

**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**



**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE
CİLNİDİPİNE'NİN SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hazırlayan

Arş.Gör.Dr. Kamil Anıl KILINÇ

Danışmanlar

Prof.Dr. Adem ASLAN

Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

2023 - AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE
CİLNİDİPİNE'NİN SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hazırlayan

Arş.Gör.Dr. Kamil Anıl KILINÇ

Danışmanlar

Prof.Dr. Adem ASLAN

Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

2023 - AFYONKARAHİSAR

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı: DeneySEL Subaraknoid Kanama Modelinde Cilnidipine'nin Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Tez Hazırlayan: Arş.Gör.Dr. Kamil Anıl KILINÇ

Tez Kabul Tarihi: 04.05.2023

Tez Danışmanları: Prof.Dr. Adem ASLAN, Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

İş bu çalışma jürimiz tarafından **BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI'NDA TIPTA UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Jüri:

Başkan

Prof.Dr. Adem ASLAN

Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı
Başkanı

Üye

Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Üye

Dr.Öğr Üyesi İhsan CANBEK

Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Onay

Prof. Dr. Necip BECİT

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Beyin ve Sinir Cerrahisi uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, destekleri ile bu zorlu süreçte yardımı esirgemeyen, Beyin ve Sinir Cerrahisi sanatının inceliklerini öğretmekten çekinmeyen, başta tez danışmanlarım Prof.Dr.Adem Aslan ve Doç.Dr.Serhat Yıldızhan'a, deney süreci boyunca deneyim ve yardımları ile yanımda olan Doç.Dr.Mehmet Gazi Boyacı'ya, beyin cerrahisi ihtisasım boyunca hakları asla ödenemeyecek hocalarım Doç.Dr.Usame Rakip ve Dr.Öğrt Üyesi İhsan Canbek'e, yoğun bakımı her detayı ile öğreten Doç.Dr. Semiha Orhan'a

Histoloji ve Biyokimya laboratuvar çalışmalarında destek ve katkılarından dolayı Öğr.Grv.Dr. Esra Aslan ve Doç.Dr. Halit Buğra Koca'ya

Asistanlık döneminde benimle birlikte çalışan, öğrenimimde büyük rol oynayan, birlikte ekip ruhu ile çalıştığım kıdemli çalışma arkadaşlarım Op. Dr. Necmettin Çoban, Op. Dr. Lokman Kıran, Op. Dr. Emrah Yılmaz ve cefakâr Op. Dr. Akın Cengiz'e, bu süreçte birlikte çalışmaktan zevk aldığım Arş.Gör.Dr. Turan Çayır, Arş.Gör.Dr. Mehmet Çağlar Karaca, Arş.Gör.Dr. Muhammed Zahid Aslan, Arş.Gör.Dr. Ömer Kimsesiz, Arş.Gör.Dr. Hüseyin Furkan Karadağlıoğlu, Dr. Ali Sadri Uysal'a

Beyin ve sinir cerrahisi servisi, yoğun bakım, ameliyathanede özveri ile çalışan, birlikte mesailerimi geçirdiğim hemşirelere,

Sevgi ve özverileri ile beni yetiştiren, bu noktaya gelmemi sağlayan, desteklerini esirgemeyen canım annem, babam ve kardeşime,

Beni her zaman destekleyen, yanımda durarak güçlendiren, bu zorlu yola devam etmemi sağlayan, hayatımın en büyük zenginliği sevgili eşim Uzm.Dr. Gökçe Naz Kılınç'a

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Arş.Gör.Dr. Kamil Anıl Kılınç

Afyonkarahisar

2023

DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE CİLNİDİPİNE'NİN SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Arş.Gör.Dr. Kamil Anıl KILINÇ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Mayıs 2023

Danışmanlar: Prof.Dr. Adem ASLAN, Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

ÖZET

Amaç: Serebral vazospazm, subaraknoid kanamalı hastalarda mortalite ve morbiditeyi en çok etkileyen komplikasyonlardan biridir. Fizyopatolojisi, önlenmesi ve tedavisi tam olarak anlaşılamadığından, beyin cerrahisi pratiğinde ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Bu çalışmada, subaraknoid kanama modeli oluşturulan ratlarda cilnidipine kullanımının vazospazm tedavisindeki etkinliği nimodipin ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışma 40 adet erişkin 250-300gr ağırlığında wistar cinsi rat üzerinde yapıldı. Tekli kanama modeli ile subaraknoid kanama oluşturuldu. Ratlar 5 gruba ayrıldı: 1.grup(Kontrol), 2.Grup(Sham), 3.Grup(Nimodipin 0,2mg/kg), 4.Grup(Cilnidipine 0,1mg/kg), 5.Grup(Cilnidipine 0,2mg/kg). İlaçlar intraperitoneal olarak 12 saat ara ile 2 defa verildi. 24. Saate ratlar kurban edildi. Histopatolojik olarak baziler arter çapı ve duvar kalınlığı ölçüldü. Tunel yöntemi ile hipokampus, dentat girus ve korteksde apoptosiz değerlendirildi.

Bulgular: Subaraknoid kanama oluşturulmuş ratlarda Cilnidipine'nin etkisi arter çapı, duvar kalınlığı, apoptosiz üzerinden değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak vazospazmde etkili olduğu bulunmuştur. Nimodipin ile karşılaştırıldığında arter çapı ve duvar kalınlığı üzerinde benzer etki göstermiştir. Fakat apoptosizin engellenmesinde ise daha etkili olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışma, cilnidipine'nin subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmı önlemede ve tedavi etmede kullanılabileceğini ve nimodipin ile benzer etkinliğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Ancak, cilnidipine'nin klinik uygulamada kullanılabilmesi için daha ileri deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid kanama, serebral vazospazm, kalsiyum kanal blokörü, nimodipin, cilnidipine

EVALUATION OF THE EFFECT OF CILNIDIPINE ON CEREBRAL VASOSPASM IN AN EXPERIMENTAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE MODEL

Arş.Gör.Dr. Kamil Anıl KILINÇ

Afyonkarahisar Health Sciences University

Faculty of Medicine

Department of Neurosurgery

May 2023

Supervisor: Prof.Dr. Adem ASLAN, Doç.Dr. Serhat YILDIZHAN

ABSTRACT

Objective: Cerebral vasospasm is one of the most significant complications affecting mortality and morbidity in patients with subarachnoid hemorrhage. Due to the incomplete understanding of its pathophysiology, prevention, and treatment, it presents a serious problem in neurosurgical practice. In this study, the effectiveness of cilnidipine in the treatment of vasospasm was evaluated by comparing it with nimodipine in a rat model of subarachnoid hemorrhage.

Materials and Methods: A total of 40 adult Wistar rats weighing 250-300g were used in this experimental study. Subarachnoid hemorrhage was induced using a single hemorrhage model. The rats were divided into 5 groups: Group 1 (Control), Group 2 (Sham), Group 3 (Nimodipine 0.2mg/kg), Group 4 (Cilnidipine 0.1mg/kg), and Group 5 (Cilnidipine 0.2mg/kg). The drugs were administered intraperitoneally twice with a 12-hour interval. After 24 hours, the rats were sacrificed, and histopathological analysis was performed to measure the diameter and wall thickness of the basilar artery. Apoptosis was evaluated using the TUNEL method in the hippocampus, dentate gyrus, and cortex.

Results: The effects of Cilnidipine on arterial diameter, wall thickness, and apoptosis were evaluated in rats with subarachnoid hemorrhage. Statistical analysis showed that Cilnidipine was effective in preventing vasospasm. Compared to Nimodipine, it had similar effects on arterial diameter and wall thickness. However, it was found to be more effective in preventing apoptosis.

Conclusion: This study demonstrates that cilnidipine can be used for preventing and treating vasospasm following subarachnoid hemorrhage, and it has a similar efficacy to nimodipine in terms of arteriolar diameter and wall thickness. However, it appears to be more effective in preventing apoptosis. Nevertheless, further experimental and clinical studies are necessary to enable the clinical use of cilnidipine.

Key Words: Subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, calcium channel blocker, nimodipine, cilnidipine.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vi
TABLOLAR LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
RESİMLER LİSTESİ	ix
I.GİRİŞ.....	1
II.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1.SUBARAKNOİD KANAMA.....	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Epidemiyoloji.....	4
2.1.3 Etyoloji.....	4
2.1.4 Risk Faktörleri.....	5
2.1.5 Belirti ve Bulgular.....	7
2.1.6 Tanı Yöntemleri	9
2.1.7 Derecelendirme	11
2.1.8 Komplikasyonlar	14
2.2 SEREBRAL VAZOSPAZM.....	17
2.2.1 Tanım	17
2.2.2 Tarihçe.....	18
2.2.3 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	20
2.2.4 Klinik Belirtiler ve Tanı	20
2.2.5 Etyoloji ve Patogenez.....	22
2.2.6 Tedavi.....	32
2.3 KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ	35
2.3.1 Nimodipin	35
2.3.2 Cilnidipine.....	37
III.GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
3.1 GEREÇ.....	40
3.2 YÖNTEM.....	41

3.2.1 Gruplar	41
3.2.2 Anestezi.....	41
3.2.3 SAK Oluşturulması	41
3.2.4 İlaç Uygulaması	42
3.2.5 Takip	42
3.2.6 Sakrifikasyon ve Perfüzyon Fiksasyon İşlemi	42
3.2.7 Spesmenlerin Hazırlanması.....	43
3.2.8 Spesmenlerin İncelenmesi.....	44
3.2.9 Verilerin Değerlendirilmesi	49
IV.BULGULAR.....	50
V.TARTIşMA	63
VI. SONUÇ	69
VII.KAYNAKÇA	70

KISALTMALAR VE SİMGELER

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BOXes: Bilirubin yıkım ürünleri

BT: Bilgisayarlı tomografi

Ca⁺⁺: Kalsiyum

DHP: Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri

DSA: Dijital substraksiyon anjiyografi

DG: Dentat Girus

ET-1: Endotelin-1

FA: Formaldehit

FND: Fokal nörolojik defisit

GSI: Gecikmiş serebral iskemi

H&E: Hematoksilen-Eozin

Hb: Hemoglobin

MİB: Menengial irritasyon bulgusu

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme,

NO: Nitrik oksit

SAK: Subaraknoid kanama

SF: Serum fizyolojik

TD: Transkraniyel doppler

TUNEL: TdT-dUTP nick-end-labelling yöntemi

WFNS: World Federation of Neurosurgeons Scale

HO: Hemoksijenaz

MLC: Miyozin hafif zincirinin

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. SAK'ın risk faktörleri.....	6
Tablo 2: SAK hastalarında görülen bulgular.....	8
Tablo 3. Hunt ve Hess Skalası.....	11
Tablo 4. Fisher sınıflama sistemi.....	12
Tablo 5. Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması.....	13
Tablo 6. Yaşargil Evrelemesi.....	14
Tablo 7. Vazospazmda damar duvarındaki yapısal değişiklikler.....	31
Tablo 8. Deney Grupları.....	40
Tablo 9. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Arter Çapı Kalınlıkları (μm).....	49
Tablo 10. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Duvar Kalınlığı (μm).....	50
Tablo 11. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Tunel Ca^{3+}	51
Tablo 12. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Tunel DG.....	51
Tablo 13. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Tunel Korteks.....	52
Tablo 14. Değişkenlerin Gruplar Arası İstatistiksel Değerlendirmeleri.....	55
Tablo 15. Kontrol grubuna göre değişkenlerin değişim yüzdelerinin diğer gruplar arasında karşılaştırılması.....	57
Tablo 16. Sham grubuna göre değişkenlerin değişim yüzdelerinin diğer gruplar arasında karşılaştırılması.....	59
Tablo 17. Nimodipin ve cilnidipine 1 grupları arasındaki değişkenlere göre karşılaştırmaların sonuçları.....	60
Tablo 18. Nimodipin ve cilnidipine 2 grupları arasındaki değişkenlere göre karşılaştırmaların sonuçları.....	61
Tablo 19. Cilnidipine 1 ve cilnidipine 2 grupları arasındaki değişkenlere göre karşılaştırmaların sonuçları.....	61

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ani Başlangıçlı ve şiddetli baş ağrısına tanısall yaklaşım.....	9
Şekil 2. Erken beyin hasarı ve gecikmiş serebral iskeminin zamanlaması.....	17
Şekil 3. Vazospazmın seyri.....	18
Şekil 4. Vazospazma neden olan önemli patolojik yolaklar.....	23
Şekil 5. Hemoglobinin vazospazma neden olan yolaklar.....	24
Şekil 6. Subaraknoid alandaki kanın biliverdin ve bilirubin üzerinden vazospazm oluşturması.....	25
Şekil 7. Oksihemoglobinin vazospazm oluşumuna etkisi.....	27
Şekil 8. Serbest radikallerinin vazospazm oluşumu üzerindeki etki yolağı.....	28
Şekil 9. Uzamış arteriel konstraksiyonda kalsiyumun rolü.....	29
Şekil 10. Nimodipinin moleküler formülü.....	35
Şekil 11. Cilnidipinenin moleküler formülü.....	36
Şekil 12. Cilnidipine'nin L/N Ca kanallarına etkisinin diagramatik sunumu.....	37
Şekil 13. Gruplara göre parametrelerin ortalama değerleri.....	53

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Beyin sapı ve baziler arter kesiti (H&E x 100).....	41
Resim 2. Deney gruplarından alınan baziler arterlerin H-E ve TUNEL boyama görüntüleri (x200).....	45
Resim 3. Deney gruplarının hipokampus CA1 ve CA3 bölgelerinin TUNEL boyama görüntüleri (x200).....	46
Resim 4. Deney gruplarının hipokampus DG ve Korteks bölgelerinin TUNEL boyama görüntüleri (x200).....	47



I.GİRİŞ

Araknoid mater ve pia mater arasındaki boşluğun oluşturduğu subaraknoidal aralığa olan arteriyal veya venöz kanama subaraknoid kanama (SAK) olarak tanımlanır (1). 18.yüzyıl başlarında Morgagni tarafından ilk kez saptanmıştır (2). Önemli derecede mortalite ve morbiditeye sahip olup yıllık insidansı yüzbin kişide 7-11'dir (3). Travma, kanama bozuklukları, anevrizma, beyin tümörleri, vasküler malformasyonlar, antikoagülan tedavi komplikasyonu olarak SAK meydana gelebilmekte iken vakaların beşte birinde de herhangi bir neden bulunamamaktadır (4,5). Spontan (travma dışı) olarak gelişenleri ise genellikle rüptüre anevrizmalardan kaynaklanır ve bu tüm vakaların %80'ine tekabül eder (6). SAK sonrasında mortalite ve morbiditeye neden olan en önemli komplikasyon serebral vazospazmdır (7).

SAK sonrası sisterna içinde yoğunlaşan kan ve kan metabolitlerinin beyin tabanındaki geniş arterlerde ortaya çıkardığı patolojik vazokonstriksiyona serebral vazospazm denir (8). Serebral vazospazm SAK geçiren hastaların % 50-70'inde görülür ve SAK sonrası genellikle 3. ve 4. günde gelişir, en yüksek görülme oranı 7. ve 10. günlerdedir (9).

Serebral vazospazm, klinik ve anjiyografik (radyolojik) olmak üzere ikiye ayrılır. Anjiyografik vazospazm, radyolojik olarak tespit edilen serebral damar çapındaki daralmadır. Klinik vazospazm ise serebral damarların progresif daralmasının neden olduğu, iskemik semptom ve bulguların tamamını içeren sendromdur ve "gecikmiş serebral iskemi" (GSİ) olarak tanımlanır (10). GSİ, SAK sonrası takip edilen hastalarda uzamış yoğun bakım sürelerinin, hospitalizasyonun, morbidite ve mortalitenin başlıca sebebi olup SAK'ın en korkulan komplikasyonunu oluşturmaktadır. GSİ, tek sefer kanamış anevrizma rüptüründen sonra hayatta kalmış SAK'lı hastaların yaklaşık üçte birinde görülür (11,12). Kılavuzlarda GSİ'ye yönelik mevcut kurtarma tedavisi protokolleri, vazospazmı ve vazospazma sekonder iskemiyi önlemeye yönelik olup; hipotansiyondan, hipovolemiden ve anemiden kaçınma prensibi üzerine kuruludur. Patofizyolojiye yönelik uygulanan deneysel ve klinik başlıca medikal tedavilerin ilki iskemiyi düzeltmek ya da önlemek için reperfüzyon amacıyla hipervolemi, hemodilüsyon ve hipertansiyon (3H) tedavisidir (13).

Nöroprotektif etkileri ve vazodilatasyon yapmaları nedeniyle dihidropiridin (DHP) grubu kalsiyum kanal blokerleri; özellikle nimodipin kanıtlanmış ilk ve tek tercihtir (13,14).

Serebral vazospazm gelişimi için en büyük nedeninin 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 kullanılabilen diğer medikal tedavilerdir (14,15).

Kalsiyum kanal blokerleri; Non-dihidropiridinler (fenilalkilaminler, benzodiazepinler) ve dihidropiridinler (DHP) olarak 2 ana gruba ayrılır. Non-dihidropiridinler hipertansiyon, anjina ve aritmi gibi kardiyolojik patolojilerin tedavilerinde kullanılır (16). DHP grubu ilaçların fazla derecede lipofilik olması nedeniyle ilacın merkezi sinir sistemine geçişi kolay ve yüksek oranda olmaktadır. Beyin damar yapılarında, nöronlarda ve myositlerde, voltaj değişimine duyarlı en az üç farklı L, N, T kanalları olmak üzere kalsiyum kanal tipi bulunmaktadır . 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 (17).

Dördüncü kuşak kalsiyum kanal blokörü olan Cilnidipine, Japonya, Çin, Hindistan, Nepal ve Kore'de kullanım için onay alan bir kalsiyum kanal blokörüdür. L tipi ve N tipi kalsiyum kanallarını bloke eden fonksiyonu bulunmaktadır. Diğer kalsiyum antagonistlerinden farklı olarak cilnidipine, L tipi kalsiyum kanalı üzerine etki etme fonksiyonunun yanı sıra aynı anda N tipi kalsiyum kanalı üzerinde de etkilidir(18).

Cilnidipine, end-organ koruması için hipertansiyon tedavisinde endikedir. Yaşlı hastalarda, diyabet ve albüminüri hastalarında faydalı olduğu bildirilmektedir. Cilnidipine, kronik böbrek hastalığı olan hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Cilnidipine uygulamasının in vitro ve in vivo olarak sinir sonlanmalarında sempatolitik bir profil sunduğu gösterilmiştir. Aşırı kan basıncı

düşüşü veya taşikardi olmadan kan basıncını güvenli ve etkili bir şekilde düşürür (19).

SAK sonrası klinik sonuçları iyileştirmek için elimizdeki tek tedavi seçeneği olan nimodipin kullanılmasına rağmen vazospazm, erken beyin hasarı ve GSI insidansında görülen azalma yeterli değildir. Bu alanda yeni çalışmalara, yeni etken maddelere, protokollere ihtiyaç vardır. Cilnidipine etki profili ile SAK sonrası vazospazm da yeni bir seçenek olabilir. Bu çalışmada ratlarda oluşturulan SAK modelinde cilnidipine kullanımının vazospazm üzerindeki etkisinin araştırılması ve dozlara göre etki profilinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



II.GENEL BİLGİLER

2.1.SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1 Tanım

Beyin, serebellum ve spinal kordun arteriyal veya venöz nedenlere bağlı olarak beyin omurilik sıvısının dolaştığı subaraknoidal boşluğa kanın ekstre vaze olmasına subaraknoid kanama (SAK) denir. İlk kez Morgagni tarafından 1700' lü yıllarda saptanmıştır (4). SAK yüksek oranda kalıcı defisit ve ölüme sebebiyet veren bir patolojidir. (9). Subaraknoid kanamanın en sık sebebi travmatik sebeplerdir. Fakat SAK denildiği zaman travma dışı kanamalarda akla gelmektedir. Nontravmatik SAK'ın yaklaşık beşte dört oranında sebebi rüptüre olmuş intrakraniyal anevrizmadır, ciddi mortalite ve morbitide ile seyreder (20).

2.1.2 Epidemiyoloji

SAK üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, çalışmaların yapıldığı bölgelerde birbiri ile benzer olmayan veriler elde edilmiştir. Çalışmalar arasındaki metod farklılıkları son verilerin farklı çıkmasına neden olmuştur (21) . Bu nedenle SAK'ın güncel ve doğru insidans ve prevalansı ölçülememiştir. Fakat genel olarak dünyada insidans 9.1/ 100000 olarak kabul edilmiştir. Yaş açısından bakıldığında ellili yaşlarda özellikle insidansta artış görülmektedir. Kadınlarda beşinci dekada erkeklere oranı 1.6'dır (22). SAK geçiren hastadan sadece %10-20'si kanama öncesi yaşantısını geri kazanabilmektedir (9). SAK geçiren hastaların yaklaşık onda biri tıbbi müdahale yapılamadan öldüğü için gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (21).

2.1.3 Etyoloji

Subaraknoid kanama sınıflandırılırken travmatik ve nontravmatik olarak ikiye ayrılarak değerlendirilir. SAK'ın en sık nedeni travmalardır. Travmatik beyin hasarı geçiren hastaların %60'ında SAK tespit edilir. Nontravmatik subaraknoid kanama spontan SAK olarakta adlandırılır ve % 75-80 oranında anevrizma rüptürüne

bağlıdır. Etyolojiler vasküler, enfeksiyonlar, tümörler, kan hastalıkları, ilaçlar ve toksinler olarak sınıflandırılabilir (23).

1. Vasküler: Arteriyel diseksiyon, rüptüre arteriyovenöz malformasyon ve diğer vasküler malformasyonlar, ateroskleroz, intraserebral kavernöz anjiomlar, serebral venöz trombozlar, fuziform anevrizmalar, dural arteriovenöz fistüller, serebral amiloid anjiopatiler, moya moya hastalığı, mikotik anevrizmalar

2.Enfeksiyonlar: Bakteriyel menenjit, tübeküloz menenjit ve fungal menenjit, sifiliz, herpes simpleks ve diğer viral ensefalitler

3. Tümörler: Pitüiter apopleksi, serebral metastazlar, akustik nörinom, malign gliomlar, anjiolipom, kranial sinirlere ait schwannom, servikal menenjiom, servikal spinal kord hemanjioblastomu, spinal meningeal karsinomatozis,

4. Kan hastalıkları: Orak hücreli anemi, lösemi, lenfoma, hemofili, aplastik anemi, lenfoma, herediter sferositoz, sistemik lupus, dissemine intravasküler koagülopati, afibrinojenemi

5. İlaçlar ve toksinler: Antikoagülan ilaçlar, oral kontraseptifler, Kokain kullanımı, amfetaminler, monoamin oksidaz inhibitörleri, epinefrin, alkol, eter, karbonmonoksit, morfin, nikotin, kinin, fosfor, yılan zehri

Bütün bu sebeplerin yanında travma dışı SAK'ın % 14-15'inin sebebi bulunamaz (24).

2.1.4 Risk Faktörleri

Subaraknoid kanamaya neden olan risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak sınıflandırılır. Yaş, cinsiyet, soygeçmiş, etnik grup, geçirilmiş SAK hikayesi değiştirilemez risk faktörleridir. İleri yaş değiştirilemez bir risk faktörüdür. SAK'ın risk faktörleri Tablo 1.'de verilmiştir.

Tablo 1. SAK'ın risk faktörleri (25)

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
İleri Yaş	Hipertansiyon
Kadın Cinsiyet	Sigara Kullanımı
Asyalı Irk	Aşırı Alkol Tüketimi
Serebral Amiloid Anjiopatiler	Azalmış LDL, Trigliserit
Serebral Mikro Kanamalar	Antikoagülan, Antiplatelet Kullanımı
Kronik Böbrek Hastalığı	Sempatomimetik Ajanlar
Ailede Geçirilmiş SAK	Kokain, Amfetamin Kullanımı

Yapılan çalışmalarda en sık SAK görülme dönemi ellili yaşlardır. Cinsiyet olarak değerlendirildiğinde kadınlarda SAK görülme oranı erkeklere oranla daha fazladır (25). Aynı zamanda kadınlarda anevrizmanın rüptüre olma riski erkeklere oranla yaklaşık iki kat daha fazladır (26). Cinsiyet yaş grupları korale olarak değerlendirildiğinde normal popülasyona oranla 25-45 yaş arasında erkeklerde ve 55-85 yaş arasında kadınlarda daha fazla olduğu görülmektedir (27). Finlandiya ve Japonya'da diğer ülkelere göre daha fazla SAK izlenir, Afroamerikalılarda diğer etnik kökenli Amerikalılara göre artmış risk izlenmektedir (26). Birinci derece akrabalarında geçirilmiş SAK hikayesi mevcut olanların normal popülasyona göre SAK geçirme oranı oldukça fazladır (28). Bunların yanında genetik geçişli otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Ehler-Danlos sendromu, tip 1 ve tip 4 Marfan sendromu, nörofibromatozis tip 1 ve osteogenezis imperfektada da SAK gelişme riski artmıştır (29).

Hipertansiyon, sigara, alkol ve sempatomimetik ilaç kullanımı değiştirilebilir risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. En önemli değiştirilebilir risk faktörü sigara kullanımıdır (30). Sigara kullanımı hem endotel hasarı yaparak anevrizma oluşumuna neden olur, hem de anevrizmaların rüptüre olma yatkınlığı artırır. Yapılan çalışmalarda sigara içme süresi ve yoğunluğu ile kafa içi anevrizma rüptürü arasında pozitif korelasyonun olduğu gösterilmiştir (25). Anevrizma rüptür riskini arttırdığı bildirilen diğer bir durum yoğun alkol tüketimidir (31). Alkol kullanımının SAK insidansını artırma nedenleri olarak hipertansiyon oluşturma, platelet agregasyonunda azalma ve endotel hücrelerinden fibrinolizis salınımını artırma

olarak bildirilmiştir(32). Hipertansiyon SAK için değiştirilebilir risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir; endotel hasarı gerçekleştirir ve vazovazorum oklüzyonu ve damar duvarındaki miyositlerde elastin ve kollajen oluşumunu bozarak hem anevrizma oluşumuna hem de rüptürüne neden olmaktadır (25). Kokain vb. semptomimetik madde bağımlılığı risk faktörleri arasındadır (33). Yapılan istatistikî çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının SAK insidansında anlamlı bir artışa neden olmadığı şeklinde sonuç elde edilmiştir (30).

2.1.5 Belirti ve Bulgular

SAK geçiren hastalardaki en önemli klinik bulgu baş ağrısıdır. SAK geçirip bilinci açık olarak acil servis veya polikliniklere başvuran hastaların beşte dördü “Hayatımda yaşadığım en şiddetli, en kötü baş ağrısı” şeklinde ifade etmektedirler. Baş ağrısı karakteristik olarak ani başlangıçlı olup kısa süre içinde en şiddetli seviyeye ulaşmakta, “gök gürültüsü baş ağrısı” terimi ile de adlandırılmaktadır (34). SAK geçiren ve baş ağrısı çeken hastalar; bulantı-kusma, kısa süreli bilinç kaybı, ense sertliği, ışık hassasiyeti, fokal nörolojik defisit gibi en az bir tane daha semptom veya bulgu ile başvururlar. SAK geçiren hastaların % 77’sinde bulantı kusma, % 74’ünde baş ağrısı, % 53’ünde kısa süreli bilinç kaybı ve % 35’inde ense sertliğine rastlanır (35). Nörolojik muayenede ise kernig brudzinski, ense sertliği, ekstraoküler kas güçsüzlüğü, görme kayıpları, görme alanı defekti, yutma güçlüğü, hemiparezi ve hipertansiyon en sık görülen durumlardır. Ayrıca ikinci, üçüncü, altıncı kraniyel sinir hasarına ve hipofiz hormonların eksikliğine bağlı olarak farklı semptomlar ile karşılaşılabilir (36).

SAK’lı hastaların yaklaşık %10-15’i tıbbi bakım alamadan ölmektedir. Mortalitenin anevrizmal rüptür sırasında kafaiçi basınçta oluşan ilk masif artışın neden olduğu serebral perfüzyon ve geri dönüşümsüz beyin hasarından olabileceği düşünülmektedir. Katekolamin kaynaklı kardiyak aritmiden veya solunum refleksinin santral kaybına bağlı kardiyopulmoner arrestten de kaynaklandığı düşünülmektedir (37). SAK’lı hastalarda görülen bulgular Tablo 2’de gösterilmiştir.

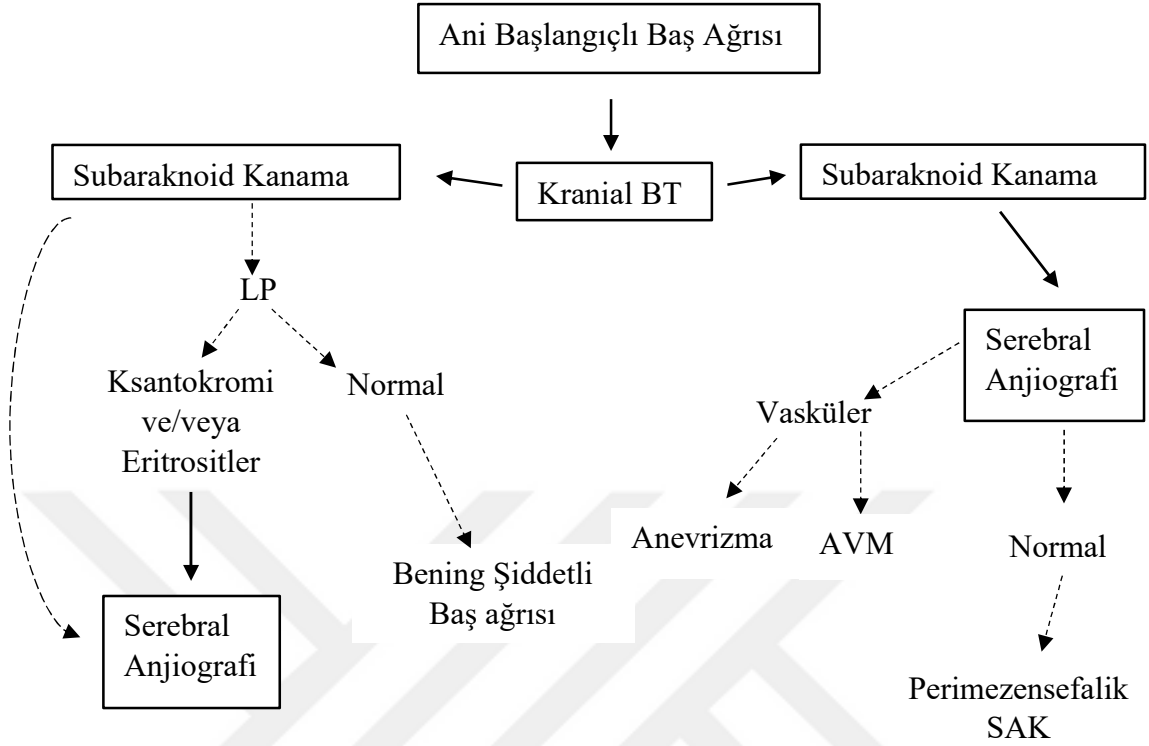
Tablo 2: SAK hastalarında görülen bulgular (38).

Semptom	Yüzde
Baş ağrısı	92–98
Prior sentinel baş ağrısı	15–60
Fokal nörolojik defisitler	30–35
Kraniyal Sinir Nöropatileri	10–20
Nöbet	4–26
Senkop	53
Bulantı ve/veya kusma	77
Meningismus	35
Koma	16
Pulmoner ödem	10
Troponin düzeylerinde yükselme	20–40
Kardiyak bölgesel duvar hareket anormallikleri	8

SAK’ın klinik tanısının standardizasyon amaçlanarak sık görülen şikayetler, hastanın soygeçmişi, özgeçmişi ve fizik muayene bulguları değerlendirilerek Ottawa SAK Kuralları belirlenmiştir. Buna göre;

1. 40 yaşından büyük olmak
2. Ense ağrısı veya sertliğinin olması
3. Bilinç kaybına tanık olunması
4. Efor ile başlayan ağrı
5. Gökgürültüsü baş ağrısı olması (en yüksek düzeyine çok hızlı şekilde ulaşan)
6. Muayene esnasında boyun fleksiyonun kısıtlı olması

Kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi veya lomber ponksiyon yapılması, şiddetli baş ağrısı olup bu kriterlerden en az biri olan hastalara önerilmektedir (39) . Travma dışı, şiddetli baş ağrısıyla başvuran hastalarda bu altı durumun varlığı yaklaşık %100’lük bir olasılıkla SAK belirtisidir (39). Şekil 1 de baş ağrısına yaklaşım gösterilmiştir.



Şekil 1. Ani Başlangıçlı ve şiddetli baş ağrısına tanısal yaklaşım (39)

2.1.6 Tanı Yöntemleri

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 anjiyografi (3 dimensional-3D DSA), BT anjiyografi (BTA), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MR anjiyografi (MRA), transkraniyel doppler (TD) gibi tetkik ve görüntülemeler kullanılmaktadır. Beyin BT tanı koymak için ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir (40).

Bilgisayarlı Tomografi: SAK'dan şüphelenilen tüm hastalarda yapılması gereken ilk tanı amaçlı görüntüleme, kontrastsız beyin BT'dir (41). BT'de özellikle interhemisferik fissürde, bazal sisternlerde, silvian fissürde, sulkuslarda, ambient ve kuadrigeminal sisternlerde ve perimezenesefalik alanlarda hiperdens görünüme sahip kan görülür. Bazı şiddetli kanamalarda intraparenkimal, intraventriküler ve subdural

alanlarda hematoma şeklinde hiperdens görünüm de olabilir (42). İlk 12 saatlik erken dönemde beyin BT'nin SAK saptama oranı %98-100 oranlarındadır. Beyin BT'de SAK'a yönelik pozitif bulguların izlenmesi, SAK oluşması üzerinden geçen süreyle ters, subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile doğru orantılıdır. Semptom başlangıcından itibaren ilk 6 saat içinde, beyin BT görüntülemesinin SAK sensitivitesi ve spesifikliğı %100'e yaklaşırken, 24 saat sonra bu sensitivite %95'e, üçüncü günden itibaren %74'e ve 1 hafta sonra yaklaşık %50'ye düşer (43). Beyin BT, SAK tanısının yanı sıra kanamaya yol açan olası bir anevrizmanın lokalizasyonu hakkında da bilgi sağlayabildiğı gibi, gelişebilecek yeni bir kanamanın, hidrocefalinin veya vazospazmın gelişip gelişmediğı hakkında da önemli klinik bilgiler sağlar (44).

Lomber Ponksiyon: Kanamanın subaraknoid alana yayılması zaman alacağından şikâyetlerin başlamasından 6 saat sonra yapılması önerilmektedir (41). LP ile BOS'ta kan bulunması kesin SAK tanısı koydurur. LP ile alınan BOS'da pıhtılaşma olursa travmatize olarak yorumlanır. SAK'lı hastanın BOS'un da pıhtılaşma görülmez. BOS'ta ksantokromik görünüm kesin tanıyı koydurmaktadır. BOS'ta ksantokromik görünümün nedeni hemoglobin yıkımı ile oluşan bilirübindir. Tek başına mikroskop altında BOS'ta eritrosit görmenin SAK saptamadaki sensitivitesi %97 iken ksantokrominin de eşlik etmesiyle bu oran %100 olmaktadır (45). Beyin BT incelemesinde SAK saptanmayan fakat LP ile SAK saptanan iki hastanın birisinde intrakranial anevrizma saptanmıştır (57,58). Bu nedenle klinik verileri nedeni ile SAK düşünülen hastada beyin BT'de SAK saptanmasa bile LP yapılması önerilmektedir (46).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: BT'ye göre pahalıdır ve daha fazla zaman gerektirir. SAK tanısında ilk tercihten çok, SAK şüphelenilen ve BT'de SAK saptanmayan hastalarda bir sonraki görüntüleme olarak tercih edilmesi gerekmektedir (47). Özellikle SAK'ın subakut döneminde MR'ın T2 ağırlıklı gradient eko sekansının SAK saptama sensitivitesi, BT'den çok daha yüksektir (48).

Serebral Dijital Substraksiyon Anjiyografisi: Santral sinir sistemindeki vasküler patolojilerin tanısını koymada altın standart Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA)dir. Ayrıca işlem sırasında tanının da yanında tedavinin de uygulanabiliyor olması diğer yöntemlere göre daha avantajlıdır (49). Anjiyografide anevrizmanın varlığı, birden fazla ise sayısı, anevrizma duvarının şekli, boynun genişliğı,

kubbesinin büyüklüğü, yönü ve diğer vasküler yapılar ile olan ilişkisi değerlendirilebilir (1). İlk 24 saat içerisinde yeniden kanama riski en yüksek düzeyde olduğundan, DSA ile acil görüntüleme ve müdahale, morbidite ile mortaliteyi büyük oranda düşürür (50). Ancak kontrast madde kullanımına bağlı komplikasyonlar, inguinal herni ve psödoanevrizma gibi lokal komplikasyonlara sahip olması ve tromboze olup kontrast maddenin dolmadığı anevrizmaları tespit edememesi gibi dezavantajlara sahiptir (51).

2.1.7 Derecelendirme

Subaraknoid kanama oldukça yıkıcı bir tablo ile seyreder. Hastanın başvuru esnasındaki yaşı, bilinç durumu ve BT'deki kanama miktarı SAK'ın prognozu ile ilgili en önemli göstergelerdir. Bu göstergeler aynı zamanda tedavi kararı vermekte yardımcı olurken, çok merkezli klinik çalışmalar arasında standart olması açısından önemlidir. Günümüzde SAK için en sık kullanılan skalalar; Hunt ve Hess Sınıflaması, Fisher Skalası, World Federation of Neurosurgeons (WFNS) skorlamasıdır (52).

Tablo 3. Hunt ve Hess Skalası (52)

Evre	Nörolojik Gözlem
Evre 0	Rüptüre olmamış anevrizma
Evre 1	Aseptomatik veya minimal baş ağrısı, ense sertliği
Evre 2	Orta veya ciddi baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir paralizi dışında nörolojik defisit yok.
Evre 3	Uykuya meyil, konfüzyon, hafif fokal defisit var.
Evre 4	Stupor, orta veya ciddi hemiparezi, erken deserebrasyon rijiditesi ve vejetatif bozukluk var.
Evre 5	Deserebrasyon rijiditesi ve derin koma

Hunt ve Hess Skalasının kullanılma amacı, cerrahi riski değerlendirmesi, beyin cerrahlarının operasyona ve zamanına karar verebilmesine yardımcı olmasıdır. Skala genel olarak SAK geçiren hastaların en önemli bulguları olan; meningeal irritasyon bulgularının yoğunluğu, nörolojik defisit şiddeti ve bilinç derecesi üzerine kurulmuştur (52). Tablo 3’te skala gösterilmiştir.

Tablo 4. Fisher sınıflama sistemi (52)

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

*Vertikal tabaka; interhemisferik fisür, insular sisterna, ambient sisternayı içeren vertikal, subaraknoid mesafeler içindeki kanı ifade eder

Fisher sınıflaması SAK sonrası gelişebilecek vazospazmı öngörebilmek ve riski değerlendirilebilmek için hazırlanmıştır (53). Sınıflama tablo 4’te gösterilmiştir. Skala hastanın başlangıç başvurusunda çekilen BT’deki kan miktarına göre derecelenir. Fakat bu skala 1980 yılında hazırlandığı için o zaman kullanılan görüntüleme yöntemlerinin çözünürlüğü şu anda kullanılanlara göre çok düşüktü. Yazdırılan BT görüntülerinden elde edilen ölçüler gerçek pıhtı kalınlığı ile ilişkili değildi. Subaraknoid pıhtının 1 mm’den ince olması tıpkı BT’de kan görülememesi gibi çok nadirdir ve bu yüzden bu skalaya göre grade 1 ve 2 oldukça nadir görülür (52). Ayrıca pıhtının dansitesi ve temizlenme oranı en az kalınlığı kadar önemli olup Fisher Skalasında değerlendirilmemektedir (54).

Tablo 5. Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması (52)

Evre	Glasgow Koma Skalası	Motor Defisit
1	15	Yok
2	13-14	Yok
3	13-14	Var
4	7-12	Var veya yok
5	3-6	Var veya yok

WFNS Skalası 1988 yılında Charles Drake başkanlığındaki uzman bir komite tarafından oluşturulmuştur. WFNS GKS ve nörolojik defisit baz alınarak beş basamakta oluşturulan bir sistemdir. Bu skarlamanın tek başına Hunt ve Hess ve GKS'ye göre en önemli avantajı mortalite ve morbiteyi değerlendirmek için bilinci ve nörolojik defisiti bir arada kapsamasıdır (52). WFNS Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 6. Yaşargil Evrelemesi (138)

Derece		
0	a:	Kanamamış anevrizma
	b:	Kanamamış anevrizma, FND (+)
1	a:	Şuur açık, SAK (+), MİB(-), FND(-)
	b:	Şuur açık, SAK (+), MİB(-), FND(+)
2	a:	Şuur açık, SAK (+), MİB(+), FND(-)
	b:	Şuur açık, SAK (+), MİB(+), FND(+)
3	a:	Şuur konfuze, dezoryante, SAK (+), MİB(+), FND(-)
	b:	Şuur konfuze, dezoryante, SAK (+), MİB(+), FND(+)
4		Koma, genel durumu stabil, pupilla ışık reaksiyonu var ve ağırlı uyararı lokalize eder.
5		Derin koma, genel durumu unstabil, pupilla ışık reaksiyonu yok, ağırlı uyarana ekstansör yanıt mevcut.

MİB: Menenşial irritasyon bulgusu, FND: Fokal nörolojik defisit.

2.1.8 Komplikasyonlar

Tekrar Kanama: SAK'lı hastada tekrar kanama gelişirse %80 oranında mortalite ile sonuçlanır. Özellikle erken dönemde anevrizmal kanamanın tekrarlama olasılığı yüksektir. İlk 24 saatte hastaların %4 kadarında tekrar kanama gelişir. En çok 3. ve 10. günler arasında görülür. Tedavi edilmeyen kanamış anevrizmalarda ilk iki hafta içinde %15-20, ilk ayda %35, ve ilk 6 ayda %50 tekrar kanama riski vardır. Tekrar kanamayı engellemek için mümkün olan en erken dönemde cerrahi yöntemle kliplenmek veya endovasküler yöntemle anevrizmayı kapatmak gereklidir ve bunlar tekrar kanamayı önlemeye yönelik en etkili yöntemlerdir. Bunun dışında antifibrinolitik tedavi her ne kadar tekrar kanama insidansını azaltsa da serebral enfarkt ve kronik hidroşefali riskini arttırdığı için sonuca olumlu bir etkisi yoktur. Tekrar kanama için risk faktörleri, kanama sonrası kan sistolik basıncın 160 mmHG üzerinde seyretmesi, yüksek derece Hunt ve Hess evrelemesi, intraventriküler veya

intraparankimal hematoma, 1 cm'den büyük anevrizma, posterior dolaşım kaynaklı anevrizmanın kanaması, kadın cinsiyet ve ileri yaşdır. Ayrıca özellikle 3 boyutlu DSA esnasında da tekrar kanama riski vardır (55).

Hidrosefali: Hidrosefali birçok faktöre bağlı olan SAK komplikasyonudur. SAK sonrasında beş hastanın birinde gelişebilmektedir (56). SAK'a bağlı olarak ventriküler dolaşım sisteminde ve/veya subaraknoid alandaki sisternlerde obstrüksiyon ve araknoid granülasyonlarda emilimin azalması geliştiği için SAK hidrosefaliye neden olur. Özellikle ventrikülü genişlemiş olan hastalarda kafa içi basıncı düşürmek için ventriküler drenaj kullanılabilir. Kafa içi basıncın ölçülmesinde ve gerekli durumlarda antifibrinolitik ajan kullanımında da kullanılabilir. İlk 72 saat içinde akut hidrosefali şeklinde görülebileceği gibi 1-3 hafta sonra da görülebilir (57).

Serebral Ödem: Kanama sırasında serebral kan dolaşımının bozulması serebral ödeme neden olmaktadır. Ayrıca gelişen enflamasyon, nörotoksisite ve mikrovasküler harabiyetinde serebral ödeme neden olduğu düşünülmektedir. Hastaların SAK tanısı sırasında %6-8'inde ve ilerleyen süreçte %12'sinde global serebral ödem gelişmektedir (58).

Epilepsi: SAK geçiren hastalarda, % 4-15' inde epileptik nöbet gözlenebilir. Yüksek gradeli hastalarda nöbet geçirme olasılığı daha fazladır. Oluşabilecek bir nöbetin hastanın kliniğini çok olumsuz etkileyebileceği düşünöldüğünden profilaktik antikonvölzif ilaç başlanması yaygın olarak kabul görmektedir (59).

İntrakraniyal Basıncı Artışı: SAK sonrası görölen intrakraniyal basıncı artışından serebrospinal sıvının araknoid villustan drenajına artan direnç, hidrosefali, iskemik beyin ödemi, intraventriküler kanama, parankimal hematoma ve serebral vazospazm sorumlu bulunmuştur (1).

Serebral vazospazm: Ayrı bir başlık altında incelenecektir.

Medikal Komplikasyonlar: SAK sonrası %40'a varan oranlarda göröldüğü bildirilmiştir. En sık görölenler; anemi, hipertansiyon, disritmiler, elektrolit imbalansı, nöropsikiyatrik bulgular, atelettazi, pulmoner ödem, akciğer enfeksiyonları, derin ven trombozlarıdır. Medikal komplikasyonların nörolojik

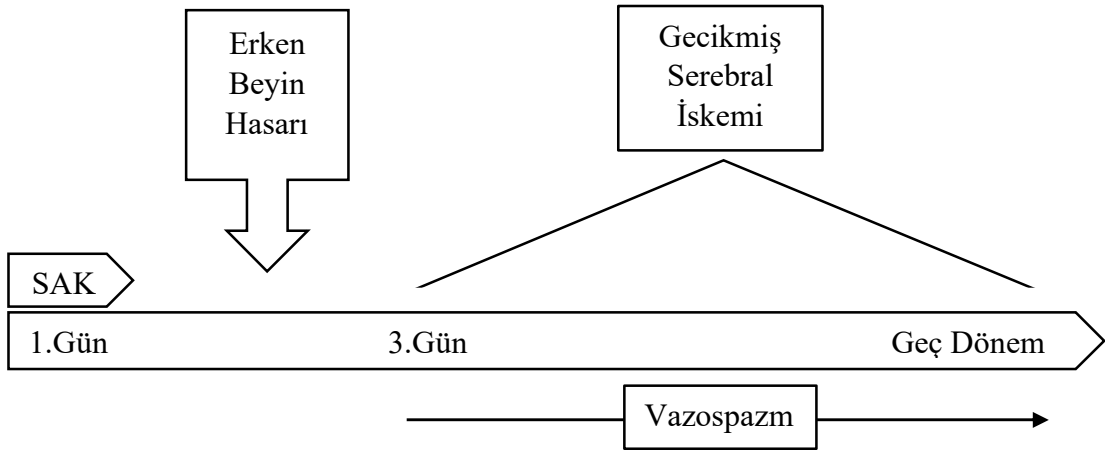
komplkasyonlar kadar ciddi mortalite ve morbidite sebebi olduğu göz önünde bulundurulduğunda engellenmesi ve tedavisilerinin ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır (60).



2.2 SEREBRAL VAZOSPAZM

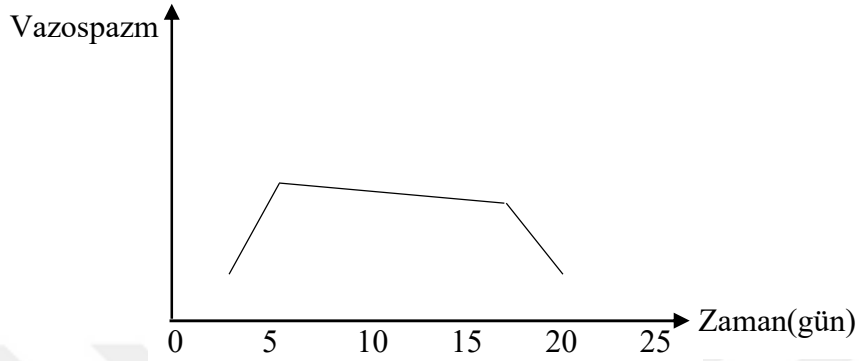
2.2.1 Tanım

Serebral vazospazm, SAK sonrası erken veya geç dönemde görülen, beyinin tabanından geçen büyük arterlerinin, değişken şiddette, reversible, patolojik daralmasıdır. Beyinde iskemi ya da enfarkt gelişmesi sonucu nörolojik kayıp, morbitide ve mortaliteye neden olan patolojik olaylar zinciridir (36). Serebral vazospazm % 67 oranında görülür ve bunların % 30-40'ı semptomatiktir. Tüm SAK hastalarındaki mortalitenin % 10-23'ünün sebebi vazospazmdır (61). Serebral vazospazm anjiyografik ve klinik vazospazm olarak ikiye ayırmak gerekir. Anjiyografik vazospazm, radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmadır. Klinik vazospazm ise serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemiye bağlı belirti ve bulguların oluşturduğu sendromdur ve bu nedenle “geç iskemik defisit” (GİD) veya gecikmiş serebral iskemi olarak tanımlanır (10). Şekil 2’de gösterilmiştir.-



Şekil 2. Erken beyin hasarı ve gecikmiş serebral iskeminin zamanlaması (10)

Serebral vazospazmı arteriyel daralma SAK' tan yaklaşık üç gün sonra başlayıp ilerleyerek beş ve yedinci günlerde en üst düzeye ulaşır ve üç haftanın sonunda kendiliğinden azalma eğilimindedir (14). Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Vazospazmın seyri (14)

2.2.2 Tarihçe

Robertson 1949'da ilk kez anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama ile vazospazm ilişkisini bildirmiştir. Bu yazarlara göre, SAK'tan sonraki serebral vazospazm kanamanın ilk günlerinde ortaya çıkar ve anevrizmaya yakın veya uzak arterlerde görülebilir. Yakın veya uzak olması anevrizma rüptürünün prognozunda önemli rol oynadığını bildirmiştir (62).

Anjiyografik vazospazm ilk olarak 1951 yılında bir beyin cerrahı olan Ecker ve bir radyolog olan Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (63).

Allcock ve Drake gibi birçok araştırmacı, kanayan serebral anevrizmalarda vazospazmın gerçekleşebilecek bir antite olduğunu ve mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerden biri olduğunu bildirmişlerdir (64).

Araştırmacılar SAK sonrası BT'deki kan miktarı ile vazospazm arasında ilişki olduğunu düşünmüşlerdir. Buna bağlı yapılan araştırmalarda Fisher ve arkadaşları, BT'deki kan miktarı ve kanamanın lokalizasyonuna göre derecelendirme yaparak kanamanın şiddeti arttıkça vazospazm oranının da arttığını saptamışlardır (53).

Kassell ve arkadaşları, 1988 yılında vazospazma bağlı iskemide intravasküler volümün artırılmasının ve hipertansiyonun indüklenmesinin etkisini araştırmak için bir seri klinik çalışma yapmışlardır. Bu araştırmalar sonrasında, 3H (Hipertansiyon, Hipervolemi, Hemodilüsyon) tedavisinin semptomatik klinik vazospazma bağlı serebral iskemide etkili olduğunu tanımlamışlardır (65).

1983'te yapılan bir çalışmada, kalsiyum antagonisti olan nimodipin ile ilk kontrollü çalışma yapılmıştır. Serebral anevrizma rüptürü sonrası nimodipin kullanımının belirgin olarak nörolojik defisit gelişme riskini azalttığı bildirilmiştir (66).

Daha sonra nimodipin üzerinde yapılan çalışmalarda, nimodipinin bu etkisinin vazospazmı önlemesinden ziyade onun nöroprotektif etkisine bağlı olduğu gösterilmiştir (67).

Alexander ve arkadaşları, 1985'de yaptıkları deneysel SAK modelinde, subaraknoid mesafedeki kan ve buna bağlı ortaya çıkan metabolitlerin erken dönemde temizlenmesinin, vazospazm gelişimini önleyebileceğini saptamışlardır (68).

1990'da, Peterson ve arkadaşları SAK sonrası vazospazm olmuş damar duvarını histopatolojik olarak incelediklerinde şiddetli bir inflamasyon olduğunu saptamışlar, bu inflamasyonun diğer sebeplerle birlikte vazospazmı indüklediğini ve bölgede antiinflamatuvar etki oluşturularak vazospazmın gelişimini önleyebileceğini bildirmişlerdir (69).

Fujii ve arkadaşları, 1995 yılında deneysel serebral vazospazmı perkutan transluminal anjioplasti yapılmasının vazospazm tedavisinde etkinliği olduğunu saptamışlardır (70).

Günümüzde de serebral vazospazmın mekanizmasının aydınlatılması ve yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkarmak üzere çok sayıda çalışma yapılmaktadır.

2.2.3 Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

SAK sonrasında yapılan anjiyografilerde hastaların % 30-70'inde serebral vazospazm görülmektedir ve bu hastaların da % 20-30'unda vazospazm beyin iskemisi ve enfarkta yol açacak derecede şiddetlidir (71). Vazospazmın en sık görüldüğü zaman dilimi SAK'tan sonraki 5 ile 14. gündür ve sonrasında zamanla azalır (50).

SAK'da subaraknoid mesafedeki kan miktarı başta olmak üzere yaş, sigara kullanımı ve hipergliseminin serebral vazospazm ile ilişkili olduğu literatürde belirtilmiştir (53). Fisher tarafından tarif edilen ve daha sonra modifiye edilen skalada, BT'deki kanamanın volümü ve dağılımı değerlendirilerek gelişebilecek vazospazm ve buna bağlı iskemiye yüksek oranda tahmin etmektedir (72). Vazospazm gelişebilecek olası risk faktörleri kadın cinsiyet, genç yaş ve rüptüre olan anevrizmanın lokalizasyonudur. Distal anterior serebral arter anevrizmalarında klinik vazospazm diğer lokalizasyonlara göre daha fazla görülmektedir (73). Japon ırkında diğer ırklara göre daha fazla vazospazm geliştiği görülmüştür (74). Ayrıca kokain kullanımı vazospazm için bağımsız bir risk faktörüdür (75). Vazospazm gelişimi açısından endovasküler koilizasyon cerrahi kliplemeye göre kıyaslandığında daha düşük riskli bulunmuştur (76). Ayrıca operasyon sırasında anevrizmanın rüptüre olması vazospazm ihtimalini artırmamaktadır (77).

2.2.4 Klinik Belirtiler ve Tanı

Semptomatik vazospazm genellikle aşamalı olarak gelişir. Hastalarda artan baş ağrısı, ajitasyon veya uykuya meyilin olması vazospazm gelişeceğine öncü bulgular olabilir. Uyanık hastalar muayene edilebildiğinde dikkatin azalması, verbal yanıtın bozulması veya üst ekstremitelerde yeni gelişen pronator driftin olması dikkat çekebilir. Vazospazm gelişen damarın sulama alanına bağlı olarak gelişen serebral enfarktlarda o bölgeye özgü semptomlar oluşmaktadır. Orta serebral arter vazospazmlarında, monoparazi veya hemiparazi ile seyreden taraf bulgularının yanında eğer dominant hemisfer etkilendi ise afazi gelişebilmektedir. Anterior serebral arter anevrizmalarında alt ekstremitelerde güçsüzlüğü, konfüzyon, hipoestezi, disfazi ve sonunda abuliya gelişebilmektedir. Vertebrobaziler sistem vazospazmlarında erken dönemde bilinç bozukluğu ve nörolojik kötüleşme izlenir (78). Nörolojik bulguların başlangıcında genellikle ateş yüksekliği, meningeal

irritasyon bulguları ve nonspesifik bir apatik tablo vardır. Anterior sistem etkilenmişse daha çok hemiparezi, hemihipoestezi, görme bozuklukları, disfazi ve bilinçte dalgalanmalar klinik tabloya hakimdir. Posterior sirkülasyon tutulmuşsa dizartri, diplopi, vertigo, ataksi ve solunum değişiklikleri ön plandadır (79,80).

Klinik vazospazmdan şüphelenilen SAK'lı hastada yapılacak başlıca tetkikler; BT, difüzyon MRI, transkraniyel dopler ultrasonografi ve DSA'dır. BT ve MRI'de primer veya sekonder iskemik alanların gösterilmesi ve kötüleşmekte olan bir hastada intrakraniyal hematoma, hidrosefali gibi diğer patolojileri ekarte etmek açısından önemlidir (68,69). Özellikle vazospazma bağlı GİD'in değerlendirilmesinde difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı MRG incelemeleri de erken tanı açısından faydalıdır (81).

Transkraniyel dopler ultrasonografi incelemesinde 120 cm/saniye üzerinde bulunan değerler vazospazm düşündürür. Art arda yapılan ölçümlerde hızla artış gösteren değerler ve 200 cm/saniye üzerindeki değerlerde mutlaka vazospazmı düşünülmelidir (146).

Serebral vazospazmın değerlendirilmesinde, DSA altın standarttır. Anjiyografi, SAK'ın nedenini belirlemek, varsa anevrizmayı tespit etmek, vazospazm tanısı koymak ve gereğinde balon anjioplasti yapmak, papaverin gibi intraarteriyel ilaç vermek gibi tedaviye yönelik uygulamalar nedeni ile standart yöntem olmuştur (13,14). SAK'dan sonra görülen bulgular ile semptomatik vazospazm düşünülen hastaya DSA yapılarak, damar lümeninde daralma tespit edilirse anjiyografik vasospazm tanısı konulabilir. Anjiyografide, arteriyel daralma ve kontrastlanmada yavaşlama şeklindeki görüntüler kanamadan 3-5 gün sonra başlamaktadır. 5-14 günde en yüksek seviyede daralma görülmekte, yaklaşık 2- 4 hafta içinde düzelmektedir (82). Anjiyografik vazospazm, arterlerin daralmasına göre hafif (%25), orta (%50) ve ağır (%75) olarak sınıflandırılmıştır (40).

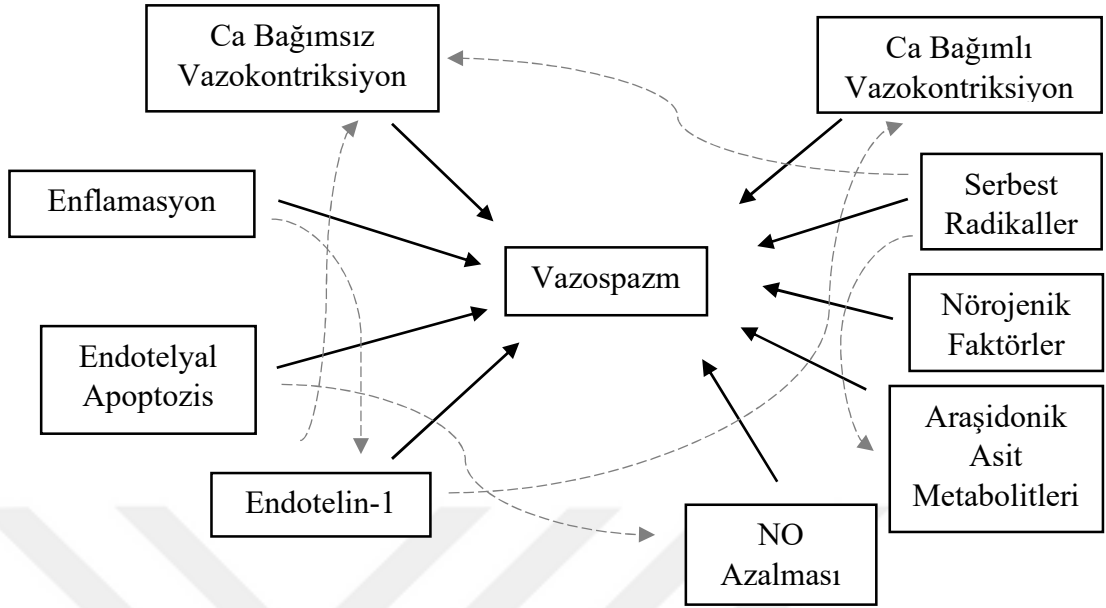
2.2.5 Etiyoloji ve Patogenez

Serebral vazospazmın fizyopatolojisi çalışmalara rağmen günümüzde halen tam olarak özölememiştir. Yıllar içerisinde yapılan deneysel hayvan çalışmalarında patogenez ile ilgili birçok farklı teori elde edilmiştir. Bunların sonucunda vazospazmın kompleks ve multifaktöryel bir patogenezi olduğu, tek bir hipotez veya mekanizma ile açıklanamayacağı ortaya çıkmıştır (83). Yapılmış olan çalışmalar spazmojenler arasında vazospazmda en etkili spazmojenin oksihemoglobin olduğunu göstermiştir fakat vazospazmın multifaktöryel patogenezi olduğu için tespit edilen spazmojenlerin hiç birisinin tek başına serebral vazospazmı başlatmada yeterli olmadıkları görölmüştür (84).

Bu farklı teorilerin patofizyolojik temelleri 4 ana başlık altında incelenmektedir.

- Kan ürünlerinin yıkımı
- Damar Düz Kaslarında Kasılma
- İnflamatuvar Yanıt
- Arter Duvarındaki Yapısal Değişiklikler

Bu hipotezlerde genel olarak vazospazmın en büyük nedeninin subaraknoid mesafedeki kan olduğu belirtilmektedir. Subaraknoid mesafedeki kan ve kanın yıkım metabolitlerine bağılı oluşan inflamatuvar ve immünolojik süreç vasküler konstriksiyon ve relaksasyonda dengesini ve düzenlenmesini bozmaktadır (14). Şekil 4’de şematize şekilde gösterilmiştir.

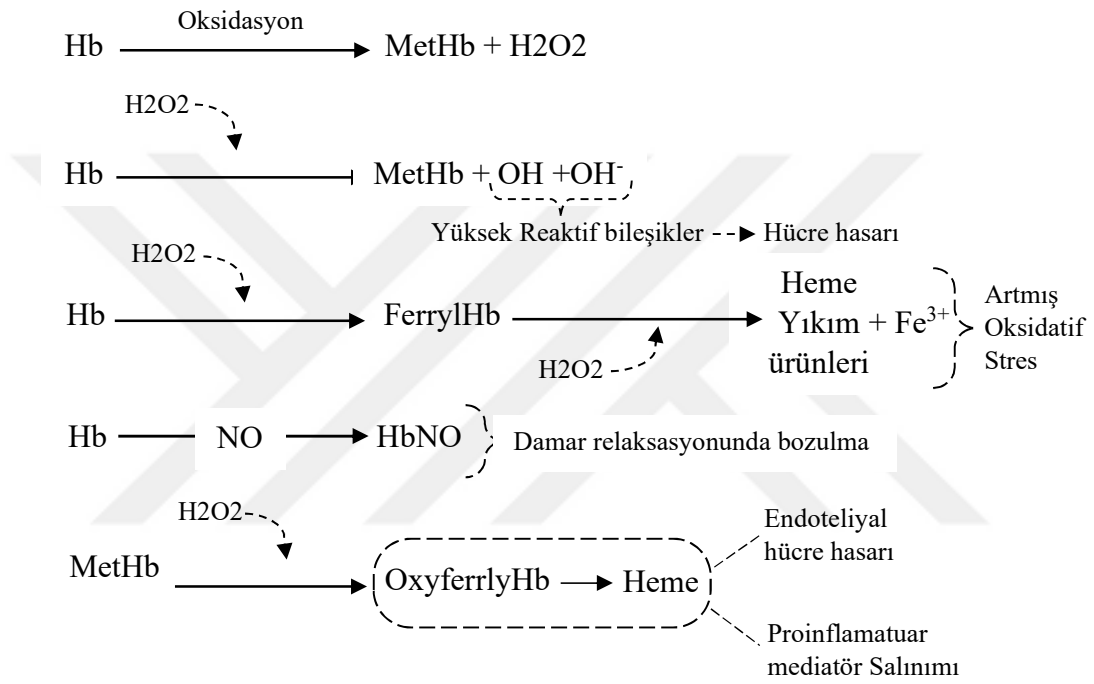


Şekil 4. Vazospazma neden olan önemli patolojik yollar (14)

Kan Ürünlerinin Yıkılması: Vazospazmın patofizyolojisinde kabul edilen teorilerden biri, olayın ekstrasvaze olmuş eritrosit ve trombositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan spazmojenler tarafından tetiklendiğidir (85). Literatürde tanımlanmış bazı spazmojenler serotonin, histamin, endotelin, prostaglandinler, anjiyotensin, katekolaminler, hemoglobin ve oksihemoglobin gibi bileşenlerdir. Vazospazm özelindeki etyolojik çalışmalarda ise daha çok endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit (NO), hemoglobin (Hb), bilirubin yıkım ürünleri ('BOXes') ve kalsiyumun (Ca^{++}) düzeyi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu ürün ve yolların vasküler daralmaya yol açtığı gösterilmektedir. Diğer metabolitler için çalışmalar devam etmektedir (86).

Hemoglobin: İn vivo çalışmalarda, hematoma içindeki eritrositlerin vazospazma yol açtığı, diğer kan elemanlarının (trombosit, lenfosit vb) tek başına böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenle bütün bu bulgular asıl spazmojenik faktörün hemoglobin olduğunu düşündürmüştür. Fakat birçok modelde hemoglobin dışında daha birçok mediatör içeren eritrosit yıkım ürünlerinin, izole halde hemoglobinden daha potent vazokonstriktör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir. Sonuç olarak hemoglobinin tek başına vazospazma yol açmadığı kanıtlanmıştır (87,88).

Hemoglobinin yanında muhtemel sebepler; damar düz kaslarında direkt oksidatif stres, hücre membranında serbest radikal üretimi, lipid peroksidasyonu, nitrik oksit (NO)'in üretiminin azalması, bilirubin yıkım ürünleri, nöronal apoptozis, endotelin-1 seviyesinin artması, kalsiyum ve potasyum kanallarındaki değişiklikler ve genlerin düzenlenmesindeki değişikliklerdir (89,90). Hemoglobine bağlı olarak vazospazma neden olan yollar Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Hemoglobinin vazospazma neden olan yolları (14,90)

Son yapılan çalışmalar vazospazmın oluşmasında veya ilerlemesinde ana sebeplerden biri olarak oksidatif stresi göstermektedir. Muhtemel etki olarak direk damar düz kaslarındaki kalsiyum kanallarını ve vazoaktif proteinleri aktive ederek veya reaktif oksijen bileşenlerinin vazoaktif maddeleri üretmesini modifiye ederek vazospazma neden olduğu düşünülmektedir. Serbest oksijen bileşikler damar düz kaslarında kasılmaya sebep olacak vazoaktif bileşikler üretmek üzere araziidonik asit üzerine etki etmektedirler (15).

Diğer muhtemel vazoaktif bileşikler oksidatif strese bağlı olarak oluşturulan bilirubin oksidasyon (BOXes) bileşikleridir. Hemoglobinin yıkımı ile ortaya çıkan

Hem, vasküler hücreler ile nöronlarda hemoksijenaz 2 (HO2) ve makrofajlarda bulunan hemoksijenaz 1(HO1) ile biliverdine metabolize olur. Bu sırada ortama ferritin salınır. Serbest demir ve H2O2 reaksiyona girdiğinde hem, biliverdin ve bilirübini okside eder. Buna bağlı olarak vazospazm artar (87,91). Şekil 6'da gösterilmiştir.

Şekil 6. Subaraknoid alandaki kanın biliverdin ve bilirubin üzerinden vazospazm oluşturması (87,91)

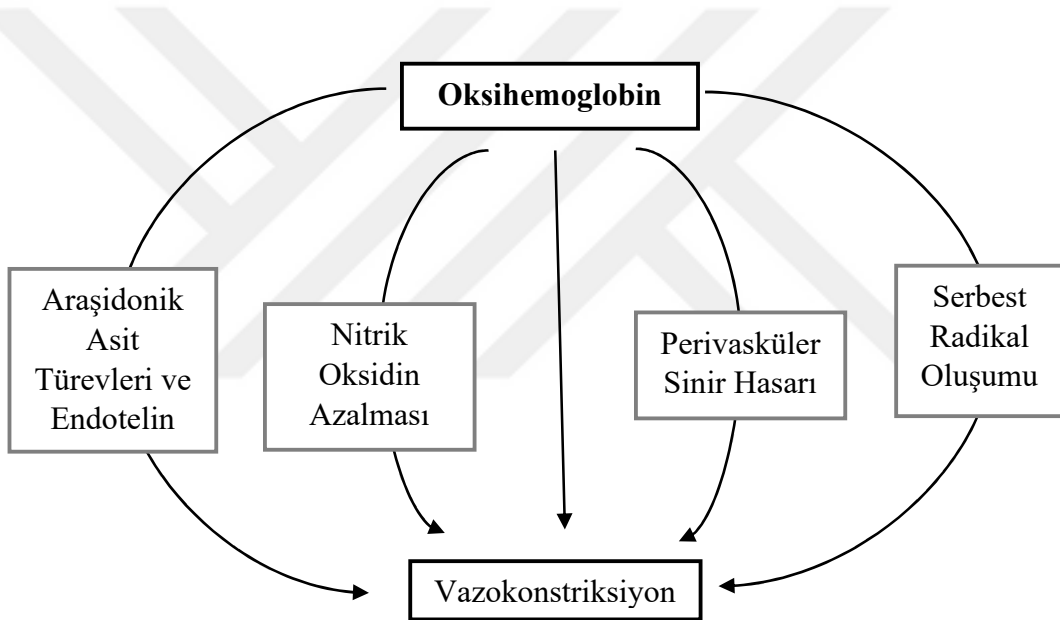
üretimini engelleyen ilaçların verilmesi vazospazmın gerilemesi ile sonuçlanmıştır (94).

Nitrik Oksit: Yapılan çalışmalar göstermiştir ki hemoglobin ortamda güçlü bir vazoaktif bileşiktir, vazoaktif özelliğinin bir kısmı mevcut NO miktarının belirgin derecede azaltmasından ileri gelmektedir. Bu da vazospazma neden olur (95). NO serebral arterlerin düz kas hücreleri için kuvvetli bir vazodilatatördür. L-arginin'den nitrik oksit sentaz (NOS) vasıtasıyla üretilir. Nöronal (nNOS) ve endotelial (eNOS) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Asimetrik dimetil L-Arginin (ADMA) eNOS'un kompetitif inhibitörüdür. Yapılan çalışmalarda, eNOS'un SAK olan hastaların BOS'unda belirgin artış gösterdiği ve bunun vazospazmın şiddeti ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (96). NO donörleri ile yapılan çalışmalarda, NO'nun aynı zamanda ET-1 salınımı baskılayarak donörlerinin serebral vazospazmı azalttıkları deneysel olarak gösterilmiştir (97). SAK sonrası vazospazm gelişen hastalarda, endojen NO'nun ana kaynaklarından biri olan nitritlerin santral sinir sistemi düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü ortaya konmuştur (90).

Endotelin-1: Endotelin-1 damar endotelinden salınır ve vazokonstrüksiyonda etkili peptiddir. SAK geçirmiş hastalardan alınan BOS örneklerinde endotelin-1 (ET-1) seviyesi ölçüldüğünde yüksek bulunmuştur. İskemi sonrasında astrositler ve lökositler, ET-1 sentezini artırır. Ayrıca SAK'da serebral arterlerin ET-1'e karşı olan sensivitesi artmaktadır ki vazospazm gelişmesinde endotelin-1 seviyesinin artmasından daha önemli olabilir (86).

Pluta Teorisi: Pluta, 3 fazda tanımladığı bu teoride OxyHb'in ortamdaki NO baskıladığını ve damar advektisyonunda nNOS salınımı yapan nöron akson uçlarına hasar verdiğini 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', eNOS'un kompetitif inhibitörü olan ADMA seviyesini artırır. Buna bağlı olarak eNOS inhibe olur ve bu durum vazospazma yol açar (98). SAK sonrası vazospazmın BOXes yoğunluğu ile korele olduğunu ortaya koyulmuştur. Faz III'de ise vasküler çözülme olur. 'BOXes' ortamdan temizlenmeye başlar, dokuda NO seviyesi artar ve vazodilatasyon meydana gelir (91,98).

Oksihemoglobin: OxyHb, eritrositlerde dominant olan oksijen yüklü hemoglobinlerdir. Eritrositlerin yıkımına bağlı içerisinde bulunan OxyHb BOS'a geçer. Potasyum (K⁺) kanallarını baskılar, membran depolizasyonu artar ve Ca⁺⁺ kanalları açılır. Düz kas hücreleri içine Ca⁺⁺ akışına bağlı olarak vazokonstriksiyonun başlamasına neden olur. Fakat oksihemoglobin vazospazmın başlamasından sorumlu olsada etkisi multifaktöryeldir. Vazokonstriksiyonu direkt tetiklediği gibi; arter duvarından araşidonik asit metabolitlerinin ve endotelin salınımına, nitrik oksitin azalmasına neden olarak endotelial bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder, perivasküler sinirlerde hasar oluşturur ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna kaynak olarak katkı sağlar (99). Şekil 7'de gösterilmiştir

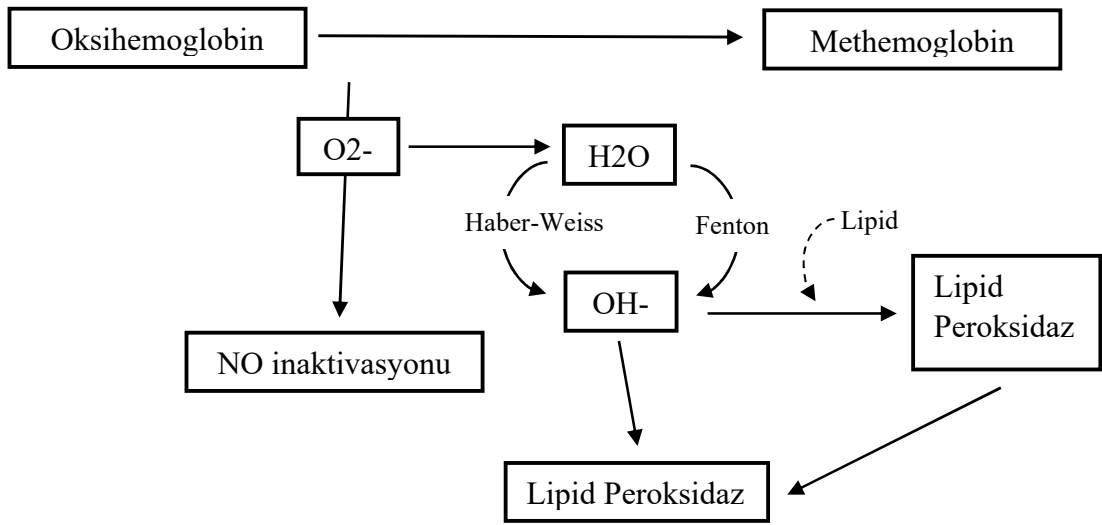


Şekil 7. Oksihemoglobinin vazospazm oluşumuna etkisi (99)

Serbest Radikaller: Reaktif oksijen bileşenler terimi hidroksil, süperoksit gibi oksijen radikallerini ve hidrojen peroksit gibi oksijen derivesi olmayan bileşeni de tanımlamaktadır. Reaktif oksijen bileşiklerinin hücre lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri ile hem reaksiyona girmekte hem de zarar vermektedirler. Hidroksilin lipid peroksidazı aktive etmesinden dolayı oluşturduğu lipid hasarı vazospazm ile sonuçlanmaktadır. Serbest oksijen radikalleri Protein Kinaz C yolağını direk aktive ederek ve indirek olarak peroksidatif hasar oluşturarak membran fosfolipitlerinin metabolizması yolu ile vazospazm oluşumunda büyük bir rolleri vardır (100). Bu

yolak özellikle hidroksil yolu ile aktiflenir. Ayrıca süperoksid nitrik oksidi inhibe ederek vazospazmı  lerletir (101). SAK geçiren hastaların lipit peroksidaz seviyesi, antioksidan verilmesi ile azaldığı ve vazospazmın geriletildi i gösterilmiştir (100).

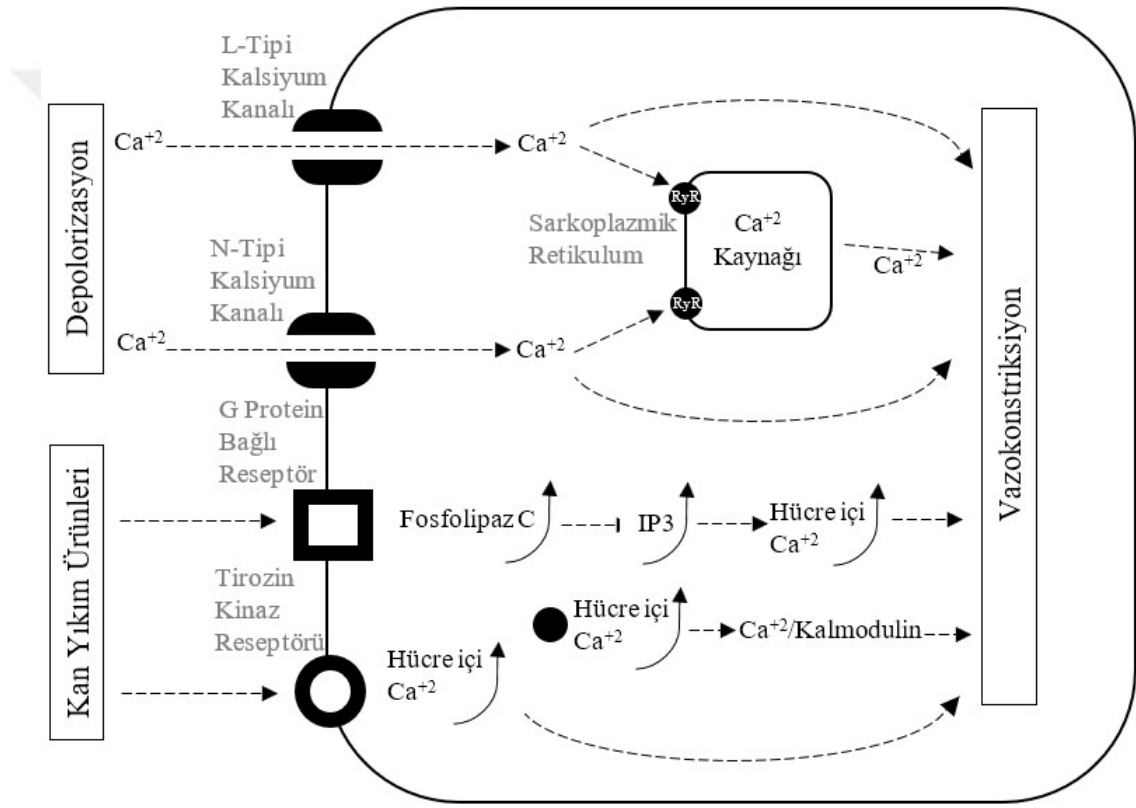




Şekil 8. Serbest radikallerinin vazospazm oluşumu üzerindeki etki yolağı(100,101)

Uzamış Arteriyel Kontraksiyon: SAK sonrası serebral vazospazm anormal ve uzamış damar düz kas kontraksiyonu olarak tanımlanır. İntraselüler serbest Ca^{++} seviyesi, kas kontraksiyonunun düzenlenmesinde ana belirleyicidir (100). Damar düz kas hücresi membran potansiyelinin depolarizasyonu düz kasta kontraksiyona neden olurken, repolarizasyonu veya hiperpolarizasyonu relaksasyona neden olur. Hiperpolarizasyonda en önemli katyon K iyonu iken, depolarizasyonda en önemli katyon Ca^{++} 'dır (102). Vasküler düz kas hücreleri kalsiyumu reseptör veya voltaj bağımlı mekanizmalar ile hücre içine alırlar. Bunların elektriksel uyarımı ise L, T, N tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından L-tipi kalsiyum kanallarının açılmasına, membranin depolarize olmasına ve hücre içi kalsiyumun artarak vazokonstriksiyona neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda kas kontraksiyonunun Ca^{++} bağımlı veya bağımsız gelişebileceğini gösterilmiştir. SAK sonrası ortaya çıkan BOS'daki kan yıkım ürünleri, G proteini kenetli reseptörler ve tirozin kinaz reseptörleri gibi reseptörleri aktive eder. Özellikle hücre içi Ca^{++} düzeyinin artmasından tirozin kinaz reseptörlerinin aktive edilmesi sorumludur. G proteini kenetli reseptör yolağının uyarılması fosfolipaz C'yi meydana getirir. Fosfolipaz C'de membran fosfolipitlerini hidrolize ederek diaçil gliserol (DAG), fosfatidil inositol 4,5-bifosfatı (PIP2), inositol 1,4,5-trifosfat (IP3) oluşumunu sağlar. IP3 hücre içinden Ca^{++} salınımını uyarır (103). Ca^{++} bağımlı vazokonstriksiyonda Ca^{++} 'un hücre içine girmesi ile Ca^{++} /Kalmodulin

bağımlı miyozin hafif zincir (MLC) kinaz enzimini aktifleştirir. Bu enzim miyozin hafif zincirini fosforlayarak aktifleştirir ve aktin ile miyozinin birbiri üzerinden kayarak damar düz kas kontraksiyonu oluşmasına sebep olur. Ca yüksekliği aynı zamanda miyozin hafif zincir fosfatazı (MLCP) inhibe ederek damar düz kas kasılmasının gelişimine katkı sağlar (104). Şekil 9'de gösterilmiştir. Vazokonstriksiyonun devam etmesi, Ca seviyesinin devamlı yüksek kalması ve miyozin hafif zincirinin (MLC) fosforilasyonu ile karakterize olduğu ileri sürülmüştür (103).



Şekil 9. Uzamış arteriel kontraksiyonda kalsiyumun rolü (104)

İnflamatuvar Yanıt: Araşidonik asit çok zincirli doymamış yağ asidi ve membran fosfolipitlerinin ana yapısıdır. İlk olarak lipooksijenaz tarafından mobilize edildikten sonra siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz ve sitokrom P450 (CYP) yolları ile metabolize edilir ve birçok alt üniteye ayrılabilir. COX yolağı prostasiklin (PGI₂), tromboksan (TXA₂) ve PGE₂, PGD₂, PGF_{2a} gibi primer prostaglandinleri oluşturur. PGF_{2a}, PGE₂ ve TXA₂ vazokonstriksiyon oluşturma kapasitesine sahipken, PGI₂

güçlü bir vazodilatatördür. Lipooksijenaz yolağı lökotriens (LTs) ve hidroperoksikosatetrenoik asit (HPETEs) derivelerini oluşturur. LTs'in vazokonstriktör etkisi gösterilememiştir ancak yapılan bir deneyde LTs antagonisti kullanmanın vazospazmı geriletteğı görölmüştür. Buda LTs'in SAK sonrası inflamasyonu tetikleyerek vazospazma katkı sağladığını düşündürmektedir. Öte yandan HPETE derivelerinin vazokonstriktif etkisi invitro ve invivo gösterilmiştir (100). CYP yolağında araşidonik asitten epoksikosatetrenoik asit (EET) ve 20-HETE oluşur. Bunlar ilk etkisi damar düz kaslarından salınarak vazokonstriktif daha sonra endotelden salınarak vazodilatatör etki göstermeleridir(105). Subaraknoid kanama geçiren hastaların BOS'larında selektin, integrin, VCAM-1, ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin seviyesinde artış olduğı ve bu artışla vazospazm arasında korelasyon olduğı gösterilmiştir (106). İmmun yanıtta önemli rolü olan aktive olmuş komplemanların, eritrosit parçalanmasını hızlandırdığı ve spazmojen bileşiklerin salınımına neden olarak vazospazma yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca komplemanların azaltılmasının vazospazmı geriletteğı deneysel olarak da kanıtlanmıştır (107).

Arter Duvarındaki Yapısal Değişiklikler: Vazospazm sırasında, ağır vakalarda daha sık olmak üzere, damar duvarının çoğı katında morfolojik değişimler ortaya çıkmaktadır. Mikroskobik olarak incelendiğinde akut dönemdeki değişimler, lamina elastikada kıvrımların oluşması, endotel hücrelerindeki değişimler, subendotel alanda sıvı toplanması ve düz kas hücrelerindeki değişiklikler sayılabilir. Bir sonraki haftada, düz kas hücrelerinde nekroz görülür. Adventisyada lenfosit, plazma ve mast hücreleri ile makrofaj ve bağ dokusunda artış saptanır. İki ay sonra ise düz kas hücrelerinin toplanması ile intimada ilerleyici kalınlaşmalar olmaktadır (108). Elektron mikroskobik incelemeler ile yapılan çalışmalarda ise interendoteliyal sıkı bağlantılarda bozulma, endotel hücre tabakalarında vakuolizasyon, endoteliyal dökölme ve luminal mikrotrombozis gibi değişiklikler saptanmamıştır. Tunika intima, altta kalan internal elastik lamina gibi media katmanının kontraksiyonuna neden olmuştur (109). Vazospastik damarların özelliğı belirgin kalınlaşmış media tabakası ve subaraknoid kanamadan sonra damar duvarında infalamasyon veya hipertrofik reaksiyona sekonder değişikliklerdir. Buna bağılı olarak damar duvarı kalınlaşmasının öncelikli nedenleri, duvar alanında artış, vasküler kontraksiyon ve adventisyanın enflamatuar infiltrasyonudur (60). Vazospazmda damar tunika

mediasında şiddete göre değişen myonekroz eşlik eder. Serebral arterlerde eksternal elastik lamina bulunmaz fakat SAK'dan sonra adventisyada genellikle fibrin ve eritrositlere bağlı olarak granülasyon gelişir. Bu da kalınlaşmaya neden olur (110). Damar duvarındaki değişiklikler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Vazospazmı damar duvarındaki yapısal değişiklikler (110)

Zaman	Damar Tabakası	Patolojik Değişiklikler
1-8. Günler	Adventisya	Artmış inflamatuvar hücreler (lenfositler, plazma hücreler, mast hücreleri) ve konnektif doku
	Media	Kas nekrozu ve elastika gevşekliliği
	İntima	Endotelyal şişme ve vakolizasyon ile birlikte kalınlaşma, endotelyal gergin bileşlerin açılması
9-60. Günler	İntima	Düz kas hücrelerinin poliferasyonu, ilerleyici intmal kalınlaşma

2.2.6 Tedavi

Serebral vazospazmı önlemek ve tedavi etmek için günümüzde birçok tedavi denenmektedir. Fakat bu tedaviler üzerinde hala ortak bir görüşe varılamamıştır (50). Serebral vazospazmın tedavisi iki temel üzerine kurulmuştur. Bunlar endovasküler girişimler ve hemodinamik medikal destek tedavisidir. Bu tedavi modaliteleri ile serebral perfüzyonu artırmak amaçlanmaktadır. Girişimlerin veya tedavilerin başarısı zamanlama ile yüksek düzeyde birbirine bağlıdır. Medikal tedavinin amacı serebral kan akımının düzenlenmesi, metabolizma düzeyinin azaltılması ve iskeminin önlenmesidir (61).

Hemodilüsyon, hipervolemi ve hipertansiyon 3H tedavisi olarak bilinir ve vazospazm tedavisinde en yaygın ve bilinen bir yöntemdir. Hipervolemi ve hemodilüsyon ile kan viskozitesinin azaltılması amaçlanırken, tansiyonun

yükseltilmesi ile serebral kan akımının, serebral perfüzyonun ve mikrosirkülasyonun artırılması amaçlanmaktadır. 3H tedavisi uygulanan hastalarda nörolojik olarak düzelme bir çok çalışmada bildirilmiştir (65).

Vazospazm patogenezin de Ca^{++} hücre içine akışı ile damar düz kas hücrelerinin depolarizasyonu ve ardından gelişen vazokonstriksiyona dayanılarak kalsiyum kanal blokerleri de tedavide kullanılmaktadır (14). Serebral damar kasılmasında esas olarak ekstrasellüler mesafedeki kalsiyum miktarına bağlıdır (100). Bu yüzden kalsiyum kanal blokörlerinde amaç Ca^{++} 'un hücre içine akışını engellemektir. L tipi Ca^{++} iyon kanalları beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. Bu grup kanalların etkinliği Dihidropiridin(DHP) türevi kalsiyum kanal blokörleri ile engellenebileceği düşünülmektedir (17). İkinci jenerasyon bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin vazospazma bağlı mortaliteyi klinik ve istatistiksel olarak belirgin biçimde azaltabilmektedir. Birkaç çalışmada hemoraji sonrası ilk 96 saatte başlanan nimodipin tedavisinin serebral vazospazm'ı önlemede etkili bulunması, nimodipinin birçok klinikte vazospazmın rutin tedavi protokolüne girmesini sağlamıştır (111). Nimodipinin vazospazm sıklığını %10'un altına indirdiği ve etkisini damarları genişletmekten ziyade iskemik nöronal hücrelere kalsiyum girişini engellediğini gösteren çalışmalar vardır (112).

Magnezyumsülfat ($MgSO_4$), nöroprotektif ve vazodilatatör etkisi olan bir bileşiktir. Serebral vazospazmı önlemek amacıyla çeşitli çalışmalarda denenmiştir. İntravenöz infüzyon ile tedavi edilen hastalarda ilk çalışmaların bir kısmından olumlu sonuçlar çıkmıştır. Fakat yüksek katılım ile yapılan çalışmalarda, vazospazm, nörolojik defisit, mortalite ve klinik seyir açısından anlamlı bir sonuç olmadığı gösterilmiştir (113). SAK sonrası 4 ile 14. günler arasında intratekal sisternaya devamlı $MgSO_4$ infüzyonu yapılmış olan klinik bir çalışmada, infüzyon yapılan grup ve kontrol grubu kıyaslandığında serebral vazospazmda anlamlı azalma görülsede gecikmiş serebral iskemi ve nörolojik gidişatta anlamlı bir fark saptanmamıştır (114).

Simvastatin gibi HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin eNOS miktarını artırarak vazodilatasyon ile serebral vazospazm gelişimini önleyebileceği bildirilmiştir (61).

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 (14).

ET-1 ve NO'nun SAK sonrası damar düz kaslarının dilatasyonunda ve beyin kan akımının uygun şekilde artırılmasında kritik öneme sahip oldukları gösterilmiştir. ET-1'in damar düz kaslarında bağlanmasını engelleyen ajanlardan birisi de endotelyal reseptör antagonistleridir (115). Klazosentan bir ET-1 antagonisti olup hayvan deneylerinde vazospazmın önlenmesi veya geriletilmesi için faydalı olabileceği gösterilmiştir (116). Fakat son yapılan bir çalışmaya göre ET-1 reseptör antagonistlerinin SAK hastalarında kullanımının anjiyografik vazospazmı ve klinik fonksiyonlardaki kötüleşmeyi azalttığı fakat hipotansiyon, pulmoner ödem ve anemi riskini arttırdığı görülmüştür (117).

SAK sonrasında ortamdaki kan pıhtısına karşı hücrel ve moleküler düzeyde inflamatuvar yanıt gelişir. Antiinflamatuvar ajanlardan olan ibuprofen ve metilprednizolonun, antioksidan etkisi olan 21-aminosteroid ve desferroksaminin vazospazmda etkili oldukları deneysel çalışmalarda gösterilmiştir fakat klinik düzeyde benzer etkileri görülemediği (147).

Erken cerrahi tedavi ile kanayan damarın kliplenmesi yeniden kanama riskini azaltmakta, yakın dokulardaki pıhtının temizlenmesine sağlamaktadır. Hipervolemi, hemodilüsyon, hipertansiyon, trombolitik ve anjioplastik tedavi gibi vazospazm tedavi yöntemlerinin uygulanmasına ortam sağlamaktadır (118,119).

Endovasküler olarak yapılan transluminal balon anjioplasti, diğer tedavi modellerine yanıt vermeyen dirençli vazospazmda kullanılabilir ve nörolojik defisitlerin gelişimini engelleyebilme ihtimali olduğu bildirilmiştir (13).

2.3 KALSIYUM KANAL BLOKÖRLERİ

Kalsiyum kanal blokörleri hücre zarındaki kalsiyum kanal proteinine veya oligometrik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerlerine ve reseptörlerine yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak hücre içine Ca^{++} girişini azaltarak etki gösteren ilaçlardır. Hipertansiyon, angina pectoris ve kardiyak aritmilerinde tedavisinde tercih edilen ilaçlar 1970'li yılların ortalarında kliniklerde kullanılmaya başlanmıştır. Migren, özefagial spazm gibi farklı durumlarda da etkisi olduğu görülmüştür (120).

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. Bu kanallar dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleriyle inhibe edilemez. L tipi kanallar ise, beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. T kanalları da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. Ayrıca postsinaptik olarak yerleşmiş ve travma ya da iskemi gibi patolojik durumlarda hücre içi aşırı kalsiyum girişinden sorumlu olan reseptör bağımlı kalsiyum kanalları da bulunmaktadır. Beynin mikrovasküler tonusunun kontrolünde kalsiyum iyonlarının rol oynadığı ve artmış hücre içi kalsiyumun serebral vazospazma yol açtığı bilinmektedir (120).

Kalsiyum kanal blokörleri sınıflaması;

A- Selektif olanlar

1-Dihidropiridinler (Nimodipin, nifedipin, amlodipin vs)

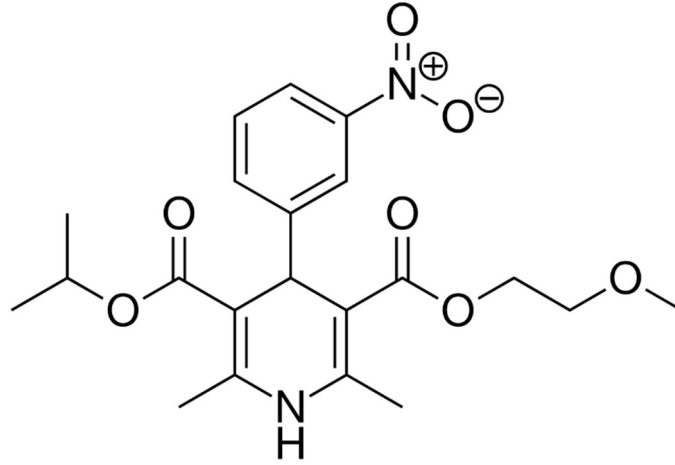
2-Fenilalkilaminler (Verapamil)

3-Benzotiazepin (Diltiazem)

B- Non- Selektif Olanlar

2.3.1 Nimodipin

Moleküler formülü “3-O-(2-methoxyethyl) 5-O-propan-2-yl 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate” olan nimodipin dihidropridin türevi L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanal blokörüdür (139).



Şekil 10. Nimodipinin moleküler formülü (139)

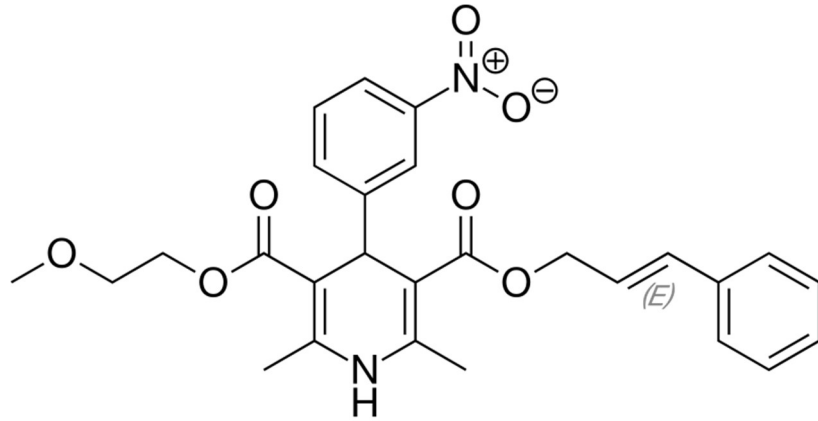
Oral alımından yaklaşık 30-60 dakika sonra en yüksek kan seviyesine ulaşır. Nimodipin karaciğerde metabolize olur. Metabolizmasında sitokrom P450 enzim sistemi rol aldığı için bu enzim sistemini etkileyen ajanlar nimodipinin metabolizmasını etkilerler. Yarılanma ömrü intravenöz kullanımda 1,2-1,8 saat iken oral kullanımda 8-10 saattir (121). Plazma proteinlerine bağlanma oranı %97-99'dur. Mutlak biyoyararlanımı %5-15dir. İnsanda oluşan metabolitler %30 safra yolları, %50 böbreklerden atılır (139).

Mevcut SAK tedavi protokolleri, yoğun bakım ve hiperdinamik tedavinin yanı sıra nimodipinin profilaktik uygulamaları da vardır. Sekonder iskeminin önlenmesi için kalsiyum antagonistlerinin kullanılabilmesinin nedeni, ilk olarak dihidropiridin tipi kalsiyum kanalının bloke etmesine, böylece vasküler düz kas hücrelerine kalsiyum akışının önlenmesine ve serebral vazospazm oranının azaltılmasına dayanıyordu. Fakat klinik kullanıma girdikten sonra, kalsiyum kanal blokerlerinin nöroprotektif özelliklere sahip oldukları ve anjiyografik serebral vazodilatasyon kanıtı olmadan yararlı etkiler sağladığı görülmüştür (122). L-tipi Ca kanal blokeri olan nimodipin, anevrizmal rüptürden sonra 21 gün boyunca kullanıldığında nörolojik sonuçta bir iyileşme olduğu gösterilen tek farmakolojik ajandır (123). ABD ve Avrupa'da SAK için onaylanan tek ilaç nimodipindir. Klinik çalışmaların metaanalizi, oral nimodipinin GSI, morbidite, mortalite riskini azalttığını ortaya koymuştur. Etki mekanizmaları arasında fibrinolitik aktivitede artış, anjiyografik vazospazmın azaltılması, nöroprotektif etki ve kortikal yayılan

iskeminin inhibisyonu bulunur. Yapılan çalışmalarda nimodipinin anjiyografik vazospazm üzerindeki büyük etkisinin olmaması, bu diğer etki mekanizmalarının daha ön planda olduğunu düşündürmektedir (124). Nimodipinin, damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek vazospazmı önlediği ve böylece serebral kan akımını ve iskemiye karşı olan toleransı arttırdığı düşünülmektedir. Nimodipinin, vazotropik etkileri yanı sıra iskemi sonrası sinir hücrelerine kalsiyum girişini azaltarak ya da hücre içi kalsiyumu antagonize eder. Hücresel proteolizi ve lipid yıkımını önlediği ve buna bağlı olarak da yağ asitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını engelleyerek sinir hücrelerinin erken morfolojik ve fonksiyonel hasardan koruduğunu ileri süren görüşler mevcuttur. İntravenöz uygulamadan sonra tedavi oral olarak devam edilir. En sık görülen yan tesirleri; baş ağrısı, ciltte kızarma, hipotansiyon, bulantı ve gastrointestinal bozukluklardır (120).

2.3.2 Cilnidipine

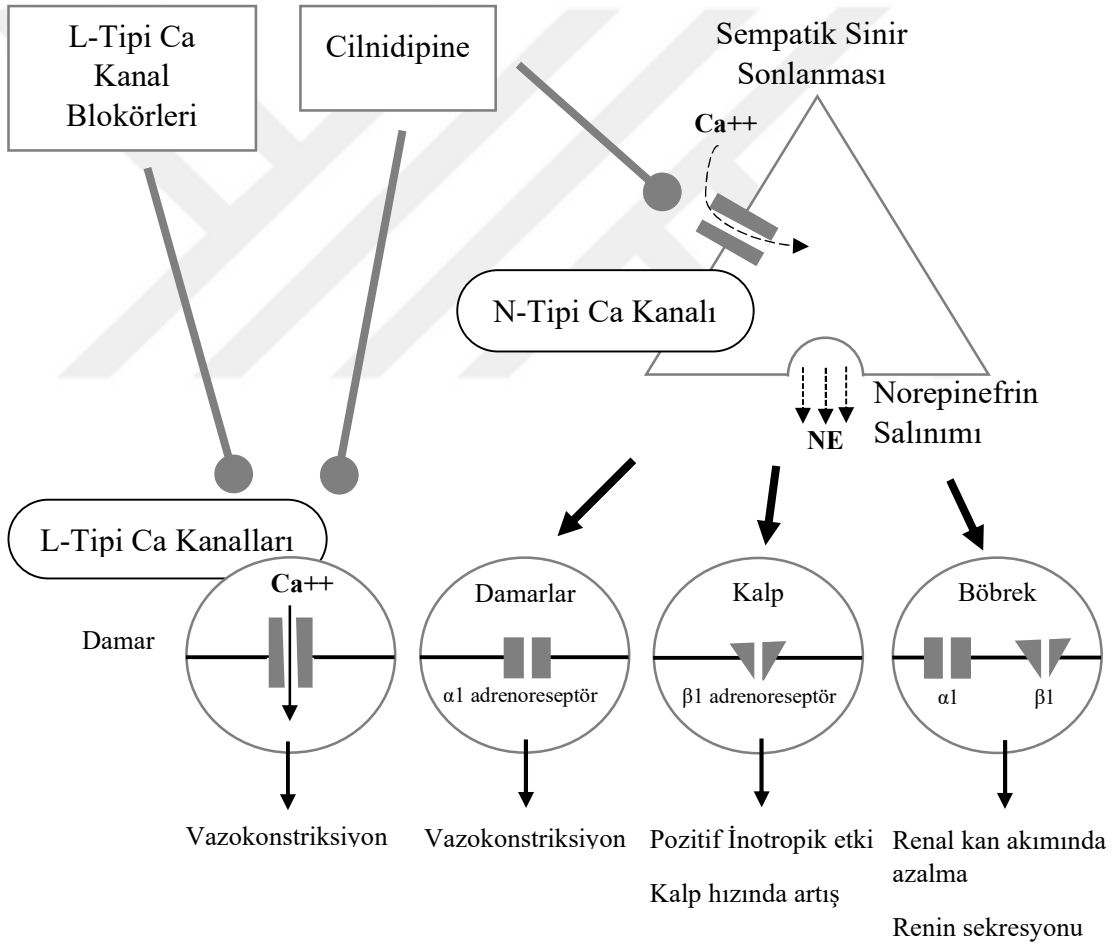
Moleküler formülü “3-O-(2-methoxyethyl) 5-O-[(E)-3-phenylprop-2-enyl] 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate” olan nimodipin dihidropiridin türevi L/N tipi voltaj bağımlı kanallarda etki eden dördüncü jenerasyon kalsiyum kanal blokörüdür (140). Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Cilnidipinenin moleküler formülü (140)

Cilnidipine, çok hızlı şekilde absorpsiyon olur ve 2 saat içinde en yüksek konsantrasyona ulaşır. İlaç dağılımı en fazla karaciğerde olduğu gibi böbreklerde, plazmada ve diğer dokulardada olur. Cilnidipine tekrarlanan oral alımdan sonra bile

dokuda birikim göstermez. Fakat cilnidipine'nin biyoyararlanımının çok düşük ve değerinin yaklaşık %13 olduğu bildirilmiştir. Düşük biyoyararlanımının nedeninin suda az çözünmesi ve yüksek permeabilite olduğu ileri sürülmüştür. Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır. Cilnidipine'nin uygulanan dozun %20'si oranında idrarla, %80'i ise feçesle atılır. Cilnidipine yakın zamanda geliştirilmiş bir kalsiyum kanal blokörüdür. Hücre membranında hem L tipi hemde N tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. N-tipi kalsiyum kanalları santral ve periferik sinir sistemi hücre membranlarında mevcut olduğu için cilnidipine'nin sempatik sinir sistem üzerine inhibitör özellik göstermesi beklenmektedir (125). Şekil 12'de diagramatik sunum gösterilmiştir.



Şekil 12. Cilnidipine'nin L/N Ca kanallarına etkisinin diagramatik sunumu (140)

Cilnidipine'nin submikro konsantrasyonlarının, izole edilmiş sempatik nöronlardaki N-tipi Ca^{++} kanallarını etkili bir şekilde baskıladığı görülmüştür (126). Cilnidipine'nin N-tipi Ca kanallarını diğer kalsiyum kanal blokörlerinden daha güçlü

bir şekilde inhibe ettiği ve in vitro çalışmalarda sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımının azaltığı gösterilmiştir (127,128). Ayrıca arterlerdeki nitrik oksit sentazı indükliyerek nitrik oksit üretiminin artırdığı da bildirilmiştir (129).



III.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 GEREÇ

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 02.06.2022 tarihli, 49533702/61 sayılı, AKÜ-HADYEK 53-22 Referans Nolu araştırma kararı ile onaylanmıştır. Araştırma Ocak 2023 – Mayıs 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Projemiz, 22.TUS.006 Proje No'su ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Çalışmada, toplam 40 adet her biri 250-300 gram ağırlığında Wistar cinsi albino rat kullanıldı.

Ratlar, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkez'inden temin edildi. Tüm deneysel işlemler sırasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne sadık kalındı. Çalışmanın deneysel bölümü, Afyon Kocatepe Veteriner Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Ratlar, oda sıcaklığında yeme içmede serbest takip edildi. Çalışmada, tekli kanama modeli kullanıldı; deney süresi 24 saat olarak belirlendi.

Preparatların hazırlanması, baziler arter çap, duvar kalınlığı ölçümleri ve immünohistopatolojik incelemeler Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Histoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Ratlar çalışma öncesinde, çalışma sırasında ve sonrasında her kafeste en fazla dört hayvan bulunacak şekilde polikarbon kafeslerde barındırıldı. Sabit oda sıcaklığında ve nemde ($22\pm3^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve $62\pm7\%$ nem), her gün kafes temizliği ve beslenme (standart hayvan yemi ve yeterince su) gereksinimi sağlanmak şartı ile barındırıldı. Deney süresince, uygun şekilde ışık almaları sağlanan bir ortamda (12'şer saatlik ışık karanlık siklusu içinde) tutuldu. Hayvan yemleri özel çelik kafeslerde, su ise paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda verildi.

3.2 YÖNTEM

3.2.1 Gruplar

Çalışmada kullanılacak olan 40 adet wistar albino cinsi ratlar randomize olarak 8'erli gruplara ayrıldı.

1.Grup SAK oluşturulmaksızın sisterna magnaya serum fizyolojik (SF) enjekte edilen kontrol grubu. 2.Grup SAK oluşturulup herhangi bir ilaç verilmeyen sham grubu; 3.grup SAK oluşturulup 0,2mg/kg dozunda 12 saat arayla 2x1 intraperitoneal nimodipin verilen Nimodipin grubu; 4.Grup SAK oluşturulup 0,1mg/kg dozunda 12 saat arayla 2x1 intraperitoneal cilnidipine verilen Cilnidipine-1 grubu; 5.Grup SAK oluşturulup 0,2mg/kg dozunda 12 saat arayla 2x1 intraperitoneal cilnidipine verilen Cilnidipine-2 grubu. Tablo 8'de gruplar mortalite ile birlikte gösterilmiştir.

Tablo 8. Deney Grupları

Gruplar	1.Grup Kontrol	2.Grup SHAM	3.Grup Nimodipin	4.Grup Cilnidipine-1	5.Grup Cilnidipine-2
n	8	8	8	8	8
Mortalite	0	2	1	1	1

3.2.2 Anestezi

Ratlar işlem öncesi sekiz saat aç bırakıldı. Anestezi ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylazin 5 mg/kg intramüsküler şekilde kullanıldı.

3.2.3 SAK Oluşturulması

Çalışmada, deneysel subaraknoid kanama modelleri arasında tercih edilen tekli kanama modeli kullanıldı. Bu modelde sisterna magnaya otolog arteriel kan

transfüzyonu ile deneysel serebral vazospazm yapılmaktadır. Yöntem ve etkinlik bakımından genel kabul görmüş, standart bir tekniktir.

Deneklerin işlem yapılacak anatomik sahaları işlem öncesinde traşlanarak dezenfekte edildi. Genel anestezinin ardından sol femoral arterden 0,2ml kan alındı. Ratlar pron pozisyonda masaya tespit edildi. Oksiput ve C1 palpe edildikten sonra yaklaşık 2cm'lik insizyonla cilt, ciltaltı açıldı. Kaslar diseke edilerek laterale ekarte edildi. Kraniovertebral bileşke ortaya konuldu. Microliter enjektör yardımıyla sisterna mangaya ponksiyon yapıldı. 0.1cc BOS boşaltıldıktan sonra iğne sisterna magnada sabit tutularak içerisinde kan bulunan enjektörün hazne kısmı takıldı. Sisterna magnaya 0,2ml nonheparinize otolog kan yavaşça enjekte edildi. Ratlar 15 dakika süre boyunca 45 derece trendelenburg pozisyonunda tutuldu. Kanın tüm beyne dağılmasını sağlanarak deneysel SAK oluşturuldu.

3.2.4 İlaç Uygulaması

Deneyde, Takahara'nın cilnidipine'nin nöroprotektif etkisini araştıran çalışmasında saptanan, ratlarda cilnidipinenin etkili dozu 0,1mg/kg bir gruba, artan doz etkisinin vazospazma etkisinin araştırılması için 0,2mg/kg başka bir gruba intraperitoneal olarak uygulandı(130).

Nimodipin'de 0,2mg/kg'dan introperitoneal olarak uygulandı.

3.2.5 Takip

Ratlar deneyden sonra oda ısısında, uygun nem ortamında, yeme-içme serbest izlendi. Deneyde kullanılan 40 adet ratın 2'si deneysel işlemler sırasında, diğer 3'ü de takipler sırasında öldü. Buna göre deneyin mortalite oranı %12,5'ti. Deneyde kalan rat sayıları istatistiksel verileri oluşturmak için yeterli sayıda olduğundan ölen ratların yerine yenileri konulmadı. Deneyin değerlendirmesi 35 rat üzerinden yapıldı.

3.2.6 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 yapıp perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlanmak suretiyle sakrifiye edildi. Tüm deneklere bilateral fronto-parieto-okspital kraniektomi yapıldı. Foramen magnum

üzerinde kalan serebrum, serebellum ve beyin sapı total olarak anatomik bütünlüğü korunacak şekilde çıkarıldı.

3.2.7 Spesmenlerin Hazırlanması

Alınan dokular histolojik inceleme için hazırlanması AFSÜ Tıp Fakültesi Histoloji A.D. Laboratuvarı'nda laboratuvarında hazırlandı.

Ratlardan alınan beyin dokuları %10luk formalinde tespit edildikten sonra rutin ışık mikroskopi takibine alındı. Dokular oda sıcaklığında %70, % 80, % 95, % 100 alkollerde 45'er dakika tutuldu. Daha sonra iki kez %100 alkolde 60 dakika bekletilerek dehidratasyon işlemi gerçekleştirildi. Ardından şeffaflaştırma için toluolde önce 15 dakika daha sonra 45 dakika tutulduktan sonra 60 derecelik etüve sıvı parafin içine alındı. İki değişim parafinde 60'sar bekletildi. Hipokampus bölgesini de içeren beyin dokusu örnekleri etüvden alınarak sagittal şekilde parafine gömüldü ve parafin bloklar elde edildi. Parafine gömülen dokulardan 5 µm kalınlığında kesitler histokimya için klasik ve TUNEL için polilizinli lamlara alındı. Dokular genel histopatolojik değerlendirme için Hematoksilen-Eozin(H&E) ile boyandı.

TdT-dUTP nick-end-labelling (TUNEL) yöntemi:

- 1.Örnekler deparafinize edildi ve 5 dk PBS'te yıkandı
- 2.Örnekler taze hazırlanmış Proteinase K (20 µg / mL) ile 15 dakika muamele edildi.
- 3.Örnekler 2x 2 dk dH₂O'da yıkandı.
- 4.PBS içinde hazırlanmış %3'lük hidrojen peroksit(H₂O₂) ile oda sıcaklığında 5 dakika süreyle endojen preoksidaz blokajı yapıldı.
- 5.Örnekler 2 x 5 dk. PBS ile yıkandı.
- 6.Ardından dengeleme tamponu uygulandı.
 - 6.1.Kesitin etrafındaki fazla sıvı hafifçe çekildi
 - 6.2.Örneğin üzerine 75 µL EQUILIBRATION BUFFER uygulandı.
 - 6.3.Oda sıcaklığında en az 10 saniye inkübe edildi.
- 7.Kesitlerin üzerine 55 µL TdT ENZYME damlatıldı.
- 8.37 ° C' de nemli bir etüv içerisinde 1 saat inkübe edildi.

9.Durdurma/ Yıkama Tamponu Uygulandı.15 saniye çalkalndı ve 10 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

10.İstenen sayıda örneği işlemek için yeterli miktarda ANTI-DIGOXIGNENIN CONJUGATE çıkarılıp, oda sıcaklığında ısıtıldı.

10.1.Anti- Digoksigenin Konjugatını uygulandı. Kesitler 3x 1 dk PBS ile yıkandı.

10.2.Fazla sıvı hafifçe çekildi ve etrafı dikkatlice kurutuldu.

10.3.Herbir kesite 65 µL ANTI-DIGOXIGNENIN CONJUGATE uygulandı

10.4.Oda sıcaklığında 30 dakika nemli bir odada inkübe edildi.

11.4 x 2 dk PBS ile yıkandı.

12.Kesitler yıkanırken PEROXIDASE SUBSTRATE hazırlandı.

13.Örnekleri tamamen kaplayacak kadar PEROXIDASE SUBSTRATE uygulandı(75 µL / 5 cm²).

13.1.Oda sıcaklığında 3 ila 6 dakika boyunca beklendi.

13.2.Optimum boyama süresini belirlemek için mikroskop altındaki slayta bakarak renk gelişimi izlendi.

14.3x 1 dk dH₂O su ile yıkandı

15.Oda sıcaklığında 10 dakika boyunca metil yeşili ile zıt boyama yapıldı.

16.Saf alkolde 10 dip yapıldı ardından Xyleneden geçirilerek kapatma solüsyonuyla kapatıldı.

TUNEL-pozitif hücreler, sırasıyla CA1, CA3 veya DG bölgelerinde sayıldı ve apoptotik indeks hesaplandı.

Apoptotik indeks (%) = Apoptotik hücreler / Apoptotik + Canlı Hücreler

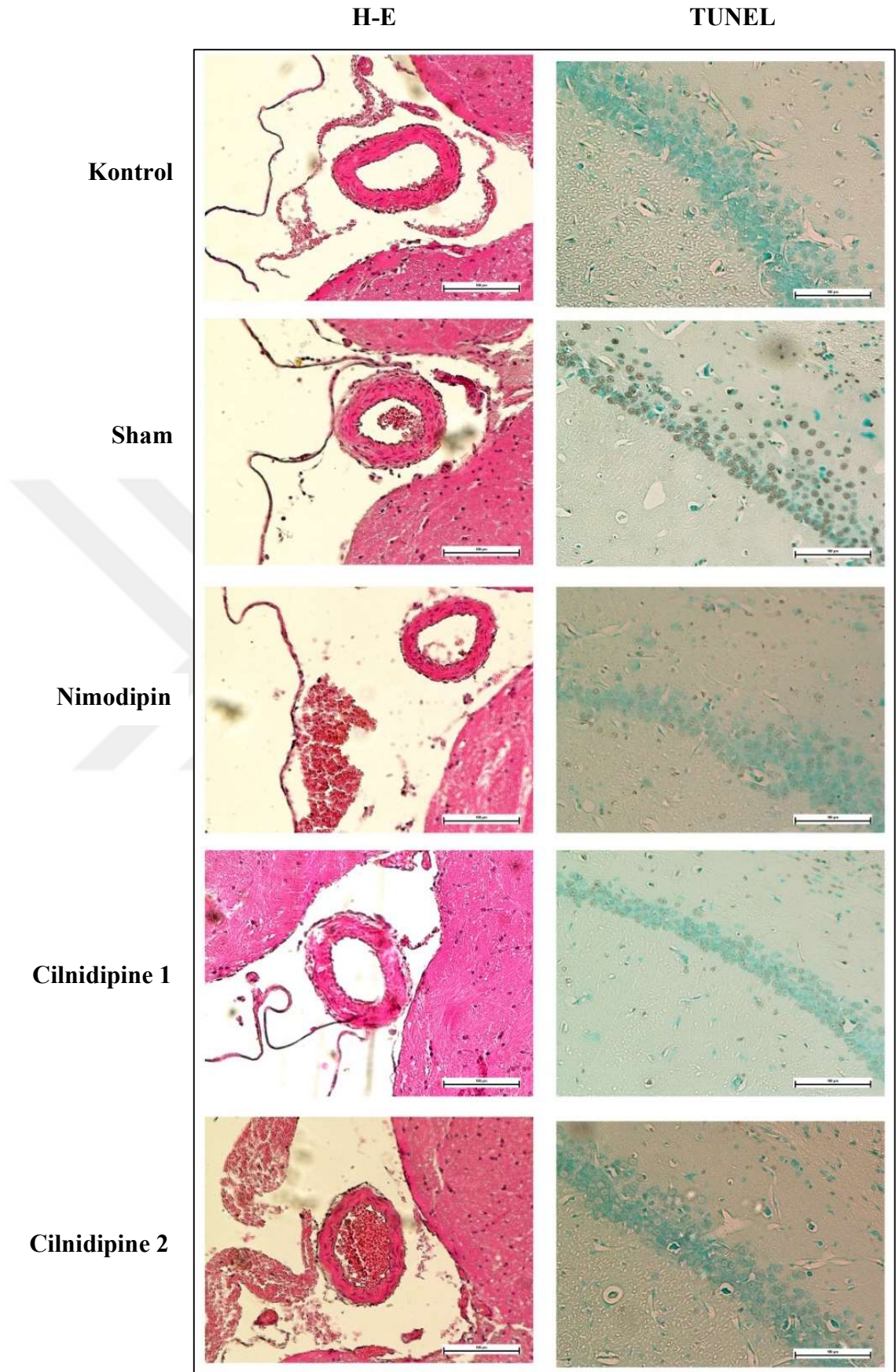
3.2.8 Spesmenlerin İncelenmesi

H&E ile boyanan beyin örneklerinde her bir numune için, baziler arter çapı ve duvar kalınlığı bilgisayarlı görüntü analiz sistemi ile ölçüldü. H&E boyalı kesitlerden, ışık mikroskopuna (Eclipse E-600 Nikon, Tokyo, Japan) bağlı görüntü analiz sistemi (Image Analysis Software, NIS Elements Nikon, Tokyo, Japan) ile elde edilen dijital görüntülerde, görüntü analiz yazılımı ile ölçümler yapıldı. Her örnek için baziler arterin en geniş ve en dar izlenen segmentlerinin çap ölçümleri x20'lik objektif altında (x200 büyütme) ölçülüp ortalamaları alındı.

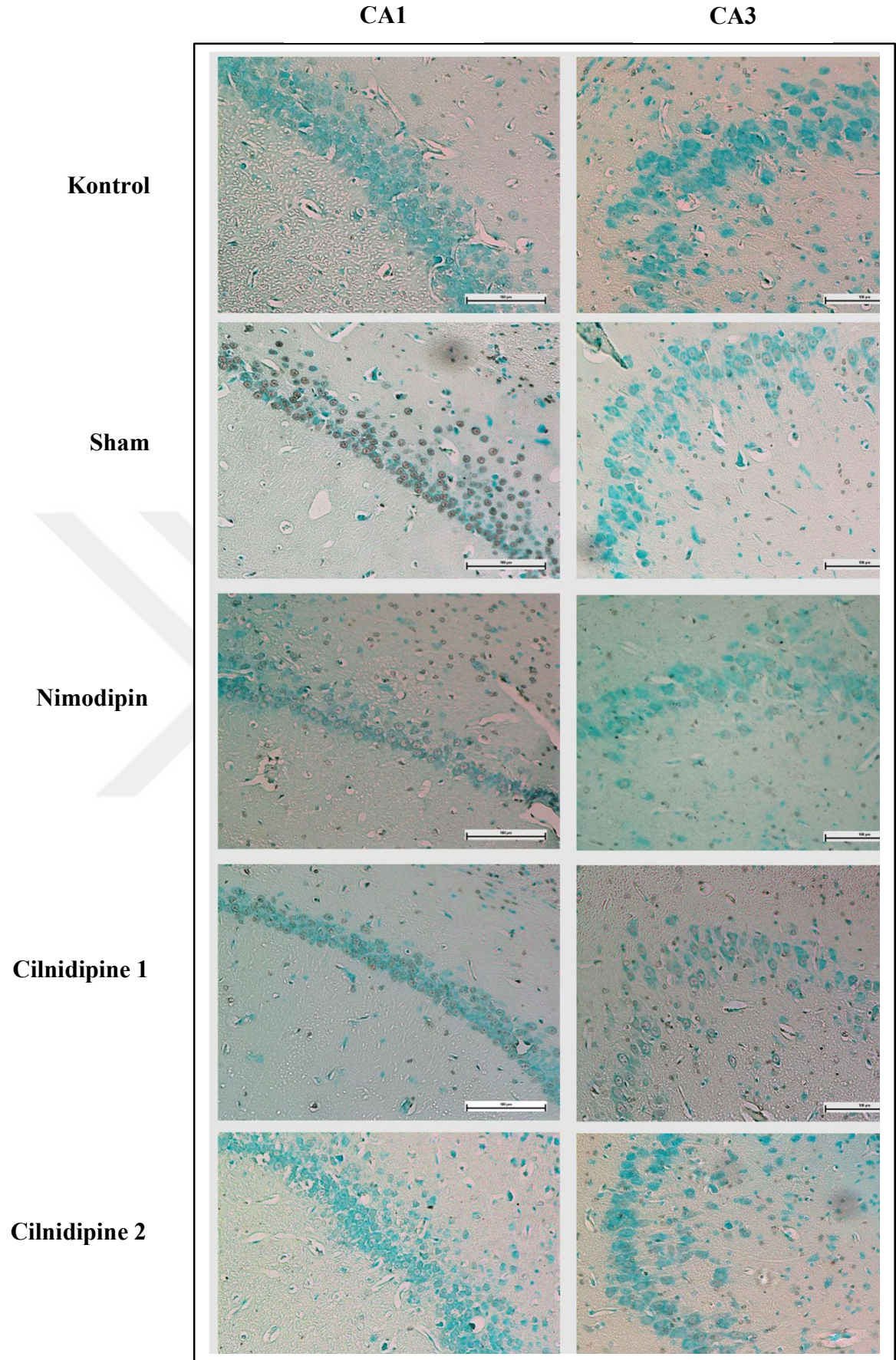
Baziler arterin her kesitinin 4 kadranında lümen ile kas tabakasının dış sınırı arasındaki duvar kalınlığı 40'lık objektif altında (x400 büyütme) ölçüldü ve ortalamaları alındı. Tüm ölçümler mikrometre cinsinden kaydedildi.



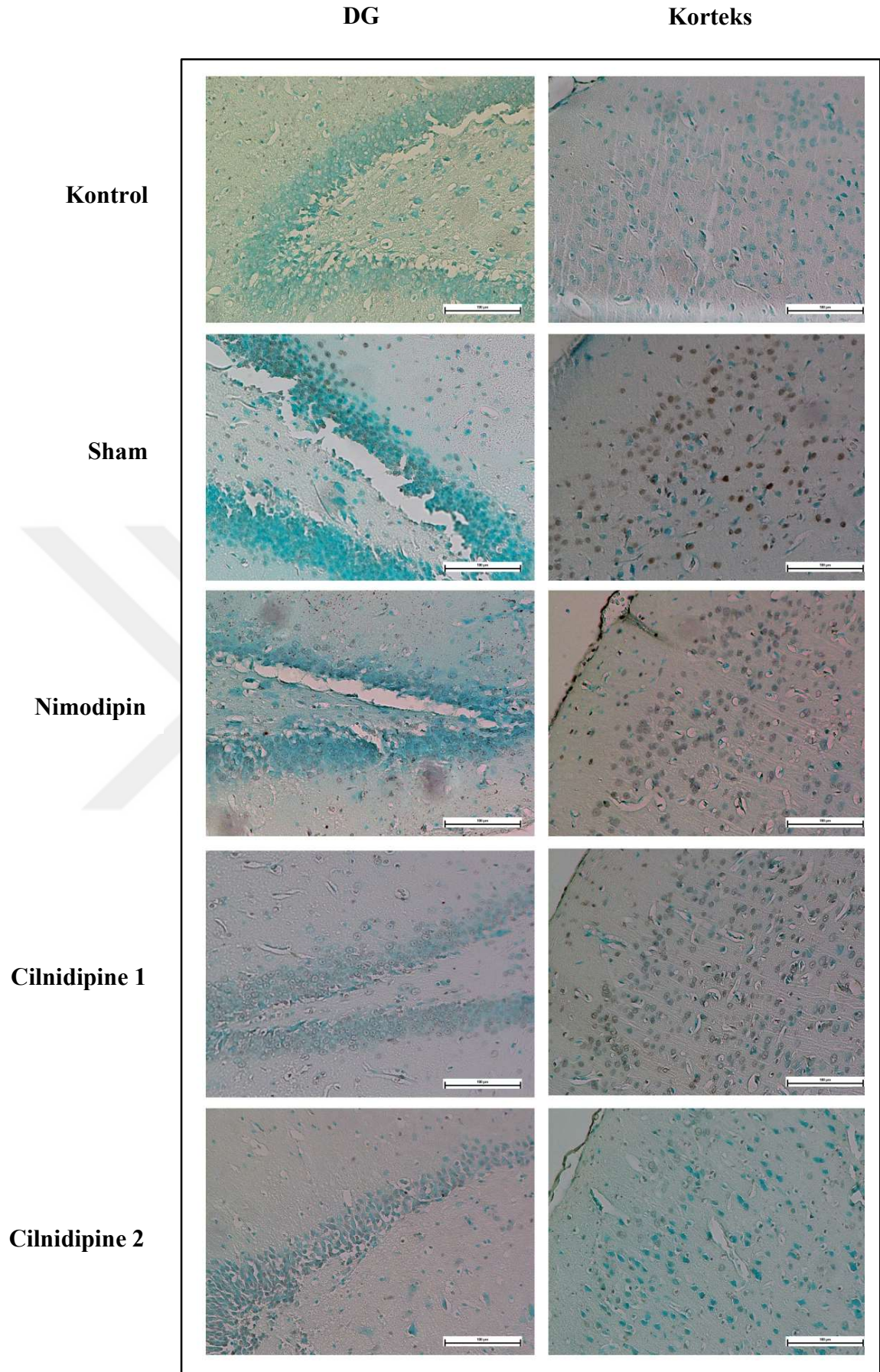
Resim 1. Beyin sapı ve baziler arter kesiti (H&E x 100)



Resim 2. Deney gruplarından alınan baziler arterlerin H-E ve TUNEL boyama görüntüleri (x200)



Resim 3. Deney gruplarının hipokampus CA1 ve CA3 bölgelerinin TUNEL boyama görüntüleri (x200)



Resim 4. Deney gruplarının hipokampus DG ve Korteks bölgelerinin TUNEL boyama görüntüleri (x200)

3.2.9 Verilerin Değerlendirilmesi

Tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama ve standart sapma değerler verilmiş ve değişkenlerin normallik varsayımları Shapiro-Wilk test ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi, normallik varsayımının karşılandığı durumlarda ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. ANOVA ve Kruskal Wallis analizlerinde anlamlı bir farklılığın elde edilmesi durumunda ise Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc analizleri, LSD (least significant difference) ve Mann Whitney testleri, uygulanmıştır. Analizlerde IBM SPSS.25 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edilmiştir.



IV.BULGULAR

Subaraknoid kanama oluşturulup takip edilen denek ratların, yaklaşık bir saat boyunca stupor durumunda kaldıkları ve sonrasında yavaş yavaş normale döndükleri gözlemlenmiştir. Nörolojik bir bozukluk tespit edilmemiştir. İlk bir saat içinde verilen anestezi ajan veya uygulanan kanama sonrası iki rat, takiplerde üç rat daha toplam beş rat ölmüştür. Ancak, ölümlerin spesifik bir nedeni belirlenememiştir. Geri kalan 35 rat istatistiksel olarak değerlendirme yapmak için yeterli olduğundan, ölenlerin yerine yeni ratlar kullanılmamıştır.

Gruplar arası değerlendirme için arter çapı, duvar kalınlığı, tunel ca1, tunel ca3, tunel dg, tunel korteks değerleri ölçülmüştür.

Arter çapı kalınlığı ortalamasının gruplara göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının 99.74 ± 11.00 olduğu, sham grubunun ortalamasının 76.83 ± 12.34 olduğu, nimodipin grubunun ortalamasının 89.80 ± 15.71 olduğu, Cilnidipine 1 grubunun ortalamasının 91.32 ± 20.12 olduğu ve Cilnidipine 2 grubunun ortalamasının 98.49 ± 9.44 olduğu tespit edildi.

Tablo 9. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Arter Çapı (μm)

Denek	1.Grup Kontrol (n:8)	2.Grup Sham (n:6)	3.Grup Nimodipin (n:7)	4.Grup Cilnidipine 1 (n:7)	5.Grup Cilnidipine 2 (n:7)
1. denek	98.51	93.77	94.15	81.29	89.34
2. denek	94.10	80.77	74.83	75.49	112.27
3. denek	92.35	74.09	87.04	115.97	95.88
4. denek	83.09	77.24	73.94	93.89	104.97
5. denek	115.84	55.75	78.31	63.30	84.50
6. denek	105.51	79.35	113.13	91.91	102.00
7. denek	95.64	Ø	107.20	117.38	100.47
8. denek	112.85	Ø	Ø	Ø	Ø
Grup ortalaması $\pm\text{SD}$	99.74 ± 11.00	76.83 ± 12.34	89.80 ± 15.71	91.32 ± 20.12	98.49 ± 9.44

Duvar kalınlığı ortalamasının gruplara göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının 17.97 ± 1.10 olduğu, sham grubunun ortalamasının 23.13 ± 3.52 olduğu, nimodipin grubunun ortalamasının 18.31 ± 1.35 olduğu, Cilnidipine 1 grubunun ortalamasının 17.45 ± 2.08 olduğu ve Cilnidipine 2 grubunun ortalamasının 17.23 ± 1.98 olduğu tespit edildi.

Tablo 10. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Duvar Kalınlığı (μm)

Denek	Grup Kontrol (n:8)	Grup Sham (n:6)	Grup Nimodipin (n:7)	Grup Cilnidipine 1 (n:7)	Grup Cilnidipine 2 (n:7)
1. denek	19.93	23.08	19.22	17.27	17.00
2. denek	17.95	29.65	17.64	18.54	15.85
3. denek	18.70	21.06	19.59	16.93	19.38
4. denek	18.04	24.06	19.17	18.84	19.54
5. denek	17.16	20.84	17.48	15.47	15.95
6. denek	17.65	20.12	15.89	20.60	18.55
7. denek	18.17	Ø	19.17	14.51	14.36
8. denek	16.17	Ø	Ø	Ø	Ø
Grup ortalaması $\pm$ SD	17.97 ± 1.10	23.13 ± 3.52	18.31 ± 1.35	17.45 ± 2.08	17.23 ± 1.98

Tunel Ca3 ortalamasının gruplara göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının 4.25 ± 1.67 olduğu, sham grubunun ortalamasının 36.00 ± 10.18 olduğu, nimodipin grubunun ortalamasının 14.86 ± 4.53 olduğu, Cilnidipine 1 grubunun ortalamasının 21.00 ± 10.20 olduğu ve Cilnidipine 2 grubunun ortalamasının 9.00 ± 6.30 olduğu tespit edildi.

Tablo 11. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Tunel Ca3

Denek	Grup Kontrol (n:8)	Grup Sham (n:6)	Grup Nimodipin (n:7)	Grup Cilnidipine 1 (n:7)	Grup Cilnidipine 2 (n:7)
1. denek	5.00	26.00	20.00	23.00	15.00
2. denek	4.00	50.00	14.00	28.00	3.00
3. denek	6.00	30.00	9.00	12.00	7.00
4. denek	3.00	47.00	21.00	37.00	13.00
5. denek	2.00	28.00	15.00	8.00	2.00
6. denek	7.00	35.00	10.00	14.00	5.00
7. denek	4.00	Ø	15.00	25.00	18.00
8. denek	3.00	Ø	Ø	Ø	Ø
Grup ortalaması ±SD	4.25 ± 1.67	36.00 ± 10.18	14.86 ± 4.53	21.00 ± 10.20	9.00 ± 6.30

Tunel DG ortalamasının gruplara göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının 7.88 ± 5.43 olduğu, sham grubunun ortalamasının 51.00 ± 9.47 olduğu, nimodipin grubunun ortalamasının 15.14 ± 5.64 olduğu, Cilnidipine 1 grubunun ortalamasının 19.57 ± 10.58 olduğu ve Cilnidipine 2 grubunun ortalamasının 13.00 ± 7.00 olduğu tespit edildi.

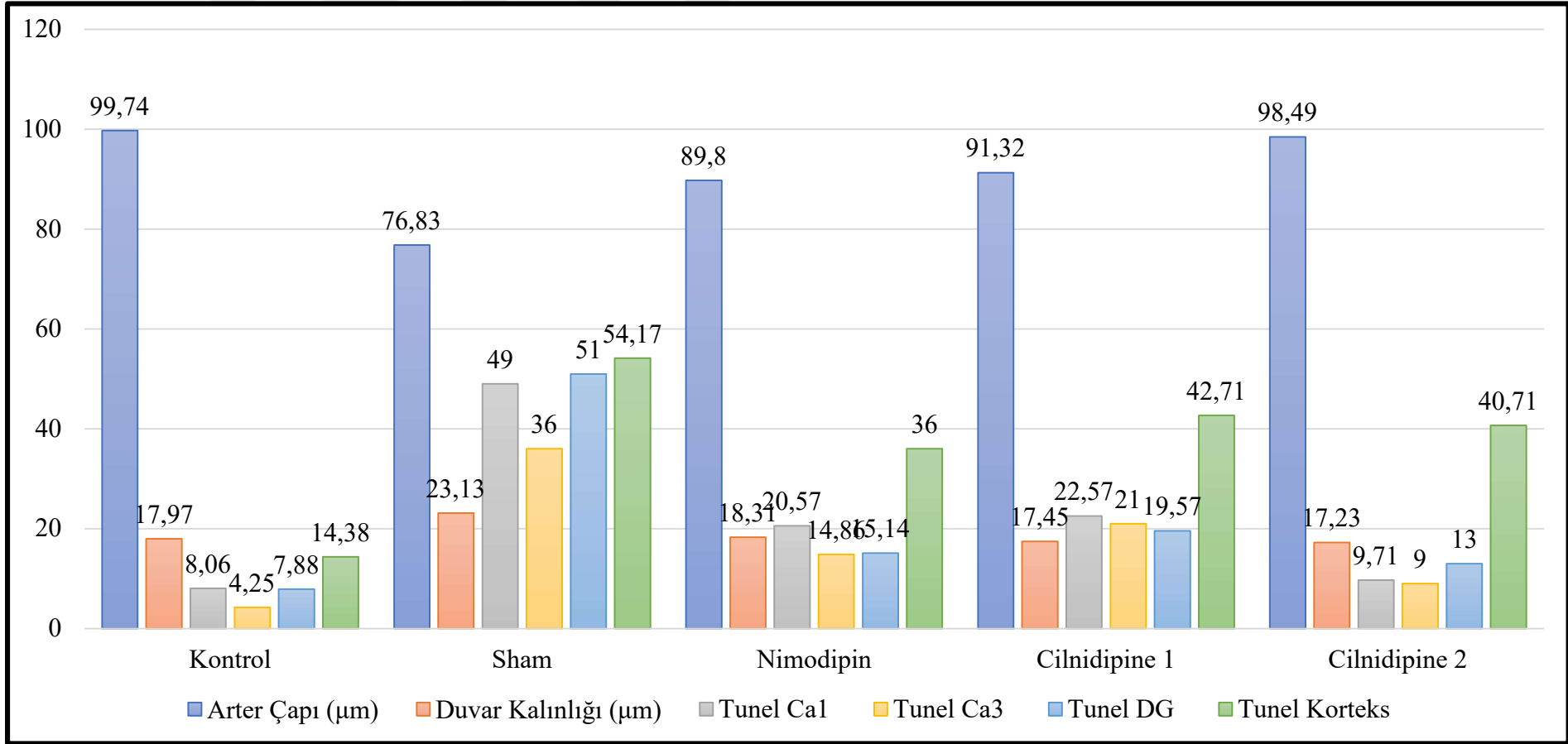
Tablo 12. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Tunel DG

Denek	Grup Kontrol (n:8)	Grup Sham (n:6)	Grup Nimodipin (n:7)	Grup Cilnidipine 1 (n:7)	Grup Cilnidipine 2 (n:7)
1. denek	7.50	38.00	15.00	20.00	7.00
2. denek	3.00	60.00	8.00	12.00	20.00
3. denek	3.50	40.00	15.00	22.00	17.00
4. denek	5.00	55.00	23.00	41.00	5.00
5. denek	20.00	57.00	8.00	10.00	8.00
6. denek	10.00	56.00	20.00	12.00	23.00
7. denek	6.00	Ø	17.00	20.00	11.00
8. denek	8.00	Ø	Ø	Ø	Ø
Grup ortalaması ±SD	7.88 ± 5.43	51.00 ± 9.47	15.14 ± 5.64	19.57 ± 10.58	13.00 ± 7.00

Tunel Korteks ortalamasının gruplara göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının 14.38 ± 5.18 olduğu, sham grubunun ortalamasının 54.17 ± 7.03 olduğu, nimodipin grubunun ortalamasının 36.00 ± 7.07 olduğu, Cilnidipine 1 grubunun ortalamasının 42.71 ± 21.08 olduğu ve Cilnidipine 2 grubunun ortalamasının 40.71 ± 14.80 olduğu tespit edildi.

Tablo 13. Her Bir Deneğe Ait Ortalama Tunel Korteks

Denek	Grup Kontrol (n:8)	Grup Sham (n:6)	Grup Nimodipin (n:7)	Grup Cilnidipine 1 (n:7)	Grup Cilnidipine 2 (n:7)
1. denek	17.00	50.00	40.00	25.00	43.00
2. denek	10.00	46.00	43.00	27.00	25.00
3. denek	12.00	51.00	32.00	47.00	24.00
4. denek	15.00	53.00	33.00	49.00	43.00
5. denek	8.00	65.00	23.00	27.00	52.00
6. denek	15.00	60.00	41.00	39.00	65.00
7. denek	25.00	Ø	40.00	85.00	33.00
8. denek	13.00	Ø	Ø	Ø	Ø
Grup ortalaması ±SD	14.38 ± 5.18	54.17 ± 7.03	36.00 ± 7.07	42.71 ± 21.08	40.71 ± 14.80



Şekil 13. Gruplara göre parametrelerin ortalama değerleri

Tek yönlü varyans analizi sonucunda arter çapının gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.048$). Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc testi LSD (least significant difference) testi kontrol grubunun arter çapının sham grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Tek yönlü varyans analizi sonucunda tünel korteks değerinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p<.001$). Bonferroni düzeltilmeli Post-Hoc testi LSD (least significant difference) testi kontrol grubunun tünel korteks değerinin sham grubuna, nimodipin grubuna, cilnidipine 1 grubuna ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda duvar kalınlığı değerinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.004$). Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney testi kontrol grubunun duvar kalınlığı değerinin sham grubuna anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Ayrıca sham grubunun duvar kalınlığı değerinin nimodipin grubuna, cilnidipine 1 grubuna ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda tünel Ca1 değerinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p<.001$). Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney testi kontrol grubunun tünel Ca1 değerinin sham grubuna, nimodipin grubuna ve cilnidipine 1 grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca sham grubunun tünel Ca1 değerinin Cilnidipine 2 grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda tünel Ca3 değerinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p<.001$). Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney testi kontrol grubunun tünel Ca3 değerinin sham grubuna, nimodipin grubuna ve cilnidipine 1 grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca sham grubunun tünel Ca3 değerinin nimodipin grubuna ve Cilnidipine 2 grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda tünel DG değerinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p<.001$). Kontrol grubunun tünel DG değerinin sham grubuna ve cilnidipine 1 grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gösterdi. Ayrıca sham grubunun tünel DG değerinin nimodipin grubuna, Cilnidipine 1 grubuna ve Cilnidipine 2 grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdi.

Tablo 14. Araştırma Değişkenlerinin Gruplar Arası İstatistiksel Değerlendirmeleri

Gruplar		Kontrol	Sham	Nimodipin	Cilnidipine 1	Cilnidipine 2	F / H	P	Post-Hoc
Arter Çapı (µm)	Ort	99.74	76.83	89.80	91.32	98.49	2.715	.048	- Kontrol > Sham
	SD	11.00	12.34	15.71	20.12	9.44			
	Min	83.09	55.75	73.94	63.30	84.50			
	Max	115.84	93.77	113.13	117.38	112.27			
Duvar Kalınlığı (µm)	Ort	17.97	23.13	18.31	17.45	17.23	15.331	.004	- Kontrol < Sham - Sham > nimodipin - Sham > Cilnidipine 1 - Sham > Cilnidipine 2
	SD	1.10	3.52	1.35	2.08	1.98			
	Min	16.17	20.12	15.89	14.51	14.36			
	Max	19.93	29.65	19.59	20.60	19.54			
Tunel Ca1	Ort	8.06	49.00	20.57	22.57	9.71	23.132	<.001	- Kontrol < Sham - Kontrol < nimodipin - Kontrol < Cilnidipine 1 - Sham > Cilnidipine 2
	SD	3.88	17.82	8.42	8.50	5.12			
	Min	2.00	20.00	10.00	10.00	3.00			
	Max	15.00	70.00	35.00	33.00	17.00			
Tunel Ca3	Ort	4.25	36.00	14.86	21.00	9.00	24.757	<.001	- Kontrol < Sham - Kontrol < nimodipin - Kontrol < Cilnidipine 1 - Sham > nimodipin - Sham > Cilnidipine 2
	SD	1.67	10.18	4.53	10.20	6.30			
	Min	2.00	26.00	9.00	8.00	2.00			
	Max	7.00	50.00	21.00	37.00	18.00			
Tunel DG	Ort	7.88	51.00	15.14	19.57	13.00	20.584	<.001	- Kontrol < Sham - Kontrol < Cilnidipine 1 - Sham > nimodipin - Sham > Cilnidipine 1 - Sham > Cilnidipine 2
	SD	5.43	9.47	5.64	10.58	7.00			
	Min	3.00	38.00	8.00	10.00	5.00			
	Max	20.00	60.00	23.00	41.00	23.00			
Tunel Korteks	Ort	14.38	54.17	36.00	42.71	40.71	9.837	<.001	- Kontrol < Sham - Kontrol < Nimodipin - Kontrol < Cilnidipine 1 - Kontrol < Cilnidipine 2
	SD	5.18	7.03	7.07	21.08	14.80			
	Min	8.00	46.00	23.00	25.00	24.00			
	Max	25.00	65.00	43.00	85.00	65.00			

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

Tek yönlü varyans analizi sonucunda arter çapının ve tunel korteks değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu ($p>.05$).

Kruskal-Wallis testi sonucunda duvar kalınlığı değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.003$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi sham grubundaki değişim yüzdesinin nimodipin grubuna, cilnidipine 1 grubuna ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda Tunel Ca1 değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.001$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi sham grubundaki değişim yüzdesinin nimodipin grubuna ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda Tunel Ca3 değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.002$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi sham grubundaki değişim yüzdesinin nimodipin grubuna ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda Tunel DG değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.003$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi sham grubundaki değişim yüzdesinin nimodipin grubuna, cilnidipine 1 grubuna ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Tablo 15. Kontrol grubuna göre arter çapı, duvar kalınlığı, tunel ca1, tunel ca3, tunel dg, tunel korteks değişim yüzdelerinin diğer gruplar arasında karşılaştırılması

	Sham	Nimodipin	Cilnidipine 1	Cilnidipine 2	F / H	P	Post-Hoc
Arter Çapı (µm)	%23	%10	%8	%1	2.287	.106	-
Duvar Kalınlığı (µm)	%29	%2	%3	%4	14.024	.003	- Sham > nimodipin - Sham > Cilnidipine 1 - Sham > Cilnidipine 2
Tunel Ca1	%508	%155	%180	%21	15.698	.001	- Sham > nimodipin - Sham > Cilnidipine 2
Tunel Ca3	%394	%132	%208	%59	15.401	.002	- Sham > nimodipin - Sham > Cilnidipine 2
Tunel DG	%547	%92	%148	%65	14.010	.003	- Sham > nimodipin - Sham > Cilnidipine 1 - Sham > Cilnidipine 2
Tunel Korteks	%277	%150	%197	%183	1.911	.156	-

Tek yönlü varyans analizi sonucunda arter çapı değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu ($p>.05$).

Tek yönlü varyans analizi sonucunda tunel korteks değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.001$). Bonferroni düzeltmeli Post-Hoc testi LSD (least significant difference) testi kontrol grubunun tunel korteks değerinin değişim yüzdesinin nimodipin grubuna, cilnidipine 1 grubuna ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda duvar kalınlığı değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı bulundu ($p>.05$).

Kruskal-Wallis testi sonucunda Tunel Ca1 değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.002$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi kontrol grubundaki değişim yüzdesinin nimodipin grubuna ve cilnidipine 1 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda Tunel Ca3 değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.001$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi kontrol grubundaki değişim yüzdesinin nimodipin grubuna, cilnidipine 1 ve cilnidipine 2 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Kruskal-Wallis testi sonucunda Tunel DG değerinin değişim yüzdesinin gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu ($p=.025$). Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney testi kontrol grubundaki değişim yüzdesinin cilnidipine 1 grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdi.

Tablo 16. Sham grubuna göre arter çapı, duvar kalınlığı, tunel ca1, tunel ca3, tunel dg, tunel korteks değişim yüzdelerinin diğer gruplar arasında karşılaştırılması

	Kontrol	Nimodipin	Cilnidipine 1	Cilnidipine 2	F / H	P	Post-Hoc
Arter Çapı (µm)	%30	%17	%19	%28	.864	.473	-
Duvar Kalınlığı (µm)	%22	%21	%25	%25	1.730	.630	-
Tunel Ca1	%84	%58	%54	%80	14.855	.002	- Kontrol > nimodipin - Kontrol > Cilnidipine 1
Tunel Ca3	%88	%59	%42	%75	16.224	.001	- Kontrol > nimodipin - Kontrol > Cilnidipine 1 - Kontrol > Cilnidipine 2
Tunel DG	%85	%70	%62	%75	9.381	.025	- Kontrol > Cilnidipine 1
Tunel Korteks	%73	%34	%21	%25	7.299	.001	- Kontrol > nimodipin - Kontrol > Cilnidipine 1 - Kontrol > Cilnidipine 2

Duvar Kalınlığı değişkeninde Sham grubunun, nimodipin grubundan anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir (Sham > nimodipin).

Tunel Ca1, Tunel Ca3, Tunel DG ve Tunel Korteks değişkenlerinde ise Sham grubunun nimodipin grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir (Sham > nimodipin).

Ancak, kontrol grubu ile Sham grubu arasında tüm değişkenler için anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Kontrol grubunun Sham grubuna göre arter çapı, duvar kalınlığı, Tunel Ca1, Tunel Ca3, Tunel DG ve Tunel Korteks değişkenleri için anlamlı olarak daha düşük değerlere sahip olduğu görülmektedir (Kontrol < Sham).

Cilnidipine 1 ve Cilnidipine 2 gruplarıyla Sham grubu arasında ise tüm değişkenler için anlamlı farklılıklar bulunmaktadır. Sham grubunun Cilnidipine 1 ve Cilnidipine 2 gruplarına göre duvar kalınlığı, Tunel Ca1, Tunel Ca3 ve Tunel DG değişkenleri için anlamlı olarak daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir. (Sham > Cilnidipine 1 ve Sham > Cilnidipine 2).

Tablo 17. Nimodipin ve cilnidipine 1 grupları arasındaki değişkenlere göre karşılaştırmaların sonuçları

Değişkenler	F/H	P	Post-Hoc
Arter �apı (�m)	1.117	0.347	
Duvar Kalınlığı (�m)	3.012	0.093	
Tunel Ca1	10.935	0.002	Nimodipin < Cilnidipine 1
Tunel Ca2	2.353	0.154	
Tunel DG	2.834	0.115	
Tunel Korteks	11.875	0.001	Nimodipin < Cilnidipine 1

Nimodipin ve cilnidipine 1 grupları arasında arter çapı ve duvar kalınlığı değişkenlerinde nimodipin ve cilnidipine 1 grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). Ancak, Tunel Ca1 ve Tunel Korteks değişkenlerinde nimodipin grubu, cilnidipine 1 grubuna göre daha düşük ortalama değerlere sahiptir ($p < 0.05$). Bu sonuçlar, nimodipin ve cilnidipine 1 gruplarının apoptozis üzerinde farklı etkilere sahip olabileceğini göstermektedir.

Tablo 18. Nimodipin ve cilnidipine 2 grupları arasındaki değişkenlere göre karşılaştırmaların sonuçları

Değişkenler	F/H	P	Post-Hoc
Arter Çapı (µm)	2.715	0.048	
Duvar Kalınlığı (µm)	1.914	0.175	
Tunel Ca1	24.991	<0.001	Nimodipin > Cilnidipine 2
Tunel Ca3	11.461	0.004	
Tunel DG	0.837	0.372	
Tunel Korteks	1.958	0.165	Nimodipin > Cilnidipine 2

Nimodipin ve cilnidipine 2 grupları arasında Tunel Ca1 ve Tunel Ca3 değişkenlerinde nimodipin grubunun Cilnidipine 2 grubundan daha yüksek değerlere sahip olduğu tespit edilmiştir ($p<.001$ ve $p=.004$). Diğer değişkenlerde ise (arter çapı, duvar kalınlığı, Tunel DG ve Tunel Korteks), gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Tablo 19. Cilnidipine 1 ve cilnidipine 2 grupları arasındaki değişkenlere göre karşılaştırmaların sonuçları

Değişkenler	F/H	P	Post-Hoc
Arter Çapı (µm)	2.715	0.048	
Duvar Kalınlığı (µm)	0.080	0.779	
Tunel Ca1	27.798	<0.001	Cilnidipine 1 > Cilnidipine 2
Tunel Ca2	13.620	<0.001	Cilnidipine 1 > Cilnidipine 2
Tunel DG	6.030	0.015	Cilnidipine 1 > Cilnidipine 2
Tunel Korteks	0.052	0.820	

Cilnidipine 1 ve Cilnidipine 2 gruplarının arter çapı ve duvar kalınlığı açısından, F/H oranı ve p değerleri göz önünde bulundurulduğunda benzer olduklarını göstermektedir. Ancak, diğer değişkenlerde iki grup arasında anlamlı farklılıklar gözlenmektedir. Özellikle, Tunel Ca1, Tunel Ca3 ve Tunel DG değişkenleri için Cilnidipine 1 grubunun Cilnidipine 2 grubuna göre daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmektedir (p değerleri <0.05). Tunel Korteks değişkeninde ise iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$).

V.TARTIŞMA

Araknoid mater ve pia mater arasındaki boşluğun oluşturduğu subaraknoidal aralığa olan arteryal veya venöz kanama subaraknoid kanama (SAK) olarak tanımlanır (1). Travma, kanama bozuklukları, anevrizma, beyin tümörleri, vasküler malformasyonlar, antikoagülan tedavi komplikasyonu olarak SAK meydana gelebilmekte iken vakaların beşte birinde de herhangi bir neden bulunamamaktadır (4,5). Spontan(travma dışı) olarak gelişenleri ise genellikle rüptüre anevrizmalardan kaynaklanır ve bu tüm vakaların %85'ine tekabül eder (6).

SAK sonrası sisterna içinde yoğunlaşan kan ve kan metabolitlerinin beyin tabanındaki geniş arterlerde ortaya çıkardığı patolojik vazokonstriksiyona serebral vazospazm denir (8). Serebral vazospazm SAK geçiren hastaların % 50-70'inde görülür ve SAK sonrası genellikle 3. ve 4. günde gelişir, en yüksek görülme oranı 7. ve 10. Günlerdedir (9).

Serebral vazospazm, SAK sonrası erken veya geç dönemde görülen, beyinin tabanından geçen büyük arterlerinin, değişken şiddette, reversible, patolojik daralmasıdır. Beyinde iskemi ya da enfarkt gelişmesi sonucu nörolojik kayıp, morbitide ve mortaliteye neden olan patolojik olaylar zinciridir (36). Vazospazmın en sık görüldüğü zaman dilimi SAK'tan sonraki 5 ile 14. gündür ve sonrasında zamanla azalır (50). Nörolojik bulguların başlangıcında genellikle ateş yüksekliği, meningeal irritasyon bulguları ve nonspesifik bir apatik tablo vardır. Anterior sistem etkilenmişse daha çok hemiparezi, hemihipoestezi, görme bozuklukları, disfazi ve bilinçte dalgalanmalar klinik tabloya hakimdir. Posterior sirkülasyon tutulmuşsa dizartri, diplopi, vertigo, ataksi ve solunum değişiklikleri ön plandadır (79,80).

Serebral vazospazmın fizyopatolojisi çalışmalara rağmen günümüzde halen tam olarak çözülememiştir. Yıllar içerisinde yapılan deneysel hayvan çalışmalarında patogenezi ile ilgili birçok farklı teori elde edilmiştir. Bunların sonucunda vazospazmın kompleks ve multifaktöryel bir patogenezi olduğu, tek bir hipotez veya mekanizma ile açıklanamayacağı ortaya çıkmıştır (83). Bu farklı teorilerin patofizyolojik temelleri 4 ana başlık altında incelenmektedir. Kan ürünlerinin yıkımı, damar düz kaslarında kasılma, inflamatuvar yanıt, arter duvarındaki yapısal

değişikliklerdir. Bu hipotezlerde genel olarak vazospazmın en büyük nedeninin subaraknoid mesafedeki kan olduğu belirtilmektedir. Subaraknoid mesafedeki kan ve kanın yıkım metabolitlerine bağlı oluşan inflamatuvar ve immünolojik süreç vasküler konstriksiyon ve relaksasyonda dengesini ve düzenlenmesini bozmaktadır (14).

SAK sonrası serebral vazospazm anormal ve uzamış damar düz kas kontraksiyonu olarak tanımlanır. İntrasellüler serbest Ca^{++} seviyesi, kas kontraksiyonun düzenlenmesinde ana belirleyicidir (100). Damar düz kas hücresi membran potansiyelinin depolarizasyonu düz kasta kontraksiyona neden olurken, repolarizasyonu veya hiperpolarizasyonu relaksasyona neden olur. Hiperpolarizasyonda en önemli katyon K iyonu iken, depolarizasyonda en önemli katyon Ca^{++} 'dur (102). Bunların elektriksel uyarımı ise L, T, N tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarından L-tipi kalsiyum kanallarının açılmasına, membranın depolarize olmasına ve hücre içi kalsiyumun artarak vazokontraksiyona neden olmaktadır (120).

Kalsiyum kanal blokörleri hücre zarındaki kalsiyum kanal proteinine veya oligometrik kompleksi üzerindeki özel bağlanma yerlerine ve reseptörlerine yüksek afiniteli bir şekilde bağlanarak hücre içine Ca^{++} girişini azaltarak etki gösteren ilaçlardır. 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. Bu kanallar dihidropridin grubu kalsiyum kanal blokörleriyle inhibe edilemez. L tipi kanallar ise, beyin damarları ve presinaptik nöronlarda yerleşmişlerdir. T kanalları da sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını kontrol eden kanallardır. Ayrıca postsinaptik olarak yerleşmiş ve travma ya da iskemi gibi patolojik durumlarda hücre içi aşırı kalsiyum girişinden sorumlu olan reseptör bağımlı kalsiyum kanalları da bulunmaktadır. Beynin mikrovasküler tonusunun kontrolünde kalsiyum iyonlarının rol oynadığı ve artmış hücre içi kalsiyumun serebral vazospazma yol açtığı bilinmektedir (120). 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 (131). OxyHb; K^{+} kanallarını baskılar, membran depolarizasyonu artar ve Ca^{++} kanalları açılır. Düz kas

hücreleri içine Ca^{++} akışı olur (99). Düz kas hücresinin içinde yüksek konsantrasyonda Ca^{++} birikimi özellikle küçük çaplı damarlarda uzamış vazokonstriksiyona neden olur (99).

Tek bir koruma veya tedavi yöntemi gösterilememesi, vazospazmın patogenezinin birden çok faktöre bağlı olmasından kaynaklanır. Bu nedenle, vazospazmı önlemek için vazodilatör ajanlar ve apoptozu engellemek için nöroprotektif ajanlar araştırılmaktadır. Bu yüzden vazospazmın patogenezi temel alınarak, kalsiyum kanal blokerleri tedavide kullanılmaktadır, Hem vazokonstriksiyon yaparak hem de nöroprotektif etkileri ile vazospazmı geriletmede ve engellemede kullanılabilecekleri düşünülmektedir.(14). Nöroprotektif özelliklere sahip olduğu da klinik uygulamalar sonrasında anlaşılmıştır ve anjiyografik olarak serebral vazodilatasyon olmasa bile yararlı etkiler sağlamaktadırlar (122).

L-tipi Ca kanal blokeri olan nimodipin, anevrizmal rüptürden sonra 21 gün boyunca kullanıldığında nörolojik sonuçta bir iyileşme olduğu gösterilen tek farmakolojik ajandır ve ABD ile Avrupa'da SAK için onaylanan tek ilaçtır(123). Nöroprotektif etkilerinden dolayı özellikle nimodipin üzerinde çalışmalar yapılmıştır, çünkü kalsiyumun hücre lizisinde de görev alır. Klinik çalışmaların metaanalizi, oral nimodipinin güvenli subaraknoid kanama tedavisi sağladığını ve hastaların genel durumunu iyileştirdiğini göstermiştir. Nimodipinin etki mekanizmaları arasında fibrinolitik aktivitedeki artış, anjiyografik vazospazmın azaltılması, nöroprotektif etki ve kortikal yayılan iskeminin inhibisyonu bulunur. Ancak, yapılan çalışmalarda anjiyografik vazospazm üzerindeki büyük etkisinin olmaması, bu diğer etki mekanizmalarının daha ön planda olduğunu düşündürmektedir (141).

Şengül'ün çalışmasında, amiodaron ile kombine edilen nimodipinin etkisi değerlendirilmiş ve nimodipin etkili bulunmuştur. Ancak, etkisinin kısa süreli olduğu sonucuna varılmıştır. (132). Kadioğlu'nun yaptığı çalışmada, geçici kliplleme ile vasküler hasar oluşturulan bir model kullanılarak, nimodipinin etkileri araştırılmıştır. Ancak, yapılan deneylerde nimodipin etkisi kısa süreli olduğu için sonuçlar olumlu olarak yorumlanmamıştır. (133).

Guangzhi Hao ve ark. yaptığı SAK'lı hastalarda nimodipin kullanımının metaanalizde 1727 hasta kullanılmış ve meta-analiz, nimodipin grubunda kötü

prognozu önemli ölçüde azaldığını göstermiştir. Kontrol grubuna göre mortalite önemli ölçüde azaldığı bildirilmişlerdir (134).

J. Pichard ve ark. yaptığı İngiliz menşeli bir çalışma oral nimodipinin subaraknoid kanama sonrası gelişebilecek serebral infarktüs ve hastaların sonuçları üzerindeki etkisini araştırmıştır. Çalışma, 352 hasta üzerinde randomize kontrollü bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Tedavi grubuna oral nimodipin (60 mg/gün) verilirken, kontrol grubuna plasebo verilmiştir. Sonuçlar, nimodipin alan grupta serebral enfarkt oranının plasebo grubuna göre belirgin şekilde azaldığını göstermiştir. Bununla birlikte, nimodipin tedavisi, hastaların hayatta kalma oranları veya nörolojik fonksiyonel sonuçları üzerinde anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu nedenle, çalışma sonuçları, subaraknoid kanama sonrası serebral enfarkt önlenmesinde oral nimodipinin etkili bir tedavi seçeneği olduğunu göstermektedir. Ancak, nimodipinin hastaların nörolojik fonksiyonel sonuçları üzerindeki etkisi belirgin değildir (111).

Etminan ve ark. tarafından 2021 yılında yayınlanan çalışmada, subaraknoid kanama sonrası tedavi seçeneklerinin karşılaştırmalı bir analizini yapmaktadır. Bu çalışmada, hem ilaç hem de ilaç dışı müdahalelerin güvenliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Araştırmacılar, 43 randomize kontrollü çalışmanın verilerini bir araya getirmişler ve farklı tedavi seçenekleri arasındaki etkiyi ağ meta-analizi yöntemiyle karşılaştırmışlardır. Bulgular, nimodipin gibi kalsiyum antagonistlerinin serebral arteriyel spazmı ve morbidite/mortaliteyi azaltmada etkili olduğunu, ancak kanama kaynağının tamamen kapatılması için gereken cerrahi müdahalede farklılık gösterdiğini göstermektedir (135).

Dorhout ve ark çalışmasında nimodipinin SAH sonrası nörolojik sonuçlar üzerindeki etkileri ve yan etkileri incelenmiştir. Cochrane meta-analizinde, 15 randomize kontrollü çalışmayı analiz etti ve 3.152 katılımcıyı kapsadı. Sonuçlar, nimodipinin, anevrizmal SAK sonrası nörolojik sonuçları iyileştirdiğini, özellikle ölüm veya uzun süreli engellilik riskini azalttığını göstermiştir. Ayrıca, nimodipin tedavisi ile ciddi yan etkilerin oluşma olasılığının düşük olduğu tespit edilmiştir (123).

Bu çalışmalar ışığında çalışmamızda cilnidipine ile karşılaştırılması için referans etken madde olarak nimodipini seçtik.

Vazospazm gibi birçok nörolojik hastalığın patojenik mekanizmalarında oksidatif stresin önemli bir rol oynadığı için antioksidanların kullanımıyla oksidatif stres kaynaklı nöronal hücre ölümünün azaltılması üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Antioksidanların verilmesinin, nörodejeneratif hastalıkların birçok in vitro modelinde nöronal hücreleri oksidatif stresten koruduğu gösterilmiştir. Bunlar göz önüne alındığında, cilnidipine'nin antioksidan etkilerinin de belirlenmesi önemlidir (142).

Young Joo Lee ve ark. yaptığı çalışmada cilnidipine'nin H₂O₂ tarafından serbest radikal üretimini azalttığı ve hidroksil radikali doğrudan temizlediğini ve N-tipi Ca²⁺ kanal blokaj etkisinden bağımsız şekilde antioksidan etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bu ek olarak antioksidan etki, cilnidipine'nin oksidatif stres karşısındaki nöroprotektif etkilerine katkıda bulunabileceğini belirtişlerdir (136).

Yapılan çalışmalarda vazospazmı tedavi etmek için kullanılacak ajanın vazospazmın erken ve geç döneminde vazospazma yol açtığı düşünülen etkileri, etkenleri bloke edebilecek özelliklere sahip olması gerektiği belirtilmektedir. Cilnidipine üzerinde yapılan çalışmalarda da endotel fonksiyonunu iyileştirdiği, inflamatuvar yanıtları ve oksidatif stresi azalttığı belirlenmiş olmasından dolayı, vazospazma neden olan yolaklar göz önüne alındığında Cilnidipine'nin vazospazm tedavisinde kullanılabileceğini düşündük (140, 143).

Ratlar üzerinde yapılmış olan çalışmalarda, SAK sonrası baziler arterde daralmanın insanlarda gelişen vazospazmı benzer özellikler sergilediğini gösterilmiştir ve baziler arterin anjiyografik ve morfometrik ölçümlerinin insanlarda gözlemlenenlerle benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (14,137). Ayrıca ratlar ucuz ve kolay elde edilebilir olmaları, vazospazm oluşturma kolaylığı nedeniyle çalışmamızda ratlar tercih edilmiştir.

Subaraknoid boşluğa otolog arteriyel kanın enjekte edilmesi ile SAK oluşturma tekniği, vazospazm çalışmalarda en sık kullanılan teknik olmasından dolayı çalışmamızda da bu teknikle ratlarda SAK oluşturulmuştur (144).

Litaratürde SAK'da vazospazm çalışmalarında, vazospazmın göstergesi olarak baziler arter çapı, baziler arter duvar kalınlığı ve apoptozis'i değerlendiren tunnel belirteçleri kullanılması nedeni ile bizde çalışmamızda aynı değişkenleri kullandık (145).

Deney bulgularının istatistiksel analizinde, kontrol grubu ile sham, nimodipin, cilnidipine 1 ve cilnidipine 2 grupları ilgili değişkenler üzerinde karşılaştırdık. Sham ve kontrol grubunun arter çapı, duvar kalınlığı ve apoptozis belirteçleri değerlendirildiğinde, bu değişkenlerin artmış olduğunu görüyoruz. Bu veriler SAK modelin başarılı bir şekilde uygulandığını göstermektedir.

SAK'daki vazospazmı ölçtüğümüz parametrelerdeki kontrol ve sham grubuna göre olumlu yönde değişimler cilnidipine ve nimodipinin etkinliklerinin karşılaştırmamızı sağlamıştır. Nimodipinin vazospazm tedavisinin etkinliği literatürde kanıtlanmış olup, cilnidipine'nin benzer etki gösterip göstermediğini parametredeki değişimler açıklar niteliktedir. Cilnidipine'nin deneyde kullanılan iki dozu arasındaki etkinlik farkı cilnidipine'nin doza bağımlı bir şekilde etki ettiğini düşündürmektedir.

Sham'a göre cilnidipine 1 grubundaki arter ve duvar kalınlığı değişim yüzdelerinin nimodipin grubundaki Sham'a göre değişim yüzdeleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiş olması ilgili dozda cilnidipine'nin benzer etkinlik gösterdiğine işaret etmektedir.

Cilnidipine 2 grubunun Sham grubuna göre arter çapı ve duvar kalınlığındaki değişim yüzedelerinin nimodipinin grubunun sham grubuna göre değişim yüzdelerinden anlamlı farkı yoktur. Fakat tunel ca1 ve tunel ca3'te değişimler cilnidipine 2 grubunda nimodipine göre olumlu yönde azalmıştır. Bundan yola çıktığımızda cilnidipine yüksek dozda verildiğinde arter çapı ve duvar kalınlığında en az nimodipin kadar etkili olmakla birlikte, apoptozisin önlenmesi yönünden nimodipinden üstündür.

Cilnidipine 1 grubunun arter çapı ve duvar kalınlığına etkisinin cilnidipine 2 ile benzer olması ve artan dozda cilnidipine 2'nin anti-apoptotik etkinliğinin artması cilnidipine'nin doz açısından ileri araştırmalara ihtiyaç duyduğunu, ancak çalışmada bahsi geçen dozlarda nimodipine göre daha üstün etkinlik gösterme potansiyeli olan bir molekül olduğunu ortaya koymaktadır.

Bu veriler ışığında Cilnidipine'nin SAK'da vazospazm tedavisinde etkinliği ile tedavide yer alabilecek potansiyel güçlü bir ajan olabileceğini gözlemledik.

VI. SONUÇ

Subaraknoid kanama ve buna bağlı olarak görülen vazospazm beyin cerrahisi kliniklerinin en önemli sorunlarından biri olmaya devam etmektedir. Serebral vazospazm, subaraknoid kanama sonrası mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktördür. Patofizyolojisi ve tedavisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle bu konu üzerinde günümüzde birçok çalışma yapılmakta ve devam etmektedir.

Bu çalışmada deneysel subaraknoid kanama modeli oluşturulmuş ratlarda bir kalsiyum kanal blokörü olan cilnidipine'nin serebral vazospazm tedavisindeki rolü araştırıldı. Referans olarak nimodipin kabul edilerek karşılaştırma yapıldı ve doz bağımlı etkisi gösterilmeye çalışıldı. Cilnidipinenin nimodipin gibi tedavide kullanılabilme potansiyeli olan bir ajan olduğu görüldü.

Sonuç olarak SAK sonrası gelişen vazospazm ve geç iskemik defisitte, kalsiyum mekanizmasının vazospazmdaki rolünün doğrulanması ve buna yönelik olarak kalsiyum kanal blokörlerinin gerek deneysel gerekse klinik çalışmaların sayısının arttırılmasına ihtiyaç vardır.

VII.KAYNAKÇA

1. Özdemir M.,Bozkurt M., Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2011;64:52–55.
2. Yasargil M.G. Microneurosurgery, Vol. II. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 1984. 165–221 p.
3. Rincon F, Rossenwasser RH, Dumont A. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. Neurosurgery. 2013;73:217–22.
4. Özdemir M., Kahiloğulları Ö., Processus clinoideus anterior ve posterior arası köprüleşme ve foramen caroticoclinoidale: anatomik çalışma The interclinoid osseous bridges between anterior andposterior clinoidprocesses and the caro. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2006;(59):175–8.
5. Yasargil M.G., Fox JL. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1975;3(3):7–14.
6. Maher M, Schweizer TA, Macdonald RL. Treatment of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Guidelines and Gaps. Stroke. 2020. p. 1326–32.
7. Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. World Neurosurg. 2016;85:56–76.
8. Burns SK, Brewer KJ, Jenkins C, Miller S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and vasospasm. AACN Adv Crit Care. 2018;29:163–74.
9. Suwatcharangkoon S, De Marchis GM, Witsch J, Meyers E, Velazquez A, Falo C, et al. Medical Treatment Failure for Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage Threatens Long-Term Outcome. Stroke. 2019;50:1696–702.
10. Göker B, Akçakaya MO, Hamacioğlu MK KT. Serebral vazospazm: klinik izlem ve tedavi. Türk Nöroşir Derg. 2018;28:119–23.
11. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. Journal of Clinical Neuroscience. 1994. p. 19–26.
12. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent

- functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2015;122(2):414–8.
13. 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.
 14. Liu-DeRyke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy.* 2006;26:182–203.
 15. Karaavcı N.Ç., Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Karbonmonoksit Releasing Molekül-3' ün Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. 2017;24–32.
 16. Elliott WJ, Ram CV. *clin J.* Calcium channel blockers. 2011;13:687–9.
 17. İsmailoğlu Ö, Albayrak B ÇE. Travmatik subaraknoid kanamalarda nimodipinin etkisi. *Sinir Sist Cerrahisi Derg.* 4:200–4.
 18. Fischer J, Robin Ganellin C. Analogue-based Drug Discovery. *Analogue-based Drug Discovery.* 2006. 466 p.
 19. Lee J, Lee H, Jang K, Lim KS, Shin D, Yu KS. Evaluation of the pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between cilnidipine and valsartan, in healthy volunteers. *Drug Des Devel Ther.* 2014;8:1781–8.
 20. Suarez JI, Bershad EM. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. In: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Management.* 2016. p. 516–36.
 21. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke.* 2000;31:1054–61.
 22. Stainer T., Juvela S., Unterberg A., Jung C., Frosting M., Rinkel G., European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35:93–112.
 23. Yost M, Fiebelkorn CA, Rabinstein AA, Klaas J, Aakre JA, Brown RD, et al. Incidence of Convexal Subarachnoid Hemorrhage in the Elderly: The Mayo Clinic Study of Aging. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28:104–451.
 24. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America.* 2010. p. 21: 221–33.
 25. Ünal Özüm, Subaraknoid Kanamada Risk Faktörleri ve Yaş Analizi. *Türk*

Nöroşir Derg. 2018;28:1–4.

26. Corbin DOC, Poddar V, Hennis A, Gaskin A, Rambarat C, Wilks R, et al. Incidence and case fatality rates of first-ever stroke in a Black Caribbean population: The Barbados register of strokes. *Stroke*. 2004;35:2523–9.
27. Tsiskaridze A, Djibuti M, Van Melle G, Lomidze G, Apridonidze S, Gauarashvili I, et al. Stroke incidence and 30-day case-fatality in a suburb of Tbilisi: Results of the first prospective population-based study in Georgia. In: *Stroke*. 2004. p. 2523–9.
28. Seo SR, Kim SY, Lee SY, Yoon TH, Park HG, Lee SE, et al. The incidence of stroke by socioeconomic status, age, sex, and stroke subtype: A nationwide study in Korea. *J Prev Med Public Heal*. 2014;47:104–12.
29. Yan J, Hitomi T, Takenaka K, Kato M, Kobayashi H, Okuda H, et al. Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2015;46:620–6.
30. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, Van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: An updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005. p. 2773–80.
31. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993;25(5):636–46.
32. Yao X, Zhang K, Bian J, Chen G. Alcohol consumption and risk of subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of 14 observational studies. *Biomed Reports*. 2016;5:428–36.
33. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the Risk of Hemorrhagic Stroke. *N Engl J Med*. 2000;343:1826–32.
34. Arrigan MT, Heran MKS, Shewchuk JR. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important and common cause of thunderclap and recurrent headaches. *Clinical Radiology*. 2018. p. 417–27.
35. Connolly ES, Rabinstein AA, CJ. Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43:1711–37.
36. Waga S, Otsubo K, Handa H. Warning signs in intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1975;3(1):15–20.
37. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury

- after subarachnoid hemorrhage. *Progress in Neurobiology*. 2012. p. 14–37.
38. Moore SA, Rabinstein AA, Stewart MW, Freeman WD. Recognizing the signs and symptoms of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2014. p. 14–37.
 39. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013;310:1248–55.
 40. Sarioğlu AÇ. Subaraknoid Kanama. *Logos yay*. 1997;5–105.
 41. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*. 2014. p. 353–70.
 42. Adams HP, Kassell NF, Torner JC, Sahs AL. CT and clinical correlations in recent aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A preliminary report of the cooperative Aneurysm study. *Neurology*. 1983;33:981–8.
 43. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, Bullard MJ, Émond M, Symington C, et al. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: Prospective cohort study. *BMJ*. 2011;
 44. Specogna A V. Subarachnoid hemorrhage diagnosis. *JAMA*. 2014.
 45. Mark DG, Kene M V., Offerman SR, Vinson DR, Ballard DW. Validation of cerebrospinal fluid findings in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med*. 2015;29:353–70.
 46. Lindsberg PJ, Uotila L. The diagnostics of subarachnoid hemorrhage and warning leaks by spectrophotometric analysis of the cerebrospinal fluid. *Duodecim; lääketieteellinen aikakauskirja*. 2009. p. 2677–85.
 47. Wiesmann M, Mayer TE, Yousry I, Medele R, Hamann GF, Brückmann H. Detection of hyperacute subarachnoid hemorrhage of the brain by using magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2002;96:684–9.
 48. Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MNJ, Jellinek DA, Powell T, et al. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70:205–11.
 49. Burton TM, Bushnell CD. Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome: A Diagnostic Imaging Review. *Stroke*. 2019. p. 2253–8.
 50. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The

- International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990;73:18–36.
51. Leonardi M, Cenni P, Simonetti L, Raffi L, Battaglia S. Retrospective study of complications arising during cerebral and spinal diagnostic angiography from 1998 to 2003. *Interv Neuroradiol.* 2005;11:213–21.
 52. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: A systematic review. *Neurocritical Care.* 2005. p. 110–8.
 53. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6:1–9.
 54. Ko SB, Choi HA, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, Claassen J, et al. Quantitative analysis of hemorrhage clearance and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg.* 2016;8:923–6.
 55. Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9:995–36.
 56. Weir B, M. R., Wilkins RH RS. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. *Neurosurgery NewYork McGraw Hill.* 1996;2191–214.
 57. Wostrack M, Reeb T, Martin J, Kehl V, Shiban E, Preuss A, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The role of intrathecal interleukin-6. *Neurocrit Care.* 2014;21:78–84.
 58. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: Frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke.* 2002;33:1225–32.
 59. Kırış T., Sencer A., Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları. *Temel Nöroşirürji Ankara Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları.* 2005;448–56.
 60. Solenski NJ, Haley EC, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Crit Care Med.* 1995;23(6):1007–17.
 61. Baggott CD, Aagaard-Kienitz B. Cerebral vasospasm. *Neurosurgery Clinics of North America.* 2014. p. 4697–528.
 62. Gurdjian ES. Thomas LM. Cerebral vasospasm, *Handbook of Clinical Neurology* 1975;12:511.

63. Ecker A, Riemenschneider Pa. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg.* 1951;8:660–7.
64. Allcock Jm, Drake Cg. Ruptured Intracranial Aneurysms--The Role Of Arterial Spasm. *J Neurosurg.* 1965;22:21–9.
65. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery.* 1982;11:337–43.
66. Seifert V, Stolke D, Kunz U, Resch K. Influence of blood volume on cerebrospinal fluid levels of arachidonic acid metabolites after subarachnoid hemorrhage: Experimental study on the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 1988;23(3):313–21.
67. Allen GS. Cerebral arterial spasm. *Clinical neurosurgery.* 1985. p. 70–8.
68. Alexander E, Black PM, Liszczak TM, Zervas NT. Delayed CSF lavage for arteriographic and morphological vasospasm after experimental SAH. *J Neurosurg.* 1985;63(6):949–58.
69. Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD, Zervas NT. The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm. *J Neurosurg.* 1990;75(2):767–74.
70. Fujii Y, Takahashi A, Yoshimoto T. Percutaneous transluminal angioplasty in a canine model of cerebral vasospasm: Angiographic, histologic, and pharmacologic evaluation. *Surg Neurol.* 1995;44(2):163–70.
71. Kassell NF, Sasaki T, Colohan A, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985;16(4):562–72.
72. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2008;109:199–207.
73. Abila AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, et al. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial: Clinical article. *J Neurosurg.* 2014;120:391–21.
74. Mocco J., Ransom Evan R., Komotar, Ricardo J., William J., Sergot, Paulina B., et al. Racial differences in cerebral vasospasm: A systematic review of the

- literature. *Neurosurgery*. 2006;58:305–12.
75. Takayama M, Waters B, Fujii H, Hara K, Kashiwagi M, Matsusue A, et al. Subarachnoid hemorrhage in a Japanese cocaine abuser: Cocaine-related sudden death. *Leg Med*. 2018;32:43–7.
 76. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, Piepgras DG, Nichols DA, McIver JJ, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg*. 2003;98:319–25.
 77. Sheth SA, Hausrath D, Numis AL, Lawton MT, Josephson SA. Intraoperative rerupture during surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is not associated with an increased risk of vasospasm: Clinical article. *J Neurosurg*. 2014;120:409–14.
 78. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2015. p. 15–32.
 79. Feigin VL, Rinkel GJE, Algra A, Vermeulen M, Van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *Neurology*. 1998;50(4):873–83.
 80. Rinkel GJE, Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers PJAM, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1991;29(5):463–8.
 81. Rordorf G, Koroshetz WJ, Copen WA, Gonzalez G, Yamada K, Schaefer PW, et al. Diffusion- and perfusion-weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(599):605.
 82. Aoyama K, Fushimi Y, Okada T, Miyasaki A, Taki H, Shibamoto K, et al. Detection of symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage: Initial findings from single time-point and serial measurements with arterial spin labelling. *Eur Radiol*. 2012;
 83. Shishido T, Suzuki R, Qian L, Hirakawa K. The role of superoxide anions in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke*. 1994;25(4):868–8.
 84. Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:27.
 85. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A review. *Neurosurgery*. 2005;56(4):633–54.

86. Zhang JH, Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: Time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31:151–8.
87. Macdonald RL, Weir BKA. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke.* 1991;22(8):971–82.
88. Aoki T, Takenaka K, Suzuki S, Kassell NF, Sagher O, Lee KS. The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in rabbit basilar arteries. *J Neurosurg.* 1994;81:261–6.
89. Cahill WJ, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006;26:1341–53.
90. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: Review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther.* 2005;105:23–6.
91. Pyne-Geithman GJ, Morgan CJ, Wagner K, Dulaney EM, Carrozzella J, Kanter DS, 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.
92. Pradilla G, Chaichana KL, Hoang S, Huang J, Tamargo RJ. Inflammation and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(2):365–9.
93. Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2007;60(5):828–36.
94. Bowman G, Bonneau RH, Chinchilli VM, Tracey KJ, Cockcroft KM. A novel inhibitor of inflammatory cytokine production (CNI-1493) reduces rodent post-hemorrhagic vasospasm. *Neurocrit Care.* 2006;5(3):222–9.
95. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2003;9:113–9.
96. 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.
97. Kiriş T, Karasu A, Yavuz C, Erdem T, Ünal F, Hepgül K, et al. Reversal of cerebral vasospasm by the nitric oxide donor SNAP in an experimental model

- of subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;(141):1323–8.
98. Kasımcıan MÖ, Göker B, Hamamcıoğlu MK KT. Serebral vazopazmın etiyolojisi. *Türk Nöroşir Derg*. 2018;28:115–8.
 99. Ishiguro M, Murakami K, Link T, Zvarova K, Tranmer BI, Morielli AD, et al. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;104:99–102.
 100. Koliass 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.
 101. Iqbal S, Hayman E, Hong C, Stokum J, Kurland D, Gerzanich V, et al. Inducible nitric oxide synthase (NOS-2) in subarachnoid hemorrhage: Regulatory mechanisms and therapeutic implications. *Brain Circ*. 2016;2:1–19.
 102. Kitazono T, Faraci FM, Taguchi H, Heistad DD. Role of potassium channels in cerebral blood vessels. *Stroke*. 1995;26:1713–23.
 103. Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2000;46:517–30.
 104. Chrissobolis S, Sobey CG. Recent evidence for an involvement of rho-kinase in cerebral vascular disease. *Stroke*. 2006;37:2174–80.
 105. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev*. 2002;82:131–85.
 106. Chou SHY. Inflammation, cerebral vasospasm, and brain injury in subarachnoid hemorrhage-a shifting paradigm and a new beginning. *Crit Care Med*. 2018;16:1883–5.
 107. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin C lung, Calisaneller T, Ley KF, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Putative role of inflammation. *Neurosurgery*. 2003;53:123–35.
 108. Rabinstein AA, Weigand S, Atkinson JLD, Wijdicks EFM. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005;36(5):992–7.
 109. Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang JH. Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004;35(3):260–6.
 110. Zhang Z, Nagata I, Kikuchi H, Xue JH, Sakai N, Sakai H, et al. Broad-

- spectrum and selective serine protease inhibitors prevent expression of platelet-derived growth factor-BB and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Vasospasm caused by cisternal injection of recombinant platelet-derived growth factor-BB. *Stroke*. 2001;32:1665–72.
111. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MDM, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J*. 1989;298(6674):636–42.
 112. Auer LM. Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 1984;15(1):57–66.
 113. Wong GKC, Poon WS, Chan MTV, Boet R, Gin T, Ng SCP, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): A randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*. 2010;41:921–6.
 114. Yamamoto T, Mori K, Esaki T, Nakao Y, Tokugawa J, Watanabe M. Preventive effect of continuous cisternal irrigation with magnesium sulfate solution on angiographic cerebral vasospasms associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhages: A randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2016;1–9.
 115. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: An update. *Neurol Res Int*. 2013;
 116. Povlsen GK, Edvinsson L. MEK1/2 inhibitor U0126 but not endothelin receptor antagonist clazosentan reduces upregulation of cerebrovascular contractile receptors and delayed cerebral ischemia, and improves outcome after subarachnoid hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35:329–37.
 117. Fujimura M, Joo JY, Kim JS, Hatta M, Yokoyama Y, Tominaga T. Preventive Effect of Clazosentan against Cerebral Vasospasm after Clipping Surgery for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Japanese and Korean Patients. *Cerebrovasc Dis*. 2017;
 118. Flamm ES, Adams HP, Beck DW, Pinto RS, Marler JR, Walker MD, et al. Dose-escalation study of intravenous nicardipine in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1988;3:393–400.
 119. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial

- aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 1989;75:55–60.
120. Rang H, Dale M and RJ. *Pharmacology.* Edinburgh: Churchill Livingstone. 2003;12.
 121. Thula TT, Schultz G, Tran-Son-Tay R, Batich C. Effects of EGF and bFGF on irradiated parotid glands. *Ann Biomed Eng.* 2005;33(5):685–95.
 122. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association. *Stroke.* 2009;40(3):994–1025.
 123. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, Van Den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007.
 124. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2014;10(1):44–58.
 125. Fujii S, Kameyama K, Hosono M, Hayashi Y KK. Effect of cilnidipine, a novel dihydropyridine calcium channel antagonist, on N type calcium channel in rat dorsal root ganglion neurons. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;280:1184–91.
 126. Uneyama H, Takahara A, Dohmoto H YR. Blockade of N type calcium current by cilnidipine (FRC 8653) in acutely dissociated rat sympathetic neurones. *Br J Pharmacol.* 1997;122:37–42.
 127. Hosono M, Fujii S, Hiruma T, Watanabe K, Hayashi Y, Ohnishi H, et al. Inhibitory Effect of Cilnidipine on Vascular Sympathetic Neurotransmission and Subsequent Vasoconstriction in Spontaneously Hypertensive Rats. *Jpn J Pharmacol.* 1995;69:127–34.
 128. Nap A, Mathy MJ, Balt JC, Pfaffendorf M VZP. The evaluation of N type channel blocking properties of cilnidipine and other voltage dependent calcium antagonists. *Fundam Clin Pharmacol.* 2004;18:309–19.
 129. Fan L, Yang Q, Xiao XQ, Grove KL, Huang Y, Chen ZW, et al. Dual actions of cilnidipine in human internal thoracic artery: Inhibition of calcium channels and enhancement of endothelial nitric oxide synthase. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:1063–9.
 130. Takahara A, Konda T, Enomoto A, Kondo N. Neuroprotective effects of a dual L/N-type Ca²⁺ channel blocker cilnidipine in the rat focal brain ischemia model. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(9):1388–91.

131. Abroch E., Salom JB. Torregrosa G., Calcium channels in cerebral arteries. *Pharmacol Ther.* 1995;68(1) 34-49.
132. Sengul G, Arık M AA. Periarteriyel kan varlığına bağlı gelişen vazokonstrüksiyonda nimodipin ve amiodaronun etkisinin karşılaştırılması. *Sinir Sist Cerrahisi Derg.* 2008;2:93–100.
133. Kadioğlu HH, Barlas E, Kayaoğlu ÇR et al. Geçici klipllemeğe bağlı oluşan vasküler yaralanma üzerine nimodipinin etkisi. *AÜTD.* 1996;28:331–6.
134. Hao G, Chu G, Pan P, Han Y, Ai Y, Shi Z, et al. Clinical effectiveness of nimodipine for the prevention of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Neurology.* 2022.
135. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K. Comparative safety and efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions for the acute management of adult patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2021;20(1):33–42.
136. Lee YJ, Park KH, Park HH, Kim YJ, Lee KY, Kim SH, et al. Cilnidipine mediates a neuroprotective effect by scavenging free radicals and activating the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Neurochem.* 2009;111:90–100.
137. Solomon RA, Antunes JL, Chen RYZ, Bland L, Chien S. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: A new animal model. *Stroke.* 1985;16(1):58–64.
138. JJ.A. Mooij. Grading and Decision-Making in (Aneurysmal) Subarachnoid Haemorrhage *Interv Neuroradiol.* 2001 Dec; 7(4): 283–289.
139. Mowafaq M. Ghareeb, and Abulfadhel J. Neamah, Formulation And Characterization Of Nimodipine Nanoemulsion As Ampoule For Oral Route *IJPSR* 2017;8(2): 591-601
140. Sarat Chandra K, Ramesh G., The fourth-generation Calcium channel blocker: Cilnidipine *Indian Heart Journal* 2013 Dec;65(6): 691-695
141. Runhui Li, Hot spots and future directions of research on the neuroprotective effects of nimodipine *Neural Regen Res.* 2014 Nov 1; 9(21): 1933–1938.
142. Albarracin S. L., Stab B., Effects of natural antioxidants in neurodegenerative disease, *Nutritional Neuroscience* 2012;15(1): 1-9
143. Canbolat Ş., Nurullahoğlu Atalık K. E., Kalsiyum Kanal Blokerlerinin

Pleiotropik Etkileri, Kafkas Journal of Medical Sciences 2019;9(2) 125-131

144. Jeon H., Ai J., Sabri M., Tariq A., Neurological and neurobehavioral assessment of experimental subarachnoid hemorrhage, BMC Neuroscience 2009;10 103
145. Erdi, F., Keskin, F., Esen, H., Kaya, B., Feyzioglu, B., Kilinc, I., Telmisartan ameliorates oxidative stress and subarachnoid haemorrhage-induced cerebral vasospasm. Neurological research 2016;38(3), 224-231.
146. Rune A., Transcranial Doppler assessment of cerebral vasospasm, European Journal of Ultrasound 2002;16(1-2), 3-10
147. Chyatte D. Anti-inflammatory Agents and Cerebral Vasospasm, Neurosurgery Clinics of North America 1990;1(2) 433-450