

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



SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL SUBARAKNOİD
KANAMA SONRASI GELİŞEN GECİKMİŞ SEREBRAL
VAZOSPAZMDA 2APB'NİN DOZ BAĞIMLI ETKİSİ

Hazırlayan

Arş.Gör.Dr. Turan ÇAYIR

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi İhsan CANBEK

2024 - AFYONKARAHİSAR

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

**SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL SUBARAKNOİD
KANAMA SONRASI GELİŞEN GECİKMİŞ SEREBRAL
VAZOSPAZMDA 2APB’NİN DOZ BAĞIMLI ETKİSİ**

Hazırlayan

Arş.Gör.Dr. Turan ÇAYIR

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi İhsan CANBEK

Bu çalışma Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinasyon Birimi tarafından 23.TUS.006 proje numarası ile desteklenmiştir.

2024 - AFYONKARAHİSAR

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

Tez Başlığı: Sıçanlarda oluşturulan deneysel subaraknoid kanama sonrası gelişen gecikmiş serebral vazospazmda 2APB'nin doz bağımlı etkisi

Tez Hazırlayan: Arş.Gör.Dr. Turan ÇAYIR

Tez Kabul Tarihi: 26.06.2024

Tez Danışmanları: Dr.Öğr.Üyesi İhsan CANBEK

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

Dr.Öğr. Üyesi İhsan CANBEK

Beyin ve Sinir Cerrahisi
Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Serhat YILDIZHAN

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 desteklerinden dolayı hocalarım Prof. Dr.Adem Aslan, Doç.Dr. Mehmet Gazi Boyacı, Doç.Dr. Serhat Yıldızhan, Doç.Dr. Usame Rakip, Doç.Dr. Semiha Orhan, Dr. Öğr. Üyesi İhsan Canbek ve bu süreçte beyin cerrahisi ihtisasım boyunca desteklerini esirgemeyen Stj. Dr. Ali Sadri Uysal ve asistan arkadaşlarıma; Deney ve tez çalışmamın uygulama, analiz ve değerlendirme aşamalarında desteklerinden dolayı Prof. Dr. Nurhan Doğan, Doç. Dr. Halit Buğra Koca, Doç. Doç.Dr. Selçuk Kuzu, Dr. Mustafa Volkan Yaprakcı, Doç. Dr. Fatma Fırat'a,

Ve

Hayatımın en büyük zenginliği annem, babam ve kardeşime,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Arş. Gör. Dr. Turan ÇAYIR

Afyonkarahisar

2024

SIÇANLARDA OLUŞTURULAN DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI GELİŞEN GECİKMİŞ SEREBRAL VAZOSPAZMDA 2APB'NİN DOZ BAĞIMLI ETKİSİ

Arş. Gör. Dr. Turan ÇAYIR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi

Haziran 2024

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi İhsan CANBEK

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, erken dönemde etkisi araştırılmış ve anlamlı bulunmuş olan 2-Aminoetoksi difenil borat (2APB)'in gecikmiş serebral vazospazmda doza bağlı etkisi karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu deneysel çalışma 60 adet erişkin 300-350 gr ağırlığında wistar cinsi erkek rat üzerinde yapıldı. Tekli kanama modeli ile subaraknoid kanama oluşturuldu. Ratlar 4 gruba ayrıldı: 1.grup (Kontrol), 2.grup (Sham), 3.grup (2APB 0,5mg/kg), 4.grup (2APB 2mg/kg), İlaçlar intraperitoneal olarak 5 gün boyunca günde tek sefer verildi. 5 günün sonunda ratlar sakrifiye edildi. Histopatolojik olarak baziler arter çapı ve duvar kalınlığı ölçüldü, biyokimyasal olarak da rat serumundan TAS (total antioksidan durum) ve TOS (total oksidan durum) seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: Subaraknoid kanama oluşturulmuş ratlarda 2-APB'nin doza bağlı arter çapı, duvar kalınlığı, VEGF H-Score (vasküler endotelial büyüme faktörü), TOS, TAS ve OSI (oksidatif stres indeksi) parametreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak vazospazmda olumlu etkileri olduğu ancak oksidatif stres faktörleri üzerinde anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışma 2-APB'nin subaraknoid kanama sonrasında gelişen vazospazmın önleminde ve tedavi edilmesinde etkili olabileceğini ortaya koymuştur. Ancak 2-APB'nin klinik kullanıma girebilmesi için daha fazla deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid kanama, serebral vazospazm, kalsiyum kanal blokörü, 2APB.

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF 2APB ON DELAYED CEREBRAL VASOSPASM AFTER EXPERIMENTAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN RATS

Afyonkarahisar Health Sciences University

Faculty of Medicine

Department of Neurosurgery

June 2024

ABSTRACT

Objective: Cerebral vasospasm is one of the most impactful complications affecting mortality and morbidity in patients with subarachnoid hemorrhage. Due to the incomplete understanding of its pathophysiology, prevention, and treatment, it poses a significant challenge in the practice of neurosurgery. This study comparatively assesses the dose-dependent effect of 2-Aminoethoxydiphenyl borate (2APB), which has been investigated and found significant in the early stage, on delayed cerebral vasospasm.

Materials and Methods: This experimental study was conducted on 60 adult male Wistar rats weighing between 300-350 grams. A single hemorrhage model was used to induce subarachnoid hemorrhage. The rats were divided into four groups: 1. Control Group, 2. Sham Group, 3. 2-APB 0.5mg/kg Group, and 4. 2-APB 2mg/kg Group. The drugs were administered intraperitoneally once a day for five days. At the end of the fifth day, the rats were sacrificed. Histopathologically, the diameter and wall thickness of the basilar artery were measured and biochemically, the levels of TAS (total antioxidant situation) and TOS (total oxidant situation) were evaluated in rat serum.

Results: The dose-dependent effects of 2-APB on arterial diameter, wall thickness, VEGF H-Score (vascular endothelial growth factor), TOS, TAS and OSI (oxidative stress index) parameters were evaluated in rats with subarachnoid hemorrhage and it was found that 2-APB had statistically positive effects on vasospasm but had no significant effect on oxidative stress factors.

Conclusion: This study demonstrated that 2-APB may be effective in the prevention and treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. However, further experimental and clinical studies are needed before 2-APB can be used clinically.

Key Words: Subarachnoid hemorrhage, cerebral vasospasm, calcium channel blocker, 2-APB.

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.....	3
2.1. SUBARAKNOİD KANAMA.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etyoloji	5
2.1.4 Risk Faktörleri.....	6
2.1.5 Belirti ve Bulgular	7
2.1.6 Tanı Yöntemleri	10
2.1.7 Derecelendirme	11
2.1.8 Komplikasyonlar	14
2.2 SEREBRAL VAZOSPAZM	17
2.2.1 Tanım	17
2.2.2 Klinik Belirtiler ve Tanı	19
2.2.3 Serebral vazospazmı önleyici ve tedavi edici yöntemler.....	20
III. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1 GEREÇ	25
3.2 YÖNTEM.....	26
3.2.1 Gruplar	26
3.2.2 Anestezi	26
3.2.3 Otolog arteriyel kan eldesi	26
3.2.4 Subaraknoid kanama oluşturulması	26
3.2.5 İlaç Uygulaması.....	28
3.2.6 Takip.....	28

3.2.7 Biyokimyasal incelemeler için kan örneği alınması, sakrifikasyon ve dekapitasyon işlemi	29
3.2.8 Spesmenlerin Hazırlanması	30
3.2.9 Baziler Arter Lümen Çapı ve Duvar Kalınlığı Ölçümleri	30
3.2.10 Verilerin Değerlendirilmesi	32
IV.BULGULAR	34
V.TARTIŞMA	42
VI. SONUÇ	48
VII.KAYNAKÇA	49



KISALTMALAR VE SİMGELER

2APB: 2-Aminoetoksi difenil borat

BOS: Beyin omurilik sıvısı

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

GSİ: Gecikmiş serebral iskemi

H&E: Hematoksilen-Eozin

Hb: Hemoglobin

MİB: Menengial irritasyon bulgusu

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NO: Nitrik oksit

OSI: Oksidatif stres indeksi

SAK: Subaraknoid kanama

TAS: Total antioksidan durum

TD: Transkraniyel doppler

TOS: Total oksidan durum

VEGF: Vascular endothelial growth factor

WFNS: Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Subaraknoid kanamaya neden olan risk faktörleri	6
Tablo 2. SAK hastalarında görülen bulgular ve semptomlar	9
Tablo 3. Botterel SAK sınıflandırması	11
Tablo 4. Hunt ve Hess skalası	12
Tablo 5. Fisher sınıflama sistemi	13
Tablo 6. Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu (WFNS) sınıflaması.....	13
Tablo 7. Yaşargil evrelemesi	14
Tablo 8. Gruplara göre deneyde kullanılan denek sayıları	26
Tablo 9. Her bir deneğe ait ortalama arter çapı (μm).....	34
Tablo 10. Her bir deneğe ait ortalama arter duvar kalınlığı (μm).....	35
Tablo 11. Her bir deneğe ait VEGF H-Skoru	36
Tablo 12. Parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirmeleri.....	38
Tablo 13. Her bir deneğe ait TOS ($\mu\text{mol/L}$) değerleri	39
Tablo 14. Her bir deneğe ait TAS(Mmol/L) değerleri.....	40
Tablo 15. Her bir deneğe ait OSI değerleri.....	40

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Vazospazma neden olan etkenler	18
Şekil 2. TRPM2'nin beyindeki aktivasyon mekanizmaları ve fonksiyonları	23
Şekil 3. Aşamalara göre anevrizmal SAK kliniği ve yaklaşımlar.....	24
Şekil 4. Gruplara göre histolojik parametrelerin ortalama değerleri.....	37
Şekil 5. Gruplara göre TOS (µmol/L) ve TAS (mmol/L) ortalama değerleri.....	41
Şekil 6. Gruplara göre OSİ ortalama değerleri.....	41

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. İşlem öncesi femoral arter anatomik saha temizliği	27
Resim 2. Femoral arterden kan alma işlemleri	28
Resim 3. Dekapitasyon sonrası beyin diseksiyonu.	29
Resim 4. Lümen çapı ve arter duvar kalınlığı histolojik inceleme örneği	31
Resim 5. VEGF H-Skoru histolojik inceleme örneği	32

I. GİRİŞ

Subaraknoid kanama (SAK), Morgagni tarafından ilk kez 1700' lerde tanımlanmıştır (1). SAK, araknoid ve pia mater yapıları arasındaki boşluğa arteriyal veya venöz kanama sonucu olur (2). Mortalite ve morbidite yıllık insidansı 7-11/100.000 kadardır (3). SAK kanama bozuklukları, vasküler malformasyonlar, anevrizma, travma, beyin tümörleri, antikoagülan tedavi komplikasyonu olarak meydana gelebilmekte iken %20 oranında herhangi bir neden bulunamaz (4,5). Spontan (travma dışı) olarak gerçekleşenleri ise genellikle rüptüre anevrizmalardan kaynaklanır ve bu tüm travma dışı vakaların yaklaşık %80'ini oluşturmaktadır. Serebral vazospazm SAK sonrasında mortalite ve morbiditeye sebep olan en önemli komplikasyondur (6).

SAK sonrasında sisterna içinde yoğunlaşan kan ve kan metabolitlerinin beyin tabanındaki geniş arterlerde meydana getirdiği patolojik damar lümen daralmasına serebral vazospazm denir (7). Vazospazm, anevrizma rüptürü sonrasında çoğunlukla 4. ve 14.günler arasında ortaya çıkar ancak en sık 7. ve 11. günlerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Vazospazm; serebral iskemi, beyin infarktı, kalıcı sakatlık ve hatta ölüme yol açabilir (8).

Serebral vazospazm, klinik ve anjiyografik (radyolojik) olmak üzere ikiye ayrılır. Anjiyografik vazospazm, radyolojik olarak görülen serebral damar çapındaki daralmadır. Klinik vazospazm ise serebral damarların ilerleyici vazokonstriksiyonunun neden olduğu iskemik semptom ve bulguların tamamını içeren sendromdur ve gecikmiş serebral iskemi (GSİ) olarak adlandırılır (9). Gecikmiş serebral iskemi, SAK sonrası takip edilen hastalarda uzamış yoğun bakım sürelerinin, uzamış hastane yatış öyküsü, morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni olup SAK'ın en korkulan komplikasyonunu oluşturur. GSİ, tek sefer kanamış anevrizma rüptüründen sonra SAK'lı hastalarda yaklaşık üçte bir oranında görülür (10,11). GSİ'ye yönelik kılavuzlarda olan kurtarma tedavi protokolleri, vazospazmı ve vazospazma bağlı sekonder iskemiye engellemeye yönelik olup; hipovolemiden, hipotansiyondan ve anemiden kaçınma prensibi temeline dayanır. Patofizyolojiye dayalı olarak, reperfüzyonu sağlamak amacıyla hipertansiyon, hipervolemi, hemodilüsyon (3H) tedavisi gibi temel medikal müdahaleler uygulanmıştır (12). Bu tedavi yöntemleri günümüzde bazı değişikliklere uğramıştır.

İkinci jenerasyon bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin, vazospazma bağı mortaliteyi klinik ve istatistiksel olarak belirgin bir şekilde azaltabilir. Hemoraji sonrası ilk 96 saat içinde başlanan nimodipin tedavisinin SAK sonrası gelişen vazospazmı önlemede etkili bulunması, nimodipinin birçok klinikte vazospazmın rutin tedavi protokolüne dahil edilmesine neden olmuştur (13,14).

Subaraknoid alanda hematoma varlığının serebral vazospazm gelişiminde en büyük neden olduğuna inanılmaktadır (5), bundan dolayı intrasisternal doku plazminojen aktivatörü ve intratekal fibrinolitik tedavi ile trombolizis, ayrıca bir protein kinaz inhibitörü olan fasudil hidroklorür, kombine intraarteriyel fasudil ve intraventriküler ürokinaz vazospazm tedavisine yönelik üzerinde çalışmalar yürütülen diğer medikal tedavilerdir (15,16).

Nimodipin, SAK sonrası klinik sonuçları geliştirmek için mevcut seçenek olarak kullanılmasına rağmen erken beyin hasarı, vazospazm ve gecikmiş serebral iskemide insidansındaki azalma üzerindeki etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır (17). Bu alanda yeni araştırmalara ve tedavi protokollerine ihtiyaç vardır. SAK sonrası 2-APB'nin vazospazmda yeni bir seçenek olabileceği üzerinde yapılan bu çalışmamızda, ratlarda oluşturulan SAK modelinde 2-APB'nin vazospazm üzerindeki etkisinin incelenmesi ve doza bağı etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

II.GENEL BİLGİLER

2.1. SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1. Tanım

Santral sinir sistemini saran içinde beyin omurilik sıvısının dolaştığı mesafe içerisine arteriyel veya venöz nedenlere bağlı olarak gelişen kanamaya subaraknoid kanama (SAK) denir. Travma, subaraknoid kanamanın en sık sebebidir (18).

Travma dışı gelişen subaraknoid kanamanın yaklaşık olarak % 80'i rüptüre olmuş intrakraniyal anevrizma kaynaklıdır (18).

SAK yüksek oranda mortalite ve morbidite ile seyreden bir patolojidir (19).

2.1.2. Epidemiyoloji

Subaraknoid kanamanın üzerine yapılan epidemiyolojik çalışmalarda birbiri ile benzer olmayan veriler elde edilmiştir. Çalışmalar arasındaki metod farklılıkları veriler arasında farklılık olmasına neden olmuştur. SAK geçiren hastaların yaklaşık %10'u tıbbi müdahale yapılamadan öldüğü için gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (20).

Bu sebeple SAK'ın güncel, doğru insidans ve prevalansı belirlenememiştir. Fakat genel olarak dünyada insidans 9,1/100.000 olarak kabul edilmiştir. Yaş açısından bakıldığında ellili yaşlarda özellikle insidansta artış görülmektedir. Kadınlarda 5. dekatta erkeklerin 1,6 katıdır (21).

Subaraknoid kanamalı hastaların yaklaşık %10-20'si kanama öncesi durumunu geri kazanabilmektedir (22).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MONICA (MONICA; Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Projesi ile epidemiyolojik sonuçlar arasındaki farklılıkları karşılaştırarak daha doğru sonuç bulmayı hedeflemiştir (23).

SAK tanısını standardize etmek için MONICA kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterlere göre tanı konulması için tipik semptomların görülmesi ve aşağıda bahsi geçen kriterlerden en az birinin bulunması gerekmektedir;

1. Nekropside SAK görülmesi ve anevrizma ya da arteriovenöz malformasyon bulunması.

2. Bilgisarlı Tomografi'de (BT) silviyan fissürde, frontal loblar arasında, bazal sisternalarda veya intraventriküler alanda kan görülmesi.

3. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde mm^3 'te 2000'den fazla eritrosit görülmesi ve anjiyografi ile anevrizma veya arteriovenöz malformasyon tespit edilmesi.

4. BOS incelemesinde mm^3 'te 2000'den fazla eritrosit görülmesi ve BT veya nekropsi ile intraserebral kanama ihtimalinin dışlanması.

MONICA sonuçları ve daha sonra yapılan araştırmaların sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmaya göre SAK insidansı ülkelere göre yıllık; Finlandiya' da 22/100.000, Japonya'da 25/100.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 9/100.000, Rusya'da 6,6/100.000, Norveç'de 8,8/100.000, Avusturalya ve Yeni Zelanda'da 8,1/100.000 ve Yunanistan'da 8,7/100.000 olarak bulunmuştur . 37 çalışmanın yaş ortalaması göz önüne alınarak derlendiği bir analizde ortalama görülme yaşı 35 olarak belirlenmiş ve bu yaşta yıllık 100.000 nüfusla 8,6 olgu görüldüğü tespit edilmiş ve bu çalışmaya göre yaşla birlikte SAK görülme riski her yıl 0,16 kat artmaktadır (24).

Daha güncel kapsamlı bir çalışma 32 ülkeden 75 adet çalışma ile 67.746.051 kişi üzerinde incelenen 8176 SAK hastasını içeriyor. Tüm orta yıllara göre genel ham SAK insidansı, 100.000 kişi-yılı başına 7,9 iken ; kadınların erkeklere oranı 1,3 idi. Küresel SAK insidansı, 1980'de 100.000 kişi-yılı başına 10,2 olarak başlayıp 2010'da 6,1'e düştü. SAK insidansı, 1980 ile 2010 arasında Avrupa'da %40,6 Asya'da %46,2 ve Kuzey Amerika'da %14 azalırken, Japonya'da %59,1 arttı. Global SAK insidansı, sistolik kan basıncındaki her milimetre cıva azalması ile %7,1 ve sigara içme yaygınlığındaki her yüzde azalma ile %2,4 azaldığı bulundu (25).

2.1.3 Etiyoloji

SAK serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, emboli ve primer intraserebral kanamadan sonra dördüncü sırada görülmektedir. SAK, inme olgularının yaklaşık % 4-5'ini oluşturur (26,27).

Travma en sık SAK sebebidir. Travmalara; kapalı kafa travması, elektrik yaralanması, ateşli silah yaralanmaları, penetran kafa travmaları, ısıya bağlı hasar, radyasyon ve trafik kazaları gibi nedenler örnek olarak verilebilir. Travma dışı SAK'lar, spontan SAK veya primer SAK olarak adlandırılır (28).

Nontravmatik SAK olarak da ifade edilen spontan/primer SAK etiyolojisinde %80'lik oran ile rüptüre olmuş intraserebral anevrizmalar en sık SAK sebebidir (29,30).

Nontravmatik SAK'ın anevrizma dışı diğer sebeplerini şöyle sıralayabiliriz;

1. Vasküler: Ateroskleroz, arteriyel diseksiyon, rüptüre arteriovenöz malformasyon ve diğer vasküler malformasyonlar, fuziform veya mikotik anevrizmalar, dural arteriovenöz fistüller, intraserebral kavernöz anjiomlar, serebral venöz trombozlar, serebral amiloid anjiopatiler, Moyamoya hastalığı, boreliozis, Behçet hastalığı, Poliarteritis nodoza, Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozis.

2. Enfeksiyonlar: Bakteriyel menenjit, tübeküloz menenjit ve fungal menenjit, sifiliz, herpes simpleks ve diğer viral ensefalitler, leptospirozis, listeriazis, bruselloz, sarı humma, tifo, malaria, antraks.

3. Hematolojik Hastalıklar: Orak hücreli anemi, lösemi, hemofili, aplastik anemi, lenfoma, herediter sferositoz, sistemik lupus eritematozus, dissemine intravasküler koagülopati, afibrinojenemi.

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

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

6. İdiyopatik: Benign perimezensefalik SAK.

Non-travmatik SAK'larda % 14-15 oranında neden bulunamaz (31).

2.1.4 Risk Faktörleri

Kadın cinsiyeti ve ileri yaş değiştirilemez risk faktörüdür ve ellili yaşlar en sık SAK görülme dönemidir. Sigara tüketme süresi ve miktarı ile anevrizma rüptürü arasında pozitif ilişkinin olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Sigara anevrizmaların hem rüptüre olmalarına yatkınlığı artırır, hem de endotelde hasar oluşturarak anevrizma oluşumuna neden olmaktadır. SAK için en önemli bağımsız değiştirilebilir risk faktörü hipertansiyon olarak kabul edilmektedir; endotel hasarı, vazovazorum oklüzyonu ve damar duvarındaki düz kaslarda elastin ve kollajen sentezini bozarak hem anevrizma oluşumuna hem de rüptürüne neden olur. Kronik alkol alımının SAK oluşumunu arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur. Haftada 100 gramdan fazla alkol alımı SAK için yüksek risk oluşturmaktadır (32).

Subaraknoid kanamaya neden olan risk faktörleri Tablo 1.'de verilmiştir (32).

Tablo 1. Subaraknoid kanamaya neden olan risk faktörleri

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

Normal popülasyonda subaraknoid kanamanın 25-45 yaş arasında erkeklerde ve 55-85 yaş arasında kadınlarda daha fazla olduğu görülmektedir (33).

Finlandiya ve Japonya gibi ülkelerde daha fazla SAK izlenir, Afroamerikalılarda diğer etnik kökenli Amerikalılara göre artmış risk izlenmektedir. Japonya’da SAK insidansında artış görülmektedir (25,34).

Geçirilmiş SAK hikayesi ve aile hikayesi mevcut olanların normal popülasyona göre SAK geçirme oranı oldukça yüksektir (35).

Genetik açıdan yapılan araştırmalarda COMT-A aleli (Catechol-O-methyltransferase) A/A genotipinin SAK’ı takiben serebral vazospazm gelişiminde rol oynadığı, 7q35 kromozomunda bulunan endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) geninin NO üretiminde rol aldığı ve bu genin polimorfizmlerinin anevrizma oluşumunda etkili olduğu, insan kromozomunda 16q22’de bulunan Hp geninin Hp 2-2 genotipi Hp 1-1’den daha proinflamatuvar olduğu ve bunun da artan inflamasyon, bağışıklık tepkisi, oksidasyon ve vazokonstiksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Klinik olarak Ryanodin reseptörleri (RyR’ler)’ni kodlayan genlerdeki polimorfizmler vazospazm başlangıcı ile ilişkilidir ve son kanıtlar RyR’lerin SAK sonrası vazospazm patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Sistatyonin sentaz (CBS), homosisteini ve serini sistatyonin oluşturmak üzere dönüştüren ve bu süreçte H₂S açığa çıkaran bir enzimdir. CBS , beyindeki H₂S'nin baskın kaynağıdır ve bu nedenle serebrovasküler hastalıkta rol oynayabilir (36). Yapılan bir araştırma, 699CT ve TT (işlev kazanımı) genotiplerine sahip olanlarda anjiyografik vazospazmın arttığını göstermiştir (37).

Bunların yanında ;

***Genetik geçişli otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı

***Ehler-Danlos sendromu

***Tip 1 ve tip 4 Marfan sendromu

***Nörofibromatozis tip 1 ve osteogenezis imperfekta da SAK gelişme riski artmıştır (38).

2.1.5 Belirti ve Bulgular

SAK geçiren hastalar birçok klinik semptom ile karşımıza çıkmaktadırlar (39).

Baş ağrısı SAK hastalarındaki en önemli klinik semptomdur. Baş ağrısı genel olarak ani başlangıçlı olup çok kısa zaman içinde en şiddetli seviyeye ulaşmakta, “gök gürültüsü baş ağrısı” terimi ile de adlandırılmaktadır. Bilinci açık olarak acil servis veya polikliniklere başvuran hastaların yaklaşık % 80’i “Hayatımda yaşadığım en şiddetli, en kötü baş ağrısı” diye ifade etmektedirler (40).

Baş ağrısı ile acil servis veya polikliniklere gelip SAK tanısı alan hastalarda; bulantı-kusma, ense sertliği, bilinç kaybı, fokal nörolojik defisit , fotofobi gibi en az bir tane daha semptom veya bulguya rastlanır (41).

Nörolojik muayenede en sık Kernig ve Brudzinski bulguları, ense sertliği, ekstraoküler kas güçsüzlüğü, görme kayıpları, görme alanı defekti, yutma güçlüğü, hemiparezi ve hipertansiyon görülür.

Ayrıca ikinci, üçüncü, altıncı kranial sinir hasarına ve hipofiz hormonlarının yetersizliğine bağlı olarak çeşitli semptomlar ile karşılaşılabilir (42).

SAK tanısı alan hastaların yaklaşık %10-15’i tıbbi bakım alamadan ölmektedir. Mortaliteye, anevrizmal rüptür sırasında kafa içi basıncındaki masif artış sonucu oluşan serebral perfüzyonda bozulma ve geri dönüşümsüz beyin hasarının neden olduğu düşünülmektedir. Katekolamin kaynaklı kardiyak aritmiden veya solunum refleksinin santral kaybına bağlı kardiyopulmoner arrestten de kaynaklandığı düşünülmektedir (43) .

SAK hastalarında görülen bulgu ve semptomlar tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. SAK hastalarında görülen bulgular ve semptomlar (44).

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 tanısı alan hastalarda standardizasyon amaçlanarak sık görülen şikayetler, hastanın soygeçmişi, özgeçmişi ve fizik muayene bulguları değerlendirilerek Ottawa SAK Kuralları belirlenmiştir. Buna göre;

1. Yaş ≥ 40
2. Ense ağrısı veya sertliği
3. Bilinç kaybı
4. Egzersiz sırasında başlayan ağrı
5. En yüksek düzeyine çok hızlı şekilde ulaşan baş ağrısı
6. Muayene esnasında boyun fleksiyonun kısıtlı olması

Şiddetli baş ağrısı olup bu kriterlerden en az biri olan hastalara kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografi (BT) veya lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir. Şiddetli baş ağrısıyla başvuran nontravmatik hastalarda bu altı durumun varlığı yaklaşık %100'lük bir olasılıkla SAK belirtisidir (45).

2.1.6 Tanı Yöntemleri

SAK geçiriyor olabileceğinden şüphelenilen tüm hastalarda başvurulması gereken ilk tanı amaçlı tetkik, kontrastsız beyin BT'dir (46).

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi:

BT'de özellikle silvian fissürde, sulkuslarda, interhemisferik fissürde, bazal sisternlerde, ambient ve kuadrigeminal sisternlerde ve perimezensefalik alanlarda hiperdens görünümde kan görülür. Bazı şiddetli kanamalarda intraparenkimal, intraventriküler ve subdural alanlarda da hematoma şeklinde hiperdens görünüm olabilir. Özellikle ilk 12 saatlik erken dönemde SAK saptama oranı %98-100 oranlarındayken semptomlar geliştikten sonraki 3. günde bu oran %74, 1 hafta sonrasında ise %50 oranlarına kadar gerilemektedir. Manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) göre ulaşılması daha kolay, daha ucuz ve çekimi daha kısa süren bir tetkiktir (46,47).

Lomber Ponksiyon:

Hastalara lomber ponksiyon işlemi şikâyetlerin başlamasından 6 saat sonra yapılması önerilmektedir (46).

Lomber Ponksiyon (LP) ile BOS'ta kan bulunması, SAK tanısı koymayı kesinleştirir. SAK'lı hastaların BOS'unda pıhtılaşma gözlenmez. LP ile alınan BOS'ta pıhtılaşma olması durumunda travmatize olarak yorumlanır. BOS'ta ksantokromik görünüm, kesin tanıyı sağlar. BOS'ta ksantokromik görünümün nedeni, hemoglobinin yıkımıyla oluşan bilirübindir. Tek başına mikroskop altında BOS'ta eritrosit görmek, SAK tespitinde %97 duyarlılığa sahiptir ancak ksantokrominin de bulunmasıyla bu oran %100'e yükselir (47) .

Şikâyetlerin başlamasından 6 saat sonra LP yapılmasının önerilme nedeni kanamanın subaraknoid alana yayılmasının zaman almasıdır (48).

Manyetik Rezonans Görüntüleme:

BT'ye göre daha pahalıdır ve daha fazla zaman gerektirir. SAK tanısında ilk tercihten ziyade SAK şüphesi bulunan ve BT taramasında SAK saptanmayan hastalarda bir sonraki görüntüleme yöntemi olarak tercih edilmelidir (49).

Özellikle SAK'ın subakut döneminde, MRG'de T2 ağırlıklı gradient eko sekansının SAK tespitindeki duyarlılığı BT'den çok daha yüksektir (50).

Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA):

Santral sinir sistemindeki vasküler patolojilerin gösterilmesinde kabul gören bir standarttır. Ek olarak tanı aşamasında tedavi seçeneklerinin sunulabilmesi bu yöntemi daha da değerli kılmaktadır (51).

Bunun yanında kontrast madde kullanımı örneğin inguinal herni ve psödoanevrizma gibi bazı lokal komplikasyonlara neden olabilmesi ve ayrıca kontrast maddenin dolamadığı tromboze olmuş anevrizmaları tespit edememesi gibi dezavantajlara sahiptir (52).

2.1.7 Derecelendirme

Anevrizma rüptürü sonrasında SAK tanısı alan hastalarda cerrahi risk ve prognozun belirlenmesi için çeşitli klinik değerlendirmeler yapılmıştır. Bu değerlendirmeler aynı zamanda tedavi kararlarında da rehberlik ederken, çok merkezli klinik çalışmalarda standart hale gelmeleri önemlidir. Bugünün en sık kullanılan SAK skalaları arasında Botterel, Hunt-Hess, Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu (WFNS), Yaşargil ve Fisher sınıflandırmaları bulunmaktadır (53,54).

Tablo 3. Botterel SAK sınıflandırması. (55)

Evre	Klinik Bulgu
Evre 1	Bilinç açık, meningeal irritasyon belirtileri var veya yok.
Evre 2	Uykuya meyilli, nörolojik sekel yok.
Evre 3	Uykuya meyilli, nörolojik sekel ve bazen intraserebral hematoma var.
Evre 4	Bilinç kapalı ve nörolojik sekel var.
Evre 5	Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var.

Botterel'in 1956'da geliştirdiği sınıflama, asemptomatik hastaları içermediği için 1974'te asemptomatik hastaları da içeren Hunt-Hess sınıflaması geliştirilmiştir.

Tablo 4. Hunt ve Hess Skalası (55)

Evre	Nörolojik Gözlem
Evre 0	Rüptüre olmamış anevrizma
Evre 1	Asemptomatik, hafif başağrısı ve ense sertliği var.
Evre 2	Orta ve şiddetli başağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci var.
Evre 3	Uykuya eğilimli, konfüzyon, hafif fokal nörolojik defisit var.
Evre 4	Stupor, orta veya ciddi hemiparezi, erken deserebrasyon rijiditesi ve vejetatif bozukluk var.
Evre 5	Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var.

Hunt ve Hess Skalası, cerrahi riski değerlendirmek, beyin cerrahlarının operasyon ve zamanlama kararlarına yardımcı olmak amacıyla kullanılır. Bu skala, genellikle SAK geçiren hastaların en belirgin bulguları olan meningeal irritasyon belirtileri, nörolojik defisit in şiddeti ve bilinç düzeyi üzerine odaklanır (55).

Tablo 5. Fisher sınıflama sistemi (55).

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 veya intraventriküler pıhtı

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

Fisher sınıflaması, SAK sonrası olası vazospazmı öngörebilmek ve riski değerlendirebilmek amacıyla SAK'lı hastanın BT görüntüsünü esas alan bir derecelendirmedir (56).

Tablo 6. Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu (WFNS) Sınıflaması (57)

Evre 1 #	GKS* 15	Motor nörolojik defisit izlenmez
Evre 2	GKS 13-14	Motor nörolojik defisit izlenmez
Evre 3	GKS 13-14	Motor nörolojik defisit mevcut
Evre 4	GKS 7-12	Motor nörolojik defisit var veya yok
Evre 5	GKS 3-6	Motor nörolojik defisit var veya yok

* GKS: Glaskow Koma Skalası #: İntakt Anevrizma

WFNS GKS ve motor nörolojik defisit esas alınarak oluşturulan bir sınıflamadır. Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu (WFNS) Sınıflaması 1988 yılında Charles Drake başkanlığındaki bir komite tarafından yapılmıştır (57).

Tablo 7. Yaşargil Evrelemesi (58).

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

MİB: Menengial irritasyon bulgusu, FND: Fokal nörolojik defisit

2.1.8 Komplikasyonlar

SAK sonrasında en sık görülen komplikasyonlar yeniden kanama, hipertansiyon, artmış kafa içi basıncı, intraserebral ve intraventriküler kanama,

vazospazm, hidrocefali ve nöbettir. Bunlara ilave olarak kardiyovasküler, gastrointestinal komplikasyonlar ve sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir (59).

Tekrar Kanama (rebleeding):

SAK sonrası hayatta kalan olgularda ciddi bir yeniden kanama riski mevcuttur. Yeniden kanama riski ilk kanamadan sonraki 24 saat içinde en yüksektir (% 4,1), ilk 2 hafta içerisinde kümülatif risk % 19 civarındadır (60).

Yeniden kanamaya bağlı mortalite % 78'leri bulmaktadır. Yeniden kanamayı engellemek için sessiz bir ortamda mutlak yatak istirahati, analjezi ve sedasyon önemlidir. Ağrı kan basıncını arttıracığından yeniden kanama riskini arttırabilir. Bu amaçla fentanil gibi kısa etkili, güçlü analjezikler tercih edilmelidir. Ayrıca intrakraniyal basıncı arttıracığından, valsava manevrasına engel olmak amacıyla laksatifler kullanılmalıdır (61).

SAK sonrasında kan sistolik basıncın 160 mmHg üzerinde olması, klinik değerlendirmede yüksek derece Hunt ve Hess evrelemesi, intraventriküler veya intraparakimal kanama, 1 cm'den büyük anevrizma, posterior dolaşım kaynaklı anevrizmanın kanaması, kadın cinsiyet ve ileri yaş ilk kanamadan sonraki erken dönemde tekrar kanama için risk faktörleridir. Ayrıca tekrar kanama riski özellikle 3 boyutlu DSA esnasında da mevcuttur (62).

Serebral Ödem:

SAK oluşan hastada bilinç kaybı gelişmesi, serebral kan dolaşımının bozulmasından dolayı olur ve bu durum global serebral ödem için risk oluşturur aynı zamanda kanama nedeniyle gelişen enflamasyon, nörotoksisite ve mikrovasküler harabiyetin de fizyopatolojiden sorumlu olduğu düşünülmektedir. SAK geçiren hastaların tanı sırasında %6-8'inde; ilerleyen süreçte ise %12'sinde global serebral ödem ortaya çıkmaktadır (63).

Hidrocefali:

İlk 3 gün içinde akut hidrocefali şeklinde ortaya çıkabileceği gibi 1-3 hafta sonra da görülebilir (64).

Hidrosefali, SAK komplikasyonu olup birçok faktöre bağılı olarak ortaya çıkabilir. Hidrosefali, obstrüktif ve komünikan (iletişimli) tiplerde ortaya çıkabilir. Subaraknoid alandaki kanın ventriküler sisteme yayılması veya intraparaknoidal hematoma obstrüktif hidrosefaliye neden olabilirken, ventriküller içinde kan elemanları olmasa bile araknoid granülasyonların etkilenmesiyle beyin omurilik sıvısının emilim kapasitesinin azalması komünikan hidrosefaliye neden olabilir. SAK geçiren hastalarda hidrosefali gelişme oranı % 15-53 olup, anevrizmal SAK sonrası kalıcı şant endikasyonu olan hasta oranı % 2-36 olarak raporlarda geçmektedir (65).

Klinik durumu kötü olan ventrikül içine kanamalarda, yüksek Fisher skalasında olan hastalara eksternal ventriküler drenaj uygulaması en uygun tedavi seçeneğidir (66).

Epilepsi:

SAK tanısı alan hastalarda % 15 civarı nöbet geçirme sıklığı mevcuttur. SAK sonrası nöbet geçiren hastalarda serebral iskemi, elektrolit bozuklukları ve yeniden kanama gibi durumlar değerlendirilip buna yönelik tetkikler planlanmalıdır (67).

Ayrıca nöbet geçirme ihtimali olan yüksek gradeli hastalarda nöbetin hastanın kliniğini olumsuz tarafa yönlendirebileceği için profilaktik olarak anti-konvülsif ilaç uygulanması yaygındır (59).

İntrakraniyal Basınç Artışı:

Araknoid villustan BOS'un geri emiliminde oluşan direnç, intraventriküler kanama, parankimal kanama, iskemik beyin ödemi ve serebral vazospazm SAK tanısı alan hastalarda sonrasında kafa içi basınç artışından sorumlu tutulmuştur (68).

Nörolojik Olmayan Diğer Komplikasyonlar:

Ateş sık görülür ve SAK sonrası kötü prognoz ile ilişkilendirilir ayrıca kan şekeri yüksekliği, vazospazm ve sistemik enfeksiyon kötü prognoz ile ilişkilidir (69).

Kardiyak komplikasyonlar sık izlenir. SAK geçiren hastalarda % 98'e varan EKG değişiklikleri izlenebilir. Sivri P ve patolojik Q dalgaları, geniş QRS, sivrileşmiş veya ters T dalgası ve uzamış QT en sık görülen EKG değişiklikleridir. Devamlı

olarak kardiyak monitörizasyon yapılan hastaların büyük çoğunluğunda özellikle sinüs taşiaritmisi izlenebilir . SAK sonrası derin venöz tromboz ve pulmoner emboli görülme sıklığı % 2,2'dir (9).

SAK sonrası hiponatremi %4-34 arasında bildirilmiştir. Hiponatremi, uygunsuz ADH sendromuna ya da serebral tuz kaybettirici sendroma bağlı olarak gelişebilir. Uygunsuz ADH sendromunda serum sodyumu 135 meq/l'nin, serum osmolalitesi de 280 mosmol/kg'ın altına düşerken intravasküler hacim yüksektir (dilusyonel hiponatremi). İdrar sodyumu 25 meq/l'nin üzerindedir ve idrar osmolalitesi de plazma osmolalitesinden fazladır. SAK sonrası görülen hiponatreminin beyinden bir natriüretik peptidin (muhtemelen ANF: atrial natriüretik faktör) fazla salgılanmasına bağlı olarak böbreklerden tuz atılımının artması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (70).

2.2 SEREBRAL VAZOSPAZM

2.2.1 Tanım

SAK'tan sonra büyük serebral arterlerde yavaş meydana gelen daralma ve beyinde iskemi veya enfarkt gelişmesi sonucu geç oluşan nörolojik kayıp veya ikisinin de olduğu patolojik olaylardır (71).

Vazospazm anevrizmal subaraknoid kanama geçiren hastalarda cerrahi ya da endovasküler girişim geçiren hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenidir (72).

Serebral vazospazm genel olarak anevrizmal subaraknoid kanama geçiren hastalarda görülürken, ciddi kafa travmasında % 5-10 oranında, meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda da ortaya çıkabilir (73,74).

Serebral vazospazmı anjiyografik ve klinik vazospazm olarak sınıflamak gerekir. Anjiyografik vazospazm, radyolojik görüntülemelerde serebral damar çapındaki azalmadır. Klinik vazospazm ise serebral damarların ilerleyici daralmasıyla oluşan iskemiye bağlı belirti ve bulguların oluşturduğu sendromdur ve bu nedenle geç iskemik defisit (GİD) veya gecikmiş serebral iskemi de denir (9).

SAK tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen kanaması devam eden hastaların yaklaşık olarak yarısı kaybedilmekte, %15'inde ciddi sekel gelişmekte ve %20-35'inde orta-iyi düzeyde iyileşme olabilmektedir (76,77).

2008-2018 yılları arasında Avustralya’da 12915 SAK’lı hasta üzerinde yapılan çalışmaya göre tedaviye rağmen mortalite %26,7 olarak bulunmuştur (79).

```

graph TD
    Endotelin1[Endotelin-1] -- red --> Vazospazm[VAZOSPAZM]
    Endotelin1 -- red --> KalsiyumBagimli[Kalsiyum bağımlı vazokonstriksiyon]
    KalsiyumBagimli -- green --> Vazospazm
    KalsiyumBagimli -- green --> KalsiyumdanBagimsiz[Kalsiyumdan bağımsız vazokonstriksiyon]
    Inflamasyon[İnflamasyon] -- yellow --> Endotelin1
    Inflamasyon -- yellow --> Vazospazm
    KalsiyumdanBagimsiz -- blue --> Vazospazm
    AraşidonikAsit[Araşidonik asit metabolitleri] -- dark blue --> Vazospazm
    NörojenikFaktörler[Nörojenik faktörler] -- light blue --> Vazospazm
    SerbestRadikaller[Serbest radikaller] -- brown --> Vazospazm
    SerbestRadikaller -- brown --> KalsiyumdanBagimsiz
    NOAzalması[NO kullanılabilirliğinin azalması] -- black --> Vazospazm
    NOAzalması -- brown --> SerbestRadikaller
    EndotelialApoptozis[Endotelial apoptozis/proliferasyon] -- purple --> Vazospazm
  
```

18

2.2.2 Klinik Belirtiler ve Tanı

Semptomatik vazospazm genellikle aşamalı olarak ortaya çıkar. Artan baş ağrısı, ajitasyon ya da uykuya meyil vazospazmın belirtileri olabilir. Bilinci açık hastalarda dikkatin azalması, verbal yanıtın bozulması veya nörolojik muayenede üst ekstremitelerde yeni gelişen özellikle beyin sapı veya üst motor nöron hastalıklarında ortaya çıkan pronator driftin görülmesi uyarıcı olabilir. Vazospazm oluşan damarın besleme alanına bağlı olarak oluşan serebral enfarktlerde o bölgeye özgü semptomlar oluşmaktadır. Orta serebral arter daralmalarında monoparazi veya hemiparazi ile seyreden taraf bulgularının yanında eğer dominant hemisfer etkilenirse afazi izlenebilir (81).

Anterior sistem etkilenirse hemiparezi, hemihipoestezi, görme bozuklukları, disfazi ve bilinç bozukluğu izlenir. Posterior sulama alanı etkilenirse hastanın kliniğinde dizartri, ataksi, diplopi, vertigo ve solunum değişikliklerinin olması beklenir (82,83).

SAK olduğu düşünülen hastalarda kesin tanı invaziv bir tanı yöntemi olan serebral anjiyografi ile konur (35).

Anjiyografik olarak vazospazm gelişen serebral arterlerde kontrast madde akımında azalma görülür. Anjiyografide ilk 72 saatte vazospazm görülmesi beklenmezken, 3. günden sonra 14.güne kadar maksimum arteriyel daralma gözlenir ve 2 ile 4. haftalarda kademeli şekilde düzelir (84,85).

Vazospazm teşhisinde hastanın nörolojik muayene ve klinik durumunu kötüleştirebilecek başka faktörleri beyin BT ve gerekli labaratuvar tetkikleri ile dışlamak gerekir. Beyin BT kafa içi hematoma, hidrosefali, iskemik alanların tespiti gibi diğer patolojileri dışlamak için önemlidir (54).

Transkraniyal doppler (TKD) , daralan damar içinde kan akım hızına bağlı olarak doppler sinyallerinin yayılım değişiklikleri ve intrakraniyal nabız dalgası değişiklikleri göstermesi nedeniyle vazospazmın saptanmasında kullanılabilir (86).

Difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı MRG incelemeleri vazospazmın incelenmesinde erken tanı için kullanılabilir (87).

2.2.3 Serebral vazospazmda önleyici ve tedavi edici yöntemler

Şu an için subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın kesin ve etkili bir tedavisi mevcut değildir. Ancak mevcut yaklaşımlar genellikle vazospazmı önleme ve tedavi etmeye odaklanmaktadır. Etyolojisinin net olarak aydınlatılmamış ve multifaktoriyel bir süreç olması vazospazma yönelik tedavi yaklaşımları geliştirilmesi açısından zorluk oluşturmaktadır. Bu zorluklar vazospazmın patofizyolojisini aydınlatma ve tedavi yolları bulmak amacıyla birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur (88).

Subaraknoid kanama (SAK) sonrası hipovolemi, anemi ve hipotansiyon serebral iskeminin artmasına neden olabilir. Antifibrinolitik ajanlar, yeniden kanama insidansını azaltırken vazospazm riskini artırabilirler (75). Subaraknoid pıhtı temizleme ve lizisi konusunda, anevrizma cerrahisinde subaraknoid pıhtının özel bir çaba ile temizlenmesinin semptomatik vazospazm görülme sıklığını azaltabileceği bildirilmektedir (89,90).

Vazospazmın multifaktoriyel olması ve her bir faktöre yönelik tedavi yönteminin zorluğu nedeniyle direkt olarak vazodilatasyon etkisi oluşturmak için beyne sempatik girdinin en önemli kaynağı olan süperiyor servikal gangliyonun stümülasyonu aracılığıyla geçici bir sempatektomi oluşturabileceği ve SAK sonrası serebral arterlerin vazokonstriksiyonunu önleyebileceği üzerine de araştırmalar mevcuttur (91). Literatürü incelediğimizde Takanashi ve Shinonaga tarafından yapılan bir çalışmada on hasta çalışmaya dahil edilmiş, bu hastalarda bölgesel kan akımında belirgin bir artış gözlenmiş ve serebral vazospazmı tedavi etmek için umut verici bir ek seçenek olarak gösterilmiştir (92). Bu alanda yapılan diğer çalışmalar incelendiğinde serebral vazospazmın tedavisinde umut verici sonuçlar elde edildiği görülmektedir (93).

Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Randomize klinik çalışmalarda, SAK hastalarında profilaktik olarak kullanılan nimodipinin, vazospazm üzerinde faydalı etkileri olduğu bildirilmiştir (94). İkinci jenerasyon bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipin, vazospazma bağlı mortaliteyi klinik ve istatistiksel olarak belirgin bir şekilde azaltabilir. Hemoraji sonrası ilk 96 saat içinde başlanan nimodipin tedavisinin SAK'ı önlemede etkili bulunması, nimodipinin birçok klinikte vazospazmın tedavi protokolüne dahil edilmesine neden olmuştur

(95,96). Klinik başarı sağlansa da, araştırmalara göre nimodipinin, anjiyografik vazospazmı önlemede etkili olmadığı rapor edilmiştir (88) . Bazı kliniklerde diğer bir kalsiyum kanal blokeri olan nicardipin, vazospazm tedavisinde kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, nimodipinde olduğunun tersine anjiyografik vazospazmda da düzelme gözlenmiştir (97).

Kullanımda olan diğer farmakolojik ajanlar: Nizofenone (nöroprotektan), yüksek doz metilprednizolon, nicaraven (Hidrosil radikal antagonisti), vazodilatatör kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), yavaş salımlı papaverin tabletleri, milrinon, ebselen (nöroprotektan), çeşitli ET-1 antagonistleri (BQ-123, BQ 485,BQ-610) ve profilaktik balon anjioplastinin bazı yararlı etkileri ortaya konmuş olsa da yaygın klinik kullanıma geçen bir önleyici tedavi henüz mevcut değildir (98).

3H tedavisi, yani Hipertansiyon, Hipervolemi, Hemodilüsyon tedavisi 1970'li yılların sonlarına doğru yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Serebral vasküler direnç etkilenen arterin çapının daralması sonucunda artar ve bölgesel serebral kan akımının bozulmasının yanında serebral infarkta kadar varan bir sürece geçilmiş olur (99). 3H tedavisinin yeterli doku perfüzyonunu sağladığı savunulmaktadır. Semptomatik vazospazmın tedavisinde yaygın olarak kullanılmış olan 3H tedavisinin klinik çalışmalarla etkisi gösterilememiş olmasına rağmen uzun süre boyunca SAK tedavisinde kullanılmıştır. 3H tedavisiyle birlikte dobutamin kullanarak kardiyak performansın artırılması hedeflenmiş ve oluşan nörolojik defisiti %78 oranında geri çevirdiği gösterilmiştir (100). Bu tedavinin uygulanabilmesi için SAK'a sebep olan anevrizmanın cerrahi müdahale ile kliplenmesi veya endovasküler yöntemle koillenmesi şarttır (101). Ancak 3H tedavisi tam anlamıyla güvenli veya risksiz bir tercih değildir; hastaların %10-20'sinde ciddi komplikasyonlara yol açabilir (98).

Bu tedavi yaklaşımı vazospazm tedavisinin yıllar boyunca temel dayanağı olmuş ancak etkinliği üzerinde yapılan çalışma ve klinik uygulamalardaki faydası son dönem verileriyle birlikte sorgulanmaktadır (102).

3H tedavisinin bir ayağı olan hipervolemi, gecikmiş serebral iskemi tedavisinde övolemi (optimal sıvı hacmi) kadar etkili değildir. Yapılan çalışmalarda; hipervolemik veya övolemik takibin hastalarda semptomlar ve fonksiyonel sonuç açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Lennihan ve ark. yaptığı 82 randomize

hastadan oluşan 12 günlük takip ve tedavi süresini içeren çalışmada da hipervolemi ve övolemi arasında anlamlı farklılık gözlememişlerdir (103).

3H tedavisinde yer alan hipervolemiye bağlı olarak meydana gelen hemodilüsyon durumu, arteriyel oksijen içeriğindeki azalma nedeniyle beyne oksijen taşınma kapasitesini azaltabilir ve daha fazla komplikasyon riski ile ilişkilidir (104).

3H tedavisinin hipertansiyon ayağının serebral kan akımını artırmada diğer tedavi bileşenlerine göre daha efektif olduğu tespit edilmiştir. Bu tedavi yaklaşımı, ortalama arter basıncını yükseltmeyi ve böylece serebral kan akımını artırmayı hedefler ve yapılan çalışmalarda etkinliği kanıtlanmıştır (105).

SAK sonrası gelişen vazospazmın güncel tedavi yönetimine göre övolemi yani normal dolaşan kan hacmi sağlanmalı, kan basıncı bazalde yüksek olmadığı ve kardiyak stentleri olmadığı sürece yükseltilmeli ancak rebleeding riskinden dolayı bu değer <160 mmHg olarak sınırlandırılmalıdır. Bazalde kan basıncı yüksek ve kontrol altına alınamayan hipertansif hastalarda veya tedaviye hızlı yanıt vermeyen olgularda endovasküler anjiyoplasti veya selektif intraarteriyel vazodilatör uygulamaları tercih edilmektedir (106).

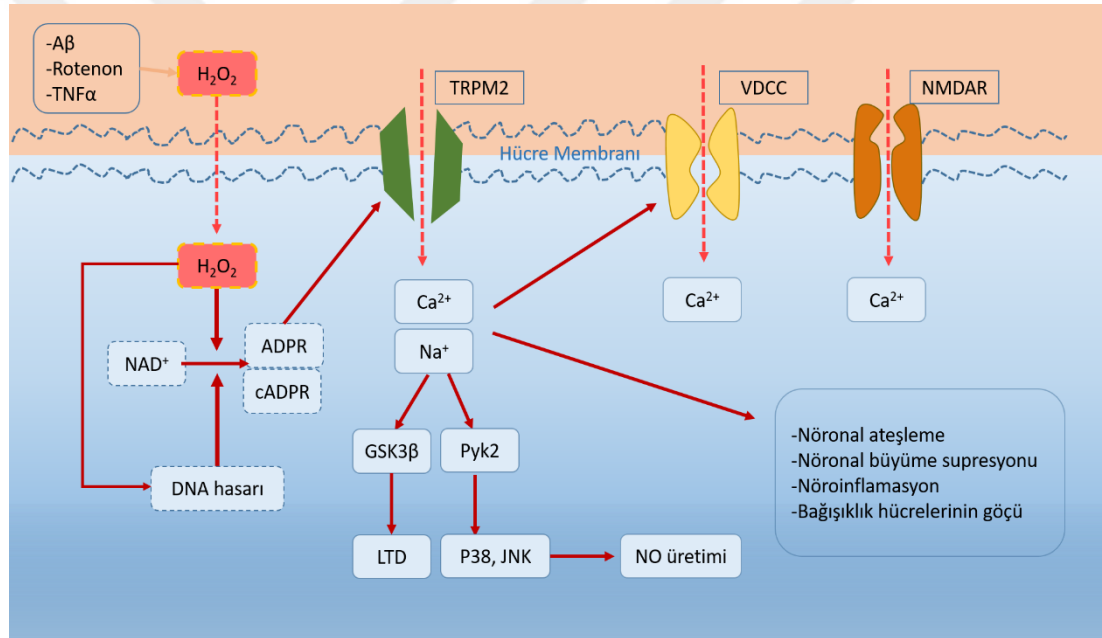
Aminoetoksi difenil borat (2-APB)

2-APB, İnoзитol trifosfat (IP3) ile tetiklenen Ca^{+2} salınımını etkileyen ve hücre membranından geçebilen bir kimyasaldır. 2-APB'nin diğer IP3 antagonistlerinden farkı, plazma membranı veya intrasellüler veziküllerde bulunan Ca^{+2} kanallarını inhibe etmemesidir. Bu bağlamda 2-APB, hücre dışından Ca^{+2} girişini etkilemeyen ilk IP3 modülatörüdür. 2-APB, IP3 ile indüklenen Ca^{+2} salınımını inhibe ettiği bilinen hücre tiplerine örnek olarak trombositler, suprakiazmatik nükleus, ventriküler kardiyomiyositler, çeşitli düz kas hücreleri, pankreatik β hücreleri, iskelet kas hücreleri, hipokampal nöronlar, nötrofiller ve endotel hücreleri verilebilir (107).

Son birkaç yılda 2-APB'nin etkilediği Ca^{+2} kanalları üzerine gerçekleştirilen yeni çalışmalar oldukça ilgi çekicidir. Özellikle 2-APB'nin depo-kontrollü Ca^{+2} girişi (SOCE) zerindeki etkisi ve dolaylı olarak geçici reseptör potansiyeli (TRP) kanallarını inhibe etme yeteneği üzerine yapılan araştırmalar öneminin giderek daha belirgin hale gelmesine katkı sağlamaktadır (108). TRP ilk kez *Drosophila melanogaster* (meyve sineği) fotoreseptrlerinde ışıkla uyarılan Ca^{+2} kanalının önemli

bir bileşeni olarak keşfedildi. Amino asit benzerliğine göre, TRP kanalları yedi farklı alt aileye ayrılmış durumda. Bu kanalların, diğer alt ailelere kıyasla hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu daha etkili bir şekilde düzenlediği göz önüne alındığında bu kanalların damar tonusunu düzenleme işlevlerine dair kanıtlar artış gösteriyor (109). Ayrıca TRP kanallarının tat, sıcaklık ve koku algılaması ile ilgili duyuşal nöronlarda ince ayar işlevine katıldığı bilinmektedir (110,111). Bunun yanı sıra bu kanalların vasküler bariyer, oksidatif stres aktivasyonu, vazokonstriksiyon/vazodilatasyon, vasküler proliferasyon, vasküler remodelleme ve anjiyogenez gibi birçok süreçte de işlevsel olduğu bilinmektedir (109,112).

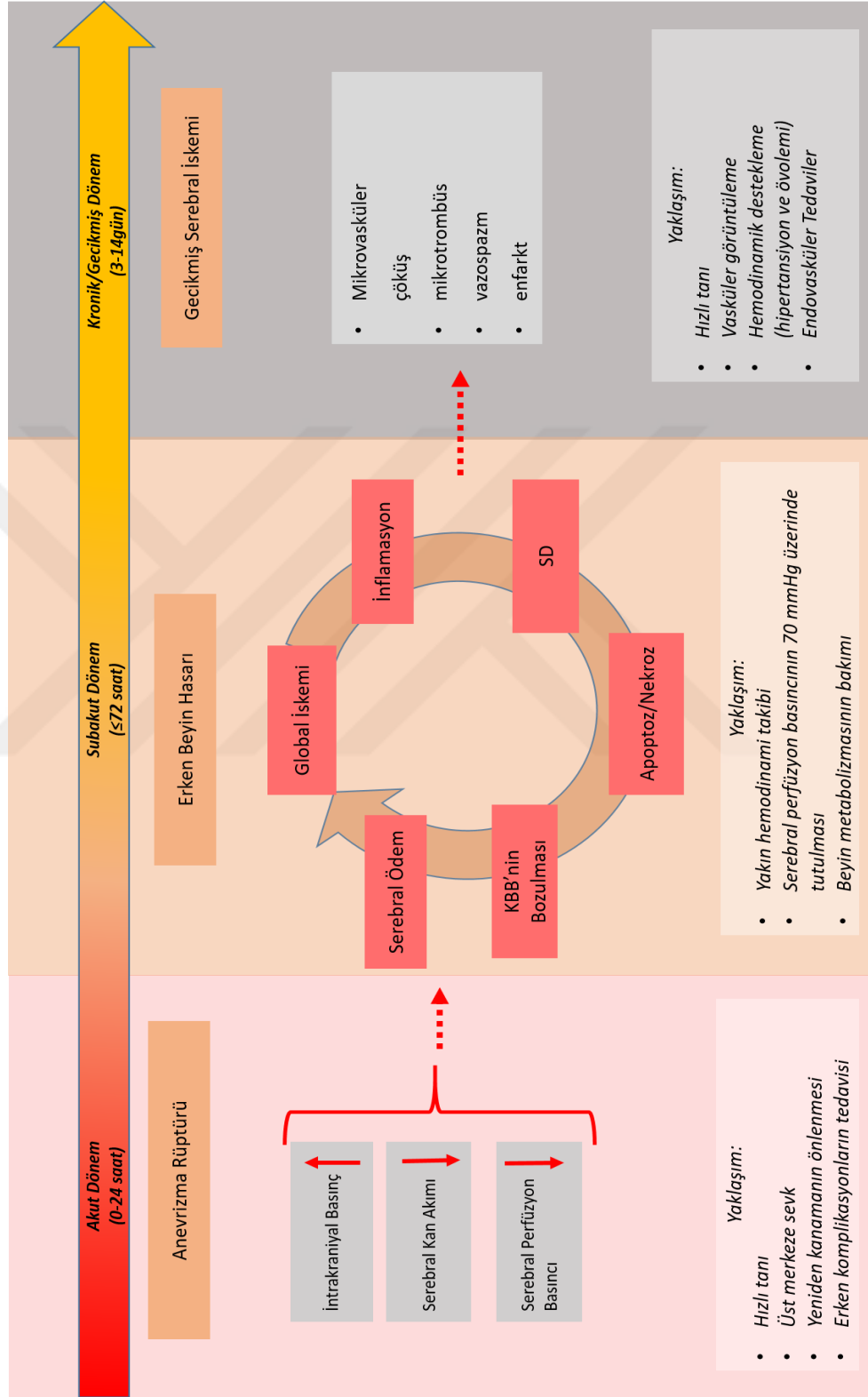
TRPM2'nin beyindeki aktivasyon mekanizmaları ve fonksiyonları şekilde gösterilmiştir (Şekil 2) .



Şekil 2. TRPM2'nin beyindeki aktivasyon mekanizmaları ve fonksiyonları (113).

GSK3β: Glycogen synthase kinase-3 beta, NAD⁺: Nikotinamid adenin dinükleotit, ADP: Adenozin difosfat, ADPR: ADP reseptör inhibitörleri cADPR: Cyclic ADPR, Pyk2, bir non-reseptör tyrosine kinase'dır, LTD: Leukotriene D, p38: bir mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitörüdür. JNK: Jun N-terminal kinase, VDCC: voltage-dependent calcium channel, NMDAR: N-methyl-D-aspartate receptor. TNFα: Tumor necrosis factor. Aβ: Amyloid beta-Protein.

Aşamalara göre anevrizmal SAK kliniği ve yaklaşımları şekilde gösterilmiştir (Şekil 3)



Şekil 3. Aşamalara göre anevrizmal SAK kliniği ve yaklaşımlar (88).

*KBB: Kan beyin bariyeri *SD: Cortical spreading depolarization

III. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 GEREÇ

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi (AKÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 18.04.2023 tarihli, 49533702/42 sayılı, AKÜ-HADYЕК 36-23 Referans Nolu araştırma kararı ile onaylanmıştır. Araştırma Aralık 2023- Mart 2024 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Projemiz, 23.TUS.006 Proje No'su ile Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

Çalışmada, toplam 60 adet her biri 300 ± 50 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek albino rat kullanıldı.

Ratlar, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Tüm deneysel işlemler sırasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne sadık kalındı. Çalışmanın deneysel bölümü, Afyon Kocatepe Üniversitesi 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 5 gün olarak belirlendi.

Preparatların hazırlanması, baziler arter çapı, duvar kalınlığı ölçümleri ve immünohistopatolojik incelemeler Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında yapıldı.

Ratlar çalışma öncesinde, çalışma sırasında ve sonrasında her kafeste en fazla dört hayvan bulunacak şekilde polikarbon kafeslerde barındırıldı. Sabit oda sıcaklığında ve nemde ($22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve 62 ± 7 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 (onikişer 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 60 adet wistar cinsi erkek albino ratlar randomize olarak onbeşerli 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 0,5 mg/kg dozunda 24 saat arayla 1x1 intraperitoneal 0,5 mg/kg 2-APB grubu; 4.grup SAK oluşturulup 24 saat arayla 1x1 intraperitoneal 2 mg/kg 2-APB grubu olarak belirlendi.

Tablo 8. Gruplara göre deneyde kullanılan denek sayıları

Gruplar	Kontrol grubu	Sham grubu	2-APB 0,5 mg/kg	2-APB 2 mg/kg
N	15	15	15	15
mortalite	0	5	2	4

3.2.2 Anestezi

Ratlar işlem öncesi sekiz saat aç bırakıldı. Anesteziye ketamin flakon 50 mg/kg ve xylazin hidroklorid 5 mg/kg intramüsküler şekilde kullanıldı.

3.2.3 Otolog arteriyel kan eldesi

Ratlar uygun anestezi uygulaması sonrasında supin pozisyona alındı, saha temizliği yapıldı ve sterilizasyon kurallarına uyularak femoral arterden 0,2 ml otolog kan örneği alma işlemi gerçekleştirildi (Resim 1,2).

3.2.4 Subaraknoid kanama oluşturulması

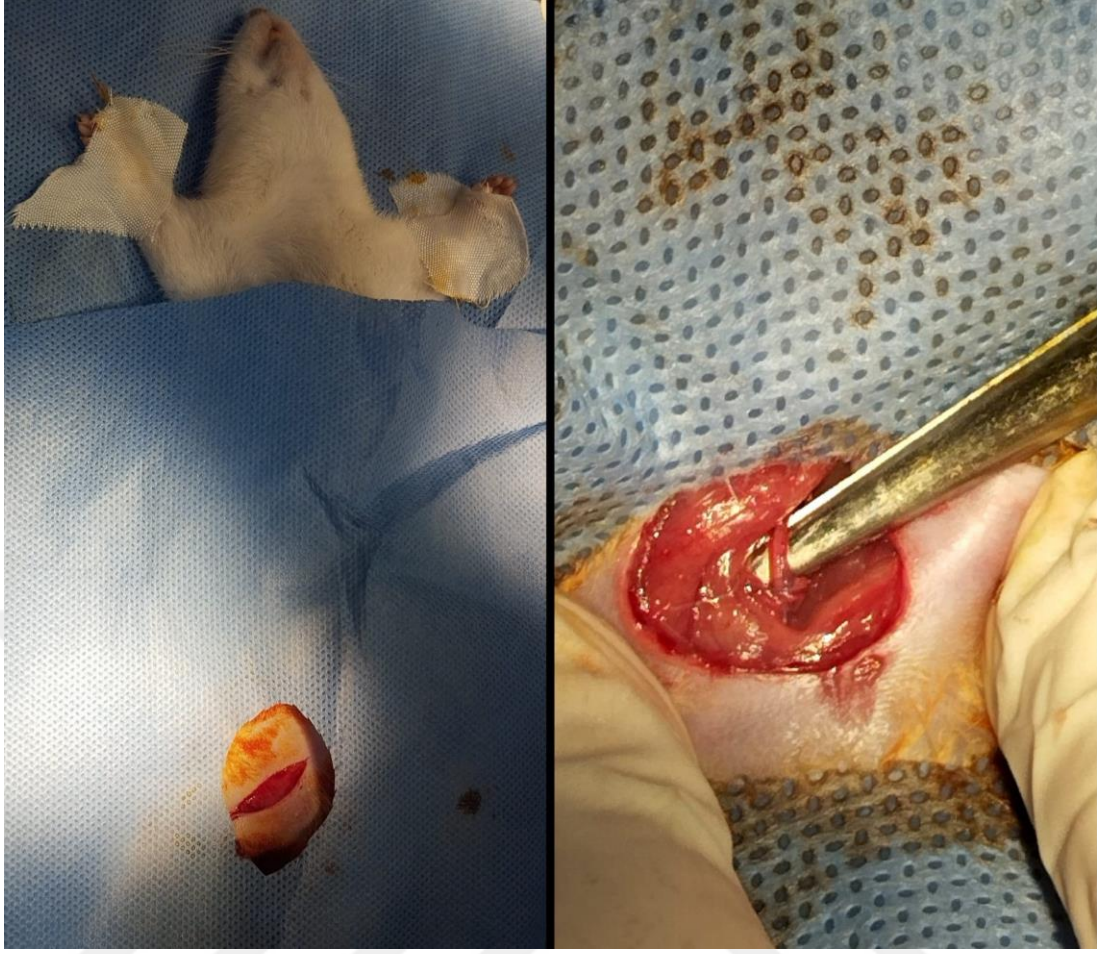
Çalışmada, deneysel subaraknoid kanama modelleri arasında tercih edilen tekli kanama modeli kullanıldı. Bu modelde sisterna magnaya otolog arteriyel kan transfüzyonu ile deneysel serebral vazospazm yapılmaktadır. Yöntem ve etkinlik bakımından genel kabul görmüş, standart bir tekniktir.

Deneklerin işlem yapılacak anatomik sahaları işlem öncesinde traşlanarak dezenfekte edildi. 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 magnaya ponksiyon yapıldı. 0,1 cc BOS boşaltıldıktan sonra iğne sisterna magnada sabit tutularak içerisinde kan bulunan enjektörün hazne kısmı takıldı. Sisterna magnaya 0,2 ml nonheparinize otolog kan yavaşça enjekte edildi. Ratlar 15 dakika süre boyunca 45 derece trendelenburg pozisyonunda tutuldu. Kanın tüm beyne dağılması sağlanarak deneysel SAK oluşturuldu.



Resim 1: İşlem öncesi femoral arter anatomik saha temizliği



Resim 2: Femoral arterden kan alma işlemleri

3.2.5 İlaç Uygulaması

Çalışmamızda 3. ve 4. gruplara SAK oluşturulmasını takiben 2-APB uygulandı. 3.gruba 0,5 mg/kg dozunda 24 saat arayla 1x1 intraperitoneal 2-APB; 4.gruba 2 mg/kg dozunda 24 saat arayla 1x1 intraperitoneal 2-APB uygulamaları toplamda 5 günlük sürede toplamda 5 doz olarak uygulandı.

3.2.6 Takip

Ratlar deneyden sonra oda ısısında, uygun nem ortamında yeme-içme serbest izlendi. Deneyde kullanılan 60 adet ratın 2'si deneysel işlemler sırasında, diğer 9'u da takipler sırasında öldü. Buna göre deneyin mortalite oranı %18,3'tü. Deneyde kalan

rat sayıları istatistiksel verileri oluşturmak için yeterli sayıda olduğundan ölen ratların yerine yenileri konulmadı. Deneyin değerlendirmesi 49 rat üzerinden yapıldı.

3.2.7 Biyokimyasal incelemeler için kan örneği alınması, sakrifikasyon ve dekapitasyon işlemi

5. günün sonunda deneklere anestezi uygulandı kalbin sol ventrikülünden yaklaşık 10 cc kan örneği alınıp ventrikül içerisine 10 cc steril serum fizyolojik ve sonrasında 20 cc %10'luk formaldehit (FA) infüzyonu gerçekleştirildi ve sonrasında ratlar sakrifiye edildi. Deneklere bilateral fronto-parieto-oksipital kraniektomi yapıldı. Foramen magnum üzerinde kalan serebrum, serebellum ve beyin sapı total olarak anatomik bütünlüğü korunacak şekilde çıkarıldı (Resim 3).



Resim 3: Dekapitasyon sonrası beyin diseksiyonu.

3.2.8 Spesmenlerin Hazırlanması

Sıçanlardan alınan beyin doku örnekleri %10'luk formalinde tespit edildi. Fiksasyon sonrası hipokampusu içeren beyin dokuları sagittal düzlemde ve baziler arteri içeren beyin sapı örnekleri koronal düzlemde hepsi aynı bölgeden kesilmek suretiyle rutin parafin takip bloklama işleminden geçirildi. Baziller arter örnekleri histokimyasal değerlendirme için rodajlı lamlara, hipokampus örnekleri ise immunohistokimyasal değerlendirme için polilizin kaplamalı lamlara 5 µm kalınlığında olacak şekilde kesitleri alındı. Baziller arter bölgelerinde hematoksin boyamanın ardından ışık mikroskop altında damar çapı ve duvar kalınlığı değerlendirildi. Hipokampus bölgeleri ise immunohistokimyasal boyamanın ardından VEGF pozitif boyanan hücre sayıları ışık mikroskop altında değerlendirildi.

İmmunohistokimyasal boyamalar:

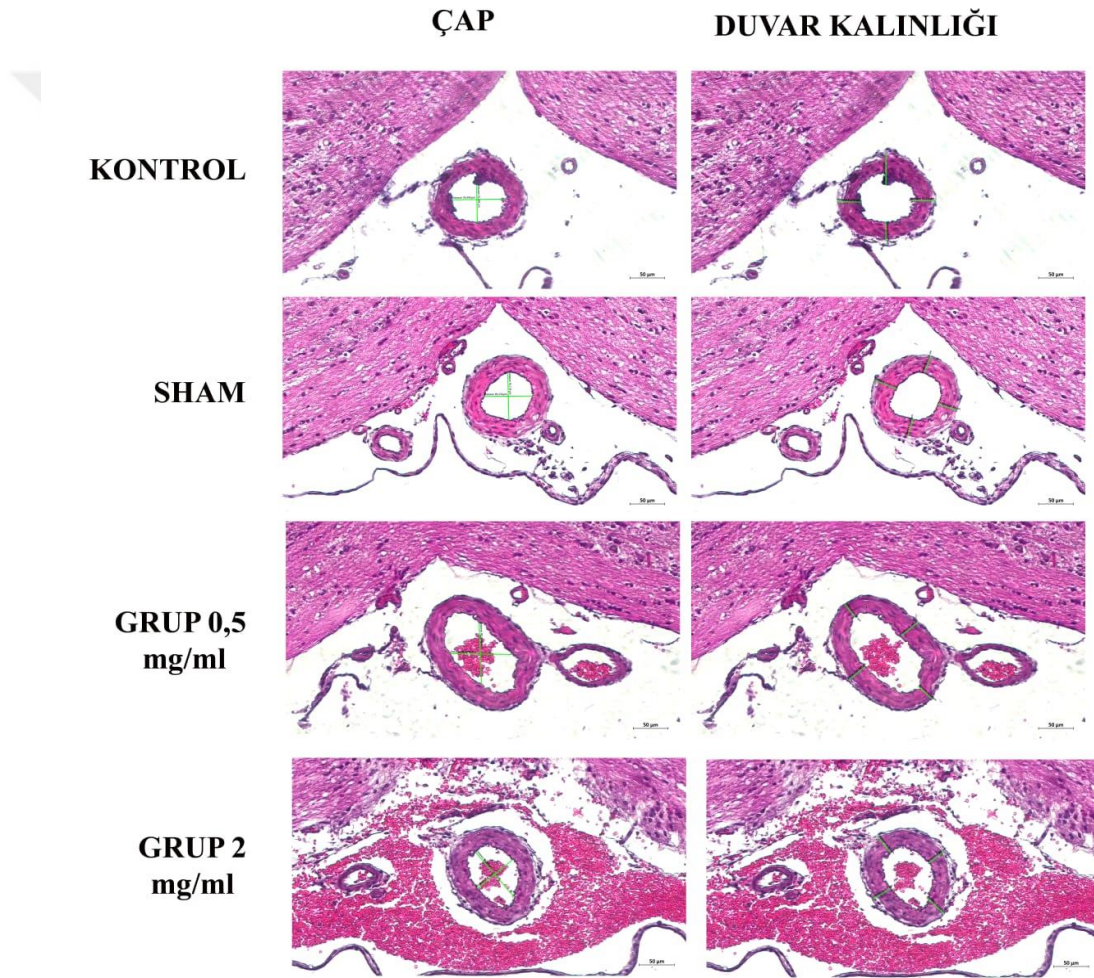
Çalışma dokularından 5 µm kalınlığında kesitler antijen retrieval işlemi için sitrat buffer (pH 6,0) ile mikrodalgada 28 dakika kaynatıldı. 2 kez ikişer dk PBS (Phosphate-Buffer Saline) ile yıkandı. %3'lük H₂O₂ ile endojen peroksidaz inaktivasyonu sağlandı. 2 kez ikişer dk PBS ile yıkandı. Blocking solüsyonunda 10 dk bekletildi. Anti-VEGF(sc-) Primer antikoru ile 37°C de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyondan sonra dokular 2 kez ikişer dk PBS ile yıkandı. Sekonder antikor aşamasında 30 dk Biotin uygulandı. 2 kez ikişer dk PBS ile yıkandı. Sekonder antikor aşamasının ikinci aşamasında 30 dk avidin ile muamele edildi. 2 kez ikişer dk PBS ile yıkandı. Kromojen olarak AEC (3-Amino-9-Ethylcarbazole) substrat kullanılarak renklendirme yapıldı. Distile su ile yıkandı. Mayer's hematoksin ile zıt boyama yapıldı. Musluk suyu ile yıkandı ve ardından su bazlı kapatıcı ile kapatıldı. Yapılan boyama sonrası boyalı lamlar ışık mikroskobu altında Görüntü Analiz Programı (NIS elements, Japan) ile immunreaktivite değerlendirmesi yapıldı. Sitoplazmik boyanma pozitif kabul edildi. VEGF pozitif nöronlar üçer alanda her alanda 100 hücre olacak şekilde toplamda 300 hücre sayıldı.

3.2.9 Baziler Arter Lümen Çapı ve Duvar Kalınlığı Ölçümleri

Hematoksin & Eozin ile boyanan beyin sapı örneklerinden her bir numune için, baziler arter çapı ve duvar kalınlığı bilgisayarlı görüntü analiz sistemi ile ölçüldü. Kesitlerden, ışık mikroskopuna (Eclipse E-600 Nikon, Tokyo, Japan) bağlı görüntü

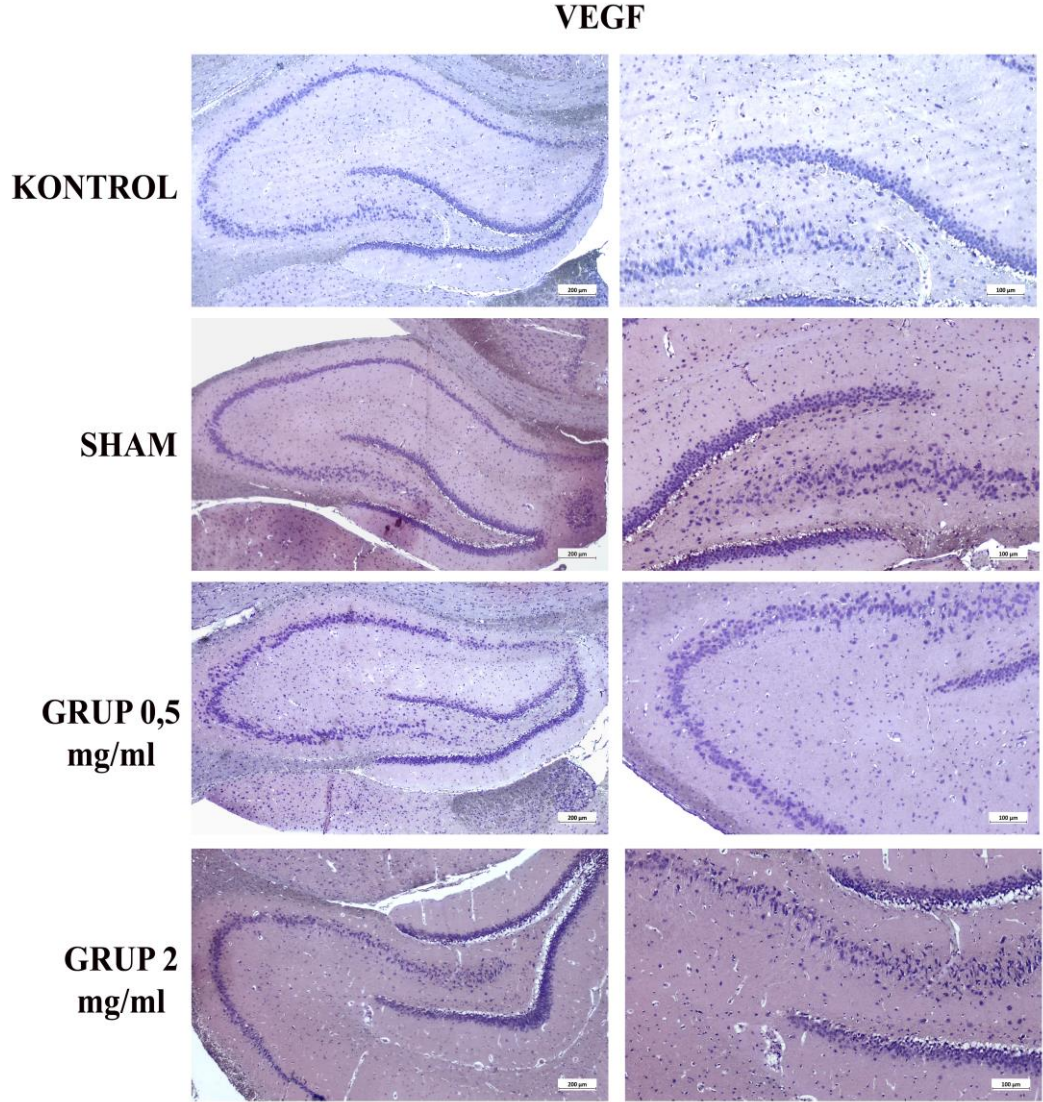
analiz sistemi (Image Analysis Software, NIS Elements Nikon, Tokyo, Japan) ile elde edilen görüntülerde ölçümler yapıldı. Her örnek için baziler arterin en geniş ve en dar izlenen segmentlerinin çap ölçümleri x20'lik objektif altında (x200 büyütme) ölçülüp ortalamaları alındı. Baziler arterin her kesitinin 4 kadrantında lümen ile kas tabakasının dış sınırı arasındaki duvar kalınlığı 20'lik objektif altında (x200 büyütme) ölçüldü ve ortalamaları alındı. Tüm ölçümler mikrometre cinsinden kaydedildi.

Duvar kalınlığı ve lümen çapı ölçümleri ile ilgili örnek görsel aşağıda verilmiştir (Resim 4).



Resim 4. Lümen çapı ve arter duvar kalınlığı histolojik inceleme örneği

VEGF H-Skoru histolojik inceleme örneğine ait görsel aşağıda verilmiştir (Resim 5).



Resim 5. VEGF H-Skoru histolojik inceleme örneği

3.2.10 Verilerin Değerlendirilmesi

Verilere ait tanımlayıcı istatistiklerden ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Verilerin normallik kontrolü için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normallik varsayımının sağlanmadığı durumlarda grupların birbirleriyle karşılaştırılmasında

Kruskal-Wallis testi, normallik varsayımının sağlandığı durumlarda ise Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. Farklı olan grupların belirlenmesinde Post-Hoc testlerinden Tukey testi ve Dunn testi kullanıldı. Analizlerde IBM SPSS.29.0 programı kullanılmış ve anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.



IV.BULGULAR

SAK sonrasında ratlar birkaç saat stupor durumda takip edildi ve sonrasında normale döndükleri gözlemlendi. Uygulama sonrası belirgin nörolojik bir bozukluk tespit edilmedi. Subaraknoid kanama uygulanması işlemleri sırasında iki rat, takiplerde ise dokuz rat olmak üzere toplam on bir rat öldü. Geri kalan 49 rat çalışmamız ve istatistiksel değerlendirme için yeterli sayıda olduğundan, kalan ratlar ile çalışmamız tamamlandı.

İstatistiksel analizleri yapılmak üzere kontrol grubu, sham grubu, 0,5 mg/kg 2-APB ilaç grubu ve 2 mg/kg 2-APB ilaç grubu olmak üzere 4 gruba ayrılmış olan ratlar arter çapı,arter duvar kalınlığı ve VEGF H-Skoru olmak üzere 3 histolojik parametre ve TOS ($\mu\text{mol/L}$), TAS (mmol/L), OSİ olarak 3 biyokimyasal parametre ile değerlendirmeye alındı.

Arter çapı ortalamasının gruplara göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının $86,33 \pm 24,61 \mu\text{m}$ olduğu, sham grubunun ortalamasının $68,43 \pm 31,38 \mu\text{m}$ olduğu, 0,5 mg/kg 2-APB grubunun ortalamasının $95,59 \pm 16,16 \mu\text{m}$ olduğu ve 2 mg/kg 2-APB grubunun ortalamasının ise $66,82 \pm 16,28 \mu\text{m}$ olduğu tespit edildi. Her bir deneğe ait ortalama arter çapı (μm) tabloda verilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Her bir deneğe ait ortalama arter çapı (μm)

Denek	1. Grup Kontrol grubu	2. Grup Sham grubu	3. Grup 0,5 mg/kg 2-APB grubu	4. Grup 2 mg/kg 2-APB grubu
1. denek	118,715	80,2205	130,4285	86,4735
2. denek	44,915	97,262	75,3355	74,231
3. denek	45,4485	53,7	95,3335	82,3525
4. denek	101,257	29,3415	100,705	42,05
5. denek	72,9695	51,364	84,071	71,7445
6. denek	70,036	73,005	87,1295	72,062
7. denek	103,125	56,1005	72,02	83,4505
8. denek	96,3895	139,1545	114,618	75,0475
9. denek	103,1865	43,4665	103,8775	53,736
10. denek	99,2815	60,688	103,016	45,9565
11. denek	54,3834	Ø	103,6805	48,024
12. denek	115,18	Ø	86,1045	Ø
13. denek	75,362	Ø	86,4515	Ø
14. denek	84,5395	Ø	Ø	Ø
15. denek	110,2485	Ø	Ø	Ø
Ortalama $\pm$ SD	$86,33 \pm 24,61$	$68,43 \pm 31,38$	$95,59 \pm 16,16$	$66,82 \pm 16,28$

Duvar kalınlığı ortalamasının gruplara göre dağılımını incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının $23,38 \pm 2,46 \mu\text{m}$ olduğu, sham grubunun ortalamasının $37,89 \pm 4,64 \mu\text{m}$ olduğu, 0,5 mg/kg 2-APB grubunun ortalamasının $27,85 \pm 3,19 \mu\text{m}$ olduğu ve 2 mg/kg 2-APB grubunun ortalamasının ise $28,34 \pm 1,28 \mu\text{m}$ olduğu tespit edildi. Her bir deneğe ait ortalama arter duvar kalınlığı (μm) ölçüm değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Her bir deneğe ait ortalama arter duvar kalınlığı (μm)

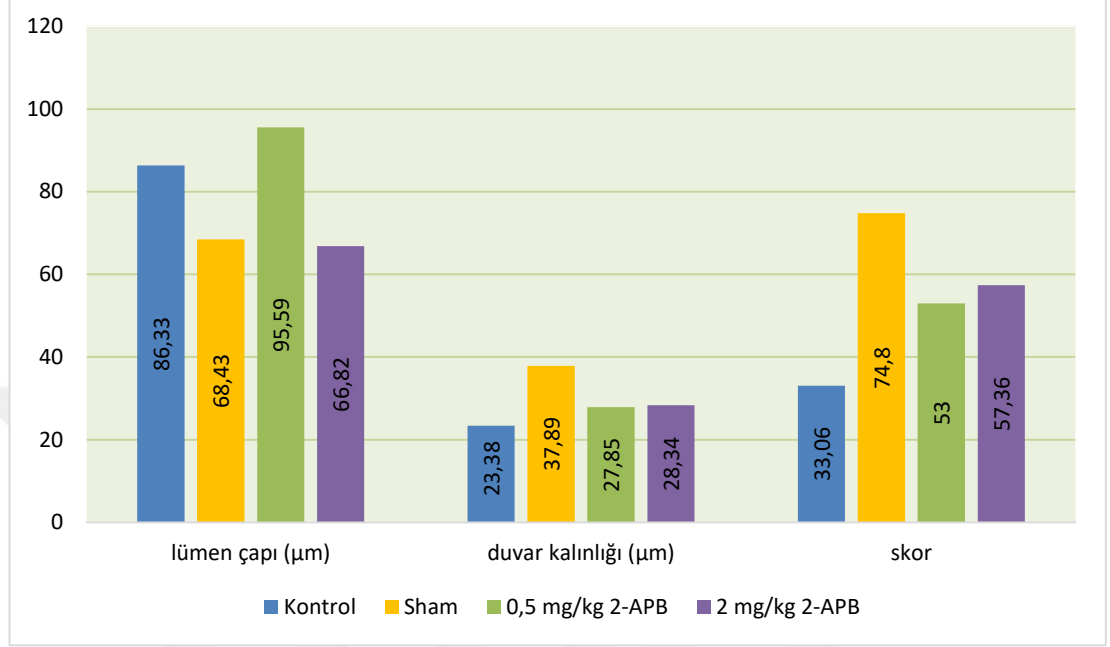
Denek	1. Grup Kontrol grubu	2. Grup Sham grubu	3. Grup 0,5 mg/kg 2-APB grubu	4. Grup 2 mg/kg 2-APB grubu
1. denek	25,215	37,76325	29,003	27,605
2. denek	23,77	40,977	28,56	30,07725
3. denek	23	36,933	25,84625	27,677
4. denek	25,95575	48,245	25,0205	27,97175
5. denek	20,31025	39,937	27,08325	26,18575
6. denek	19,1525	32,68475	31,7845	28,61525
7. denek	26,66575	39,67575	23,28075	28,148
8. denek	22,92475	33,12875	26,855	30,354
9. denek	23,45575	34,4805	28,6765	27,00725
10. denek	19,89275	35,134	26,17825	29,62125
11. denek	21,849275	Ø	32,261	28,5755
12. denek	26,7485	Ø	23,97975	Ø
13. denek	25,1675	Ø	33,6025	Ø
14. denek	21,41225	Ø	Ø	Ø
15. denek	25,23875	Ø	Ø	Ø
Ortalama±SD	$23,38 \pm 2,46$	$37,89 \pm 4,64$	$27,85 \pm 3,19$	$28,34 \pm 1,28$

VEGF H-Skoru ortalamasının gruplara göre dağılımı incelendiğinde kontrol grubunun ortalamasının $33,06 \pm 5,77$ olduğu, sham grubunun ortalamasının $74,80 \pm 10,74$ olduğu, 0,5 mg/kg 2-APB grubunun ortalamasının $53,00 \pm 7,56$ olduğu ve 2 mg/kg 2-APB grubunun ortalamasının ise $57,36 \pm 4,65$ olduğu tespit edildi. Her bir deneğe ait VEGF H-Skor değerleri tabloda verilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Her bir deneğe ait VEGF H-Skoru

Denek	1. Grup Kontrol grubu	2. Grup Sham grubu	3. Grup 0,5 mg/kg 2-APB grubu	4. Grup 2 mg/kg 2-APB grubu
1. denek	23	67	59	58
2. denek	28	78	61	67
3. denek	31	64	46	51
4. denek	36	76	48	56
5. denek	28	61	48	54
6. denek	27	77	42	55
7. denek	37	71	59	61
8. denek	35	73	61	60
9. denek	33	82	46	56
10. denek	41	99	60	61
11. denek	29	Ø	43	52
12. denek	29	Ø	61	Ø
13. denek	39	Ø	55	Ø
14. denek	43	Ø	Ø	Ø
15. denek	37	Ø	Ø	Ø
Ortalama±SD	33,06 ± 5,77	74,80 ± 10,74	53 ± 7,56	57,36 ± 4,65

Gruplara göre histolojik parametrelerin ortalama sayısal değerleri sütün grafiğinde gösterilmiştir (şekil 3).



şekil 4. Gruplara göre histolojik parametrelerin ortalama değerleri

Arter apı parametresinin gruplar arası kıyaslanması için tek yönlü varyans analizi sonucundan istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu ($p=0.007$). Farklı olan grupların belirlenmesinde Post-Hoc testlerinden Tukey testi kullanıldı. Test sonucunda 0,5 mg/kg 2-APB grubunun arter çapının sham grubuna göre anlamlı olarak ($p=0.032$) daha yüksek olduğu, 0,5 mg/kg ve 2 mg/kg ilaç uygulama grupları arasında ise 0,5 mg/kg uygulanan grubun arter çapının 2 mg/kg uygulanan gruba göre anlamlı olarak ($p=0.017$) yüksek olduğu tespit edildi.

Arter duvar kalınlığı parametresinin gruplar arası kıyaslanması için veriler normal dağılmadığı için Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucunda istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık bulundu ($p<0,001$). 0,5 mg/kg ve 2mg/kg ilaç grupları arasında anlamlı fark bulunmazken diğer gruplar arasında anlamlı farklılık görüldü. Sonuç olarak Sham grubu diğer tüm gruplara göre anlamlı

şekilde daha yüksek değere sahipken, kontrol grubunun ise diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde düşük değere sahip olduğu tespit edildi.

VEGF H-Skoru parametresinin gruplar arası karşılaştırması için tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Test sonucunda VEGF H-Skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p<0,001$). Tukey testi sonucunda 0,5 mg/kg ilaç grubu ve 2 mg/kg ilaç grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken ($p=0,472$), diğer tüm grupların arasında anlamlı farklılık olduğu tespit edildi.

Sham grubu diğer tüm gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek skora sahipken, kontrol grubunun ise diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde düşük skor değerine sahip olduğu tespit edildi.

Parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirmeleri tabloda verilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. Parametrelerin gruplar arası istatistiksel değerlendirmeleri

GRUPLAR		Kontrol Grubu	Sham Grubu	0,5 mg/kg 2-APB grubu	2 mg/kg 2-APB grubu	Post-Hoc
Lümen Çapı	Ort.	86,33	68,43	95,59	66,82	*0,5 grubu > Sham *0,5 grubu > 2 grubu
	SD.	24,61	31,38	16,16	16,28	
	Min.	44,92	29,34	72,02	42,05	
	Max.	118,72	139,15	130,43	86,47	
Arter Duvar Kalınlığı	Ort.	23,38	37,89	27,85	28,34	*Sham > tüm gruplar * 0,5 grubu > Kontrol *2 grubu > Kontrol
	SD.	2,46	4,64	3,19	1,28	
	Min.	19,15	32,68	23,28	26,19	
	Max.	26,75	48,25	33,60	30,35	
VEGF H- Skoru	Ort.	33,06	74,8	33,06	57,36	*Sham > tüm gruplar *0,5 grubu > Kontrol *2 grubu > Kontrol
	SD.	5,77	10,74	5,77	4,65	
	Min.	23	61	42	51	
	Max.	43	99	61	67	

Her bir deneğe ait TOS ($\mu\text{mol/L}$), TAS (mmol/L) ve OSİ değerleri tablolarda verilmiştir (Tablo 13,14,15).

Tablo 13. Her bir deneğe ait TOS ($\mu\text{mol/l}$) değerleri

Denek	1. Grup Kontrol grubu	2. Grup Sham grubu	3. Grup 0,5 mg/kg 2-APB grubu	4. Grup 2 mg/kg 2-APB grubu
1. denek	7,24	15,88	40,39	29,03
2. denek	9,34	11,67	7,63	9,81
3. denek	4,82	16,11	6,77	23,81
4. denek	8,64	10,58	13,15	10,58
5. denek	14,24	33,15	33,62	36,50
6. denek	9,03	8,25	15,33	15,95
7. denek	32,61	5,91	6,30	22,49
8. denek	15,25	27,70	13,93	11,05
9. denek	21,32	16,58	45,68	62,41
10. denek	8,02	7,24	38,83	10,74
11. denek	8,56	Ø	11,83	10,74
12. denek	20,78	Ø	5,91	Ø
13. denek	43,97	Ø	16,19	Ø
14. denek	13,00	Ø	Ø	Ø
15. denek	13,85	Ø	Ø	Ø
Ortalama$\pm$SD	15,37 $\pm$ 10,65	15,3 $\pm$ 8,90	19,65 $\pm$ 14,47	22,10 $\pm$ 16,07

Tablo 14. Her bir deneğe ait TAS (mmol/L) değerleri

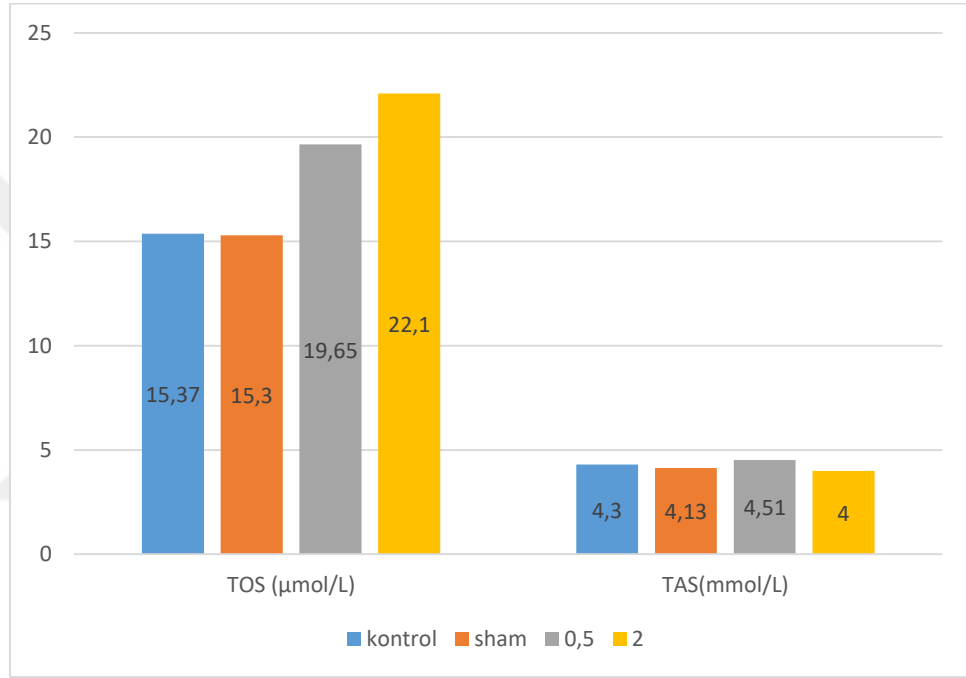
Denek	1. Grup Kontrol grubu	2. Grup Sham grubu	3. Grup 0,5 mg/kg 2-APB grubu	4. Grup 2 mg/kg 2-APB grubu
1. denek	3,52	4,64	5,50	4,37
2. denek	3,95	3,50	4,15	1,59
3. denek	3,53	5,34	4,35	4,03
4. denek	4,02	3,70	3,56	3,91
5. denek	4,18	4,91	5,04	4,84
6. denek	3,57	3,59	3,46	3,96
7. denek	4,83	3,82	5,60	4,15
8. denek	5,76	4,41	3,17	3,96
9. denek	4,20	3,64	5,53	6,01
10. denek	4,56	3,81	4,61	3,54
11. denek	4,65	Ø	4,40	3,64
12. denek	4,37	Ø	5,50	Ø
13. denek	5,02	Ø	3,84	Ø
14. denek	3,90	Ø	Ø	Ø
15. denek	4,47	Ø	Ø	Ø
Ortalama±SD	4,3 ± 0,613	4,13 ± 0,643	4,51 ± 0,861	4 ± 1,05

Tablo 15. Her bir deneğe ait OSİ değerleri

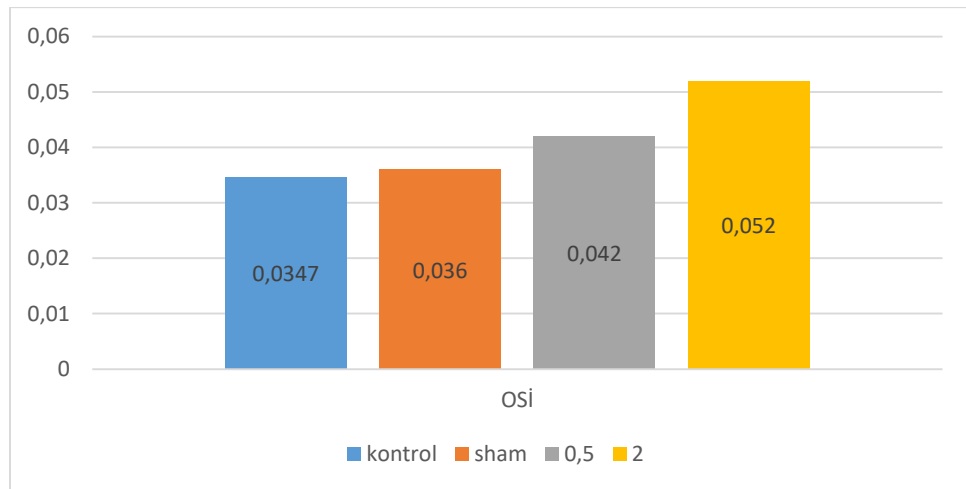
Denek	1. Grup Kontrol grubu	2. Grup Sham grubu	3. Grup 0,5 mg/kg 2-APB grubu	4. Grup 2 mg/kg 2-APB grubu
1. denek	0,021	0,034	0,073	0,066
2. denek	0,024	0,033	0,018	0,062
3. denek	0,014	0,030	0,016	0,059
4. denek	0,022	0,029	0,037	0,027
5. denek	0,034	0,068	0,067	0,075
6. denek	0,025	0,023	0,044	0,040
7. denek	0,067	0,015	0,011	0,054
8. denek	0,027	0,063	0,044	0,028
9. denek	0,051	0,046	0,083	0,104
10. denek	0,018	0,019	0,084	0,030
11. denek	0,018	Ø	0,027	0,030
12. denek	0,048	Ø	0,011	Ø
13. denek	0,088	Ø	0,042	Ø
14. denek	0,033	Ø	Ø	Ø
15. denek	0,031	Ø	Ø	Ø
Ortalama±SD	0,0347 ± 0,0206	0,0360 ± 0,0177	0,042 ± 0,0265	0,052 ± 0,0242

TOS ($\mu\text{mol/L}$) ve OSİ değerleri normal dağılmadığı için grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis H testi uygulandı. Test sonucunda TOS ($\mu\text{mol/L}$) değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmamıştır ($p=0,499$). Benzer şekilde OSİ grupları arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p=0,23$). TAS (mmol/L) gruplarının karşılaştırmasında varyans analizi uygulanmış ve istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,439$).

Gruplara göre TOS ($\mu\text{mol/L}$), TAS (mmol/L) ve OSİ ortalama değerleri grafikelerde gösterilmiştir (Şekil 5,6).



Şekil 5. Gruplara göre TOS ($\mu\text{mol/L}$) ve TAS (mmol/L) ortalama değerleri



Şekil 6. Gruplara göre OSİ ortalama değerleri

V.TARTIŞMA

Nörolojik acil durum teşkil eden SAK, subaraknoid boşluğa kanama olarak tanımlanır. Subaraknoid boşluk normalde BOS ile doludur. Travma, SAK'ın en sık rastlanan sebebidir. Travmaya bağlı olmayan SAK'ın yaklaşık %80'i anevrizma rüptüründen kaynaklanır. Non-anevrizmal SAK'ın birçok diğer nedeni vardır ve mekanizması tam olarak belirlenmeyebilir.

Kanamayla çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bu komplikasyonlar arasında tekrar kanama, vazospazm, hidrosefali, intrakraniyal basınç artışı, hiponatremi ve nöbetler bulunmaktadır (114).

Bu çalışmamızda özellikle subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın medikal tedavi yöntemlerini ele aldık.

49 rattan oluşan deneysel çalışmamızda ratlar kontrol grubu, sham grubu, 0,5 mg/kg 2-APB uygulama grubu ve 2 mg/kg 2-APB uygulama grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Subaraknoid kanama oluşturulmasının ardından ratlar 5 gün takip edildi, ilaç gruplarına 5 gün süresince ilaçlar intraperitoneal yolla uygulandı. 5. günün sonunda biyokimyasal açıdan oksidatif stresin değerlendirilmesi için kan örnekleri alındı ve ardından histopatolojik incelemeler için ratlar kurban edildi ve dekapitasyon işlemi uygulandı. Elde edilen laboratuvar verileri istatistiksel olarak değerlendirildi.

Vazospazm, SAK sonrasında sisternada yoğunlaşan kan ve metabolitlerinin beyin tabanındaki geniş arterlerde neden olduğu patolojik düzeyde damar lümen çapının azalmasıdır (42).

Vazospazmın etiyolojisi ve fizyolojik mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte nöroinflamasyonun önemli bir faktör olduğuna dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Teorik olarak vazoirritasyon nedeniyle tetiklendiği düşünülmektedir. SAK sonrası kan damarları dışında kalan kan, subaraknoid boşlukta parçalanmaya başlar. Eritrositler parçalandıkça hemoglobin ve methemoglobin, oksihemoglobin, hem ve hemin gibi diğer yan ürünler serbest bırakılır. Bu tahriş

edciler makrofajlar ve nötrofilleri fagositoz için harekete geçirerek inflamatuvar bir kaskadı tetikler. Bu hücreler hemostaz için tasarlanmış olmalarına rağmen endotel sıkı bağlantılarının destabilizasyonuna, BOS akışında değişiklikler ve subaraknoid boşluk içinde inflamatuvar ara maddelerin birikmesine yol açar. Bu hücreler parçalandıkça daha fazla toksin salınımıyla daha fazla inflamasyon meydana gelir, bunlar arasında oksidatif radikaller de bulunur, bu da inflamasyonla indüklenmiş vazokonstriksiyona yol açar. Oksihemoglobin, endotelial hücrelerde güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 salınımını uyarak vazospazma katkıda bulunabilir (115).

Vazospazm, anevrizma rüptürü sonrasında çoğunlukla 4. ve 14. günler arasında ortaya çıkar ancak en sık 7. ve 11. günlerde ortaya çıktığı gözlenmiştir. Vazospazm; serebral iskei, beyin infarktı, kalıcı sakatlık ve hatta ölüme yol açabilir (116).

Arteriyel daralmaya sebep olan yollar kapsamlı temel araştırmaların odak noktası olmuştur ancak bugüne kadar etkili bir önleyici tedavi geliştirilememiştir. Bu başarısızlıkta rol oynayan nedenlerden biri vazospazmın arteriyel ve arteriyolar dolaşımının birden fazla seviyesinde meydana gelmesidir (117).

Vazospazmın tipik zaman içindeki seyri ve yüksek insidansı tedavi yaklaşımları açısından araştırılmaları teşvik etmektedir. Ancak bu süreç zor bir çalışma konusudur ve birçok bileşimin araştırılmasına rağmen klinik alana çok azı girmiştir (118).

Metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilen serbest radikaller ile antioksidanlar arasında dengenin bozulması oksidatif stres olarak adlandırılır (119). Serbest radikaller başta mitokondride olmak üzere peroksizomlarda, ksenobiyotik metabolizmasında, sitokrom P-450 enzimi aktivasyonu, fagositik aktivasyon tepkimelerinde, çeşitli üretim ve yıkım tepkimelerinde üretildikleri gibi kirli hava, ultraviyole ışınlar ve toksikasyonlar gibi çevresel etmenler nedeniyle de oluşabilirler (120). Radikallerin yüksek kimyasal reaktiviteleri sebebiyle karbonhidratlar, proteinler, deoksiribonükleik asit (DNA) ve lipidler gibi birçok önemli canlı yapıtaşı olan molekülle tepkime verip hasar oluşturdıkları bilinmektedir (121,122). Dolayısıyla, damar endotel hücrelerinin serbest radikallere maruz kalması endotelial hücre ölümüne sebep olmaktadır (123).

Bu oksidan ve antioksidan moleküllerin incelenmesi için çeşitli biyokimyasal çalışmalar yapılmış ve bunun sonucunda TAS ya da TOS ölçümü bulunmuş ve bu

oksidan ve antioksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesinden daha pratiktir. Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeylerini ayrı ayrı ölçülmesi pahalı olmasının yanında zahmetli ve uzun sürer (124,125).

TOS değerinin TAS değerine oranı ise oksidatif stres indeksi olarak adlandırılır (126).

Çalışmalar sonucunda vazospazmın kompleks ve multifaktöryel bir patogeneze olduğu, tek bir hipotez veya mekanizma ile açıklanamayacağı ortaya çıkmıştır (127).

Anevrizmal SAK tedavi yönetimindeki güncel yaklaşımda anevrizmal SAK olan tüm hastalara oral nimodipin uygulanması, övolemi ve normal kan basıncının sağlanması tekrar kanama riskini azaltma açısından hipertansiyonun kontrolü bulunmaktadır. Çalışmamızın konusu olan SAK sonrası gelişen vazospazm tedavi yönetiminde ise güncel yaklaşım; övolemi ve normal kan hacminin korunması, kan basıncının 160 mmHg değerini aşmayacak şekilde kontrollü olarak indüklenmesi tedaviye yanıt vermeyen veya kontraendikasyonları olan olgularda ise endovasküler girişimler uygulanmasıdır (106).

Mortal komplikasyonlardan olan vazospazmın tedavisinde mevcut olarak kullanılan ajan ikinci jenerasyon bir kalsiyum antagonisti olan nimodipindir (106).

Hemoraji sonrası ilk 96 saat içinde başlanan nimodipin tedavisinin vazospazmı önlemede etkili bulunması, nimodipinin birçok klinikte vazospazmın rutin tedavi protokolüne dahil edilmesine neden olmuştur (96).

Subaraknoid kanama sonrası 21 gün boyunca L-tipi Ca kanal blokeri olan nimodipinin kullanımı nörolojik sonuçta bir iyileşme sağladığı gösterilmiş olan tek farmakolojik ajandır (128).

Nimodipin, vazospazmı damar düz kas hücrelerine kalsiyum girişini engelleyerek önler, serebral kan akımını artırır ve böylece iskemiye önleyici olduğu düşünülmektedir. Nimodipin, iskemi sonrası sinir hücrelerine kalsiyum girişini azaltarak ya da hücre içi kalsiyumu antagonize ederek etki gösterir. Hücresel yıkımı önler ve buna bağlı olarak da yağ asitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmalarını engelleyerek koruyucu etki gösterir (129).

Klinik kullanımı yaygın olmasına rağmen Ca^{+2} kanal blokeri olan nimodipinin klinik etkinliği zayıf düzeylerde-dir. Rutin olarak SAK sonrası 21 gün boyunca 4 saatte

bir 60 mg dozunda verilmektedir. Diğer Ca^{+2} kanal blokerleri olan diltiazem ve nikardipin üzerine de çalışmalar mevcut olup, günümüzde sadece nikardipinin kontrollü olarak kısıtlı uygulamaları mevcuttur (17).

Bu tedavi yetesizlikleri nedeniyle vazospazm üzerinde etkili olacağı düşünülen birçok ajan üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu ajanlardan biri de 2-APB'dir.

Geçici Receptor Potansiyel (TRP) Kanal Ailesi, memelilerde yaygın olarak bulunan katyon kanallarından oluşan bir kanal alt grubudur. Bu kanallar, voltaja bağımlı olmayıp kalsiyum, potasyum ve sodyuma geçirgendir. Bu kanallar kalsiyum iyonlarının hücreye girişinde önemlidir. Kanalin yapısı N-terminal, C-terminal ve transmembran bölge olmak üzere üç ana bölümden oluşur. TRP kanallarının hücre içi kalsiyum düzeyini arttırmasıyla patofizyolojik olayları başlatabileceği bilinmektedir. Bu kanalların aktivasyonunu düzenleyen bazı bileşikler, 2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) ve antranilik asit (ACA) gibi maddelerdir. Özellikle 2-APB'nin TRPM8 kanal blokörü olarak etki gösterdiği ve kanal etkinliğini düzenlediği bilinmektedir (130).

2-Aminoetoksifeni borat (2-APB), IP_3 aracılı Ca^{+2} salınımını düzenleyen bir ajandır. Farklı olarak, 2-APB hücre dışından Ca^{+2} girişini etkilemeyen ilk IP_3 modülatörüdür. 2-APB çeşitli hücre tipinde etkilidir, bunlar arasında düz kas hücreleri, nöronlar, trombositler ve kardiyomiyositler yer alır (131).

Bu ajanın subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın üzerine etkileri ile ilgili literatür incelendiğinde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Rakip ve ark. yaptığı çalışmada 2-APB ajanının çalışmamızla benzer şekilde vazospazm üzerinde doz bağımlı etkileri 0,5 mg/kg ve 2 mg/kg 'lık gruplar halinde araştırılmış, 32 rat üzerinde yapılan deneysel çalışmada histolojik ve biyokimyasal analizler yapılmış sonuçta 2-APB'in deneysel SAK modelinde ortaya çıkan vazospazmın önlenmesinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (97).

Benzer şekilde bizim yapmış olduğumuz doza bağımlı etkilerin incelendiği bu çalışmada 2-APB nin 0,5mg/kg uygulanan grupta damar lümen çapının azalmasının engellenmesi açısından olumlu etki görülürken 2 mg/kg uygulanan grupta tam aksi etki görüldü, damar lümen çapı azaldı ve vazokonstriksiyonu engelleyemediği yani bu dozda etkili olmadığı görüldü. Arter duvar kalınlığı ele alındığında 2-APB nin dozdan

bağımsız olarak arter duvar kalınlığını sham grubuna göre anlamlı düzeyde azalttığı ve bu azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlendi. Bununla beraber 2-APB uygulanan gruplarda VEGF H- Skorunun sham grubuna göre düşük olduğu ancak bu değerin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde olmadığı izlendi.

Serra ve ark. yaptığı çalışmada 172 rat kullanılmış, bu çalışmada 7 mg/kg dozunda 2-APB uygulanmıştır. 2-APB'nin SAK sonrası nöroproteksiyon sağlayabilmesi açısından alternatif oluşturabileceği belirtilmiştir. Bu nörolojik korumanın olası bir antioksidan etkiye bağlı olmaksızın ortaya çıktığı öne sürülmüştür (132).

Taskin ve ark. yaptığı çalışmada 40 rattan oluşan deney modelinde rat overlerinde deneysel iskemi-reperfüzyon yaralanması üzerinde 2-APB'nin antioksidan etkileri 2 mg/kg ve 4 mg/kg ilaç uygulama grupları üzerinde değerlendirilmiş ve çalışmamızla benzer şekilde TAS, TOS ve OSİ parametreleri değerlendirilmiş. 2-APB'nin uygulandığı gruplarda dokuda bakılan TOS ve OSİ parametrelerinde azalmaya yol açtığı, TAS değerlerinde anlamlı fark oluşturmadığı ve serumda bakılan TAS değerlerini ise arttırdığı tespit edilmiştir (133).

Bizim çalışmamızda serum TAS, TOS ve OSİ değerleri çalışıldı. TOS ($\mu\text{mol/L}$) için $p=0,499$, TAS (mmol/L) için $p=0,439$, OSİ değeri için ise $p=0,23$ olarak hesaplandı. Bu sonuçlara göre parametrelerin tamamında gruplar arasında anlamlı farklılık düzeyi tespit edilmedi.

Damar lümen çapı parametresini gruplar arası kıyasladığımızda arter çapının gruplar arası anlamlı bir şekilde farklılaştığı bulundu. 0,5 mg/kg 2-APB grubunun arter çapının sham grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, 0,5 mg/kg ve 2 mg/kg ilaç uygulama grupları arasında ise 0,5 mg/kg uygulanan grubun arter çapının 2 mg/kg uygulanan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Arter duvar kalınlığı parametresi gruplar arası kıyaslandığında kontrol grubu – sham grubu, kontrol grubu - 0,5 mg/kg ilaç grubu, sham grubu - 0,5 mg/kg ilaç grubu arasında anlamlı farklılık bulunurken, 0,5 mg/kg ilaç grubu ile 2 mg/kg ilaç grubu arasında anlamlı farklılık bulunmadı yani sonuç olarak ilacın doza bağımlı etkisinin damar duvar kalınlığı üzerinde farklılık oluşturmadığı tespit edildi. Sham grubunun, tüm diğer gruplara oranla anlamlı şekilde daha yüksek değere sahip olduğu tespit

edilirken, ilaç gruplarının da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek değere sahip olduğu tespit edildi.

VEGF H-Skorlarını incelediğimizde 0,5 mg/kg ilaç grubu ve 2 mg/kg ilaç grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiş yani ilacın doza bağlı etkisinin VEGF H-Skoru üzerinde fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. Sham grubu diğer tüm gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksek skora sahipken, kontrol grubunun ise diğer tüm gruplardan anlamlı şekilde düşük skor değerine sahip olduğu tespit edildi.

Biyokimyasal sonuçları kıyaslandığında TOS ($\mu\text{mol/L}$), TAS (mmol/L) ve OSI parametreleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık düzeyi tespit edilmedi.



VI. SONUÇ

SAK beyin cerrahisi kliniklerinin en önemli acil patolojilerinden biridir. SAK sonrasında görülen mortalite ve morbidite riskini arttıran komplikasyonlardan en önemlilerinden biri serebral vazospazmdır. Bu artmış risklerin yanında patofizyolojisinin net olarak bilinmemesi ve tedavi yaklaşımlarının yetersiz kalması nedeniyle halen çözüm üretilmesi ve üzerinde yoğun çalışmalar yapılması gereken ciddi bir sorundur.

Bu çalışmada ratlar üzerinde deneysel SAK modeli oluşturuldu ve SAK sonrası gelişen vazospazmın tedavisi üzerine 2-APB'nin doza bağımlı etkisi araştırıldı.

0,5 mg/kg'lık uygulamanın lümen çapını arttırıcı etkisinin 2 mg/kg'a göre daha fazla olduğu görüldü, doz artımında lümen çapının azaldığı gözlemlendi.

0,5 mg/kg ve 2 mg/kg'lık ilaç uygulamalarının arter duvar kalınlığı ve VEGF H-Skorunu dozdan bağımsız olarak azalttığı görüldü.

Oksidatif stres faktörleri açısından tüm deney gruplarımız arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Sonuç olarak SAK sonrası gelişen vazospazmın etyolojisinde TRP kanallarının oldukça etkili rol aldığı ve 2-APB'nin vazospazmın tedavi yaklaşımında bir alternatif olabileceği ortaya konulmuştur.

VII. KAYNAKÇA

1. Rabelo NN, Pereira VHH, Sant'Anna MAF, Rabelo NN, Júnior LAAD, Dias LAA, et al. Anterior Communicating Artery Aneurysms: Analysis of Series Case. JBNC-Jornal Brasileiro De Neurocirurgia. 2016;27(4):295–300.
2. Oğuzoğlu AS, Şenol N, İlhan İ, Aşcı H, Kaynak M, Çömlekçi S. Subaraknoid Kanamanın Neden Olduğu Serebellar Hasarda Uygulanan Farklı Tedavi Modalitelerinin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkileri. Medical Journal of Süleyman Demirel University. 2021;28(2):275–82.
3. Rincon F, Rossenwasser RH, Dumont A. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. Neurosurgery. 2013;73(2):217–23.
4. Mg Y. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1975;3:7–14.
5. Özdemir M, Kahiloğulları G, Cömert A, Çağlar YŞ, Elhan A, Sılav G, et al. Processus clinoides anterior ve posterior arası köprüleşme ve foramen caroticoclinoidale: anatomik çalışma. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2006;59(4):175–8.
6. Mg Y. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol. 1975;3:7–14.
7. Burns SK, Brewer KJ, Jenkins C, Miller S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and vasospasm. AACN Adv Crit Care. 2018;29(2):163–74.
8. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, Van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 1990;21(8):1156–61.
9. Göker B, Akçakaya MO, Hamamcıoğlu MK, Kırış T. Serebral vazospazm: klinik izlem ve tedavi. 2018; Türk Nöroşirürji Dergisi, 28(1), 119 - 123
10. Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects. Journal of Clinical Neuroscience. 1994;1(1):19–26.
11. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2015;122(2):414–8.
12. 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(2):249–62.
13. 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(6):1254–8.

14. 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. *Stroke*. 2004;35(11):2523–8.
15. Liu-DeRyke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2006;26(2):182–203.
16. Karaavci NÇ. (2017) Deneyisel subaraknoid kanama modelinde karbonmonoksit releasing molekül-3ün serebral vazospazm üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Ana Bilim Dalı.
17. Adams Jr HP. Calcium antagonists in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Angiology*. 1990;41(11):1010–6.
18. Suarez JI, Tarr RW, Selman WR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(4):387–96.
19. D’Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015;27(3):222–40.
20. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054–61.
21. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovascular diseases*. 2013;35(2):93–112.
22. 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(7):1696–702.
23. WHO MPPI. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(2):105–14.
24. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365–72.
25. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, De Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):588–97.
26. Vinall PE, Maislin G, Michele JJ, Deitch C, Simeone FA. Seasonal and latitudinal occurrence of cerebral vasospasm and subarachnoid hemorrhage in the northern hemisphere. *Epidemiology*. 1994;5(3):302–8.
27. Kızılkılıç EK, İnce FB. Serebral Anevrizmalarda Klinik ve Muayene Bulguları. 2022;

28. Farag E, Ebrahim Z, Traul D, Katzan I, Manno E. Perioperative management of intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5792–808.
29. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet.* 2017;389(10069):655–66.
30. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet.* 2007;369(9558):306–18.
31. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Clinics.* 2010;21(2):221–33.
32. Özüm Ü. Subaraknoid Kanamada Risk Faktörleri ve Yaş Analizi. *Türk Nöroşirürji Dergisi.* 2018;28(1):1–4.
33. Tsiskaridze A, Djibuti M, Van Melle G, Lomidze G, Apridonidze S, Gaurashvili 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. *Stroke.* 2004;35(11):2523–8.
34. 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(6):1254–8.
35. 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. *Journal of Preventive Medicine and Public Health.* 2014;47(2):104.
36. Ladner TR, Zuckerman SL, Mocco J. Genetics of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int.* 2013;2013.
37. Grobelny BT, Ducruet AF, DeRosa PA, Kotchetkov IS, Zacharia BE, Hickman ZL, et al. Gain-of-function polymorphisms of cystathionine β -synthase and delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2011;115(1):101–7.
38. Yan J, Hitomi T, Takenaka K, Kato M, Kobayashi H, Okuda H, et al. Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke.* 2015;46(3):620–6.
39. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(5):791–3.
40. Arrigan MT, Heran MKS, Shewchuk JR. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important and common cause of thunderclap and recurrent headaches. *Clin Radiol.* 2018;73(5):417–27.
41. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711–37.

42. Waga S, Otsubo K, Handa H. Warning signs in intracranial aneurysms. *Surg Neurol*. 1975;3(1):15–20.
43. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2012;97(1):14–37.
44. Moore SA, Rabinstein AA, Stewart MW, David Freeman W. Recognizing the signs and symptoms of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(7):757–68.
45. 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(12):1248–55.
46. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurología (English Edition)*. 2014;29(6):353–70.
47. Adams Jr 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(8):981.
48. 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;33(9):1249–52.
49. Lindsberg PJ, Uotila L. The diagnostics of subarachnoid hemorrhage and warning leaks by spectrophotometric analysis of the cerebrospinal fluid. *Duodecim*. 2009;125(24):2677–85.
50. 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(4):684–9.
51. 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(2):205–11.
52. Burton TM, Bushnell CD. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: A diagnostic imaging review. *Stroke*. 2019;50(8):2253–8.
53. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2:110–8.
54. Dülger S. (2018) Deneyisel subaraknoid kanama modelinde lerkandipinin serebral vazospazm üzerine etkisinin değerlendirilmesi. Tıpta uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin-Sinir ve Omurilik Cerrahisi Ana Bilim Dalı.
55. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2:110–8.

56. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1–9.
57. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2:110–8.
58. Mooij JJA. Grading and decision-making in (aneurysmal) subarachnoid haemorrhage. Vol. 7, *Interventional Neuroradiology*. Sage Publications Sage UK: London, England; 2001. p. 283–9.
59. Kırış T, Sencer A. Subaraknoid kanamanın komplikasyonları. *Temel Nöroşirürji*. 2005;1:448–56.
60. Diringer MN. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009;37(2):432–40.
61. Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, Van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1997;28(3):660–4.
62. Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(6):e99536.
63. 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(5):1225–32.
64. 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.
65. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
66. Hasan D, Tanghe HLJ. Distribution of cisternal blood in patients with acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1992;31(4):374–8.
67. Choi KS, Chun HJ, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Kim JM. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and risk factors. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(2):93.
68. Özdemir M, Bozkurt M, Kahiloğlu G, Uğur HÇ, Egemen N. Subaraknoid kanama ve komplikasyonlarının tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2011;64(1):52–5.
69. Luoma A, Reddy U. Acute management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2013;13(2):52–8.
70. Mapa B, Taylor BES, Appelboom G, Bruce EM, Claassen J, Connolly ES. Impact of hyponatremia on morbidity, mortality, and complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World Neurosurg*. 2016;85:305–14.

71. Mayberg MR. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*. 1998;9(3):615–27.
72. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009;31(2):151–8.
73. Allen GS, Bahr AL. Cerebral arterial spasm: Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administered nifedipine. *Neurosurgery*. 1979;4(1):43–7.
74. Osaka K. Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. *J Neurosurg*. 1977;47(3):403–11.
75. Kassell NF, Torner JC, Adams HP. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1984;61(2).
76. Rosenørn J, Eskesen V, Schmidt K, Espersen JO, Haase J, Harmsen A, et al. Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial saccular aneurysms: a prospective consecutive study. *Br J Neurosurg*. 1987;1(1):33–45.
77. Säveland H, Sonesson B, Ljunggren B, Brandt L, Uski T, Zygmunt S, et al. Outcome evaluation following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1986;64(2):191–6.
78. Greenberg MS. *Handbook of neurosurgery*. Georg Thieme Verlag; 2019.
79. Huang H, Lai LT. Incidence and case-fatality of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia, 2008–2018. *World Neurosurg*. 2020;144:e438–46.
80. 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):1–11.
81. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral vasospasm: a review. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2016;43(1):15–32.
82. Rinkel GJE, Wijdevicks EFM, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers PJAM, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1991;29(5):463–8.
83. 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):876–83.
84. Haley Jr EC, Kassell NF, Torner JC. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The north american experience. *Stroke*. 1992;23(2):205–14.
85. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, 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. *Circulation*. 1994;90(5):2592–605.
86. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial doppler ultrasound: Technique and application. *Semin Neurol*. 2012;32(4).

87. 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(3):599–605.
88. Osgood ML. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the pathophysiology and management strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21:1–11.
89. Satoh M, Date I, Nakajima M, Takahashi K, Iseda K, Tamiya T, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Stroke*. 2001;32(1).
90. Mizukami M, Kawase T, Usami T, Tazawa T. Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. *Neurosurgery*. 1982;10(3).
91. Goellner E, Slavin K V. Cervical spinal cord stimulation may prevent cerebral vasospasm by modulating sympathetic activity of the superior cervical ganglion at lower cervical spinal level. *Med Hypotheses*. 2009;73(3):410–3.
92. Takanashi Y, Shinonaga M. Spinal cord stimulation for cerebral vasospasm as prophylaxis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2000;40(7):352–7.
93. Schlaeppli JA, Affentranger L, Bervini D, Z'Graggen WJ, Raabe A, Pollo C. Electrical stimulation for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*. 2022;25(8):1227–39.
94. Özsüer H, Görgülü A, Kiriş T, Çobanoğlu S. The effects of memantine on lipid peroxidation following closed-head trauma in rats. *Neurosurg Rev*. 2005;28(2).
95. Ogilvy CS, Barker FG, Joseph MP, Cheney ML, Swearingen B, Crowell RM. Transfacial transclival approach for midline posterior circulation aneurysms. *Neurosurgery*. 1996;39(4).
96. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, 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.
97. Rakip U. (2017) Deneysel subaraknoid kanama sonrası serebral vazospazm ve erken beyin hasarı oluşturulan sıçanlarda 2-apb'nin doz bağımlı etkisi. Tıpta uzmanlık tezi Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı
98. Boyacı MG, Rakip U, Aslan A, Koca HB, Aslan E, Korkmaz S, et al. Effects of 2-aminoethyl diphenylborinate, a modulator of transient receptor potential and orai channels in subarachnoid hemorrhage: an experimental study. *World Neurosurg*. 2019;127:e376–88.
99. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Vol. 2, *Lancet Neurology*. 2003.
100. Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL. Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 1993;79(4):494–9.

101. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2003;2(10):614–21.
102. Andıç Ç, Baltacıoğlu F. Serebral Vazospazmda Tibbi ve Endovasküler Tedavi. 2022; Trd Sem 2022;10(1):128-145.
103. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2000;31(2):383–91.
104. Diring MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care.* 2011;15:211–40.
105. Dankbaar JW, Slooter AJC, Rinkel GJE, Schaaf IC vander. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care.* 2010;14:1–10.
106. Greenberg MS. (2023) Subarachnoid Hemorrhage and Aneurysms. “*Greenberg's handbook of neurosurgery*”. 10th edition New York: Thieme Medical Publisher, pp.1416-1473
107. Bootman MD, Collins TJ, Mackenzie L, Roderick HL, Berridge MJ, Peppiatt CM. 2-Aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) is a reliable blocker of store-operated Ca^{2+} entry but an inconsistent inhibitor of InsP_3 -induced Ca^{2+} release. *The FASEB Journal.* 2002;16(10):1145–50.
108. Enfissi A, Prigent S, Colosetti P, Capiod T. The blocking of capacitative calcium entry by 2-aminoethyl diphenylborate (2-APB) and carboxyamidotriazole (CAI) inhibits proliferation in Hep G2 and Huh-7 human hepatoma cells. *Cell Calcium.* 2004;36(6).
109. Dietrich A, Kalwa H, Gudermann T. TRPC channels in vascular cell function. Vol. 103, *Thrombosis and Haemostasis.* 2010; 103(02): 262-270
110. Montell C. The TRP superfamily of cation channels. Vol. 2005, *Science's STKE : signal transduction knowledge environment.* 2005.
111. Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, Reeve AJ, Andersson DA, Story GM, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell.* 2002;108(5):705–15.
112. Di A, Malik AB. TRP channels and the control of vascular function. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10(2):127–32.
113. Sawamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, Mori Y, Kaneko S. TRP Channels in the Brain. *Neurobiology of TRP channels.* 2017; Chapter 16.
114. Long B, Koyfman A, Runyon MS. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management. *Emergency Medicine Clinics.* 2017;35(4):803–24.
115. Burns SK, Brewer KJ, Jenkins C, Miller S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and vasospasm. *AACN Adv Crit Care.* 2018;29(2):163–74.

116. Findlay JM. Current management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage guidelines from the Canadian Neurosurgical Society. *Canadian journal of neurological sciences*. 1997;24(2):161–70.
117. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(6):1711–37.
118. Keyrouz SG, Diringier MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007;11:1–10.
119. Özcan O, Erdal H, Çakırca G, Yönden Z. Oksidatif stres ve hücre içi lipit, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6(3):331–6.
120. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1993;90(17):7915–22.
121. Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD. Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *Journal of Biological Chemistry*. 1985;260(6):3275–80.
122. Çavdar C, Sıfıl A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997;6(3–4).
123. Dimmeler S, Zeiher AM. Reactive oxygen species and vascular cell apoptosis in response to angiotensin II and pro-atherosclerotic factors. *Regul Pept*. 2000;90(1–3):19–25.
124. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000;29(11):1106–14.
125. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*. 2005;38(12):1103–11.
126. Kosecik M, Erel O, Sevinc E, Selek S. Increased oxidative stress in children exposed to passive smoking. *Int J Cardiol*. 2005;100(1):61–4.
127. Shishido T, Suzuki R, Qian L, Hirakawa K. The role of superoxide anions in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke*. 1994;25(4):864–8.
128. Dorhout Mees S, 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*. 1996;2008(4).
129. Rang HP. Rang and Dale's Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone. Elsevier Science Ltd; 2003.
130. Yürüker V. (2014) Deneysel beyin hasarında hipokampal hücrelerde apoptoz, kalsiyum sinyali ve kaspaz üzerine Melatoninin etkileri. Tıpta uzmanlık tezi.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Ana Bilim Dalı.

131. Uyumlu AB. (2011) Ratlarda cerulein ile indüklenen akut pankreatit üzerine verapamil, dantrolen ve 2-aminoetoksidifenil borat'ın etkilerinin incelenmesi. Doktora tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı.
132. Fernández-Serra R, Martínez-Alonso E, Alcázar A, Chioua M, Marco-Contelles J, Martínez-Murillo R, et al. Postischemic neuroprotection of aminoethoxydiphenyl borate associates shortening of peri-infarct depolarizations. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):7449.
133. Taskin MI, Hismiogullari AA, Yay A, Adali E, Gungor AC, Korkmaz GO, et al. Effect of 2-aminoethoxydiphenyl borate on ischemia-reperfusion injury in a rat ovary model. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2014;178:74–9.