riskli ve anatomik olarak zorluk arzeden anevrizmalarda cerrahi kliplemeye alternatif olarak gelişmiştir. İlk kez 1991 yılında Guglielmi tarafından platin koillerin anevrizma içine elektrolitik olarak yerleştirilmesiyle başlayan bu teknikte, özellikle fundus/boyun oranı 2'nin üzerinde olan anevrizmalar koillerle doldurulmakta, tromboz ve enflamasyon etkisiyle oklüzyon sağlanmaktadır (227).

1.2.2.3 Thymoquinone(TQ)

Bitkisel ilaçlar son yıllarda büyük ilgi görmeye başlamış ve kimyasal ilaçlara alternatif olmuştur. Yapılan çalışmalar tıbbi bitkilerin çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde olumlu etkilerinin olduğunu göstermektedir. Çörek otu; astım, bronşit, egzema, ateş, hipertansiyon, başağrısı, baş dönmesi, diabet, sinir hastalıkları, romatizma, kanser, gastrointestinal hastalıklar gibi birçok hastalık için insanoğlunun yaklaşık 2000 yıldır geleneksel olarak kullandığı bir tedavi yöntemidir. Tarihsel olarak, N. sativa'nın tohumları antik Mısır ve Yunan hekimlerince burun tıkanıklığı, diş ağrısı, egzama, ve bağırsak solucanlarının tedavisinde ve süt üretimini artırmak içinde kullanılmıştır. Zengin bir tarihi ve dini geçmişe sahip bir bitkidir. Yiyeceklerde baharat ve meyve olarak da kullanımı vardır. Geleneksel olarak Arapça kara tohum olarak adlandırılır. Tüm hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği (evrensel şifacı) fakat yaşlanma ve ölümleri engelleyemeyeceğine dair yaygın bir İslami inanç vardır. Kara tohumun Peygamber

Efendimiz Hazreti Muhammed (SAV) tarafından iyileştirici olduğu söylenmiştir. İncil'de, N. sativa da “şifalı siyah kimyon” olarak tanımlanır (14-16).

Çörek otu halk arasındaki adı olup asıl adı Ranunculaceae botanik ailesinin üyesi olan Nigella Sativa’dır. Çörek otunun kimyasal komponentlerine bakıldığında esansiyel yağlar, protein ve aminoasitler, karbohidrat, organik asit, vitamin ve mineral içerdiği görülmektedir. N. sativa tohumlarının içeriği doymamış ve zengin esansiyel yağ asitleridir. Yağ asidi profili olarak, ana doymamış yağ asidi linoleik asit olup onu oleik asit takip eder. Tohumlar karoten içerir ve bu karoten karaciğer tarafından A vitaminine dönüştürülür. N. sativa tohumları aynı zamanda bir kalsiyum, demir ve potasyum kaynağıdır. Yapılan çalışmalarda biyolojik olarak aktif kısmının yağ derivesi içerisinde fikse edilen “2-isopropyl-5-methylbenzo-1, 4-quinone (Thymoquinone)” isimli maddenin olduğu görülmektedir (15, 17, 18). Yani Thymoquinone (TQ) siyah çekirdekli uçucu yağın ana aktif bileşenidir (17). TQ hidrofobik bir moleküldür, bu nedenle çözünürlüğü; biyoyararlanımını etkileyebilecek ve ilaç formülasyonunda sınırlamalara neden olmaz. TQ ışığa karşı duyarlı olduğu, kısa bir süre ışığa maruz kaldığında, çözeltinin pH'ından bağımsız olarak ciddi bozulma meydana geldiği görüldü (228).



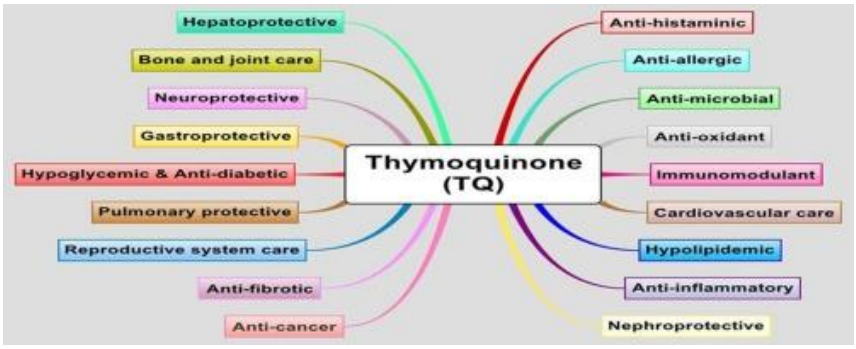
Şekil 4. a.Çörek otu bitkisi, b.Bitki çiçeği, c.Tohumları, d. Tohumların biyoaktif bileşeninin kimyasal yapısı, timokinon (TQ) (228)

İntravenöz (iv), intraperitoneal (ip) ve oral kullanımı vardır. TQ'nun antienflamatuar, anti-kanser, anti-oksidan ve sitoprotektif etkilerini belirlemek için yapılan

birçok araştırmada, araştırmacılar 5 ila 12.5 mg/kg arasında toksisite olmaksızın intraperitoneal olarak farelere enjekte etmişlerdir. İntraperitoneal enjeksiyon için maksimum tolere edilen doz erkek sıçanda 22.5 mg/kg, dişi sıçanlarda 15 mg/kg ve oral kullanımda 250 mg / kg olarak bulunmuştur(228). Yüksek doz (2 g/kg veya daha fazla) uygulanması solunumda hiperaktiviteye ve zorluğa neden olduğu görülmüştür. Yüksek doz, plazma metabolitleri ile enzimlerinde belirgin artışlar sağlar (20). N. sativa'nın uygulama şeklinin toksisitede önemli olduğu görülmektedir. İntraperitoneal yol ile karşılaştırıldığında (229) oral alım sistemikten güvenlidir. Yüksek TQ dozları, oksidatif stres, hepatik hasara neden olur (15).

TQ ‘nun antioksidan ve antiinflamatuar etkinliği olduğu bilinmektedir. TQ, demir bağımlı lipit peroksidasyonun güçlü bir şekilde engeller. Bu etkisini vazospazmotik etkinliği olan serbest oksijen radikallerinin ve peroksit radikallerinin oluşumunu engelleyerek sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15, 19, 20). Yine yapılan çalışmalarda TQ’nun vazospazmotik etkisi olan proinflamatuar sitokinlerin yapımını azalttığı görülmektedir(21).

1.2.2.3.1 TQ Etki Mekanizması ve Farmakolojik Kullanım Alanları



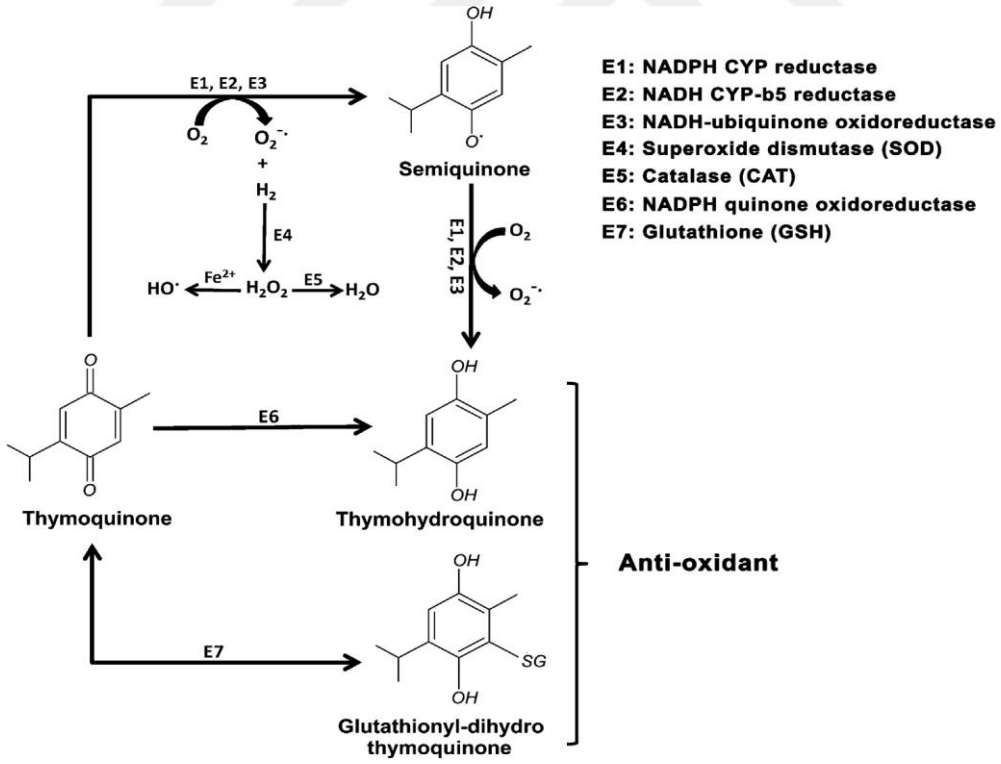
Şekil 5. TQ farmakolojik kullanım alanlarının grafik olarak özeti (228).

Oksidatif hasara bağlı hastalıklarda tedavi amacıyla doğal antioksidan bileşikler ve fitokimyasalların kullanılması, serbest radikalleri azaltarak oksidatif hasar kaynaklı patogenezde iyileşme sağlamıştır (15). Antioksidan enzimler hücresel savunma sisteminde reaktif oksijen türevlerine (ROT) karşı vücudu korur. Süperoksit anyon radikali, hidroksil radikali ve peroksil radikali gibi reaksiyona giren oksijen türevleri, aerobik metabolizma ile hücrelerde, UV radyasyon ve çevre kirliliği gibi eksojen kaynaklar tarafından üretilir. ROT

üretimi, membran lipidlerinin, proteinlerin ve nükleik asitlerin oksidasyonunu artırır. TQ ROT'a karşı güçlü bir fitokimyasal antioksidan etki oluşturur (19).

TQ demir bağımlı mikrozomal lipid peroksidasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. TQ'nun anti oksidatif potensiyeli, molekülün kuinon yapısının redoks özellikleri, TQ'nun fizyolojik engeller arasında çapraz geçiş yapma kabiliyeti ve subselüler bölmelere kolay erişimine bağlı olarak ortamdaki serbest radikallerin etkilerini yok eder (20, 230).

TQ, şekil 5'de özetlenmiş bir dizi oksido redüksiyon sonrası oluşan metabolitler ile endojen anti-oksidan savunma moleküllerini aktive ederek serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu metabolitler, hemoglobin ve miyoglobin'in oksidatif stresini önlemede etkindirler. GSH, SOD, katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) hücrelerin anti-oksidan sistemini oluşturmaktadır. Antioksidan enzimlerin, serbest radikal kaynaklı oksidatif hasarı nötralize etmesinden sorumlu olduğu iyi bilinmektedir. TQ; GST, GSH-Px, SOD ve glutatyon redüktazın ekspresyonunu ve/veya aktivitesini indükler (228).



Şekil 6. TQ'nun oksido redüksiyon döngüsünün mekanizması(228)

TQ'nin antienflamatuar etkisini ortaya koyma mekanizması incelenmiştir. TQ sırasıyla siklooksijenaz ve lipooksigenazın her ikisini de inhibe ederek, eikozanoid

üretiminin güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir (231). Bunlardan COX yolunda prostaglandinler (PG) ve tromboksan sentezlenirken, 5-LO yolunda ise lökotrienler (LT) sentezlenmektedir. COX ve 5-LO yollarının inhibisyonu, TQ antiinflamatuar etkilerini düzenleyen anahtar bir faktördür (232). Prostaglandinler, tromboksanlar ve lökotrienlerin tümüne eikosanoidler denir (233). Yapılan çalışmalarda TQ'nun vazospazmotik etkisi olan IL-1, TNF-alfa, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin "NF-KB patolojik sinyal yolağı" üzerinden yapımını azalttığı görülmektedir (21). TQ polimorfonüklear lökositlerde 5-lipooksijenazı ve 5-hidroksieikozatetraenoik asiti inhibe ettiği ve inflamatuar hastalıklar üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir (234).

Vücudun antioksidan deposunun güçlendirilmesinin oksidatif stres kaynaklı doku hasarını ve neoplastik transformasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır (228). Birçok ilacın toksisitesini azaltma yönlü etkileri görülmüştür. TQ çeşitli organlarda oksidatif hasara karşı koruyucu etkileri var olup ayrıca sitoprotektif özellikleri de mevcuttur. Böbrekleri; sisplatin, doksorubisin, gentamisin, vankomisin ve merkürik klorür, ifosfamid, cıva klorür ile indüklenen nefrotoksisiteden koruduğu, Karaciğeri; karbon tetraklorür, siklofosfamid, asetaminofen, aflatoksin B1, kadmiyum, sipermetrin, tamoksifen ve antitüberküloz ilaçlarla indüklenen hepatotoksisiteden koruduğu, Kalbi; doksorubisin ve siklofosfamid ile indüklenen toksisiteden koruduğu gösterilmiştir. Siklofosfamid, toluen ve bleomisin tarafından oluşan doku hasarını azalttığı görüldü. TQ'nun detoksifikasyonu arttırdığı ve benzo pirene bağlı mide tümörlerini inhibe ettiği gösterilmiştir (14, 15, 228).

TQ, çeşitli tümör modellerine karşı anti-kanserojenik, anti-neoplastik, anti-proliferatif ve anti-mutajenik aktiviteler sunan bir bileşiktir. Normal hücrelere minimal toksik olup, neoplastik ajanların toksik etkilerini azaltır; aynı zamanda kemoterapötik ajanlarla birlikte kullanıldığında ajanların etkinliğini artırdığı görülmüştür (235).

TQ kolon tümörünün başlama evresinde ortaya çıkan 1,2-dimetil-hidrazin (DMH) kaynaklı oksidatif hasarı önlemiştir (236). TQ ince bağırsaktaki polip sayısını ve apoptozu artırarak polip büyümesini azaltmıştır (237). TQ'nin insan glioblastoma hücresi üzerindeki etkisi rapor edilmiştir (238). TQ, insan glioblastoma hücrelerinin migrasyonunu, yapışmasını ve yayılmasını inhibe ettiği için anti-metastatik aktivitelere sahip olabilir (239). TQ, meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe etmiştir. Radyasyon tedavisine duyarlılığı artırdığı ve radyasyon ve TQ birlikte kullanımında meme kanseri hücrelerine sitotoksik etki gösterdiği bulunmuştur (240). TQ mide kanseri oluşumunu önlemiştir (241). TQ, pankreatik kansere karşı sitotoksik etki yaptı ve pankreatik kanser hücrelerinde azalma sağlamıştır (242). TQ için deri tümörü oluşumunun erken safhasında önleyici ajan olduğu

bildirilmiştir (243). Topikal uygulanmanın cilt kanserini önlediği gösterilmiştir (14). TQ ve sisplatin kombinasyonunun akciğer kanserine karşı aktif bir kombinasyon olduğu gösterilmiştir (244).

TQ'nun anti-oksidatif ve anti-inflamatuar etkinliği olduğu kronik tolüen maruziyetinden sonra hipokampal nörodejenerasyon modelinde görülmüştür (245). TQ verilen diyabetik sıçanlarda nöropati ve oksidatif stresi inhibe etmiştir. Norepinefrin, dopamini ve serotonin düzeylerini artırmıştır (246). TQ, morfinle uyarılan beyin oksidatif stresini azaltmıştır (247). TQ'nun kurşun nörotokitesi üzerine yararlı etkilerinin olduğu sıçanlarda tespit edilmiştir (248). TQ, ışınlanmış sıçanlarda beyin dokusunda hasara karşı antioksidan özelliklere sahiptir (249). Alzheimer hastalığının patogenezinde Beta Amiloid peptitlerin ana rolü oynadığı düşünülmektedir ve bu peptide bağlı olarak oluşacak nörotoksisiteyi önleyecek ilaçlar tedavide kullanılmalıdır. TQ tedavisi ile hipokampal ve kortikal nöronlarda toksiteyi önleyerek ve sinaptik görevin bozulmasına karşı korumuştur (250). TQ, spinal kord yaralanmasından sonra hasarın azaltılmasında ve sonrasında merkezi ağrı üzerinde analjezik etkilere sahiptir (251).

TQ, strestozotosin (STZ) ile ilişkili toksik etkilerin çoğunu iyileştirmiştir ve oksidatif stres azaltarak beta-hücre bütünlüğünü korumuştur (252). TQ akciğerdeki eozinofiliyi, Th2 sitokinleri ve akciğerdeki inflamatuar hücre infiltrasyonu azaltılarak, alerjik astımdaki pulmoner inflamasyonu azaltmıştır. Serumdaki spesifik IgE ve IgG1 düzeylerini de düşürmüştür. Allerjen ile indüklenen akciğer eozinofilik inflamasyonunu belirgin olarak inhibe ederek ve IL-4, IL-5 ve IL-13'te inhibitor etkisi göstermiştir. BAL sıvısında IFN üretimine neden olmuştur. TQ'nin uygulanması, eozinofilleri azaltarak IgE, histamin ve sitokinlerin seviyelerini düşürerek alerjik konjunktivitte görülen oküler semptomları önemli ölçüde azaltmıştır (15, 228). TQ'nun antiartritik etkisini göstermişlerdir. TQ'nun NO ve miyeloperoksidazı (MPO) düşürdüğü ve GSH, CAT ve SOD aktivitesini arttırdığını bulmuşlardır. TQ polimorfonükleer hücrelerin birikimini ve aktifleşmesini ortadan kaldırmıştır. TQ'nun romatoid artrite karşı koruyucu etkisi ve artrit skorlamasında olumlu etkisi gözlenmiştir (228, 253). N. sativa'nın yılan ve akrep zehirlerinin hemolitik aktivitelerini inhibe etmiştir. Lipit peroksidasyonunu, protein bozunumunu ve artmış ozmotik kırılganlığı önleyerek eritrositleri koruyucu özelliğe sahiptir. Kortizol'ün etken olduğu laringeal karsinomayı programlanmış hücre ölümünü önleyerek koruyucudur (15). TQ kolitte antiinflamatuar veya antioksidan ajanların hastalık belirtilerini iyileştirdiği gösterilmiştir (15,254).

Son zamanlarda, doğal antimikrobiyal ilaçlar ve bileşikler için yapılan araştırmalarda önemli oranda artış gözlenmektedir. TQ antibakteriyel aktivitesi Escherichia coli, Streptococcus faecalis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogens, Peudomonas aeruginosa ve Bacillus subtilise karşı bildirilmiştir (255). Hücre membranına invaze bakteri sayısının azaltılmasına ilâveten TQ biyofilm içine yerleştirilen hücrelerin metabolik aktivitesi üzerine etkili olmuştur ve biyofilm oluşumunu önlemiştir (256). TQ, oral bakterilere karşı seçici bir anti bakteriyel ve direnci azaltıcı etkiye sahiptir. S. aureus, Streptococcus mutans ve S. salivarius oral suşlar TQ'ya duyarlıdır (257).

TQ Mikobakteri tüberkülozununa karşı anti-tüberküloz aktivitesine sahiptir (258). TQ Candida albicans, Candida tropicalis ve Candida krusei'ye karşı antifungal aktivite yanı sıra patojen dermatofit suşları Trichophyton mentagrophytes, Microsporum canis ve Microsporum gypseum (259,260) etkilerinin olduğu görülmüştür. TQ'nun tedavisi, şistozomiasis üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir. Schistosoma mansoni ile enfekte edilen farelerin NS yağı veya TQ ile tedavisi, enfeksiyona karşı koruyucu bir etkiye neden olmuştur (261).

Intraperitoneal olarak verilen N. sativa yağının farelerde sitomegalovirüs enfeksiyonuna karşı güçlü bir etki sergilediğini ve doğal immünite üzerindeki yağın güçlendirici etkisine bağlı olduğu öne sürülmüştür (14).

TQ'nun (30 gün boyunca 50 mg / kg) günlük oral olarak streptozotosin (STZ)'ye bağlı diyabetik hamsterlere uygulanması hem açlık kan şekeri hem de glikatlanmış hemoglobin düzeylerini etkili bir şekilde azalttığı, glikoneojenik enzimlerin sentezini baskılayarak glikoneojenezisi azaltığı ve glisemik durumu iyileştirdiği görülmüştür (262). Asetik asit tarafından oluşturulan kolit sonrası TQ'nin sülfasalazinden daha iyi veya daha etkili olduğunu gösterilmiştir (263). Aynı şekilde TQ, alkolün ülsere etkisine karşı koruma sağlamış ve gastrik mukozada alkolün neden olduğu biyokimyasal yan etkilerin çoğunu azaltmıştır (264). TQ güçlü bir antihistaminik etkiye sahiptir (263). Anti histaminik etki, mide hasarına karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır (265).

Hiperhomosisteinemi'ye bağlı kardiak komplikasyonlara karşı koruma sağlamıştır (266). TQ'nun sıçanlara intravenöz verilmesi halinde kan basıncını ve kalp atış hızını azaltmıştır (267). TQ ile tedavi, yüksek kreatinin miktarını azaltmış, süperoksit radikal üretimini engellemiştir (268). Arakidonik asit (AA) ile indüklenen trombosit agregasyonu ve kan pıhtılaşması üzerinde önleyici etkileri gösterilmiştir (269).

TQ, allerjik akciğer patolojilerinde antienflamatuar özelliğe sahiptir. TQ'nin intraperitoneal uygulanması ile hava yollarında Th2 sitokinlerini, eozinofil infiltrasyonu ve goblet hücre hiperplazisini önleyerek alerjik hava yolu enflamasyonunu zayıflatmıştır (270). Kronik hava yolu inflamasyonu bronşiyal astımın önemli bir özelliğidir ve lökotrienler astım patofizyolojisinde rol oynayan güçlü bir inflamatuar mediyatörlerdir. TQ'nun lökotrien biyosentezinde ana enzim olan 5-lipoksigenaz'ı inhibe ederek LTB4 ve LTC4 düzeylerini azaltmıştır (271).

1.2.3 GEREÇ ve YÖNTEM

1.2.3.1 Deney Grupları

Bu çalışma, Erzurum Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 30.06.2017 tarih ve 79 numaralı onayı ile yapıldı. Çalışmada, 60 adet her biri 200-250 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek albino rat kullanıldı. Kullanılan 60 adet rattan sekiz adeti, deneysel işlemler sırasında ölmüş olup, değerlendirme 52 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 tutuldu, takipleri süresince yemek içmekte serbest bırakıldı. Çalışmamızda, deneysel subaraknoid kanama modelleri arasında tercih edilen tekli kanama modeli kullanılmış olup, toplam deney süresi 48 saat olarak belirlendi (272,273). 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=7): 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=8): 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 (subaraknoid kanamadan 48 saat sonra dekapite edilen grup, n=9): 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.

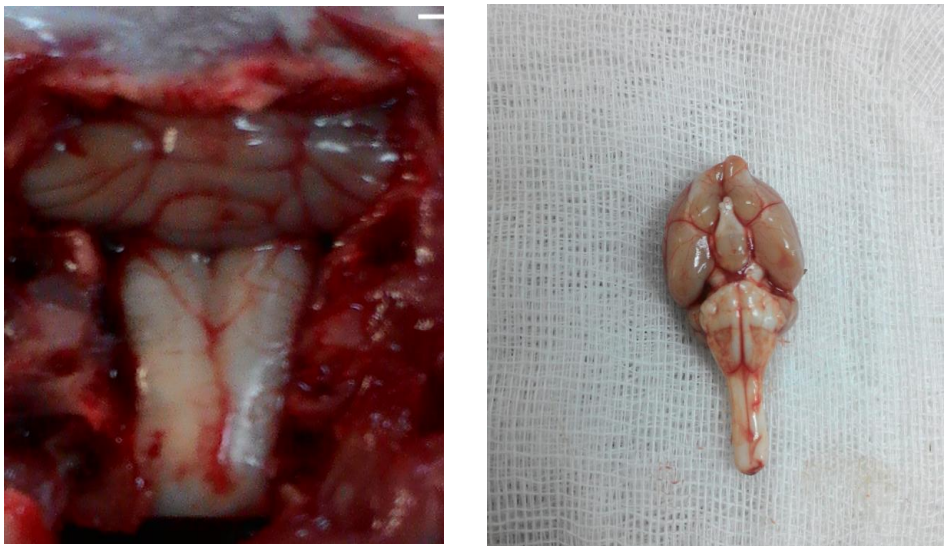
5. Grup (proflaktik TQ verildikten sonra subaraknoid kanama yapılan grup, n=10): 12,5 mg/kg TQ intraperitoneal yolla verildikten 6 saat sonra sisterna magnaya 0.15 cc otolog nonheparinize kan enjekte edilip takip eden birinci saatte perfüzyon fiksasyon yöntemi ile dekapite edilerek alınan beyin örneklerinden baziler arter alanları ve baziler arter duvar kalınlıkları incelendi.

6. Grup (subaraknoid kanama sonrası TQ verilip 48 saat sonra dekapite edilen grup, n=10): Sisterna magnaya 0.15 cc otolog nonheparinize kan enjekte edilip birinci saat, 24. saat ve 48. saatte olmak üzere toplam üç doz intraperitoneal yolla 12,5 mg/kg TQ 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

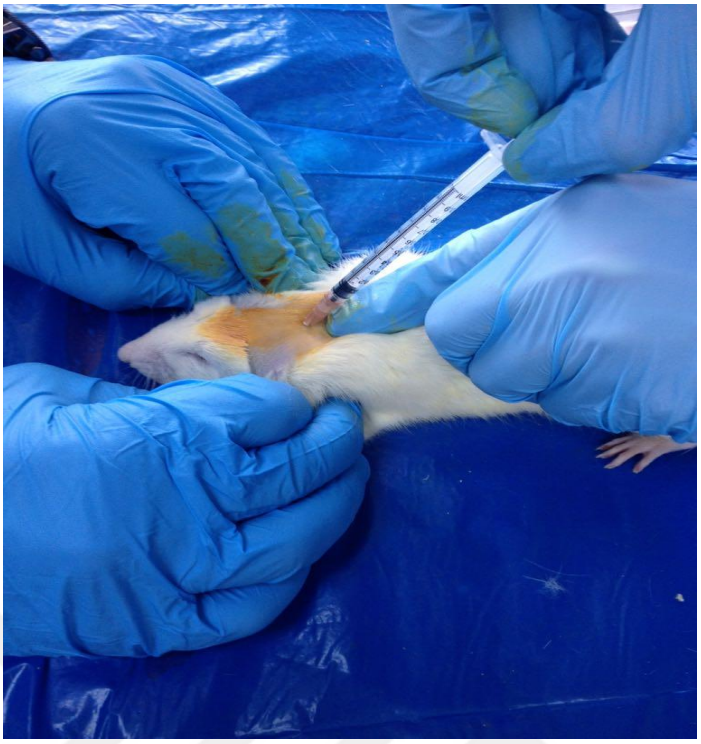
Denekler işlem öncesi sekiz saat süre ile aç bırakıldı. İntramüsküler ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylazin 5 mg/kg ile anestetize edilen denekler, yapılacak işleme göre supin veya prone pozisyonda masaya tespit edildi ve deneklerin işlem yapılacak anatomik sahaları işlem öncesinde traşlanarak dezenfekte edildi. Deneyler sırasında kullanılan Nigella Sativa Ekstresi CAS:490-91-5 (TQ), Sigma-Aldrich firması tarafından üretilmiş %98 saflıkta, kirli sarı renkte, kristal tozu halinde olup, katalog numarası 274666-1G'tir. Üretici firma tarafından teslim edilen TQ, oda sıcaklığında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda dimetil sülfoksit (DMSO) yardımı ile dilüe edildi.

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 yapılıp perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. Yaklaşık 10 dakika sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniektomi yapılarak beyin dokusu çıkarıldı ve FA içerisine konuldu (Şekil 7)



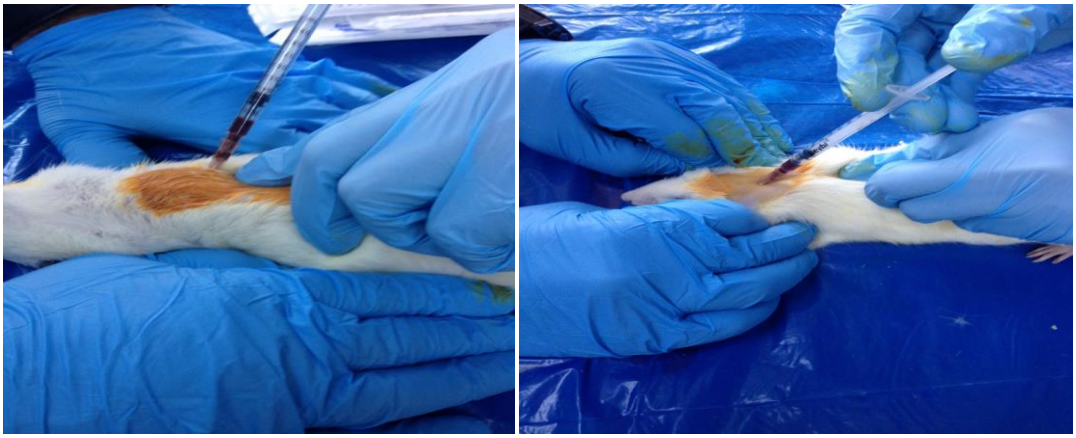
Şekil 7. Kontrol grubuna ait bir denekte perfüzyon fiksasyon işlemi yapıldıktan sonra oksipitoservikal bölgeden frontale doğru yapılan kraniektomi ve aynı deneğe ait nöral dokular

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 8). 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.



Şekil 8. Sisterna Magnaya 0.15cc steril serun fizyolojik enjeksiyonu.

3. Grup: Anestezi uygulandıktan sonra supin pozisyonda operasyon masasına alınıp kalbin sol ventrikülüne steril insulin enjektörü ile girilerek 0.15 cc otolog kan alındı (Şekil 9-A) ve deneğe prone pozisyon verilerek 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 (Şekil 9-B). 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.



A B

Şekil 9. Supin pozisyondaki denekte kalbin sol lateral ventrikülden kan alınması ve alınan kanın sisterna mangaya enjekte edilişi gösterilmektedir.



Şekil 10. SAK oluşturulan deneklerin bekletilme dönemi gösterilmektedir.

4. 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.

5. Grup: Anestezi uygulandıktan sonra intraperitoneal 12.5 mg/kg TQ enjekte edilen ratlar (Şekil 11), 6 saat 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 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 11. İntraperitoneal yolla 12.5 mg/kg dozdan TQ enjeksiyonu

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 12.5 mg/kg TQ enjekte edilen ratlar, 48 saat süre ile takibe alındı (Şekil 10). Takiplerinin birinci saatinde stupor halde olan ratların birinci saatten sonra kademeli olarak şuurlarının açıldığı ve 48. saattin sonunda şuurlarının açık motor kuvvetlerinin tam olduğu tespit edildi. 48. saatte verilen TQ dozundan beş dakika sonra perkütan yolla kalbin sol ventrikülüne girildi. Sol ventrikülden kan alınıp ventrikül içerisine 10 cc steril serum fizyolojik ve sonrasın 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.



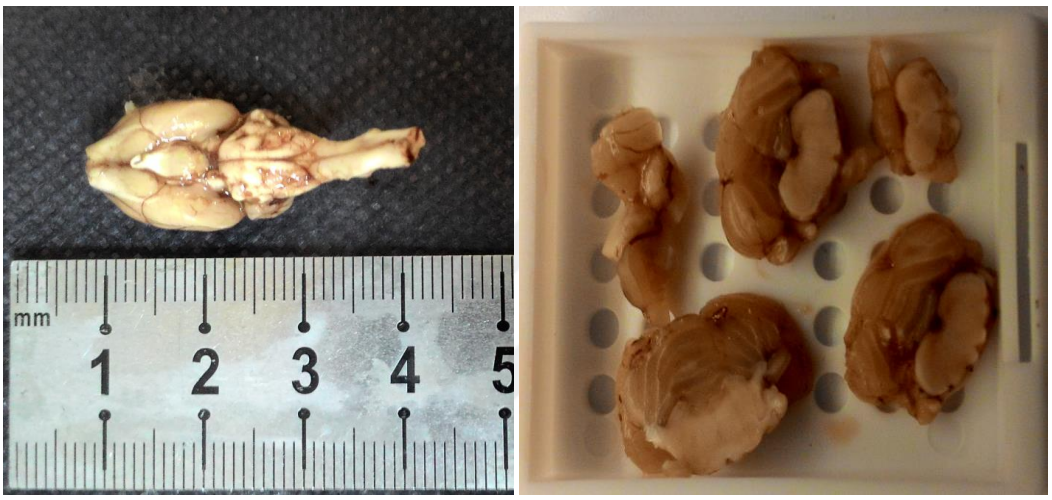
Şekil 12. SAK oluşturulan grupta kraniektomi sonrası çıkarılan nöral dokular

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

1.2.3.3 Spesmenlerin İncelenmesi

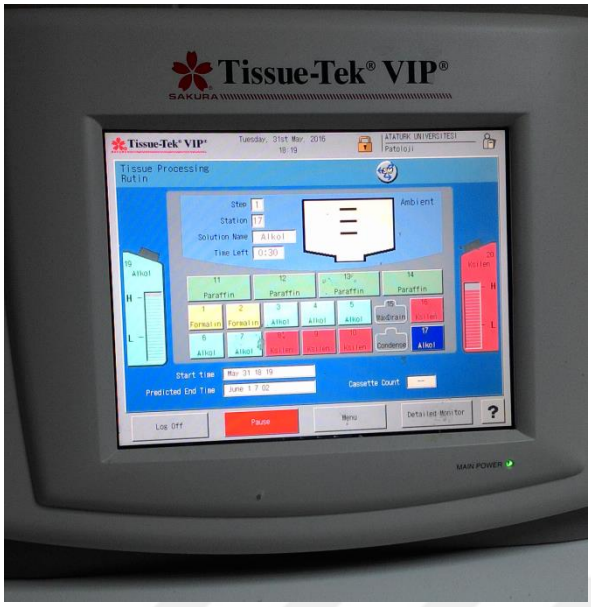
Alınan dokuların histolojik inceleme için hazırlanması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda yapılmış olup, histolojik incelemeler Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

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 13-B) rutin takip işlemi için SAKURA® firmasının ürettiği Tissue-Tek VIP adlı doku takip cihazı içerisine yerleştirilerek izleme alındı (Şekil 14).



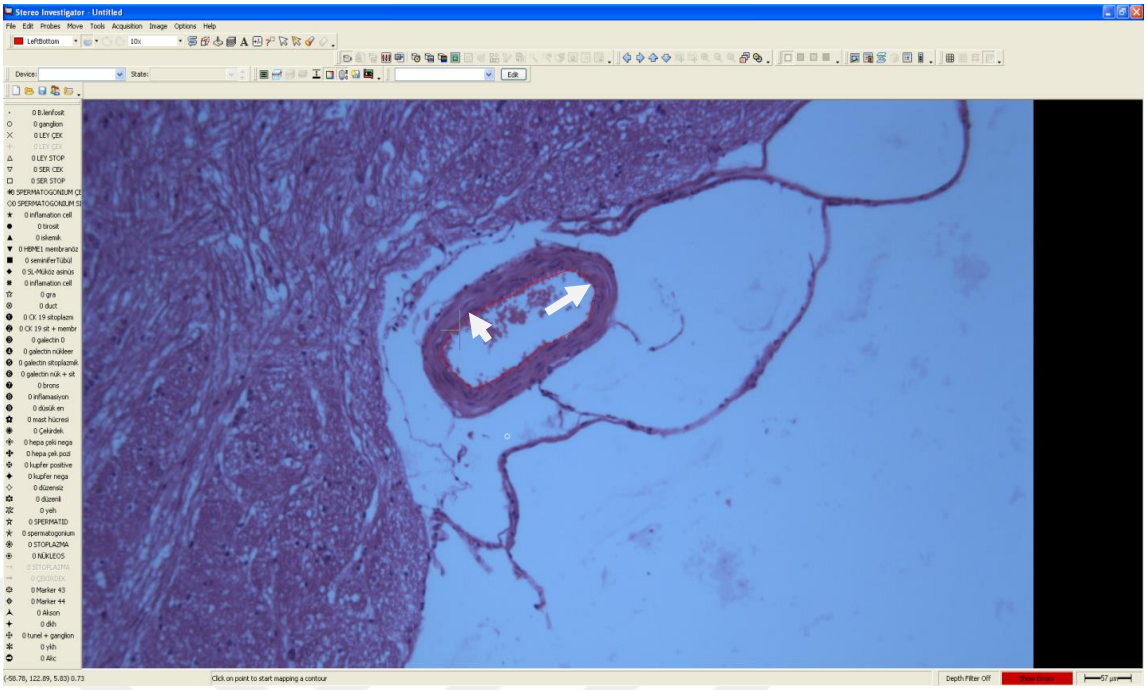
A B

Şekil 13: Fiksasyon sonrası alınan dokular ve dokulardan alınan kesitler



Şekil 14. Doku takip işlem cihazı

Takip işlemi tamamlanan dokular, parafin bloklara gömüldü. Bilahare Hematoksilen & Eosin ve TUNEL boyaları 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. 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 15). Yine damar duvar kalınlıklarıda, her bir rata ait baziler arterin üç farklı kesiti, Stereo Investigator programi ile objektif olarak ölçülüp ortalaması alınarak nihai değer olarak kaydedildi.



Şekil 15. 200'lük büyütmede stereolojik olarak baziller lümen alan ölçümü (beyaz oklarla gösterilen kırmızı hat).

1.2.4 BULGULAR

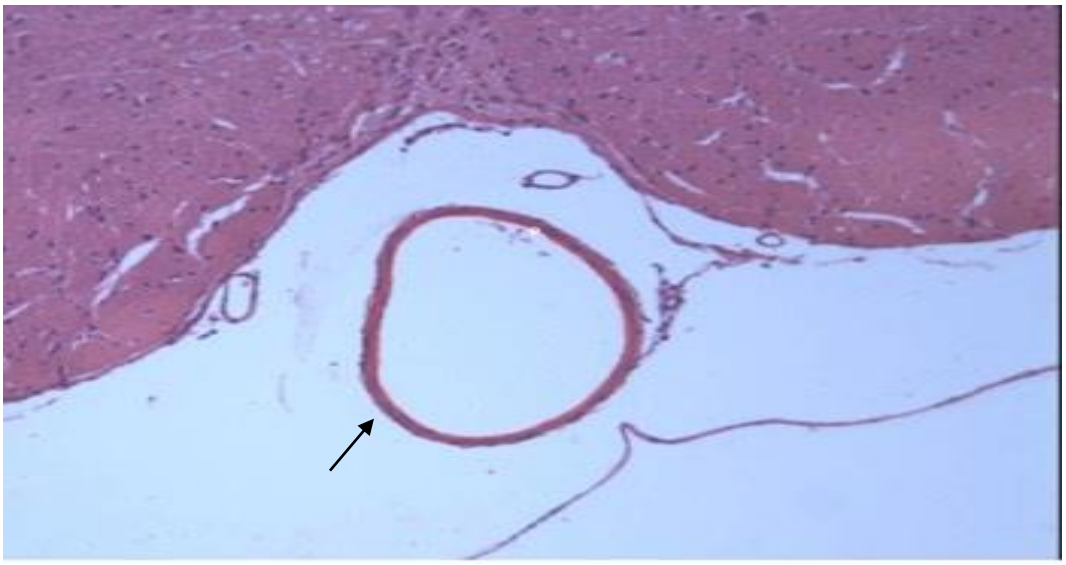
SAK oluşturulup takibe alınan deneklerin 45-60 dakika arası süre ile stupore oldukları, sonrasında yavaş yavaş genel durumlarının toparlanıp normal aktivitelerine döndükleri tespit edildi. Anestezik ajan sonrası veya uygulanan SAK'tan sonra toplam sekiz adet rat öldü ve çalışmamızdaki mortalite oranı yaklaşık olarak %13,33 olarak tespit edildi. Geriye kalan ratların sayısı, deney sonuçlarını istatistiksel olarak değerlendirebilmek açısından yeterli olduğundan ölenlerin yerine yeni ratlar konulmadı.

Alınan örneklerde grup 1 ve 2'nin normal görünümde olduğu, SAK oluşturulduktan hemen sonra kraniektomi yapılan grup 3 ve 5'in beyin dokusunun ödemli olduğu ve taze kanın bazal sisternalara yayıldığı görüldü. SAK oluşturulduktan 48 saat sonra kraniektomi yapılan grup 4 ve 6'nın az ödemli ve koyu kırmızı renkte kanamanın bazal sisternalara yayıldığı görüldü.

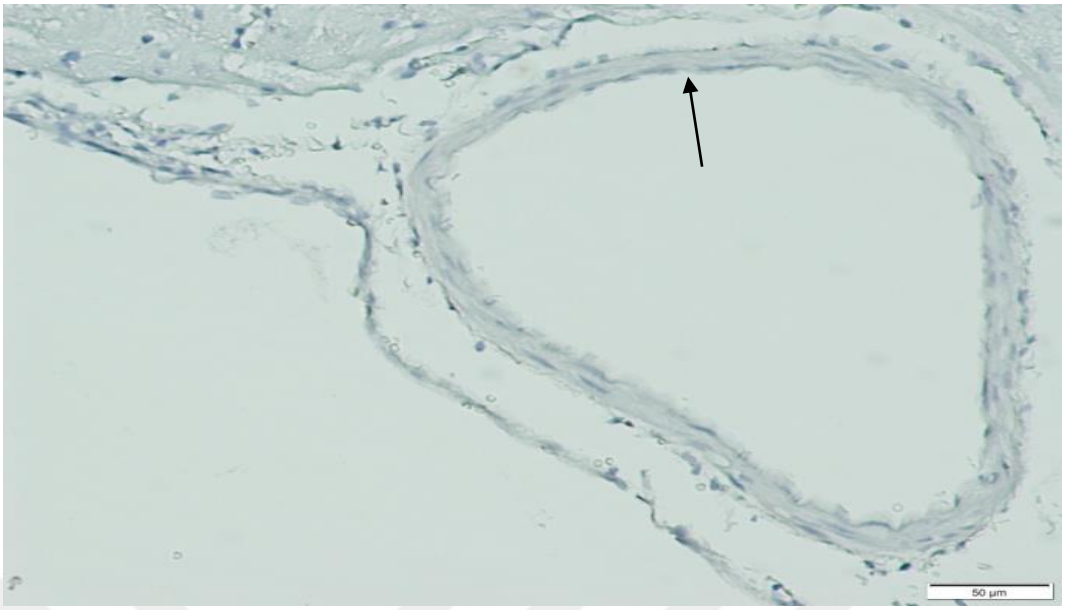
1.2.4.1 Histolojik İnceleme

Grup 1 ve Grup 2

Bu iki grubun Hematoksilen & Eosin boyası yapılan preparatları histolojik olarak incelendiğinde benzer özellik gösterdiği görüldü. Işık mikroskobik incelemede arter duvarının intima, media ve adventisya tabakaları ile perivasküler alan ve çevre dokuların normal histolojik yapıya sahip olduğu izlendi. TUNEL boyama yapılan preparatlarda arter duvarında ve çevre dokularında apopitozu düşündürecek morfolojik değişiklik gözlenmedi.

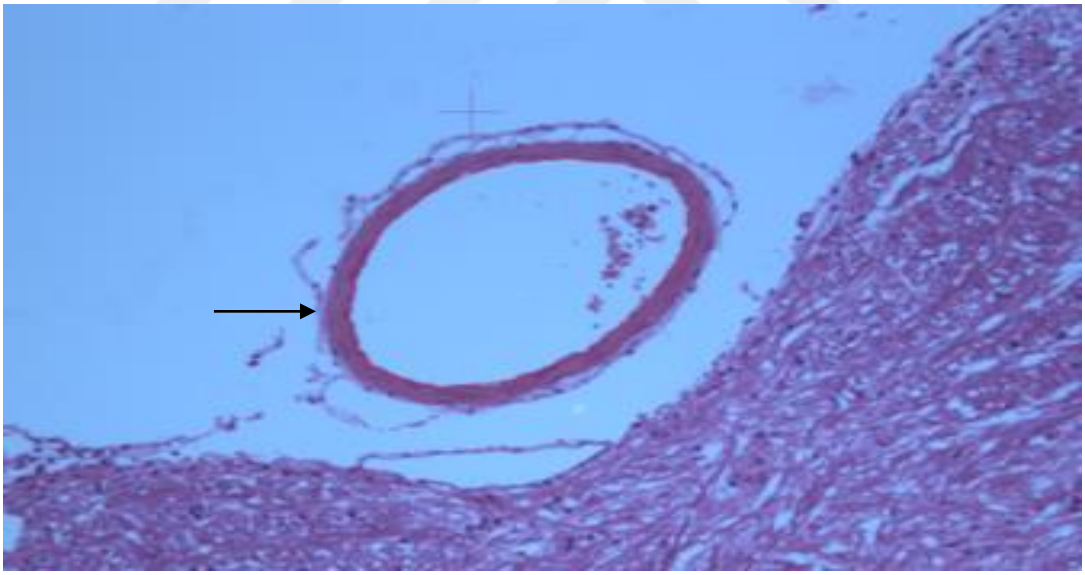


Şekil 16. Kontrol grubuna ait normal morfolojiye sahip baziller arter görünümü (siyah ok), H&E, x200

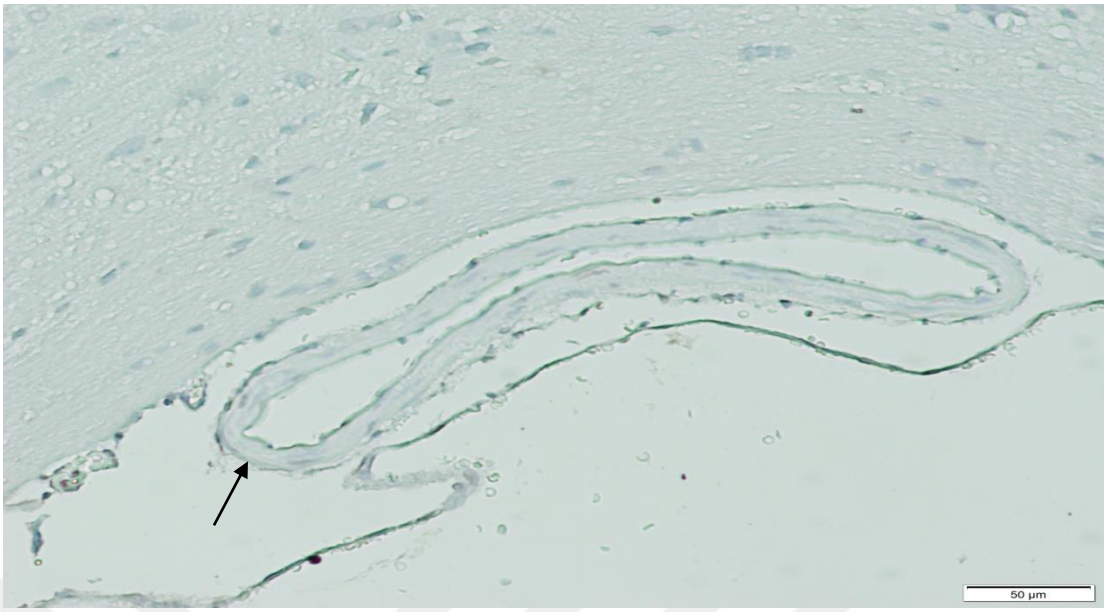


Şekil 17. Kontrol grubuna ait apopitoz görülmemiş baziller arter görünümü (siyah ok), TUNEL, x200

Grup 2



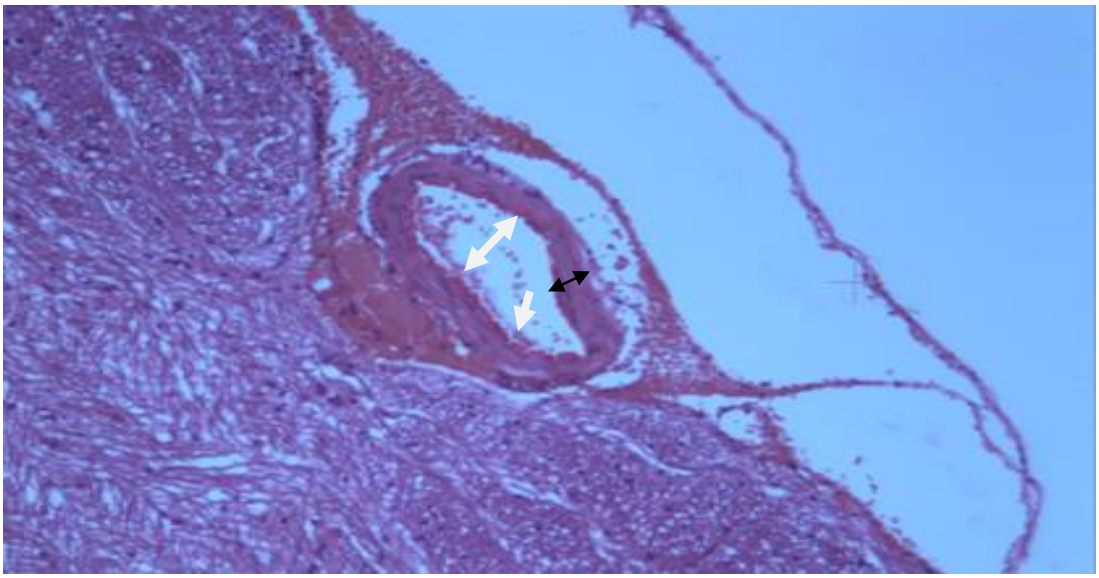
Şekil 18. Sham grubuna ait normal morfolojiye sahip baziller arter görünümü (siyah ok), H&E, x200



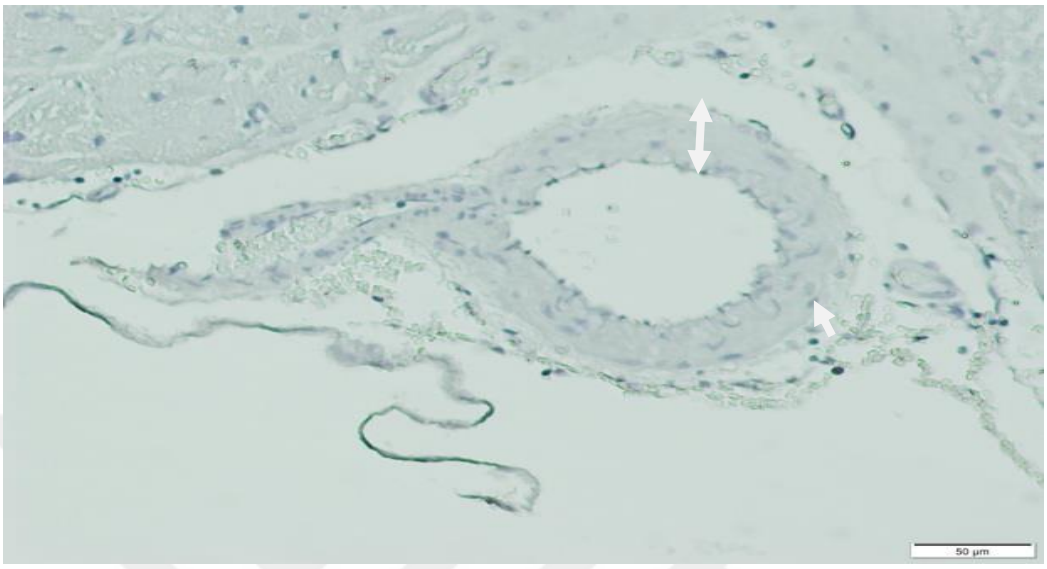
Şekil 19. Sham grubuna ait apopitoz ve nekroz görülmemiş baziller arter görünümü (siyah ok) TUNNEL, x200

Grup 3

SAK oluşturulup bir saat sonra dekapite edilen grupda yapılan histolojik incelemede H&E boyama yapılan preparatlarda damar duvar kalınlığının arttığı, damar lümen alanının azaldığı, endotel tabakada kıvrımlaşmanın olduğu gözlendi. TUNEL boyama yapılan preparatlarda apopitozu düşündürecek bulgu saptanmadı. İntrasellüler ödem, endotel hücrelerde lümene doğru çıkıntı ve alttaki elastik laminadan ayrılma görüldü.



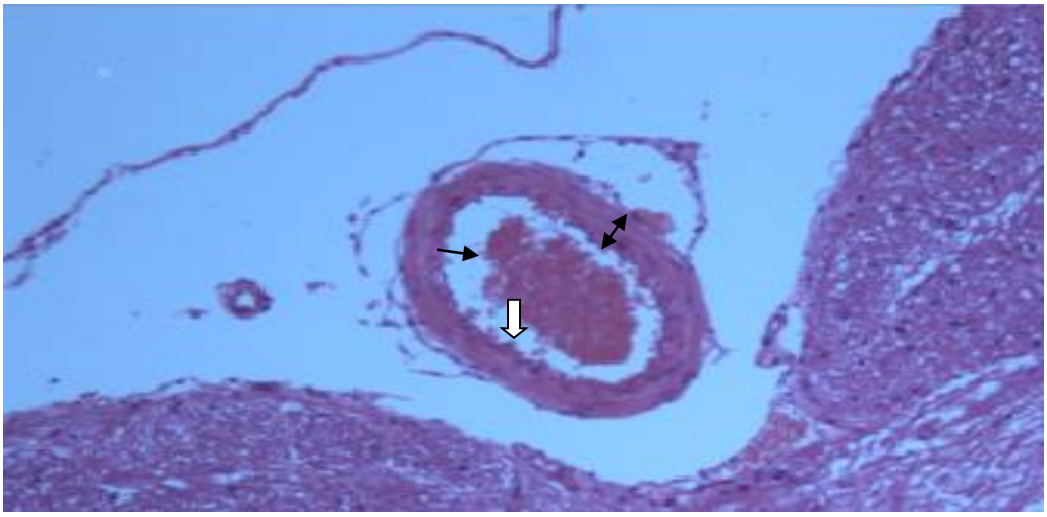
Şekil 20. SAK grubuna ait deneğin baziller arter kesiti. Baziller arter duvar kalınlığında artış(çift uçlu siyah ok) Baziller arter lumen alanında daralma(çift uçlu beyaz ok), Endotelde kıvrımlaşma (beyaz ok),H&E,x200



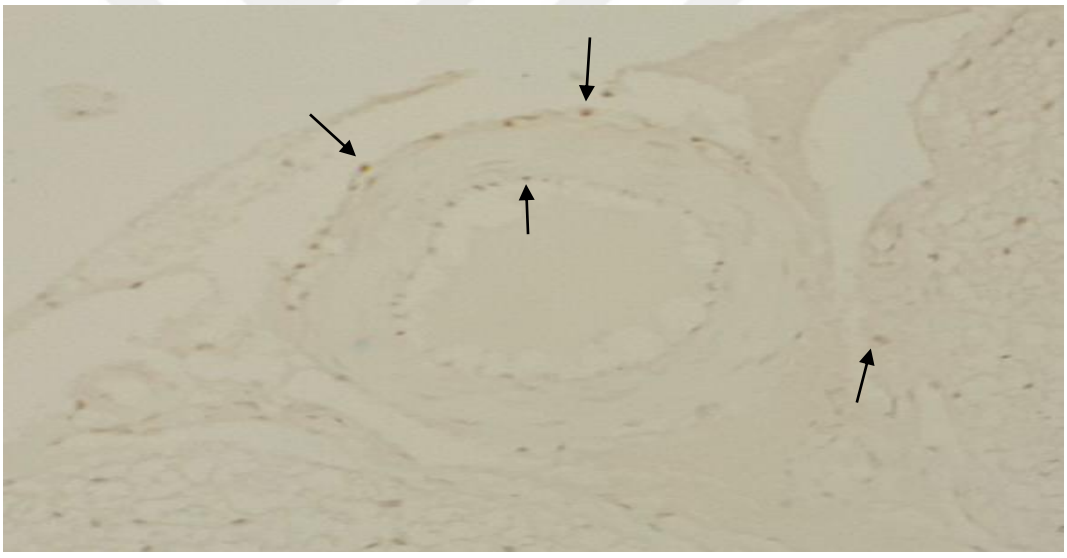
Şekil 21. SAK grubuna ait apopitoz ve nekrozun görülmediği, sitoplazmik vakuolizasyonun görüldüğü (beyaz ok), damar duvarında kalınlaşma (çift taraflı beyaz ok) görülen baziller arter görünümü. TUNNEL,x200

Grup 4

SAK oluşturulup 48 saat sonra dekapite edilen grupta H&E boyama sonrası yapılan histolojik incelemede baziller arter damar lumeninde daralma, duvar kalınlığında artış, perivasküler alanda kan elemanları ve yer yer endotelde kıvrımlaşma izlendi. TUNEL boyama yapılan preparatlarda apopitozu düşündürecek değişikler yani nükleer pozitivite izlenmiştir.



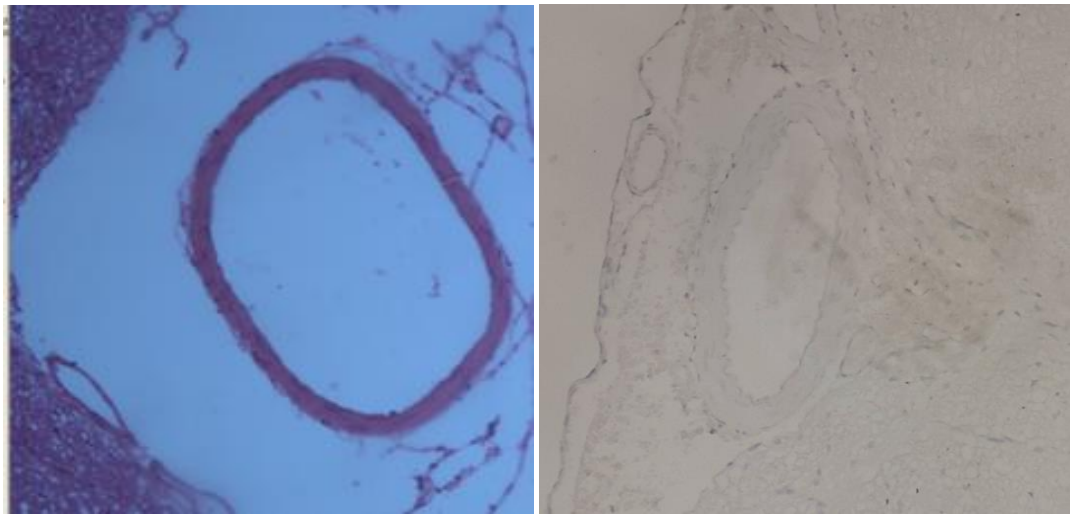
Şekil 22. Damar lumen alanında daralma, damar duvarında kalınlaşma (çift uçlu siyah ok), perivasküler alanda kan ürünleri (tek uçlu siyah ok), endotelde kıvrılaşma izlenen baziller arter görünümü. (tek uçlu beyaz ok) H&E, x200



Şekil 23. Entotel, adventisya ve çevre dokularda TUNEL metodu ile pozitivite izlenen baziller arter görünümü (Siyah oklar). TUNEL, x200.

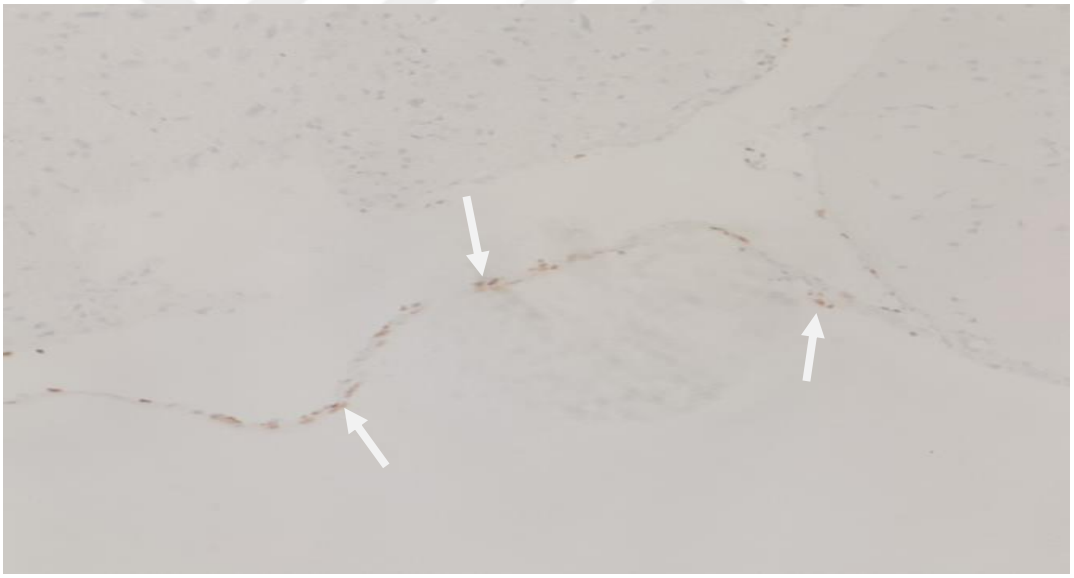
Grup 5

Önce ilaç verilip 6 saat sonra SAK oluşturulup, 10 dakika sonra dekapite edilen grupta H&E ve TUNEL ile yapılan boyamalarda baziller arter damar lumen alanının belirgin daralmadığı, damar duvar kalınlığının belirgin artmadığı, sitoplazmik vakuolizasyonun görülmediği ve TUNEL boyamada baziller arterde apopitoz düşündürecek morfolojik değişiklik izlenmediği gösterilmiştir (şekil 23 A-B). Yalnız çevre dokularda apopitotik hücrelerde TUNEL metodu ile nükleer pozitivite izlenmiştir (Şekil 24).



A B

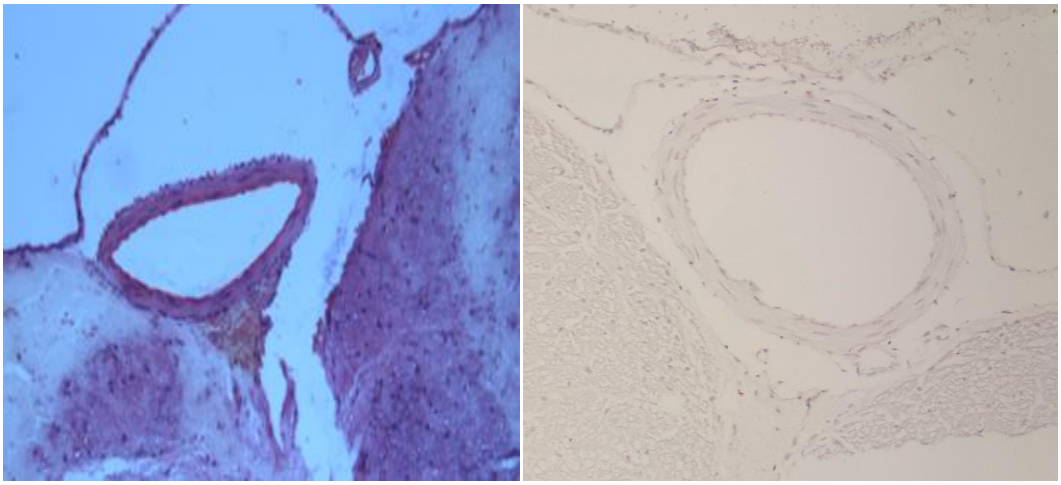
Şekil 24. Profilaktik olarak TQ verildikten sonra SAK oluşturulan gruba ait deneğin baziller arter görünümleri. A. H&E, x200 B. TUNNEL, x200



Şekil 25. Çevre dokularda apopitotik hücrelerde nükleer pozitivite izlenmiştir (beyaz ok). TUNEL, x200

Grup 6

SAK oluştulup 3 gün 3 doz şeklinde ilaç verilen hastanın 3. gün ilaç verildikten sonra dekapite edilen grupta H&E ve TUNEL boyama yapılan preparatlarda baziller arter lumeninde daralma, duvar kalınlığında belirgin artış izlememiş olup, TUNEL boyamada apopitoz düşündürecek morfolojik değişiklik izlenmedi (Şekil 25 A-B). Yalnız çevre dokularda apopitotik hücrelerde TUNEL metodu ile nükleer pozitivite izlendi (Şekil 26).



A B

Şekil 26. SAK oluşturullan 3 doz TQ verildikten sonra dekapite edilen gruba ait deneğin baziller arter kesitleri. A. H&E, x200 B. TUNNEL, x200



Şekil 27. Çevre dokularda apopitotik hücrelerde nükleer pozitivite izlenmiştir (siyah ok). TUNEL, x200

1.2.4.2. Stereolojik İnceleme

Analizler IBM SPSS 20 istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına Shapiro Wilk testi ile bakıldı. İkiden fazla bağımsız grup ile sürekli değişkenlerin kıyaslanmasında normal dağılım şartı sağlandığı durumda

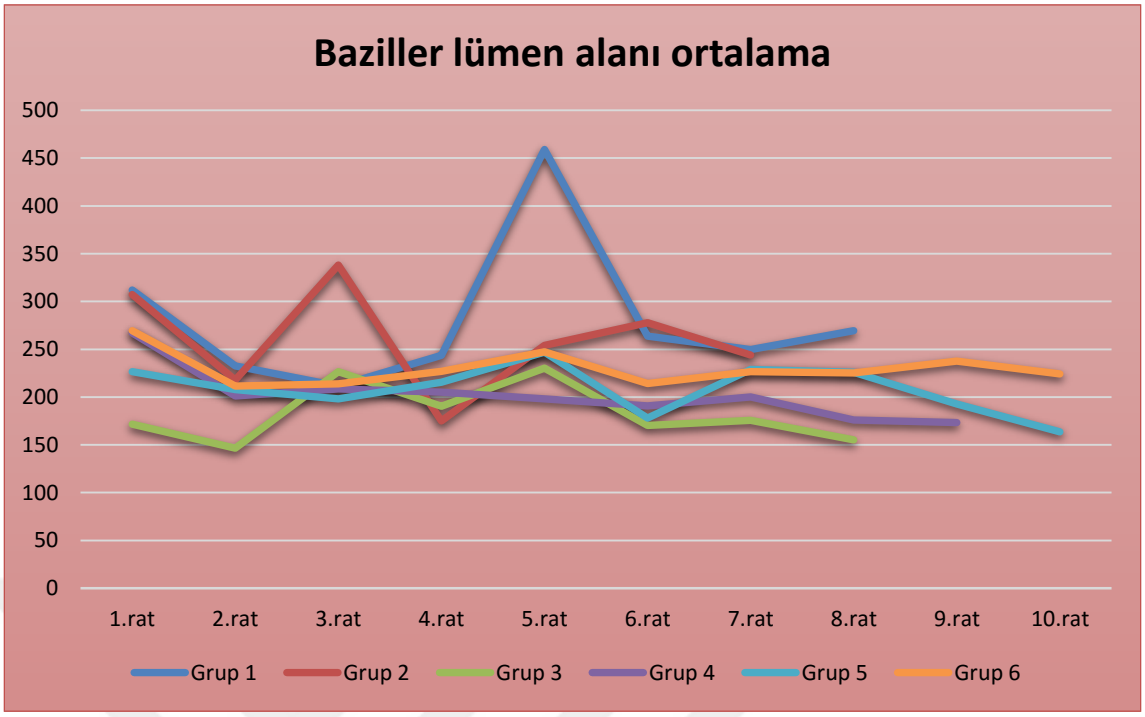
ANOVA testi, sağlanmadığı durumda Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA testi sonrası post-hoc testler varyanslar homojen olduğunda Tukey testi ile varyanslar homojen olmadığı durumda Tamhane's T2 testi kullanılarak yapıldı. Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testler için Kruskal Wallis testi sonrası post-hoc testleri kullanılarak yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

Her bir deneğe ait proksimal, middle ve distal bölgelerin ortalama baziler arter lümen alanı (Tablo 6) ve gruplara ait ortalama baziler arter lümen alanları (Tablo 7) stereolojik yöntemle ölçülmüştür.

Tablo 6. Stereolojik Olarak Ölçülen Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Lümen Alanı (µm2)

Denekler	Grup 1 (n:8)	Grup 2 (n:7)	Grup 3 (n:8)	Grup 4 (9)	Grup 5 (n:10)	Grup 6 (n:10)
1.rat	311,91	307,45	171,59	267,08	226,59	269,46
2.rat	232,67	218,05	146,43	201,06	207,89	211,46
3.rat	211,53	338,23	226,64	208,44	198,27	213,94
4.rat	243,60	175,13	190,55	205,08	215,70	227,04
5.rat	458,98	254,18	230,43	198,14	247,01	247,46
6.rat	263,61	277,81	170,25	190,81	178,02	214,26
7.rat	249,62	243,93	175,60	199,97	228,97	226,74
8.rat	269,38	Ø	155,21	176,11	225,77	225,33
9.rat	Ø	Ø	Ø	173,24	192,86	237,67
10.rat	Ø	Ø	Ø	Ø	163,64	224,39



Şekil 28. Stereolojik olarak ölçülen her bir deneğe ait ortalama baziler arter lümen alanı gösteren grafik

Tablo 7. Stereolojik olarak ölçülen gruplar arasında ve bölgelere göre baziller arter lümen alanı kıyaslama tablosu

Baziller Arter Lümen Alanı (µm2)										
Gruplar		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	Chi-Square	p	post-hoc
Proksimal	Mean	319,33	291,38	202,08	220,02	222,11	243,50	27,798	,000	3-2, 3-1, 4-1, 5-1
	Standard Deviation	74,45	59,23	34,23	30,82	24,87	22,34			
	Median	295,16	287,12	200,06	215,41	228,84	234,25			
	Minimum	260,10	212,51	155,09	190,84	183,34	225,46			
	Maximum	496,84	386,85	252,63	292,51	267,88	297,73			
Midle	Mean	279,93	260,70	184,86	201,49	206,64	230,44	25,522	,000	3-2, 3-1, 4-1, 5-1
	Standard Deviation	73,09	56,08	30,46	30,71	25,47	19,33			
	Median	252,02	255,53	175,25	198,83	208,44	226,46			
	Minimum	230,04	175,60	149,01	168,20	164,33	209,32			
	Maximum	452,50	342,43	230,50	276,43	243,33	275,20			
Distal	Mean	241,22	225,68	163,08	185,13	196,67	215,38	16,124	,006	3-6, 3-5
	Standard Deviation	89,91	51,02	30,22	21,54	27,39	13,86			
	Median	224,11	229,60	154,94	185,02	197,71	217,35			
	Minimum	144,44	137,27	133,33	156,20	143,24	195,22			
	Maximum	427,60	285,42	215,30	232,30	229,83	235,43			
Ortalama	Mean	280,16	259,25	183,34	202,22	208,47	229,78	23,691	,000	3-2, 3-1, 4-1,
	Standard Deviation	78,02	54,68	30,86	27,22	25,54	17,77			
	Median	256,61	254,18	173,59	199,97	211,79	226,04			
	Minimum	211,53	175,13	146,43	173,24	163,64	211,46			
	Maximum	458,98	338,23	230,43	267,08	247,01	269,46			

Yukarıdaki tabloya bakıldığı zaman, proksimal, middle ve distal bölgelerinin hepsinde baziller arter lümen alanı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda baziller lümen alanı bölgeden bağımsız ortalama değerleride gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$).

Proksimal ve middle bölgesinde gruplar arasında baziller arter lümen alan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bu farklılığın post-hoc testleri ile hangi gruplar arasında olduğu hesaplanmıştır. Post-hoc testleri sonuçlarına göre grup 3-grup 2, grup 3-grup 1, grup 4-grup 1 ve grup 5-grup 1 ikili grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlara göre grup 6 ile grup 1, grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç

bize ilaç verilme süresi artıkça lümen alanında genişlemenin, tek doz verilen grup 5'e göre daha etkili olduğunu göstermektedir.

Distal bölgesinde gruplar arasında baziller arter lümen alan ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur bu farklılığın post-hoc testleri ile hangi gruplar arasında olduğunu hesaplanmıştır. Post-hoc testleri sonuçlarına göre grup3-grup6 ve grup3-grup5 ikili grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlara göre ilacın etkinliği gösterilmiştir. Çünkü tek doz ilaç verilen (grup5) ve 3 gün ilaç verilen (grup6) grupların her ikisi de hiç ilaç verilmeyen (grup3) gruba göre baziller arter lümen alanlarında genişleme istatistiksel olarak anlamlıdır. İlaç verilmeyen gruplar arasında (grup3-grup4) klinik olarak baziller arter lümen alanı ortalamaları genel olarak 15 brim artmıştır bu artmayı sadece süre etkilemiştir. Bu da baziller arter lümen alanının zaman geçtikçe hiçbir işlem yapılmasa da arttığını göstermektedir.

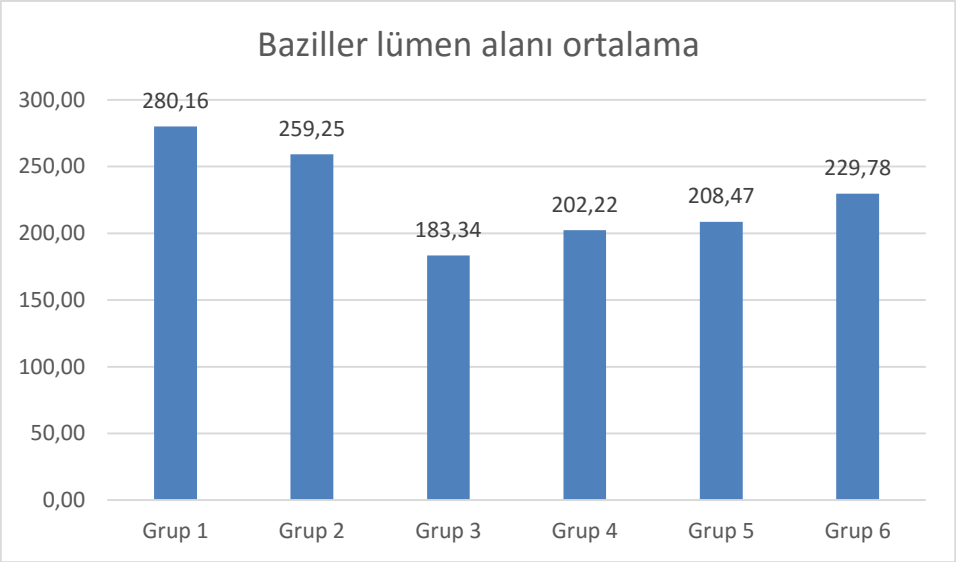
Tablo 8. Baziller Arter Lümen Alanlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Baziller lümen alanı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	280,16	(-)	**	*	(-)	(-)
Grup 2	(-)	259,25	*	(-)	(-)	(-)
Grup 3	**	*	183,34	(-)	(-)	(-)
Grup 4	*	(-)	(-)	202,22	(-)	(-)
Grup 5	(-)	(-)	(-)	(-)	208,47	(-)
Grup 6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	229,78

* = $p<0,05$, **= $p<0,01$, ***= $p<0,001$,

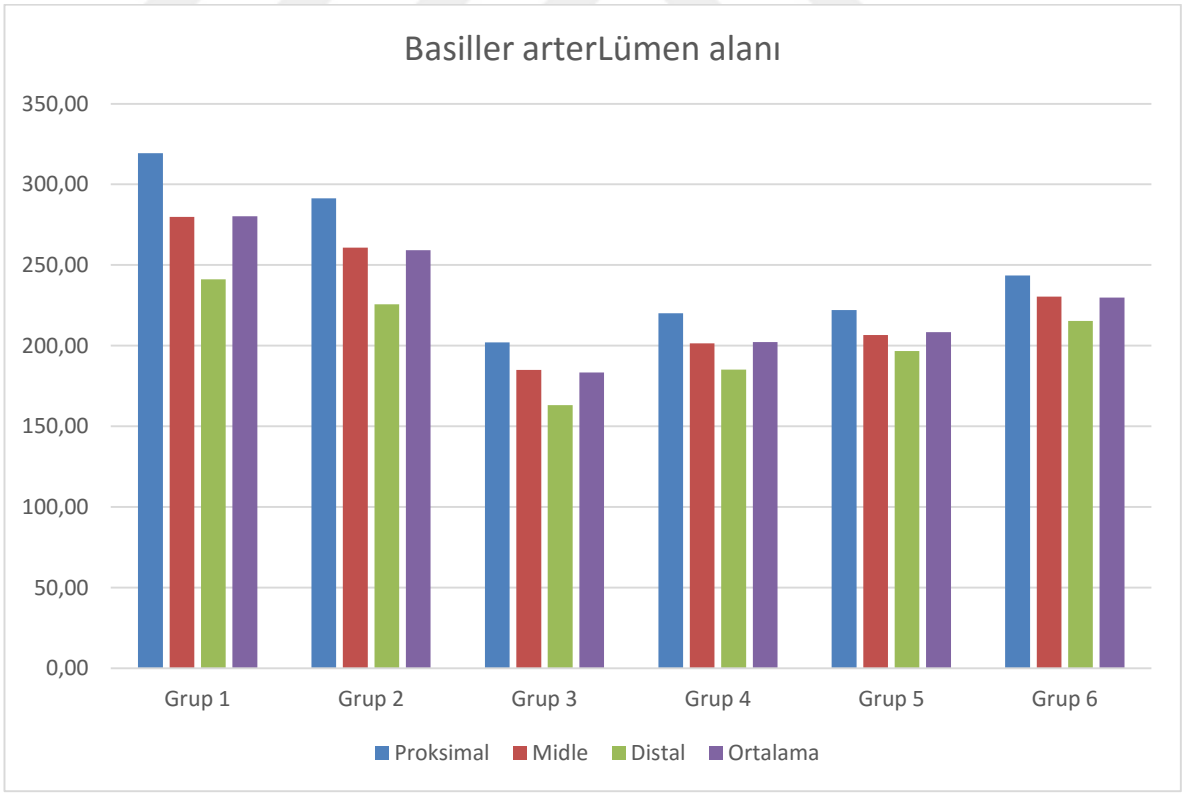
(-)=anlamsız

Yukarıda tabloda baziller arter lümen alanlarının ortalama değerlerinin hangi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı olduğu gösterilmiştir.



Şekil 29. Baziller arter lümen alanlarının gruplardaki ortalama değerini gösteren grafik.

Yukarıdaki grafiğe bakıldığın da baziller arter lümen alanlarının ortalama değerinin en düşük grup3 de en yüksek grup1 de olduğu ve ilaç verilen gruplardaki ortalama değerlerin bu iki grup arasında olduğu görülmektedir.



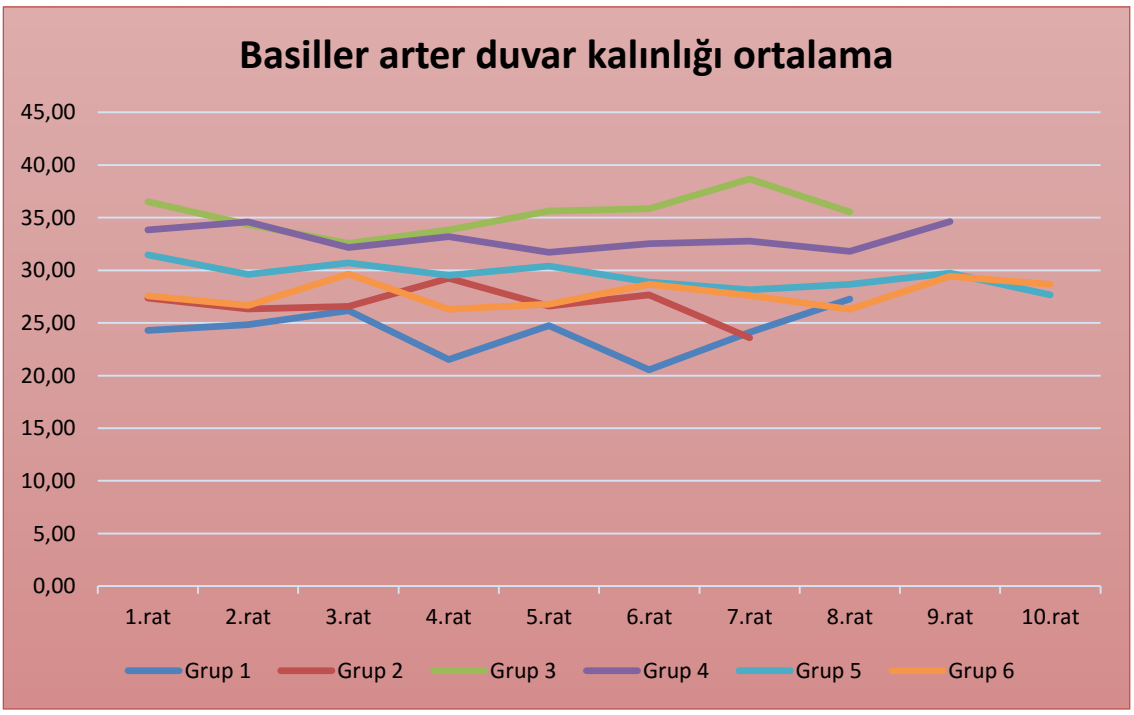
Şekil 30. Baziler arter lümen alanlarının gruplardaki bölgesel ortalama değerini gösteren grafik.

Yukarıdaki grafiğe bakıldığında bütün gruplarda proksimal den distale doğru baziller arter lümen alanlarında azalma olduğu görülmektedir.

Her bir deneğe ait proksimal, middle ve distal bölgelerin ortalama baziller arter duvar kalınlığı (Tablo 9) ve gruplara ait ortalama baziller arter duvar kalınlığı (Tablo 10) stereolojik yöntemle ölçülmüştür.

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

Basiller arter duvar kalınlığı ortalama						
Denekler	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
1.rat	24,30	27,37	36,50	33,83	31,47	27,57
2.rat	24,83	26,33	34,33	34,60	29,60	26,67
3.rat	26,17	26,57	32,57	32,17	30,70	29,63
4.rat	21,53	29,23	33,83	33,20	29,50	26,30
5.rat	24,73	26,60	35,63	31,70	30,40	26,77
6.rat	20,53	27,67	35,83	32,53	28,87	28,67
7.rat	24,10	23,60	38,67	32,77	28,13	27,60
8.rat	27,27	Ø	35,53	31,80	28,67	26,30
9.rat	Ø	Ø	Ø	34,63	29,73	29,43
10.rat	Ø	Ø	Ø	Ø	27,67	28,67



Şekil 31. Stereolojik olarak ölçülen her bir deneğe ait ortalama baziler arter duvar kalınlığını gösteren grafik.

Tablo 10. Stereolojik olarak ölçülen gruplar arasında ve bölgelere göre baziller arter duvar kalınlığı kıyaslama tablosu

Basiller arter duvar kalınlığı										
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	F	p	post-hoc
Proksimal	Mean	25,19	27,69	36,29	34,10	30,25	28,42	51,843	,000	1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6,
	Standard Deviation	2,32	1,94	1,75	1,23	1,34	1,33			
	Median	25,30	27,30	36,20	34,60	30,20	28,25			
	Minimum	21,20	24,20	33,20	32,40	28,30	26,90			
	Maximum	28,20	30,30	39,30	35,60	32,50	30,40			
Midle	Mean	24,35	26,96	35,43	32,98	29,41	27,87	52,964	,000	1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6,
	Standard Deviation	2,32	1,73	1,89	1,04	1,13	1,35			
	Median	24,55	26,80	35,70	32,80	29,70	27,80			
	Minimum	20,80	23,70	32,80	31,70	27,60	26,20			
	Maximum	27,10	29,50	38,80	34,40	31,30	29,90			
Distal	Mean	23,01	25,66	34,38	32,00	28,76	26,99	57,340	,000	1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6,
	Standard Deviation	2,19	1,61	2,01	1,29	1,10	1,15			
	Median	23,60	25,70	34,50	31,30	28,70	26,70			
	Minimum	19,60	22,90	31,70	30,80	27,10	25,80			
	Maximum	26,50	27,90	37,90	33,90	30,60	28,60			
Ortalama	Mean	24,18	26,77	35,36	33,03	29,47	27,76	56,713	,000	1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 2-3, 2-4, 2-5, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6,
	Standard Deviation	2,22	1,71	1,84	1,12	1,18	1,27			
	Median	24,52	26,60	35,58	32,77	29,55	27,58			
	Minimum	20,53	23,60	32,57	31,70	27,67	26,30			
	Maximum	27,27	29,23	38,67	34,63	31,47	29,63			

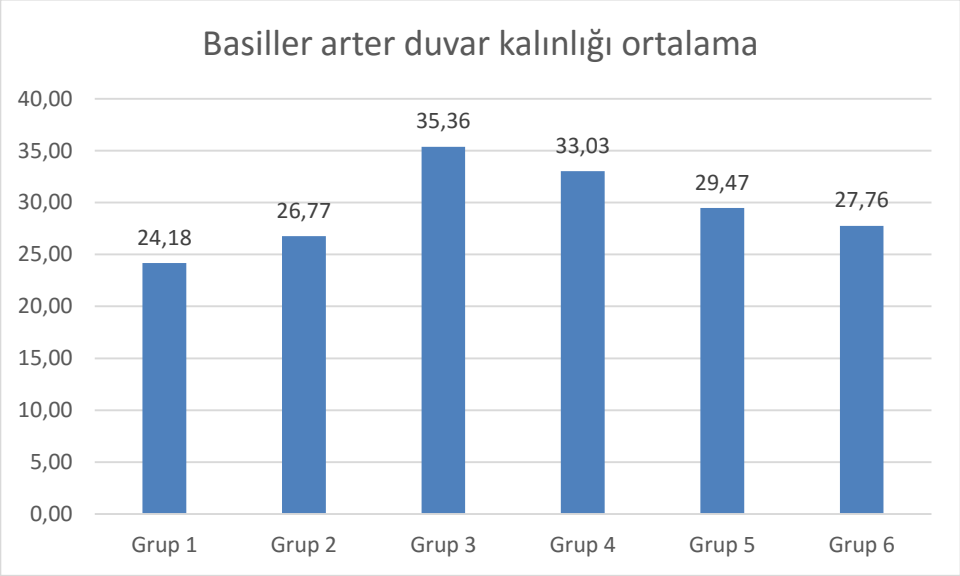
Yukarıdaki tabloya bakıldığı zaman, proksimal, middle ve distal bölgelerinin hepsinde baziller arter duvar kalınlığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0,05$). Aynı zamanda baziller arter duvar kalınlığı bölgeden bağımsız ortalama değerleri de gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ($p<0,05$).

Proksimal, midle ve distal bölgelerinde gruplar arasında baziller arter duvar kalınlığı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Bu farklılığın post-hoc testleri ile hangi gruplar arasında olduğunu hesaplanmıştır. Post-hoc testleri sonuçlarına göre neredeyse tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuçlara göre grup 6, grup 5 ile grup 3, grup 4 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Bu sonuç bize ilaç verilme ve verilmeme durumu arasında duvar kalınlığı açısından farklılık olduğunu ortaya koymuştur. İlaç verilen gruplarda duvar kalınlığı azalmıştır.

Tablo 11. Baziler Arter Duvar Kalınlıklarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

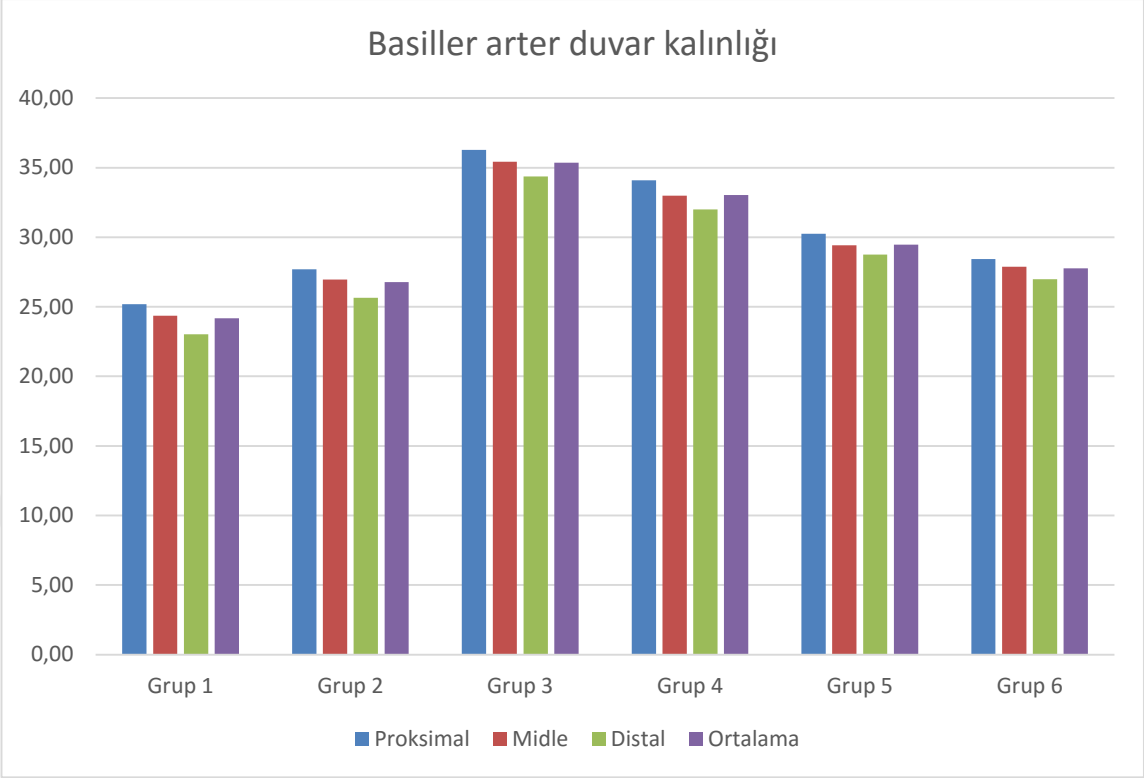
Basiller arter duvar kalınlığı ortalama	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6
Grup 1	24,18	*	***	***	***	***
Grup 2	*	26,77	***	***	*	(-)
Grup 3	***	***	35,36	*	***	***
Grup 4	***	***	*	33,03	***	***
Grup 5	***	*	***	***	29,47	(-)
Grup 6	***	(-)	***	***	(-)	27,76
* = p<0,05, **= p<0,01, ***= p<0,001, (-)=anlamsız						

Yukarıda tabloda baziller arter duvar kalınlığı ortalama değerlerinin hangi gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı olduğu gösterilmiştir.



Şekil 32. Baziller arter duvar kalınlığının gruplardaki ortalama değerini gösteren grafik.

Yukarıdaki grafiğe bakıldığın da baziller arter duvar kalınlığının ortalama değerinin en yüksek grup 3 de en düşük grup 1 de olduğu ve ilaç verilen gruplardaki ortalama değerlerin bu iki grup arasında olduğu görülmektedir.



Şekil 33. Baziler arter duvar kalınlığının gruplardaki bölgesel ortalama değerlerini gösteren grafik.

Yukarıdaki grafiğe bakıldığında bütün gruplarda proksimal den distale doğru baziller arter duvar kalınlığında azalma olduğu görülmektedir.

1.2.5 TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, emboli ve primer intraserebral kanamayı takiben 4.sıklıkta SAK yer almaktadır. SAK ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olabilen akut serebrovasküler bir patolojidir. İnme olgularının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. SAK'ın ensık sebebi travmadır. Erişkinlerde travmatik olmayan SAK'ın yaklaşık olarak %85 nedeni sakküler anevrizmaların rüptüre olmasıdır. Yaklaşık %10'luk kısım non-anevrizmatik perimezensefalik SAK olup, %5 oranında ise nadir sebepler karşımıza çıkmaktadır (1,2, 3, 4,6).

Subaraknoid kanama geçiren hastaların %10-15'i bir tıbbi mudahale göremeden kaybedildiği için gerçek insidansı bilinmemektedir (29). Genel olarak ortalama insidans 2-16/100000 olarak kabul edilmektedir (36). Ülkemizde SAK insidansı konusunda kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. SAK insidansı cinsiyet, ırk, mevsim ve bölgeye bağlı olarak önemli oranda değişmektedir. Hastalığın görülme ihtimali kadınlarda erkeklere göre 1,6 kat daha fazladır (30,31). SAK sonrası yeniden kanama, vazospazm (VS), hidrosefali, intraventriküler ve intraserebral kanamalar, nöbet, sıvı elektrolit bozukluları, beyin ödemi, serebral iskemi morbidite ve mortaliteyi önemli oranda artıran komplikasyonlardır. SAK'nın %30 mortalitesi ve %40-50 oranında morbiditesi bulunmaktadır. Kanama sonrası serebral dolaşım bozukluğu ve nöronal hasar nedeniyle SAK geçiren her 10 hastadan ancak 2'si kanama öncesi durumunu geri dönmektedir (3).

Vazospazm morbite ve mortaliteye en fazla sebep olan SAK komplikasyonudur. Serebral vazospazm kanla dolu subaraknoid mesafeden geçen büyük arterlerin fokal, segmantal ve diffüz uzun süreli, şiddetli ve geri dönüşümlü belirgin daralması olarak tanımlanabilir. Kasılma sadece serebral damarlarda görülür, periferik damarlar etkilenmez. Subaraknoid mesafedeki kan yıkım ürünlerine karşı damar duvarının farmakolojik reaksiyonu olup mesafedeki kan miktarı ile vazospazm şiddeti ilişkilidir. 1980'li yıllarda Sasaki ve arkadaşları (143) oksihemoglobinin otooksidasyon ile methemoglobine dönüşmesi sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin membran fosfolipidlerinde peroksidasyona yol açtığını, bunun da serebral vazospazmın etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürdüler. Serebral vazospazm olduğu düşünülen hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirme birlikte yapılmalıdır. Klinik vazospazm beyin iskemisi sonucu geç başlayan nörolojik kayıpla karakterizedir. Klasik olarak kanamanın 3 ile 7. günleri arasında başlar ve 14. günden sonra geriler. Tanıda transkranial doppler ultrasonografi (TDUS) ilk tercih edilen noninvaziv, kolay ve yatak başı uygulanabilir bir yöntemdir. Serebral arterlerdeki akımı gösterebilmesi açısından önemli bir tetkiktir (147). Anjiografik

vazospazm yaklaşık %70-80 oranında gözlenirken, klinik vazospazm ise %30 gözlenir. Serebral vazospazm klasik olarak anevrizma rüptürüne bağlı SAK'ın komplikasyonu olmasına rağmen % 5-10 oranında ağır kafa travması ve daha az oranlarda meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda görülebilir. (132-137).

Kanda bulunan granülositler, monositler, lenfositler inflamasyon sahasına gelir ve TNFα, IL-1α, IL-1β, IL-6 ve IL-8 substratlarını salgılatarak inflamasyonun akut evresini başlatmış olur. Bu inflamatuar mediatörlerin sentezi ve düzenlenmesi ise normalde hücre sitoplazmasında inaktif halde bulunan bir transkripsiyon faktörü, Nükleer Faktör kappaB (NF-κB) tarafından sağlanır. İnaktif halde bulunan NF-κB'yı reaktif oksijen türevleri (ROT), hidroksiradikal (OH^-) ve superoksid (O^-) gibi serbest radikaller ve hidrojen peroksid (H_2O_2), aktive ederek vazospazmın inflamasyon kaskadını başlatır. NF-kappaB adezyon molekülleri ve sitokinlerin düzenlenmesini sağlayarak serebral vazospazmda etkili olabilecegi düşünülmektedir (192-194).

Yine yapılan çalışmalarda bir başka teoride ise SAK 'da subaraknoid mesafedeki oksihemoglobinin oksidasyonu ile subaraknoid aralıkta methemoglobin ve superoksit anyon radikallerini oluşturduğu gösterilmektedir. Bunlarında lipit peroksidasyonuna yol açtığı ve serbest radikallerin, lipit peroksidasyonu sonucu oluşan hidroksil radikaller ile lipit peroksitlerin güçlü vazospazm etkinliğe sahip olduğu gösterilmektedir (12, 13).

Endotel hücreleri NO gibi vazodilatator ve endotelin (ET) gibide vazokonstriktor maddeler üretmektedir. Serebral vazospazma yol açan en önemli faktörlerin endotel kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde ve klinik çalışmalarda SAK sonrası NO düzeylerinin 10. dakikada düştüğü gösterilmistir. Bu durumda endotel disfonksiyonuna sebep olan asıl faktörün oksihemoglobin veya biluribin olduğu tahmin edilmektedir (166). SAK sonrasında hemoglobin NO'e bağlanarak etkisini azaltmaktadır (166). SAK'ın inflamatuar sürecinde ET-1 de sentezlenmektedir. Subaraknoid mesafedeki kan pıhtısının hemolizi sonrasında lökositlerden ET-1 sentezi indüklemektedir. ET-1 hem vazokonstriksiyona yol açar hem de endotelyal ve düz kas hücrelerinde proliferatif etki gösterek vazospazm oluşturmaktadır (166). Subaraknoid aralıktaki pıhtı kaynaklı oksihemoglobin endotelden ET-1 sekresyonunu arttırır (186). ET bilinen endojen vazokonstrüktör maddelerin en güçlüsüdür (187).

TQ, demir bağımlı lipit peroksidasyonun güçlü bir şekilde engeller. Bu etkisini vazospazmotik etkinliği olan serbest oksijen radikallerinin ve peroksit radikallerinin oluşumunu engelleyerek sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (15, 19, 20). Yine

yapılan çalışmalarda TQ'nun vazospazmotik etkisi olan proinflamatuar sitokinlerin yapımını azalttığı görülmektedir (21). Yapılan çalışmalarda TQ'nun vazospazmotik etkisi olan IL-1, TNF-alfa, IL-6 gibi proinflamatuar sitokinlerin "NF-KB patolojik sinyal yolağı" üzerinden yapımını azalttığı görülmektedir (21).

TQ'nun anti oksidatif potensiyeli, molekülün kuinon yapısının redoks özellikleri, TQ'nun fizyolojik engeller arasında çapraz geçiş yapma kabiliyeti ve subselüler bölümlere kolay erişimine bağlı olarak ortamdaki serbest radikallerin etkilerini yok eder (20, 230). TQ, bir dizi oksido redüksiyon sonrası oluşan metabolitler ile endojen anti-oksidan savunma moleküllerini aktive ederek serbest radikallerin zararlı etkilerini önler. Bu metebolitler, hemoglobin ve miyoglobin'in oksidatif stresini önlemede etkindirler. GSH, SOD, katalaz (CAT), glutatyon-S-transferaz (GST) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) hücrelerin anti-oksidan sistemini oluşturmaktadır. Antioksidan enzimlerin, serbest radikal kaynaklı oksidatif hasarı nötralize etmesinden sorumlu olduğu iyi bilinmektedir. (228).

Oksidatif hasara bağlı hastalıklarda tedavi amacıyla doğal antioksidan bileşikler ve fitokimyasalların kullanılması, serbest radikalleri azaltarak oksidatif hasar kaynaklı patogenezde iyileşme sağlamıştır (15). Antioksidan enzimler hücresel savunma sisteminde reaktif oksijen türlerine (ROT) karşı vücudu korur. TQ ROT'a karşı güçlü bir fitokimyasal antioksidan etki oluşturur (19). TQ 'nun antioksidan, antiinflamatuar, antiapopitotik, antitümör ve antimetaztatik etkinliği olduğu bilinmektedir. Bu etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmada ilk olarak Solomon ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olan sisterna magnaya kan enjeksiyonu yöntemi kullanılmıştır. SAK modellerinde birçok hayvan kullanılmış olup, biz çalışmamızda en yaygın olarak kullanılan ratları tercih ettik. SAK oluşturmak için en fazla kullanılan 3 yöntemden birincisi; arter içerisine bir kateter yardımı ile girilip, bifurkasyon noktasının rüptüre edilerek SAK oluşturulmasıdır, ikincisi; arterin uygun diseksiyonu sonrasında otolog kanın arter etrafına enjekte edilmesidir, üçüncüsü ise; başka bir bölgeden alınan otolog kanın sisterna magnaya enjekte edilmesi suretiyle oluşturulan SAK'tır. (272,274) Kullandığımız tekli kanama modelinde SAK sonrası vazospazmın en şiddetli birinci saat sonlarına doğru oluştuğu, 48 saat devam ettiği ve daha sonrasında vazospazmın yavaş yavaş azaldığı bilinmektedir. (273)

Yaptığımız çalışmada SAK sonrası baziller arter lümen alanı ve damar duvar kalınlığı baz alınarak ölçümler yapıldı. Her bir deneğe ait preparatları histopatalojik olarak incelemek için H&E ve TUNNEL boyama yapılmıştır. Her bir denekten baziller arter

alanını ve duvar kalınlığını hesaplamak için kesitler alınmıştır. SAK sonrası apopitoz göstergesi TUNEL(+) boyanma kabul edilmiştir. SAK sonrası erken dönem dekapite edilen grup 3'de, yapılan boyamada damar duvar kalınlığının arttığı, damar lümen alanının azaldığı ve endotel tabakada kıvrımlaşma gözlendi, ancak vazospazm oluşmasına rağmen apopitoz görülmedi. SAK'ın erken döneminde vazospazm oluştuğu, fakat apopitozun başlamadığı sonucuna varıldı. SAK sonrası 48. Saatte dekapite edilen 4. grupta baziller arter damar lümen alanında daralma, duvar kalınlığında artış, endotelde kıvrımlaşma izlendi. Ayrıca apopitozu düşündürecek nükleer pozitivite değişikliği gözlendi. Buradan anlaşılabileceği gibi SAK'ın doğal seyrinde vazospazmın halen devam ederken apopitozun da tabloya eklendiği söylenebilir. Tek doz SAK öncesi TQ verilip, erken dönemde dekapite edilen Grup 5'te baziller arter lümen alanın daralmadığı, duvar kalınlığının belirgin olarak artmadığı, sitoplazmik vakoolizasyonun ve baziller arterde apopitoz izlenmezken, çevre dokularda azda olsa apopitoz izlendi. İlacın profilaktik olarak kullanılmasının gelişebilecek SAK komplikasyonlarını azalttığı ve dolayısıyla risk grubunda tercih edilebileceği söylenebilir. SAK sonrası 3 doz TQ verilerek geç dönemde dekapite edilen grup 6'da baziller arter lümen alanında daralma, duvar kalınlığında belirgin artış izlenmediği gibi, baziller arterde apopitoz düşündürecek değişiklikler de görülmedi.

Son olarak, Grup 5 ve 6'da ölçülen baziller arter lümen alanları ve duvar kalınlıkları ile SAK oluşturulup ilaç verilmeyen dekapite edilen grup 3-4'ün baziller arter ve duvar kalınlıkları arasında yapılan istatiski çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ek olarak ikisi de geç dönemde dekapite edilen, grup 4'te gözlenen apopitoz belirteci nükleer pozitivite ilaç verilen Grup 6'da görülmedi. Buradan yola çıkarak TQ'nun erken ve geç dönemde hem apopitozu, hem de vazospazmı SAK'da istatistiksel anlamlı derecede önlediği sonucuna varılabilir.

Günümüzde geçerliliğini sürdüren SAK tedavilerini değerlendirdiğimizde; ilk olarak "3H" tedavisinden bahsetmek gerekir. Hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyon triadından oluşan bu yöntemle intravasküler hacmin arttırılması ile doku perfüzyonunun yeniden sağlanarak iskeminin geri döndürülmesi amaçlanmaktadır. Ancak pulmoner ödem, serebral ödem, İKB artışı, hemorajik enfarkt gelişimi, yeniden kanama, kardiyak aritmi, miyokart iskemisi gibi komplikasyonlardan dolayı tedavinin kullanım alanı ve güvenirliliği daralmakta olup, bakım maliyetinde artışa sebep olmaktadır. (203)

Kalsiyum kanal blokörleri de tedavi de kullanılmakta olup, damar düz kas hücrelerine Ca girişini engelleyerek vazospazmdan beyni korumaktadır. En sık ve yaygın olarak kullanılanı Nimodipin olup, nörolojik hasarı ve kötü prognozu düzelttiği

bilinmektedir. (212,213) Ancak fibronolitik aktiviteyi arttırması sebebiyle yeniden kanama riskine yol açmasının yanı sıra, karaciğerden itrah edilmesinden dolayı karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılması gerekir. (215) Başka bir kalsiyum kanal blokörü olan Nikardipin ise intraatriyel bolus olarak verilmesiyle anjiyografik vazospazmı azalttığı görülmüştür, lakin invaziv bir yöntem olması kullanımını sınırlamaktadır. (216)

Kanama sonrasında ve iskemik süreç boyunca oluşabilecek ödem için, kortikosteroid kullanılması sitotoksik ödemi çözücü etkisi bulunmasına rağmen; uzun dönemde enfeksiyon, GİS kanama, hiperglisemi gibi etkilere sebep olmaktadır. Bu da kullanımını kısıtlayıcı bir etmendir. (210)

Son yıllarda vazospazmın tedavisinde statinlerin kullanımı gündeme gelmiştir. SAK öncesi statin kullanan hasta grubunda vazospazmın görülme sıklığı normal popülasyon ile kıyaslandığında belirgin olarak azalmıştır. Kanama sonrası statin başlananlarda da anjiyografik vazospazmın ve iskemik hasarın daha az görünmesi sevindirici bir gelişmedir. (218,219)

Milrinon inotropik bir ilaç olup, fosfodiesteraz-3 inhibisyonu yaparak damarlarda vazodilatatör etki gösterir. Serebral vazospazmı azaltarak nörolojik düzelme sağlaması yanında pulmoner ödem, miyokardiyal iskemi, hipotansiyon gibi komplikasyonları da azaltmaktadır. (211)

ETA reseptör antagonisti olan Clazosontan'ın kullanıldığı çalışmalarda; vazospazmı önlediği, bazı hastalarda spazmı tamamen tedavi ettiği bildirilmiştir. Fakat ciddi hipotansiyon gelişme riski kullanımı sırasında göz ardı edilmemelidir. (218)

Bunların yanı sıra invazif bir yöntem olan Papaverin paletlerinin operasyon sonrasında arter segmentlerinin üzerine yerleştirilmesinin de vazospazmı postoperastif olarak engellediği ve herhangi bir yan etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Papaverin'in buradan yola çıkarak intraatriyal infüzyon yöntemi ile kullanılmasının nörodefesit oluşumu ve vazospazmı azaltacağı düşünülmekle beraber, refleks vazokonstrüksyona neden olabileceği de öne sürülmektedir. (223-224)

Mevcut tedavilerle kıyaslandığında; antispazm, antiapopitotik, antienflamatuar ve nöroprotektif etkileri bulunan ajanlarla, TQ'nun etkilerinin benzer olduğu görülmektedir. Deneyimiz sonucunda çıkan istatiksel verilere bakıldığında da TQ'nin umut vaat edici bir ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Henüz klinik çalışması bulunmaması nedeniyle insanda SAK'taki etki profili tam olarak bilinemese de, yaygın olarak kullanılan, temini kolay olan,

maliyeti düşük bir madde olması ve kayda değer bir yan etkisinin görülmemiş olması, güven aralığının geniş olması; TQ'un ilaç geliştirilmesi için uygun bir aday olarak görünmektedir. Deneyimizde elde ettiğimiz veriler sonucunda TQ'nun SAK gelişmeden önce kullanımının apopitoz ve vazospazmda azalmaya yol açtığı sonucuna varılmıştır. Buradan yola çıkarak TQ'nun risk grubunda profilaktik bir ajan olarak kullanımının olabileceğini düşünmekteyiz. Var olan tedavilerin halen SAK'ın medikal sağaltımında yeterli olmadığı ve bu ilaçların yan etkilerinin mortalite ve morbidite üzerinde olumsuz etkileri ya da kullanım alanlarını kısıtlaması, halen bu sahada daha etkin ve güvenilir ilaçlara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

1.2.6 SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız deneysel çalışmada elde ettiğimiz verilere göre, literatürde daha önce santral sinir sistemi ile ilgili yapılan SAK modeli dışındaki çalışmalarda antioksidan, antienflamatuar, antiapopitotik etkinliği gösterilmiş olan TQ'nun yaptığız SAK sonrası ana vasküler yapılarda gelişen vazospazmı tedavi edici ve apopitozu önleyici etkisini tespit ettik.

Literatür taraması sonucunda TQ'nun etkinliği, güvenirliği, kullanım kolaylığı, ulaşılabilirliği hakkında anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır. Deneyimiz sonucunda elde ettiğimiz patolojik bulgular ve istatistiki değerlendirmeler ilacın etkinliğini ve güvenirliğinin olduğunu gösterdi. Sonuç olarak bu ajan ile ilgili ayrıntılı çalışmalara başlanmasının SAK'ın en mortal komplikasyonu olan vazospazmı önlemekte faydalı olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1.Weir B. (ed)Subarachnoid Hemorrhage: Causes and cures. Oxford University Press. NY. 1998; 144-176

2.Bederson JBi Connoly ES, Batjer HH, et al. Guidelines for the manangement 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

3.Kocaeli H, Korfalı E. Anevrizmal subaraknoid kanama ve komplikasyonları. Temel Nöroşirurji. Korfalı E, Zileli M (ed). Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları, Ankara, 2010, sayfa 803-814

4.Ozdemir M, Bozkurt M, Kahilogullari G, et al. Subaraknoid kanama ve komplikasyonlarının tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2011; 64: 52-55

5.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 Dec; 78(12): 1365-72.

6.Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet 2007; 369: 306-18

7.Findlay JM. Cerebral Vasospasm in Youmans' Neurological Surgergy, Winn HR(ed), Elsevier, Philedelphia 2014, sayfa 3791-3800

8.Pluta RM, Oldfield EH, Boock RJ. Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 1997; 87: 746-51

9.Kırış T, Sencer A. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları. In: Aksoy K, editor. Temel Nöroşirurji. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2005: 448-56

10.Eisenhut M. Vasospasm in cerebral inflammation. Int J Inflam. 2014;2014: 509-707

11.Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD et al. The role of inflamattion in experimental vasospasm. J Neurosurg 1990; 72: 767-774

12.Misra HP, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autooxidation of hemoglobin. J Biol Chem 1972; 10: 6960-62

13.Cook DA, Volrath B: Free radicals and intracelluler events associated with cerebrovascular spasm. Cardiovasc Res 1995; 30: 493-500

14.Ali BH, Blunden G. Pharmacological and toxicological properties of Nigella Sativa. Phytother. Res. 2003; 17: 299-305

15.Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the Nigella sativa seed. Int Immunopharmacol. 2005; 5: 1749-1770

16.Khan MA. Chemical composition and medicinal properties of Nigella Sative Linn, İnflammopharmacology 1999; 7: 15-35

17.Gali-Muhtasib H, El-Najjar N, Schneider-Stock R. The medicinal potential of black seed(Nigella Sativa) and its components. Adv Phytomed 2006; 2: 133-152

18.Taborsky J, Kunt M, Kloucek P, et al. Identification of potential sources of thymoquinone and related compounds in Asteraceae, Cupressaceae, Lumiaceae, and Ranunculaceae families. Cent Eur J Chem. 2012; 10: 1899-1906

19.Mansour MA, Nagi MN, El-Khatib AS, et al. Effects of thymoquinone on antioxidant enzyme activities, lipid peroxidation and DT-diaphorase in diffirent tissues of mice a possible mechanism of action. Cell Biochem Funct 2002; 20: 143-151

20.Badary OA, Taha RA, Gamal El-Din AM, et al. Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. Drug Chem Toxicol 2003; 26: 87-98

21.Vaillancourt F, Silva P, Shi Q, et al. Elucidation of molecular mechanisms underlying the protective effects of thymoquinone against rheumatoid arthritis. J Cell Biochem. 2011; 112: 107-117

22.Meurer WJ, Walsh B, Vilke GM, Coyne CJ. Clinical Guidelines for the Emergency Department Evaluation of Subarachnoid Hemorrhage. J Emerg Med 2016;50: 696-701.

23.Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis 2013;35: 93-112.

24.Edlow JA, Malek AM, Ogilvy CS. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: update for emergency physicians. J Emerg Med 2008;34: 237- 251

25.Akdemir H: Subaraknoid kanama. Ed: Aksoy K: Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, Ankara 1. Baskı, Cilt 1, 2005; s:441- 448,

26.Frijinc CJ, Kappelle LJ: Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. Stroke. 2002; 33: 2115-22

27.Bahar S, Türker K. Subaraknoid kanama. II. Mezuniyet sonrası uygulamalı eğitim kursları. Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi, 1987:143-159.

28.Biller J, Godersky JC, Adams H. Manangement of Aneurysmal SAH. Stroke, 1988; 19: 1300-1305.

29.Ingall TJ, Whisnant JP: Epidemiology of subarachnoid hemorrhage, in Yanagihara T, Piepgras DG, Atkinson JLG (eds): Subarachnoid hemorrhage. New York, Marcel Dekker Inc, 1998; pp: 63-78

30.Binatlı, Ö.A. Uluğ, E. Özhan, İ. Bardakçı, S. ve Özdamar, N. Spontan subaraknoid kanamalar: 273 olguluk retrospektif çalışma, Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi, 2208; 14, 2, 33-39

31.Gijn, J.V. and Rinkel, J.E. 2001, Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management, Brain, 2001; 124: 249-278 p

33.Thompson RA., Pribram HFW., Infantile cerebral aneurysm associated with ophthalmoplegia quadriparesis, Neurology,1969; 19:785-789.

34.Vinall PE, Maislin G, Michele JJ, Deitch C, Simeone FA: Seasonal and latitudinal occurrence of cerebral vasospasm and subarachnoid hemorrhage in the northern hemisphere. Epidemiology 5 1994; 3: 302-308

35.Chayette D, Chen T L, Bronstein K, Brass L M: Seasonal flucuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to chancing climatic conditions. J Neurosurg; 1994; 81: 525- 530

36.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

37.Grieve JP, Kitchen ND. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Moore AJ, Newell DW. Neurosurgery Principles and Practice. Springer. London. 2005; 315-332.

38.Spears J, Macdonald R, Weir B. Perioperative manangement of subarachnoid hemorrhage. In: Winn RH, ed., Youmans Neurological Surgery 6th ed: Saunders, 2011.

39.Sandvei MS, Romundstad PR, Muller TB, et al. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in a prospective population study: the HUNT study in Norway. Stroke. 2009; 40: 1958-62.

40.Srabia R, Lagares A, Fernandez-Alen JA, et al. İdiopathic subarachnoid hemorrhage: a multicentre series of 220 patients. Neurocirugia (Astur). 2010;21: 441-51.

41.Etminan N, Beseoglu K, Steiger HJ, et al. The impact of hypertension and nicotine on th size of ruptured intracranial aneurysms. J Neorol Neurosurg Psychiatry. 2011;82: 4-7.

42.Larsson SC, Mannisto S, Virtanen MJ, et al. Dairy foods and risk of stroke. Epidemiology. 2009; 20: 355-60.

43.Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. Neurology. 2010; 74: 1494-501.

44.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.

45.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.

46.Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. Neurosurgery. 2000;46: 1063–1067

47.Brown E, Prager J, Lee HY, Ramsey RG. CNS complication of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradyology. Review. AJR 1992;159: 137-147.

48.Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS, Samkoff LM, Weitzner I, Marc J. et al. Neurovascular complication of cocaine. Acta Neurol Scand. 1994;90: 124-129.

49.Bor AS, Koffijberg H, Wermer MJ, et al. Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. Neurology. 2010; 74: 1671-9.

50.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.

51.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.

52.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.

53.Dhar S, Tremmel M, Mocco J, et al. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. Neurosurgery.2008;63: 185-96; discussion 96-7

54.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.

55.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.

56.Elijovich 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.

57.Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurology.2000;55: 1315-20.

58.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.

59.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.

60.McDonald RL, Weir B: Perioperative Management of Subarachnoid Hemorrhage. Youmans Fifth edition, Vol II, Philadelphia, Elsevier 1996;1813-38.

61.Takahashi M, Macdonald RL. Subarachnoid Hemorrhage. Contemporary Neurosurgery. 2006;28: 1-8.

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, Wijdicks EF, et al. Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2005; 57: 25-31; discussion 25-31

66.Kocaeli H, Korfalı E: Subaraknoid kanama: Anevrizmalar. Nörobilimde Bugün 2003;1: 1-6.

67.Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. 1980; 6: 1-9.

68.Edlow J A: Diagnosis of subarachnoid hemorrhage, Neurocrit. Care. 2005; 2(2); 99-109.

69.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.

70.Nagai M, Watanabe E. Benefits of clipping surgery based on three-dimensional computed tomography angiography. Neurol Med Chir (Tokyo). 2010; 50: 630-7.

71.Uysal E, Yanbuloğlu B, Ertürk M, Kılınç M.B, Başak M. Akut subaraknoid kanamalı olgularda serebral anevrizma tanısında spiral BT anjiyografi. Diagn Interv Radiol 2005; 11: 77-82

72.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.

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

74.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.

75.Duff GP. Lumbar puncture in spontaneous Subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Psychiatry 1990; 53: 365-72.

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

77.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.

78.Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet. 2007; 369: 306-18.

79.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.

80.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.

81.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.

82.Gelfand AA, Josephson SA. Substantial radiation exposure for patients with subarachnoid hemorrhage. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011; 20: 131-3.

83.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.

84.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.

85.Weir B, Macdonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In: Wilkins RH, Rengechary SS, editors. Neurosurgery. NewYork: McGraw Hill, 1996: 2191-2214

86.Hop JW, Rinkel GJ, Algra A,van Gijn J. Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Stroke 1997; 28: 660-64.

87.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

88.Britz GW, Winn HR. The natural history of cerebral aneurysms. In: Winn RH, ed., Youmans Neurological Surgery. 6th ed: Saunders, 2011.

89.Samra SK, Giordani B, Caveney AF, et al. Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2007; 38: 1864-72.

90.Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2010; 41: e519-36.

91.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.

92.Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JL, et al. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2005; 36: 992-7

93.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.

94.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

95.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.

96.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.

97.Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol. 2005; 62: 410-6.

98.Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. Stroke. 2001; 32: 1176-80.

99.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.

100.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.

101.Kassell NF, Torner JC,Jane JA,Haley EC Jr,Adams HP.The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysms Surgery.Part 2:surgical results. J Neurosurg 1990;73: 37-475

102.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

103.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.

104.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

105.Kwon J, Sung S, Song Y, Choi H, Huh J, Kim H. Predisposing Factors Related to Shunt-Dependent Chronic Hydrocephalus after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Korean Neurosurg Soc. 2008; 43: 177-181

106.Levy EI, Scarrow AM, Firlik AD, Kanal E, Rubin G, Kirby L, Yonas H. Development of obstructive hydrocephalus with lumboperitoneal shunt following subarachnoid hemorrhage. Clinical Neurology and Neurosurgery. 1999;101: 79-85.

107.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

108.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.

109.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

110.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.

111.Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2003; 99: 978-85.

112.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.

113.Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. J Neurosurg. 2007; 107: 253-60.

114.Chandy D, Sy R, Aronow WS, et al. Hyponatremia and cerebrovascular spasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurol India. 2006; 54: 273-5.

115.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.

116.Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. Neurosurgery. 2009; 65: 925-35; discussion 35-6.

117.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.

118.Kilpatrick MM, Lowry DW, Firlik AD, et al. Hyperthermia in the neurosurgical intensive care unit. Neurosurgery. 2000; 47: 850-5; discussion 55-6

119.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.

120.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.

121.Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. Neurology. 2007; 68: 1013-9.

122.Zhang G, Zhang JH, Qin X. Fever increased in-hospital mortality after subarachnoid hemorrhage. Acta Neurochir Suppl. 2011; 110: 239-43.

123.Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, et al. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2009; 110: 1010-4.

124.Dalbastı T. Serebral vazospazm sağaltımı. In: Kumral E, ed., Santral Sinir Sisteminin Damarsal Hastalıkları: Güneş Tıp Kitabevleri, 2011

125.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

126.Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. Neurology. 2002; 59: 1750-8.

127.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

128.Aoyama K, Fushimi Y, Okada T, Miyasaki A, Taki H, Shibamoto K, Togashi K. Detection of Symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: initial findings from single time-point and serial measurements with arterial spin labelling. Eur Radiol. 2012

129.Ishikawa M, Kusaka G, Yamaguchi N, Sekizuka E, Nakadate H, Minamitani H, Shinoda S, Watanabe E. Platelet and Leukocyte Adhesion in the Microvasculature at the Cerebral Surface Immediately after Subarachnoid Hemorrhage. Neurosurgery. 2009;64: 546-554.

130.Kim GH, Kellner CP, Hickman ZL, Zacharia BE, Starke RM, Hwang BY, Ducruet AF, Fernandez L, Mayer SA, Tracey KJ, Connoly ES. A Phase I Clinical Trial of Tiopronin, A Putative Neuroprotective Agent, in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurosurgery. 2010; 67: 182-186.

131.Schuiling 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.

132.Findlay JM: Cerebral vasospasm in Youmans' Neurological Surgery, Winn HR (ed), Elsevier, Philedelphia 2014; sayfa: 3791-3800

133.Cook, A.D. Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage, Pharmac Ther, 1995; 66: 259-284 p.

134.Mayberg M: Cerebral Vasospasm, Neurosurg Cln N Am 1998;9: 615-627

135.Sen O, Caner H, Aydin MV, Ozen O, Atalay B, Altinors N, Bavbek M. The effect of mexiletine on the level of lipid peroxidation and apoptosis of endothelium following experimental subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2006;28(8):859-63.

136.Le Roux PD, Winn HR. Surgical decision making for the treatment of cerebral aneurysms. In; Winn HR, editor. Youmans Neurological Surgery. Philedelphia Saunders 2003; 1793-812

137.Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM: A randomized, double blind, vehicle controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in North America. J neurosurg 1997;86: 467-474

138.Gurdjian T, Thomas LM. Verebral vasospasm in Jinken PJ. Brsyn GV (eds): Handbook of Clinical Neurology, Vol 12. Amsterdam: North Holland Pub Co, 1975; 511.

139.Ecker A, Reimenschneider PA. Arteriographic demonstration of spazm of the intracranial arteries with special references to saccular aneurysms. J Neurosurgery. 1951;8: 660-667.

140.Giannotta SL, McGillicuddy JE, Kint GW. Diagnosis and treatment of cerebral vasospasm. Surg Neurol. 1977; 8: 286-290.

141.GrubbRL Jr, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH: Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilization in humans. J Neurosurg 1977; 46 (4): 446-453

142.Niizuma H, Kwak R, Otabe K, Suzuki J. Angiography study of cerebral vasospasm following the rupture of intracranial aneurysms: Part II. Relation between the site of aneurysm and the occurrence of the vasospasm. Surg Neurol. 1979;2: 263-267.

143.Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Şano K. The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm. J Neurosurgery. 1981;54: 357-365.

144.Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA: Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. Acta Neurochir (Wien) 1984; 70: 65-79, 1984.

145.Rinkel GS, Wijdicks EF, Vermulan M, Hasan D, Brouwes PJ, van Gijn J.Theclinical course of perimesencephalic non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Ann Neurol 1991; 29: 463-8.

146.Barker FG, Heros RC: Clinical aspects of vasospasm. Neurosurgery Clinics of North America 1990; 1,2:277-287

147.Mills JN, Mehta V, Russin J, et al. Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. Neurol Res İnt. 2013;2013:415960.

148.Aaslid R, Huber P, Nornes H: Evaluation of cerebrovascularspasm with transcranial Doppler ultrasound. J Neurosurg 1984;60: 37-41.

149.Carlson AP, Yonas H. Radiographic assesment of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the physiological perspective. Neurol Res. 2009; 31: 593-604.

150.Yonas H: Cerebral blood measurements in vasospasm. Neurosurg Clin North Am 1990; 1: 307-318

151.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.

152.Heran NS, Hentschel SJ, Toyota BD. Jugular bulb oximetry for prediction of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Can J Neurol Sci. 2004; 31: 80-6.

153.Dietrich HH, Dacey RG, Jr. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. Neurosurgery. 2000; 46: 517-30.

154.Tani E. Molecular mechanisms involved in devolopment of serebral vasospasm. Neurosurg Focus. 2002; 12:ECP1

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.Heistad DD, Kontos HA: Cerebral circulation, in Shepherd JT, AbboudFM(eds): Handbook of Physiology. Section: Circulation. Bethesda, Am Physiol Soc,1993, vol 3, pp 137-182.

157.Aihara Y, Jahromi BS, Yassari R, Nikitina E, Agbaje-Williams M, Macdonald RL. Molecular profile of vascular ion channels after experimental subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 24 2004; 1: 75-83

158.Kitazono T, Faraci FM, Taguchi H, Heistad DD: Role of potassium channels in cerebral blood vessels. Stroke 26 1995; 9: 1713-1723

159.Winder SJ, Allen BG, Clément-Chomienne O, Walsh MP: Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. Acta Physiol Scand 1998; 164: 415-426

160.Nelson MT, Patlak JB, Worley JF, Standen NB: Calcium channels, potassium channels, voltage dependence of arterial smooth muscle tone. Am J Physiol 259 1990; 1: C3-18

161.ZuccarelloM, BonassoCL, SperelakisN: Role of membrane potantial in vasospasm after SAH, in Findlay JM(ed): Cerebral Vasospasm. Amsterdam, Els Sci Pub Co, 1993; pp 229-233

162.Zhang H, Cook D: Cerebral vascular smooth muscle potassium channels and their possible role in the management of vasospasm. Pharmacol Toxicol 1994; 75:327-336

163.Macdonald RL: Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. Acta Neurochir Suppl (Wien) 2001;77: 7-11

164.Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS: Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium. Acta Neurochir (Wien) 1997; 139:240–248

165.Steele JA, Stockbridge N, Maljkovic G, Weir B: Free radicals mediate actions of oxyhemoglobin on cerebrovascular smooth muscle cells. Circ Res 1991; 68:416–423.

166.Grasso G: An overview of new pharmacological treatments for cerebrovascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage. Brain Res Brain Res Rev 2004; 44 : 49-63

167.Ignarro LJ: Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1990; 30: 535-560.

168.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.

169.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

170.Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. Trends Cardiovasc Med. 2005; 15: 24-34

171.Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. Pharmacol Ther. 2005; 105: 23-56.

172.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.

173.Kolias 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.

174.Halliwell B, Chirico S. Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and signifance. Am J Clin Nutr. 1993; 57: 715S-25S,

175.Peiro C, Angulo J, Rodriguez-Manas L, Llergo JL, Vallejo S, Cercas E, Sanchez-Ferrer CF. Vascular smooth muscle cell hypertrophy induced by glycosylated human oxyhaemoglobin. Br J Pharmacol. 1998; 125: 637-44

176.Akyol Ö, İsçi N, Temel İ, et al. The relationship between plasma and erythrocyte antioxidant enzymes and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis.Joint Bone Spine 2001; 68:31 1-7

177.Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. Mersin Üniv Tıp Fak Der, 2000; 1: 52-58.

178.Hanggi D, Steiger HJ. Nitric oxide in subarachnoid haemorrhage and its therapeutics implications. Acta Neurochir (Wien). 2006; 148: 605-13; discussion 13

179.Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH: Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg1998; 88:557–561

180.Gibson QH, Roughton FJW: The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin. J Physiol (Lond) 1957; 136:507–526

181.R. Pluta and B. Thompson et al., Loss of nitric oxide synthase immunoreactivity in cerebral vasospasm. J Neurosurg 1996; 84: 648–654, 1996.

182.A. Wennmalm and G. Benthin et al., Dependence of the metabolism of nitric oxide (NO) in healthy human whole blood on the oxygenation of its red cell haemoglobin. Br J Pharmacol 1992; 106: 507–508

183.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.

184.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.

185.Chow M, Dumont AS, Kassell NF. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an update. Neurosurgery. 2002; 51: 1333-41; discussion 42.

186.Siasios, I., Kapsalaki, E.Z. and Fountas, K.N., 2013, Cerebral vasosapasm Phrmacological treatment: An update, Neurology Research Internationa l, doi:10.1155 2013; 571328

187.Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobaya-shi M, Mitsui Y. A novel potent vasocontrictor peptide pro-duced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411-5.

188.Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. Jpn J Pharmacol. 2002; 88: 227-49.

189.Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev. 2002; 82: 131-85.

190.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.

191.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

192.Bowman G, Bonneau RH, Chinchilli VM, Tracey KJ, Cockroft KM. A novel inhibitor of inflammatory cytokine production(CNI-1493) reduces rodent post- hemorrhagic vasospasm. Neurocrit Care. 2006; 5: 222-9

193.Gallia GL, Tamargo RJ. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2006; 28: 750-8

194.Zhou ML, Shi JX, Hang CH, Cheng HL, Qi XP, Mao L, Chen KF, Yin HX. Potential contribution of nuclear factor-kappa B to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. J Cereb Blood Flow Metab. Feb 7 2007.

195.Nam DH, Kim JS, Hong SC, Lee WH, Lee JI, Shin HJ, Park K, Eoh W, Han DH, Kim JH. Expression of interleukin-1 beta in lipopolysaccharide stimulated monocytes derived from patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is correlated with cerebral vasospasm. Neurosci Lett. 2001; 312: 41-4

196.Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD, Zervas NT. The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm. J Neurosurg. 1990; 72: 767-74

197.Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. Neuro Endocrinol Lett. 2004; 25: 141-7

198.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.

199.Zubkov AY, Ogihara K, Bernanke DH, et al. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. Surg Neurol. 2000; 53: 260-6.

200.Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. Arch Neurol. 2001; 58: 1209-12.

201.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.

202.Weir B, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of vasospasm. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1999; 72: 27-46.

203.Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Lancet Neurol. 2003; 2: 614- 621

204.Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intraarterial papaverine. J Neurosurg 1992; 77: 848-52

205.Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, et al. Circulatory volume expansion for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2000: CD000483.

206.Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, et al. Effect of diffirent components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. Crit Care. 2010;14:R23.

207.Treggiari MM, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid H. Hemodynamic manegement of subarachnoid hemorrhage. Neurocrit Care. 2011; 15: 329-35

208.Komotar RJ, Schmidt JM, et al. Resuscitation and critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2009; 64: 397-410

209.Qizilbash N, Lewington SL, Lopez-Arrieta JM. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2000: CD000064.

210.Lannes M, Teitelbaum J, del Pilar Cortes M, et al. Milrinone and hemeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage: the Montreal Neurological Hospital Protocol. Neurocrit Care.2012;16: 354-62

211.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.

212.Blardi 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.

213.Roos YB, Levi M, Carroll TA, et al. Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2001; 32: 1860-2.

214.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.

215.Linfante I, Delgado-Mederos R, Andreone V, et al. Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. Neurosurgery. 2008;63: 1080-6; discussion 86-7.

216.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.

217.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.

218.Bautista C. Unresolved issues in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. AACN Adv Crit Care. 2012; 23: 175-85.

219.McGirt MJ, Blessing R, Alexander MJ, et al. Risk of cerebral vasopasm after subarachnoid hemorrhage reduced by statin therapy: A multivariate analysis of an institutional experience. J Neurosurg. 2006; 105: 671-4.

220.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.

221.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.

222.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.

223.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.

224.Darby JM, Yonas H, Marks EC, et al. Acute cerebral blood flow response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage. J.Neurosurg.1994;80: 857-64.

225.Findlay JM. Cerebral vasospasm. In: Winn HR, ed., Youmans Neurological Surgery. 6th ed: Saunders, 2011.

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.Inamasu J, Nakamura Y, Saito R et al. Endovasküler treatment for poorest-grade subaraknoid hemorrhage in the acute stage: Has the outcome been improved. Neurosurgery 50: 1199-1206,202

228.Darakhshan S, Pour AB, Colagar AH, Sisakhtnezhad S, et al. Tyhmoquinone and its therapeutic potentials. Pharmacological Research. 2015; 95-96: 138-158.

229.Al-Shabana OA, Badry OA, Nagi MN, Al-Gharably NM, Al-Rikabi AC, Al-Bekairi AM. Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its anti-tumor activity. J Exp Clin Cancer Res 1998;17: 193– 8.

230.Daba M.H, Abdel-Rahman M.S. et al. Hepatoprotective activity of thymoquinone in isolated rat hepatocytes Toxicol. Lett. 1998; 95: 23-29

231.Houghton PJ, Zarka R, Heras B, Hoult JRS et al. Fixed oil of Nigella Sativa and derived Thymoquinone inhibit eicosanoid genaration in leukocytes and membrane lipit peroxidation. Plnata Med. 1995;61: 33-36

232.Mansour M, Tornhamre S. Inhibition of 5-lipoxygenase and leukotriene C4 synthase in human blood cells by thymoquinone. J Enzyme Med Chem, 2004; 19: 431-6

233.Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 1. Baskı, 2006.

234.El-Dakhakhny M, Madi NJ, Lembert N, Ammon HP. Nigella sativa oil, nigellone and derived thymoquinone inhibit synthesis of 5-lipoxygenase products in polymorphonuclear leukocytes from rats. J Ethnopharmacol 2002;81: 161–164

235.M. Khader, P.M. Eckl, N. BresgenEffects of aqueous extracts of medicinal plants on MNNG-treated rat hepatocytes in primary cultures J. Ethnopharmacol. 2007;112: 199-202

236.H. JrahHarzallah, S. BenHadjKhalifa, W.Y. Almawi, A. Maaloul, Z. Houas, T. Mahjou b Effect of thymoquinone on 1,2-dimethyl-hydrazine-induced oxidative stress during initiation and promotion of colon carcinogenesis Eur. J. Cancer, 2013; 49: 127-1135

237.M. Lang, M. Borgmann, G. Oberhuber, R. Evstatiev, K. Jimenez, K.W. DammannThy moquinone attenuates tumor growth in ApcMin mice by interference with Wnt-signaling Mol. Cancer, 2013; 12: 41

238.R.L. Gurung, S.N. Lim, A.K. Khaw, J.F. Soon, K. Shenoy, S. Mohamed Ali, et al. Thymoquinone induces telomere shortening, DNA damage and apoptosis in human glioblastoma cells 2010; 5: 12124

239.K. Kolli-Bouhafs, A. Boukhari, A. Abusnina, E. Velot, J.P. Gies, C. Lugnier, et al. Thymoquinone reduces migration and invasion of human glioblastoma cells associated with FAK, MMP-2 and MMP-9 down-regulation Investig. New Drugs, 2012; 30: 2121-2131

240.R. VelhoPereira, A. Kumar, B.N. Pandey, A.G. Jagtap, K.P. MishraRadiosensitization in human breast carcinoma cells by thymoquinone: role of cell cycle and apoptosis Cell Biol. Int. 2011; 35: 1025-1029

241.O.A. Badary, O.A. Al-Shabanah, M.N. Nagi, A.C. Al-Rikabi, M.M. ElmazarInhibition of benzo(a)pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice by thymoquinone Eur. J. Cancer Prev.1999;8: 435-440

242.S. Banerjee, A.O. Kaseb, Z. Wang, D. Kong, M. Mohammad, S. Padhye, etal. Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer Cancer Res.2009;69: 5575-5583

243.H.U. GaliMuhtasib, W.G. AbouKheir, L.A. Kheir, N. Darwiche, P.A. CrooksMolecula r pathway for thymoquinone-induced cell cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes Anticancer Drugs, 2004;15: 389-399

244.S.H. Jafri, J. Glass, R. Shi, S. Zhang, M. Prince, H. Kleiner-HancockThymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: in vitro and in vivo J. Exp. Clin. Cancer Res.2010; 29: 87

245.Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, vanDuyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg H.W, Wijdicks EF, vanGijn J: Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. BMJ 1995; 311: 288-289.

246.M. Hamdy, R.A. TahaEffects of Nigella sativa oil and thymoquinone on oxidative stress and neuropathy in streptozotocin-induced diabetic rats Pharmacology, 2009;84: 127-134

247.A.O. AbdelZaher, M.G. Mostafa, H.M. Farghly, M.M. Hamdy, G.A. Omran, N.K. Al-ShaibaniInhibition of brain oxidative stress and inducible nitric oxide synthase expression by thymoquinone attenuates the development of morphine tolerance and dependence in mice Eur. J. Pharmacol. 2013; 702: 62-70

248.K. Radad, K. Hassanein, M. Al-Shraim, R. Moldzio, W.D. RauschThymoquinone ameliorates lead-induced brain damage in Sprague Dawley rats Exp. Toxicol. Pathol.2014;66: 13-17

249.El-Mahmoudy A, Matsuyama H, Borgan M A, Shımızua Y, El-Sayed MG, Minamotob N, Takewakia T. Thymoquinone suppresses expression of inducible nitric oxide synthase in rat macrophages. International Immunopharmacology, 2002; 2: 1603-1611.

250.A.H. Alhebshi, M. Gotoh, I. SuzukiThymoquinone protects cultured rat primary neurons against amyloid β-induced neurotoxicity Biochem. Biophys. Res. Commun.2013;433:362-367

251.F. Celik, C. Göçmez, H. Karaman, K. Kamaşak, I. Kaplan, E. Akıl, et al. Therapeutic effects of thymoquinone in a model of neuropathic pain Curr. Ther. Res. Clin. Exp.2014;76: 11-16

252.El Gazzar M, El Mezayen R, Nıcolls MR, Mareckı JC, Dreskın SC. Down regulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma. Biochimica et Biophysica Acta, 2006; 1760: 1088-1095

253.Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schutt S Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70(4): 534-7.

254.Mahgoub AA. Thymoquinone protects against experimental colitis in rats. Toxicol Lett 2003;143:133– 43.

255.M.A. Khan, M.K. Ashfaq, H.S. Zuberi, M.S. Mahmood, A.H. GilaniThe in vivo antifungal activity of the aqueous extract from Nigella sativa seeds Phytother. Res. 2003; 17: 183-186

256.L. Kokoska, J. Havlik, I. Valterova, H. Sovova, M. Sajfrtova, I. JankovskaComparison of chemical composition and antibacterial activity of Nigella sativa seed essential oils obtained by different extraction methods J. Food Prot.2008,71:2475-2480

257.B. Kouidhi, T. Zmantar, H. Jrah, Y. Souiden, K. Chaieb, K. Mahdouani, etal. Antibacterial and resistance-modifying activities of thymoquinone against oral pathogens Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.2011; 10: 29

258. M.A. RandhawaIn vitro antituberculous activity of thymoquinone, an active principle of Nigella sativa J. Ayub Med. Coll. Abbottabad,2011,23:78-81

259.A. Piras, A. Rosa, B. Marongiua, S. Porcedda, D. Falconieri, M.A. Dessi, etal. Chemical composition and in vitro bioactivity of the volatile and fixed oils of Nigella sativaL. extracted by supercritical carbon dioxide Ind. Crop Prod.,2013,46:317-323

260.H. Mahmoudvand, A. Sepahvand, S. Jahanbakhsh, B. Ezatpour, S.A. Ayatollahi MousaviEvaluation of antifungal activities of the essential oil and various extracts of Nigella sativaand its main component, thymoquinone against pathogenic dermatophyte strains J. Mycol. Med.2014; 24: 155-161

261.E.I. Aboul-ElaCytogenetic studies on Nigella sativa seeds extract and thymoquinone on mouse cells infected with schistosomiasis using karyotyping Mutat. Res.2002; 516: 11-17

262.K.M. Fararh, Y. Shimizu, T. Shiina, H. Nikami, M.M. Ghanem, T. TakewakiThymoquinone reduces hepatic glucose production in diabetic hamsters Res. Vet. Sci 2005; 79: 219-223

263.A. MahgoubThymoquinone protects against experimental colitis in rats Toxicol. Lett.2003;143:133-143

264.M. Kanter, H. Demir, C. Karakaya, H. OzbekGastroprotective activity of Nigella sativa L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats World J. Gastroenterol. 2005;11: 6662-6666

265.A. Kahraman, N. Erkasap, T. Köken, M. Serteser, F. Aktepe, S. ErkasapThe antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions Toxicology, 2003;183: 133-142

266.S.C. El-Saleh, O.A. Al-Sagair, M.I. Al-KhalafThymoquinone and Nigella sativa oil protection against methionine-induced hyperhomocysteinemia in rats Int. J. Cardiol.2004;93: 19-23

267.M. ElGazzar, R. ElMezayen, J.C. Marecki, M.R. Nicolls, A. Canastar, S.C. DreskinAnt i-inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammation Int. Immunopharmacol.2006,6:1135-1142

268.M.M. Khattab, M.N. NagiThymoquinone supplementation attenuates hypertension and renal damage in nitric oxide deficient hypertensive rats Phytother. Res.2007;21:410-414

269.Enomoto S,Asano R, Iwahari Y et al. Hematological studies on black cumin oil from the seeds of Nigella Sativa L. Biol Phatma Bull 2001;24.307-310

270.M.ElGazzar, R.ElMezayen, J.C. Marecki, M.R. Nicolls, A. Canastar, S.C. DreskinAnti -inflammatory effect of thymoquinone in a mouse model of allergic lung inflammationInt. Immunopharmacol.2006;6: 1135-1142

271.M.El Gazzar, R. ElMezayen, M.R. Nicolls, J.C. Marecki, S.C. DreskinDownregulation of leukotriene biosynthesis by thymoquinone attenuates airway inflammation in a mouse model of allergic asthma Biochim. Biophys. Acta, 2006;1760:1088-1095

272.Marbacher S, Fandino J, Kitchen ND. Standard intracranial in vivo animal models of delayed cerebral vasospasm. Br J Neurosurg. 2010; 24: 415-34

273.Barry KJ, Gogjian MA, Stein BM. Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. Stroke. 1979; 10: 538-41.

274.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.