T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Lerkanidipin'in Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Dr. SERKAN DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hakan Hadi Kadıoğlu

ERZURUM-2018

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 15.08.2018 tarih ve E.1800238505 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Serkan DÜLGER'in **"Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Lerkanidipin'in Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 27.08.2018 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. Gökşin ŞENGÜL

Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Tayfun ÇAKIR

Jüri Üyesi

TEŞEKKÜR

Anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Hadi Kadıoğlu'na, uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecimde yol gösterdiği için teşekkürlerimi sunarım.

Operasyon yetisinin yanı sıra doğru tanı ve tedavi, hasta doktor ilişkileri yönüyle de öğretici ve yol gösterici olan ana bilim dalımız öğretim üyelerine, tez çalışmamın patoloji sürecinde emeğini esirgemeyen Dr. Betül Gündoğdu ve Veteriner Dr. Serdar Altun'a, klinik çalışmamda destek olan ve yandaşlık eden Arş. Gör. tüm çalışma arkadaşlarıma, tezimin hazırlanma sürecinde tüm lojistik yardımları sağlayan Att. Bedirhan Nur'a, istatistiksel değerlendirmelerimi ve grafiklerimi hazırlayan, bilgisayarla ilgili tüm düzenlemelerimi yapan, intern doktorluğumdan bu yana mesleki anlamda desteğini esirgemeyen, biricik kızım Defne' nin annesi Ölç. Değ. Uzm. ve Bil. Tek. Öğr. eşim Melda Yavaşoğlu Dülger' e çok teşekkür ederim.

Son olarak hayata dair her şeyle ilgili bana yol gösterici ve öğretici olan, hala da bu görevi sınır olmaksızın devam ettiren annem ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Serkan DÜLGER

Ağustos 2018

ÖZET

Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Lerkanidipin'in Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Dr. SERKAN DÜLGER

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM-2018

Amaç: Lerkanidipinin, deneysel subaraknoid kanama (SAK) modelinde vazospazm üzerine vazodilatör ve nöroprotektif etkileri incelendi.

Gereç ve Yöntem: 60 adet erkek Wistar cinsi albino ortalama 300-400 gr erkek rat kullanıldı. Tekli kanama modeli ile SAK oluşturuldu. Lerkanidipin 0.5 mg/kg intraperitoneal olarak verildi. Çalışma sonunda elde olunan veriler hematoksilen eozin (H-E), anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile boyandı ve ışık mikroskobu altında incelendi. Arter lümen alanı, duvar kalınlığı açısından stereolojik değerlendirme yapıldı ve sonuçlar varyans analizi (ANOVA) ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Vasküler endotel ve çevre nöronal dokuda apoptoz varlığı değerlendirildi.

Bulgular: SAK'lı deneklerde arter lümen alanında istatistiki olarak anlamlı daralma saptandı. Profilaktik ve terapötik olarak verilen lerkanidipinin ise normal ve SAK'lı deneklere göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde vazodilatasyon meydana getirdiği sonucuna ulaşıldı. Lerkanidipin verilenlerde apoptoz varlığının kalitatif olarak azaldığı gözlendi.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular, lerkanidipinin subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmı önleyici ayrıca nöprotektif etkili olduğunu göstermektedir. İlacın vazospazm tedavisinde kullanılmasının olası bir dezavantajı veya mevcut etkilerinin detaylı araştırılması yönüyle daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: subaraknoid kanama, vazospazm, apoptoz, lerkanidipin

ABSTRACT

Evaluation of Lercanidipine Effects on Cerebral Vasospazm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage Model

Dr. SERKAN DÜLGER

ERZURUM 2018

Objective: Vasodilator and neuroprotective effects of lercanidipine on vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) model were investigated.

Material and Method: 60 male Wistar albino average 300-400 gr male rats were used. SAK was created with the single bleeding model. Lercanidipine was administered ntraperitoneally at 0.5 mg / kg. The data obtained at the end of the study were stained with hematoxylin eosin (H-E), anti-8-OHdG and anti-active caspase-3 and examined under light microscope. Stereological evaluation was performed in terms of arterial lumen area, wall thickness, and the results were statistically evaluated by analysis of variance (ANOVA). The presence of apoptosis in vascular endothelium and surrounding neuronal tissue was evaluated.

Results: Statistically significant narrowing of the arterial lumen area was observed in subjects with SAH. Prophylactic and therapeutic lercanidipine was reached as a statistically significant level of vasodilatation compared to normal and SAH subjects. It was observed that the presence of apoptosis was qualitatively reduced in patients given lercanidipine.

Conclusion: Findings in this study suggest that lercanidipine inhibits vasospasm following subarachnoid hemorrhage also shows that it has neuroprotective effect. A possible disadvantage of using the drug in the treatment of vasospasm or a more detailed study of the current effects is needed.

Key Words: subarachnoid hemorrhage, vasospasms, apoptosis, lercanidipine

İçindekiler

TEŞEKKÜR ii
ÖZET iii
ABSTRACT iv
İçindekiler v
TABLOLAR DİZİNİ vi
ŞEKİLLER DİZİNİ vii
SİMGELER ve KISALTMALAR viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Subaraknoid Kanama 3
2.2. Serebral Vazospazm 12
2.3. Damar Düz Kaslarında Kasılma 15
2.4. Vazospazmı Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler 16
3. GEREÇ ve YÖNTEM 20
3.1 Gereç 20
3.2. Yöntem 21
4. BULGULAR 24
4.1. Baziler Artere Ait Lümen Alanı ve Duvar Kalınlığı Değişiklikleri 24
4.2. Baziller Arter Duvarındaki İmmunhistokimyasal İncelemeler 30
5. TARTIŞMA 33
6.SONUÇ ve ÖNERİLER 39
7. KAYNAKLAR 40

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Nontravmatik SAK' ın Anevrizma Dışı Nedenleri 4
Tablo 2. Botterel SAK Sınıflandırması 9
Tablo 3. Hunt-Hess SAK Sınıflandırması 10
Tablo 4.WFNS Sınıflaması 10
Tablo 5. Yaşargil SAK Evrelemesi 10
Tablo 6. Fisher Sınıflaması 10
Tablo 7. Deney Grupları 21
Tablo 8. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Lümen Alanı (μm^2) 24
Tablo 9. Baziler Arter Proximal-Medial-Distal Lümen Alanlarının Gruplar Arası İstatistiksel Değerlendirmeleri 25
Tablo 10. Baziler Arter Ortalama Lümen Alanlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi 25
Tablo 11. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Duvar Kalınlıkları (μm) 26
Tablo 12. Baziler Arter Proximal-Medial-Distal Duvar Kalınlıklarının Gruplar Arası İstatistiksel Değerlendirmeleri 27
Tablo 13. Baziler Arter Duvar Kalınlıklarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi 27
Tablo 14. Anatomik Çalışma Grubuna Göre Grup Ortalamalarının Değişim Yüzdeleri 28
Tablo 15. DNA Hasarı ve Apoptozun Değerlendirme Çizelgesi 30

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Beyin BT' de Parankim ve Kemik Pencerede Bazı Yapıların HU Değerleri 6
Şekil 2. Kaspaz kaskadının ortak yolunun kaspaz 3' te birleşmesi 13
Şekil 3. SAK sonrası vazospazm gelişimine etki eden multifaktöriyel kaskad 14
Şekil 4. Lerkanidipin hidroklorür kimyasal yapısı 18
Şekil 5. Baziler arter ortalama lümen alanlarını gösteren grafik 26
Şekil 6. Baziler arter ortalama duvar kalınlıklarını gösteren grafik. 28
Şekil 7. Normal baziler arterin ve SF enjeksiyonu sonrası baziler arterin transvers kesiti.... 29
Şekil 8. Sak sonrası 1 saat ve 48 saat takip edilen baziler arterin transvers kesiti..... 29
Şekil 9. Lerkanidipin uygulama sonrası baziler arterin transvers kesiti 30
Şekil 10. Normal baziler arterin transvers kesitleri 31
Şekil 11. Sisterna magnaya SF enjeksiyonu sonrası baziler arterin transvers kesitleri 31
Şekil 12. SAK oluşturulup lerkanidipin uygulanmayan baziler arterin transvers kesitleri.... 32
Şekil 13. Lerkanidipin uygulanıp 1 saat takip sonrası baziler arterin transvers kesitleri..... 32
Şekil 14. Lerkanidipin uygulanıp 48 saat takip sonrası baziler arterin transvers kesitleri..... 32

SİMGELER ve KISALTMALAR

µm: Mikrometre

3 Dimensional- 3D DSA: Üç Boyutlu Dijital Subtraksiyon Anjiografi

ADMA: Asimetrik Dimetil L-Arginin

ANOVA: Varyans Analizi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BOXes: Bilirübin Yıkım Ürünleri

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BTA: Bilgisayarlı Tomografi Anjiografi

Ca: Kalsiyum

cGMP : Siklik Guanozin Monofosfat

DAB: Diaminobenzidine

DHP: Dihidropiridin

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DSA: Dijital Substraksiyon Anjiografi

ET-1: Endotelin-1

FA: Formaldehit

FLAIR: Fluid Attenuation Inverted Recovery

GİD: Geç İskemik Defisit

H_2O_2: Hidrojen Peroksit

Hb: Hemoglobin

HCI: Hidroklorür

HE: Hematoksilen-Eozin

LP: Lomber Ponksiyon

LSD: Least Significant Difference

MI: Miyokard İskemisi

MRA: MR Anjiografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NO: Nitrik Oksit

OxyHb: Oksihemoglobin

PDK-2: P-21 Activated Kinaz-2

ROS: Reaktif Oksijen Species

SAK: Subaraknoid Kanama

SV: Serebral Vazospazm

TKD: Transkranial Doppler Ultrasonografi

VDK: Vasküler Düz Kaslar

WFNS: Dünya Nöroşirurjiyenler Federasyonu

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kraniyospinal bölgede araknoid mater ve pia mater arasındaki beyin omurilik sıvısının (BOS) bulunduğu subaraknoidal aralıkta arteryal ya da venöz nedenlerle meydana gelen kanama subaraknoid kanama (SAK) olarak tanımlanır (1). SAK sonrasında mortalite ve morbiditeye neden olan en önemli komplikasyonlardan biri serebral vazospazmdır (2). Vazospazm, anjiyografik (radyolojik) ve klinik olarak ikiye ayrılır. Anjiyografik vazospazm, radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmadır. Klinik vazospazm ise serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendromdur ve bu nedenle "geç iskemik defisit" (GİD) olarak tanımlanır (3). Serebral vazospazmı önlemek amacıyla çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Literatür çok sayıda kapsamlı in vivo hayvan modelli çalışma içerir (4). Vazospazmın karmaşık patogenezi nedeniyle tek bir koruma ya da tedavi yöntemi gösterilememiştir (5). Patofizyolojiye yönelik uygulanan deneysel ve klinik başlıca medikal tedavilerin ilki iskemiyi düzeltmek ya da önlemek için reperfüzyon amacıyla hipervolemi, hemodilüsyon ve hipertansiyon (3H) tedavisidir (4). Nöroprotektif etkileri ve vazodilatasyon yapmaları nedeniyle dihidropiridin (DHP) grubu kalsiyum kanal blokerleri; özellikle nimodipin ve intravenöz kullanılabilen nikardipin ilk tercih tedavilerdir (4, 5). Serebral vazospazm gelişimi için en büyük suçlunun subaraknoid alanda kan varlığı olduğuna inanılmaktadır (5), bu nedenle intratekal fibrinolitik tedavi ve intrasisternal doku plazminojen aktivatörü ile trombolizis, ayrıca bir protein kinaz inhibitörü olan fasudil hidroklorür, kombine intrarteriyel fasudil ve intraventriküler ürokinaz vazospazm tedavisine yönelik kullanılan başlıca diğer medikal tedavilerdir (6).

Vazospazmda hücre içi kalsiyumun aşırı yüklenmesi; eksitotoksisite, serebral ödem, proteolitik enzimlerin ve enflamatuar mediyatörlerin aktivasyonu gibi bir sürü olaylar dizisi başlatarak iskemi ve apoptoza neden olur (7). Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri günümüzde SAK sonrası gelişen vazospazm tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak nimodipin, izradipin gibi kalsiyum kanal blokerleri önceki klinik çalışmalarda, tek başına kalsiyum kanal bloke etme özelliği olduğu için, nöroprotektif açıdan yetersiz olmuştur (7).

SAK sonrası nörolojik defisitler azalan perfüzyon miktarına sekonder gelişen iskemi ve enfarkt nedeniyle olur (5). Bu nedenle araştırmalar hem vazodilatör hem de nöroprotektif ajanlar üzerine yoğunlaşmıştır.

Kalsiyum kanal blokerleri; dihidropiridinler (DHP) ve non-dihidropiridinler (fenilalkilaminler, benzodiazepinler) olarak 2 ana gruba ayrılır. Non-dihidropiridinler hipertansiyon, anjina ve kardiyak aritmi tedavilerinde kullanılır (8). DHP grubu ilaçların

yüksek derecede lipofilik olması nedeniyle ilacın merkezi sinir sistemine geçişi daha kolay ve çok oranda olmaktadır (9). Beyin damarlarında, nöronlarda ve iskelet kaslarında, voltaj değişimine duyarlı olduğu bilinen en az üç farklı kalsiyum kanal tipi bulunmaktadır (L, N, T kanalları). Bunlardan N tipi kanallar presinaptik nörotransmitter salınımından sorumlu olan kalsiyum girişinde rol oynarlar. T tipi kanallar sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. L tipi kanallar ise, beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanalların etkinliği DHP ile engellenebilir (9).

Lerkanidipin üçüncü jenerasyon lipofilik, vazoselektif, 1,4 dihidropiridin (DHP) L tipi kalsiyum kanal blokeridir. Plazma düzeyi 1,5-3 saat arasında zirve düzeye ulaşmakta olup 8-10 saat plazma ömrü bulunmaktadır. 1,4- dihidropiridin kan beyin bariyerini geçebilen bir molekül olup aynı zamanda serebral dokulara bağlanabilmektedir; bununla birlikte diğer DHP L tipi kalsiyum kanal blokerlerine göre daha az periferal ödem ve refleks taşikardiye neden olmaktadır (7). Ayrıca anti-oksidan, anti-inflamatuar, vazodilatör ve anti-apoptotik özelliğe sahiptir (7). Antioksidan ve antiinflamatuar özelliklerini lipit peroksidasyonu ve matriks metalloproteinaz redüksiyonunu aktive ederek göstermektedir (7,10). Antiproliferatif etkisini ise reaktif oksijen species (ROS), Ras-MEK1/2-ERK1/2 ve PI3K/Akt patolojik yolaklar üzerinden gerçekleştirmektedir (7).

Vazospazm fizyopatolojik olarak; oksihemoglobinin (OxyHb) aracılık ettiği doğrudan etki ya da serbest radikaller ve lipid peroksitlerin lokal olarak dolaylı etki ile uzamış düz kas kasılmasının sonucudur (4). Ayrıca vazospazm sonrası iskemi ve apoptoz gelişmektedir (3). Bu nedenle vazodilatör özelliği, antiinflamatuar özelliği ve antiapoptotik özelliği ile lerkanidipinin postsubaraknoidal hemorajik vazospazmın önlenmesi ve tedavisi üzerinde etkisi olabilir. Lerkanidipin ile ilgili orta serebral arter (MCA) okluzyonu modellerinde nöroprotektif çalışmalar (7) olmasına karşın ulaşabildiğimiz İngilizce literatürde SAK'a bağlı vazospazmın tedavisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Bu düşünce ile lerkanidipinin SAK'a bağlı vazospazm üzerine vazodilatör ve anti apoptotik etkilerini araştırmak için bu çalışma planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid Kanama

Tanım

Beyin, beyincik ve spinal kordun subaraknoid mesafe içerisine arteryal veya venöz nedenlere bağlı olarak kanamasına subaraknoid kanama (SAK) denir. İlk kez Morgagni tarafından 1700' lü yıllarda saptanmıştır (1). SAK yüksek oranda kalıcı defisit ve ölüme sebebiyet veren bir hastalıktır (11).

Epidemiyoloji

Anevrizmal SAK insidansı değişik serilerde 9-20/ 100,000 olarak bildirilmektedir (12). Genel olarak dünyada insidans 9.1/ 100000 olarak kabul edilmiştir. Finlandiya ve Japonya' da insidans 15-17/ 100000 olarak rapor edilmektedir ve dünyadaki en yüksek insidans bu ülkelerdedir. Yaş açısından bakıldığında beşinci dekadda özellikle insidansta artış görülmektedir (12). Kadınlarda beşinci dekadda erkeklere oranı 1.6'dır (12). İlkbahar ve sonbaharda kanama insidansı yükselmektedir (6). Siyah ırk ve beyaz ırk inme insidansı için Heuschmann'ın yaptığı çalışmada tüm inme vakalarında fark olmamasına karşın SAK insidansı beyaz ırkta daha yüksek bulunmuştur (13). 1972 ve 1990 arasında bilgisayarlı tomografinin (BT) bulunması ile yapılan çalışmalarda insidansta yükselme görülse de; 1950 ve 2005 arasında insidans toplamda % 0,6 oranında düşmüştür (14).

Etyoloji

Nontravmatik SAK'ın en sık nedeni anevrizmalardır. Anevrizmalardan sonra gelen en sık spontan SAK nedeni ise arteriyovenöz malformasyonlardır (AVM). Diğer nedenler aşağıdaki tabloda (Tablo 1) sıralanmıştır (15). SAK'ın en sık sebebi olan anevrizma gelişiminde ise; hemodinamik faktörler tarafından internal elastik laminaya verilen hasarın kritik patolojik değişiklik olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir. Işık mikroskobu altında internal elastik membran ile sarılmış birkaç katman düz kas hücresi ve bağ dokusundan oluşan subendotelyal proliferasyon, kaybolmuş internal elastik lamina, anevrizma boynunda aniden biten media tabakası şeklinde gözükür (16). SAK'ın anevrizma sebebiyle olabileceği ilk kez 17. Yüzyıl sonlarında Bonet ve Wiseman tarafından düşünülmüş; ilk anevrizma tarifi ise 1765'te Biumi tarafından yapılmıştır (15).

Tablo 1. Nontravmatik SAK' ın Anevrizma Dışı Nedenleri

Vasküler Anomaliler	Tümörler	Enfeksiyonlar	Hematolojik Hastalıklar	Diğer nedenler
Kavernom Kapiller telenjektazi Arteriovenöz fistül Venöz anjiom	Glioma Meningioma Hemanjioblastoma Kordoma Hemanjioma Hipofiz adenomu Sarkoma Osteokondroma Ependimoma Nörofibroma Bronşial karsinoma Koryokarsinoma Melanoma Koroid pleksus papillomu	Bakteriyel menenjit Tüberküloz menenjiti Fungal menenjit Leptospirozis Listeriozis Brusellosiz Tifo Malarya Antraks Viral ensefalitler Paraziter etkenler Sitomegalik inklüzyon hastalığı	Lösemi Hemofili Orak hücreli anemi Agranülositozis Aplastik anemi Pernisiyöz anemi Polisitemia vera Trombositopenik purpura Lenfoma Myeloma Herediter sferositozis Afibrinogenemi Antikoagülanlar Koagülopatiler Hodgkin hastalığı Waldenström makroglobulinemisi	Vaskülitler İntoksikasyonlar Güneş çarpması Valsalva manevrası K vitamini eksikliği Elektrokonvülzif tedavi Eklampsi Alerjik hastalıklar

Risk Faktörleri

İleri yaş değiştirilemez bir risk faktörüdür ve beşinci dekad en sık SAK görülme dönemidir. Ayrıca kadın cinsiyeti de SAK için değiştirilemez risk faktörüdür (17). Gebelik ve puerperiumun SAK üzerine etkisi olmadığı düşünülmektedir (18). Sigara kullanımı anevrizmaların hem rüptüre olmalarına yatkınlığı artırır, hem de endotel hasarı yaparak anevrizma oluşumuna neden olmaktadır. Sigara içme süresi ve yoğunluğu ile kafa içi anevrizma rüptürü arasında pozitif ilişkinin olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir (17). Hipertansiyon SAK için en önemli bağımsız değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir; endotel hasarı, vazovazorum oklüzyonu ve damar duvarındaki düz kaslarda elastin ve kollajen sentezini bozarak hem anevrizma oluşumuna hem de rüptürüne neden olmaktadır (17). Kronik alkol kullanımı ile SAK riski arasında bir korelasyon olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Haftalık 100 gramdan fazla alkol tüketiminin SAK için yüksek risk oluşturduğu tespit edilmiştir (17). Kokain ve fenilpropanolamin içeren sempatomimetik madde bağımlılığı risk faktörleri arasındadır (19-21). Kontrollü çalışmalar olmadığı için SAK ve oral kontraseptif kullanımı arasında net bir ilişki ortaya konulamamıştır (22). Diabet SAK için bir risk faktörü değildir (23).

Rüptüre anevrizmalarda pozitif aile öyküsü bilinmektedir. Genetik faktörler anevrizma oluşumunda önemli olup kromozom 8q ve 9p varyantları anevrizma oluşumunda büyük oranda etkilidir. Ayrıca hayvan modelli bir çalışmada anjiotensin II infüzyonunun

endotel sağlamlığı ile ilgili bir transkripsiyon faktörü olan Sox17'nin yok olmasına sebep olduğu görülmüştür (24). Anevrizmaların genetik geçişli hastalıklarla birlikteliği bakıldığında, özellikle otozomal polikistik böbrek hastalığında % 18-22 oranında görülmektedir. Ayrıca tip 3 kollajen yokluğu ile karakterize Ehler-Danlos tip 4, fibrillin-1 gen mutasyonuna bağlı oluşan Marfan Sendromu ve nörofibromatozis tip 1 ile birlikteliği gösterilmiştir (25).

Belirti ve Bulgular

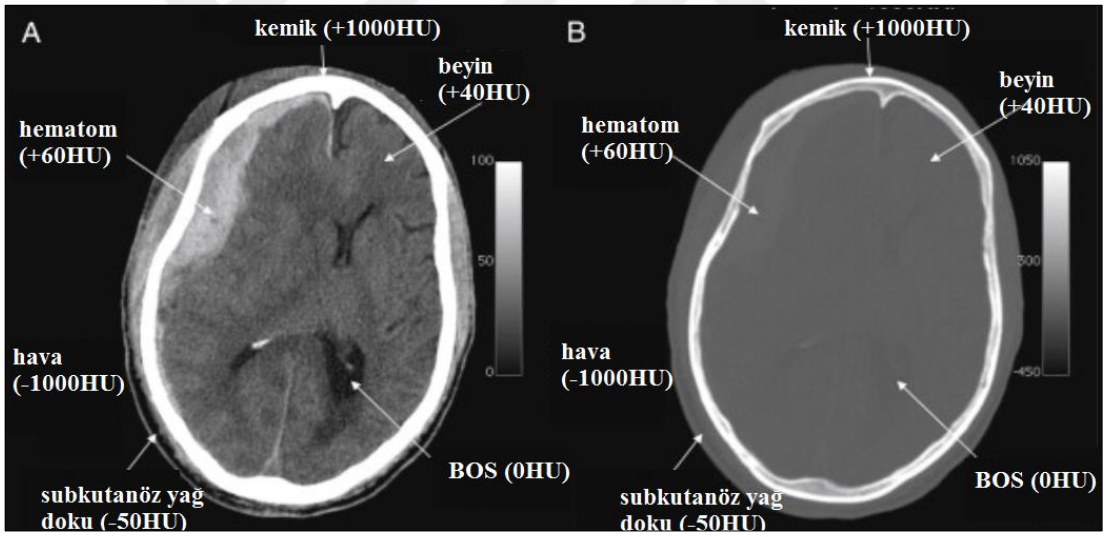
SAK fokal özellik taşıyan kanama şekillerinin de çoğu zaman birlikte bulunmasına karşın yaygın bir kanamadır ve bu nedenle yaygın semptomlar ya da fokal belirtiler gibi değişik klinik şekillerde ortaya çıkabilir (15). Hastaların % 34-59'unda bazı öncü bulgular ortaya çıkabilir. Öncü bulgular, anevrizma genişlemesine, sızıntısal kanamalara veya iskemik olaylara bağlı olabilir (15). Anevrizma genişlemesi, görme alan defektleri, ekstraoküler göz hareketleri bozukluğu, göze ve yüze vuran ağrılara neden olur. Sızıntı şekildeki kanamalar yaygın baş ağrısı, bulantı, ense ağrısı, letarji ve fotofobi yapabilir. İskemik olaylar denge kaybı, kulak uğuldaması, ishal, uyku bozuklukları, motor defisit, sensöriyel veya vizüel bozukluklar, depresyon gibi bulgular gösterebilir (15). En sık görülen bulgu ani şiddetli başağrısıdır. Hastalar baş ağrısını hayatlarındaki en şiddetli başağrısı olarak tanımlarlar, başağrısı 1-2 hafta kadar sürebilir (26). Hastaların % 50'sinde koma görülür ve toplamda üçte ikisinde şuur geriliği mevcuttur. Ense sertliği, hastalarda değişken klinik olsa da çoğu hastada ortak bulgudur. Kanama oluştuktan 3-12 saat sonra ortaya çıkmaktadır. Derin komada olan hastalarda tespit edilemeyebilir. Ense sertliği olmaması ani baş ağrısı tarifleyen hastada SAK tanısını ekarte ettirmez (26). Konfüzyon, fokal nörolojik defisitler, hipertansiyon ve hafıza bozukluğu gelişebilir (15). İntraoküler kanamaların ana sebebi intrakraniyal basınç ve BOS basıncı artışına bağlı santral retinal venin bası altında kalarak venöz kanamaya sebebiyet vermesidir. Bu kanamalar, optik disk kenarındaki subhiyaloid kısım olarak bilinen preretinal tabakadadır. Eğer bu subhiyaloid kanamalar büyürse ve vitrous humor içerisine uzarsa Terson sendromu olarak adlandırılır (26). Akut dönemde hipertansiyon, hipoksemi, miyokard iskemisi düşündüren elektrokardiyografik (EKG) değişiklikler (26) ve konstipasyon gibi ekstrakraniyal semptomlar görülebilir (15). Özellikle iki, üç ve altıncı kraniyel sinirlere ait bulgular ortaya çıkabilir. Hipofiz hormonlarında eksiklik ve buna bağlı bulgular olabilir (15).

Yardımcı Açınsamalar

SAK'lı hastalarda kanamanın ve/veya altta yatan vasküler patolojinin tanısını koyabilmek ve takip edebilmek için bilgisayarlı tomografi (BT), lomber ponksiyon (LP), üç boyutlu dijital subtraksiyon anjiografi (3 dimensional-3D DSA), BT anjiografi (BTA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MR anjiografi (MRA), transkraniyel doppler (TD) gibi tetkiklerden yararlanılmaktadır. Tanı koymada BT ilk tercih edilmesi gereken tanı aracıdır (15).

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

İlk kez 1973' te Hounsfield tarafından bulunmuştur. Röntgen ışınlarının değişik dokular tarafından farklı bir şekilde tutulmasından ortaya çıkan farklı ışın yoğunluklarının, bilgisayar tarafından resim şekline dönüştürülmesi ile görüntü elde edilir (15). Elde olunan görüntüler Hounsfield Unıt (HU) olarak hesaplanır. Beyin BT' de görünen yapıların HU değerleri şekil 1'deki gibidir.



Şekil 1. Beyin BT' de Parankim (A) ve Kemik (B) Pencerede Bazı Yapıların HU Değerleri (27)

Günümüzde çoğu merkezde bulunmaktadır. Erken dönemde tanı konulmasında yardımcı olması, noninvazif olması, SAK dışında da hidrosefali, intraserebral hematom, subdural hematom gibi intrakraniyal patolojileri de gösterebilmesi yönüyle BT önemli bir yardımcı tetkiktir (15). İlk gün içerisinde ekstravaze olmuş kanın BT ile görülebilme ihtimali % 95 civarındadır (26). İlk üç gün içerisinde ise BT' nin tanıdaki sensitivitesi % 100'e ulaşmaktadır (28). SAK'ta subaraknoid aralık ve bazal sisternalar BT'de hiperdens bir

görünüm alır. Hiperdensite hemoglobinden ileri gelir (15). BT'nin pozitif bulgu vermesi subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile doğru orantılıdır. SAK'ın geç dönemlerinde resorbsiyona bağlı olarak BT yetersiz kalabilir. BT'de hiperdens görünümün belirgin olduğu bölge, kanamaya yol açan olası bir lezyon (anevrizma) lokalizasyonu hakkında da bilgi sağlayabilir (15).

Lomber Ponksiyon (LP)

İlk kez Quincke 1872'de hidrosefali tedavisi için yapmıştır (15). BT'nin rutin kullanımından önce SAK kliniği olan hastalarda BOS incelemesi tek tanı yöntemi idi. Hastanın SAK geçiriyor olabileceğinden şüphelenmek SAK tanısında çok önemlidir (6). LP özellikle BT'de SAK görünümü olmayan hastalarda uygulanabilir ve 12 saat ile 15 gün arasında tanı koydurucu bir yöntemdir (26). SAK'lı hastada BOS rengi akut dönemde kırmızı, birkaç gün sonra ksantokromik görünümdedir. BOS'ta kanın veya ksantokrominin görülmesi tanıyı doğrular (6). Subaraknoid aralığa geçen kanın hemolize uğramasıyla hemoglobin türevlerinden OxyHb kanamayı izleyen ilk saatlerden itibaren BOS'a karışmaktadır (15). SAK'lı hastadan alınan hemorajik BOS santrifüj edilecek olursa üstte kalan sıvının ksantokromik olduğu görülür. Travmatik ponksiyonla alınan hemorajik BOS'ta santrifüj sonrası ksantokromi görülmez. Ayrıca BOS üç tüpe alındığında travmatik ponksiyonla alınmış BOS örneğinde renk giderek açılır ve sıvı koagülasyon gösterir oysa spontan SAK'ta sıvı hep aynı renktedir ve koagüle olmaz (6). BOS'ta kırmızı seri hücreler yanında beyaz seri de artar ve tipik olarak protein değeri yükselir. BOS basıncı artar, glukoz değerinde ise bir değişiklik genellikle saptanmaz. BOS'ta makroskopik kan 10-14. günlerde, ksantokromi ise 20 ile 30 gün arasında kaybolur, yeniden kanama durumunda BOS'ta tekrar taze kan belirir (6, 15). LP bulgusu olmayan hastalarda eğer SAK'tan kuvvetle şüphe ediliyorsa BOS FeO_2 boyama yapılarak hemoglobin varlığı teyit edilebilir (29). BOS örneği alınması subaraknoid aralıkta basınç dinamiklerinin değişmesine neden olabilir 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 (6, 15). Duffy, % 74'ünde LP yapılmış SAK'lı hastalarda % 13 oranında orta hat sapması tespit etmiştir (15).

Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA)

Anevrizma tanısı koymada altın standart tanı aracıdır (30). Bu yöntemle hem tanı koymak hem de aynı seansta mevcut anevrizmayı endovasküler yolla tedavi etmek mümkün olabilmektedir (30). İntravenöz ve intraarteriyel olmak üzere iki uygulma yolu vardır. İntravenöz yolda kontrast madde konsantrasyonun dilusyon yolu ile azalması nedeni ile görüntüler zayıftır.

Bu nedenle anevrizma gibi küçük lezyonların incelenmesinde intraarteriyel yol tercih edilmelidir (15). Anjiografide anevrizmanın varlığı, birden fazla ise sayısı, boynun genişliği, anevrizma duvarının şekli, domun büyüklüğü, yönü ve diğer vasküler yapılar ile olan ilişkisi değerlendirilebilir (1). % 5-10 oranında yalancı negatif sonuçlar verebilir (31).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG ile erken dönemde SAK tanısı konulamayabilir. Ancak Fiebach' ın çalışmasında 4 günlük süreden sonra T2 ağırlıklı görüntülerde % 94 sensitif olduğu görülmüştür. Weismann' ın çalışmasında 13 hasta serisinde ise proton dansite ağırlıklı ve FLAIR ile 2-13 saat aralığında % 100 sensitivite olduğunu bildirmiştir (32).

Bilgisayarlı tomografi anjiografi (BTA)

BT teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte noninvazif bir yöntem olan ve hızlı sonuç veren bilgisayarlı tomografi anjiografi (BTA) anevrizma tanısında kullanıma girmiştir. BTA üç boyutlu anjiyografi görüntülerinin istenilen düzlem ve açıda oluşturulabilmesine olanak sağlar. BTA'da elde edilebilen çoklu projeksiyonlar sayesinde anevrizmanın boyutu, boynu, oryantasyonu ve komşu yapılarla ilişkisi değerlendirilebilir. BTA, anevrizmanın kafa tabanı, sella tursika veya klinoid proçes gibi komşu kemik yapılarla ilişkisini gösterebilir ki bu ek bilgiler cerrahi girişim için önemlidir (6, 15).

MR anjiografi (MRA)

İntrakranyal anevrizmaların lokalizasyonu ve karakterizasyonu hakkında yararlı bilgiler sağlayan non-invazif diğer bir görüntüleme yöntemi olup X ışınları kullanılmadan ve kontrast madde gereksinimi olmaksızın vasküler yapıları gösterebilmektedir. MRA çok ince submilimetrik kaynak görüntüleri sağlayabilir ve daha sonra bu görüntülerin iki boyutlu ve üç boyutlu olarak rekonstrükte edilebilir(6, 15, 32).

Transkranyal Doppler

Serebral damarların çapını doğrudan ölçmek mümkün olmaz, ancak ortalama kan akım hızının damar çapıyla ters orantılı olduğu prensibinden hareketle indirekt olarak vazospazmı gösterir. TKD incelemesinde 120 cm/saniye üzerindeki değerler vazospazm düşündürür. Bu incelemenin özgünlüğü % 100, hassasiyeti % 58,6 olarak bulunmuştur. (33, 34).

Tedavi

Konservatif Tedavi

Rüptüre olmuş anevrizmalara bağlı SAK'ın konservatif tedavisi ile başarılı sonuçlar alınamamaktadır. Konservatif tedavinin uygulandığı eski dönemlerde erken mortalite % 50 olarak bildirilmektedir. Mortalitenin yüksek olmasının sebebi tekrarlayan kanamalardır (35).

Cerrahi

Yeni kanamaları önlemek üzere kanamış, kanamamış tüm anevrizmalara cerrahi endikasyon mevcuttur. Ancak şiddetli kanama sonrası komadaki hastaların anestezi ve cerrahi sonrası komplikasyonlar yönüyle kliniği daha kötü olabilir. Anevrizma cerrahisinin niteliği tekrar kanamadan korumaktır (15).

Endovasküler Tedavi

Bu tedavi şekli ile endovasküler yol kullanılarak anevrizma içerisine koil yerleştirilmesi mümkündür. Öncelikle posterior sirkülasyon anevrizmalarında denenmiş olan bu tedavi şekli artık tüm anevrizma lokalizasyonları için yapılmaktadır. Cerrahiye alternatif tedavi seçeneğidir (35).

Anevrizma rüptürü sonrası SAK tanısı konulan olgularda cerrahi risk ve prognozu belirleme amacı ile değişik klinik değerlendirmeler yapılmıştır. Yaygın olarak kullanılanları; Botterel (Tablo 2), Hunt-Hess (Tablo 3), Dünya Nöroşirurjiyenler Federasyonu (WFNS) (Tablo 4), Yaşargil (Tablo 5) ve Fisher (tablo 6) sınıflandırmalarıdır (15, 36). Botterel'in 1956'da yaptığı sınıflama asemptomatik hastaları içermediğinden yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuş ve 1974'te asemptomik hastaları da içeren Hunt-Hess sınıflaması geliştirilmiştir. 1980'de radyolojik olarak BT bulgularından elde edilen veriler üzerine Fisher sınıflaması yapılmıştır. 1988'de Charles Drake önderiliğinde otoriteler küreselleşmenin bir getirisi olarak tüm dünyada ortak dil olması amacıyla WFNS sınıflamasını yapmışlardır.

Tablo 2. Botterel SAK Sınıflandırması

Evre	Klinik Bulgu
I	Şuur açık, menengial irritasyon belirtileri var veya yok.
II	Uykuya eğilimli, nörolojik defisit yok.
III	Uykuya eğilimli, nörolojik defisit ve bazen intraserebral hematom var.
IV	Şuur kapalı ve nörolojik defisit var.
V	Derin koma ve desebrasyon rijiditesi var.

Tablo 3. Hunt-Hess SAK Sınıflandırması

Evre	Klinik Bulgu
I	Asemptomatik, hafif başağrısı ve ense sertliği var.
II	Orta ve şiddetli başağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci var.
III	Uykuya eğilimli, hafif derecede fokal nörolojik defisit var.
IV	Stupor, orta ve ağır hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk var.
V	Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var.

Tablo 4.WFNS Sınıflaması

Evre	Klinik Bulgu
I	GKS 15 Motor defisit yok.
II	GKS 13-14 Motor defisit yok.
III	GKS 13-14 Motor defisit var.
IV	GKS 7-12 Motor defisit var veya yok.
V	GKS 3-6 Motor defisit var veya yok.

Tablo 5.Yaşargil SAK Evrelemesi

Evre	Klinik Bulgu
0a	Yırtılmamış anevrizma, nörolojik defisit yok.
0b	Yırtılmamış anevrizma ve birlikte nörolojik defisit var, 3. kranyal sinir paralizisi veya ilerleyici hemisendrom gibi kayıplar.
Ia	Subaraknoid kanaması var, ancak nörolojik belirti yok.
Ib	Uyanık, çevresiyle ilgili, meningeal irritasyon bulgusu yok, fakat belirgin nörolojik kayıp var (hemiparezi, afazi, görme alanı kaybı), ancak 3.-4. kranyal sinir felci gibi bulguları kapsamaz.
IIa	Uyanık, fakat subaraknoid kanamayı takiben başağrısı ve meningeal irritasyon bulgusu var.
IIb	IIa'ya ek olarak fokal nörolojik kayıp var.
IIIa	Uyukluyor, bilinç bulanık, çevreyle ilgisiz, huzursuz.
IIIb	IIIa'ya ek olarak fokal nörolojik defisit var.
IV	Yarı komada, ağrılı uyaranlara yanıt var ancak sesli uyarana yok. Ekstansör postür görülür.
V	Komada, pupiller ışığa yanıt vermez, ağrılı uyarana ekstansör veya hiç yanıt yok, vital bulgular yetersiz.

Tablo 6. Fisher Sınıflaması

Derece	BT Görünümü
I	Saptanabilen subaraknoid kan yok
II	1 mm kalınlıktan daha ince diffüz ya da vertikal tabakalar*
III	1 mm pıhtı ve/veya 1 mm vertikal tabaka *****
IV	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._

Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Prognozu

SAK sonrası geç iskemik defisit kötü prognozu gösterir, ayrıca ilk 48 saatteki radyolojik vazospazm da kötü prognostik faktörlerdendir. İleri yaş, ateş, anemi, hiperglisemi, hipertansiyon, pnömoni, hipotansiyon, deliryum, hipernatremi ve pulmoner ödem de kötü prognostik faktörlerdir (37). Klinik evrelemelere göre yüksek grade olan hastalar kötü prognoza sahiptir. (15, 37). Nedeni bilinmeyen SAK'lar selim seyirlidir (15).

SAK geçirmiş hastalarda ilk bir yılda kognitif düzelme olmakla birlikte kalıcı kognitif bozukluk oranı % 20'dir (38). Bu da kanama sonrası düşük hayat kalitesinden kaynaklanmaktadır (39). Kognitif defisitler depresyon, anksiyete gibi duygudurum bozuklukları ve uyku bozuklukları ile ilişkilidir (40). Fiziksel ve mental dayanıklılığın bozulması, davranışsal ve psikososyal zorluklara neden olduğundan eski fonksiyonel yaşama dönmek zorlaşmaktadır (6, 41).

İleri yaş, tekrar kanama, semptomatik vazospazm, serebral enfarktlar yaygın serebral ödem, intraserebral ve/veya intraventriküler kanamalar, hiperglisemi, ateş, anemi, pnömoni ve sepsis gibi diğer sistemik problemlerin birlikteliği kötü prognositik faktörlerdir (42, 43). Kanama hacmi, lokalizasyon, multi ve/veya kompleks anevrizmaların varlığı da kötü prognositik sebeplerdir (44). SAK geçiren hastaların cerrahi veya endovasküler tedavilerinin yüksek başarı oranlarına sahip merkezlerde yapılması ise iyi prognositik faktör olarak sayılmaktadır (45-47).

Anevrizmatik Subaraknoid Kanama'nın Komplikasyonları

SAK komplikasyonlarının en önemlileri başlıca tekrar kanama, hidrosefali, vazospazm, beyin ödemi, hiponatremi, pulmoner ve kardiyak etkilenmeler olarak söylenebilir. Anevrizmaya yönelik tedavi uygulanmayan SAK hastalarında en sık komplikasyon tekrar kanamadır (1).

Tekrar kanama ihtimalinin en yüksek olduğu zaman ilk 24 saattir. Tekrar kanamanın ilk iki hafta için risk oranı % 14'tür (1). SAK sonrası hidrosefali ilk haftada % 6-67 gibi geniş oranda görüldüğü bildirilmektedir (48). Subaraknoid aralıktaki hemorajik materyaller aseptik inflamatuar cevabı uyararak meningeal kalınlaşma ve araknoid yapışıklıklara yol açabilir, kötü klinik evre veya Fisher skoru yüksek hastalarda akut hidrosefali görülme sıklığı artar (48). Hiponatremi % 30-55 oranında görülür. Sebebi aydınlatılmamış olmasına rağmen vazospazma bağlı hipotalamik iskemiye bağlanmaktadır (49). Serebral tuz kaybı sendromu ise hiponatremi sebebiyle aşırı natriüretrik peptit ve sonucunda fazlaca natriürezis

gerçekleşmesi ile seyreden klinik bir tablodur (50). Serebral tuz kaybı sendromu genellikle klinik evresi ileri hastalarda karşımıza çıkar ve klinik tablonun kötüleşmesine sebep olur (50). Serebral kan dolaşımının bozulmasından kaynaklanan serebral ödem mortalite ve morbidite için bağımsız bir risk faktörüdür. SAK'lı hastada bilinç kaybı olması global serebral ödem için bir risk faktörüdür. Ayrıca kanama nedeniyle gelişen enflamasyon ve nörotoksisite, mikrovasküler harabiyet de fizyopatolojiden sorumlu tutulmuştur. Başvuru esnasında hastaların % 6-8'inde global serebral ödem gelişmektedir (51). Kardiyak komplikasyonlar açısından bakıldığında, SAK hastalarında % 98'e varan EKG değişiklikleri görülebilir. Sivri P ve patolojik Q dalgaları, geniş QRS, sivrileşmiş veya ters T dalgası ve uzamış QT görülen en sık EKG değişiklikleridir. Sürekli kardiyak monitörizasyon yapılan hastalırın büyük çoğunluğunda özellikle sinüs taşiaritmisi görülebilir (3). SAK sonrası derin venöz tromboz ve pulmoner emboli görülme sıklığı % 2,2'dir (3). Vazospazm SAK hastalarında mortalite ve defisitlerin başlıca etkenlerinden olan ciddi bir komplikasyondur ve mortalitesi % 10-23 arasındadır (52).

2.2. Serebral Vazospazm

Serebral Vazospazm Zaman Aralığı ve İnsidansı

SAK sonrası arter düz kas hücrelerinin fokal veya diffüz olarak geçici daralması olarak tanımlanan vazospazmın ilk kez Gull tarafından 1859'da bir vaka raporu olarak sunulduğu bildirilmiştir (52). Vazospazmdan söz edildiğinde anjiyografik ve klinik vazospazmı ayırmak gerekir. Anjiyografik vazospazm, radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmadır. Klinik vazospazm ise serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendromdur ve bu nedenle "geç iskemik defisit" (GİD) olarak tanımlanır (3). SAK sonrası vazospazm % 67 oranında görülür ve bunların % 30-40'ı semptomatiktir. Sağ kalan hastaların % 25-50'sinde arazlar görülür ve sadece % 30-45'i eski işlerine geri dönebilir. Tüm SAK hastalarındaki mortalitenin % 10-23'ünün sebebi vazospazmdır (52). Arteriyel vazospazm SAK' tan yaklaşık üç gün sonra başlayıp ilerleyerek 5-7. günlerde en üst düzeye ulaşır ve üç haftanın sonunda kendiliğinden geçme eğilimindedir (5).

Vazospazmın Klinik Belirtileri ve Tanısı

Klinik tablo majör ve minör bulgular olmak üzere ikiye ayrılır. Bilincin kötüleşmesi, motor defisit ya da afazi gibi majör bulgularının ortaya çıkması doğrudan vazospazm gelişimini düşündürür. Baş ağrısında artma, subfebril ateş, lökosit yükselmesi gibi minör bulguların varlığında ise serebral vazospazmdan kuşkulanılmalı ve hasta yakından

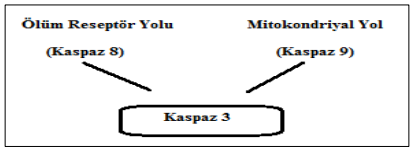
izlenmelidir (3). Klinik olarak vazospazm düşünülen hastalarda yapılacak radyolojik incelemeler; BT, TKD ve DSA'dır (52). BT iskemik alanları göstermesi ve intrakranial hematom, hidrosefali gibi diğer nedenlerin ekarte edilebilmesi açısından önemlidir (15). Özellikle vazospazma bağlı GİD'in değerlendirilmesinde difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı MRG incelemeleri de erken tanı açısından yararlıdır (53). TKD incelemesinde 120 cm/saniye üzerindeki değerler vazospazm düşündürür. Birbiri ardı sıra yapılan ölçümlerde hızla yükselen değerler ve 200 cm/saniye üzerindeki değerlerde mutlaka vazospazm düşünülmelidir (4, 5). DSA, serebral vazospazmın değerlendirilmesinde altın standarttır. Anjiografi hemorajinin yerini, sebebini belirlemek, vazospazm tanısı koymak ve gereğinde balon anjioplasti yapmak ve intraarteriyel ilaç vermek yönüyle geleneksel olmuştur (4, 5).

Etyoloji ve Patogenez

Vazospazmın patogenezini açıklamak üzere çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın yalnız başına etkili bir sebep tanımlanamamıştır (5). Multifaktöriyel olduğuna inanılarak laboratuar sonuçları ve hayvan deneyleri temeli ile birkaç hipotez oluşturulmuştur. Bu hipotezlerde genel olarak en büyük suçlunun subaraknoid mesafedeki kan olduğu belirtilmektedir (5). Subaraknoid mesafedeki kan ve kanın yıkım ürünlerine bağlı oluşan inflamatuar ve immünolojik süreç vasküler konstriksiyon ve relaksasyonda regülasyonu bozmaktadır (5).

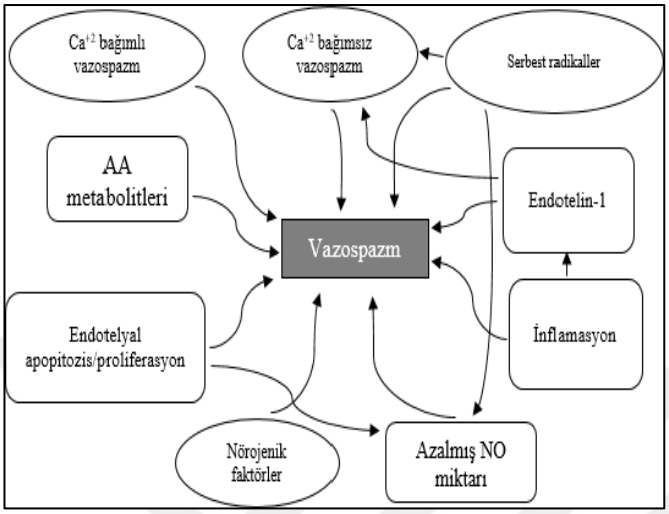
Son yıllarda iki ana kavram üzerinde durulmaktadır. Bunlar erken beyin hasarı ve kortikal yayılan iskemidir. Vazospazm üzerine hayvan temelli ve klinik gözleme dayalı çalımalar göstermiştir ki; SAK sonrası gelişen geçici iskemik atak, kan beyin bariyerinin bozulması ve arteryal daralma, kortikal yayılan iskeminin önemli belirteçleridir (54). Yayılan iskemi distal dokularda apoptoz ve sonuç olarak da enfarktlara yol açar (54).

Hücre apoptozu 2 ana yolla meydana gelir. Bu yollar ölüm respetörleri yolu ve mitokondriyal yoldur. Her iki yolda da ortak kullanılan proteinler kaspaz ailesidir (Şekil 2). Kaspaz 3 hücre membranını idame ettiren gelsolini parçalayarak ve P-21 activated kinaz-2 (PDK-2) aktivasyonu ile hücre iskeletini parçalayarak apoptoz yapar (55, 56). Bu nedenle immün histokimyasal çalışmalarda anti-aktif kaspaz 3 boyama ile apoptoz gösterilebilir (56).



Şekil 2. Kaspaz kaskadının ortak yolunun kaspaz 3' te birleşmesi

Serebral vazospazm ile ilgili yapılan etiyolojik çalışmalar ise daha çok endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit (NO), hemoglobin (Hb), bilirübin yıkım ürünleri (‘BOXes’) ve kalsiyumun (Ca^{++}) düz kas içine akışı (Şekil 3) ile vasküler daralma olduğunu göstermektedir (54).



Şekil 3. SAK sonrası vazospazm gelişimine etki eden multifaktöriyel kaskad (6)

Endotelin-1

Endotelin vasküler endotelden salınır ve vazokonstrüksiyonda en etkili peptiddir. SAK geçirmiş hastalardan izole edilen BOS’ta ET-1 seviyesi yüksek bulunmuştur. OxyHb, iskemi sonrası astrositler ve lökositler, ET-1 sentezini artırır (54).

Nitrik Oksit

Serebral arterlerin düz kas hücreleri için kuvvetli bir vazodilatatördür. L-arginin'den nitrik oksit sentaz vasıtasıyla NO üretilir. Nöronal (nNOS) ve endotelyal (eNOS) iki tipi mevcuttur (57). Asimetrik dimetil L-Arginin (ADMA) eNOS’un kompetitif inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda SAK olan hastaların BOS’unda belirgin artış gösterdiği ve bunun vazospazmın şiddeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (58). NO aynı zamanda ET-1 salınımı baskılamaktadır NO donörlerinin serebral vazospazmı azalttıkları deneysel olarak gösterilmiştir (59).

Hemoglobin Metabolizması ve ‘BOXes’

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki Hb ortamda güçlü bir vazoaktif bileşiktir, mevcut NO miktarının belirgin derecede azalmasına neden olmakta, bu da vazospazma neden

olmaktadır (60). Eritrositlerin yıkımına bağlı içerisinde bulunan OxyHb BOS'a geçer. Potasyum (K^+) kanallarını baskılayan OxyHb vazokonstrüksiyona neden olur (61). Hemoglobinin yıkımı ile ortaya çıkan Hem; vasküler hücrelerde ve nöronlarda hemoksijenaz 2 (HO2) ve makrofajlarda bulunan hemoksijenaz 1(HO1) ile biliverdine metabolize olur ve bu sırada ortama ferritin salınır. Serbest demir ve H_2O_2 reaksiyona girdiğinde hem, biliverdin ve bilirübini okside eder. Buna bağlı olarak vazospazm artar (62, 63). Damar düz kas hücresinde yüksek voltajlı Ca^{++} kanalları ve K^+ kanalları mevcuttur. Hiperpolarizasyon evresinde K^+ kanalları açılır ve hücre dışına K^+ çıkışı olur ve bu evrede Ca^{++} kanalları kapalıdır. Depolarizasyon safhasında ise K^+ kanalları çalışmaz ve hücre içine Ca^{++} girişi olur ve damar duvarı kasılır. Düz kas hücresinin içinde yüksek konsantrasyonda Ca^{++} birikimi özellikle küçük çaplı damarlarda uzamış vazokonstrüksiyona neden olur (61). OxyHb; K^+ kanallarını baskılar, membran depolizasyonu artar ve Ca^{++} kanalları açılır. Düz kas hücreleri içine Ca^{++} akışı olur (61). Beyin damarlarında, nöronlarda ve iskelet kaslarında, voltaj değişimine duyarlı olduğu bilinen en az üç farklı kalsiyum kanal tipi bulunmaktadır (L, N, T kanalları). Bunlardan N tipi kanallar presinaptik nörotransmitter salınımından sorumlu olan kalsiyum girişinde rol oynarlar. T tipi kanallar sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. L tipi kanallar ise, beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanalların etkinliği DHP ile engellenebilir (9).

Pluta Teorisi

Pluta, 3 fazda tanımladığı bu teoride OxyHb'in ortamdaki NO baskıladığını ve advestisyada nNOS salınımı yapan sinir uçlarını hasarladığını belirtmiştir. Faz I'de ortamdaki NO'nun tükenmesi ve yeni NO üretiminin bozulması vazospazma neden olur. Faz II'de Hem yıkım ürünü olan biliverdin ve bilirübinin oksitlenmesi sonucu ortaya 'BOXes' çıkar. 'BOXes', ADMA seviyesini arttırır. Buna bağlı olarak eNOS inhibe olur ve bu durum vazospazma sebep olur (64).

Faz III'de ise vasküler çözülme olur. 'BOXes' ortamdan temizlenmeye başlar, dokuda NO seviyesi artar ve vazodilatasyon meydana gelir. Pyne-Geithman ve ark. 2005 yılında yaptıkları çalışmada BOS'ta 'BOXes' konsantrasyonu tespit edildiğini ve SAK sonrası vazospazmın BOXes yoğunluğu ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır (63, 64).

2.3. Damar Düz Kaslarında Kasılma

Vasküler tonusunu belirleyen düz kas hücrelerinin membran potansiyeli sabit olmayıp ritmik olarak sürekli değişir, yani damar düz kası sürekli bir kısmi kasılma durumundadır. Bu durum periferik kan basıncını ve organların kan akımını düzenler (6).

Vasküler tonusun kontrolü endotel hücrelerinde üretilen ve salgılanan faktörler aracılığıyla sağlanır. Vasküler tonus vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon olmak üzere iki kademeli olarak, endotel salgılarınca yönetilir (65). Damar düz kas hücresi membran potansiyelinin depolarizasyonu düz kasta kontraksiyona neden olurken, repolarizasyonu ya da hiperpolarizasyonu relaksasyona neden olur. Depolarizasyonda en önemli katyon Ca iyonu iken, hiperpolarizasyonda en önemli katyon K iyonudur (66). Hücre membrandaki Ca iyon kanallarının eksitasyon sırasında açılması sonucu hücre dışı Ca, iyon kanallarından hücre içine girerek sarkoplazmik retikulum ve sitoplazma membranının iç yüzüne bağlı Ca havuzundan Ca salıverilmesine neden olur ve böylece artmış hücre içi Ca, düz kas kasılma sürecini başlatır (67). Guanil siklaz guanozintrifosfatı aktive eder ve bunu ürünü siklik guanozin monofosfat (cGMP) hücre membranı iyonize kalsiyuma karşı geçirgenliğini artırır. Aktin ve myozin filamanların kasılması ile damar düz kas hücreleri gevşer. Hücre içi Ca ise siklik adenozin monofosfatı (cAMP) stimüle eder ve cAMP da cGMP inhibisyonu ile kasılmaya sebep olur (16, 68).

Kalpainler, Ca^{++} artışı ile aktive olan doğal proteazlardır. Spektrinler gibi hücre iskeletinde görev alan yapıların yıkımını, kontraktil proteinleri ve düz kas hücrelerinde kontraksiyona önderlik eden protein kinazları indüklerler. İnsanlarda kalpainin aktive edilmesi ile spektrinler proteolize uğrar (69).

SAK sonrası damar duvarı yapısı da bozulmaktadır ve bu ultrastrüktürel değişiklikler; internal elastik laminada katlanma ve bütünlüğünde bozulma, subendotelyal myointimal proliferasyon, vakuolizasyon, elastin ve kollajen fibrillerinde artma, adventisyada akson dış membran bütünlüğünde bozulma, aksonlarda dejenerasyon ve sayılarında azalmadır (70). Bu değişiklikler subaraknoid aralıktaki kan ve kan yıkım ürünlerinin miktarı ile doğru orantılıdır (70).

2.4. Vazospazmı Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler

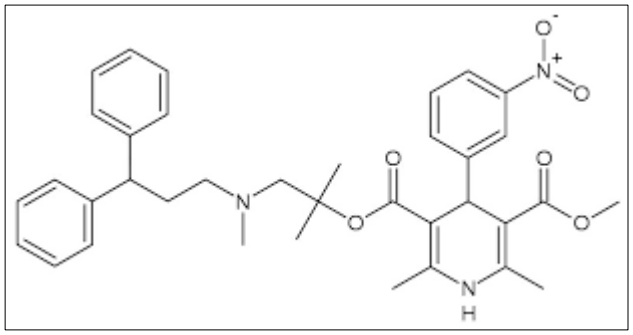
Vazospazmın karmaşık patogenezi nedeniyle tek bir koruma ya da tedavi yöntemi gösterilememiştir (5). SAK sonrası medikal tedavinin amacı serebral kan akımının düzenlenmesi, serebral metabolizma talebinin azaltılması ve iskeminin önlenmesidir (52). Hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyondan oluşan 3H tedavisi semptomatik vazospazm için en yaygın kullanılan profilaktik tedavi yöntemidir. Vazospazma bağlı iskeminin tedavisi ve serebral perfüzyonun artırılması için kullanılır. Kolloid volüm genişleticiler ile kardiyak output artırılarak kan beyin bariyeri bozulmuş olan bölgenin reperfüzyonunu sağlamak amacıyla bu tedavi uygulanabilir (4). Vazospazm patogenezin de Ca^{++} hücre içine akışı ile

damar düz kas hücrelerinin depolarizasyonu sonrasında gelişen vazokonstriksiyon mekanizmasına dayanarak kalsiyum kanal blokerleri de tedavide kullanılmaktadır (5). L tipi kanallar beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanalların etkinliği DHP ile engellenebilir (9). Bu nedenle özellikle nimodipin üzerine çalışmalar yapılmış olup kalsiyumun hücre lizisinde de görev almasından dolayı nöprotektif etkinliği olduğu düşünülmüştür (5). Prospektif randomize bir çalışmada intravenöz nikardipin ile tedavi edilen hastalarda klinik ve anjiografik vazospazmda belirgin azalma gözlenmiş, ancak üçüncü ayda gruplar arasında nörolojik iyileşme yönüyle belirgin fark saptanmamıştır (5). Vazospazmda, kanın perivasküler alanda bulunma süresi ve miktarı önemli olup, pıhtı uzaklaştırıldığında vazospazmın engellenebilmektedir (22). Erken cerrahi ile pıhtının erken boşaltılması vazospazm gelişme riskini azaltacaktır (4). Cerrahinin zamanlaması için 1980-1983 arası yapılan bir çalışma sonrası erken cerrahi ile anevrizması kapatılmayan hastalarda tekrar kanama ve vazospazmın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (71). Semptomatik vazospazmlı rüptüre anevrizma hastalarında kombine endovasküler koil embolizasyon ve anjioplasti, makul bir tedavi alternatifidir (72). Postoperatif dönemde subaraknoid mesafeden kanın uzaklaştırılması fibrinolitik ajanlar (t-PA) kullanılarak sağlanabilir (22). Fasudil ve ürokinazın lomber drenaj sistemi uygulanmış hastalarda kombine tedavi olarak verilmesi etkili olabilir (54). Papaverin'in serebral vazospazmda etkisini araştıran bazı çalışmalar yapılmış olup, intra-arteriyel kullanımının hem cAMP hem de cGMP'yi artırarak serebral ve koroner arterlerde dilatasyon yaptığı görülmüştür. (5). İntraarteriyel papaverin spastik damarı açsa da bu etkinin kısa sürede kaybolduğu ve tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması gerektiği, bunun yanında anjiyografik spazmın açılmasıyla klinik düzelme arasında zayıf bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (3). Papaverin enjeksiyonları sırasında intrakranial basıncın yükseldiği, bunun da serebral perfüzyon basıncını düşürüp iskeminin artmasına yol açabileceği, bu nedenle papaverin enjeksiyonlarının intrakranial basınç monitörizasyonu altında yapılması gerektiği önerilmiştir (3). Simvastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin eNOS miktarını artırarak serebral vazospazm gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir (52). Endovasküler olarak yapılan transluminal balon anjioplasti, diğer tedavi modellerine yanıt vermeyen dirençli vazospazmda kullanılabilir ve nörolojik defisitlerin gelişimini engelleyebilir (4).

Lerkanidipin

Kapalı formülü C36H41N3O6'dir. Sistematik adı 2[(3,3-difenilpropil)(metil)amino]-1,1-dimetiletilmetil-2,6-dimetil-4-(3- nitrofenil)-1,4-dihidropiridin-3,5-dikarboksilat olarak geçmektedir. Kloroform ve metanolde rahatça çözünebilen, pratik olarak suda çözünemeyen

açık sarı renkli bir etken maddedir. 30ºC'nin altındaki oda sıcaklığında nemden korunarak saklanmalıdır. Molekül ağırlığı 648,2 g'dır. Erime noktası 186-188ºC civarındadır (73). Kimyasal yapısı şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Lerkanidipin hidroklorür kimyasal yapısı

Lerkanidipin hidroklorür (HCl), yüksek vasküler seçicilik ve yüksek lipofilisitesi ile karakterize üçüncü jenerasyon dihidropiridin kalsiyum kanal blokörüdür. L tipi kalsiyum kanallarına ulaşmak için yavaş yavaş serbest bırakılarak, düz kas hücre zarlarının fosfolipid iki tabakasında kolay nüfuz eder ve önemli konsantrasyonla kalıcılık sağlar (74). Diğer DHP'lerin aksine, lerkanidipin HCl'nin yüksek lipofilitesi, yavaş bir etki başlangıcı, uzun süreli düz kas gevşemesi ve periferik bir vazodilatasyon sağlar (74). Oral uygulamadan sonra, lerkanidipin gastrointestinal sistem tarafından iyi absorbe edilir ve 1,5-3 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna ulaşılır. İlaç iki eliminasyon fazında görülür. İlk faz eliminasyon yarı ömrü 3-5 saat iken ikinci faz 10,5 saattir (74). Hipertansif hastalarda, tek bir oral doz 10-20 mg uygulama sonrası ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü 8–10,5 saattir. Bununla birlikte, farmakolojik aktivitenin uzun süreli olması, plazma ilacı yarı ömrüne bağlı değildir. Düz kas zarı kinetiğinde kısa plazma yarı ömrüne rağmen farmakolojik aktivite 24 saattir (74). Lerkanidipin, karaciğerde sitokrom CYP3A4 ile metabolize edilir, idrar ve feçeste elimine edilen inaktif metabolitlere dönüştürülür (75). Farmakokinetik özellikler yaş, hafif veya orta derecede hepatik veya böbrek yetmezliği ile modifiye edilmezken, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek plazma konsantrasyonundan kaçınmak için dozun azaltılması gerekir (75, 76).

Lerkanidipinin farmakolojik etkileri değerlendirildiğinde, nifedipin ve felodipinden farklı olarak, hipertansiyonla ilişkili aşırı sempatik yükü azaltır. Benzer hipertansiyonlu hastalarda kan basıncı regülasyonunda nifedipin ve felodipin norepinefrin düzeyini artırırken lerkanidipin artırmamaktadır (77). Ayrıca, mikronörografi ile değerlendirilen kas sempatik sinir trafiği, lerkanidipin ile azalmış ancak felodipin ile

artmıştır (77). Antioksidan ve antiinflamatuar etkinliğine bakıldığında; lerkanidipin hastalarda NO biyoyararlanımı ve endotel bağımlı vazodilasyonu arttırır (78). Aynı zamanda, plazma lipoperoksitler, izoprostanlar, miyeloperoksidaz, lökosit türevi vasküler NO oksidaz, malondialdehid, bir endojen NO sentaz inhibitörü olan ADMA ve metalloproteinaz-9 gibi oksidatif stres belirteçlerini de azaltır (10, 74, 79-81). Preklinik veriler, lerkanidipinin vasküler doku için oldukça seçici olduğunu ve L-tipi kalsiyum kanallarına bağlanarak düz kas gevşemesini sağladığını göstermektedir (74). İn vitro lerkanidipin; lakidipin, amlodipin, nitrendipin, nifedipin ve felodipin gibi diğer DHP'lerden daha düşük negatif inotropik etki göstermiştir (74).

Lerkanidipinin indüklediği vazodilatasyonun kademeli bir başlangıca sahip olması nedeniyle, refleks taşikardi ile birlikte akut hipotansiyon, tedavi amaçlı ilaç kullanan hipertansiyonlu hastalarda nadiren görülmektedir (7).

Birkaç DHP kalsiyum kanal blokörünün epilepsinin çeşitli hayvan modellerine karşı antikonvülsan aktiviteye sahip olduğu zaten kanıtlanmıştır (82). Çoğunlukla dezavantajları, kısa etki süreleridir. Ancak, epilepsi yönetimi için ideal bir ilaç tercihen minimal yan etkilerle daha uzun etkili olmalıdır. Ayrıca, lerkanidipinin koroner damarlar üzerinde baskın etkilere sahip olduğu ve ayrıca kan beyin bariyerini geçtiği bulunmuştur (77, 82). Selvaraj'ın fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada lerkanidipinin antikonvulzan etkiye sahip olduğu görülmüştür (82).

Lerkanidipin' in ratlar üzerinde 120 dakikalık MCA okluzyonu ile serebral enfarkt modelli bir çalışmada, belirgin olarak fokal serebral enfarkt üzerinde nöroprotektif etkili olduğu gösterilmiştir ve antioksidan, anti nöroinflamatuar, anti apoptotik etkilerinin, kalsiyum kanal blokörü etkisinin sonucu olduğu düşünülmüştür (7).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Gereç

Bu çalışma, Erzurum Atatürk Üniversitesi (ATAUNİ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 05.02.2018 tarih ve 1800043924 numaralı kararı ile yapıldı.

Çalışmada, toplam 60 adet her biri 300-400 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek albino rat kullanıldı. Östrojenin iskemide eksitoksisiteyi, glutamat reseptör etkinliğini ve immun enflamasyonu azaltarak akson myelinizasyonunu sinaptogenezisi ve dendritik dallanmayı arttırarak nöroprotektif etki göstermesi nedeniyle deneyde erkek rat kullanıldı (83). Ratlar, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi (ATADEM)'nden temin edildi. Tüm deneysel işlemler sırasında Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne sadık kalındı. Çalışmada, tekli kanama modeli kullanıldı; deney süresi 48 saat olarak belirlendi.

Ratlar 10'arlı altı gruba ayrıldı (tablo 7). Bu gruplar aşağıda belirtilmektedir:

Kontrol grubu

Her hangi bir müdahale yapılmayarak histolojik anatomi çalışması yapılan grup (1a) ve subaraknoid kanama oluşturulmaksızın sisterna magnaya serum fizyolojik (SF) enjekte edildikten bir saat sonra sakrifiye edilen SHAM grubu (1b) olmak üzere iki gruptan oluşturuldu.

SAK grubu

Deneklerden bir kısmı (n:10) SAK oluşturulduktan 1 saat sonra sakrifiye edilirken bir kısmı (n:10) 48 saat sonra sakrifiye edildi.

İlaç grubu

Deneklerin 20'sine lerkanidipin uygulandı. Bunların 10'unda ilaç uygulandıktan beş dakika sonra SAK oluşturuldu ve bir saat beklendikten sonra sakrifiye edildi. Diğer 10 denekte ise SAK oluşturulduktan sonra 12 saatlik aralarla lerkanidipin uygulandı ve 48 saat izlendikten sonra sakrifiye edildi.

Tablo 7. Deney Grupları

GRUPLAR	1. GRUP (kontrol grubu)		2. GRUP (SAK grubu)		3. GRUP (ilaç grubu)	
	a	b	a	b	a	b
	anatomik çalışma	SHAM	1 saat takip	48 saat takip	1 saat takip	48 saat takip
n	10	10	10	10	10	10
Mortalite	% 10	% 20	% 20	% 20	% 30	% 20

3.2. Yöntem

Anestezi İşlemi

Denekler işlem öncesi sekiz saat süre ile aç bırakıldı. Anestezi, intramüsküler ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylazin 5 mg/kg ile yapıldı.

SAK Oluşturulması

Çalışmada, deneysel subaraknoid kanama modelleri arasında tercih edilen tekli kanama modeli kullanıldı (159). Yapılacak işleme göre ratlar supin veya prone pozisyonda masaya tespit edildi. Deneklerin işlem yapılacak anatomik sahaları işlem öncesinde traşlanarak dezenfekte edildi. Supin pozisyonda operasyon masasına alınıp kalbin sol ventrikülüne steril insulin enjektörü ile girildi, 0,15 cc otolog kan alındı. Prone pozisyon verilerek oksiput-C1 arası tespit edildi. Başka bir steril insulin enjektörü ile transperkütan yolla sisterna magnaya girilerek BOS alındı. İğne sisterna magnada sabit tutularak içerisinde kan bulunan enjektörün hazne kısmı takıldı; sisterna magnaya nonheparinize otolog kan enjekte edildi.

İlaç Uygulaması

Çalışmada, Guptanın (7) lerkanidipinin nöroprotektif etkisini araştıran çalışmasında saptanan, ratlarda lerkanidipinin etkili dozu (0.5 mg/g) uygulandı. Buna göre ilaç grubundaki (3a ve 3b) deneklere 0,5 mg/g lerkanidipin intraperitoneal olarak enjekte edildi.

Takip

Denekler deneyden sonra oda ısısında, yeme-içme serbest izlendi. Çalışmadaki 60 adet ratın 12'si deneysel işlemler sırasında öldü. Buna göre deneyin mortalite oranı % 20 idi. Gruplardaki kalan rat sayıları istatistiksel veriler oluşturmak açısından yeterli sayılara ulaştığından ölen ratların yerine yenileri konulmadı. Deneyin değerlendirmesi 48 rat üzerinden yapıldı.

Sakrifikasyon ve Perfüzyon Fiksasyon İşlemi

Belirlenen takip süresinin sonunda denekler, anestezi uygulandı ve perkutan 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 tamamlanmak suretiyle sakrifiye edildi. Tüm deneklere bilateral fronto-parieto-oksipital kraniektomi yapıldı. Foramen magnum üzerinde kalan serebrum, serebellum ve beyin sapı total olarak anatomik bütünlüğü korunacak şekilde çıkarıldı.

Spesmenlerin Hazırlanması

Alınan dokular histolojik inceleme için hazırlanması ATAUNİ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (AD) Laboratuvarı'nda; immunhistokimya inceleme için hazırlanması ATAUNİ Veterinerlik Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda hazırlandı.

Fiksasyon sonrası, beyin dokularından 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 alındı.

Deneklerden alınan beyin doku örneği % 10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 1 gün süre ile tespit olması için bekletildi. Daha sonra doku örnekleri trimlenerek küçültüldü ve kasetlere alındı. Tespit sonrası spesmenler en az bir gece akan çeşme suyunda yıkandı. Sonra dokuların dehidrasyon ve şeffaflaştırma işlemi için otomatik takip cihazı (Shandon Citadel 2000, USA) kullanılarak sırasıyla % 70, % 80, % 90 ve % 100'lük alkolde 2'şer saat, ksilol solüsyonlarında birer saat ve parafinde (56 ˚C) 2'şer saat bekletildikten sonra bloklama işlemi yapıldı. Bloklanan dokulardan mikrotomda (Leica RM 2255, Germany) 5 µm kesitler alındı.

Her bir baziler arter proksimal, orta ve distal kısımdan olmak üzere çıkarılan üçer örnek hazırlandı. H-E ile boyama için lamlar 1 saat süre ile 56 ˚C etüvde parafinin erimesi için bekletildi. Bu işlem sonunda etüvden çıkarılarak şalelerde sırasıyla beş dakika ksilol I'de, beş dakika ksilol II'de, üçer dakika % 100, % 96, %80, % 70, % 60 alkolde, sonra beş dakika distile suda bekletilerek Mayer's Hematoksilen (Merck) solüsyonuna batırıldı ve üç dakika bekletildi. Çeşme suyu ve asit alkol solüsyonu kullanılarak fazla boya deklore edildi. Daha sonra Eozin (Riedel Haen) solüsyonuna alındı, üç dakika bekletildikten sonra sırasıyla % 60, % 70, % 80, % 96, %1 00 lük alkollerden üçer dakika geçirilerek 10 dakika ksilole alındı ve entellan damlatılarak, lamelle kapatıldı.

İmmunohistokimyasal boyama için şaleye alınan dokuların deparafinizasyon işlemleri sonrası endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi amacıyla dokular % 3'lük hidrojen peroksit (H_2O_2) solüsyonunda 10 dakika süreyle bekletildi. Bu işlemden sonra mikrodalga fırın kullanılarak antijen retrieval solüsyonunda (ab 96674, abcam, USA) (pH 6,0) kaynatma işlemi uygulandı. Soğumaya bırakılan dokulara nonspesifik arka plan boyanmalarını önlemek için protein blok solüsyonu damlatıldı (ab 80436, abcam USA) ve 15 dakika inkubasyonda bekletildi. Bu işlemden sonra anti-8-OHdG (sc-66036, sulandırma: 1/200, Santa Cruz, EU) antikoru ve anti aktif kaspaz-3 antikoru damlatılarak oda ısısında nemlendirilmiş bir kap içerisinde inkubasyona bırakıldı. Sekonder antikordan (komplement) her doku üzerine 1-2 damla eklendi ve 20 dakika oda ısısında nemlendirilmiş kapta inkübe edildi. Her bir dokuya 1-2 damla Horseradish peroksidaz (HRP) konjugat eklendi ve 30 dakika oda ısısında nemlendirilmiş kapta inkübe edildi. Kromojen olarak 3-3' diaminobenzidine (DAB) kullanıldı. Hematoksilen (Mayer's) ile 15-20 saniye zıt boyama uygulandı. Çeşme suyu ile hematoksilenin fazlası uzaklaşıncaya kadar yıkandı. Bu işlemden sonra sırasıyla; üçer dakika % 80 etanol, % 96 etanol, % 100 etanol ve ksilolde bekletilerek lamlar entellan yardımıyla lamelle kapatıldı.

Spesmenlerin İncelenmesi

H-E ile boyanan preparatlar, grupların dağılımını bilmeyen iki tarafsız patolog tarafından Leica marka ışık mikroskopu altında MBF® Bioscience firmasına ait Stereo Investigator adlı yazılım kullanılarak bilgisayar ortamında incelendi. x100'lük magnifikasyonla baziler arter lümen alanları ve arter duvar kalınlıkları metrik olarak ölçüldü. Baziller arterlerin üç farklı kesitine ait değerlerin ortalaması sonuç değer olarak kaydedildi.

Anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile boyanan preparatlar grupların dağılımını bilmeyen üç patolog tarafından Olympus BX51 (DP72 kamera ataçmanlı) marka ışık mikroskobunda incelendi. Görülen lezyonlar orta ve şiddetli şeklinde kalitatif olarak değerlendirildi.

Verilerin Değerlendirilmesi

Her bir deneğe ait ortalama baziler arter lümen alanları ve arter duvar kalınlıkları ile gruplara ait ortalama baziler arter lümen alanları ve arter duvar kalınlıklarına ait sonuçlar One-way ANOVA (analysis of variance) içerisinde LSD (least significant difference) testine tabi tutuldu. Çıkan sonuçlara ait grafikler çıkarıldı. Ayrıca anatomik çalışma grubuna oranlara diğer grupların ortalama değerleri yüzde değerlendirme yapılarak uygun tablolar hazırlandı.

4. BULGULAR

SAK oluşturulup takibe alınan deneklerin yaklaşık bir saat süre ile stupore oldukları, sonrasında yavaş yavaş genel durumlarının toparlanıp normal aktivitelerine döndükleri tespit edildi. Nörodefisit gelişmedi. İlk bir saat içerisinde verilen anestezik ajan sonrası veya uygulanan SAK'tan sonra toplam 12 adet rat öldü. Spesifik bir ölüm nedeni saptanmadı. Geriye kalan ratların sayısı, deney sonuçlarını istatistiksel olarak değerlendirebilmek açısından yeterli olduğundan ölenlerin yerine yeni ratlar konulmadı.

4.1. Baziler Artere Ait Lümen Alanı ve Duvar Kalınlığı Değişiklikleri

Her bir deneğe ait ortalama baziler arter lümen alanı (Tablo 8) stereolojik olarak x100 magnifikasyonla ışık mikroskobu (IM) altında ölçüldü ve gruplara ait baziler arter ortalama lümen alanları (Tablo 10) One-way ANOVA (analysis of variance) içerisinde LSD (least significant difference) testine tabi tutuldu.

Tablo 8. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Lümen Alanı (μm^2)

Denek	Grup 1a (n:9)	Grup 1b (n:8)	Grup 2a (n:8)	Grup 2b (n:8)	Grup 3a (n:7)	Grup 3b (n:8)
1.	557,24	770,6	487,72	282,48	1034,44	895,92
2.	528,26	796,2	284,6	172,72	712,86	815,9
3.	446,17	724,6	438,54	532,68	830,6	570,88
4.	482,15	633,2	543,65	438,54	886,14	829,28
5.	856,11	552,9	326,82	526,4	924,32	731,68
6.	546,13	648,6	354,73	638,9	1012,6	787,64
7.	562,36	784,3	524,62	257,37	842,82	856,54
8.	602,28	696,4	553,26	Ø	913,26	834,86
9.	583,54	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Gruplara ait baziler arterden alınan proksimal-medial-distal kısım ortalama lümen alanları (Tablo 9) değerlendirildiğinde tüm gruplarda lümen alanlarının proksimalden distale doğru daraldığı görüldü. Post-Hoc ile değerlendirilerek istatistiksel olarak anatomik çalışma grubu ile SAK grupları ve ilaç grupları arasında anlamlı farklılık görüldü. Ayrıca SAK

grupları ve ilaç grupları arasında da anlamlı sonuçlar elde edildi. SAK gruplarında anatomik çalışma grubuna göre tüm segmentlerde lümen alanında daralma, ilaç grubunda ise SAK grupları ve anatomik çalışma grubuna göre lümen alanın genişleme tespit edildi.

Table 9. Baziler Arter Proximal-Medial-Distal Lümen Alanlarının Gruplar Arası İstatistiksel Değerlendirmeleri

Baziler Arter Lümen Alanı (μm^2)										
	Gruplar	**1a**	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**3b**	**F**	**p**	**Post-Hoc**
Proksimal	Ort	604,82	732,48	470,28	369,08	925,84	821,13	30,941	,000	1a-1b, 1a-2a, 1a-2b, 1a-3a, 1a-3b, 1b-2a, 1b-2b, 1b-3a, 2a-3a, 2a-3b, 2b-3a, 2b-3b
	SD	115,81	84,80	104,66	118,86	104,29	101,78			
	Min	474,82	584,46	315,16	205,28	743,16	599,62			
	Max	885,14	826,62	585,47	562,34	1068,56	927,78			
Medial	Ort	574,65	701,34	438,75	337,47	894,94	790,25	30,915	,000	1a-1b, 1a-2a, 1a-2b, 1a-3a, 1a-3b, 1b-2a, 1b-2b, 1b-3a, 2a-3a, 2a-3b, 2b-3a, 2b-3b
	SD	116,62	84,76	105,89	118,08	104,42	101,14			
	Min	447,34	554,73	282,84	174,16	710,73	571,43			
	Max	857,23	794,83	554,63	530,28	1036,62	897,62			
Distal	Ort	541,86	668,73	408,70	307,17	863,10	759,63	30,940	,000	1a-1b, 1a-2a, 1a-2b, 1a-3a, 1a-3b, 1b-2a, 1b-2b, 1b-3a, 2a-3a, 2a-3b, 2b-3a, 2b-3b
	SD	117,05	85,79	104,60	120,81	101,01	99,87			
	Min	416,35	519,51	255,80	138,72	684,69	541,59			
	Max	825,96	767,15	519,68	505,42	998,14	862,36			

Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon Min: Minimum Max: Maksimum p:anlamlılık F:Varyans Analizi

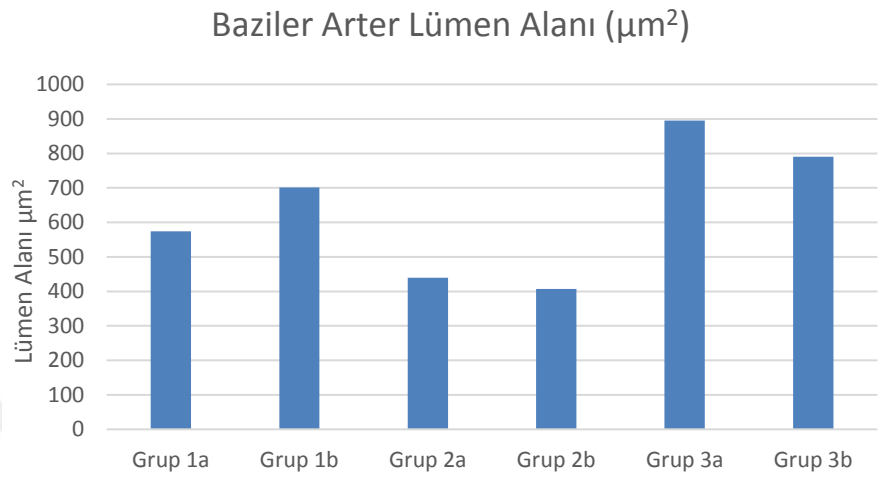
Tablo 10. Baziler Arter Ortalama Lümen Alanlarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Baziler Arter Lümen Alanı	**Grup 1a**	**Grup 1b**	**Grup 2a**	**Grup 2b**	**Grup 3a**	**Grup 3b**
Grup 1a	574	*	*	**	***	***
Grup 1b	*	701	***	***	**	(-)
Grup 2a	*	***	439	(-)	***	***
Grup 2b	**	***	(-)	407	***	***
Grup 3a	***	**	***	***	895	(-)
Grup 3b	***	(-)	***	***	(-)	790

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

Bu sonuçlara göre ortalama damar lümen alanlarına bakıldığında anatomik çalışma grubu (1a) ve ilaç grupları (3a, 3b) arasında çok anlamlı ve SAK grupları (2a, 2b) ile ilaç grupları (3a, 3b) arasında çok anlamlı istatistiki değerler oluşmuştur. SAK gruplarının (2a, 2b) ve ilaç gruplarının (3a, 3b) kendi arasındaki değerler anlamsız olarak değerlendirildi.

Baziler arter ortalama lümen alanlarına ait hazırlanan grafikte (Şekil 5) ölçülen alan farkının en fazla SAK grupları (2a, 2b) ve ilaç grupları (3a, 3b) arasında olduğu görüldü.



Şekil 5. Baziler arter ortalama lümen alanlarını gösteren grafik

Her bir deneğe ait ortalama baziler arter duvar kalınlığı (Tablo 11) stereolojik olarak x100 magnifikasyonla ışık mikroskobu (IM) altında ölçüldü ve gruplara ait baziler arter ortalama duvar kalınlıkları (Tablo 13) One-way ANOVA (analysis of variance) içerisinde LSD (least significant difference) testine tabi tutuldu.

Tablo 11. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Baziler Arter Duvar Kalınlıkları (µm)

Denek	**Grup 1a** (n:9)	**Grup 1b** (n:8)	**Grup 2a** (n:8)	**Grup 2b** (n:8)	**Grup 3a** (n:7)	**Grup 3b** (n:8)
1.	29,4	25,12	28,62	28,68	20,58	22,72
2.	26,4	26,34	27,4	25	24,94	24,62
3.	22,3	23,4	28,96	28,14	23,62	24,22
4.	23,6	24,42	26,8	22,4	23,44	21,6
5.	21,2	25,3	27,2	26,52	22,8	25,88
6.	28,3	22,6	26,7	24,4	21,2	24,74
7.	26,82	26,2	26,4	24,56	23,36	23,8
8.	27,46	25,3	27,9	Ø	22,74	24,2
9.	25,4	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
10.	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

Gruplara ait baziler arterden alınan proksimal-medial-distal kısım ortalama duvar kalınlıkları (Tablo 12) değerlendirildiğinde tüm gruplarda duvar kalınlıklarının proksimalden distale doğru inceldiği görüldü. Post-Hoc ile değerlendirilerek istatistiksel olarak anatomik çalışma grubu ile SAK grupları ve ilaç grupları arasında anlamlı farklılık görüldü. Ayrıca SAK grupları ve ilaç grupları arasında da anlamlı sonuçlar elde edildi. SAK gruplarında anatomik çalışma grubuna göre tüm segmentlerde kalınlaşma, ilaç grubunda ise SAK grupları ve anatomik çalışma grubuna göre incelme tespit edildi.

Tablo 12. Baziler Arter Proximal-Medial-Distal Duvar Kalınlıklarının Gruplar Arası İstatistiksel Değerlendirmeleri

Baziler Arter Duvar Kalınlığı (µm)										
	Gruplar	**1a**	**1b**	**2a**	**2b**	**3a**	**3b**	**F**	**p**	**Post-Hoc**
Proksimal	Ort	26,79	25,58	28,48	26,74	23,87	24,98	6,167	,000	1a-3a, 1a-3b, 1b-2a- 2a-3a, 2a-3b, 2b-3a
	SD	2,76	1,82	0,98	2,14	1,32	1,27			
	Min	22,36	22,56	27,23	23,58	21,83	22,84			
	Max	30,62	27,53	30,04	29,42	26,12	26,86			
Medial	Ort	25,69	24,98	27,47	25,71	23,01	24,05	5,838	,000	1a-2a, 1a-3a, 1b-2a, 1b-3a, 2a-3a, 2a-3b,
	SD	2,77	1,30	0,86	2,28	1,48	1,27			
	Min	21,34	22,74	26,54	22,31	20,69	21,73			
	Max	29,56	26,44	28,76	28,76	25,02	25,76			
Distal	Ort	24,48	23,20	26,55	24,85	21,63	22,89	7,566	,000	1a-2a, 1a-3a, 1b-2a, 2a-3a, 2a-3b, 2b-3a, 2b-3b,
	SD	2,80	1,20	0,99	1,91	1,50	1,44			
	Min	19,90	21,32	25,43	23,31	19,22	20,23			
	Max	28,02	24,93	28,08	27,86	23,68	25,02			

Ort: Ortalama SD: Standart Deviasyon Min: Minimum Max: Maksimum p:anlamlılık F:Varyans Analizi

Tablo 13. Baziler Arter Duvar Kalınlıklarının İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

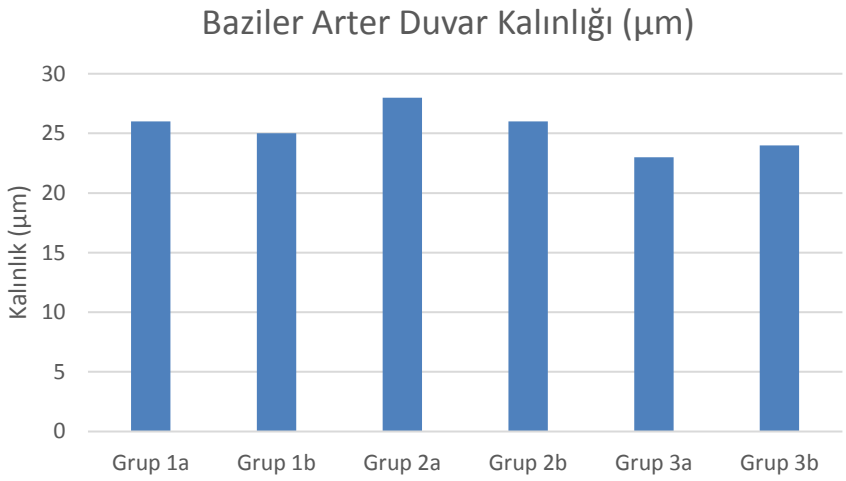
Baziler Arter Duvar Kalınlıkları	**Grup 1a**	**Grup 1b**	**Grup 2a**	**Grup 2b**	**Grup 3a**	**Grup 3b**
Grup 1a	26	(-)	*	(-)	**	(-)
Grup 1b	(-)	25	**	(-)	*	(-)
Grup 2a	*	**	28	(-)	***	***
Grup 2b	(-)	(-)	(-)	26	***	***
Grup 3a	**	*	***	***	23	(-)
Grup 3b	(-)	(-)	***	***	(-)	24

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

Bu sonuçlara göre ortalama damar duvar kalınlıklarına bakıldığında SAK grupları (2a, 2b) ile ilaç grupları (3a, 3b) arasında çok anlamlı istatistiki değerler oluşmuştur. SAK

gruplarının (2a, 2b) ve ilaç gruplarının (3a, 3b) kendi arasındaki değerler anlamsız olarak değerlendirildi.

Baziler arter ortalama damar duvarına ait hazırlanan grafikte (Şekil 6) ölçülen kalınlık farkının en fazla SAK grupları (2a, 2b) ve ilaç grupları (3a, 3b) arasında olduğu görüldü.



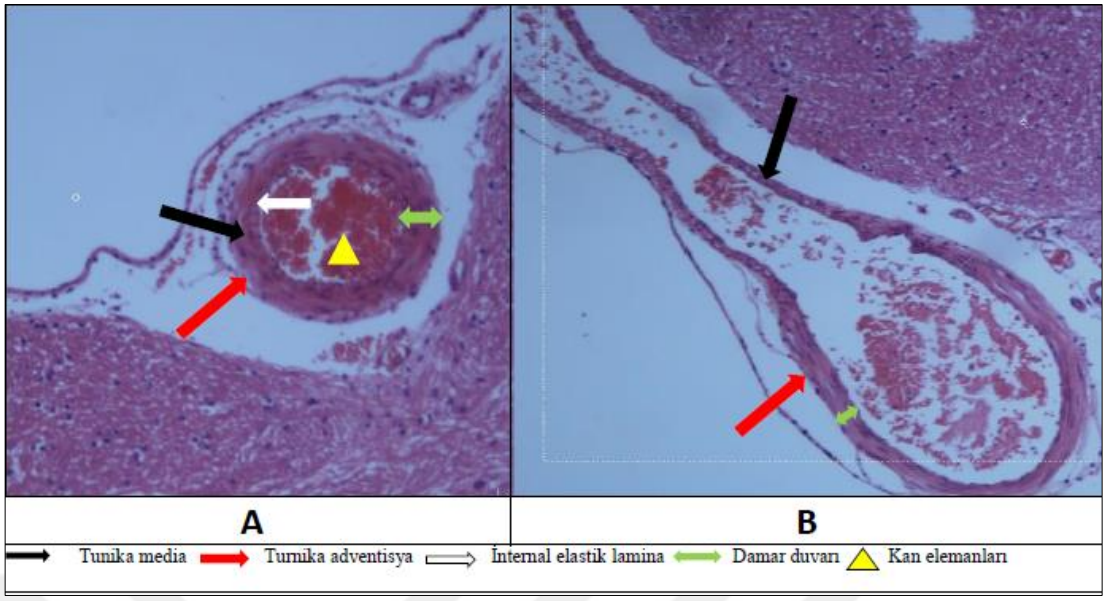
Şekil 6.Baziler arter ortalama duvar kalınlıklarını gösteren grafik.

Mevcut yapılan H-E ile IM altında değerlendirmelerde kalitatif olarak anatomik çalışma grubuna oranla SHAM grubunda özellikle tunika media tabakasında incelme olduğu (Şekil 7) görüldü. SAK gruplarında damar duvarında bozulma ve damar lümeni dışında kan elemanları ve inflamatuar hücreler (Şekil 8) görüldü. İlaç grubunda ise damar duvarının sağlam olduğu ve özellikle media tabakasında olmak üzere incelme olduğu (Şekil 9) görüldü.

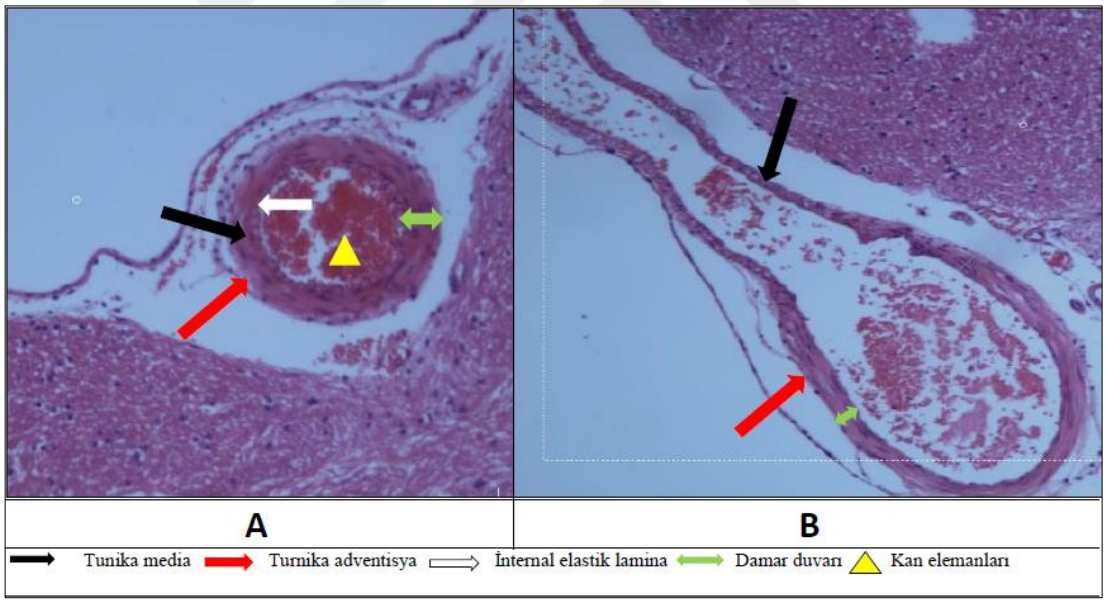
Yapılan çalışmada SHAM grubu, SAK grubu (2a, 2b) ve ilaç grubunun (3a, 3b), anatomik çalışma grubuna (1a) oranla lümen alanı ve arter duvar kalınlığı değişiklikleri hesaplandığında en büyük farkın grup 3a'da olduğu görüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Anatomik Çalışma Grubuna Göre Grup Ortalamalarının Değişim Yüzdeleri

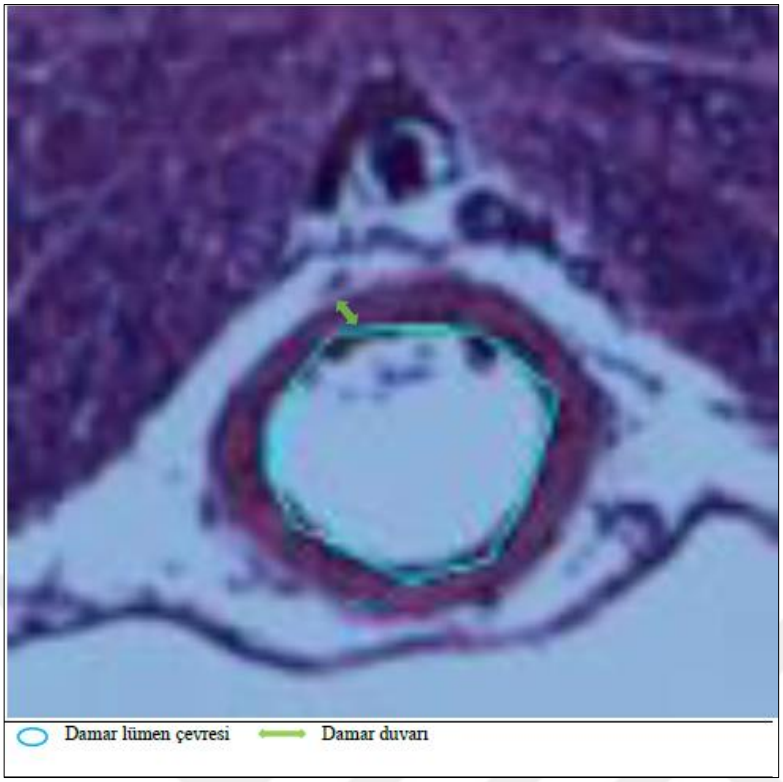
	1b	**2a**	**2b**	**3a**	**3b**
Arter Lümen Alanı	% 22 dilatasyon	% 24 konstrüksiyon	% 30 konstrüksiyon	% 55 dilatasyon	% 37 dilatasyon
Arter Duvar Kalınlığı	% 4 incelme	% 7 kalınlaşma	stabil	% 12 incelme	% 8 İncelme



Şekil 7. Normal baziler arterin (A) ve SF enjeksiyonu sonrası (B) baziler arterin transvers kesiti (H-E, IM, x100)



Şekil 8. Sak sonrası 1 saat (A) ve 48 saat (B) takip edilen baziler arterin transvers kesiti (H-E, IM, x100)



Şekil 9. Lerkanidipin uygulama sonrası baziler arterin transvers kesiti (H-E, IM, x100)

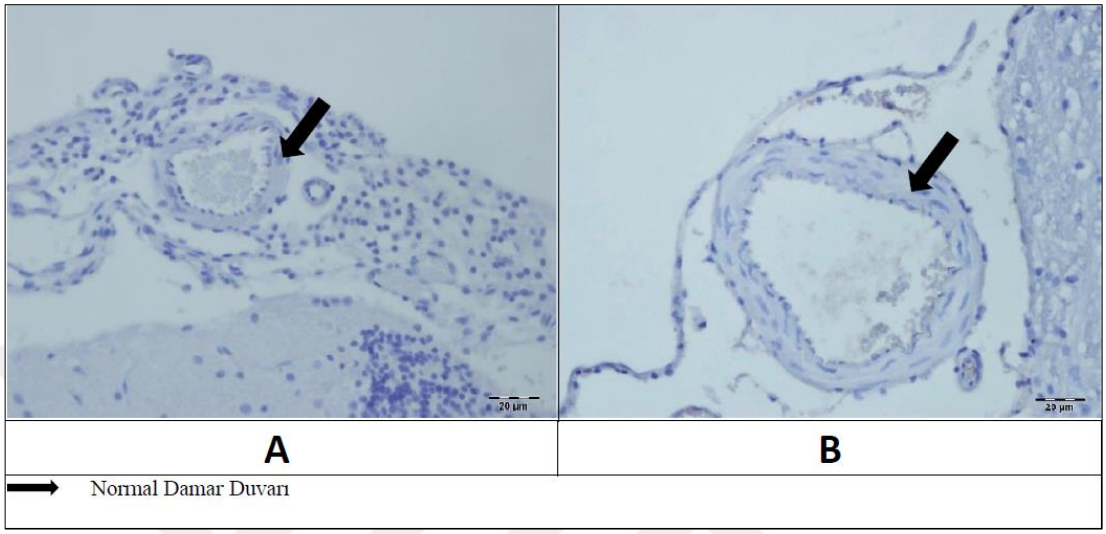
4.2. Baziller Arter Duvarındaki İmmunhistokimyasal İncelemeler

İmmunhistokimyasal değerlendirme anti-8-OHdG antikoru ve anti aktif kaspaz-3 antikoru ile yapıldı. Anti-8-OHdG antikoru ile DNA hasarı ve anti aktif kaspaz-3 antikoru boyama ile de kalitatif olarak apoptoz incelendi. Damar duvarındaki DNA hasarına uğramış ve/veya apoptoza uğramış hücrelerin varlığı tespit edildi.

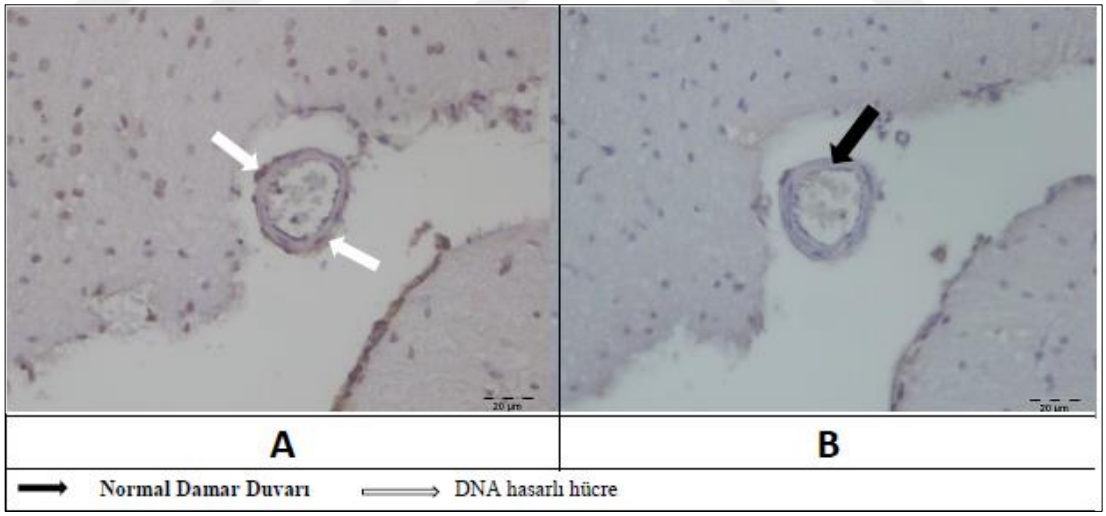
Tablo 15. DNA Hasarı ve Apoptozun Değerlendirme Çizelgesi

Gruplar	anti-8-OHdG	Caspas-3
1a	orta	orta
1b	şiddetli	orta
2a	şiddetli	şiddetli
2b	şiddetli	şiddetli
3a	şiddetli	orta
3b	şiddetli	orta

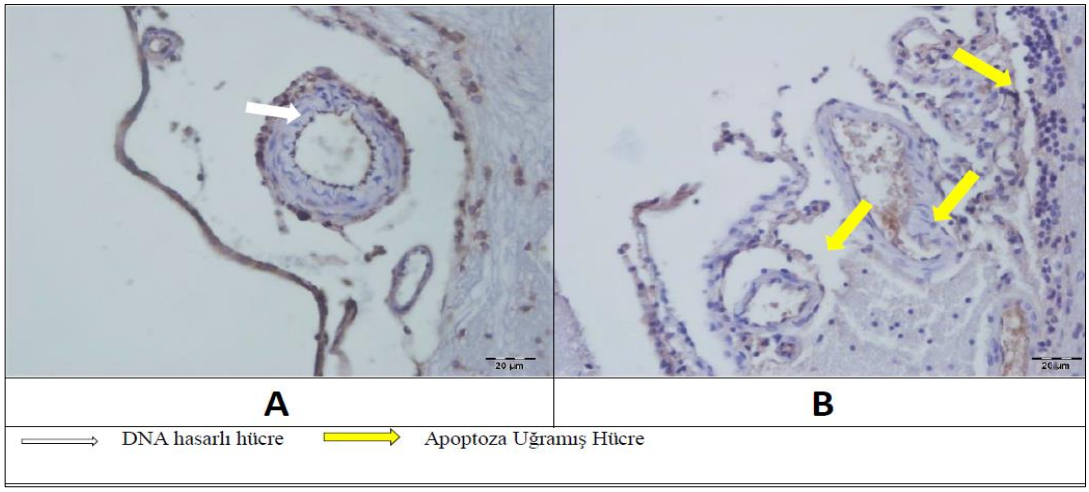
Bu sonuçlara göre; damar duvarı'nda DNA hasarı sisterna magnadan enjeksiyon yapılan tüm gruplarda şiddetli olmasına karşın; apoptotik gösterge olan anti-aktif kaspaz 3 boyama ile SAK gruplarında şiddetli apoptoz varlığı görülmüş olup ilaç gruplarında apoptoz orta derecede görülmüştür (Şekil 10-14).



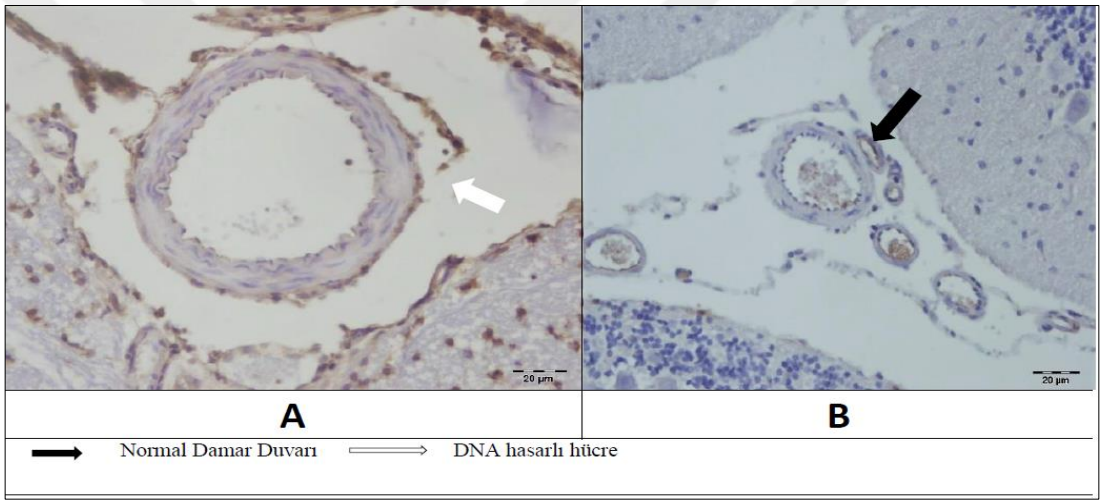
Şekil 10. Normal baziler arterin transvers kesitleri [anti-8- OHdG (A), anti-caspas 3 (B), IM, x100]



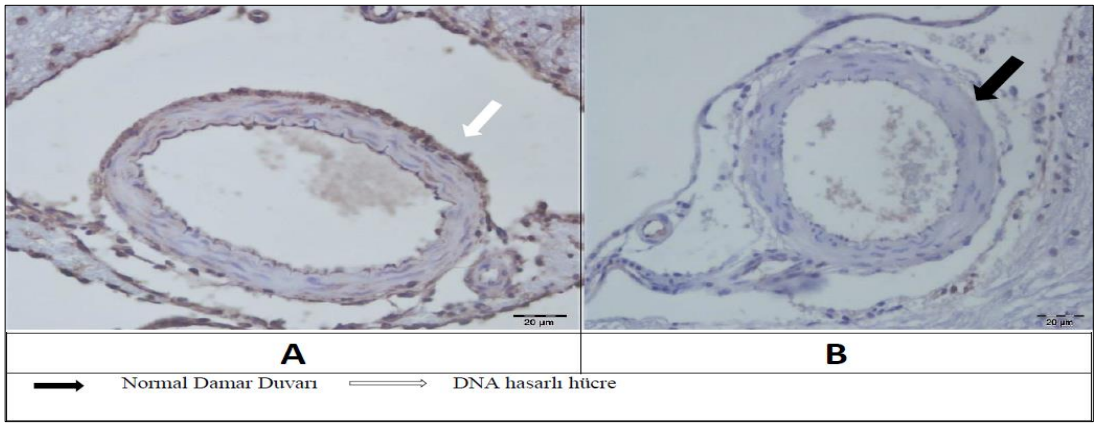
Şekil 11. Sisterna magnaya SF enjeksiyonu sonrası baziler arterin transvers kesitleri [anti-8-OHdG(A), anti-caspas 3 (B), IM, x100]



Şekil 12. SAK oluşturulup lerkanidipin uygulanmayan baziler arterin transvers kesitleri [anti-8-OHdG(A), anti-caspas 3 (B), IM, x100]



Şekil 13. Lerkanidipin uygulanıp 1 saat takip sonrası baziler arterin transvers kesitleri [anti-8-OHdG(A), anti-caspas 3 (B), IM, x100]



Şekil 14. Lerkanidipin uygulanıp 48 saat takip sonrası baziler arterin transvers kesitleri [anti-8-OHdG(A), anti-caspas 3 (B), IM, x100]

5. TARTIŞMA

Beyin, beyincik ve spinal kordun subaraknoid mesafe içerisine arteryal veya venöz nedenlere bağlı olarak kanamasına subaraknoid kanama (SAK) denir (1). Nontravmatik SAK'ın en sık nedeni (% 75) anevrizmalardır (15). Diğer nedenlerden bazıları ise; arteriovenöz malformasyonlar, hipertansiyon, vaskülitler, intrakranial tümörler, kan diskrazileri ve epinefrin, amfetamin gibi bazı ilaçlardır (15). Anevrizmal SAK insidansı 9-20/ 100,000'dir (12). Beşinci dekadda özellikle insidansta artış görülmektedir (12). Erken yaşlarda erkek kadın oranı daha fazla iken, beşinci dekad ve sonrasında kadın erkek oranı 1.6 olmaktadır ve bu artış hormonal etkenlere bağlı olabilir (12, 14).

Anevrizmal SAK'ta en sık görülen bulgu ani şiddetli başağrısıdır. Hastaların % 50'sinde koma görülür ve toplamda üçte ikisinde şuur geriliği mevcuttur. Ense sertliği, hastalarda değişken klinik olsa da çoğu hastada ortak bulgudur ve kanama oluştuktan 3-12 saat sonra ortaya çıkmaktadır (26). Konfüzyon, fokal nörolojik defisitler, hipertansiyon ve hafıza bozukluğu da gelişmektedir (15).

Rüptüre anevrizmaların saptanması, gösterilmesi ve lokalizasyonu için serebral anjiyografi altın standarttır. İnvaziv bir tanı yöntemi olmasına karşın tecrübeli merkezlerde komplikasyon oranı % 0,5'tir (12). Erken dönemde tanı konulmasına yardımcı olması, noninvazif olması, SAK dışında da hidrosefali, intraserebral hematom, subdural hematom gibi intrakraniyal patolojileri de gösterebilmesinden ötürü BT önemli bir yardımcı açınsamadır (15). İlk gün içerisinde ekstravaze olmuş kanın BT ile görülebilme ihtimali % 95'tir (26). İlk üç gün içerisinde ise BT'nin tanıdaki sensitivitesi % 100'e ulaşmaktadır (28). LP özellikle BT'de SAK görülmeyen hastalarda uygulanabilir ve 12 saat ile 15 gün arasında tanı koydurucu bir yöntemdir (26). Wiessman'ın çalışmasına göre MRG, SAK tanısında FLAIR 0,5 Tesla ile üçüncü günde % 100 sensitiftir (32). BTA ve MRA noninvaziv tanı yönetmleri olup DSA yerine tercih edilebilmektedir. BTA, MRA'a kıyasla tetkik daha kısa sürede yapılmaktadır(12). Bu özelliği ile stabil olmayan hastalarda tercih edilmektedir. 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 artifaktlardır (6, 15, 32).

İleri yaş, tekrar kanama, semptomatik vazospazm, serebral enfarktlar yaygın serebral ödem, intraserebral ve/veya intraventriküler kanamalar, hiperglisemi, ateş, anemi, pnömoni ve sepsis gibi diğer sistemik problemlerin birlikteliği, kanama hacmi, lokalizasyon, multi ve/veya kompleks anevrizmaların varlığı kötü prognositik faktörlerdir (42, 43).

SAK sonrası sıklıkla karşımıza çıkan komplikasyonlar tekrar kanama (ilk iki haftada % 14'e varan oranda), vazospazm (% 10-23), hidrosefali (% 6-67), beyin ödemi (% 6-8), hiponatremi (% 30-55), pulmoner emboli (% 2.2) ve kardiyak etkilenmelerdir (% 98'e varan EKG değişiklikleri) (1).

Anevrizmatik SAK sonrası gelişen serebral vazospazm, mortalite ve morbiditeyi belirgin oranda artırır. Arter düz kas hücrelerinin fokal veya diffüz olarak geçici daralması olarak tanımlanan bir komplikasyondur (52). Vazospazm, anjiyografik (radyolojik) ve klinik olarak ikiye ayrılır. Anjiyografik vazospazm, radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmadır. Klinik vazospazm ise serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendromdur ve bu nedenle "geç iskemik defisit" (GİD) olarak tanımlanır (3). Arteryal vazospazm SAK' tan yaklaşık üç gün sonra başlayıp ilerleyerek 5-7. günlerde en üst düzeye ulaşır. Üçüncü haftanın sonunda kendiliğinden gerileme eğilimindedir (5).

Anevrizmal SAK'lı bir hastanın bilincinin gerilemesi, motor defisit ya da afazi gibi majör bulgularının ortaya çıkması vazospazm gelişimini düşündürür. Baş ağrısında artma, subfebril ateş, lökosit yükselmesi gibi minör bulguların varlığında ise serebral vazospazmdan kuşkulanılmalı ve hasta yakından izlenmelidir (3).

Vazospazmın patogenezini açıklamak üzere çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın yalnız başına etkili bir sebep tanımlanamamıştır. Multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (5). Laboratuar sonuçları ve hayvan deneyleri ile oluşturulan bazı hipotezlerde en büyük suçlunun subaraknoid mesafedeki kan olduğu belirtilmektedir (5). Subaraknoid mesafedeki kan ve kanın yıkım ürünlerine bağlı oluşan damar duvarındaki inflamatuar ve immünolojik süreç vazokonstriksiyona neden olur ve relaksasyonda regülasyonu bozar (5).

Son yıllarda iki ana kavram üzerinde durulmaktadır. Bunlar erken beyin hasarı ve kortikal yayılan iskemidir. SAK sonrası gelişen geçici iskemik atak, kan beyin bariyerinin bozulması ve arteriyal daralma kortikal yayılan iskemiyi gösterir (54). Yayılan iskemi distal dokularda apoptoz başlatır ve sonuç olarak da enfarkt gelişir (54).

Serebral vazospazm patofizyolojisinde özellik taşıyan ajanlar endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit (NO), hemoglobin (Hb), bilirübin yıkım ürünleri ('BOXes') ve düz kas içine akışı sonrası vasküler lümende daralma nedeni olan kalsiyum (Ca^{++}) olarak sıralanır (54).

Vazokonstrüksiyonda en etkili olan vasküler endotelden salınan ET-1'dir (54). NO ise serebral arterlerin düz kas hücreleri için kuvvetli bir vazodilatatördür (57). ADMA, eNOS'un kompetitif inhibitörüdür ve SAK hastalarında BOS'ta belirgin artış gösterir (58). NO aynı zamanda ET-1 salınımı baskılamaktadır ve NO donörlerinin serebral vazospazmı

azaltmakradır (59). Hb güçlü bir vazoaktif bileşiktir ve NO miktarını belirgin derecede azaltarak vazospazm gelişmesini sağlar (60).

Hücre membrandaki Ca^{++} iyon kanallarının eksitasyon sırasında açılması sonucu hücre dışı Ca^{++}, iyon kanallarından hücre içine girerek sarkoplazmik retikulum ve sitoplazma membranının iç yüzüne bağlı Ca^{++} havuzundan Ca^{++} salıverilmesine neden olur ve böylece artmış hücre içi Ca^{++}, düz kas kasılma sürecini başlatır (67). OxyHb; K^{+} kanallarını baskılar, membran depolizasyonu artar ve Ca^{++} kanalları açılır. Düz kas hücreleri içine Ca^{++} akışı olur (61). Düz kas hücresinin içinde yüksek konsantrasyonda Ca^{++} birikimi özellikle küçük çaplı damarlarda uzamış vazokonstrüksiyona neden olur (61).

Vazospazmın patogenezinin birden çok etmene bağlı olması nedeniyle tek bir koruma ya da tedavi yöntemi gösterilememektedir (5). SAK sonrası nörolojik defisitler, azalan perfüzyon miktarından iskemi ve enfarkt gelişmesine bağlıdır (5). Bu nedenle araştırmalar vazospazmı engellemek için vazodilatör etkili ve apoptozu engellemek için de ayrıca nöroprotektif etkili ajanlar üzerine yoğunlaşmıştır.

Hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyon (3H) tedavisi semptomatik vazospazm için iskeminin tedavisi ve serebral perfüzyonun artırılması için kullanılır. Temel düşünce kolloid volüm genişleticiler ile kardiyak outputu artırarak kan beyin bariyeri bozulmuş olan bölgenin reperfüzyonu sağlamaktır (4). Ancak 3H tedavisinin % 7-26 oranında pulmoner ödem, myokard enfarktüsü (MI), hiponatremi, başka anevrizma kanamaları, hemorajik enfarkt gibi hayati komplikasyonlara neden olabilir (4).

Vazospazm patogenezinde Ca^{++} iyonunun hücre içine akışı ile damar düz kas hücrelerinin depolarizasyonu sonrasında gelişen vazokonstriksiyonun vazospazmın başlamasında etkili olmasından kalsiyum kanal blokerleri tedavide kullanılmaktadır (5). Beyin damarlarında, nöronlarda ve iskelet kaslarında, voltaj değişimine duyarlı olduğu bilinen en az üç farklı kalsiyum kanal tipi bulunmaktadır (L, N, T kanalları). Bunlardan N tipi kanallar presinaptik nörotransmitter salınımından sorumlu olan kalsiyum girişinde rol oynarlar. T tipi kanallar sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. L tipi kanallar ise, beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanalların etkinliği DHP ile engellenebilir (9). Bu nedenle özellikle nimodipin üzerine çalışmalar yapılmış olup kalsiyumun hücre lizisinde de görev almasından dolayı nöprotektif etkinliği görülmüştür (5). Prospektif randomize bir çalışmada intravenöz nikardipin ile tedavi edilen hastalarda klinik ve anjiografik vazospazmda belirgin azalma gözlenmiş, ancak üçüncü ayda gruplar arasında nörolojik iyileşme yönüyle belirgin fark saptanmamıştır (5). Şengül'ün çalışmasında nimodipinin amiodaron ile kombine etkisinin değerlendirilmesinde nimodipin etkili bulunmuş ancak etkisinin kısa süreli olduğu kanaatine ulaşılmıştır (84).

Kadıoğlu'nun çalışmasında geçici klipleme ile vasküler hasar oluşturulduktan sonra nimodipinin etkileri gözlenmiş olup etkisinin kısa süreli olmasından dolayı etkisi olumlu olarak değerlendirilmemiştir (85). Kalsiyum kanal blokerlerinin intravenöz kullanımlarında sistemik hipotansiyon görülme ihtimali vardır (4). Ayrıca Lewis bir çalışmasında primatlar üzerinde intratekal nimodipin denemiş ancak nimodipinin vazodilatasyon etkisi görülmemiştir (5).

Vazospazmda, kanın perivasküler alanda bulunma süresi ve miktarı önemli olup, pıhtı uzaklaştırıldığında vazospazm engellenebilmektedir (22). Erken cerrahi ile pıhtının erken boşaltılması vazospazm gelişme riskini azaltacaktır (4). Cerrahinin zamanlaması için 1980-1983 arası yapılan bir çalışma sonrası erken cerrahi ile anevrizması kapatılmayan hastalarda tekrar kanama ve vazospazmın daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (71).

Semptomatik vazospazmlı rüptüre anevrizma hastalarında kombine endovasküler koil embolizasyon ve anjioplasti, cerrahiye karşı makul bir tedavi alternatifidir (72). Angioplasti tedavisi sırasında femoral hematom, retroperitoneal hematom ve damar rüptürüne bağlı ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilir. Anjioplasti mortalite oranı % 2-5 arasındadır (4).

Postoperatif dönemde subaraknoid mesafeden kanın uzaklaştırılması için fibrinolitik ajanlar (t-PA, ürokinaz) kullanılabilir (22). Findlay yaptığı klinik çalışmada t-PA'nın olumlu etkilerini elde etmiş olsa da kalın klot mevcut hastalarda başarı elde edememiştir (5).

Fasudil ve ürokinazın lomber drenaj sistemi uygulanmış hastalarda kombine tedavi olarak verilmesi etkili olabilir (54). Ancak hastaya uygulanan uzun süreli lomber drenaj sistemi enfeksiyon riskini artırabilir.

Papaverin'in serebral vazospazmda etkisini araştıran bazı çalışmalar yapılmış olup, intra-arteriyel kullanımının hem cAMP hem de cGMP'yi artırarak serebral ve koroner arterlerde dilatasyon yaptığı görülmüştür (5). İntraarteriyel papaverin spastik damarı açsa da bu etkinin kısa sürede kaybolduğu ve tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması gerektiği, bunun yanında anjiyografik spazmın açılmasıyla klinik düzelme arasında zayıf bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (3). Papaverin enjeksiyonları sırasında intrakranial basınç yükseldiği, bunun da serebral perfüzyon basıncını düşürüp iskeminin artmasına yol açabileceği, bu nedenle papaverin enjeksiyonlarının intrakranial basınç monitörizasyonu altında yapılması gerektiği önerilmiştir (3).

Simvastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin eNOS miktarını artırarak serebral vazospazm gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir (52).

Lerkanidipin hidroklorür, yüksek vasküler seçicilik ve yüksek lipofilisitesi ile karakterize üçüncü jenerasyon dihidropiridin kalsiyum kanal blokörü olup, L tipi kalsiyum

kanallarına ulaşmak için yavaş yavaş serbest bırakılarak, düz kas hücre zarlarının fosfolipid iki tabakasında kolay nüfuz eder ve önemli konsantrasyonla kalıcılık sağlar (9). Bu yüksek konsantrasyonlar sonrası uzun süreli düz kas gevşemesi ve periferik bir vazodilatasyon sağlar (10, 11). Ayrıca oral uygulamadan sonra lerkanidipinin gastrointestinal sistem tarafından iyi absorbe edilmesi ve 1,5-3 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna ulaşması, diğer birçok farmakolojik ajana olan avantajlarıdır.

Lerkanidipinin farmakolojik etkileri değerlendirildiğinde, nifedipin ve felodipinden farklı olarak, hipertansiyonla ilişkili aşırı sempatik yükü azalttığı görülür. Benzer hipertansiyonlu hastalar kan basıncı regülasyonunda nifedipin ve felodipin norepinefrin düzeyini artırırken lerkanidipinin artırmamaktadır (77). Bu da SAK'lı hastaların takibinde sıklıkla görülen hipertansiyon açısından düşünüldüğünde akılda tutulması gereken bir detaydır.

Antioksidan ve antiinflamatuar etkinliğine bakıldığında ise lercarnidipinin hastalarda nitrik oksit (NO) biyoyararlanımı ve endotel bağımlı vazodilatasyonu arttırdığı görülür (78). Aynı zamanda, plazma lipoperoksitler, izoprostanlar, miyeloperoksidaz, lökosit türevi vasküler NO oksidaz, malondialdehid, bir endojen NO sentaz inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve metalloproteinaz-9 gibi oksidatif stres belirteçlerini de azalttığı bilimsel çalışmalarda tespit edilmiştir (10, 74, 79-81).

Ayrıca, lerkanidipinin koroner damarlar üzerinde baskın etkilere sahip olduğu ve kan beyin bariyerini geçmeye başladığı bulunmuştur (77, 82). Serebral enfarkt hayvan (rat) modelli bir çalışmada, belirgin olarak fokal serebral enfarkt üzerinde nöroprotektif etkili olduğu gösterilen lekarnidipinin antioksidan, anti nöroinflamatuar, anti apoptotik etkilerinin kalsiyum kanal blokasyonun bir sonucu olduğu düşünülmüştür (7).

Deneysel vazospazm çalışmalarında ratlar üzerinde kullanılan birden çok yöntem bulunmaktadır. Ratlar ilk kez Barry ve ark. tarafından deneysel vazospazm modelinde kullanılmıştır (86). Barry'nin yöntemi mikroskop ile stereotaktik olarak transklival girişimle baziler arteri delerek yapılmaktadır. Postoperatif ikinci günde SAK var olmasına karşın üçüncü günde çözülmektedir (86). Bederson'un intraluminal karotis arter rüptürü yöntemi kraniotomi olmaksızın yapılmaktadır ancak intralüminal sutur ve eksternal karotid arterin bağlanması nedeni ile fokal iskemilere neden olmaktadır (86). Lin tarafından yapılan yöntem ise prone pozisyonda atlantooksipital membran penetrasyonu ve intrasisternal venin subaraknoid aralığa kanaması şeklindedir (87). Kanama kontrolü zor olan bu yöntemi ise Altay ve ark. modifiye ederek perkütan şekilde kalbin sol ventrikülünden otolog kan alıp atlantooksipital membranı geçerek sisterna magnaya vermek şeklinde uygulamaktadır (87). Alkan'ın yaptığı çalışmada SAK oluşturma modelleri arasında anlamlı bir fark olmadığı

belirtilmektedir (86). Şengül'ün tavşanlar üzerinde vazospazm modelleri üzerine çalışmasında ise tam kan, trombositten zengin plazma ve salin kullanmanın arasındaki farklılık gözlenmiş olup en fazla vazokonstriksiyonun tam kanda olduğu görülmüştür (88). Biz de kolay uygulanabilirlik, düşük maliyet yönleri ile otolog tam kan kullanacak şekilde, Altay tarafından yayınlanan kanama modelini çalışmamıza en uygun yöntem olduğu kanaatindeyiz.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

SAK sonrası vazospazmın subaraknoid mesafedeki kan ve yıkım ürünlerine karşı gelişen inflamatuar ve immünolojik etmenler nedeniyle vasküler daralmaya sekonder iskemiyle karaketerize bir sendromdur ve vazokonstriksiyonun fizyolojik sürecinde ise intrasellüler kalsiyum artışı etkilidir.

Vazospazmın muhtemel nedenleri Hb yıkımı sonrası OxyHb, 'BOXes' ve BOS'ta artmış seviyelerde görülen ET-1 nedeniyle artmış hücre içi kalsiyuma bağlı olarak damar lümeni daralmasıdır.

Lerkanidipin bir üçüncü jenerasyon bir DHP'dir ve kardiyovasküler alanda antihipertansif tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Daha önce santral sinir sistemi ile ilgili yapılan SAK modeli dışındaki çalışmalarda antioksidan, antienflamatuar, antiapopitotik, antikonvulsan etkileri gösterilmiş olan lerkanidipinin yaptığımız SAK sonrası baziller arterde istatistiksel olarak vazodilatör etkisini ve kalitatif olarak arter duvarında antiapoptotik etkilerini tespit ettik.

Lerkanidipin ile ilgili intratekal uygulamaya yönelik, intravenöz uygulamaya yönelik, primat modelli, SAK'lı deneklerde kombine tedavilere yönelik ve klinik çalışma gibi ayrıntılı çalışmalara başlanmasının SAK'ın mortalite ve morbitite oranı yüksek en önemli komplikasyonlarından biri olan vazospazmı önlemekte faydalı olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Özdemir M, Bozkurt M, Kahiloğulları G, Uğur HÇ, Egemen N. Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2011; 64: 52-55.
2. Inagawa T. Risk factors for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. World Neurosurg 2016; 85: 56-76
3. Göker B, Akçakaya MO, Hamacıoğlu MK, Kırış T. Serebral vazospazm: klinik izlem ve tedavi. Türk Nöroşir Dergisi 2018; 28: 119-23
4. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. Neurosurgery 2001; 48: 249-62
5. Liu-Deryke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. Pharmacotherapy 2006; 26: 182-203
6. Karaavcı NÇ. Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Karbonmonoksit Releasing Molekül-3' ün Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 2017; 24-32
7. Gupta S, Sharma U, Jagannathan NR, Gupta YK. Neuroprotective effect of lercanidipine in middle cerebral artery occlusion model of stroke in rats. Exp Neurol 2017; 288: 25-37
8. Elliott WJ, Ram CV. Calcium channel blockers. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13: 687-9
9. İsmailoğlu Ö, Albayrak B, Çetinalp E. Travmatik subaraknoid kanamalarda nimodipinin etkisi. Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi 4: 200-4
10. Martinez ML, Rizzi E, Castro MM, et al. Lercanidipine decreases vascular matrix metalloproteinase-2 activity and protects against vascular dysfunction in diabetic rats. Eur J Pharmacol 2008; 599: 110-6
11. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg Anesthesiol 2015; 27: 222-40
12. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysmsand subarachnoid haemorrhage. Cerebrovasc Dis 2013; 35: 93-112
13. Heuschmann PU, Grieve AP, Toschke, Ethnic AM, et al. Group disparities in 10-Year trends in stroke incidence and vascular risk factors. Stroke 2008; 39: 2204-10

14. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 Dec; 78 (12): 1365-72.

15. Sarıoğlu AÇ. Subaraknoid Kanama. Logos yay. İstanbul 1997; 5-105

16. Weir B. Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: an overview. Wilkins RH, Rengachary SS (eds). Neurosurgery vol 2. McGraw-Hill. United States 1985; 1308-29

17. Özüm Ü. Subaraknoid Kanamada Risk Faktörleri ve Yaş Analizi. Türk Nöroşir Derg 2018; 28: 1-4

18. Tiel Groenestege AT, Rinkel GJ, van der Bom JG, et al. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. Stroke 2009; 40: 1148-51

19. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. N Engl J Med 2000; 343: 1826-32

20. Nanda A, Vannemreddy PS, Polin RS, Willis BK. Intracranial aneurysms and cocaine abuse: analysis of prognostic indicators. Neurosurg 2000; 46: 1063–67

21. Oyesiku NM, Colohan AR, Barrow DL, Reisner A. Cocaine-induced aneurysmal rupture: an emergent negative factor in the natural history of intracranial aneurysms? Neurosurgery 1993; 32: 518-25

22. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25: 2315-28

23. Adams HP Jr, Putman SF, Kassell NF, Torner JC. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol 1984; 41: 1033-5

24. Mohan D, Munteanu V, Coman T, Ciurea AV. Genetic factors involves in intracranial aneurysms--actualities. J Med Life 2015; 8: 336-41

25. Pfohman M, Criddle LM. Epidemiology of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. J Neurosci Nurs. 2001 Feb; 33 (1): 39-41

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

27. Kranyel tomografi. [Erişim Tarihi: 29 Mart 2016]. Web Sayfası: https://acilbook.com

28. Edjlali M, Rodriguez-Régent C, Hodel J, et al. Subarachnoid hemorrhage in ten questions. Diagn Interv Imaging 2015; 96: 657-66

29. Shikama K. Nature of the FeO2 bonding in myoglobin and hemoglobin: A new molecular paradigm. Prog Biophys Mol Biol 2006; 91: 83-162

30. Athanasios K, Petridis, Marcel A. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 226-36

31. İlhan Y, Eseoğlu M, Demirgil BT. Anevrizmaya bağlı spontan subaraknoid kanamalar: 328 vakalık retrospektif inceleme. Fırat Tıp Dergisi 2012; 17: 156-60

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

33. Sloan MA, Haley EC Jr, Kassell NF, et al. Sensitivity and specificity of transcranial doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Neurology 1989; 39: 1514-18

34. Sloan MA, Burch CM, Wozniak MA, et al. Transcranial doppler detection of vertebrobasilar vasospasm following subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25: 2187-97

35. Bozkuş H, Sarıoğlu AÇ. İleri yaş grubunda subaraknoid kanama. Turkish Journal of Geriatrics 1999; 2: 167-172

36. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales a systematic review. Neurocrit Care 2005; 2: 110-18

37. Urfalı B, Serarslan Y. Subaraknoid kanamada prognozu etkileyen faktörler. Türk Nöroşirürji Dergisi 2018; 28: 129-31

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

39. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, et al. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2009; 65: 1043-50

40. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 2010; 41: 519-36.

41. Mak CH, Lu YY, Wong GK. Review and recommendations on management of refractory raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Vasc Health Risk Manag 2013; 9: 353-9

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

43. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med 2006; 34: 617-23

44. 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

45. 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.

46. Cross DT 3rd, Tirschwell DL, Clark MA, et al. Mortality rates after subarachnoid

hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. J Neurosurg 2003; 99: 810-7

47. Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. Stroke 2000; 31: 111-7

48. Levy EI, Scarrow AM, Firlik AD, et al. Development of obstructive hydrocephalus with lumboperitoneal shunt following subarachnoid hemorrhage. Clin Neurol and Neurosurg. 1999; 101: 79-85

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

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

51. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, et al. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. Stroke 2002; 33:1225-32

52. Baggott CD, Aagaard-Kienitz B. Cerebral vasospasm. Neurosurg Clin N Am 2014; 25: 497-528

53. Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, et al. Diffusion and perfusion weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Stroke 1999; 30: 599-605

54. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. Neurol Res 2009; 31: 151-8

55. Gültekin N, Karaoğlu K, Küçükateş E. Hücrede apoptoz ve sağkalım mekanizmalarının keşfedilmesi ve yeni potansiyel tedavi stratejileri. Türk Kardiyol Dern Arş 2008; 36: 120-30

56. Coşkun G, Özgür H. Apoptoz ve nekrozun moleküler mekanizması. dergipark.gov.tr (ARŞİV) 2011; 20: 145

57. Marin J, Rodriguez-Martinez MA. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions. Pharmacol Ther 1997; 75: 111-34

58. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM: Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2004; 101: 836-42

59. Kiriş T, Karasu A, Yavuz C, et al. Reversal of cerebral vasospasm by the nitric oxide donor SNAP in an experimental model of subarachnoid haemorrhage. Acta Neurochir (Wien) 1999; 141: 1323-28

60. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Curr Opin Crit Care 2003; 9: 113–9

61. Ishiguro M, Murakami K, Link T, et al. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. Acta Neurochir 2008; 104: 99-102

62. Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. Stroke 1991; 22: 971-82

63. Pyne-Geithman GJ, Morgan CJ, Wagner K, et al. Bilirubin production and oxidation in CSF of patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab 2005; 25: 1070-7

64. Kasımcan MÖ, Göker B, Hamamcıoğlu MK, Kırış T. Serebral vazopazmın etiyolojisi. Türk Nöroşir Derg 2018; 28: 115-8

65. Kalkan MB. Adropin ve endotel disfonksiyonu. [Erişim Tarihi: 15 Mayıs 2016]. Web Sayfası: https://www.researchgate.net/publication/303178792

66. Kitazono T, Faraci FM, Taguchi H, Heistad DD. Role of potassium channels in cerebral blood vessels. Stroke 1995; 26: 1713-23

67. Alborch E, Salom JB, Torregrosa G. Calcium channels in cerebral arteries. Pharmacol Ther 1995; 68: 1-34,49

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

69. 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

70. Önder A, Kayaoğlu ÇR, Kadıoğlu HH, Aydın İH. Sıçanlarda deneysel subaraknoid kanama sonrası baziler arter duvarında meydana gelen ultrastrüktürel değişiklikler. [Erişim Tarihi: 1992]. Web Sayfası: http://hdl.handle.net/11616/7305

71. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The North American experience. Stroke 1992; 23: 205-14

72. Murayama Y, Song JK, Uda K. Combined endovascular treatment for both intracranial aneyrysm and symptomatic vasospasm. AJNR 2003; 24: 133-9

73. Üstünes L. (Ed.) 2009; RxMediaPharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı.

74. Grassi G, Robles NR, Seravalle G, Fici F. Lercanidipine in the management of hypertension: an update. J Pharmacol Pharmacother 201; 8: 155-65.

75. McClellan KJ, Jarvis B. Lercanidipine: a review of its use in hypertension. Drugs 2000; 60: 1123–40

76. Barchielli M, Dolfini E, Farina P, et al. Clinical pharmacokinetics of lercanidipine. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29 (Suppl 2): 1-15

77. Grassi G, Seravalle G, Turri C, et al. Short versus longterm effects of different dihydropyridines on sympathetic and baroreflex function in hypertension. Hypertension 2003; 41: 558–62

78. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. Hypertension 2003; 41: 950–5

79. Martinez ML, Lopes LF, Coelho EB, et al. Lercanidipine reduces matrix metalloproteinase-9 activity in patients with hypertension. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 47: 117–22

80. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. Science 2002; 296: 2391–4

81. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2005; 15: 316–28

82. Selvaraj N, Adhimoolam M, Perumal DK, Rajamohammed MA. Neuroprotective effect of lercanidipine a novel calcium channel blocker in albino mice. J Clin Diagn Res 2015; 9: 1-5

83. Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? Trends Neurosci 2001; 24: 386-91

84. Şengül G, Arık M, Akar A, et al. Periarteriyel kan varlığına bağlı gelişen vazokonstrüksiyonda nimodipin ve amiodaronun etkisinin karşılaştırılması. Sinir Sistemi Cerrahisi Derg 2008; 2: 93-100

85. Kadıoğlu HH, Barlas E, Kayaoğlu ÇR, et al. Geçici kliplemeğe bağlı oluşan vasküler yaralanma üzerine nimodipinin etkisi. AÜTD 1996; 28: 331-6

86. Alkan T, Korfalı E, Kahveci N. Experimental heamorrhage models in rats. Acta Neurochir 2002; 83: 61-9

87. Altay T, Smithason S, Volokh N, et al. A novel method for subarachnoid hemorrhage to induce vasospasm in mice. J Neurosci Methods 2009; 183: 136-40

88. Şengül G, Kadıoğlu HH. Vascular contractility changes due to vasospasm induced by periarteryal whole blood and thrombocyte rich plasma. Acta Neurochir 2008; 104: 51-52