

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TRİGEMİNOVASKÜLER SİSTEMİN DENEYSEL
SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI GELİŞEN SEREBRAL
VAZOSPAZMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA GÖLEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. KEMALİ BAYKANER

ANKARA
ARALIK 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

TRİGEMİNOVASKÜLER SİSTEMİN DENEYSEL
SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI GELİŞEN SEREBRAL
VAZOSPAZMA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. MUSTAFA GÖLEN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. KEMALİ BAYKANER

ANKARA
ARALIK 2011

TEŞEKKÜR

Sayın Prof. Dr. M. Kemali Baykaner'e tez danışmanı olarak çalışmamın hazırlık, deney, sonuç ve yazım aşamalarında destek ve yardımları nedeniyle teşekkür ederim.

Nöroşirurji asistanlığım süresince eğitimim ve öğrenimim için mesleki bilgi ve deneyimlerini aktararak yetişmemde katkıları olan bölümümüzün tüm kıymetli hocalarına, gösterdikleri dostluk ve samimi destekleri için tüm çalışma arkadaşlarıma, özveri ve iyi niyetlerini hiç bir zaman esirgemeyen hemşire ve personel arkadaşlarıma, tez çalışmamda katkılarından dolayı Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Özgür Ekinci'ye, GÜDAM veteriner hekimlerinden Uzm. Dr. Elif Ergüven Kaya'ya, Eşim Dr. Meltem Karacan Gölen'e ve destekleri ile her zaman yanımda olan aileme gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vi
GRAFİKLER LİSTESİ	vi
RESİMLER LİSTESİ	vi
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.SUBARAKNOİD KANAMA	3
2.1.1.Tanım.....	3
2.1.2.Tarihçe.....	3
2.1.3.Subaraknoid Kanama ve Oluş Mekanizması.....	4
2.1.4.Sekonder kanama nedenleri.....	4
2.1.5.Etyoloji	5
2.1.6.Epidemiyoloji	8
2.1.7.Subaraknoid kanama için risk faktörleri	11
2.1.8.Subaraknoid kanama patogenezi	11
2.1.9.Anevrizmaların Etyolojik Sınıflaması.....	12
2.1.10.Anevrizmaların Büyüklüklerine Göre Sınıflaması.....	12
2.1.11.Klinik Özellikler.....	13
2.1.11.1.Uyarıcı nitelikteki belirtiler	15
2.1.11.2.Asıl belirtiler.....	15
2.1.11.3.Subaraknoid kanamanın majör semptomları.....	16

2.1.12.Klinik Seyir ve Prognoz	19
2.1.13.İnceleme Yöntemleri	20
2.1.14.Klinik Derecelendirme	24
2.1.15.Ayırıcı Tanı	25
2.1.16.Subaraknoid Kanamalı Hastaya Yaklaşım	26
2.1.17.Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları	29
2.2.VAZOSPAZM.....	30
2.2.1.Tarihçe.....	31
2.2.2.Klinik vazospazm	34
2.2.3.Radyolojik Vazospazm.....	34
2.2.4.Epidemiyoloji	35
2.2.5.Vazospazm Patogenezi.....	36
2.2.6.Vazospazm Tedavisi.....	46
2.3.SEREBRAL KAN AKIMI	51
2.4.BAŞ AĞRISI VE TRİGEMİNOVASKÜLER SİSTEM İLİŞKİSİ	55
3.AMAÇ.....	58
4. MATERYAL VE METOD.....	59
4.1. DENEKLER.....	59
4.2.CERRAHİ İŞLEM	60
4.2.1.Trigemino vasküler sistem uyarılması	60
4.2.3.Deneysel Subaraknoid Kanama Oluşturulması	62
4.2.4.Dekapitasyon-doku örneklerinin alınması.....	63
4.3. HİSTOPATOLOJİK İŞLEM.....	66
4.4.DAMAR LÜMENİ VE DUVAR KALINLIĞININ HESAPLANMASI....	66

4.5. İSTATİKSEL ANALİZ	68
5. BULGULAR	69
6.TARTIŞMA	75
7.SONUÇ	81
8.KAYNAKLAR.....	82
9.ÖZET.....	105
10.SUMMARY.....	107
11.ETİK KURUL.....	109
12.ÖZ GEÇMİŞ	110

KISALTMALAR

AVM	Arteriyo venöz malformasyon
BBT	Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CGRP	Kalsitonin gen ilişkili peptid
EDCF	Endotelial kaynaklı konstriktör faktörleri
EDHF	Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör
EDRF	Endotelial kaynaklı relaksasyon faktörleri
EEG	Elektroensefalogram
ET	Endotelin
fMRI	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GC	Guanilat siklaz
GS	Guanilat siklaz
MLC	Miyozin hafif zinciri
MLCK	Kalmodulin miyozin hafif zincir kinazı
NO	Nitrik Oksit
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PKC	Protein kinaz C
SAK	Subaraknoid Kanama
SP	P maddesi
SPECT	Single photon emission tomografi
TNC	Trigeminal Nükleus Kaudalis
TCD	Transkranial Doppler
VIP	Vazoaktif intestinal peptid
VPM	Ventral posteromedial nükleus

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1 Hunt ve Hess sınıflaması.....	25
Tablo 2 Bilgisayarlı tomografide Fisher'in subaraknoid kanamalarda dereceleme sistemi.....	25
Tablo 3: Gruplar	60
Tablo 4: Her Gruba Ait Deneklerin Basiller Arter Çapları (Mikron)	67
Tablo 5: Her Gruba Ait Deneklerin Basiller Arter Duvar Kalınlık Değerleri (Mikron)	67
Tablo 6: Her Gruba Ait Deneklerin Ağırlıkları(Gram)	68
Tablo 7: Damar lümen çapları.....	71
Tablo 8: Damar Duvar Kalınlıkları	72
Tablo 9: Deneklerin Ağırlıkları.....	73

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Damar Lümen Çapları	72
Grafik 2: Damar Duvar Kalınlıkları	73
Grafik 3: Deneklerin Ağırlıkları.....	74

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Frontal Sinir	61
Resim 2: Nazosilier Sinir	61
Resim 3: Nazosilier Sinir Bağlanmış	62
Resim 4: Sisterna Magna Ponksiyonu İçin Yapılan İnsizyon	63
Resim 5: Sisterna Magna Ponksiyonu İle Sak Oluşturulması.....	63
Resim 6: Dekapitasyon, SAK Yapılmış Bir Denek	64
Resim 7: Dekapitasyon.....	64
Resim 8: SAK Yapılmış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı Yapıları, Anteriordan Görünüm.....	65

Resim 9: SAK Yapılmış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı Yapıları, Posterioriordan	
Görünüm.....	65
Resim 10: SAK Yapılmamış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı, Anterioriordan	
Görünüm.....	66
Resim 11: Her Hangi Bir İşlemin Yapılmadığı 5. Gruba Ait Bir Kesit	70
Resim 12: Sadece SAK Yapılan 3. Gruba Ait Bir Kesit.	70
Resim 13: Eş Zamanlı SAK ve Ligasyon Yapılan 4. Gruba Ait Kesit..	71

1.GİRİŞ

Kranial ya da spinal bölgede pia mater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşlukta çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan hemorajiler subaraknoid kanama (SAK) olarak isimlendirilmektedir (1,2,3).

Farklı yollar ile ortaya çıkabilen spontan subaraknoid kanamanın en sık nedeni % 75 oranla anevrizma rüptürüdür. Subaraknoid kanama geçiren hastaların %10'u hastaneye ulaşmadan ölmektedir. Mortalite oranı ilk 24 saatte %15 dir (4). Ülkemizde, her yıl yaklaşık 7000 kişinin anevrizmal subaraknoid kanama nedeni ile tedaviye ihtiyaç duyduğu göz önüne alınırsa; nöroşirurjiyenler açısından subaraknoid hemoraji ve beraberinde getirdiği problemler oldukça iyi bilinmesi gereken patolojilerdir (5).

Subaraknoid kanama tüm serebrovasküler hastalıkların küçük bir bölümünü (%5-7) oluşturmalarına karşın serebro vasküler ölümlerin %25'ine neden olur. Mortalite ve morbidite potansiyelinin yüksekliği nedeniyle her zaman akılda tutulması gereken bir hastalıktır. Subaraknoid hemoraji sonrası 1. ayda olguların % 50'si kaybedilir ve hayatta kalanların en az yarısı kalıcı özürlülük gösterir. Subaraknoid kanama sonrası çeşitli semptom ve klinik durumlar ortaya çıkmaktadır (5).

Subaraknoid hemoraji sonrası geç mortalite ve morbiditenin en sık nedeni serebral vazospazmdır. Serebral arteriyel vazospazm fokal, segmental, diffüz semptomatik veya asemptomatik olabilir.

Vazospazmın multifaktoriyel olmasına bağlı olarak bu konuda yapılan çalışmalarda ortaya çok sayıda hipotez konulmuş ve vazospazmın gelişiminde etkili olduğu duşunulen bu süreçlere yönelik değişik tedavi yöntemleri de bu çalışmalar doğrultusunda denenmiştir.

Beyinde ağrıya duyarlı yapılardan kaynaklanan inflamasyon, gerilme, vasküler dilatasyon, kas kasılmaları ve beyin sapındaki değişiklikler migren başağrısının oluşumunda rol oynamaktadır. Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu migren başağrısının esasını teşkil eder. Nörovasküler teori, trigeminal sinir aktivasyonuna ikincil nöropeptid salınımı ve nörojenik inflamasyon aracılığı ile vazodilatasyona neden olduğunu savunmaktadır. Trigeminal sinirin oftalmik dalı, pia mater, araknoid mater ve dura materde yer alan damarları ve intrakranial damarların proksimalini inerve etmektedir. Ağrının trigeminal nükleus kaudalis (TNC)’den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivatr nükleus uyarılır. Pterigopalatin ve otik ganglia aracılığıyla parasempatik aktivasyon ile Nitrik Oksit (NO) ve Vazoaktif intestinal peptid (VIP) salınımı olur. Bunun sonucu olarak da vasodilatasyon meydana gelir (6,7,8).

Çalışmamızın amacı subaraknoid kanamayı takiben posterior sirkulasyonda ortaya çıkan vazospazmı trigeminovasküler sistemi uyararak engellemeye çalışmaktır

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1.Tanım

Kranial ya da spinal bölgede pia mater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşlukta çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan kanamalar subaraknoid kanama olarak isimlendirilmektedir.

2.1.2.Tarihçe

Subaraknoid kanama ile ilgili bilgilerimiz 18.yüzyıla uzanmaktadır. 1761 yılında bir otopsi vakasında Morgagni intrakranial bir anevrizmayı ilk tanımlayan kişi olmasına rağmen Biumi ilk kez 1778 yılında subaraknoid kanama kliniğini tanımlamıştır. Serre's 1819'da Subaraknoid kanamaların serebral kanamalardan ayrı ele alınmasının gerektiğini yazmıştır. 1854 yılında Luschka intrakranial arteriovenöz malformasyonları tanımlamış ve 1863 yılında Virchow bunların konjenital orjinli vasküler lezyonlar olup gerçek anlamda tümör olmadıklarını bildirmiştir. 1872 yılında Bortholew ve 1877 yılında Osler anevrizma ile Subaraknoid kanama arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. 1891 yılında Quincke spinal ponksiyonu tanı yöntemi olarak geliştirmesi sonucu yaşayan hastalarda subaraknoid kanamalı olgularda beyin omurilik sıvısındaki değişiklikleri araştırmış ve önemli katkılarda bulunmuştur.

Egas Moniz'in (1927) Serebral anjiyografiyi uygulamaya koyması ile subaraknoid kanama etyolojisi üzerindeki bilgiler artmıştır. 1931 yılında Dott bir intrakranial anevrizmaya ilk müdahale eden kişidir. Bugün için 'Wrapping' olarak

bildiğimiz prosedürü gerçekleştirmiştir. 1938 yılında ise Walker Dandy ilk kez anevrizma boynuna klip uygulayan kişi olmuştur. Seckel 1931 yılında Spontan kanamaları idiyomatik ve semptomatik olmak üzere iki grupta ele almıştır. Ehrenberg 1936 yılında subaraknoid kanamalı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmış, spontan olanları da primer ve sekonder olarak ele almıştır. Benzer çalışmalar, Richardson ve Hyland (1941), Pakarinen (1967), Sheid (1983) tarafından yapılmıştır. Arutinox 1974 yılında trabeküller içindeki serbest sinir uçlarının vasospazmla olan ilişkisinden bahsetmiştir.

Anevrizma cerrahisinin bugünkü gelişmesinde, anterior sirkülasyon anevrizmalarında Yaşargil'in ve posterior sirkülasyon anevrizmalarında ise Drake'in büyük katkıları olmuştur (9).

2.1.3.Subaraknoid Kanama ve Oluş Mekanizması

Spontan (travmatik olmayan) subaraknoid hemoraji her zaman için dramatik bir klinik tablodur (10). Spontan subaraknoid kanama bir arter veya venin yırtılması sonucu subaraknoid mesafeye olan kanamadır; bu primer kanama olarak adlandırılır. Diğer nedenler ile subaraknoid aralığa olan kanamalar karıştırılmamalıdır. Bunlar sekonder kanama olarak ifade edilir.

2.1.4.Sekonder kanama nedenleri

- Subdural aralıktaki bir kanama araknoid zarın delinmesi ile subaraknoid aralığa sızabilir.
- Hemisferin yüzeyel bölümlerinde bir kanama piamateri yırtarak subaraknoid aralığa girebilir.
- Derin bir intraserebral kanama ventriküllerden birine açılır ve buradan kan subaraknoid aralığa ulaşabilir (11).

2.1.5.Etyoloji

Subaraknoid kanamanın en sık sebebi travmadır. Burada spontan (travmatik olmayan) subaraknoid kanamadan bahsedilecektir (12).

Subaraknoid kanamanın en sık nedeni %75 oranda intrakranial anevrizmalardır. Bunlar içinde de en sık sakküler anevrizmalar görülür (13,14). Bu nedenle subaraknoid kanamalar intrakranial sakküler anevrizmalarla hemen hemen özdeşleşmiş gibidir.

Anevrizma rüptürü dışında sıklıkla subaraknoid kanamaya yol açan nedenler vasküler malformasyonlar, hipertansiyon ve aterosklerozistir. Daha az oranda olmak üzere hematolojik hastalıklar, enfeksiyöz hastalıklar, endojen ve kortikal venöz trombozis ve gebelik gibi bir dizi neden de subaraknoid kanamaya yol açar (15,16,17,18). Nedeni bilinmeyen subaraknoid kanama olgularının oranı günümüzde %20 dolaylarındadır (15,17). Nedeni belirlenemeyen olgular arasında mikroanjiomatöz yapılar ve rüptür sırasında tromboze olmuş anevrizmalar sayılabilir. Bazende anevrizma boyun bölgesinden rüptüre olur ve pıhtı boynu tıkar, anjiografide opak madde anevrizma kesesini doldurmayacağı için radyolojik görüntü elde edilemez (15,19).

Etyoloji:

- ❖ **Anevrizma**
- ❖ **Arteriyovenöz malformasyon**
- ❖ **Diğer damar anomalileri**
 - Kavernom
 - Kapiller telenjektazi
 - Arteriovenöz fistül

- Venöz anjiom

❖ **Tümörler**

- Glioma
- Meningioma
- Hemanjioblastoma
- Kordoma
- Hemanjioma
- Hipofiz adenomu
- Sarkoma
- Osteokondroma
- Ependimoma
- Nörofibroma
- Bronşial karsinoma
- Koryokarsinoma
- Melanoma
- Koroid pleksus papillomu

❖ **Enfeksiyonlar**

- Bakteriyel menenjit
- Tüberküloz menenjit
- Fungal menenjit
- Leptospirozis
- Listeriozis
- Brusellosiz
- Tifo
- Malarya
- Antraks
- Viral ensefalitler
- Paraziter etkenler
- Sitomegalik inklüzyon hastalığı

❖ **Vaskülitler**

- Lupus eritamatozis
- Dev hücreli arterit
- Amiloidozis
- Tromboangiitis obliterans
- Poliarteritis nodosa
- Takayasu Hastalığı
- Fokal vasküler nekroz
- Wegener granülomatozisi

❖ İntoksikasyonlar

- Epinefrin
- Amfetamin
- Alkol
- Eter
- Morfin
- Nikotin
- Kurşun
- Kinin
- İnsülin
- Fosfor
- A vitamini
- Hidrosiyanik asit
- Venom yılan zehiri
- Karbon monoksit
- Monoaminoksidaz inhibitörleri

❖ Hematolojik Hastalıklar

- Lösemi
- Hemofili
- Orak hücreli anemi
- Agranülositozis
- Aplastik anemi
- Pernisiyöz anemi
- Polisitemia vera
- Trombositopenik purpura
- Lenfoma
- Myeloma
- Herediter sferositozis
- Afibrinogenemi
- Antikoagülanlar
- Koagülopatiler
- Hodgkin hastalığı
- Waldenström makroglobulinemisi

❖ Farklı etkenler

- Güneş çarpması
- Valsalva manevrası
- K vitamini eksikliği
- Hiperbilirubinemi
- Elektrokonzülzif tedavi
- Eklampsi
- Travmalar
- Alerjik hastalıklar
- Dalgıç hastalığı
- Üremi
- Gebelik

❖ Nedeni saptanamayan olgular

Nedeni saptanamayan SAK'lar sıklıkla selim seyreder. Kanamanın tekrarı ve bu nedenle mortalite oranı %3'ün altındadır (20). Fakat şüpheli olgularda araştırmanın 3-6 hafta sonra tekrarlanması ile dörtte bir olguda SAK nedeninin ortaya konulabileceği gösterilmiştir (21,22, 23, 24).

2.1.6.Epidemiyoloji

Subaraknoid kanama sıklığı ile ilgili uzun yıllardır bildirilen çok farklı rakamlar mevcuttur. Gerçek sıklığını söylemek bazı nedenlerle oldukça güçtür. Bu nedenlerden bir tanesi ağır bir klinik tablo olması nedeniyle olguların bir kısmının tanı konulacak bir birime ulaşmadan kaybedilmesidir. Yine bir diğer neden nispeten daha sili semptomatoloji varlığında konulabilen yanlış tanılardır.

SAK'ın dünyanın değişik bölgelerinde görülme sıklığı birbirinden farklı rakamlarla bildirilmiştir. SAK görülme sıklığı Amerika Birleşik Devletleri'nde her 100 000 kişilik nüfusta senede 16 (25), yine aynı ülke için başka bir çalışmada 12 (26), İngiltere'de 10,3 (27), Finlandiya'da 15,7 (28), Japonya'da 25, Hollanda'da 10 (29), Danimarka'da 3,4 (30) olarak bildirilmiştir.

İrk, coğrafya ve iklim gibi faktörlerin SAK prevalansını etkiledikleri bilinen bir gerçektir. Bu nedenle çeşitli ülkelerden bildirilen çok farklı rakamlar olmasına rağmen kabaca SAK görülme sıklığının her 100 000 kişilik popülasyonda 10 – 16 arasında değiştiği söylenebilir.

SAK tüm inme'lerin %5-10'unu oluşturur. Serebrovasküler patolojilerden kaybedilen hastaların %25'ini SAK geçiren olgular teşkil eder. Hastaların %12'si medikal tedavi almaya fırsat kalmadan kaybedilirken, %25'i ilk 24 saat içinde

(12), %40-60'ı da 30 gün içinde kaybedilir. Subaraknoid kanama geçirip hayatta kalan hastaların %33'ünün başkalarının yardımıyla yaşayabildikleri bildirilmiştir (31,32,33).

Yapılan çalışmalarda kadınların erkeklere oranla 1,6 kat daha fazla SAK riski taşıdıkları (34), subaraknoid kanamanın erkeklerde geç sonbaharda, kadınlarda ise geç ilkbaharda daha fazla görüldüğü gösterilmiştir (35). Zenci ırkta, beyaz ırka nazaran 2,1 kat daha fazla risk bulunduğunu gösteren çalışmalar vardır (36).

Anevrizma rüptürüne bağlı olmayan subaraknoid hemoraji grubunda prognoz daha iyi olup, yeni bir kanama daha az sıklıktadır ve geç serebral iskemi enderdir (37). Bu grupta vazospazm, iskemik inme yada yeni bir kanamayı önlemek amacı ile yoğun tedaviye gerek yoktur (38).

Subaraknoid kanamalar genellikle yetişkinlerde görülür ve 40-60 yaş grubunda sıktır. Subaraknoid kanama nedeni olarak arteriyovenöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken yaş ilerledikçe anevrizmalar ilk sıraya geçer. 20-70 yaş grubunda spontan subaraknoid kanama en önemli neden olup 40-50 yaş grubunda en yüksek değere ulaşırlar. Bu yaş grubunda anevrizmalar subaraknoid kanama nedeni olarak hipertansif arteriosklerotik kanamalardan 2 kat, AVM kanamalarından ise 25 kat fazladır. 70 yaşın üstünde belirgin neden arteriosklerozdur. 20 yaş altında kadınlarda, 70 yaşın üstünde ise erkeklerde kanama daha sıktır. İntrakranial sakküler anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama olgularında, erken tanı, modern tıbbi ve cerrahi yaklaşımlara rağmen, morbidite ve mortalite önemini korumaktadır (39).

Morbidite ve mortalitede sıklıkla etken olan faktörler, başlangıçtaki kanamanın şiddeti, serebral vazospazm, yeniden kanama ve cerrahi komplikasyonlardır (40,41).

Hastaların kanama sonrası başvuru tarihleri ve kanama anındaki bilinç düzeyleri önemlidir (42). Ulusal ve uluslar arası yapılan çalışmalarda veriler değişmekle beraber, kanama sonrası 1.ayda mortalite oranı %50 değerine ulaşmaktadır (43,44).

Ölümlerin çoğu ilk hafta içinde olmakta, olguların %10'u kanama anında, %25'i ilk 24 saat içinde kaybedilmektedir (39,45). Ani ölümler geniş intrakranial hematoma, akut hidrosefali, intrakraniyal basıncın aniden artmasına ve akut katekolamin salgılanmasına bağlı olarak sempatik hipersitimülasyon , miyokard iskemisi, beyin sapına olan mekanik baskı nedeni ile kalp aritmileri ya da akut solunum yetmezliği sonucudur (46,47). Kanama sonrası ilk 3 aylık dönem ele alındığında, olguların yaklaşık yarısı kaybedilmekte, yaşayan grubun yarısı ağır morbidite göstermekte ve bu grubun 2/3 ü başarılı bir cerrahi girişim geçirmiş olmalarına rağmen kanama öncesi yaşam kalitesine erişememektedir (48).

Anevrizmanın yerleşim yeri ve boyutu prognozda büyük ölçüde önem göstermektedir. 65 yaş üstü olgularda prognoz genç gruba göre daha kötüdür (49).

Başlangıçta çekilmiş olan bilgisayarlı beyin tomografi (BBT) sonuçları prognoz için bilgi verir. Genelde BBT sonuçları hastanın kliniği ile paralel olup, tomografilerde hidrosefali, kitle etkisi yapan kanama, intraserebral hematoma, intraventriküler kanama veya yaygın subaraknoid kanama bulguları taşıyan

olgularda prognoz normal veya lokal subaraknoid kanama bulgusu taşıyanlara oranla kötüdür.

2.1.7.Subaraknoid kanama için risk faktörleri

- **Genetik faktörler:** Olguların %5-20'sinde pozitif aile hikayesi vardır (50).
- **Sigara:** Sigarayı bırakan popülasyonda içenlere oranla daha az SAK görüldüğü gösterilmiştir (51).
- **Alkol**
- **Hipertansiyon**
- **5.Oral kontraseptif kullanımı:** Diğer risk faktörlerinden bağımsız, kontrollü çalışmalar olmadığı için SAK ve oral kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki çok net değildir (52).
- Madde bağımlılığı

2.1.8.Subaraknoid kanama patogenezi

Subaraknoid kanama olgularının en sık görülen nedeni intrakranial sakküler anevrizmaların rüptürü olduğundan, subaraknoid kanamalar intrakranial sakküler anevrizmalar ile hemen hemen özdeşleşmiş gibidir, bu nedenle burada intrakranial anevrizmalardan bahsedilecektir.

Anevrizma, kelime olarak damar genişlemesi anlamına gelir. Arterin bir noktasından dışarıya tomurcuklanması (sakküler) veya bir segmentin balonlaşması (fusiform) ile oluşur. Aşağıda anevrizmaların etiyoloji ve büyüklüklerine göre sınıflaması yapılmıştır.

2.1.9.Anevrizmaların Etyolojik Sınıflaması

- Sakküler (konjenital) anevrizmalar
- Fusiform (arteriosklerotik)
- Enflamatuar (mikotik, sfilitik, bakteriyel) anevrizmalar
- Neoplastik anevrizmalar
- Dissekan anevrizmalar
- Travmatik anevrizmalar
- Mikroanevrizmalar

2.1.10.Anevrizmaların Büyüklüklerine Göre Sınıflaması

- 3 mm den küçük (Baby anevrizmalar)
- 3-6 mm arası (Küçük anevrizmalar)
- 7-10 mm arası (Orta büyüklükteki anevrizmalar)
- 11-25 mm arası (Büyük anevrizmalar)
- 25 mm den büyük (Dev anevrizmalar)

Bir anevrizmanın oluşumunda arter duvarında bir zayıflık ve bu zayıf noktayı iterek genişlemeye yol açan dinamik bir güç gerekir. Arter duvarında media tabakasındaki defekt bölgesinde kan basıncının ve akım türbülansının artışı ile zamanla internal elastik laminada dejenerasyon başlar. İntima tabakası damar duvarı içine doğru herniye olur ve lezyon giderek büyür. Büyüme devam ederken damar içi basıncın ve rejenerasyon olayının etkisi ile anevrizma duvarında kalın ve ince sahalar gelişir. Kan basıncındaki bir artışla ya da yıllar süren damar içi

basıncın sürekli etkisi ile anevrizma duvarındaki bu ince sahalar basınca dayanamaz ve yırtılır (53).

Media tabakasındaki defekt çoğunlukla büyük serebral arterlerin bifürkasyon ya da yandal çıkış bölgelerinde olduğu için anevrizmalar genellikle büyük arterlerin bifurkasyonları ya da dal ayırım bölgelerinde bulunurlar (54). Görüldüğü gibi sakküler anevrizmaların oluşumunda konjenital ve sonradan oluşan dejeneratif değişiklikler birlikte rol oynamaktadırlar. Altta yatan konjenital defektin varlığını vurgulamak için sakküler anevrizmalara konjenital anevrizmalar da denebilir. İkiz kardeş olgularında aynı bölgelerde anevrizmaların saptanması, anevrizma formasyonunda herediter faktörlerin de varlığını desteklemiştir. Ayrıca intrakranial anevrizmalar sık olarak polikistik böbrek, AVM'lar, Moyamoya hastalığı, Ehler-Danlos Sendromu, aort koarktasyonu ve fibromusküler displazi gibi başka konjenital malformasyonlarla da beraber bulunabilirler (54).

2.1.11.Klinik Özellikler

Subaraknoid hemorajide başlangıç, gelişim ve seyir değişik şekillerde karşımıza çıkar. Anevrizmanın rüptüre olması dinlenme halinde olabildiği gibi stress, ağır kaldırma, ıkınma, defekasyon veya cinsel ilişki esnasında da olabilir. Klinik tablonun ağırlığı kanamanın yeri, miktarı ve yaygınlığı ile ilgilidir. Rüptüre oluncaya kadar anevrizmaların %90'ı klinik bulgu vermez. Semptom veren anevrizmalar genellikle 0.5-1.5 cm çapında olanlardır. 5 mm den küçük çaplı anevrizmaların rüptüre olması çok enderdir. Dev anevrizmalarda (2.5 cm den büyük çaplı) ayrıca intrakranial kitle semptomları olabilir.

Subaraknoid hemoraji bir çok hastada önceden hiçbir uyarıcı öykü vermeksizin ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise öyküde geçici 3. kranial sinir paralazisi ve şiddetli birkaç baş ağrısı dönemi tanımlanabilir. Subaraknoid kanamada başlangıç genellikle akuttur. Hastalar ani şiddetli ve korkutucu bir başağrısı tanımlarlar, ağrı daha önce olanlardan çok daha şiddetlidir. Orbita arkası veya başın herhangi bir yerine fokal başlayıp daha sonra yayılır. Baş ve boyunun hareketleri, ışık ve gürültü ağrının şiddetini artırır. Bazen ağrı hastayı o denli rahatsız etmez, analjezikler ile geçiştirilir ve köken aranmaz, bazen de ağrı dışındaki bulgular örneğin, kusma, bilinç bulanıklığı, ateş ön planda bulunur. Bunlar kanamaya bağlı kimyasal menenjit sonucu ortaya çıkan bulgulardır. Bakteriyel menenjit ile ayrımı lomber ponksiyon ve BOS incelemesi ile yapılır.

Sırtta duyulan ve bacaklara yayılan şiddetli ağrı ve buna eşlik eden sfinkter kusuru, her iki alt ekstremitede parestezik yakınmalar ile paraparezi veya parapleji spinal subaraknoid kanamayı düşündürür. Akut gelişimli bilinç dalgalanmaları, ajitasyon, anlamsız konuşma ile başvuran hastalar yanında saatler içinde kötüleşen ve derin koma sonucu ölen hasta gruplarına da rastlanır.

Nörolojik muayenede saptanan bulgular subaraknoid aralıktaki kan miktarı ve kan birikiminin oluş hızı ile ilgilidir. Bir anevrizma rüptüründe arteriyel kanamanın oluşturacağı bulgular ile bir AVM den venöz sızıntı şeklindeki kanamanın oluşturacağı bulgular farklıdır. Ayrıca burada yaptığımız çalışmada da bahsedeceğimiz damarlarda oluşabilecek vazospazm da klinik gidişi etkileyebilir.

Subaraknoid hemoraji semptomatoloji yönünden çok değişken bir hastalıktır. Bu nedenle tanıya varmak her zaman için kolay olmayabilir. SAK'a ait belirtiler uyarıcı nitelikteki ön belirtiler ve asıl belirtiler olmak üzere iki farklı grupta incelenebilir.

Uyarıcı nitelikte ön belirtilerin asıl SAK gelişmeden önce hastaların %34 ile %59'u arasında ortaya çıktığını gösteren çalışmalar vardır (55,56,57). Bunların nedeninin anevrizmanın genişlemesi, sızıntı şeklinde kanama veya iskemik olaylar olması muhtemeldir (56).

2.1.11.1.Uyarıcı nitelikteki belirtiler

- Baş ağrısı
- Bulantı
- Ense ve sırt ağrıları
- Görme bozuklukları
- Kranial sinir tutulumları
- Letarji
- Fotofobi
- Geçici iskemik ataklar
- Fokal nörolojik defisitler

Bu dönemde belirtilerin nonspesifik ve silik olması nedeniyle yanlış tanı ve tedavi sıkça görülür. Bu dönemde yapılacak lomber ponksiyon ile bazen BOS'da hafif bir ksantokromi'ye rastlanılabilir.

2.1.11.2.Asıl belirtiler

- Baş ağrısı
- Kusma
- Bulantı
- Vertigo
- Ense ağrısı
- Hemiparezi
- Konfüzyon
- Fenalık hissi
- Konvulsiyon
- Geçici bilinç kaybı
- Koma
- Ataksi
- Diplopi
- Fotofobi
- İşitme kaybı
- Göğüs ağrıları
- Görme kayıpları
- Sırt ve bacak ağrıları
- Konuşma bozuklukları

2.1.11.3.Subaraknoid kanamanın majör semptomları

Başağrısı: Subaraknoid kanamanın başlangıcı oldukça klasiktir. Yüksek basınç altındaki kanın subaraknoid aralığa hızla yayılması ile ani başlangıçlı ve şiddetli baş ağrısı ortaya çıkar. Ağrı daha önceki baş ağrılarından çok daha şiddetlidir. Başın herhangi bir bölgesinden başlayabilir. Kısa zamanda generalize olabilir veya fokal kalabilir. Baş ağrısı boyun fleksiyonu, baş hareketi, ses ve ışık uyaranlarla artar. Kanamanın şiddetli olmadığı ve subaraknoid aralığa sınırlı kaldığı durumlarda ise hastalar sadece başağrısından yakınır. İzleyen saatlerde hastanın klinik durumunu kanamanın şiddeti belirler. Masif kanamanın serebral parankime ve ventriküler sisteme yayılması ile hasta dakikalar ve saatler içinde kaybedilebilir. Bu nedenle ani ölümlerin ayırıcı tanısında anevrizmaya bağlı SAK olasılığı öncelikle akla gelmelidir (58).

Bilinç Bozukluğu: Hastaların bir kısmında başağrısını izleyen kısa süreli bilinç yitimi olur. Ani olarak gelişip aynı düzeyde kalabilir, giderek düzelebilir veya daha da bozulabilir. Hastaların yaklaşık %30-40'ında hiçbir öykü ve prodromal belirti olmaksızın birden koma ortaya çıkar. Başlangıçta bilinç bozukluğu olmayan hastalarda daha sonraki dönemlerde vazospazma, yeniden kanamaya, serebral ödemin gelişmesine bağlı olarak da bilinç bozukluğu olabilir.

Meninks İritasyon Kanıtları: Subaraknoid aralıktaki kanamanın etkisi ile kanama başlar başlamaz veya birkaç saat içinde meningeal iritasyon kanıtları (Ense sertliği, kerning ve Brudzinski) gelişir (59). Bu bulgular komadaki hastada saptanmayabilir. Hastada iritabilite, hiperestezi, hiperakuzi ve fotofopi gibi subjektif sensoryel değişikliklerde olur. Hastalar yataklarında fotofopi nedeni ile

gözlerini kapatır ve meninkslerdeki gerilimi azaltmak için bacaklarını dizden fleksiyona getirerek hareketsiz olarak yatmak isterler. (Tüfek tetiği)

Sistemik Bulgular: 24-36 saat içinde hemorajiye bağlı menenjial inflamasyonun etkisi ile hastaların ateşi yükselir(59). Terleme, kusma, titreme, kalp atım hızındaki değişiklikler, hipotalamik düzenleyici mekanizmaların bozukluğuna bağlıdır. Şiddetli hipotalamik bozuklukta gastrointestinal kanama ve idrar retansiyonu olabilir. Ağrı ve hipotalamik bozukluk ileri düzeyde taşikardiye neden olurken intrakranial basıncın artışı ile de bradikardi gelişebilir. Hastalarda geçici arteriyel hipertansiyon ortaya çıkabilir. Ayrıca kanda yüksek glukoz düzeyleri EKG değişiklikleri (akut Myokard enfarktüsü bulgularının özelliklerini taşır) glikozüri ve albüminüri bu semptomlara eşlik ederler.

Nörolojik Bulgular: Kanama yalnızca subaraknoid aralığa sınırlı ise pek az nörolojik bulgu görülür lateralizasyon bulguları hemen hemen yok gibidir.

Kas gücünde azalma, konuşma bozukluğu, konvülzyon, kranial sinir tutulduğu gibi bulgular değişik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenler:

- Kanın serebral parankime yayılımı
- Anevrizma veya kan pıhtısı ile bir arterin tıkanması
- Vazospazma bağlı serebral infarktın gelişmesi
- Masif SAK ile beyin kompresyonu
- Serebral ödemdir (60).

Başlangıçta ya da sonradan ortaya çıkan bazı nörolojik bulgular anevrizmanın lokalizasyonu ile ilgili veriler sağlayabilir. Örneğin 3. kranial sinir paralizisi genellikle Arteria Komminikan Posterior çıkışında ve Arteria Karotis

İnterna sisteminde bir anevrizmayı, bir yada iki bacakta geçici pareziler, akinetik mutizm ve kişilik değişimleri, Arteria Komminikan Anteriorda yada Arteria Serebri Anteriorda bir anevrizmayı, hemiparezi yada afazi gibi bulgular Arteria Serebri Media ile ilgili bir anevrizmayı, alt kranial sinir paralizisi ve suboksipital başağrısı posterior dolaşım sistemi anevrizmalarındaki rüptürü düşündürür (61).

Oftalmoskopik muayenede optik diskin çevresinde subhyoloid (preretinal) kanamalar görülebilir. Bu, venöz dönüşün subaraknoid aralıkta bloke olmasına bağlıdır. Olguların %10-15'inde venöz akut veya uzun süren intrakranial basınç artışı sonucu papil ödemi gelişebilir (62,63). Diplopi, görme alanı defektleri, konjuge bakış anormallikleri, görme keskinliğinde değişiklikler bulunabilir.

Subaraknoid kanamada görülen bu bulguların dışında subaraknoid kanama sonrası gelişebilecek ve hidrosefaliye bağlı olan, yürümede bozukluk, demans, üriner inkontinans gibi semptomları da unutmamak gerekir.

Subaraknoid kanamaya diğer bir dizi patolojiler eşlik edebilir, bunlar arasında; intraserebral kanama, subdural hematom, intraventriküler kanama, hipotalamik kanama serebral infarkt, intrakranial basınç artımı ve hidrosefali sayılabilir (64).

Subaraknoid kanama kliniği ile ilgili olarak özel bir durum ise uyarıcı sızma'dır (warning leaks). Uyarıcı sızma, klasik SAK'dan önce gelişen minor bir kanamadır. Birkaç saat, gün veya hafta önce oluşur, bunu klasik SAK izler. Ani olarak ortaya çıkan başağrısı, anksiyete, irritabilite ve bazen ense sertliği ile kendini gösterir. Çoğunlukla migren veya vasküler başağrısı ile karıştırılır (65,66,67).

2.1.12.Klinik Seyir ve Prognoz

Anevrizma yırtılması sonucu kan, subaraknoid aralığa, ventriküllere, beyin dokusu içine veya subdural aralığa geçebilir. Bir anevrizma yırtılması sonucu subaraknoidal aralığa hızla geçen kanın şiddetine göre, ağır ve ani bir klinik tablo ile mortalite riski artar.

Olguların çoğunda anevrizma yırtılması sonucu kanama saniyeler içinde belirli bir süre devam eder ve durur. Bu duruş rüptür yerinde fibrin tıkaç ve anevrizmayı taşıyan damar bölgesinde vazospazm sonucu olur. Daha sonra SAK seyirinde iyi ve kötü yönde olasılıklar gelişebilir. Bunlar:

- Yırtılan anevrizma duvarı fibroze uğrar. Bu arada BOS içine karışan kan rezorbe olur ve hasta iyileşir.
- Kanamayı durduran fibrin tıkaç ve vazospazm geri dönebilir ve yeniden kanama olabilir. Yeniden kanama kliniği ağırlaştırır ve mortalite oranını artırır.
- Vazospazm ciddi derecede olabilir. Böylece serebral dokuda ilgili damar alanında enfarkt gelişir. Bilinç bozulabilir, fokal nörolojik bulgular artar.
- Sisterna duvarlarındaki yapışıklıklar yüzünden BOS ve kanın rezorbsiyonu engellenir ve ventriküller giderek dilate olur, kommunikan hidrosefali gelişir, hastanın kliniği bozulur.

SAK'da prognozu yönlendiren faktörler:

- Kanamanın yeri ve miktarı
- Eşlik eden vazospazm
- Akut hidrosefali
- Hastanın klinik tablosudur.

Anevrizma rüptürüne bağlı SAK olguları 3 ay içinde %50 dolayında mortalite gösterir. Atak sonu 24 saatten önce görülen akut ölüm %25 oranındadır. Sebep çoğunlukla tolere edilemeyen kanamadır. Geç mortalitenin nedeni çoğunlukla tekrarlayan kanama, enfarkt yüzünden kronik serebral yetmezlik ve bazen sistemik komplikasyonlardır.

SAK'da mortalite oranı 1.hafta %65, 2.hafta %12, 3.hafta %5 ve bundan sonra %1-6'dır. Uzun süreli izlemelerde ise 1.aydan sonra 10 yıllık sürede tekrar kanama %1.5-3.5 arasında bundan sonraki sürede %0.86'dır. Etyolojisi bilinmeyen SAK olgularında ilk kanamadan sonra hemen kanama enderdir. Prognoz iyidir (68,69,70,71,72).

6 aydan sonra tekrar kanama oranı %0.86/yıldır.

2.1.13.İnceleme Yöntemleri

SAK kuşkusu taşıyan bir hastada başlangıçta yapılması gereken tanıya yönelik incelemeler şunlar olmalıdır.

- Tam kan sayımı
- Akciğer grafisi
- Trombosit sayımı
- Kontrastsız BBT
- Protrombin zamanı
- Serebral pananjografi
- Serum glukoza
- Kontrastlı BBT
- Manyetik rezonans incelemesi
- Kanda üre tayini
- Arteriyel kan gazı tayini
- EEG, EKG
- Karaciğer fonksiyon testi
- İdrar tahlili
- Transkranyal doppler
- Serum kreatinin tayini
- Parsiyel tromboplastin zamanı (73,74,75,76)

Lomber Ponksiyon: SAK kliniği olan hastalarda BOS incelemesi, BBT'nin kullanım alanına girmesine kadar tek tanı yöntemi olarak kalmıştır.

SAK kuşkusu olan veya menenjial irritasyon bulguları gösteren hastalarda BOS incelemesi gerekir. Subaraknoid kanamalı hastada BOS rengi akut dönemde kırmızı, birkaç gün sonra ksantokromik görünümündedir. BOS'da kanın veya ksantokrominin görülmesi tanıyı doğrular. Subaraknoid aralığa geçen kanın hemolize olması ile hemoglobin türevlerinden oksihemoglobin kanamayı izleyen ilk saatlerden itibaren BOS'a karışır. Daha sonra bilirubin de BOS'a geçer. SAK'lı hastadan alınan hemorajik BOS santrifüj edilecek olursa üstte kalan sıvının ksantokromik olduğu görülür. Travmatik ponksiyonla alınan hemorajik BOS'da ise santrifüj sonrası ksantokromi görülmez. Ayrıca BOS 3 tüpe alındığında travmatik ponksiyonla renk giderek açılır ve sıvı koagülasyon gösterir, oysa spontan SAK'da sıvı hep aynı renktedir ve koagüle olmaz.

BOS'da makroskopik kan 10-14.günlerden ksantokromi ise 20-30.günlerde kaybolur, yeniden kanama durumunda BOS'da tekrar taze kan belirir.

BOS'un alınması ile subaraknoid aralıkta basınç dinamiklerinin değişmesine bağlı olarak kafa içi basınç dinamikleri de değişime uğrayabilir ve bu durum herniasyona yol açar. Özellikle intraserebral hematomu olan olgularda bu durum ciddi tehlikeler doğurabilir.

BOS'da kırmızı seri hücreler yanında beyaz seri de artar ve protein değeri yükselir. BOS basıncı artar, glikoz değeri sapmaz. Papilla ödemi olan ve intraserebral kanama veya hematom kuşkusu taşıyan olgularda birkaç damla dışında BOS örneği alınmamalıdır.

BBT: SAK'lı hastaların tetkikinde risk taşımayan emin ve hızlı bir yöntemdir. Özellikle bilinç bozukluğu ve belirgin nörolojik defisitleri olan hastalarda olası bir intraserebral hematomun LP ile herniye olabileceği düşünüldüğünde BBT bu hastalarda ilk inceleme yöntemi olmaktadır (77).

Şiddetli bir kanamada nöral yapıları çevreleyen subaraknoid aralık ve özellikle bazal sisternalar BBT'de hiperdens bir görünüm alır. BBT'nin pozitif bulgu vermesi subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile orantılıdır.

Hafif kanamalarda ve teknik yönden yetersiz BBT'lerde SAK bulgusu saptanmaz. BBT'nin yetersiz kalabileceği bir başka durumda incelemenin kanamayı izleyen geç dönemde yapılmasıdır.

BBT'de hiperdens görünüm belirgin olduğu bölge, kanamaya yol açan olası bir anevrizmanın lokalizasyonu hakkında da bilgi sağlayabilir. BBT gelişebilecek komplikasyonların izlenmesinde de önemli veriler sağlar. Yeni bir kanamanın, Vazospazmın veya hidrosefalinin gelişip gelişmediği BBT ile izlenebilir.

Serebral Anjiyografi: SAK'da anjiyografi kanamanın en sık nedenleri olan anevrizma ve AVM'lerin belirlenmesinde kesin tanı yöntemidir. Etiyolojinin saptanmasıyla cerrahi endikasyonun kesinleşmesi ancak anjiyografi ile mümkün olur. Anjiyografi ayrıca vazospazmın gelişimini, varsa hematomun özelliklerini, multipl anevrizmaları anevrizmanın boyutu-şekli ve yerini, tümör gibi diğer nedenleri de ortaya koyar. Anjiyografi bu katkıları ile SAK'da vazgeçilmez bir tanı yöntemidir.

SAK nedeni merkezlere göre değişmek üzere olguların %5-10'unda belirlenemez (teknik yetersizlik, vazospazm veya tromboz nedeni ile anevrizmanın dolmaması) Bu nedenle başlangıçta patoloji saptanmamış olgularda 2-3 hafta sonra anjiografinin yinelenmesi uygun olur. SAK nedeni sistemik bir hastalık ise anjiografi yapılmaz.

Serebral anjiografinin anevrizmatik bir dilatasyonu göstermediği durumlarda anjiografi 2-3 hafta sonra yinelenir. Anjiografinin negatif olduğu durumlarda diğer SAK nedenlerine yönelik araştırmalar derinleştirilir. Anevrizma rüptürünün fizyopatolojisi kesin aydınlatılmış değildir. Anevrizma rüptürü sonrası subaraknoid aralığa geçen kan intrakraniyal basıncın artmasına yol açar. Bu durum ise serebral perfüzyon basıncından ve ona bağlı olarak serebral kan akımında azalmaya neden olur. Subaraknoid kanama ve sonrası görülen bilinç değişikliği global serebral iskemiye bağlı olduğu düşünülür (78,79,80,81).

Anevrizma rüptürüne bağlı SAK'lı olgularda olay anında görülen hipertansiyon serebral iskemiye bağlı otonomik kontrol mekanizmaların travması sonucu olabilir. Anevrizma kesesinin genişlemesine yol açan tras mural basınç, ortalama arter basıncı ile basınçta ani veya devamlılık gösteren yükselmeler, ya da kranyum içi basınçta azalmalar kesenin gerilmesi ve sonuçta rüptür yada yeniden kanamaya yol açabilir.

Kanama sonrası serebral hemodinami iki farklı yönde gidiş gösterir. Birinci olasılık; kranyum içi basınç arteryel diastolik basınç değerine dek ulaşır ve bu durum serebral kan akımından sıfıra değin azalmaya yol açar. Daha sonra bunu kranyum içi basınçta giderek azalma ve serebral kan akımında yükselme takip

eder. Hastaların kanama sonrası değişik bilinç düzeylerinde yaşantılarına devam etmesi bu şekilde açıklanabilir. İkinci olasılık ise kranyum içi basıncın devamlı yüksek gidişi ile serebral kan akımında ve fonksiyonel aktivitede yetersizlik olması durumudur. Kranyum içi basıncın devamlı yüksekliği sisternalarda oluşan trombüs tıkaçı ile beyin omurilik sıvısının dinamiğinde bozulmaya bağlıdır. Kan akımında yetersizlik (No flow pattern) akut vazospazm ve kapiller endotelyum, nöronal hücreler, perivasküler astrositlerin şişmesi ile birlikte dir. Bu ise olguların tedaviye olumlu yanıt vermesi ya da bitkisel yaşama girmeleri ile sonuçlanır (79,82,83).

2.1.14.Klinik Derecelendirme

SAK’da hastanın klinik durumu prognozun değerlendirmesinde ve tedavinin planlanmasında büyük önem taşır. Bu nedenle hastaların klinik tabloların derecelendirilmesi amacı ile değişik sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemleri Botterel’in (1965) Hunt-Hess’in (1968) (84) ve M.G. Yaşargil tarafından tanımlanmış sınıflandırmalardır. Son olarak Dünya Nöroşirurji Federasyonu’da bir derecelendirme getirmiştir.

Tablo 1 Hunt ve Hess sınıflaması

0. Kanamamış anevrizma, nörolojik bozukluk yok
1. Asemptomatik veya minimal başağrısı ve hafif ense sertliği
1A. Akut meningeal reaksiyon yok, fakat nörolojik defisiti olanlar
2. Orta şiddetli baş ağrısı, ense sertliği var. Kranial sinir paralizisi dışında nörolojik defisit yok.
3. Letarji, konfüzyon, hafif fokal defisit
4. Stupor, orta veya ciddi derecede hemiparezi, erken deserebrasyon rijiditesi
5. Koma, deserebrasyon rijiditesi

Tablo 2 Bilgisayarlı tomografide Fisher'in subaraknoid kanamalarda dereceleme sistemi

1. Saptanabilen subaraknoid kan yok
2. 1 mm kalınlıktan daha ince diffüz yada vertikal tabakalar
3. Loklalize pıhtı ve/veya 1 mm'den kalın vertikal tabaka
4. SAK ile yada SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler kanama

(Not:"Vertikal tabaka" interhemisferik fissür, insular sisterna, ambient sisternayı içeren subaraknoid mesafeler içindeki kanı ifade eder).

2.1.15.Ayırıcı Tanı

Daha önce de belirtildiği gibi değişken semptomatoloji nedeniyle hastalara özellikle uyarıcı nitelikteki ön belirtilerin olduğu dönemde yanlış tanı konulabilmektedir. SAK'da konulan yanlış tanıları bildiren çalışmalar mevcuttur (85).

Bunlar:

- Migren, sinüzit, gerilim tipi baş ağrısı, hipertansiyon, subdural hematom gibi baş ağrısı ile seyreden hastalıklar
- Servikal artroz, servikal disk hernisi, menenjit gibi ense sertliğinin bulunduğu hastalıklar
- Akut gastroenterit, gıda zehirlenmesi, peptik ülser, akut apendisit ve akut miyokard infarktüsü gibi bulantı-kusmanın eşlik edebileceği hastalıklar
- Uyuşturucu kullanımı, alkol intoksikasyonu, akut psikoz gibi konfüzyon, letarji ve kişilik değişikliklerinin varlığıyla seyreden hastalıklar
- Serebral iskemik olay veya spontan intraserebral hematom gibi fokal nörolojik defisitlerle seyreden hastalıklar

2.1.16.Subaraknoid Kanamalı Hastaya Yaklaşım

SAK nedenleri göz önüne alındığında büyük çoğunluğun cerrahi tedavi gerektiren bir nedenden kaynaklandığı görülmektedir. Bu nedenle bu olgularda tedavinin önemli bir parçası hiç kuşkusuz etiyolojiyi ortadan kaldırmaktır.

Cerrahinin zamanlaması konusundaki genel yaklaşım yıllar içerisinde belirgin değişiklik göstermiştir. Geçmişte sıklıkla SAK'lı olgularda anevrizma cerrahisi, kanama sonrası ikinci haftaya kadar ertelenirken günümüzde birçok merkezde modern mikroşirürji ve nöroanestezi sayesinde cerrahi tedavi mümkün olduğu kadar erken dönemde yapılmaktadır. Bu tercihin temel sebebi tekrar kanama ihtimalini ortadan kaldırmak ve gelişebilecek vazospazmı, civar dokudaki

pıhtının temizlenmesi, hipervolemi, hemodilüsyon, hipertansiyon, trombolitik ajanlar ve anjioplastik tedavi gibi yöntemlerle daha agresif şekilde tedavi edebilmek (86,87,88). Buna rağmen özellikle bazı durumlarda cerrahiyi ertelemek doğru bir yaklaşım olabilir. Örneğin, başvuru anında yapılan anjiyografide radyolojik olarak vazospazmın dökümente edildiği hastalar perioperatif iskemik komplikasyonlar için yüksek risk taşırlar. Yine genel durum ve nörolojik düzeyi kötü olgularda perioperatif komplikasyonların gelişme ihtimali oldukça yüksektir.

SAK'lı hastanın takibinde önerilen hasta bakımı uygulamaları:

- Mutlak yatak istirahati
- Başın 30 derece elevasyonu
- Ziyaretçi kısıtlaması
- Derin ven trombozuna yönelik olarak alt ekstremitelere intermitant pnömotik kompresyon
- Genel durumu bozuk hastalarda idrar sondası
- Genel durumu bozuk hastalarda enteral beslenmeyi sağlamak için nazogastrik veya nazojejunal kateter

SAK'lı hastanın tedavisinde önerilen farmakoterapi:

- Laksatifler
- Analjezikler
- Antiemetikler
- İntravenöz sıvı desteği (günde en az 3 litre)
- Mide koruyucu tedavi
- Sedatifler
- Antikonvülzanlar
- Antihipertansifler

SAK'lı hastanın takibinde önerilen monitörizasyon ve tetkikler:

- Arteriyel kateter ile kan basıncı monitörizasyonu
- Elektrokardiyografik telemetri
- Pulse oksimetre ile transkutanöz oksijen saturasyonu takibi
- Günlük kan elektrolitleri ve kan glukoz düzeyleri, kan sayımı, koagülasyon parametrelerinin takibi
- Endikasyonu olduğu zaman karaciğer enzimleri ve kardiyak enzim düzeyleri
- Arter kan gazı takibi
- Santral venöz kateter ve santral venöz basınç takibi
- Özellikle kardiyak ve pulmoner instabilitesi olan hastalar ve agresif hipervolemik ve hipertansif tedavi gereken vazospazmlı olgularda pulmoner arter kateteri optimal takip için gereklidir.
- Ventrikülostomi ile intrakranial basınç takibi ve BOS drenajı
- Bilgisayarlı beyin tomografisi, postoperatif dönemde veya hastanın nörolojik düzeyinde gerileme olduğu zaman tekrar kanama, enfarkt, ödem ve hidrosefali gibi değişiklikleri dökümente etmek için kullanılır.
- Transkranyal Doppler (TCD): Vazospazm takibi için mümkünse her gün inceleme tavsiye edilir.
- Xenon bilgisayarlı tomografi veya single photon emission tomografi (SPECT) ile serebral kan akımı çalışmaları vazospazm tanısı ve tedavi etkinliğini değerlendirmede önemli bilgiler verir.
- Serebral anjiyografi anevrizmanın dökümente edilmesi, postoperatif anevrizmanın kapandığının görüntülenmesi ve anjiyografik vazospazmın gösterilmesini sağlar.
- Serebral oksimetri ve serebral mikrodializ

2.1.17.Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları

- Yeniden kanama
- Akut veya kronik, kommünikan veya nonkommünikan hidrosefali
- Vazospazm, serebral iskemi, enfarkt
- Nöbet
- Serebral ödem (sitotoksik, hipoksik, iatrojenik)
- Elektrolit imbalansı (uygunsuz ADH salınımı, serebral tuz kaybı, diabetes insipitus)
- Kardiyak komplikasyonlar (disritmiler, miyokard infarktüsü ve nekrozu, ventriküler duvar hareket bozuklukları)
- Pulmoner komplikasyonlar (aspirasyon pnömonisi, nörojenik pulmoner ödem, iatrojenik pulmoner ödem, pulmoner emboli)
- Gastrointestinal bozukluklar (motilite değişiklikleri, kanama)
- Terson Sendromu
- Nöropsikiyatrik bozukluklar

Anevrizma yırtıldıktan sonra subaraknoid kanamayı durduran en önemli mekanizmalardan biri perianevrizmal kan pıhtısının meydana gelmesidir. Bu pıhtı oluşumu yalnız ilk kanamayı önlemekle kalmaz. Yeniden kanama riskini önlemede de rol oynar. Eğer intrakranial koagülasyon sistem ve faktörleri ilk fibrinolitik aktivite belirli ve normal bir denge içinde ise pıhtı kolaylıkla gelişir ve kanama durur.

SAK'dan sonra BOS'da fibrinolitik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Fibrinolitik aktivite plasminojenden plazmini oluşturur ve buda protolitik bir enzim olarak perianevrizmal bölgedeki kan pıhtısını eritir ve yeniden kanamaya

yol açabilir. Yeniden kanama riski ilk kanamadan sonra ilk hafta içinde en sık olur.

SAK'da Hidrosefali, kanamanın hemen ardından akut olarak yada 1-3 hafta içinde daha geç dönemde gelişir. Akut hidrosefali gelişimi ventriküllerin içindeki kanın miktarı ile ilişkilidir. Geç dönemde ortaya çıkan hidrosefali ise kanın kendisinin yada ürünlerinin subaraknoid aralıkta yaptığı yapışıklıklarla BOS dolanımında oluşturduğu blokoja başlıdır (89). Yaklaşık %10 olguda komminikan hidrosefali gelişir. SAK'dan sonra gelişebilen diğer komplikasyonlar kardiovasküler değişiklikler, hipertansiyon, elektrolit ve sıvı dengesizliği sayılabilir. Burada subaraknoid kanama sonrasında ortaya çıkan en önemli komplikasyonlardan biri olan vazospazma daha geniş yer vereceğiz.

2.2.VAZOSPAZM

Serebral vazospazm, kanla dolu subaraknoid mesafeden geçen büyük arterlerin yavaş gelişen, belirgin daralması ve takiben beyin iskemisi sonucu geç başlayan nörolojik kayıpla karakterize patolojik olaylar zinciridir (90). Serebral vazospazm klasik olarak anevrizma rüptürüne bağlı SAK'ın komplikasyonu olmasına rağmen %5-10 oranında ağır kafa travması ve daha az oranlarda meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler hastalıklarda görülebilir (91,92).

Subaraknoid kanama sonrası mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni erken dönemde yeniden kanama geç dönemde serebral vazospazmıdır.

2.2.1.Tarihçe

Serebral vazospazm hakkındaki ilk bilgilerimiz Peabody'nin 1891 yılındaki çalışmalarına dayanır. Peabody spazmı damar düz kaslarının spazmodik kontraksiyonu şeklinde tarif etmiştir (93). Vazospazm genel olarak anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanamada meydana gelir. Fakat ciddi kafa travmasında %5-10 oranında, meningeal enfeksiyon ve diğer serebro-vasküler hastalıklarda da görülebilir (94,95).

Serebral vazospazmın patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Patogeneizde birçok mekanizma ileri sürülmektedir. 1811 yılında Ravina, 1850 ve 1859 yıllarında Doders köpek kafatasına burr hole açarak saat camı yerleştirmiş ve pial arterleri gözlemişlerdir. Solunum durması ile arterlerde genişleme tespit etmişlerdir. 1928 de Forbes bu modelde saat camına iki delik açarak çeşitli solüsyonları damar etrafına enjekte ederek etkilerini incelemiştir. 1938 Forbes ve Cosb serebral damarları kontrol eden vazodilatatör ve vazokonsriktör sinir liflerinin varlığını kanıtlamıştır. Robertson ilk kez 1949'da anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama ile vazospazm ilişkisini bildirmiştir. 1942 yılında Erclin, 1959'da Gurdjian ve Thomas baziler arteri mekanik yolla stimüle ederek spazm meydana getirmişlerdir(93). 1960 yılında Lenda kedi pia materine topikal olarak seratonin ve anjiyotensin tatbik ederek pial damarların daraldığını göstermiştir. 1965'te Echline subaraknoid mesafeye taze kan enjekte ederek deneysel subaraknoid kanamaya bağlı vazospazmın evrelerini göstermiştir. 1964'te scratch hidroklorid, ve papaverinin damarlara etkisini incelemiştir. 1973 yılında spastik damarlarda prostaglandin (PG) dengesinin bozulmasına bağlı

olarak endojen myojenik metabolizmanın düzeninin bozulduğu, eksojen bazı adenzin bileşiklerin verilmesi ile metabolizmanın normale döneceği gösterilmiştir (96).

Anjiyografik vazospazm ilk olarak 1951 yılında bir nöroşirürjiyen olan Ecker ve bir radyolog olan Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (97). Yaptıkları çalışmaların sonucunda vazospazmın kanama sonrası birkaç hafta içinde geliştiğini gözlemlemişler. Vazospazmın anevrizmaya yakın damarlarda maksimum ancak komşu vasküler yapılarda daha az derecelerde olduğunu ve anevrizma rüptürü sonrası prognozda etkili olduğunu göstermişlerdir. Ancak buna rağmen bu görüşlerin camiada o dönemde kabul görmesi yavaş olmuştur. Yaklaşık 10 yıl sonra Pool (98,99), Maspes ve Marini (100), Du Boulay (101), Allcock ve Drake (102), Wilkins ve arkadaşları (103) yaptıkları çalışmalarla vazospazmın gerçek bir süreç olduğunu ve kanamış intrakranial anevrizmaların seyrinde mortalite ve morbiditeyi etkileyen önemli bir sebep olduğunu göstermişlerdir.

1960'ların başından itibaren nöroşirürjikal çalışma laboratuvarlarında hayvanlar üzerinde deneysel SAK modelleri ile vazospazmın fizyopatolojisi yoğun bir şekilde çalışmaya başlanmış, vazospazmı önlemek veya tedavi etmek için birçok başarılı olamayan ilaç denemeleri yapılmıştır (104). 1967 yılında Farhat ve Schneider (105) diğer nedenlerle gelişmiş serebral iskemi tedavisinde hipertansiyonun etkinliğini bildirmişlerse de, ilk olarak Kosnik ve Hunt (106) 1976 yılında, Giannota ve arkadaşları ise (107) 1977 yılında vazospazm nedeniyle gelişen iskemik nörolojik defisitinin tedavisinde hipertansiyonun etkisini

bildirmişlerdir. Sonrasında Kassel ve arkadaşları (108) 1982 yılında standart hipervolemik ve hipertansif tedavinin vazospazma bağlı geç iskemi tedavisindeki olumlu etkilerini göstermişlerdir. 1979 yılında Niziuma ve arkadaşları (109) vazospazmın en sık orta serebral arterde görüldüğünü bildirmişlerdir. 1980’li yıllarda Sasaki ve arkadaşları (110) oksihemoglobinin otooksidasyon ile methemoglobine dönüşmesi sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin membran fosfolipidlerinde peroksidasyona yol açtığını, bunun da serebral vazospazmın etyopatogenezinde önemli bir rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1980 yılında Fischer ve arkadaşları (111) bilgisayarlı beyin tomografisinde subaraknoid mesafedeki pıhtı kalınlığının vazospazm gelişme ihtimali ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir. 1984 yılında Aaslid ve arkadaşları (112) serebral dolaşımın değerlendirilmesinde daha sonraki yıllarda pratik ve noninvaziv olması nedeniyle geniş kullanım alanı bulan transkranial Doppler ultrason tetkikini tanıtmışlardır. Yine 1984 yılında Zubkov ve arkadaşları (113) vazospastik serebral arterleri genişletmek için translüminal balon anjioplasti yapmışlardır.

Deney hayvanlarında subaraknoid otolog kan enjeksiyonundan çok kısa süre sonra vazospazm görülmesine karşılık, insanlarda SAK’dan sonraki ilk üç gün içinde çok nadir olarak spazm görülür. Genellikle, spazm 3. gün başlar, 6.-10. günde maksimal düzeye ulaşır. 3.-10. gün arasında %41, 10. günden sonra %25, bir ay sonra %6-7 oranında vazospazm saptanmıştır (114,115,116,117,118).

Serebral arteryel spazm, birbiriyle uyumlu olması gerekli olmayan iki tanıma sahiptir.

1. Klinik vazospazm

2. Radyografik vazospazm

2.2.2.Klinik vazospazm

Serebral arteriyel vazospazm fokal, segmental, diffüz, semptomatik veya asemptomatik olabilir. Geç fokal yada diffüz iskemik nörolojik defisitler serebral arteriyel vazospazm ile birlikte gider. Vazospazmın bilinen semptomları saatler, günler boyunca yavaş olarak gelişir. Şiddetlenen baş ağrısı, bilinçte bulanıklık, artan meningismus, düşük derecede ateş ve fokal nörolojik bulgular vazospazmın semptomlarıdır. Anterior serebral arter (ASA) dağılımında, orta serebral arter (MCA) dağılımında olduğundan daha yüksek vazospazm insidansı vardır. Belirtiler, genellikle kademeli ortaya çıkar.

Anterior serebral arter sendromu: Frontal lob bulguları baskındır. (abuli, yakalama, emme refleksi, üriner inkontinans, dalgınlık, yavaşlık, geç cevaplar, konfüzyon, fısıltı ile konuşma) Bilateral serebral arter alanında enfarktlar, genellikle Anterior komminikan arter anevrizması rüptürü sonrasındaki vazospazma bağlıdır.

Orta serebral arter sendromu: Hemiparezi, monoparezi, afazi gibi bulgular görülebilir.

2.2.3.Radyolojik Vazospazm

Serebral anjiyografi ile belirlenen çoğunlukla kontrast doluşunun yavaşlaması ile gösterilen bir bulgudur. Daralma arteriyel düz kasın kontraksiyonuna damar duvarındaki morfolojik değişikliklere sekonderdir (119). Tanı, aynı damar yada damarları normal ölçüde gösteren önceki veya izleyen

anjiogramlar ile kuvvetlendirilir. Anjiografik olarak yalnızca büyük arterler gösterebildiği için tanı damarların daralması ile sınırlıdır.

Tanımlamalar arasında yer alan bir ifade şekli daha zaman zaman kullanılır bu geç iskemik nörolojik defisit, anjiogramda görülen vazospazmın gölgesi ile uyumlu olduğundan semptomatik vazospazm olarak isimlendirilir. Radyografik serebral vazospazm, subaraknoid hemoraji sonrası 7.gün civarında gerçekleştirilen arteriyogramların %30-70'inde tespit edilir. Halbuki, semptomatik serebral vazospazm suburaknoid hemorajili hastaların sadece %20-30'unda görülür. Radyografik vazospazm klinik defisit olmadan ortaya çıkabilir veya bunun terside olabilir. Klinik vazospazm, hemen daima SAK sonrası 12. güne kadar düzelir. Radyografik vazospazm gösterildiğinde, genellikle 3-4 hafta içinde yavaş bir şekilde düzelir.

Bazı hastalar vazospazmın gelişimi için yüksek risk taşırlar. Bunlar arasında; skoru düşük hastalar meninks irritasyonu şiddetli olan olgular, bilgisayarlı tomografide şiddetli subaraknoid kanama gösterenler ile erken dönemde kortikal boyanma gösterenler sayılabilir(120).

2.2.4.Epidemiyoloji

Serebral vazospazmı, anjiografik ve semptomatik vazospazm olarak incelemek gerekir. Anjiografik vazospazm sıklıkla SAK sonrası 3-5. günlerde başlar, arteriyel lümen daralması maksimum 5-14. günlerde görülür ve 2-4 hafta arasında yavaşça düzelir (121). SAK sonrası yaklaşık yedinci günde yapılan anjiografide arteriyogramların %30 ile %70'inde anjiografik vazospazmın dökümente edildiği bildirilmiştir (122). Ancak semptomatik vazospazm görölme

zamanı anjiyografik vazospazma paralellik göstermesine rağmen olguların sadece %20-30'unda görülmektedir (123). 1997 yılında yapılmış çok merkezli bir çalışmada tirilazad mesilat'ın vazospazm üzerine etkisi araştırılmış ve çalışmanın kontrol grubunda olguların %33'ünde semptomatik vazospazm geliştiği ve yine bu hastaların %24'ünde vazospazm nedeniyle gecikmiş nörolojik kötüleşme olduğu saptanmıştır (124).

Vazospazmı Tanımlama ve Saptamanın Metodları:

Nörolojik defisitler vazospastik arterlerle ilgili. Ancak serebral anjiyografi transkranyal doppler ve klinik iskemi arasındaki korelasyon tam anlamıyla açık değildir. Radyolojik vazospazm'ın kesin tanısı anjiyografi ile konulur (125,126,127,128,129). Bunun yanında bilgisayarlı beyin tomografisi, transkranyal doppler ile gösterilen kan akım hızı, intrakranial nabız dalgasında ki değişiklikler (130), vazospazmın saptanmasında kullanılabilir (131,132).

2.2.5.Vazospazm Patogenezi

Subaraknoid mesafedeki kan vazospazm patogenezinde rol oynar. Buna rağmen spazmojenik bir faktör sorumlu tutulamamış, bu olay uzun süreli arteriyel kontraksiyonu sağlayan, vazodilatasyonu inhibe eden maddelere, immünoreaktif veya inflamatuvar olaylara, mekanik faktörlere ve arteriyel metabolizmanın depresyonuna bağlanmıştır. Muhtemelen vazospazm kompleks, multi faktöriyel bir olaydır.

Anevrizma rüptürü sonucu meydana gelen kanama subaraknoid mesafede basınç artışına neden olarak anevrizma yırtığını tampone eder, böylece kanama durur, anevrizma duvarında rüptürün bulunduğu bölgeden trombositlerin

kümeleşmesi ile beyaz trombus meydana gelir. Trombositler serotonin ve tromboksan A2 salgılayarak rüptüre damarın daralmasına neden olur. Beyaz trombositlerin üzerine fibrin birikerek kırmızı trombus teşekkül eder ve yırtığı tıkar. Bu bölgeden başlayan spazm lokal kalabilir veya damar boyunca diffüz olarak yayılabilir (133,134). Pıhtıya yakın bölgeden başlayan serebral vazospazm daha çok internal karotis arterin distal, orta ve anterior serebral arterin proksimal kısmında görülür. Arterin dallanma yerleri spazma daha dayanıklıdır, bu nedenle segmenter olarak görülebilir. Spazm çok şiddetli ise bütün arterler boyunca yayılabilir. Bazen karşı hemisfer arterine de yayılır. Spazmda damar lümeni genellikle %50, bazen de %90 oranında daralır ve prognoz oldukça kötüdür. Lümenin %30 daralması bölgesel kan akımı yönünden çok önemli değildir. Nörolojik defisitler esas olan bölgesel kan akımının 18 ml/100 g/dk altına düşmesidir.

Subaraknoid kanamadan sonra pıhtılaşma sürecinin başlaması ile trombositler serotonin, histamin ve PG'ler salgılanır, erken vazospazm başlar. 24 saat sonunda katekolaminler etkilerini kaybederken, eritrositlerde de hemoliz başlar. Kan ürünleri ve lipid peroksidasyonu geç vazospazmı başlatır. Damar endotel hücrelerindeki spazmı daha da artırır.

Bazen anjiyografide vazospazm görünmemesine rağmen, anjiyografik olarak gösterilemeyen pial ve perforan arterlerdeki spazma bağlı olarak bölgesel beyin kan akımından ve oksijen kullanımında azalma görülür. Hastaların nörolojik durumu her zaman anjiyografide tespit edilen spazmla uyum göstermez. Spazma uygun bir klinik tablo tarif edilmemiştir.

Arteriyel daralma vasküler direnci artırır. Otoregülasyonu bozar, perfüzyon basıncının düşmesi ile iskemiye yol açar. İntrakranial basınç artımı, hemokonsantrasyon veya dehidratasyona bağlı vizkosite artışı iskemiye agreve eder. İnfarktlar genellikle kortikaldır. SAK'da geç mortalite ve morbitenin en büyük nedeni vazospazm sonucu oluşan iskemidir. Bazal sisternlerde toplanan kan %25-37 oranında semptomatik spazma %7-17 oranında kalıcı nörolojik defisit ve ölüme neden olur.

Posgual'ide göre BBT'de interhemisferik kanamada az, insular ve sylvian bölgedeki kanda orta, multipl sisternaları dolduran hematomda ise şiddetli vazospazm olmaktadır. Black'a göre BBT'de diffüz SAK'ı bulunan hastaların %74'ünde vazospazm, %67'sinde hidrocefali, %62'sinde hem hidrocefalide hem de vazospazm meydana gelmektedir. Vazospazm nedeniyle ölen hastaların otopsilerinde beyin kapiller ven, arterial ve arteriollerinde morfolojik değişiklikler saptanmıştır. Subaraknoid kanamadan iki saat sonra endotel hücreleri yuvarlaklaşır ve yüzeyleri kabalaşır. Subendotelyal bölgede bazal membrana benzer madde artımı ile intima kalınlaşır. Zamanla intersellüler mesafenin elektron yoğunluğu azalır. İntimal harabiyete bağlı intrasellüler vakuoller ve yoğun cisimler belirir. Endotel hücreleri lamina elastikadan ayrılıp dejenere halde lümene dökülmeye başlarlar. İntima 4.ayda subendotelyal elektron yoğun amorf maddeler birikimi dışında tamamen normale döner. İntima kalınlaşması 4 haftadan fazla devam ederse sekel olarak kalır. Convey ve Mc Donald bu değişiklikleri intima ödemi ve trombüsüne bağlamışlardır (135).

Tunika mediadaki dejenerasyon SAK'dan 2 saat sonra granüler membrana bağlı kavitenin görülmesi ile başlar, yer yer lizozoma benzer elektron yoğun cisimlere rastalanır. Stromada yoğun partiküller ve bazal membrana benzer maddelerin varlığı dikkati çeker. Daha sonra hücre içi vakuol ve yoğun maddelerinde artma olur. Stromada kollagen ve elastik lif proliferasyonu oluşarak myoflamanlarda kumi artifakt ile büyük vakuoller oluşur. Kas hücreleri gerilir. Çekirdek piknotik hal alır. Zamanla kaslarda hücre sayısı azalır. Nekroz, ödem ve fibrozis gelişir. Subaraknoid kanamadan 24 ay sonra hücreler arasında yer yer görülen lizozoma benzer maddeler dışında damar düz kasları normale döner.

Vazospazm semptomları genellikle sinsi başlar, gittikçe artan baş ağrısı, orta derecede ateş, epilepsi, bilinç bozukluğu ve iskemi işareti sayılabilen mental değişiklik, akinezi, anosognosia, afazi, hemiparezi, paraparezi, inkontinans gibi fokal nörolojik bulgular açığa çıkar.

Patofizyolojideki temel mekanizmaları 4 başlık altında toplayabiliriz:

1. Kan ürünlerinin yıkımı: Vazospazmın patofizyolojisinde kabul edilen teorilerden biri, olayın ekstrasvaze olmuş eritrosit ve trombositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan spazmojenler tarafından tetiklendiğidir (136). Tanımlanmış spazmojenlerden bazıları serotonin, prostaglandinler, katekolaminler, histamin, anjiotensin, oksihemoglobindir (137). Ancak bu sayılan maddelerin hiçbirisi laboratuvar deneylerinde tek başlarına vazospazm oluşturmakta yeterli etki gösteremedikleri gibi izole olarak nötralize edildiklerinde de vazospazmın engellenmesi sağlanamamıştır (136).

SAK sonrası hemoliz hemen başlar ve eritrositler tamamen lizise uğrayıncaya ve/veya fagosit edilmeye kadar devam eder. Yapılan çalışmalar BOS'un eritrositlerden tamamen temizlenmesinin birkaç gün ile bir ay arasında bir sürede gerçekleştiğini göstermiştir (136). İn vivo çalışmalar, kan pıhtısı içinde eritrositlerin vazospazma yol açtığını, beyaz kan hücreleri, trombositler ve plazmanın tek başına böyle bir etkisinin olmadığı göstermiştir. Bütün bu bulgular asıl spazmojenik faktörün hemoglobin olduğunu düşündürse de (138), bir çok modelde hemoglobin dışında daha birçok madde ihtiva eden kırmızı kan hücrelerinin hemolizatlarının, izole halde hemoglobinden daha potent vazokonstriktör etkiye sahip oldukları gösterilmiştir (139). Bütün bu bulgular hemoglobinin de tek başına vazospazma yol açmadığını telkin eder niteliktedir.

2. Uzamış arteriel kontraksiyon: Uzamış arteriel kontraksiyon halen vazospazm gelişiminde en fazla kabul gören teorilerdendir. Düz kas kontraksiyonu ile ilgili regülatuar mekanizmaları gözden geçirmek gerekirse, en önemli mekanizma hiç kuşkusuz sitozol içindeki kalsiyum aktivitesidir. Kalsiyum, kalmodulini ve sonrasında kalmodulin miyozin hafif zincir kinazı (MLCK) aktive eder. Bu miyozin hafif zincirinin (MLC), serine 19 pozisyonunda fosforilasyonuna neden olur. Aktin filamentleriyle etkileşme sonucunda kasılma gerçekleşir (140).

Düz kas hücresi için kalsiyumun primer kaynağı sarkoplazmik retikulum ve ekstraselüler alandır. Ekstraselüler kalsiyumum kalsiyum kanallarından girişi voltaj veya reseptör bağımlı mekanizmalarla olabildiği gibi, mekanik gerilme ve basınca duyarlı mekanizmalarla da olabilir. Sarkoplazmik retikulumdan ise

kalsiyum girişi, intrasellüler 1, 4, 5 trifosfat artışı veya ryanodine duyarlı reseptörler aracılığı ile olabilir (141).

Hücre içi kalsiyum azaltılma yolu ise siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ın sarkoplazmik membrana bağımlı kalsiyum pompalarını aktive etmesi ile mümkün olur. Bu sayede düz kas hücresinde relaksasyon gerçekleşir (142). Nitrik oksit (NO) ise, cGMP üreten guanilat siklazın (GS) ana aktivatörüdür.

Düz kas hücresi içindeki kalsiyum aktivitesi düz kas kasılmasının temel mekanizmasını oluşturmaya rağmen, sitozol içi kalsiyum aktivitesi değişmeksizin vasküler tonusu regüle eden başka mekanizmalar da vardır. Bunlar genellikle protein fosforilasyon/defosforilasyonu yoluyla gerçekleşirler. Bu kaskad miyozinin serine 19 dışında başka bir pozisyonda fosforilasyonu, protein kinaz C (PKC) ile aktin düzenleyici proteinler olan caldesmon veya calponinin fosforilasyonu, miyozin hafif zincir kinazın fosforilasyonu nedeniyle deaktivasyonu gibi mekanizmaları içerir (143).

Serebral dolaşımda özellikle stimülatör veya inhibitör G proteinlerine bağlı reseptörleri aktive ederek vasküler düz kas hücresinin tonusunu reseptör bağımlı mekanizmalarla etkileyebilen birçok agonist tanımlanmıştır. Aynı madde, etkilediği reseptörlere göre stimülatör veya inhibitör G proteinlerini kullanarak birbirine zıt etkiler ortaya çıkarabilir. Örneğin A_2 reseptörlerinin uyarımı ile stimülatör G proteinlerinin aktivasyonu relaksasyon oluştururken, A_1 reseptörlerinin uyarımı inhibitör G proteinleri üzerinden vazokonstriksiyonla sonuçlanır (144).

Endotelyal hücreler hem endotelyal kaynaklı relaksasyon faktörlerini (EDRF) ve hem de endotelyal kaynaklı konstriktör faktörlerini (EDCF) salgırlar (145).

EDRF grubunda birkaç madde olmasına rağmen bunların en önemlileri NO veya bununla ilişkili maddeler, başta prostosiklin olmak üzere bazı prostoglandinler, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF)'dür. İntraselüler kalsiyum artışı NO sentaz ve siklooksijenaz enzimlerini aktive eder (146,147,148,149,150,151). Sonrasında NO düz kas hücresine geçerek GS'ı aktive eder. Artan cGMP sayesinde sitozolik kalsiyum sarkoplasmik retikuluma alınır. NO yapımı hücre içi kalsiyum düzeyi 200 nmol/L gibi bir değere ulaşana kadar uyarılırken, daha yüksek değerler prostaglandin kökenli maddelerin üretimini tetikler (151). Prostaglandin kökenli EDRF'ler düz kas hücresinin potasyum kanallarını veya adenilat siklaz enzimini aktive ederler (152). Henüz kesin olarak tanımlanamamakla birlikte EDHF'ün sitokrom P450 kaskadından kaynaklandığı(153) ve düz kas hücresini hiperpolarize ederek hücre dışına kalsiyum atılımını sağladığı düşünülür. Prostosiklin ise potasyum kanallarını aktive ederek (154) ve MLCK'ı inaktive ederek (152) damar düz kasında relaksasyon sağlar.

EDCF'lerin en iyi bilinenleri endotelin (ET), anjiotensin II ve tromboksanlardır. Endotelin, trombin ve anjiotensin stimülasyonu ile endotel hücresinde üretilen bir peptiddir. Endotelin düz kas hücresi ve ekstraselüler alanda da üretilir (155). Endotelin, hem endotel hem de düz kas hücresi üzerindeki ET_A ve ET_B reseptörleriyle etki gösterir. Düz kas hücresi endotelin reseptörlerinin

uyarımı, fosfolipaz C ve protein kinaz C aktivasyonu ile hücre içi kalsiyum miktarını artırır ve vazokonstriksiyona neden olur. Birkaç tane endotelin ve endotelin reseptörü tanımlanmıştır (156,157). ET-1 ve ET-2'nin her ikisi de ET_A ve ET_B reseptörlerine bağlanabilse de ET-3 sadece ET_B reseptörüne bağlanabilir.

Subaraknoid kanama sonrası vazospazm gelişiminde bu anlatılan mekanizmaların pekçoğu damar düz kasında kontraksiyona yol açarak etkili olmaktadır. Oksihemoglobinin tetiklediği uzamış düz kas kasılması, vazospazm gelişiminde önemli rol oynar (158). Oksihemoglobin vasküler düz kas hücresi üzerine direkt veya arter duvarından lokal vazoaaktif maddelerin salınımı, serbest radikallerin ve lipid peroksidlerin üretimini sağlayarak indirekt olarak etki edebilir (159). In vitro çalışmalar hemoglobinin ürettiği oksijen radikallerinin endotel ve düz kas hücrelerine zarar verdiğini ortaya koymuştur. Oksijen radikalleri endotelyal geçirgenliği artırarak (160), hücre içi kalsiyum ve 1,4,5 trifosfat miktarını yükselterek (162) ve hücre depolarizasyonunu sağlayarak (161) etki gösterirler. Ayrıca serbest radikaller kalsiyum ve/veya kalmodulin bağımlı mekanizma ile bir vazokonstriktör olan prostaglandin E₂ ve bir vazodilatatör olan prostoglandin I₂ arasındaki dengeyi prostaglandin E₂ lehine değiştirirler (163).

Yapılan deneysel SAK modellerinde baziler arterde endotel bağımlı relaksasyonun bozulduğu gösterilmiştir (164,165). Endotelyal patolojik sürece en fazla yol açan kan komponenti daha önce belirtildiği gibi oksihemoglobindir (166). Bunun nedeni oksihemoglobinin ortamdaki nitrik oksidi (NO) düşürmesi, böylece guanilat siklazı (GC) inaktive etmesi veya oksijen radikal üretimini arttırmasıdır. Hemoglobinin NO'ı bağlaması (167) sonucunda, azalmış GC

aktivitesi vazoskonstriksiyonla sonuçlanır. Hino ve arkadaşları (168) maymunlarda SAK sonrası GC ve nöronal nitrik oksid sentaz miktarı değişmeksizin, endotelyal nitrik oksid sentaz (eNOS)'da %56 oranında azalma olduğunu göstermişlerdir.

Vermeulen (169) 1996'da SAK sonrası insan BOS'nda ET içeriğinin arttığını, aynı sene Hino ve arkadaşları (170) SAK sonrası maymun serebral arterlerinde ET reseptörlerinin arttığını göstermiştir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda tavşan ve ratlarda ET reseptör blokajının vazospazmı yavaşlattığı gösterilmiştir (171,172). SAK sonrası azalmış endotelyal NO ve artmış ET etkisi vazospazm gelişiminde etkili olabilir (173). Yine, SAK sonrası ortaya çıkan hipoksi gibi faktörler başka bir şekilde EDCF ve EDRF'lerin normal fizyolojik dengesini değiştirerek indirekt olarak prostosiklin üretimini azaltıp tromboksan sentez aktivasyonuna neden olarak ve NO temizleyen oksijen radikallerinin üretimini sağlayarak (174) vazospazm gelişimine katkıda bulunur.

3. İnflamatuvar yanıt: SAK sonrası görülen vazospazm patogenezindeki son teori patolojinin hem nörojenik ve hem de klasik inflamatuvar yanıt neticesinde meydana geldiğidir (175)

Yapılan çalışmalarda, subaraknoid kanama sonrası BOS'da substance P ve kalsitonin gen ile ilişkili peptit konsantrasyonlarında artış gösterilmiştir (176). Nörojenik inflamatuvar yanıtın sorumlu bu maddeler histamin, bradikinin, 5-hidroksitriptamin ve ET-1 ile beraber kan-beyin bariyerinin bozulmasına yol açarak etkilerini gösterirler.

SAK sonrası ekstravaze olan kan bir takım mekanizmalarla klasik inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olur. (175)

Bu mekanizmalar:

- Eritrositlerin lizisi sonucu hemoglobinin ortaya çıkması
- Lipooksijenaz, siklooksijenaz, NO sentaz enzim aktivitelerinde artış
- ET-1'in etkileri
- Komplement ve trombinin protrombotik ve proinflamatuvar etkileri
- Trombositlerin aktivasyonu ve trombosit kökenli growth faktör üretimi
- Perivasküler ve intramural makrofaj ve granülositlerin adhezyon molekülleriyle etkileşimleri
- Proinflamatuvar sitokinlerin etkileri gibi basamakları içerir.

4. Arter duvarındaki yapısal değişiklikler: Günümüzde arter duvarındaki değişikliklerin olayın nedeninden çok sonucu olduğu düşünülmektedir. Arteriyel hiperplazi, trombosit agregasyonu ve ödem sonucu gelişen yapısal değişiklikler serebrovasküler rezistansı arttırarak serebral kan akımını azaltırlar. Findlay ve arkadaşları (177) 1989 yılında maymunlarda deneysel SAK modelinde arter duvar değişikliklerini çalışmışlardır. Elektron mikroskopu ile yapılan bu çalışmada orta serebral arter morfolojisini incelemişler, lümen çapındaki azalma ve duvar kalınlığındaki artışı göstermişlerdir. Yapılan çalışmalar, arteriyel daralmanın ve arter duvarındaki kalınlaşmanın SAK sonrası birkaç haftada geliştiğini ve basit bir vazokonstriksiyondan farklı olarak tunica mediadaki kontraksiyon dışında endotel ve vasküler düz kas hücrelerindeki dejeneratif değişikliklerin de tabloya eşlik ettiğini göstermektedir.

Vazospazm patogenezinde sözü edilen kan komponentleri:

- Oksihemoglobin
- Demir
- Nor-epinefrin
- Prostaglandinler örnek: Tromboksan-A2
- Serbest radikaller

2.2.6.Vazospazm Tedavisi

3-H Tedavisi: Hipervolemi, hemodilüsyon ve hipertansiyonun vazospazma bağlı gelişen nörolojik defisitleri düzelttiği ilk olarak Kosnik ve Hunt (178) tarafından 1976 yılında bildirilmiştir. Günümüzde de birçok merkezde anevrizmanın erken cerrahi veya endovasküler tedavisi sonrasında bu tedavi uygulanmaktadır.

Bu tedavide amaç intravasküler volüm, kardiyak atım ve sistemik kan basıncında yükselme sağlayarak serebral perfüzyon basıncını arttırmaktadır. İskemik alanlarda normalde var olan otoregülasyon mekanizmasının kaybolduğu ve serebral kan akımının pasif olarak sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenir hale geldiği düşünülmektedir. Vasküler volüm artışı ve hemodilüsyon serebral mikrosirkülasyonda düzelmeye yol açar ancak bu tedavi postoperatif dönem için güvenli bir şekilde uygulanabilir. Preoperatif dönemde anevrizma rüptürü riski taşır. Pratik uygulamada hematokrit %30 (+-3) düzeyinde düşürülür. Santral venöz basınç 5-8 cmH₂O düzeyinde tutulur. Pulmoner kapiller vedge basınç 15-18 mmHg'ya düzeltilir. Sistolik arteriyel kan basıncı kliplenmemiş anevrizma olgularında 130-150 mmhg, anevrizması kliplenmiş olgularda 150-170 mmHg düzeyinde tutulur. Kan basıncını tedavi öncesinin 20-40 mmHg üzerindeki

değere çekecek inotropik ilaçlar kullanılır. Kan basıncını düşürmek için seçici B blokerler (Esmolol), nikardipin gibi ajanlar kullanılır (179). Bu tedavi en az 48-72 saat süreyle uygulanır. Nörolojik bulgulardaki değişiklikler transkranial doppler sonografi sonuçlarına göre takip edilir. Vazospazm gelişmesini engellemek, serebral vazospazmın olumsuz etkilerini azaltmak için her yönü ile yeterli ilaç yoktur. Bugün için klinik uygulamada kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Nimodipin ve nikardipin bu alanda kullanılan iki ilaçtır. Ancak bu ilaçların serebral iskemiyi önlediği, klinik yararlılığı konusu tartışmalıdır (180). Kalsiyum kanal blokerleri belki vazospazmı engelleyemezler ama hücre membran stabilizasyonu sağlayarak kalsiyum dengesizliğinden doğan hücre zedelenmesini minime indirgeyerek iskemik defisit gelişim insidansını azaltırlar (181). Leptomeningeal damarlarda dilatasyona yol açarlarken, iskemik sahalara olan kollateral dolaşımı etkinleştirirler. Bunların dışında ayrıca sitoprotektif etkileride söz konusudur (182). Nimodipin için önerilen uygulama SAK sonrası ilk 96 saat içinde başlanılmak koşulu ile ilk 7 gün intravenöz ve sonraki 15 gün oral olmak üzere 22 günlük tedavidir(6x30 mg/gün). Nikardipin için ise önerilen 14 günlük intravenöz uygulamadır.

Diğer tedavi seçeneklerini maddeler halinde sıralayacak olursak;

- Sempatektomi
- Adenil siklaz stimülatörleri
- cAMP
- Guanil siklaz inhibitörleri
- Direk düz kas gevşeticileri
- Dopamin Beta hidroksilaz inhibitörleri
- Kalsiyum antagonistleri

- Anjiyografik intra arteriyal papaverin uygulaması
- Adenil siklaz stimölatörleri ile fosfodiesteraz inhibitörlerinin birlikte kullanılması

Denenen bunca tedaviye rağmen vazospazm insidansı ve ciddiyetini azaltmada önemli bir yöntem bulunamamıştır. Vazospazmı önlemek için en doğru yol subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesidir. Bu nedenle anevrizmanın erken klibasyonu ve subaraknoid mesafenin yıkanması, ameliyattan sonra lomber ponksiyon ile subaraknoid mesafenin mümkün olduğu kadar temizlenmesi en emin yoldur. Ancak özellikle durumu kritik olan hastalarda ve operasyon yerine uzak bölgedeki pıhtıların temizlenmesi oldukça zordur. Üstelik perforan damarlar zedelenerek iskemiye yol açabilir.

Subaraknoid kanamalı hastalarda tıbbi ve cerrahi tedavi iç içe girmiş gibidir. Günümüzde cerrahi mortalite %5'e kadar inmiştir (183). Bu nedenle klinik durumu uygun olan cerrahi girişim için uygun zaman seçilen anevrizmalı hastalarda cerrahi tedavi hastalığın giderilmesi için tek seçenektir. Ancak cerrahi girişime kadar geçecek sürede kafa içi basıncını düşürmek, yeni kanamayı önlemek, vazospazmın etkilerini azaltmak için şu özel durumlarda tıbbi tedavi önem kazanmaktadır.

- Anevrizma lokalizasyonunun cerrahi olarak ulaşabilir olmaması
- Hangisinin kanadığı belirlenemeyen multipl anevrizma olguları
- Hipertansiyon, kardiyopati gibi önemli sistemik sorunların varlığı
- Cerrahi tedavinin hasta veya yakınlarınca kabul edilmemesi
- Anjiyografide anevrizma veya başka cerrahi bir patolojinin saptanmamış olması

Tıbbi Tedavi:

Subaraknoid kanamada mutlak yatak istirahati ve vital bulguların takibi önemlidir. Subaraknoid kanamalı olgular bu hastalık grubunun tanı ve tedavisinin yapıldığı merkezlere bir an önce başvurulmalıdır. Olgular yoğun bakım ünitelerinde yada çevreden izole edilmiş odalara yatırılırlar. Yatağın baş ucu 30° yukarda olup olgunun gereksinimlerini yatağında görmesi istenir. Ortam sessiz ve loş olmalıdır. Ziyaretçi sayısı sınırlı tutulmalıdır. Yatak yaraları ateletazi ve pnömoni, venöz trombozis olasılıklarına karşı önlemler alınmalıdır. Lifli ve yumuşak sulu gıdalardan oluşturulmuş diyet uygulanmalı, konstipasyona karşı laksatif ilaçlar verilmelidir. Bilinç düzeyi kötü olgulara erkeklerde kondom, kadınlarda foley kateter uygulanmalı, beslenmeleri intravenöz yolla ve ve/veya nazogastrik sonda ile sağlanmalıdır. Nazogastrik yol ile beslenme SAK'dan 7-10 gün sonra olgunun stabil olmasını takiben başlanır. Olgularda dolaşım solunum gibi yaşam işlevleri yakından takip edilmelidir. İlk iki gün her saat başı subaraknoid kanamaya sıklıkla eşlik eden aşırı sempatik boşalım nedeniyle yaşamı tehdit eden aritmi, EKG bozuklukları ile sık karşılaşılır. Bu değişiklikler propranolol ile engellenebilir (184). Olgularda bilinç kapalı ise hava yolunun açık tutacak önlemler alınmalı gerekirse oksijen verilmeli, ventilatör yardımı ile asiste solunum uygulanmalıdır.

Bulantı, kusma ve ağrıya karşı ilaçlar verilmelidir. (Aspirin verilmemelidir) Huzursuz ve ajite olgulara diazepam, fenobarbital uygulanabilir. Başlangıçta 6 saatte bir 5 mg diazepam veya 6 saatte bir 30-60 mg phenobarbital verilir. Gastrointestinal kanama riskine karşı histamin, H2 bloke ediciler (Ranitidin) verilir. Anti konvülzan kullanımı tartışmalı olup kliniğimizde

kullanılmaktadır. Olgularda fenitoin yeğlenmektedir (5 mg/kg). Yükselmiş kafa içi basınç hiperozmik diüretik tedavi ile kontrol edilir. (Mannitol %20 0.5-2 mg/kg/gün'e bölünerek 6 saatte bir IV furosemid 40-100 mg/gün/3-4'e bölünerek IM). Santral venöz kateter monitorizasyonu ile sıvı dengesi, elektrolit ve osmolarite takibi yapılır.

Cerrahi Tedavi:

Anevrizma kanamasına bağlı SAK'da cerrahi girişim kanayan anevrizmaya yöneliktir. Böylelikle ikinci bir kanama olasılığı önlenmiş olur. Anevrizmanın dolanım dışı bırakılması için anevrizma boynunun kliple kapatılması amaca yönelik yöntemdir. Grade'i iyi olan hastalarda erken (1-3gün) kliplleme en iyi zamanlama olarak değerlendirilebilir.

Cerrahi mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktör hastanın ameliyata alındığı sıradaki klinik durumdur. Yeni tedavi yöntemleri arasında uygun vakalarda kateterle balon yerleştirilerek veya trombotik ve sklerozan madde enjekte edilerek anevrizma oblitere edilebilir. Endovasküler koil ile embolizasyon son on yıl içinde intrakranial anevrizmaların tedavisinde, SAK grade'i yüksek olgularda, özellikle yaşlı, yüksek tıbbi riskli ve anatomik olarak zorluk arzeden anevrizmalarda (arka dolaşım ve paraklinoid bölge) cerrahi klipllemeye alternatif olarak gelişmiştir. İlk kez 1991 yılında Guglielmi tarafından platin koillerin anevrizma içine elektrolitik olarak yerleştirilmesiyle başlayan bu teknikte, özellikle fundus/boyun oranı >2 olan anevrizmalar koillerle doldurulmakta, tromboz ve enflamasyon etkisiyle oklüzyon sağlanmaktadır (185).

2.3.SEREBRAL KAN AKIMI

Genellikle serebrumun ön, yan ve orta kısımları internal karotid arterden, temporal lop arkası, kaidesi, oksipital lob ve posterior fossadaki oluşumlar vertebral arterden beslenir. Karotid arter ağacı sağda arterial anonima, solda arkus aortadan arteria karotis kommunis olarak çıkar. Boyunda vena jugularis ve nervus vagusla birlikte damar sinir paketi içinde seyreder. Angulus mandibularisin iki santim altında internal ve eksternal dala ayrılır. Karotis interna kanalis karotikusta seyreder ve foramen lacerumdan kafa içine girer. Karotid kanal boyunca iki adet 90° lik açı yapar, daha sonra sinus kavernoza içinde ilerler sfenoid kemik üzerinde karotid sulkusta seyreder anterior klinoid seviyesinde durayı deler, posterior, lateral, superiora doğru uzanarak beş ana dala ayrılır.

1- Oftalmik arter

2- Posterior komminikan arter

3- Anterior koroidal arter

4- Anterior serebral arter: Bu anterior komminikan arterle karşı taraftaki eşi ile birleşir. Orbital, frontopolar, kallozo marginal, parikallosal adında kortikal, rekürens arter adı altında perforan dalı vardır.

5- Middle cerebral arter: Yana yukarı seyreder silvian fissur içine girer ve dallara ayrılır. Orbito frontal, rolandik, prerolandik, anterior paryatal, posterior paryatal, angüler, posterior temporal kortikal, ayrıca lentikülo optik ,lentikülostriat isimli perforan dallar vardır.

Vertebro baziller sistem: Vertebral arterler sağlı sollu arteria subklavyadan çıkarlar foramen transversiumdan ve foramen magnumdan geçerek kafatasına

girerler. Posterior inferior serebellar arteri verdikten sonra pons alt ucunda birleşerek baziller arteri meydana getirirler. Bundan rami pontis, arter auditiva, anterior inferior serebellar arter, süperior serebellar arter dalları çıktıktan sonra posterior serebral arter adı altında iki uç dala ayrılır. Beyin kaidesinde posterior kominikan arterle karotid sistem birleşerek Willis poligonunu yapar.

Beyin arterlerinin diğer arterlerden farkı:

- Kuvvetli internal elastik tabakaları yok
- External elastik tabakaları mevcut değil
- Elastik lifleri olmayan zayıf bir adventisya tabakaları var
- Media tabakaları incedir.

Kollateral dolaşımında normalde basınç sıfırdır, yaşlılarda skleroz sebebi ile bu bağlantılar tam çalışmayabilir bu sebepten yaşlılarda tek karotis ligasyonu gençlere nazaran daha fazla nörolojik semptom verir, bazen iki karotid arterin tıkanmasında bile beynin total kan akımının değişmediği görülür. Beyne oksijen sağlayan yegane faktör kan basıncı değildir. Serebral kan akımının da büyük önemi vardır. Serebral kan akımı 100 gr beynin bir dakikada karşılaştığı ml cinsinden kan miktarıdır, kanı damara iten güç ve karşılaştığı direnç neticesi gerçekleşir. Serebral dolaşıma etkileyen faktörler arasında venöz basınç değişikliği de önemlidir.

Vasküler direnci etkileyen faktörler; Damarların fonksiyonel tonusları, duvarlarının yapısı, çapı, ve kan viskozitesidir. Serebral kan akımı kan basıncının serebrovasküler dirence bölümüne eşittir. Serebral dolaşım hakkındaki bilgilerimizin çoğunu Kety ve Somidt'in nitrozdioksit metodunu buluşlarıyla

öğrendik. Erişkinde ortalama beyin kan akımı 54 cc/100 gm/dak'dır. Kan akımı karotid sistemde vertebral sistemden hızlıdır. Karotid arterden jugular vene kadar dolaşım zamanı 7 saniyedir. İki sistemde de kapiller yatakta kalış süreleri iki saniyedir bu sürede metabolik alışverişler olur. Serebral otonöregülasyon serebiyle arter basıncının normalden yüksek olması haliyle perfüzyon basıncı ve debisi artmaz. Arter kan basıncının düşmesi serebral kan damarlarında direncin düşmesine sebep olur ve debisi kritik seviyenin üstünde tutulur. Kan basıncının 60 mmHg'nin altına düşmesiyle ileri derecede serebral vazodilatasyon olur. Tansiyonun 180 mmHg'nin üstüne çıkması halinde de otonöregülasyon bozulmaya başlar, spazmla direnci arttırılarak kan akımı ayarlanır. Arterioller basınç değişikliklerinde refleks olarak daralıp genişlerler. Arter kanında pCO_2 'nin azalması debiyi azaltır, yükselmesi arttırır, son zamanlarda extrasellüler sıvı pH'sının sirkülasyonu düzelttiği saptanmıştır. Metabolizma aynı kalmak şartıyla herhangi nedenle kan basıncı düşerse kapiller pCO_2 artar, pO_2 düşer bunun sonucu periferik vasküler dirençten sorumlu olan arteriol genişler. Neticede kapillerlere iletilen basınç artacaktır. Hayvan ve insanlarda serebral arterlerin sempatik liflerden zengin oluşu otonöregülasyonun bu sistem aracılığıyla yapıldığı fikrini doğruladı. Adrenerjik lifler pia ve 0.1 mm çaplı serebral arteriollere kadar innervasyon yapar bu stellar, kısmen de superior servikal gangliondan gelir. Baboon sempatik sistemin kesilmesinde CO_2 cevabının arttığını parasempatik sistemin kesilmesinde ise O_2 ye daha duyarlı hale gelen serebral damarları deneysel olarak gösterdi. Ganglion stellare blokajında serebral debisi ve otonöregülasyonda bozukluk olmamıştır. Serebral metabolizmanın ileri derecede

arttığı hallerde, hidrojen iyonu konsantrasyonu yükselmesinde, hipoglisemide, hipotansiyonda, ağır pCO_2 yükselmesinde ve epilepside ileri derecede vasodilatasyondan dolayı otonöregülasyon ortadan kalkar. Serebral debinin artmasında kemik kanallar ve foramenler venöz boşalmaya karşı koyacaklarından venöz basınç yükselerek diffüzyon basıncı normal kalır. ICP 450 mm/H₂O ya ulaşırsa debi bozulur. Otonöregülasyonun ortadan kalktığı sahalarda asidoz ve vasodilatasyon nedeniyle kanlanma fazladır. PCO_2 'ya cevap vermezler, vasodilatasyon paralizi gelişir bu vakalara vasokonstriktör verilmesinde kollateral basıncın artması sebebiyle kan vasomotor paralizi olan bölgeye akacaktır, buna Robin Hood tesiri denir. PCO_2 'nin 1 mmHg'lik değişimi kan akımını % 5 arttırır. PCO_2 45 mmHg iken hemisfer kan akımı 50.4 ml/100 gr/dak. 55 mmHg'ye çıkarsa 75 ml/100 gm/dak. olur. Bu değişiklik üç dört dakikada gerçekleşir. O_2 'nin serebral kan akımını etkilemesi için pO_2 'in %12'nin altına düşmesi gerekir, % 100 O_2 verilmesinde serebral kan akımı % 15 azalır. Aynı zamanda da serebral kan akımı atmosfer basıncı 1 iken % 12, 2 iken % 20 azalır. Vasospazm neticesi iskemiye uğrayan beyin hücrelerinden intrasellüler maddeler dışarı sızar. Bu arada norepinefrin, dopamin, serotonin gibi nörotransmitterler açığa çıkarak iskemiye arttırır. Bu maddeler spazmlarda açığa çıkarsa post sinaptik nöronları etkileyerek uzun süreli hiperpolarizasyon veya depolarizasyon yapıp inhibitör veya eksitator etki ile beyin fonksiyonlarını değiştirir, durum dahada kötüleşir (186).

2.4.BAŞ AĞRISI VE TRİGEMİNOVASKÜLER SİSTEM İLİŞKİSİ

Baş ağrıları toplumda en sık görülen ağrı sendromları arasında yer almaktadır. Baş ağrısı ve eşlik eden bulgular, yaşam kalitesini azaltmakta, erişkinlerde ciddi düzeyde iş gücünde azalmaya ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Baş ağrısı, intrakranial ve ekstrakranial ağrıya duyarlı yapıların çeşitli nedenlerle uyarılmaları sonucu ortaya çıkmaktadır (187).

Baş bölgesindeki ağrıya duyarlı yapılar:

1) Ekstrakranial yapılar: Saçlı deri, deri altı yağ dokusu ve arterleri, baş ve boyunda bulunan kaslar, periost, göz, kulak, burun, sinüsler, dişler, 5, 9, 10. kafa çiftleri ve ilk üç servikal spinal sinirin ekstrakranial kısımları

2) İntrakranial yapılar: İntrakranial arterlerin proksimal kısımları (Willis poligonu çevresi), meningeal arterler, venöz sinüsler, büyük venler, kaide durası, tentorium serebelli, falks serebri, 5, 9, 10. kafa çiftleri ve ilk üç servikal sinirin spinal kısımlarıdır.

Buradan anlaşılacağı gibi dura ve pianın büyük bölümü, kemik yapı, endim ve koroid pleksuslar ağrıya duyarlı değildir.

Trigeminovasküler sistem aktivasyonunun baş ağrısındaki rolü bilinmektedir. Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve duramaterdeki damarları, intrakranial damarların proksimalini innerve etmektedir. Meninksler ve büyük damarlar, trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle ağrıya duyarlıdır.

Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu, trigeminal ganglion ve santral uzantıları aracılığı ile ağrı duyusunu beyin sapındaki 2. nöronlarını

oluşturan C2'den bulbusa uzanan TNC'e iletir. Periferik trigeminal liflerin aktivasyonu bir yandan da antidromik olarak içerdiği kalsitonin ilişkili peptit (CGRP), substance P, Nörokinin A gibi nöropeptidlerin perivasküler alana salınması ile vazodilatasyona, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna yol açarak nörojenik inflamasyona neden olmaktadır (188). Bu vazodilatasyon ve ödem, perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açar (189). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çaprazlaşıp trigeminal lemniskusu oluşturarak, talamusun ventral posteromedial (VPM) nükleusunda sonlanır ve primer somatosensöriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel semptomlardan parabrakial nükleus, talamusun intralaminer nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur.

Ağrının TNC'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglion aracılığı ile NO ve VIP salınımı, parasempatik aktivasyon ve vazodilatasyon gelişmektedir (190).

Trigeminovasküler nosiseptif uyarıların modülasyonunda locus seruleus ve dorsal raphe çekirdekleri gibi beyin sapı çekirdekleri, hipotalamus ve korteksi de içeren çeşitli beyin yapıları rol oynamaktadır. Bu çekirdekler beyin kan akımını ve kortikal nöronal uyarılabilirliği etkileyebilmektedir. Migren atakları sırasında PET ve fMRI ile yapılan görüntülemelerde beyin sapı aktivasyonunun belirgin olduğu gösterilmiştir (191).

Migren, paroksizmal nitelikte, genetik yatkınlığı olan kişilerde daha sık görülen nörovasküler bir hastalıktır. Migren, toplumun yaklaşık % 15-20'sini etkilemektedir (192). Türkiye'deki prevalansı kadınlarda %22, erkeklerde ise %11 olarak saptanmıştır. Migren tanısı, baş ağrısı özellikleri ve beraberinde bulunan diğer belirtilerin retrospektif değerlendirilmesi ile konulur. Fiziksel muayene ve laboratuvar incelemeleri genellikle normaldir.

Migren, genetik yatkınlığı olan kişilerde endojen ve/veya ekzojen faktörlerle tetiklenen nörovasküler olaylar zinciri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu olaylar zinciri sırasında trigeminovasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış integre nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teori, kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken; nörovasküler teori migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişikliklerin görüldüğünü öne sürmektedir. Nöronal olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmakta, CGRP, SP gibi nöropeptid salınımı ve ağrıya yol açmaktadır.(193)

3.AMAÇ

Beyinde ağrıya duyarlı yapılardan kaynaklanan inflamasyon, gerilme, vasküler dilatasyon, kas kasılmaları ve beyin sapındaki değişiklikler migren baş ağrısının oluşumunda rol oynamaktadır. Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil eder. Nörovasküler teori, trigeminal sinir aktivasyonuna ikincil nöropeptid salınımı ve nörojenik inflamasyon aracılığı ile vazodilatasyona neden olduğunu savunmaktadır. Trigeminal sinirin oftalmik dalı, piamater, araknoidmater ve duramaterde yer alan damarları ve intrakranial damarların proksimalini inerve etmektedir. Ağrının trigeminal nükleus kaudalis (TNC)'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki multisinaptik bağlantılar nedeniyle superior salivatör nükleus uyarılır, pterigopalatin ve otik ganglia aracılığıyla parasempatik aktivasyona yol açarak NO ve VIP salınımına neden olarak vasodilatasyona neden olmaktadır (6,7,8). Biz de bu çalışmada trigeminal sinirin uç dalı olan nazosilier siniri bağlayarak Trigeminovasküler Sistemi uyarıp SAK sonrası gelişen vazospazmı engellemeyi amaçladık.

4. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışma “Gazi Üniversitesi Deney hayvanları Etik Kurulu”ndan etik kurul onayı alındıktan sonra Gazi Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarı’nda gerçekleştirildi.

4.1. DENEKLER

Çalışmamızda ortalama 302 gram ağırlığında, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı, erişkin ve erkek Sprague-Dawley cinsi sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar 6’lı gruplar halinde tabanında 3-6 cm kalınlığında talaş bulunan sert zemine sahip şeffaf kafeslerde tutuldular. Deney düzeninde her hangi bir işlemin yapılmadığı kontrol grubu, sadece trigemino vasküler sistemi uyarmak için trigeminal sinirin olfaktor dalının frontal segmentinin nazosilier uç dalının sakrifikasyondan ondört gün önce bağlandığı ligasyon grubu, sadece subaraknoid kanama yapılan grup ile sakrifikasyondan iki ve ondört gün öncesinden ligasyon yapılarak SAK oluşturulan birer grup olmak üzere altışar sıçandan oluşan toplam beş grup oluşturuldu. SAK oluşturulan deneklere sisterna magna ponksiyonu ile intrakardiyak alınan 0,2 cc otolog arteriyel kan verildi ve denekler vazospazmın en şiddetli olduğu 48. saatin sonunda sakrifiye edildiler (194). Deney süresince denekler standart hayvan yemi ile beslenip yeterince su verildi. Tüm deneysel protokoller Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları laboratuvarında gerçekleştirildi. Baziller arter kesit alma ve inceleme işlemleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AB laboratuvarında gerçekleştirildi.

Tablo 3: Gruplar

Grup 1 (Ligasyon grubu):SAK(-), ligasyon(+)
Grup 2 (Tedavi grubu):SAK(+), ligasyon 14 gün önce(+)
Grup 3 (SAK grubu):SAK(+), ligasyon(-)
Grup 4 (Tedavi grubu):SAK(+), ligasyon 2 gün önce (+)
Grup 5 (Kontrol grubu):SAK(-), ligasyon(-)

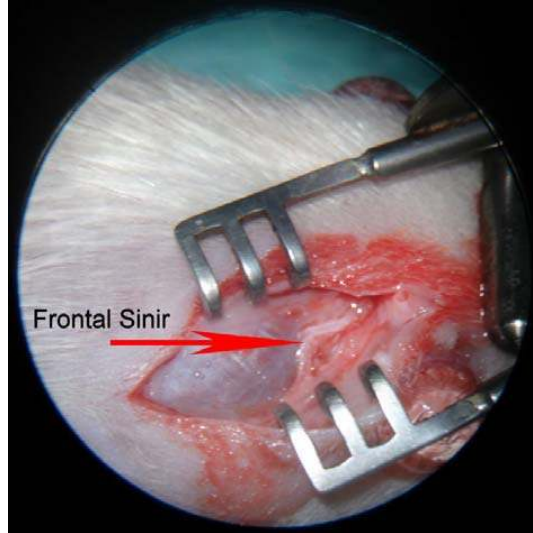
4.2.CERRAHİ İŞLEM

4.2.1.Trigemino vasküler sistem uyarılması

Baş ağrısı modeli, trigeminal sinirin oftalmik dalının uç dallarından biri olan nazosilier sinir ligasyonu yapılarak oluşturuldu.

Bir gece öncesinden aç bırakılan sıçanlara 50 mg/ kg intramuskuler ketamin %10 (Ketalar)-ksilazin %2 (Rompun) karışımının enjeksiyonu ile anestezi verildi.

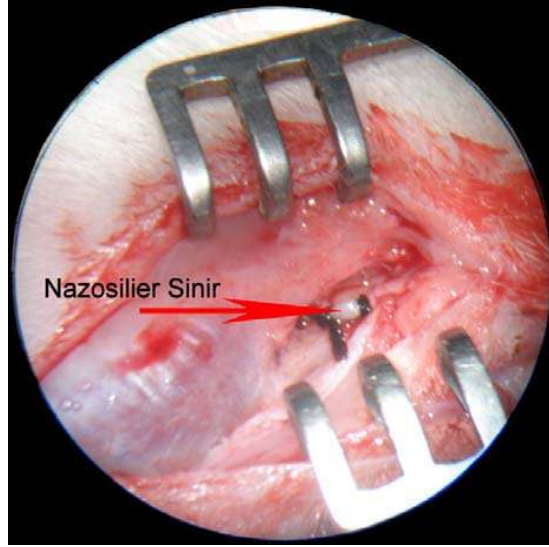
Cilt antisepsisi sağlandıktan sonra, sağ orbita çukurunun 2-3 mm medialinden cilt ve cilt altı dokuların insizyonu gerçekleştirildi. Frontal sinir, cerrahi mikroskop altında, fasyanın künt diseksiyonu ile belirlendikten sonra, orbita içine doğru sinirin trasesi takip edilerek sağ nazosilier sinir lokalize edildi. Sağ nazosilier sinir, 5-0 ipek cerrahi suture ile sıkıca bağlandı. Kanama kontrolü yapıldıktan sonra cilt ve cilt altı dokular uygun şekilde kapatılarak cerrahi işlem sonlandırıldı.



Resim 1: Frontal Sinir



Resim 2: Nazosilier Sinir



Resim 3: Nazosilier Sinir Bağlanmış

4.2.3.Deneysel Subaraknoid Kanama Oluşturulması

Genel anestezi altında oksiput ve C_1 'i palpe edildikten sonra bölgeye saha temizliği yapıldı ve 2 cm'lik insizyonla cilt geçilerek, adale diseksiyonu yapıldı ve kraniovertebral bileşke ortaya konuldu. Enjektör ile sisterna mangaya ponksiyon yapıldı. 0.1 cc BOS başlatıldıktan sonra sol ventrikülden alınan intrakardiyak kan 0.2cc sisterna magnaya enjekte edilerek deneysel SAK oluşturuldu. Enjeksiyonu takiben denekler 45 derecelik Trandelenburg pozisyonunda 15 dakika bekletildi. Denekler vazospazmın en şiddetli olduğu 48. saatte sakrifiye edildi. Beyin ve beyin sapı %10 luk formaldehit içinde +4 derecede muhafaza edildi.



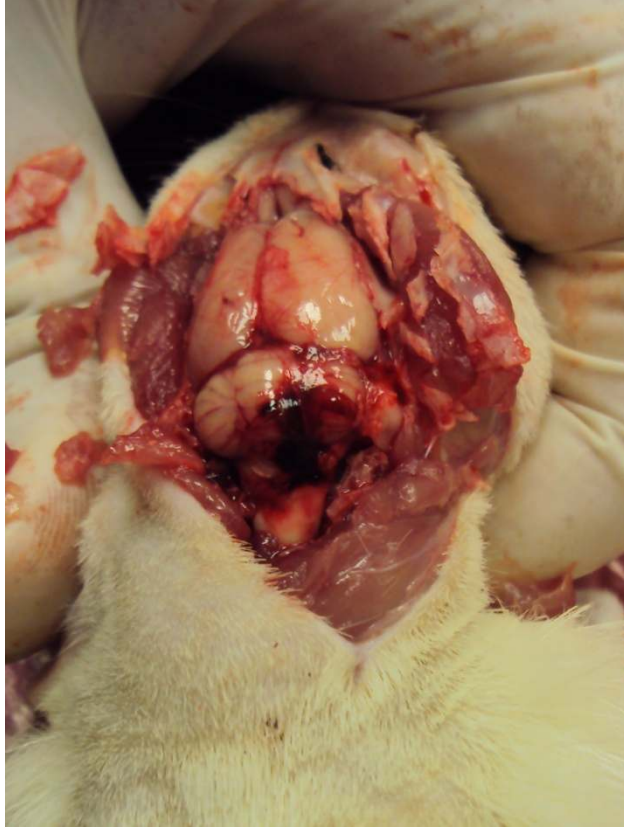
Resim 4: Sisterna Magna Ponksiyonu İçin Yapılan İnsizyon



Resim 5: Sisterna Magna Ponksiyonu İle Sak Oluşturulması

4.2.4.Dekapitasyon-doku örneklerinin alınması

Anestezi verilen denekler intrakardiyak kanları alındıktan sonra sakrifiye edilip dekapitasyon yapıldı. Skalp acılarak kalvaryum ortaya konuldu. Beyin ve beyin sapı bir bütün olarak zedelenmeden çıkartıldı.



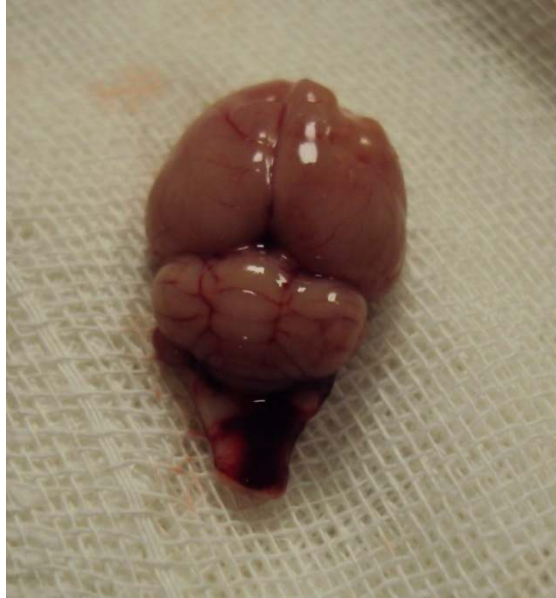
Resim 6: Dekapitasyon, SAK Yapılmış Bir Denek



Resim 7: Dekapitasyon



Resim 8: SAK Yapılmış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı Yapıları, Anteriordan Görünüm



Resim 9: SAK Yapılmış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı Yapıları, Posteriordan Görünüm



Resim 10: SAK Yapılmamış Bir Deneğin Beyin ve Beyin Sapı, Anteriordan Görünüm

4.3. HİSTOPATOLOJİK İŞLEM

Her 5 gruba ait deneklerden alınan beyinler %10'luk formaldehit tespit solusyonunda 5 gün süre ile tutuldu. Pons hizasından basiller arterin geçtiği bölümden iki adet 1'er mm kalınlığında kesit alındı. Dokular daha sonra dereceli alkoller, metil benzoat ve benzolden geçirilerek parafinde bloklandı. Bloklardan mikrotom yardımı ile alınan 5 mikronluk kesitlere Hematoksilen – Eozin boyama yöntemi uygulandı.

4.4.DAMAR LÜMENİ VE DUVAR KALINLIĞININ HESAPLANMASI

Beyin kesitleri araştırma mikroskobu (Olympus BX51) ile incelendi ve basiller arterin geçtiği alanlar belirlendi. Daha sonra, Olympus DP72 model kamere ve Olympus DP2-BSW model dijital görüntüleme yazılımı ile her gruptaki deneklerin basiller arterlerinin lümen çapları 200x büyütmede karşılıklı 2

farklı noktadan ölçüldü. Her 2 ölçümün ortalaması alınarak her basiller arter için tek bir lümen çapı belirlendi. Her denek için iki farklı kesitten basiller arter çapı tespit edilip ortalaması alındı. Ölçümleri alınan damarların duvar kalınlıkları aynı sistemle ölçüldü.

Tablo 4: Her Gruba Ait Deneklerin Basiller Arter Çapları (Mikron)

1. Grup	130.77	121.85	69.37	98.92	111.17	114.9
2. Grup	77.3	102.5	43.55	123.8	83.02	102.55
3. Grup	104.1	86.15	69.75	64.07	117.67	76.07
4. Grup	122.75	65.02	60.37	89.00	109.92	148.22
5. Grup	94.82	75.67	118.3	85.57	95.62	88.32

Tablo 5: Her Gruba Ait Deneklerin Basiller Arter Duvar Kalınlık Değerleri (Mikron)

1. Grup	32.10	30.70	31.30	27.90	27.60	30.90
2. Grup	28.70	24.05	36.00	30.8	37.00	28.90
3. Grup	32.10	37.65	35.10	37.65	29.75	35.15
4. Grup	34.20	38.45	30.70	31.70	26.40	24.85
5. Grup	27.90	26.70	39.40	28.80	31.10	33.45

Tablo 6: Her Gruba Ait Deneklerin Ağırlıkları(Gram)

1. Grup	307	276	325	292	297	300
2. Grup	323	275	224	329	364	258
3. Grup	278	315	302	340	308	312
4. Grup	350	345	275	332	255	309
5. Grup	307	306	299	290	291	295

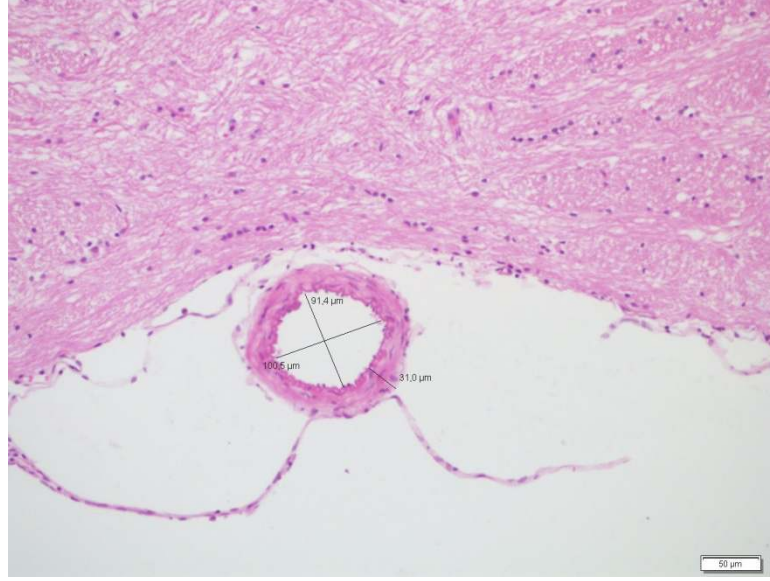
4.5. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows Version 15.0 programında yapıldı. Değişkenler ortalama±standart sapma, median ve min-maks ile özetlendi. Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile araştırıldı. İkili karşılaştırmalar Mann Whitney U testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

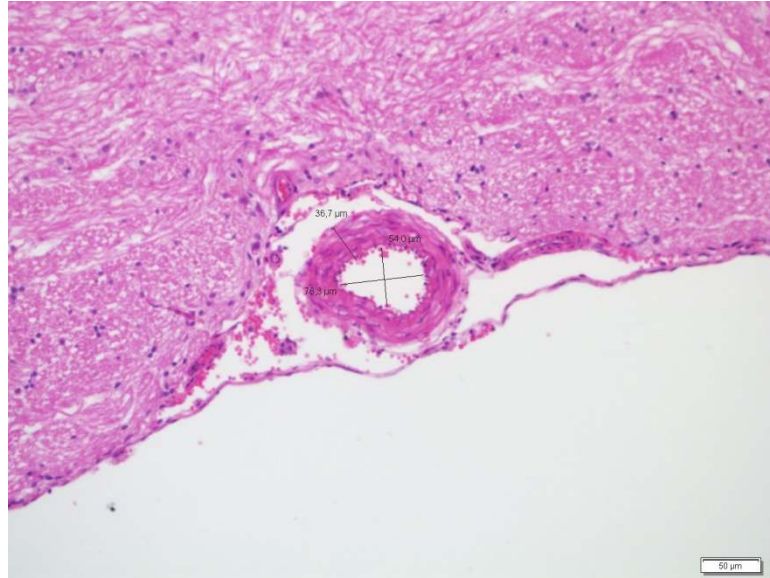
5. BULGULAR

Her gruptaki deneklerin basiller arter çapları ve duvar kalınlıkları hesaplandı. Ortalamaları alındı. Sadece ligasyon yapılan 1. Grupta ki damar lümen çapında kontrol grubu olan her hangi bir işlem yapılmamış 5. Gruba göre %15.7 lik bir artış saptandı. Sadece SAK yapılan 3. Grupta ki damar lümen çapında kontrol grubuna göre %7.3 lük bir azalma, damar duvar kalınlığında ise %10.9 luk bir artış gözlemlendi. SAK ile birlikte ligasyon yapılan 4. Grupta ki damar lümen çapında sadece SAK yapılan 3. Gruba göre %15 lik bir artış olduğu gözlemlendi. Bu artış ile SAK ‘a rağmen kontrol grubu olan 5. Grupta ki damar lümen çapından bile daha fazla bir çap elde edildiği tespit edildi. Aynı zamanda sadece SAK yapılan 3. Grup ta izlendiği üzere SAK sonrası meydana gelen damar duvar kalınlığı artışının da engellendiği izlendi. SAK ile birlikte sakrifikasyondan 14 gün önce ligasyon yapılan 2. Grupta ki damar lümen çapının sadece SAK yapılan 3. Grupdan %2,8 daha geniş olduğu saptandı. Sakrifiye edilmeden 14 gün önce ligasyon yapılan ve SAK yapılan 2. Grupta ortalama lümen çapları göz önüne alındığında sadece SAK yapılan gruba göre anlamlı farklılık saptanmadı.

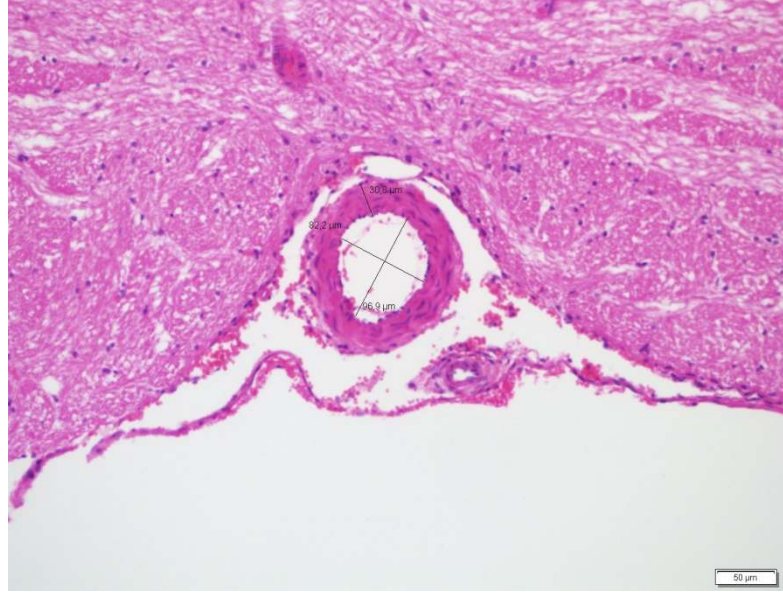
SAK ile birlikte eşzamanlı ligasyon yapılan 4. Grupta ki damar lümen çapında sadece SAK yapılan 3. Gruba göre kontrol grubundaki ortalama damar lümen çapında üzerine çıkan %15 lik artışın istatistiksel olarak anlamlı olmasada klinik olarak anlamlı olabileceği gözlemlendi.



Resim 11: Her Hangi Bir İşlemin Yapılmadığı 5. Gruba Ait Bir Kesit



Resim 12: Sadece SAK Yapılan 3. Gruba Ait Bir Kesit. Basiller Arter Etrafındaki Kan Elemanları, Vazospazma Bağlı Damar Lümeninde Daralma ve Damar Duvarında Kalınlaşma İzlenmekte



Resim 13: Eş Zamanlı SAK ve Ligasyon Yapılan 4. Gruba Ait Kesit. Basiller Arter Etrafında Kan Elemanları İzlenmekte. Damar Lümen Çapında Ki Daralmanın ve Duvar Kalınlığındaki Artışın Engellendiği Görülmekte.

Tablo 7: Damar lümen çapları

Grup	Ortalama±Std . Sapma	Ortanca	Min-Maks
Sadece TVC uyarılmış grup (14. gün) (n=6)	107,8±21,6	113,0	69,4-130,8
14. günTVC uyarılmış ve SAK yapılmış (n=6)	88,8±27,6	92,8	43,6-123,8
Sadece SAK yapılmış (n=6)	86,3±20,9	81,1	64,1-117,7
2.gün TVC uyarılmış ve SAK yapılmış (n=6)	99,2±34,2	99,5	60,4-148,2
Her hangi bir işlem yapılmamış (n=6)	93,1±14,3	91,6	75,7-118,3

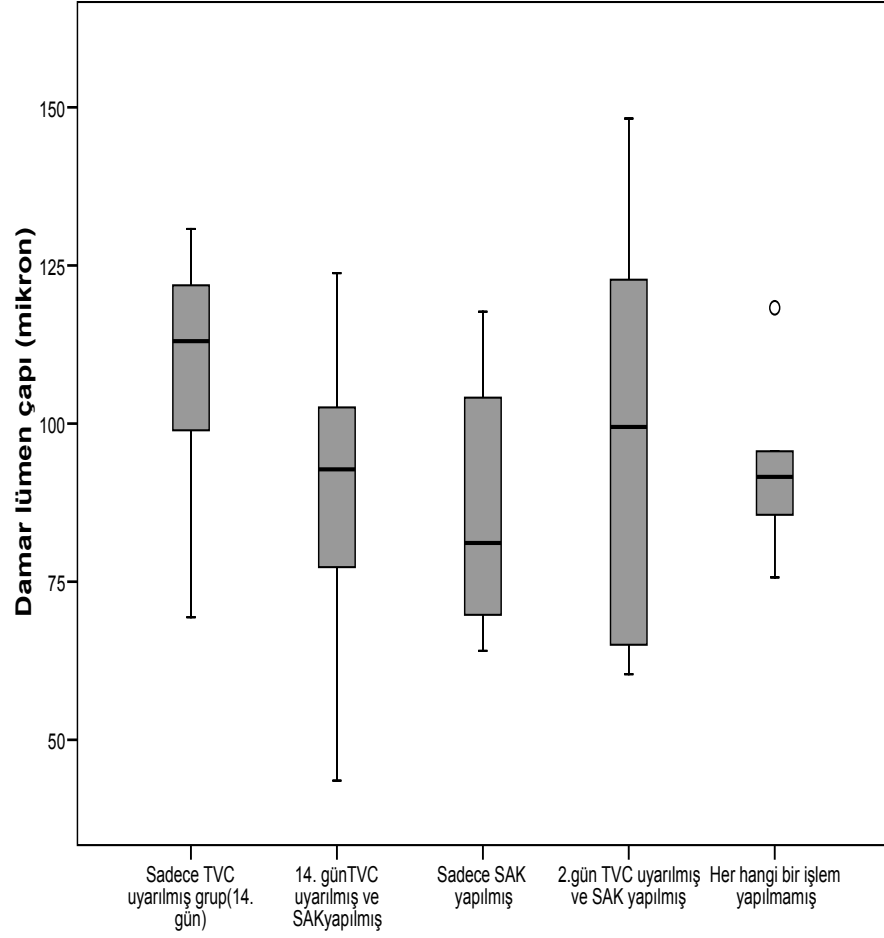
Damar lümen çapı bakımından 5 grup arasında farklılık yok ($p=0,568$).

İkili karşılaştırmalar (p değerleri):

1.grup-2.grup: 0,310
 1.grup-3.grup: 0,180
 1.grup-4.grup: 0,589
 1.grup-5.grup: 0,180
 2.grup-3.grup: 0,818

2.grup-4.grup: 0,699
 2.grup-5.grup: 1,000
 3.grup-5.grup: 0,485
 3.grup-4.grup: 0,589
 3.grup-5.grup: 0,818

Grafik 1: Damar Lümen Çapları



Tablo 8: Damar Duvar Kalınlıkları

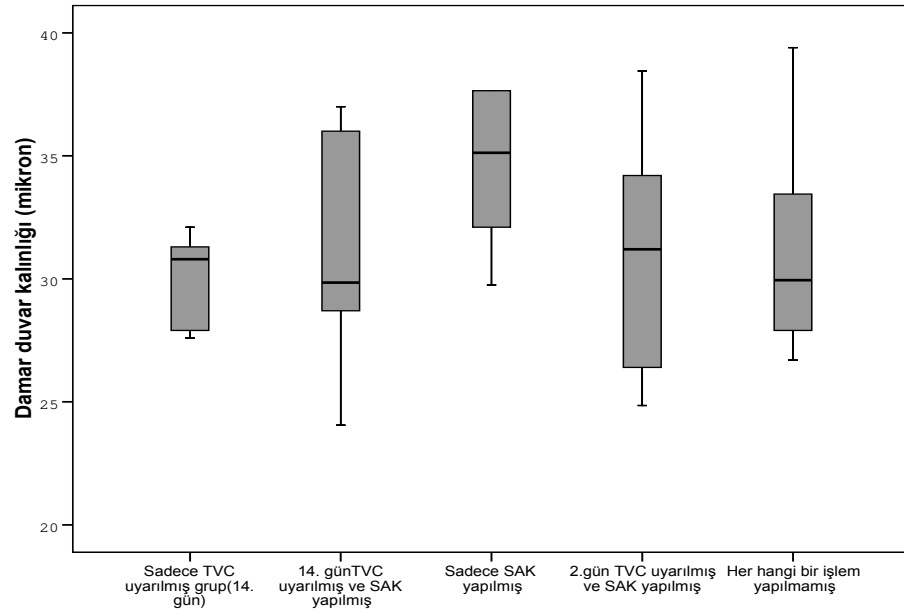
Grup	Ortalama± Std. Sapma	Ortanca	Min-Maks
Sadece TVC uyarılmış grup (14. gün) (n=6)	30,1±1,9	30,8	27,6-32,1
14. gün TVC uyarılmış ve SAK yapılmış (n=6)	30,9±4,9	29,9	24,1-37,0
Sadece SAK yapılmış (n=6)	34,6±3,1	35,1	29,8-37,7
2.gün TVC uyarılmış ve SAK yapılmış (n=6)	31,1±5,0	31,2	24,9-38,5
Her hangi bir işlem yapılmamış (n=6)	31,2±4,7	30,0	26,7-39,4

Damar duvar kalınlıkları bakımından 5 grup arasında farklılık yok ($p=0,358$).

İkili karşılaştırmalar (p değerleri):

1.grup-2.grup: 0,937	2.grup-4.grup: 0,937
1.grup-3.grup: 0,026	2.grup-5.grup: 1,000
1.grup-4.grup: 0,818	3.grup-4.grup: 0,240
1.grup-5.grup: 0,818	3.grup-5.grup: 0,180
2.grup-3.grup: 0,180	3.grup-5.grup: 0,937

Grafik 2: Damar Duvar Kalınlıkları



Tablo 9: Deneklerin Ağırlıkları

Grup	Ortalama± Std. Sapma	Ortanca	Min-Maks
Sadece TVC uyarılmış grup (14. gün) (n=6)	299,5±16,3	299	276-325
14. gün TVC uyarılmış ve SAK yapılmış (n=6)	295,5±52,0	299	224-364
Sadece SAK yapılmış (n=6)	309,2±20,1	310	278-340
2.gün TVC uyarılmış ve SAK yapılmış (n=6)	311,0±38,9	320	255-350
Her hangi bir işlem yapılmamış (n=6)	298,0±7,3	297	290-307

Ağırlık bakımından 5 grup arasında farklılık yok ($p=0,680$).

İkili karşılaştırmalar (p değerleri):

1.grup-2.grup: 0,937

2.grup-4.grup: 0,589

1.grup-3.grup: 0,240

2.grup-5.grup: 1,000

1.grup-4.grup: 0,485

3.grup-4.grup: 0,818

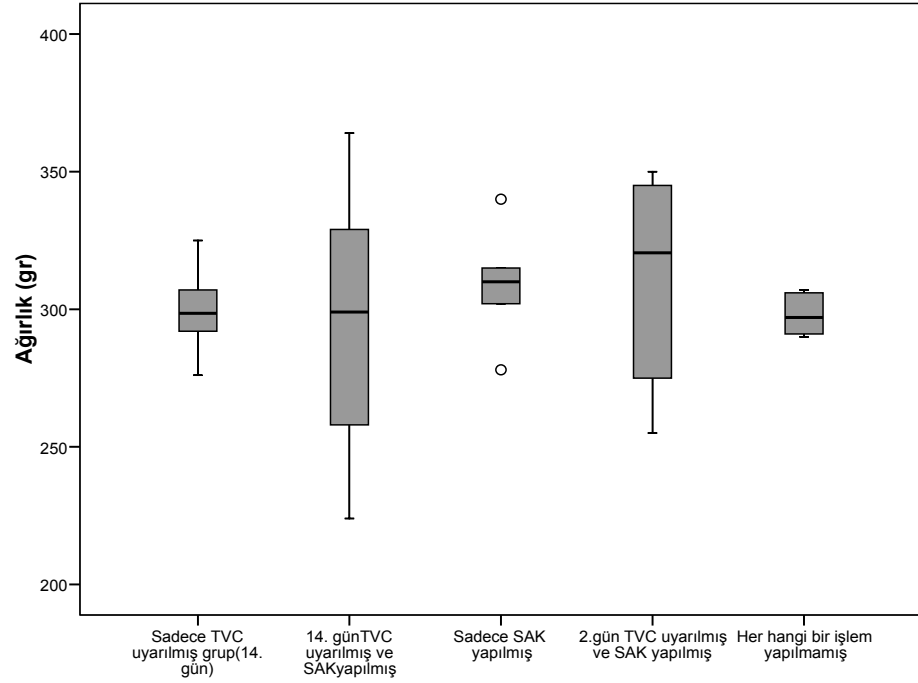
1.grup-5.grup: 0,699

3.grup-5.grup: 0,132

2.grup-3.grup: 0,818

3.grup-5.grup: 0,394

Grafik 3: Deneklerin Ağırlıkları



6.TARTIŞMA

Her ne kadar yarım yüzyıldan fazla zamandır subaraknoid kanama kökenli serebral vazospazm bilinmekteyse de, intrakraniyal anevrizma rüptürü olan hastalarda bu durum halen karmaşık ve multifaktoriyel bir problem olma özelliğini korumaktadır. Son zamanlarda intrakraniyal anevrizmaların cerrahi ve endovasküler tedavisinde çok ciddi gelişmeler sağlanmıştır. Buna karşın bu patolojik sürece bağlı mortalite ve morbiditenin halen çok yüksek olması, subaraknoid kanama sonrasında vazospazm sürecinin aşılmasının en önemli problemlerin başında geldiğini göstermektedir. Çok sayıdaki araştırmalara rağmen, subaraknoid kanama kökenli vazospazmın patogenezi halen gizemini korumakta olup, uygun tedavi halen tam olarak bulunamamıştır. Sonuç olarak vazospazmın gelişim sürecindeki mekanizmaları ortaya koymak ve bunlara uygun tedavi metodlarını geliştirerek bu tehlikeli kısır döngü sürecini bir yerden kırmak vasküler nöroşirurji açısından bir devrim niteliğinde olacaktır. Subaraknoid kanama sonrası serebral damar duvarındaki değişiklikler 1900'lu yılların ilk yarısından beri bilinmektedir. Şu ana kadar ki çalışmaların pek çoğunda meydana gelen değişikliklerin tedavisinden ziyade koruyucu, proflaktik tedavi önem kazanmıştır. Daha önce de tanımlandığı gibi serebral vazospazm spontan anevrizmal subaraknoid mesafedeki kan yıkım ürünlerine karşı oluşan bir serebral arteriyel daralmadır. İdeal olan serebral vazospazmın patogenezi ve tedavisi konusundaki çalışmaların insan serebral arterlerinin kullanılarak yapılmasıdır. İnsan damarlarının invivo deneylerde kullanılamaması ve postmortem vazospastik insan arterlerinin incelenmesinden sınırlı bilgi alınması

nedeni ile hayvanlar üzerinde bazı deney modelleri geliştirilmiştir. Subaraknoid kanama ve vazospazmın invitro çalışmaları incelenecek arterin hayvanın ölümünden hemen sonra çıkarılmasını içermektedir. Sonrasında arter tespit edilir ve otolog kan da dahil çeşitli testlere tabi tutulur. Yalnız bu testlerin kısıtlamalarından birisi invitro deneyler arterlerin doğal çevrelerinden ayrılmasını gerektirdiğinden bu gibi çalışmalardan elde edilecek bilgi sınırlı olacaktır. Bu nedenle subaraknoid kanama ve vazospazm için invivo modeller geliştirilmiştir. Bir invivo modelde en azından yaşayan bir hayvanda damarı çevreleyen kan elemanları bulunmalıdır. Bu kan yıkım elemanları zaman içinde vazokonstruksiyona neden olacaktır. 1992 yılında Kassell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tavşanlarda sisterna magna icine yine otolog kan verilerek deneysel subaraknoid kanama oluşturulmuş ve baziller arterin morfolojik değişiklikleri 6 gün içinde periyodik olarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda hayvanların hiç birisinde nörolojik defisit gelişmemiş, ilk iki gün içinde otopsi yapılan hayvanlarda baziller arter çevresinde kalın bir pıhtı olduğu, takip eden günlerde ise bu pıhtının aşamalı olarak rezorbe olduğu belirlenmiştir. Vazospazmın en belirgin göstergesi basiller arter lümen çapındaki daralmadır. Bunun dışında yine basiller arter duvar kalınlığının artması da vazospazmın kriterlerinden kabul edilmektedir. SAK sonrası gelişen vazospazmda patofizyoloji hedeflenerek birçok çalışma yapılmıştır. Bu amaçla kortikosteroidler denenmiş ancak çok değişken sonuçlar alınmıştır. 2004 yılı içerisinde yapılan bir klinik çalışmada (194), halen birçok klinikte subaraknoid kanama sonrası rutin olarak kullanılan deksametazonun vazospazm gelişimi ve tedavisi üzerine

herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Siklosporin A ile ilgili yapılan çalışmalar deney hayvanlarında olumlu sonuçlar vermesine rağmen klinik olarak etkinlik gösterilememiştir (195). FK – 506 ile yapılan çalışmalar ise deney hayvanlarında başarılı olamamıştır (196). Antiplatelet aktive edici faktör antikorları (197), sistemik komplement deplesyonu (198), anti ICAM-1 antikorları (199), poli ADP-ribose polimeraz inhibitörleri (200), deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda olumlu sonuç vermesine rağmen kullanımlarını destekleyecek klinik çalışmalar yoktur. NSAID ile ilgili çalışmalar hayvan modellerinde çok değişken sonuçlar vermesine rağmen (201), aspirin ile ilgili yapılan yetersiz sayıda klinik çalışma olumlu sonuç vermiştir (202).

Günümüze kadar subaraknoid kanama ile ilgili birçok teori üretildiği ve bunlara yönelik birçok tedavi stratejilerinin deneylerde kullanıldığını çalışmamızın başında belirtmiştik. Biz de trigeminovasküler sistemi aktive ederek bunun SAK sonrası vasküler yapılardaki etkisini inceledik. Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu migren baş ağrısının esasını teşkil eder. Son yıllarda elde edilen bilgiler ışığında, migren patofizyolojisinde vasküler teoriden uzaklaşmış integre nörovasküler teori benimsenmiştir. Vasküler teori, kranial damarlardaki vazospazm ve vazodilatasyon ile migren semptomlarının ortaya çıktığını öne sürerken; nörovasküler teori migren baş ağrısında nöronal aktivasyona ikincil olarak vasküler değişikliklerin görüldüğünü öne sürmektedir (203). Trigeminal sinirin periferik aksonlarının aktivasyonu, trigeminal ganglion ve santral uzantıları aracılığı ile ağrı duyusunu beyin sapındaki 2. nöronlarını oluşturan C2'den bulbusa uzanan TNC'e iletir. Periferik trigeminal liflerin aktivasyonu bir yandan

da antidromik olarak içerdği CGRP, substance P, Nörokinin A gibi nöropeptidlerin perivasküler alana salınması ile vazodilatasyona, kan akımı artışı ve protein ekstrasvazasyonuna yol açarak nörojenik inflamasyona neden olmaktadır (188). Bu vazodilatasyon ve ödem, perivasküler trigeminal aksonların daha fazla uyarılmasına ve daha fazla ağrıya yol açar (189). Ağrı duyusu TNC'den çıkarak beyin sapında orta hatta çaprazlaşıp trigeminal lemniskusu oluşturarak, talamusun VPM nükleusunda sonlanır ve primer somatosensöriyel korteks ve singulat kortekse ulaşır. Ağrıya eşlik eden affektif ve emosyonel semptomlardan parabrakial nükleus, talamusun intralaminer nükleusu, amigdala ve insüler korteksi içine alan farklı bir yolağın aktivasyonu sorumludur.

Ağrının TNC'den rostral beyin bölgelerine iletilmesi sırasında beyin sapındaki superior salivator nükleus uyarılmakta, pterigopalatin ve otik ganglion aracılığı ile NO ve VIP salınımı, parasempatik aktivasyon ve vazodilatasyon gelişmektedir. Nöronal olaylar sonucunda ağrıya duyarlı yapılardaki kan damarları dilate olmaktadır (193).

1996 yılında Goadsby ve ekibi tarafınca gerçekleştirilen bir çalışma da trigeminal ganglion konsantrik bipolar elektrot kullanılarak uyarılmış, bu çalışma da doppler flowmetry kullanılarak serebral kan akımı ölçülmüş, trigeminal ganglionun uyarımı sonrası serebral damarlarda vazodilasyon ve serebral damarlarda kan akımında artış gözlenmiş, serebro vasküler rezistansda %37'lik azalma tespit edilmiştir (204). 1990 yılında Suzuki ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada; bizim çalışmamız gibi nazosilier sinirin uyarılması ile serebral kan akımında artış tespit etmişlerdir (205). 1988 yılında Goadsby ve ekibi trigeminal

ganglion stimulasyonu sonrası CGRP salınımı ile vasküler dilatasyon olduğu gösterilmiştir (206). 1993 yılında Goadsby ve ekibi başka bir çalışmada nazosiliar sinirin uyarılması ile trigeminal ganglion uyarılması sonrası CGRP antagonistleri kullanılarak serebral kan akımının da ki artışı engellemişlerdir (207).

Trigeminal sinir, oftalmik dalı aracılığı ile pia, araknoid ve duramaterdeki damarları, intrakranial damarların proksimalini innerve etmektedir. Meninksler ve büyük damarlar, trigeminal aksonların ve nosiseptörlerin perivasküler lokalizasyonu nedeniyle ağrıya duyarlıdır.

Yaptığımız bu çalışmada ki ilk amacımız trigeminovasküler sistemi uyarak basiller arter lümen çapının kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermekti. Ortalama lümen çapları göz önüne alındığında bu artışı %15.7 olarak tespit ettik.

İkinci amacımız ise SAK modeli ile arter damar lümeninde daralma ve damar duvar kalınlığında artış olduğunu gözlemlemektir. Bu grupta da ortalama lümen çapları göz önüne alındığında kontrol grubuna göre %7,3 lük bir daralma, ortalama damar duvar kalınlıkları göz önüne alındığında %10,9 luk bir kalınlık artışı olduğunu tespit ettik.

Üçüncü ve asıl amacımız ise SAK oluşturulan deneklerde meydana gelen vazospazmı trigeminovasküler sistemi uyarak engellemeye çalıştık. SAK ile birlikte eş zamanlı olarak trigeminovasküler sisteminde uyarıldığı deneklerde sadece SAK modeli oluşturulan deneklere göre ortalama arter lümen çaplarında %15 lik bir artış olduğunu gözlemledik. Bu artış kontrol grubundaki ortalama arter lümen çapından da fazla idi. Ayrıca damar duvar kalınlığı artışında bu

grupta olmadığını yani beklentimiz doğrultusunda SAK modellerinde meydana gelen damar duvar kalınlık artışının trigeminovasküler sistemi uyararak engellendiğini tespit ettik.

Çalışmamızda sisterna magna ponksiyonu ile oluşturulan deneysel subaraknoid kanama modelinde basiller arter lümen çapına bakılmış ve trigeminovasküler sistemin uyarılmasının basiller arterdeki vazospazm üzerine etkisinin olduğu tespit edilmiştir.

Ancak denek sayısının az olması bu çalışmanın kısıtlaması olup daha sonraki dönemlerde daha geniş denek sayıları ile çalışma yapılarak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılabileceği kanaatindeyiz. Bu yöntemin subaraknoid kanaması olan hastalarda vazospazmı önleyici olarak kullanılması açısından çok daha efektif çalışmalar yapılmalıdır.

7.SONUÇ

Subaraknoid kanama sonrası gelişen en önemli komplikasyon vazospazmdır. Subaraknoid kanamaya bağlı gelişen vazospazmı önlemek için halen efektif bir tedavi metodu belirlenememiştir. Etkin tedaviyi oluşturabilmek için doğru yöntemi, doğru hedefte, doğru zamanda kullanmak gerekmektedir. Daha önceki çalışmalarda trigeminovasküler sistem uyarılmış ve deneysel baş ağrısı modelleri oluşturulmuştur. Bu mekanizma kullanılarak subaraknoid kanama sonrası meydana gelen vazospazmı engellemek çalışmanın temel amacını oluşturmuştur. Çalışmada sisterna magna ponksiyonu ile otolog kan verilerek SAK yapılan deneğin eş zamanlı trigeminovasküler sistemi uyarılmıştır. Yapılan inceleme sonucunda basiller arter ortalama lümen çapında daralma olmadığı gibi kontrol grubundaki değerlerin üzerinde ortalama lümen çapları elde edilmiştir. Gruplar arasındaki beklediğimiz öngörüde ortaya çıkan farkın denek sayısının artırılması halinde istatistiksel olarakda anlamlı çıkacağı ve trigeminovasküler sistem uyarımının SAK sonrası gelişen vazospazmı engelleyebileceği söylenebilir.

8.KAYNAKLAR

1. **Weir B, Macdonald RL.** Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Anoverview. In.Wilkins DH,Regechary SS,eds.Neurosurgery.2nded. New York.1996; 26: 91- 211.
2. **Linn FH, Rinkel GS, Algra A, van Gijns.** Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of compitorised tomography:A meta anlysis .Stroke 1996; 27: 625-9.
3. **Pfohman M, Criddle LM.** Epidemiology of intra cranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. J Neurologic surg 2001; 33: 39-40.
4. **Hacıyakupoğlu S. Subaraknoid kanamanın medikal tedavisi.** Temel Noroşirurji. Turk Noroşirurji Derneği Yayını 1997; 16: 1-32.
5. **Kassell NF, Torner JC ,Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kangable GL.**The İnternational co- perative study on the timing of aneurysm surgery ,Part I: Overall Management results. J Neurosurg 1990; 23: 18-36.
6. **Ahn AH, Goadsby PJ: Animal Models of Headache:** The Headaches. Üçüncü Baskı. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt- Hansen P, Welch KMA (eds) Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2006, S. 95-111.
7. **Allen GV, Barbrick B, Eser MJ.** Trigeminal-parabrachial connection: possible pathway for nociception-inducedcardiovascular reflex responses. Brain Res 715: 125-135, 1996.
8. **Bolay H, Moskowitz MA.** Mechanisms of the Pain modulation in Chronic Syndromes. Neurology 59 (5Suppl 2): S2-7, 2002.
9. **Heidrich R:SAH.** In Vinken PJ and Bruyn GW (Eds). *Handbook of clinical neurology*, North Holland Publishing Co, Netherlands. **1975:**68-204.

10. **Biller J, Godersky JC, Adams H.** Manangement of Aneurysmal SAH. *Stroke*, **1988**; 19:1300-1305.
11. **Heidrich R:**SAH. In Vinken PJ and Bruyn GW (Eds). *Handbook of clinical neurology*, North Holland Publishing Co, Netherlands. **1975**:68-204.
12. **Wirth FP.** Surgical treatment of incidental intracranial Aneurysms. *Clin Neurosurg*, **1986**;33:125-35.
13. **Adams HP Jr, Love BB.** Medical management of aneurysmal SAH. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Eds)., *Stroke*, New york: Churchill Livingstone, **1992**; 769-778
14. **Weir B.** Intracranial aneurysm and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). *Neurosurgery*, New York: McGraw Hill Book Comp, **1985**;1308-1329
15. **Hurtig HI, Reiwich M.** Clinical aspect of cerebrovascular disease. In Goldsohn ES, Apple SH. (Eds). *Neurology*. Philadephia: Lee febiger, **1977**; 769-811.
16. **Övül I.** *Serebrovasküler Hastalıklar*. Tunçbay E (Ed.). Nöroşirurji İzmir: Duyal Mtbaası, **1985**;139-233.
17. **Weir B.** Intracranial aneurysms and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). *Neurosurgery*, Tokyo: McGraw Hill Book Comp, **1985**: 1308-1329.
18. **Wilkins RH.** Cerebral vazospasm. *Contemp. Neurosurg*. **1988**;10:18-21
19. **Lougheed WM, Barnette HJM.** Lesions producing spontaneous hemorrhage. In Youmans JR. (Ed). *Neurological Surgery*, Toronto:WB Saunders Co, **1973**:709-723.

20. **Roach MR, Drake CG:** Ruptured cerebral aneurysms caused by micro-organisms. *N Engl J Med.* 273: 240-244, 1965.
21. **Gilbert JW, Lee C, Young B:** Repeat cerebral panangiography in subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurol* 33: 19-21, 1990.
22. **Giombini S, Bruzzone MG, Pluchino F:** Subarachnoid hemorrhage of unexplained cause. *Neurosurgery* 22: 313-316, 1988.
23. **Iwanaga H, Wakai S, Ochiai C, Narita J, Inoh S, Nagai M:** Ruptured cerebral aneurysms missed by initial angiographic study. *Neurosurgery* 27: 45-51, 1990.
24. **Kawamura S, Yasul N:** Clinical and long-term follow-up study in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir* 106: 110-114, 1990.
25. **Bailey WL, Loeser JD:** Intracranial aneurysms, *JAMA* 216:1993-1996, 1971.
26. **Kassel MF, Drake CG:** Review of the management of saccular aneurysms. *Neurological Clinics*, 1:73-86, 1983.
27. **Garaway JM, Whishnant JP, Furlan AJ, Phillips LH, Kurland LT, O'Fallon WM:** The declining incidence of stroke. *N Engl. J Med*, 300:449-452, 1979.
28. **Pakarinen S:** Incidence, etiology, and prognosis primary subarachnoid hemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period *Acta Neurol Scand.* 43 (Suppl 29):1-28,1967.
29. **Van der Werf AJ:** Clinical aspects of subarachnoid hemorrhage and significance of vasospasm. *Psychiat. Neurol Neurochir*, 75:411-415, 1972.

30. **Rasmussen P, Busch J, Haase J, Hansen et al.:** Intracranial saccular aneurysms. Results of treatment in 851 patients. *Acta Neurochir*, 53:1-17, 1980.
31. **Ingall TJ, Whisnant JP:** Epidemiology of subarachnoid hemorrhage, in Yanagihara T, Piepgras DG, Atkinson JLG (eds): *Subarachnoid hemorrhage*. New York, Marcel Dekker Inc., 1998, pp 63-78.
32. **Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A:** Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25: 1342-1347, 1994.
33. **Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, Van Gijn J:** Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 28: 660-664, 1997.
34. **Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, Gijin J:** Incidence of subarachnoid hemorrhage: Role of region, year, and rate of computed tomography-meta analysis. *Stroke* 27:625-629, 1996.
35. **Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM:** Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *J Neurosurg* 81:525-530, 1994.
36. **Broderick DB, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R:** The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhage in blacks as compared with whites. *N Engl J Med* 326:733-736, 1992.
37. **Rinkel OE, Wijndicks EFM, Vermculen M.** The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal SAH. *Ann Neurol*, **1991**; 29:463-466.
38. **Adams HP Jr, Gordon DL.** Non aneurysmal SAH. *Ann Neurol*, **1991**; 29:461-465.

39. **Biller J, Godersky JC, Adams H.** Manangement of Aneurysmal SAH. *Stroke*, **1988**; 19:1300-1305.
40. **Kassel NF, Torenr JC, Haley C.** The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *J Neunosurg*, **1970**;73:18-36
41. **Kassel NF, Torner JC, Haley C.** *J Neurosurg*, **1990**; 73:37-47.
42. **Bolonder HG, Kourtopoulos H, West KA.** Retrospective analysis of 162 consecutive ceses of ruptured intracranial aneurysms.total mortality and early surgery. *Acto Neurochir*, **1984**;70:31-38.
43. **Sacco RL, Wolf PA, Baharvcha NE.** Subarachnoid and intracerebral hemorrhage. Natural history, prognosis and precursive factors in the framingham study. *Neurology*, Cleveland, **1984**;34:847-851.
44. **5. Saveland H, Sonesson B, Ljunggren B.** Outcome evaluation following SAH. *J Neurosurg*, **1986**; 4:191-195.
45. **Ljunggren B, Saveland H, Brandt L.** Early operation and overall outcome in aneurysma Lsah. *J Neurosurg*, **1985**; 62:547-551.
46. **Grote E, Hassler W.** The critical first minutes after SAH. *Neurosurgery*, **1988**; 22:654-657.
47. **30. Hizdra A, Vermculen M, Van Gijn J.** Respiratory arrest in SAH, *Neurology (NY)*, **1984**; 34:1501-1504.
48. **Drake CG.** Managements of cerebral aneurysms. *Stroke*, **1981**; 12: 273-283.
49. **Inagawa T, Yamamoto M, Kamiya K.** Management of elderly patients with aneurysmal SAH. *Clin Neurosurg*, **1988**; 6:332-338.
50. **Schievink WI.** Genetics of intracranial aneurysms. (Review) *Neurosurg* 40:651-662,1997.

51. **Kawachi I, Coldichz GA, Stamfer MJ, et al:** Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA* 269: 232-236, 1993.
52. **Mayberg MR, Batjer EH. Dacey R. et al:** Guidelines for the management to aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Stroke* 25:2315-2328,1994.
53. **Suzuki J, Ohara H.** Clinicopathological Study of Cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair and growth. *J Neurosurg*, **1978**; 48:505-514.
54. **Mohr JP, Kissler JP, Zabramski JM.** Intracranial aneurysms. In Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatmu FM. *Stroke, Diagnosis and Management*, Newyork.
55. **King RB, Saba MI:** Forewarnings of major subarachnoid hemorrhage due to congenital berry aneurysm. *NY State J Med* 74:638-639, 1974.
56. **Okawara SH:** Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. *J Neurosurg* 38:575-580, 1973.
57. **Waga S, Ohtsubo K, Handa H:** Warning signs in intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 3: 15-20, 1975.
58. **Hizdra A, Vermeulen M, Van Gijn M, Van Crevel H.** Respiratory arrest in Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, **1984**; 34:1501-1503.
59. **Millikon CH, McDowell F, Easton JD.** *Stroke*, Philadelphia: Lea and Febiger, **1987**:171-187.
60. **Kumral K.** *Serebrovasküler hastalıklar*. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, **1975**.
61. **Kumral K.** İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Ed.Özdamar N, Aydın kitabı 43, *İntrakranial kanamalar*. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, **1985**; 5-25.

62. **Drake CG.** Managements of cerebral aneurysms. *Stroke*, **1981**; 12: 273-283.
63. **Kumral K.** İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Ed.Özdamar N, Aydın kitabı 43, *İntrakranial kanamalar*. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, **1985**; 5-25.
64. **Lougheed WM, Barnette HJM.** Lesions producing spontaneous hemorrhage. In Youmans JR. (Ed). *Neurological Surgery*, Toronto:WB Saunders Co, **1973**:709-723.
65. **Mohr JP, Ksitler JP, Zabramski JM.** Intracranial aneurysms. In Bornett JM, Mohr JP, Stein BM, Yatmu FM. *Stroke, Diagnosis and Management*, Newyork.
66. **Millikon CH, McDowell F, Easton JD.** *Stroke*, Philadelphia:lea and febier,**1987**:171-187.
67. **38. Kumral K.** İntrakranial kanamalarda klinik bulgular. Ed.Özdamar N, Aydın kitabı 43, *İntrakranial kanamalar*. İzmir, Ege Üniversitesi Matbaası, **1985**; 5-25.
68. **Nishioka H, Torner JC.** Cooperative sutdy of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. A long-terms prognostic study II.Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology *Arch Neurol*, **1984**; 41:1147-1151.
69. **Andriolli GC, Salor G, Rigabella S.** Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology, *Acta Neurochir*, **1979**; 48:217-224.
70. **ES Kesen V, Sorenson EB, Rosenan S, Schemidt K.** The prognosis of subarachnoid hemorrhage of unknown origin. *J Neurosurg*, **1984**; 61:1029-1031.

71. **Nishioka H, Torner JC, Graf CJ.** Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage II. ruptured intracranial aneurysms managed conservatively. *Arch Neurol*, **1984**; 41:1142-1146.
72. **West HH, Moni RL, Eisenberg RL.** Normal cerebral angiography in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, **1977**; 27:592-594.
73. **Fogelhol M.** Subarachnoid hemorrhage in middle Finland. Incidence early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke*, **1981**; 12:296-301.
74. **Classification of Cerebrovascular Diseases III.** Special report from the National institute of Neurological Disorders and Stroke. *Stroke*, **1990**; 21:637-667.
75. **Philips LH, Whisnant JP, O'fallon WM, Sundt TM.** The unchanged pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology*, **1980**; 30:1038-1040.
76. **Winn HR, Richardson AE, Jane SA.** The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysm. A 10 year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* **1**, **1977**; 1:358-370.
77. **Venmeulen M, Van Gijn M.** The diagnosis of Subarachnoid hemorrhage. *J Neurol, Neurosurg. Psychiatry* **1990**; 53:365-372.
78. **Grobb RL, Reichle ME, Eichling JO.** Effects of SAH on cerebral blood volume, blood flow and oxygen utilisation in humans. *J Neurosurg*, **1977**; 46:446-453.
79. **Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P.** CRF and metabolism following SAH. *Acta Neurol Scand*, **1980**; 82:174-183.

80. **Schievink VVI, Mokri B, Michels V.** Familial association of intracranial aneurysms nad cervical artery dissections. *Stroke*, **1991**; 22:1426-1430.
81. **57. Sekhar LN, Heros RC.** Origin, growth ahd rupture of saccular aneurysms. A review. *Neurosurgery*, **1981**; 8:248-260.
82. **Asano T, Sano K.** Pathogenetic role of Phenomen in experimental SAH in dogs. *J Neurosurg*, **1977**; 46:454-466.
83. **Guy J, Mc Grath BJ, Borel JO.** Preoperative management of aneurysmal SAH.Part I.Operative management *Anesth Analg*. **1995**;81:1060-1072.
84. **Hunt WE, HESS RM.** Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, **1968**; 28:14-20
85. **DeLong WB:** The diagnostic pitfalls of subarachnoidal hemorrhage from intracranial aneurysms. *West J Med* 123: 92, 1975.
86. **Kassell NF. Helm G, Simmons N :** Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77: 848-852, 1992.
87. **Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ:** Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11: 337-343, 1982.
88. **Ohman J, Heiskanen O:** Timing of operation for ruptured supratentorial anerysm: A prospective randomized study. *J Neurosurg* 70: 55-60, 1989.
89. **Myers PR, Guerra R Jr, Harrison DG:** Release of NO and EDRF from cultured bovine endothelial cells. *Am J Physiol* 256: H1030
90. **MaybergM:** Cerebral Vasospasm, *Neurosurg Cln N Am* 9: 615-627,1998. - H1037, 1989.

91. **Allen GS, Bahr AL:** Cerebral arterial spasm. Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administrated nifedipine. *Neurosurgery* 4: 43, 1979.
92. **Kunihiko O.** Prolonged vasospasm produced by the break down products of erythrocytes. *J Neurosurg*, **1977**;47:403-411.
93. **Gurdjian T, Thomas LM.** Verebral vasospasm in Jinken PJ. Brsyn GV (eds): *Handbook of Clinical Neurology*, Vol 12. Amsterdam: North Holland Pub Co, **1975**; 511.
94. **Allen GS, Bahr AL.** Cerebral arterial spasm. Part 10. Reversal of acute and chronic spasm in dogs with orally administrated nifedipine, *Neurosurgery*, **1979**; 4:43.
95. **Kunihiko O.** Prolonged vasospasm produced by the break down products of erythrocytes. *J Neurosurg*, **1977**;47:403-411.
96. **Mayberg RM, Houser OW, Sundt TM.** Ultrastructural changes in feline arterial endothelium following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*, **1978**; 48:49-57.
97. **Ecker A, Riemenschneider PA:** Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries: With special reference to saccular arterial aneurysm. *J Neurosurg* 8: 660-667, 1951.
98. **Pool JL:** Cerebral vasospasm. *N Engl J Med* 259: 1259-1264, 1958.
99. **Fletcher TM, Taveras JM, Pool JL:** Cerebral vasospasm in angiography for intracranial aneurysm: Incidence and significance in one hundred consecutive angiograms. *Arch Neurol* 1: 38-47, 1959.
100. **Maspes GE, Marini G:** Intracranial arterial spasm related to supraclinoid ruptured aneurysms. *Acta Neurochir* 10: 630-638, 1962.

101. **Du Bouley G:** Distribution of spasm in intracranial arteries after subarachnoid haemorrhage. *Acta Radiol Diagn* 1: 257-266, 1963.
102. **Allcock JM, Drake CG:** Ruptured intracranial aneurysm – the role of arterial spasm. *J Neurosurg* 22: 21-29, 1965.
103. **Wilkins RH, Alexander JA, Odom GL:** Intracranial arterial spasm: A clinical analysis. *J Neurosurg* 29: 121-134, 1968.
104. **Wilkins RH:** Attempts at treatment of intracranial arterial spasm in animals and human beings. *Surg Neurol* 1: 148-159, 1973.
105. **Farhat SM, Schneider RC:** Observations on the effect of systemic blood pressure on intracranial circulation in patients with cerebrovascular insufficiency. *J Neurosurg* 27: 441-445, 1967.
106. **Kosnik EJ, Hunt WE:** Postoperative hypertension in management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 45: 148-154, 1976.
107. **Giannotta SL, McGillicuddy JE, Kindt GW:** Diagnosis and treatment of postoperative cerebral vasospasm. *Surg Neurol* 8: 286-290, 1977.
108. **Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ:** Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11: 337-343, 1982.
109. **Niizuma H, Kwak R, Otabe K, Suzuki J.** Angiography study of cerebral vasospasm following the rupture of intracranial aneurysms: Part II. Relation between the site of aneurysm and the occurrence of the vasospasm. *Surg Neurol*.11: 263-267, 1979.

110. **Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K.** The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm. *J.Neurosurgery* 54: 357-365, 1981.
111. **Fisher CM, Kistler JP, Davis JM:** Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980.
112. **Aaslid R, Huber P, Nornes H:** Evaluation of cerebrovascularspasm with transcranial Doppler ultrasound. *J Neurosurg* 60: 37-41, 1984.
113. **Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA:** Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)* 70: 65-79, 1984.
114. **Barry KZ, Scott RM.** Effect of intravenous ethanol on cerebral vasospasm produced by subarachnoid blood. *Stroke*, **1979**;10:535.
115. **Echlin FA.** Current concepts in the etiology and treatment of vasospasm. *Neurosurgery*, **1976**;15:133.
116. **Palmer WK, Kalina CA, Studney TA.** Exercise and the cAMP system in rat adipose tissue. *Appl Physiol.* **1981**; 50:255.
117. **Vapalahti M, et al.** Brain monoamine metabolites and tryptophan in ventricular CSF of patients with spasm after aneurysm surgery. *J Neurosurg*, **1978**; 48:58-63.
118. **Yaşargil MG,** Anesthesia for microsurgical procedures in Neurosurgery *Microaneurosurgery*, Georg thieme Verlag, **1984**; 1:272-278.
119. **Wilkins RH.** Cerebral vazospasm. *Contemp. Neurosurg.* **1988**;10:18-21

120. **Kassel NF, Torenr JC, Haley C.** The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *J Neunosurg*, **1970**;73:18-36
121. **Mayberg MR, Batjer HH, Dacey RG Jr, Diringer M, Haley EC Jr, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Thies W:** Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement of healthcare professionals from aspecial writing group of Stroke Council, American Hearth Association. *Circulation* 90: 2592-2605, 1990.
122. **Kassel NF, Sasaki T, ColohanAR, Nazar G:** Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*16: 562-572, 1985.
123. **Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC:** The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: The North American experience. *Stroke* 23: 205-214, 1992.
124. **Haley EC Jr, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM:** A randomized, double blind, vehicle controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurismal subarachnoid hemorrhage: A cooperative study in North America. *J neurosurg* 86: 467-474, 1997.
125. **Peerles SJ, Kassel NF, Kamatsu K.** Cerebra vasospasm. Acute proliferative vasculopathy In Wilkins RH ed. *Cerebral arterial spasm*. Baltimore William and Wilkins, **1980**:598-611.
126. **Sundt TM, Szurszewski J, Sharbrough FW.** Physiologic considerations important for the management of vasospasm. *Surg Neurol*, **1977**; 7:259-269.
127. **Szczeklik A, Nizonkowski R, Shonwinski S.** Succesful therapy of advanced arteriosclerosis obliterans with prostacylin. *The lancet*, **1979**; 1:1111.
128. **Tanabe Y, Sahato K, Ho K.** Cerebral vasospasm and ultra structural changes in cerebral arterial wall. *J Neurosurg*, **1978**; 49:229.

129. **Tani E, Yamagata S, Ho Y.** Intracellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. *J Neurosurg*, **1978**; 48:179-189.
130. **Cardoso ER, Reedy K, Bose D.** Effect of subarachnoid hemorrhage on intracranial pulse waves in cats. *J Neurosurg*, **1988**; 69: 712-718.
131. **Knuckey NW, Fox RA, Surveyor I.** Early cerebral blood flow and CT in predicting ischemia after cerebral aneurysm rupture *J Neurosurg*, **1985**; 62:850-852.
132. **Powers NJ, Grubbs RL, Baker RP.** Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron Emission Tomography, *J Neurosurg*, **1985**; 62:539-546.
133. **Stein JH, Hinder AR, Dosthizien D.** Gastric mucosal injury caused by hemorrhagic shock and reperfusion. Protective role of the antioxidant glutathione *Surg Neurol*, **1990**; 108:467-473.
134. **Steven LG, Glean WK, Floyd LH.** Topical lidocaine in treatment of cerebral vasospasm *Surg Neurol*, **1979**; 13:17.
135. **Tanabe Y, Sahato K, Ho K.** Cerebral vasospasm and ultra structural changes in cerebral arterial wall. *J Neurosurg*, **1978**; 49:229.
136. **Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH:** Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*, 56 (4): 633 – 654, 2005.
137. **Weir BKA, Macdonald RL, Stoodley M:** Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 72: 27-46, 1999.
138. **Macdonald RL, Weir BKA:** A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 22: 971-982, 1991.

139. **Aoki T, Takenaka K, Suzuki S, Kassell NF, Sagher O, Lee KS:** The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in the rabbit basilar arteries. *J Neurosurg* 81: 261-266, 1994.
140. **Winder SJ, Allen BG, Clément-Chomienne O, Walsh MP:** Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. *Acta Physiol Scand* 164: 415-426, 1998.
141. **Dietrich HH, Dacey RG Jr:** Molecular keys to the problems of vasospasm. *Neurosurgery* 46: 517-530, 2000.
142. **Ignarro LJ:** Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric oxide. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30: 535-560, 1990.
143. **Winder SJ, Allen BG, Clément-Chomienne O, Walsh MP:** Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. *Acta Physiol Scand* 164: 415-426, 1998.
144. **Inscho EW, Mitchell KD, Navar LG:** Extracellular ATP in the regulation of renal microvascular function. *FASEB J* 8: 319-328, 1994.
145. **Dietrich HH, Dacey RG Jr:** Molecular keys to the problems of vasospasm. *Neurosurgery* 46: 517-530, 2000.
146. **Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS:** Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 61: 866-879, 1987.
147. **Myers PR, Guerra R Jr, Harrison DG:** Release of NO and EDRF from cultured bovine endothelial cells. *Am J Physiol* 256: H1030-H1037, 1989.
148. **Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S:** Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-dependent relaxing factor. *Nature* 327: 524-526, 1987.

149. **Xu J, Qu ZX, Moore SA, Hsu CY, Hogan EL:** Receptor-linked hydrolysis of phosphoinositides and production of prostacyclin in cerebral endothelial cells. *J Neurochem* 58: 1930-1935, 1992.
150. **Chen G, Suzuki H, Weston AH:** Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. *Br J Pharmacol* 95:1165–1174, 1988.
151. **Parsaee H, McEwan JR, Joseph S, MacDermot J:** Differential sensitivities of the prostacyclin and nitric oxide biosynthetic pathways to cytosolic calcium in bovine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 107:1013–1019, 1992.
152. **Paternò R, Faraci FM, Heistad DD:** Role of Ca^{2+} -dependent K^{+} channels in cerebral vasodilatation induced by increases in cyclic GMP and cyclic AMP in the rat. *Stroke* 27:1603–1607, 1996.
153. **Rubanyi GM, Vanhoutte PM:** Nature of endothelium-derived relaxing factor: Are there two relaxing mediators? *Circ Res* 61:II61–II67, 1987.
154. **Schubert R, Serebryakov VN, Mewes H, Hopp HH:** Iloprost dilates rat small arteries: Role of KATP- and KCa-channel activation by cAMP-dependent protein kinase. *Am J Physiol* 272:H1147–H1156, 1997.
155. **Schiffrin EL, Touyz RM:** Vascular biology of endothelin. *J Cardiovasc Pharmacol* 32[Suppl 3]:S2-S13, 1998.
156. **Mombouli JV, Vanhoutte PM:** Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 35:679–705, 1995.
157. **Rubanyi GM, Polokoff MA:** Endothelins: Molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 46:325–415, 1994.

- 158. Macdonald RL:** Pathophysiology and molecular genetics of vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 77: 7-11, 2001.
- 159. Dietrich HH, Dacey RG Jr:** Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 46: 517-530, 2000.
- 160. Kwan AL, Solenski NJ, Kassell NF, Lee KS:** Inhibition of nitric oxide generation and lipid peroxidation attenuates hemolysate-induced injury to cerebrovascular endothelium. *Acta Neurochir (Wien)* 139:240–248, 1997.
- 161. Steele JA, Stockbridge N, Maljkovic G, Weir B:** Free radicals mediate actions of oxyhemoglobin on cerebrovascular smooth muscle cells. *Circ Res* 68:416–423, 1991.
- 162. Vollrath B, Chan P, Findlay M, Cook D:** Lazaroids and deferoxamine attenuate the intracellular effects of oxyhaemoglobin in vascular smooth muscle. *Cardiovasc Res* 30:619–626, 1995.
- 163. Treggiary-Venzi MM, Suter PM, Romand JA:** Review of medical prevention of vasospasm after subarachnoid hemorrhage: A problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 48: 249 – 262, 2001.
- 164. Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM:** The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. *J Neurosurg* 76:830–837, 1992.
- 165. Hongo K, Ogawa H, Kassell NF, Nakagomi T, Saski T, Tsukahara T, Lehman RM:** Comparison of intraluminal and extraluminal inhibitory effects of hemoglobin on endothelium-dependent relaxation of rabbit basilar artery. *Stroke* 19:1550–1555, 1988.

166. **Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH:** Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 88:557–561, 1998.
167. **Gibson QH, Roughton FJW:** The kinetics and equilibria of the reactions of nitric oxide with sheep haemoglobin. *J Physiol (Lond)* 136:507–526, 1957.
168. **Hino A, Tokuyama Y, Weir B, Takeda J, Yano H, Bell GI, Macdonald RL:** Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys. *Neurosurgery* 39:562–568, 1996.
169. **Vermeulen M:** Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis and treatment. *J Neurol* 243:496–501, 1996.
170. **Hino A, Tokuyama Y, Kobayashi M, Yano M, Weir B, Takeda J, Wang X, Bell GI, Macdonald RL:** Increased expression of endothelin B receptor mRNA following subarachnoid hemorrhage in monkeys. *J Cereb Blood Flow Metab* 16:688–697, 1996.
171. **Clozel M, Watanabe H:** BQ-123, a peptidic endothelin ET_A receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. *Life Sci* 52:825–834, 1992.
172. **Zuccarello M, Boccaletti R, Romano A, Rapoport RM:** Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke* 29:1924–1929, 1998.

173. **Alabadi JA, Torregrosa G, Miranda FJ, Salom JB, Centeno JM, Alborch E:** Impairment of the modulatory role of nitric oxide on the endothelin-1-elicited contraction of cerebral arteries: A pathogenetic factor in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery* 41:245–253, 1997.
174. **Katusic ZS, Shepherd JT:** Endothelium-derived vasoactive factors: Part II—Endothelium-dependent contraction. *Hypertension* 18:III86–III92, 1991.
175. **Sercombe R, Tran Dinh YR, Gomis P:** Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol* 88:227 – 249, 2002.
176. **Tran Dinh YR, Debdi M, Couraud JY, Creminon C, Seylaz J, Sercombe R:** Time course of variations in rabbit cerebrospinal fluid levels of calcitonin gene-related peptide- and substance P-like immunoreactivity in experimental subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25: 160 – 164, 1994.
177. **Findlay JM, Weir BKA, Kanamaru K, Espinosa F:** Arterial wall changes in cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 25: 736 – 745, 1989.
178. **Kosnik EJ, Hunt WE:** Postoperative hypertension in management of patients with intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 45: 148-154, 1976.
179. **Rosenwasser RH, Delgado TE, Bucheit WA.** Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of SAH. A preliminary report. *Neurosurgery*. **1983**;12:658-661.
180. **Adams HP Jr.** Calcium antagonists in the management of patients with areurysmal SAH. Areview. *Angiology*, **1990**; 41:1010-1016.
181. **Siesjö Bk.** Calcium and ischemic brain damage. *Eur Neurol*, **1986**;25:45-56.

- 182. Leblanc R.** Clinical and experimental investigation of aneurysmal SAH. *Neurosurg*, **1991**;4:63-70.
- 183. Tunçbay E.** *Nöroşirurji ders kitabı*. İzmir, Duyal Matbaası, **1985**.
- 184. Marion DN, Segal R, Thompson ME.** SAH and heart. *Neurosurgery*, **1986**;18:101-106.
- 185. Inamasu J, Nakamura Y, Saito R et al.** Endovasküler treatment for poorest-grade subaraknoid hemorrhage in the acute stage: Has the outcome been improved. *Neurosurgery* **50**:1199-1206,202
- 186. Hacıyakupoğlu S.** Salisilatların Kanın Kortikal Arterlerindeki Spazm Üzerine Etkisinin Deneysel Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Adana, Ç.Ü. Matbaası, **1978**; 21-24.
- 187. Messlinger K, Dostrovsky J.O, Strassman A.M:** Anatomy and Physiology of Head Pain: The Headaches. Üçüncü Baskı. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2006, S. 95-111.
- 188. Reuter U, Bolay H, Moskowitz MA..** Let's talk cortical spreading depression and migraine aura. [www. lancetneuronet.com](http://www.lancetneuronet.com).
- 189. Fusco M, D'Andrea G, Miccic  F, Stecca AD, Bernardini A. Leon Cananzi,** Neurogenic inflammation in primary headaches. *Neurol Sci* **24**:S61-S64, 2003.
- 190. Bolay H, Moskowitz MA.** The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol* **161**: 655-657, 2005.
- 191. Weiller C, May A, Limmroth V, Jupther M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC.** Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* **1**: 658-660, 1995.

192. **Rasmussen BK:** Epidemiology of Migraine: The Headaches. Üçüncü Baskı. Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds) Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2006, S. 235-243.
193. **Wöber C, Holzhammer J, Zeitlhofer J, Wessely P, Bingöl ÇW.** Trigger factors of migraine and tension-type headache: experience and knowledge of the patients. *J Headache Pain* 2006;7: 188-195.
194. **Schurkamper M, Medele R, Zausinger S, Schmid-Elsaesser R, Steiger HJ:** Dexamethasone in the treatment of subarachnoid hemorrhage revisited: a comparative analysis of the effect of the total dose on complications and outcome. *J Clin Neurosci.* 11: 20-24, 2004.
195. **Manno EM, Gress DR, Ogilvy CS, Stone CM, Zervas NT:** The safety and efficacy of cyclosporine A in the prevention of vasospasm in patients with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhage: A pilot study. *Neurosurgery* 40: 289-293, 1997.
196. **Nishizawa S, Peterson JW, Shimoyama I, Iwasaki K, Uemura K:** Therapeutic effect of a new immunosuppressant, FK-506, on vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 32: 986-991, 1993.
197. **Hirashima Y, Endo S, Otsuji T, Karasawa K, Nojima S, Takaku A:** Platelet-activating factor and cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 78: 592-597, 1993.
198. **German JW, Gross CE, Giclas P, Watral W, Bednar MM:** Systemic complement depletion inhibits experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 39: 141-146, 1996.
199. **Thai Q, Oshiro EM, Tamargo RJ:** Inhibition of experimental vasospasm in rats with the periadventitial administration of ibuprofen using controlled-release polymers. *Stroke* 30: 140-147, 1999.

200. **Satoh M, Date I, Nakajima M, Takahashi K, Iseda K, Tamiya T, Ohmoto T, Ninomiya Y, Asari S:** Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates
201. **Suzuki S, Iwabuchi T, Tanaka T, Kanayama S, Ottomo M, Hatanaka M, Aihara H:** Prevention of cerebral vasospasm with OKY-046 an imidazole derivative and a thromboxane synthetase inhibitor: A preliminary co-operative clinical study. *Acta Neurochir (Wien)* 77: 133-141, 1985.
202. **Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, Berkelbach van der Sprenkel JW, van Gijn J:** Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 54: 872-878, 2000.
203. **Marbacher S, Fandino J, Kitchen ND** Standard intracranial in vivo animal models of delayed cerebral vasospasm. Department of Intensive Care Medicine, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland. serge.marbacher@insel.ch *Br J Neurosurg.* 2010 Aug;24(4):415-34.
204. **Stimulation of an intracranial trigeminally-innervated structure selectively increases cerebral blood flow** Peter J. Goadsby, Yolande E. Knight, Karen L. Hoskin, Paul Butler Institute of Neurology, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, Queen Square, London WNC1N 3BG, UK Accepted 5 November 1996
205. **Suzuki, N. Hardebo, J.E. Kahrstrom, J. and Owman, C.** Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of the trigeminal cerebrovasküler nerve fibres in the rat, *Acta Physiol . Scand.* 138 (1990) 307-316
206. **Goadsby, P.J., Edvinsson, L. and Ekman, R.,** Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system, *Ann. Neurol.*, 23 _1988. 193–196.

- 207. Goadsby, P.J.** Inhibition of calcitonin gene-related peptide by h-CGRP antagonises the cerebral dilator response from nasociliary nerve stimulation in the cat, *Neurosci. Lett.* 151(1993) 13-16

9.ÖZET

Bu çalışmada trigeminovasküler sistem uyarımının deneysel subaraknoid kanama modelinde meydana gelen vazospazmı engelleyici etkisini görmek istedik.

Bu çalışmada 30 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Gruplar; Sadece trigeminovasküler sistemin sakrifikasyondan ondört gün önce uyarıldığı ligasyon grubu. Trigeminoasküler sistemin sakrifikasyondan ondört gün önce uyarıldığı ve SAK oluşturulan grup. Sadece SAK oluşturulan grup. Trigeminoasküler sistemin sakrifikasyondan iki gün önce uyarıldığı ve SAK oluşturulan grup. Her hangi bir işlemin yapılmadığı kontrol grubundan oluşturuldu. Subaraknoid kanama oluşturulan deneklerde işlemin 48. Saatinde sakrifikasyon gerçekleştirildi.

Histopatolojik incelemeler ve basiller arter lümen çapları ve duvar kalınlıklarının ölçümleri sonucunda en küçük ortalama arter lümen çapına sadece SAK yapılan grupta rastlandı. Aynı zamanda bu grupta diğer gruplarda gözlenmeyen ortalama damar duvar kalınlığında artış olduğu gözlemlendi. En büyük ortalama arter lümen çapına ise sadece trigeminovasküler sistemin uyarıldığı grupta rastlandı. Eş zamanlı olarak SAK yapılan ve trigeminovasküler sistemin uyarıldığı grupta ortalama arter çapları göz önüne alındığında damar lümeninde daralma olmadığı aksine kontrol grubundaki ortalama damar lümen çapındanda

fazla bir damar lümen çapına ulaşıldığı ve damar duvar kalınlık artışının olmadığı izlendi.

Sadece SAK oluşturulan deneklere nazaran eş zamanlı SAK ve ligasyon yapılan deneklerin ortalama arter lümen çapında ve duvar kalınlığında beklentimiz doğrultusunda koruyucu yönde bir fark saptanmıştır. Denek sayısının artırılarak yapılması durumunda sonuçların istatistiksel olarak da anlamlı çıkacağı beklenmektedir.

Tüm bu bulgular ışığında trigeminovasküler sistem uyarımının deneysel SAK modelinde oluşan vazospazm üzerinde koruyucu etkisinin olduğunu denek sayısının daha fazla olduğu çalışmalarla gösterilebileceği kanaatine vardık.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, trigeminovasküler sistem, vazospazm

10.SUMMARY

The Effect of Trigeminovascular System on Experimental Post-Subarachnoid Hemorrhage Cerebral Vasospasm

In that study, searching the prohibitive effect of trigeminovascular system on vasospasm in experimental subarachnoid bleeding model was aimed.

Thirty Sprague – Dawley male rats was used in that study. Five groups were formed as ligation group which solely trigeminovascular system was activated fourteen days before sacrifice, the group of both activation of trigeminovascular system fourteen days before sacrifice and SAH was occurred, the group of solely SAH was occurred, the group of both SAH and activation of trigeminovascular system was occurred concurrently two days before sacrifice, and control group which nothing was done. Animals was sacrificed fourtyeight hours later subarachnoid heamorrhage was occurred.

According to hystopathologic examinations and both basillar artery lumen diameter and wall thickness measurments, least average artery lumen diameter was seen in solely SAH group. Also vessel wall thickening was seen in thah group which was not seen in other groups. The highest artery lumen diameter was seen in the group of solely trigeminovascular system activation was done. The results of the group of concurrently SAH and activation of trigeminovascular system were occurred, revealed that there was no narrowing in vessels lumen. On the

contrary, vessels lumen diameter was enlarged but wall thickness did not change in control group.

As expected, comparison with the group of solely SAH was occurred, the group of concurrently SAH and ligation were occurred, had more prohibitive effect on average artery lumen diameter and wall thickness. If number of experimental animals can be raised, the results will be statistically more significant.

Consequently we decided that determination of prohibitive effect of trigeminovascular system on vasospasm in experimental subarachnoid bleeding model can be done with studies which has higher number of experimental animals.

Key words: Subarachnoid haemorrhage, trigeminovascular system, vasospasm

11.ETİK KURUL



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığı

SAYI : B.30.2.GÜN.0.05.06.00/ 69 - 5241
KONU :

21.03.2011

Sayın

Prof.Dr.M.Kemali BAYKANER
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Araştırmacı grubu M.Kemali BAYKANER, Mustafa GÖLEN, Hakan EMMEZ ve Hayrunnisa BOLAY BELEN'den oluşan, G.Ü.ET-11.026 kod numaralı ve "*Trigeminovasküler Sistemin Deneyisel Subaraknoid Kanama Sonrası Gelişen Serebral Vazospazma Etkisi*" başlıklı araştırma öneriniz incelenmiş ve Gazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesindeki ilkelere uygun olduğu saptanarak onaylanmasına oybirliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

It is unanimously approved that the research project numbered G.Ü.ET-11.026 and entitled "*The Effect of Trigeminovascular System on Experimental Post-Subarachnoid Hemorrhage Cerebral Vasospasm*" is in compliance with Gazi University Animal Experiments Local Ethics Committee regulations.

With my best regards.

EK : 1 Liste


Prof.Dr.Gökhan ALPASLAN
Gazi Üniversitesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı

12.ÖZ GEÇMİŞ

Adı: MUSTAFA

Soyadı: GÖLEN

Doğum yeri ve tarihi: 06/05/1979 BOLVADİN

Eğitimi: Asistanlık: Gazi Üniv. Tıp Fak. (2005-2011)

Üniversite: Selçuk Üniv. Meram Tıp Fak (1997-2004)

Yabancı dili: İngilizce

Üye olduğu bilimsel kuruluş: Yok

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):

Toplantılar:

- TND 22. Bilimsel Kongresi. Nisan 2008
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı 5. Hipofiz Sempozyumu. Kasım 2008
- TURNOG. Nöroonkolojik Cerrahide Yaklaşımlar Sempozyumu.Kasım 2008
- TND, Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Gurubu; Torakolomber Travmalar. Mart 2009
- TND,Stereotaktik,Fonksiyonel,Ağrı ve Epilepsi Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Gurubu. Tremor ve Epilepsi Sempozyumu.Ekim 2009
- TND, 24. Bilimsel Kongresi; Mayıs 2010.

• Poster:

1- Rekürren kranial faciitis TND 23. Bilimsel kongresi Nisan 2009
Mustafa GÖLEN, Alp Özgün BÖRÇEK , Soner ÇİVİ , Gökhan KURT,
M.Kemali BAYKANER

2- Nadir bir V-P shunt komplikasyonu: spontan kör düğüm TND 23.
Bilimsel kongresi Nisan 2009
Alp Özgün BÖRÇEK, Soner ÇİVİ, Mustafa GÖLEN,Hakan EMMEZ,
M.Kemali BAYKANER

3- İntrakranial Rozai Dorfman hastalığı TND 23. Bilimsel kongresi
Nisan 2009

Cansel Aydın, Mustafa GÖLEN , Alp Özgün BÖRÇEK, Hakan EMMEZ, M.Kemali BAYKANER

4- Kavernom ile venöz anjiom birlikteliği: Olgu sunumu TND 23. Bilimsel kongresi Nisan 2009

Şükrü AYKOL, Aydemir KALE, Mustafa GÖLEN, Hakan EMMEZ, Memduh KAYMAZ, Aydın PAŞAOĞLU

5- Sarsılmış bebek sendromu: Olgu sunumu SSCD 4. Bilimsel kongresi Kasım 2008

Mustafa GÖLEN, Emre DURDAĞ, Alp Özgün BÖRÇEK, Hakan EMMEZ, M.Kemali BAYKANER

6- Epidural kanama ve paraparazi ile ortaya çıkan anevrizmal kemik kisti: Olgu sunumu SSCD 4. Bilimsel kongresi Kasım 2008

Emre DURDAĞ, Mustafa GÖLEN, Alp Özgün BÖRÇEK, Hakan EMMEZ, M.Kemali BAYKANER

7- Büyüyen paravertebral kitlede nadir bir tanı: Kist hidatik. TND 24. Bilimsel kongresi 2010

Emre DURDAĞ, Burhan YAŞAR, Mustafa GÖLEN, Hakan EMMEZ, Aydın PAŞAOĞLU, Şükrü AYKOL

8- Yetişkinde kafatasının anevrizmal kemik kisti TND 24. Bilimsel kongresi 2010

Mehmet TÖNGE, Mustafa GÖLEN, Hakan EMMEZ, Memduh KAYMAZ, Aydın PAŞAOĞLU