

T.C
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi
Nöroşirurji Anabilim Dalı

**Deneyisel Subaraknoid Kanama Modelinde Asiatik
Asit'in Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin
Değerlendirilmesi**

MEHMET EMİN AKYÜZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. HAKAN HADİ KADIOĞLU

ERZURUM-2020

ÖZET

Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Asiatik Asit'in Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

MEHMET EMİN AKYÜZ

ERZURUM 2020

Amaç: Bu çalışmada ratlarda deneysel subaraknoid kanama (SAK) ile oluşturulan vazospazma Asiatik Asit'in (AA) etkisi araştırıldı.

Gereç ve yöntem: 60 adet erkek Wistar cinsi albino rat kullanıldı. Denekler üç gruba ayrıldı, tekli kanama modeli ile SAK oluşturuldu. Grup I=kontrol grubu (Ia = anatomik kontrol grubu, Ib = SHAM grubu), Grup II = SAK grubu (IIa = SAK sonrası birinci saatte dekapitasyon, IIb = SAK sonrası 48. saatte dekapitasyon), Grup III = tedavi grubu (IIIa = SAK öncesi AA ve birinci saatte dekapitasyon, IIIb = SAK sonrası 1. , 24. ve 48. saatte AA verilip sonrasında dekapitasyon) olarak düzenlendi. AA 20 mg/kg dozunda intraperitoneal olarak verildi. Çalışma sonrası elde edilen dokular hemotoksilen eozilen (H-E), anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile boyandı ve ışık mikroskopuyla incelendi. Histopatolojik olarak baziler arterin (BA) lümen alanı ve duvar kalınlığı stereolojik yöntemle incelendi; damar endotelinde apoptozis ve DNA hasarı incelendi. Sonuçlar istatistiki olarak analiz edildi.

Bulgular: SAK oluşturulan deneklerde arter lümen alanında istatistiki olarak anlamlı daralma saptandı. Normal veya SAK'lı deneklere göre, profilaktik ve tedavi maksadı ile verilen AA'nın istatistiki olarak anlamlı düzeyde vazodilatasyon yaptığı gözlemlendi. AA verilen deneklerde apoptoz ve DNA hasarının belirgin azaldığı gözlemlendi.

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen bulgular, AA'nın subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmı önleyici ve tedavi edici etkisi olduğunu, sitoprotektif ve antioksidan etkili olduğunu göstermektedir. Klinik uygulamaya geçilebilmesi için daha ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: asiatik asit, apoptozis, subaraknoid kanama, vazospazm

ABSTRACT

Evaluation of Asiatic Acid's Effect on Cerebral Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage Model

MEHMET EMİN AKYÜZ

ERZURUM 2020

Objective: The effect of Asiatic Acid on vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage (SAH) model was investigated.

Material and Method: 60 male Wistar albino rats divided into three groups. SAH was created with single bleeding model. The groups organize like that; group I=control group (Ia=anatomical control group, Ib=SHAM surgery group), group II=SAH group (IIa=decapitation one hour after SAH, IIb=decapitation 48 hours after SAH), group III=treatment group (IIIa=AA given one hour before SAH and decapitation one hour after SAH, IIIb=AA given 1st , 24th and 48th hours after SAH and decapitation after 48th hour). AA was applied intraperitoneally with a dose of 20 mg/kg. The tissues obtained at the end of study were stained with hematoxylin eosin (H-E), anti-8-OHdG and anti-active caspase-3 and examined under light microscope. Basilar arteries cross sectional areas and wall thickness of basilar artery were determined histopathologically and presence of apoptosis and DNA damage in vascular endothelium was evaluated.

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

Conclusion: Findings in this study suggest that AA reduces vasospasm and it has cytoprotective and antioxidant effect. Further studies are needed for clinical use of this agent.

Key words: asiatic acid, apoptosis, subarachnoid hemorrhage, vasospasm

İçindekiler

ÖZET	i
Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Asiatik Asit'in Serebral Vazospazm Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi	i
ABSTRACT	ii
Evaluation of Asiatic Acid's Effect on Cerebral Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage Model.....	ii
Tablolar Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 GENEL BİLGİLER	3
1.1.1 Subaraknoid Kanama.....	3
1.1.1.1 Tanım.....	3
1.1.1.2 Epidemiyoloji	3
1.1.1.3 Etyoloji	5
1.1.1.4 Risk Faktörleri	6
1.1.1.5 Semptom ve Bulgular, Klinik Evrelemeler	7
1.1.1.5.1 Semptom ve Bulgular	7
1.1.1.5.2 Klinik Evrelemeler.....	10
1.1.1.6 Yardımcı Açınmalar	12
1.1.1.7 Anevrizmatik Subaraknoid Kanamanın Doğal Seyri ve Prognuzu	14
1.1.1.8 Anevrizmatik Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları	16
1.1.1.8.1 Hidrosefali	16
1.1.1.8.2 Epileptik Nöbet.....	17
1.1.1.8.3 Yeniden Kanama.....	17
1.1.1.8.4 İntraventricüler Hemoraji ve Kafa İçi Basınç Artışı	18
1.1.1.8.5 İntraserebral Hematom.....	18
1.1.1.8.6 Anemi	19
1.1.1.8.7 Kardiyak Komplikasyonlar	19
1.1.1.8.8 Pulmoner Komplikasyonlar	19
1.1.1.8.9 Venöz Tromboemboli	19
1.1.1.8.10 Gastrointestinal Komplikasyonlar.....	20
1.1.1.8.11 Elektrolit Bozuklukları.....	20
1.1.1.8.12 Ateş	20
1.1.1.9 Serebral Vazospazm	21
1.1.1.9.1 Serebral Vazospazm; Zaman Aralığı, İnsidansı ve Risk Faktörleri	21
1.1.1.9.2 Vazospazmın Klinik Belirtileri ve Tanısı	22
1.1.1.9.3 Etyoloji ve Patogenez	23
1.1.1.9.3.1 Hemoglobin	23
1.1.1.9.3.2 Endotelin.....	24

1.1.1.9.3.3 Damar Düz Kaslarında Kasılma	24
1.1.1.9.3.4 Spazmojenler	26
1.1.1.9.3.5 Araşidonik Asit ve İnflamasyon	28
1.1.1.9.3.6 Endotelyal Değişiklikler	29
1.1.1.9.4 Vazospazmı Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler	29
1.1.1.9.4.1 Genel Yaklaşım, Sıvı ve Elektrolit Dengesi	29
1.1.1.9.4.2 Farmakolojik Tedavi	30
1.1.1.9.4.3 Vazospazmın İnvaziv Yöntemlerle Tedavisi	34
1.1.1.10 Asiatik Asit	37
1.1.1.10.1 Centella Asiatica	37
1.1.1.10.2 Asiatik Asit	38
2. GEREÇ ve YÖNTEM	43
2.1 Deney Grupları	43
2.2 Cerrahi İşlem	44
2.3 Örneklerin İncelenmesi	46
3. BULGULAR	50
4. TARTIŞMA	57
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	66
6. KAYNAKÇA	67

Tablolar Dizini

Tablo 1. Hunt-Hess SAK Skorlaması	10
Tablo 2. WFNS SAK Skalası	11
Tablo 3. Fisher Sınıflaması	11
Tablo 4. Baziler Arter Duvar Değişikliklerinin anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile Değerlendirme Ölçütü ..	48
Tablo 5. Gruplar Arası Histolojik Vasküler Karşılaştırma Ölçütleri	49
Tablo 6. Baziler Arter Lümen Alanı Ortalama Değerleri* ($\times 100$ magnifikasyon; μm^2)	51
Tablo 7. Baziler Arter Duvar Kalınlığı Ortalama Değerleri ($\times 100$ magnifikasyon; μm)	52
Tablo 8. Anatmik Çalışma Grubuna Göre Grup Ortalamalarının Değişim Yüzdeleri	55
Tablo 9. DNA Hasarı ve Apoptozun Değerlendirme Çizelgesi	56

Şekiller Dizini

Şekil 1. Vazospazmdan sorumlu başlıca patolojik yollar	23
Şekil 2. Subaraknoid mesafede bulunan kanın vazospazm oluşumunda izlediği yollar.....	24
Şekil 3. Oksihemoglobinin vazospazm oluşumu üzerine etkisi.....	27
Şekil 4. Serbest oksijen radikallerinin vazospazm oluşumu üzerine etkisi	27
Şekil 5. Centella Asiatica bitkisi.....	38
Şekil 6. Asiatik asitin kimyasal yapısı	39
Şekil 7. Deneyin uygulama aşamaları.....	46
Şekil 8. Kontrol grubuna ait bir denekte oksipitofrontal kraniektomi işlemi ve işlem sonrası çıkarılan beyin dokularının formaldehit içerisinde görünümü	46
Şekil 9. Normal baziler arter kesiti	50
Şekil 10. Kanama grubuna ait baziler arter kesiti	52
Şekil 11. Kanama grubuna ait bir örnek ile tedavi grubuna ait bir örneğin kıyaslanması	53
Şekil 12. Baziler arter ortalama lümen alanlarını gösteren grafik	54
Şekil 13. Baziler arter duvar kalınlıklarını gösteren grafik.....	54
Şekil 14. BA'nın anti-8-OHdG antikoruna ile boyanma paternleri	55
Şekil 15. BA'nın anti kaspaz-3 antikoruna ile boyanma paternleri	56

Simgeler ve Kısaltmalar

µm: mikrometre

AA: Asiatik asit

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADMA: asimetrik dimetil arjinin

ANOVA: analysis of variance

BCL-2: B cell CLL/Lenfoma 2

BOS: beyin omurilik sıvısı

BOXes: bilirubin oksidasyon bileşikleri

BT: bilgisayarlı tomografi

Ca⁺⁺: kalsiyum

cGMP: siklik guanozin monofosfat

COX: siklooksijenaz

CYP: sitokrom p450

DAG: diaçil gliserol

DSA: dijital substraksiyon anjiografi

E2: östrodiol

EKG: elektrokardiyogram

eNO: endotelyal nitrik oksit

eNOS: endotelyal nitrik oksit sentaz

ET: endotelin

EVD: eksternal venriküler drenaj

FA: formaldehit

FLAIR: fluid attenuation inverted recovery

GKS: Glaskow Koma Skalası

H₂O₂: hidorojen peroksit

HMG-CoA: hidroksimetilglutaril koenzim A

İP3: inositol 1,4,5 trifosfat

ISAT:International Subarachnoid Hemorrhage Trial

İCA: internal karotid arter

IL: interlökin

İP: intraperitoneal

LOX: lipooksijenaz

LP: lomber ponksiyon

LSD: least significant difference

LT: lökotrien

MAPK: mitojen aktive protein kinaz

MCA: orta serebral arter

MONICA: Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease

MLC: miyozin hafif zincir

MLCP: miyozin hafif zincir fosfataz

MRG: manyetik rezonans görüntüleme

MRA: manyetik rezonans anjiografi

NF-κB: nükleer faktör kappa B

nNO: nöronal nitrik oksit

NO: nitrik oksit

NOS: nitrik oksit sentaz

Nrf2: nükleer faktör eritroid derived 2

O₂: oksijen

PG: prostaglandin

PIP2: fosfotidil inositol 1,2 difosfat

PKC: protein kinaz C

pTBA: profilaktik translüminal balon anjioplasti

PTK: protein trozin kinaz

SAK: subaraknoid kanama

STK: serebral tuz kaybı

TAP: transaraknoidal ponksiyon

TKD: transkraniyal doppler

TNF: tümör nekrozan faktör

tPA: doku plazminojen aktivatörü

TXA2: tromboksan A2

UAHDS: uygunsuz antidiüretik hormon salınımı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

WFNS: Dünya Beyin Cerrahları Cemiyeti

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyinde subaraknoid mesafede çeşitli nedenler sonucu oluşan kanamalara subaraknoid kanama (SAK) denilmektedir. Travma dışı SAK'ın en fazla görülen sebebi anevrizmal subaraknoid kanama olup yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (1).

Serebral vazospazm, subaraknoid kanama sonrası sisterna içinde toplanmış kan ve kan metabolitlerinin beyin tabanındaki geniş arterlerde ortaya çıkardığı patolojik daralmadır. Serebral vazospazm morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir (2). Serebral vazospazm genellikle sakküler bir anevrizmanın rüptüre olarak subaraknoid mesafeye açılması ile oluşur. Sık olmamakla birlikte kafa travması, vasküler malformasyon ve beyin tümörüne bağlı olarak gelişen kanamalarda serebral vazospazm oluşturabilir (3). Serebral vazospazm SAK sonrası genellikle 3. ve 4. günde gelişir, en yüksek görülme oranı 7. ve 10. günlerdedir (4). Serebral vazospazm SAK geçiren hastaların % 50-70'inde görülür, vazospazm gelişen hastaların % 50'sinde nörolojik defisit gelişir (5).

Serebral vazospazmın etyoloji ve patogenezi bu konuda yapılan birçok araştırmaya rağmen çok iyi anlaşılamamış olup, halen etkin bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Pellettieri tarafından serebral arterlerdeki inflamatuvar reaksiyonun serebral vazospazm patogenezinde rolü bildirilmiş olup, yapılan daha sonraki çalışmalarda da netlik kazanmıştır (6–8).

Subaraknoid kanama sonrası subaraknoid ve perivasküler alanlarda lökosit infiltrasyonu gösterilmiş ve bu durum serebral vazospazm ile bağlantılı bulunmuştur. Özellikle proenflamatuvar sitokinler olan IL-1 beta, IL-6 ve TNF alfa hastalardaki inflamatuvar kaskadı tetikleyerek doku hasarına yol açar. Bu sitokinler SAK'lı hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) tespit edilmiştir (9). SAK sonrası BOS'da IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi enflamatuvar sitokinlerin artmış seviyesi nörolojik kötüleşme ile koreledir.

Asiyatik asit (AA), Centella Asiatica'dan ekstrakte edilen pentasiklik bir triterpenoiddir. Karaciğer, böbrek ve pulmoner fibrozisin engellenmesi de dahil olmak üzere geniş bir yelpazede terapötik etkilere sahiptir. (9, 10). Chen ve arkadaşları, AA'nın MPTP ile tedavi edilen farelerin striatumunda apoptozu ve enflamatuvar stresi inhibe ettiğini ve bunun Parkinson hastalığının progresyonunu

yavaşlatmak için faydalı bir ajan olabileceğini göstermişlerdir (12). AA'nın pençe ödemi olan fare modelinde "nuclear factor kB(NF-kB)" bağımlı patolojik sinyal yolağı üzerinden tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa), interlökin 1b (IL-1B) ve interlökin 6 (IL-6) başta olmak üzere enflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibe ettiği gösterilmiştir (13).

Asiatik asitin NF-kB üzerinden spazmojen sitokinlerin üretimini engelleyerek, serebral vazospazm üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

1.1 GENEL BİLGİLER

1.1.1 Subaraknoid Kanama

1.1.1.1 Tanım

Subaraknoid kanama (SAK), santral sinir sistemini saran içinde beyin omurilik sıvısının dolaştığı boşluğa kanın ekstrasvaze olması ile karakterize nörolojik acil bir patolojidir. Subaraknoid kanamanın en sık sebebi travmatik sebepler olsada spontan subarknoid kanama denildiği zaman travma dışı kanamalar akla gelmektedir. Nontravmatik subaraknoid kanamanın yaklaşık % 80 oranında sebebi rüptüre olmuş intrakraniyal anevrizmadır, ciddi mortalite ve morbitide ile seyreder (14).

1.1.1.2 Epidemiyoloji

Subaraknoid kanama ile ilgili yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda dünyanın farklı bölgeleri için farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmalar arasındaki metodolojik farklılıklar sonuçların farklı çıkmasına sebep olabilir. Bazı ülkelerde SAK sonrası hastaneye varmadan ölüm oranlarının yüksek olması tanı koymayı mümkün kılmayabilir. Ayrıca çalışmanın retrospektif, prospektif veya kesitsel olması da sonuçları değiştirir. Çalışmaların yaş faktörüne bağlı düzenlenmesi sonuçları değiştirecektir. Küçük çaplı çalışmaların istatistiki değeri düşüktür (15).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MONICA Projesi ile (MONICA; Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) epidemiyolojik sonuçlardaki farklılıkları kıyaslayarak doğru sonuç bulmayı hedeflemiştir (16). SAK tanısını standartize etmek için oluşturulan MONICA kriterleri belirlenmiştir. Buna göre tanı konulması için tipik semptomların bulunması ve aşağıda bahsedilen kriterlerden en az birinin bulunması gerekmektedir;

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

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

3. Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde mm³'de 2000'den fazla eritrosit görülmesi ve anjiyografi ile anevrizma veya arteriyovenöz malformasyon tespit edilmesi

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

MONICA sonuçları ve daha sonra yapılan çalışmaların sonuçlarının değerlendirildiği çalışmaya göre SAK insidansı ülkelere göre yıllık; Finlandiya' da 22/100.000, Japonya'da 25/100.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 9/100.000, Rusya'da 6,6/100.000, Norveç'de 8,8/100.000, Avusturalya ve Yeni Zelanda'da 8.1/100.000 ve Yunanistan'da 8,7/100.000 olarak bulunmuştur (17).

37 çalışmanın yaşa göre derlendiği bir analizde ortalama görülme yaşı 35 olarak tespit edilmiş ve bu yaşta yıllık 8,6/100.000 oranında SAK görüldüğü belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre yaşla birlikte SAK görülme oranı her yıl 0,16 kat artmaktadır (17). 25-45 yaş arası referans aralığı olarak kabul edilmiş ve aSAK görülme oranı 25 yaş altında 0,1 oranında azalma gösterdiği ve 85 yaş üzerinde 1,61 kat artış gösterdiği bulunmuştur (17).

Anevrizmatik subaraknoid kanamanın (aSAK) görülme oranının cinsiyete göre dağılımı incelendiğinde kadınlarda 1,07 kat daha fazla izlendiği görülmüştür (18). Cinsiyetin yaşa göre değerlendirildiği bir çalışmada 25-45 yaş aralığında erkeklerde daha fazla, 55-85 yaş aralığında kadınlarda daha fazla aSAK görüldüğü tespit edilmiştir (19).

Japonlarda ve Finlerde aSAK insidansı diğer toplumlara göre daha yüksek izlenmektedir, ancak bunun tam olarak sebebi hala tespit edilememiştir. Japonlarda ve Finlilerde var olan anevrizmanın rüptüre olma ihtimali daha yüksek bulunmuştur (20). Her iki toplumda da genetik faktörler önemli rol oynayabilir. Ayrıca Japon ırkının yaş ortalamasının yüksek olması durumu izah edebilir. Ortalama 43 yaş ile dünyanın en yaşlı nüfusuna sahiptirler. Ancak yaşa spesifik insidansın da diğer referans toplumlardan yüksek olması tam olarak sebep olmadığını göstermektedir. Bir başka sebep olarak Japonya'dan yayınlanan araştırmalar incelendiğinde SAK'a bağlı gelişen ani ölümler diğer bölgelere göre daha fazla tespit edilmiştir (17). Fin'lilerin yüksek sigara içme oranı, yüksek hipertansiyon prevalansı ve fazla miktarda alkol tüketmeleri insidansın yüksek olmasını açıklamada kabul edilebilir (21).

Kadınlarda daha fazla görülmesinin sebebi net olmayıp hormonal faktörler ve hormon replasman tedavisi kullanımı muhtemel sebepler olabilir (22).

Subaraknoid kanama insidansının yıllara göre değişiminin incelendiği bir çalışmada dünya genelinde SAK insidansı 1980 yılı için 10,2, 2010 yılı için 6,9 olarak bulunmuş olup SAK insidansının 1955'den 2014 yılına doğru yıllık % 1,7 azaldığı görülmüştür (23). SAK insidansı'nın 1980 yılından 2010 yılına gelindiğinde Avrupa'da % 40.6, Asya'da % 46.2 ve Kuzey Amerika'da % 14 azaldığı görülmüştür (23).

Dünya genelinde SAK insidansının azalmasını açıklamak için öne çıkan muhtemel iki sebep vardır. İlk olarak SAK oluşumu için oldukça önemli risk faktörü olan sigara kullanımının ve hipertansiyonun azalması insidansın azalmasına sebep olabilir (24). İkinci olarak rüptüre olmamış anevrizma için daha önceki dekatlara göre daha fazla tanı konulması ve tedavi edilmesi SAK insidansını azaltmış olabilir (25).

1.1.1.3 Etiyoloji

Subaraknoid kanama sınıflandırılırken travmatik ve nontravmatik diye ikiye ayrılır. SAK'ın en sık sebebi travmalardır. Travmatik beyin hasarı geçiren hastaların % 60'ında SAK tespit edilir. Nontravmatik subaraknoid kanama spontan SAK olarakta ifade edilir ve % 75-80 oranında anevrizma rüptürüne bağlıdır (26).

Spontan SAK'ın anevrizma dışı diğer nedenleri şöyle sıralanabilir;

1. Vasküler: Ateroskleroz, arteriyel diseksiyon, rüptüre arteriyovenöz malformasyon ve diğer vasküler malformasyonlar, fuziform anevrizmalar, dural arteriovenöz fistüller, intraserebral kavernöz anjiomlar, serebral venöz trombozlar, serebral amiloid anjiopatiler, moya moya hastalığı, mikotik anevrizmalar, boreliozis, Behçet hastalığı, poliarteritis nodoza, Churg-Strauss sendromu, Wegener granülomatozis
2. Enfeksiyonlar: Bakteriyel menenjit, tübeküloz menenjit ve fungal menenjit, sifiliz, herpes simpleks ve diğer viral ensefalitler, leptospirozis, listeriazis, brusella, sarı humma, tifo, malaria, antraks
3. Kan hastalıkları: Orak hücreli anemi, lösemi, hemofili, aplastik anemi, lenfoma, hereditör sferositoz, sistemik lupus eritematozus, dissemine intravasküler koagülopati, afibrinojenemi
4. Tümörler: Pitüiter apopleksi, kardiyak miksomaların serebral metastazları, malign gliomlar, akustik nörinom, anjiolipom, kranial sinirlere ait schwannom, servikal

menenjiom, servikal spinal kord hemanjioblastomu, spinal meningeal karsinomatozis, kauda equina melanomu

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

6. İdiyopatik: Benign perimezensefalik SAK

Bütün bu sebeplerin yanında travma dışı SAK'ın % 14-15 oranında sebebi bulunamaz (27).

1.1.1.4 Risk Faktörleri

Subaraknoid kanama için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak sınıflandırılmaktadır. Yaş, kadın cinsiyet, etnik köken, geçirilmiş aSAK hikayesi ve aile hikayesi değiştirilemez risk faktörleridir. İleri yaş anevrizma rüptürü için değiştirilemez risk faktörü olup genel olarak 50 yaş üzerinde artmış risk görülür (17). Anevrizmanın rüptüre olma riski kadınlarda 1.07 kat daha fazladır (28). Fakat cinsiyet yaş grupları dikkate alınarak değerlendirildiğinde 25-45 yaş arasında erkeklerde daha fazla, 55-85 yaş arasında kadınlarda daha fazla olduğu görülmektedir (29).

Finlandiya ve Japonya'da diğer ülkelere göre daha fazla SAK izlenir, Afroamerikalılarda diğer etnik kökenli Amerikalı'lara göre artmış risk izlenmektedir (28). Birinci derece yakınlarında geçirilmiş SAK hikayesi mevcut olanların SAK geçirme oranı normal popülasyona göre oldukça artmaktadır (30).

Hipertansiyon, sigara, alkol ve sempatomimetik ilaç kullanımı değiştirilebilir risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Sigara kullanımı en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür (31). Sigara kullanımı endotel hasarı oluşturarak anevrizma oluşma ihtimalini artırırken aynı zamanda mevcut anevrizmanın rüptüre olma ihtimalinide artırır (32). Yapılan bir çalışmaya göre önceden sigara içenlerde hiç içmeyenlere göre SAK gelişme riski iki kat yüksek bulunmuştur (31). Sigara içenlerde anevrizma rüptürü daha genç yaşta görülür ve kanama sonrası geç serebral iskemide ve kötü klinik durum oluşma ihtimali daha fazladır (33).

Hipertansiyon SAK gelişme ihtimalini 2,5 kat artırmaktadır ve kadınlarda erkeklere göre daha önemli bir risk faktörüdür. Tansiyon değerindeki 20 mmHG'lık artış SAK görülme insidansını 2,46 kat artırır (34).

Alkol kullanımı SAK insidansını artıran çok önemli bir sebeptir. Yapılan bir çalışmaya göre günlük 10 gramdan fazla alkol alımı SAK gelişme ihtimalini 1,5 kat artırmaktadır. Günlük alınan alkol miktarındaki her 10 gramlık artış SAK insidansını % 12 oranında artırmaktadır. Alkol kullanımının SAK insidansını artırma sebepleri hipertansiyon oluşturma, platelet agregasyonunu azaltma ve endotel hücrelerinden fibrinolizis salınımını artırma olarak gösterilmektedir (35).

Kokain gibi sempatomimetik ilaç kullanımı SAK insidasını artırmaktadır (36). Yapılan istatistiki çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının SAK insidansını belirgin şekilde artırmadığı görülmüştür (31). Gebelik, doğum ve lohusalıktada anevrizma rüptürü ve SAK için artmış risk bulunmamıştır (37).

Bunların yanında genetik geçişli otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Ehler-Danlos sendromu, tip 1 ve 4 Marfan sendromu, nörofibromatozis tip 1 ve osteogenezis imperfektada da SAK gelişme riski artmıştır (38).

Anterior dolaşım anevrizmaları 55 yaş altında kanama için daha risklidir. Erkeklerde posterior dolaşım anevrizmaları kanamaya daha meyillidir (39). Alkol kullananlarda baziler arter anevrizma rüptürü ihtimali daha fazladır (39). Anevrizma boyutunun 7 mm'den fazla olması artmış kanama riski ile korele olduğu görülmüştür (40).

Son birkaç ay içerisinde kötü finansal veya hukuki problem yaşamış olmak SAK insidansını artırmaktadır (41). Ayrıca yağsız diyetin tüm inme tiplerinde olduğu gibi SAK insidansını azalttığı görülmüştür (22). Fazla miktarda kahve ve çay içimi inme insidansında artmaya sebep olsa da SAK insidansında belirgin değişme oluşturmadağı görülmüştür (41).

1.1.1.5 Semptom ve Bulgular, Klinik Evrelemeler

1.1.1.5.1 Semptom ve Bulgular

Baş ağrısı SAK geçiren hastalardaki en önemli klinik bulgudur. SAK geçirip uyanık olarak hastaneye müracaat eden hastaların % 80'i "hayatımda yaşadığım en şiddetli baş ağrısı" şeklinde ifade kullanmaktadırlar. Bu baş ağrısı karakteristik olarak ani başlangıçlıdır ve hızlı bir şekilde en yoğun seviyesine ulaşır, gök gürültüsü baş ağrısı terimi ile ifade edilmektedir (42).

Anevrizması olan hastaların yaklaşık yarısında anevrizma rüptüre olmadan baş ağrısı günler veya haftalar önce ortaya çıkmaktadır. Sentinel baş ağrısı olarak ifade edilen bu durumun patofizyolojisi tam olarak ortaya konulamamış olsa da yaklaşık %

15-60 hastada anevrizma duvarındaki değişiklikler ve minör kanamalara bağlı olarak kanamadan yaklaşık 2 hafta önce başlayan, 7-14 gün içinde artıp, 24 saat içinde pik yapan baş ağrısı olarak tarif edilmektedir (43).

513 hasta üzerinde yapılan çalışmada anevrizması olan hastaların büyük çoğunluğu günlük rutin işleri ile uğraşırken ve yorucu fiziksel aktivite yokken kanama geçirdiğı gösterilmiştir (44).

Subaraknoid kanama geçirip baş ağrısı mevcut olan hastalar; bulantı kusma, ense sertliğı, fotofobi, kısa süreli bilinç kaybı veya fokal nörolojik defisit gibi en az bir tane daha semptom veya bulgu ile müracaat eder. SAK geçiren hastaların % 74'ünde baş ağrısı, % 77'sinde bulantı kusma, % 53'ünde kısa süreli bilinç kaybı ve % 35'inde ense sertliğı mevcuttur. Hastaların yaklaşık % 12'si hastaneye ulaşmadan ölmektedir (45).

Klasik başvuru semptomlarının yanında kişisel bulguların ve baş ağrısı çeşitlerinin farklılık gösterebilmesi SAK tanısının atlanmasına veya tanıda geç kalınmasına sebep olabilir. 1985 öncesi SAK tanısı koymadaki hata oranı % 64 iken son yapılan çalışmalarda bu oran % 12 olarak bulunmuştur. Başlangıç başvurusunda nörolojik defisitinin olmayışı veya asgari oluşu nedeniyle tanı konulamayan hastalarda ölüm ve 1 yıl sonundaki düşünlük ihtimali 4 kat daha fazladır (46). Tanı koymada en sık yapılan hata konvansiyonel beyin tomografisi çekmemektir (47).

Baş ağrısı ile müracaat edip SAK şüphesi olan hastaların tetkik edilmesinin standartize edilebilmesi için Ottawa SAK kuralları belirlenmiştir. Buna göre;

1. 40 yaşından büyük olmak
2. Ense ağrısı ve sertliğinin olması
3. Şuur geriliğine tanık olunması
4. Çabalama esnasında başlaması
5. Gökğürtüsü baş ağrısı olması (en yüksek düzeyine çok hızlı şekilde ulaşan)
6. Muayene esnasında boyun fleksiyonun kısıtlı olması (48).

Şiddetli baş ağrısı olup bu kriterlerden en az biri olan hastalara nonkontrast beyin BT veya lomber ponksiyon yapılması önerilmektedir.

Subaraknoid kanama ile müracaat eden hastalarda % 28 oranında ense sertliğı tespit edilmektedir (49). Ense sertliğı zamana bağlı olarak gelişir ve ilk semptom oluştuktan 6 saat sonra tespit edilmeye başlanır, 6-72 saat içerisinde en yüksek düzeyine ulaşır (50).

Subaraknoid kanama sonrası izlenen vitröz kanamalar ilk olarak 1881 yılında Moritz Litten tarafından tarif edilmiş ve Fransız oftalmolog Albert Terson ismiyle anılmıştır (52, 53). Bugün için spontan veya travma sonrası SAK geçiren hastalarda izlenen subhiyeloid, vitröz veya intraretinal kanamalar Tarson Sendromu olarak adlandırılır. Patofizyolojik olarak SAK sonrası hızla artan kafa içi basınç optik sinir kılıfı ile göze yayılır ve oluşan intraoküler venöz hipertansiyona bağlı olarak retinal damarlarda rüptür oluşur. Yapılan bir çalışmaya göre SAK sonrası % 46 oranında Tarson Sendromu izlenir ve kalıcı körlüğe sebep olabilir (53). SAK ile müracaat eden bütün hastalara oftalmolojik muayene yapılmalıdır (54).

Hemiparazi, disfazi, ekstraoküler kas hareketlerinde bozulma, görme keskinliğinde kayıplar, görme alanı kayıpları gibi birçok bulgu anevrizma rüptüre olmadan ve anevrizmanın boyutu ve anatomik lokalizasyonuna bağlı olarak gelişir. Üçüncü kranial sinir paralizi ve tek taraflı retroorbital ağrı internal karotid arter posterior kominikan arter birleşkesindeki anevrizmaya işaret eder. Ayrıca superior serebellar arter lokalizasyonundaki anevrizmaya bağlı olarakda üçüncü kranial sinir arazi izlenebilir. Karotid-oftalmik arter anevrizmalarında tek taraflı görme keskinliğinde ve görme alanında kayıp izlenir (55). Bilateral alt ekstermite güçsüzlüğü anterior serebral arter anevrizmasına veya rüptürüne bağlı olabilir.

Orta serebral arter anevrizmasında veya rüptüründe hemiparazi, parestezi, disfazi veya hemianopsi gelişebilir.

Kardiyak disfonksiyon ve elektrokardiyogramdaki (EKG) değişiklikler SAK geçiren hastalarda iyi tarif edilmiş fenomenlerdir. EKG değişiklikleri ve torsade de pointes gibi aritmiler SAK geçiren hastalarda izlenir. Sol ventriküler sistolik disfonksiyonu yaklaşık % 10 hastada tarif edilmiştir. Yaklaşık % 17 hastanın serum troponin I düzeylerinde artış olduğu ve hastalara yapılan postmortem otopsilerde kontraksiyon bant nekrozunun izlenmesi SAK geçiren hastalarda miyokardiyak nekroz olduğuna işaret etmektedir. Kardiyak patolojinin mekanizması net olarak ortaya konulamamış olsada birçok hayvan deneyinde kalpteki hasarın miyokard içine katekolamin salınımına bağlı olarak geliştiği hipotezi kabul edilmektedir (56).

Daha az karakteristik bulgu olarak; nöbet geçirme, akut ensefalopati veya anevrizma rüptürüne bağlı akut subdural hematoma ile acil servise hastalar müracaat ettirilebilir ve buda anevrizma rüptürü tanısı koymakta zorluğa sebep olabilir (57).

1.1.1.5.2 Klinik Evrelemeler

Subaraknoid kanama oldukça yıkıcı bir tablo ile seyreder. Hastanın başvuru esnasındaki bilinç durumu, yaşı ve başvuru sırasında çekilen BT'deki kanama miktarı SAK'ın gidişatı ile ilgili en önemli prognostik göstergelerdir. Bu göstergeler aynı zamanda tedavi kararı vermekte rehberlik oluşturmaları ve çok merkezli klinik çalışmalarda standardı sağlamaları açısından önemlidir (47).

Tarihsel olarak Botterell ve Nishioka sınıflamaları önem arz etmektedir (59, 60). Günümüzde en sık kullanılan skalalar; Hunt-Hess Sınıflaması, Fisher Skalası, Glaskow Koma Skorlaması (GKS) ve World Federation of Neurosurgeons (WFNS) skorlamasıdır. (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3)

Tablo 1. Hunt-Hess SAK Skorlaması

Evre	Nörolojik Gözlenim
Evre.1	Aseptomatik, minimal baş ağrısı
Evre.2	Orta ve şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci var
Evre.3	Uykuya meyilli, bilinç konfüze
Evre.4	Stupore
Evre.5	Koma

Hunt-Hess skalası 1968 yılında kendinden önce kullanılan Botterell Sınıflamasını temel alan sınıflamalar modifiye edilerek meydana getirilmiştir. Skaladan istenilen cerrahi riski değerlendirmesi ve nöroşirurjiyenlerin operasyon zamanına karar verebilmesine yardımcı olmasıdır. Skala genel olarak SAK geçiren hastaların en önemli bulguları olan; meningeal enflamatuvar reaksiyonun yoğunluğu, nörolojik defisitinin şiddeti ve uyanıklığın derecesi üzerine kurulmuştur (47).

Tablo 2. WFNS SAK Skalası

Evre	Nörolojik Gözlenim
Evre.1	GKS.15, motor defisit yok
Evre.2	GKS.13-14, motor defisit yok
Evre.3	GKS.13-14, motor defisit var
Evre.4	GKS.7-12, motor defisit var veya yok
Evre.5	GKS.3-6, motor defisit var veya yok

WFNS Skalası 1988 yılında Charles Drake başkanlığındaki uzman komite tarafından hazırlanmıştır. WFNS skalasının GKS temelinde nörolojik defisit baz alınarak beş basamakta oluşturulan bir sistemdir. Bu skorlamanın tek başına Hunt-Hess ve GKS'ye göre en önemli avantajı mortalitenin önemli göstergesi olan bilinci ve morbiditenin en önemli göstergesi olan nörolojik defisiti bir arada değerlendirmesidir (47).

Tablo 3. Fisher Sınıflaması

Evre	BT Bulguları
Evre.1	Tespit edilebilen kanama yok
Evre.2	1 mm' den ince kanama
Evre.3	1 mm' den kalın kanama
Evre.4	Diffüz SAK veya kanama olmaması ama intraventricüler, intraserebral kanama olması

Fisher sınıflaması 1980 yılında SAK sonrası gelişebilecek vazospazmı öngörebilmek için hazırlanmıştır (60). Skala başlangıç başvurusunda çekilen BT'deki kan miktarına göre derecelenir. Ancak bu skalanın hazırlandığı dönemde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin çözünürlüğü şu anda kullanılanlara göre kabaca onda bir oranındadır. Kullanılan ölçümler yazdırılan BT görüntülerinden elde edilen ölçülerdi ve gerçek pıhtı kalınlığı ile bağlantılı değildi. Subaraknoid pıhtının 1 mm'den ince olması tıpkı BT'de kan görülebilmesi gibi çok nadirdir ve bu yüzden bu skalaya göre grade 1 ve 2 oldukça nadir görülür (47). Ayrıca pıhtının dansitesi ve

temizlenme oranı en az kalınlığı kadar önemli olup Fisher Skalasında değerlendirilmemektedir (61).

1.1.1.6 Yardımcı Açınmalar

Kontrastsız beyin BT SAK tanısı koymakta en önemli görüntüleme yöntemidir. SAK geçirdiği düşünülen hastalarda ilk yapılması gereken görüntüleme yöntemi kontrastsız beyin BT çekilmesi olmalıdır. BT çekimi için teknik önemlidir. Kafa tabanından başlayarak oldukça ince kesitler şeklinde çekim yapılmalıdır, önerilen çekim inceliği 3 mm'dir. Çünkü 10 mm veya daha kalın çekimlerde küçük kan birikimleri görülemeyecektir. Çekim planı sert damağa paralel olmalıdır. Kan ve bitişik kemik dokusu benzer şekilde beyaz görünür ve buda özellikle küçük kanamaları kemik dokudan ayırmakta zorluk oluşturur. Kanın BT'de dansitesinin daha fazla olması ihtiva ettiği hemoglobin miktarı ile orantılıdır. Desilitre başına 10 gr'ın altındaki hemoglobin miktarında kanama izodens gözükecektir (62).

Bilgisayarlı tomografi ile SAK tanısı koyulabilmesi kanama sonrası geçen zamana bağlı olarak değişmektedir. BOS'un subaraknoid mesafede dinamik dolaşımı bu mesafedeki kanın hızlı temizlenmesine neden olmaktadır. SAK sonrası ilk 12 saatte BT'nin sensitivitesi % 98-100 iken, 24 saat içinde ise %93'e düşmektedir. Bir hafta sonrada BT % 85 oranında pozitif olmaktadır (62).

Bilgisayarlı tomografide izlenen subaraknoid kanın hacmi ve lokalizasyonu vazospazm, geç serebral iskemi ve SAK sonrası klinik durum hakkında bilgi vericidir (63). Birçok çalışma SAK sonrası çekilen BT'deki kan volümü ile ölüm ve kötü klinik sonuç arasında bağlantı olduğunu ve BT'deki kan volümünün çok önemli bağımsız faktör olduğunu göstermiştir (64). BT'deki kan hacminin değerlendirildiği skala sistemleri Fisher ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir ancak daha sonra günümüz görüntüleme yöntemleri ile daha kullanışlı olabilecek skalalar tarif edilmiştir. Hijdra Skalası yarı niceliksel bir sınıflama olup 10 sisternin her birindeki subaraknoid kanı ve her bir ventriküldeki intraventriküler kanamayı 4 puan üzerinden değerlendirir ve yapılan çalışmaya göre anjiyografik vazospazmı, geç serebral iskemi ve SAK sonrası kötü klinik sonucu değerlendirmede daha değerlidir ancak kullanımı daha zordur (65).

Subaraknoid kanama olduğu şüphelenilen ancak BT'de kanama izlenmeyen hastalara lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır (66). LP ilk semptomlar başladıktan 2-

3 hafta sonrasına kadar doğru tanı koydurabilmektedir (67). LP yapılsa bile BOS'a ait bulgular yanlış yorumlanabilmektedir. Lomber ponksiyon yapılırken eritrositlerin BOS içine geçerek artefakt oluşturmalarına (travmatik tap) bağlı oran % 20'nin üzerinde olup bunun gerçek kanamadan ayırt edilmesi gerekmektedir (62). Seçilecek metoda bağlı olmakla birlikte popülasyonda insidental anevrizma oranı % 0.5-6.0 arasında değişmekte olup yapılacak travmatik tap ile yanlış tanı konulması potansiyel olarak riskli olabilecek tanı ve tedavi metodlarının uygulanmasına sebep olabileceği için doğru kanama ile ayırımının yapılması kritik önem arz etmektedir. Tecrübeli biri tarafından yapılmasa dahi üç tüp metodunun kullanılması ayırımın yapılmasında ciddi fayda sağlayacaktır. İlk tüpten sonra azalan oranlarda da olsa üçüncü tüpe kadar tüplerdeki BOS'da eritrositin gösterilmesi güvenilir şekilde doğru kanamayı travmatik kanamadan ayıracaktır (62).

Ancak en sensitif yöntem ksantokromik BOS için spektrofotometri yapmaktır. BOS'da ksantokromiyi oluşturan SAK başlangıcından 12 saat sonra ortaya çıkan bilirubindir. Görsel inspeksiyon ile ksantokrominin değerlendirilmesinde sensitivite oranı % 50'den düşüktür. Bilirubin ve hemoglobin için spektrofotometri sonuçları negatif ise ve beyin BT'de kanama bulgusu izlenmemiş ise katater anjiyografi yapılmasına gerek olmadığı önerilmektedir (68).

Kanama diyatezi, artmış kafa içi basınç, kafa içi yer işgal eden lezyon, arteriyovenöz malformasyon şüphesi ve lomber ponksiyon yapılacak alanda enfeksiyon olmasının lomber ponksiyon için kontrendikasyon oluşturacağı akılda tutulmalıdır. Lomber ponksiyona bağlı gelişebilecek komplikasyonlar anevrizmanın yeniden kanamasına veya herniasyona bağlı olarak klinik kötüleşmedir. Yapılan bir çalışmaya göre lomber ponksiyon yapıldıktan sonra 24 saat içinde gelişen klinik kötüleşme oranı % 10 bulunmuştur (69). Lomber ponksiyon yapmadan önce muhakkak beyin BT çekilmesi önerilmektedir.

Subaraknoid kanama tanısı için manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanımı geçmiş yıllara göre gelişmiştir. Özellikle proton ağırlıklı görüntüleme ve FLAIR görüntülemelerin akut SAK tanısı koymadaki başarısı artmaktadır (70). Ancak MRG için kısıtlılık oluşturan; acil servis ortamında çekilebilme zorluğu, hareket artefaktına çok hassas olması, hasta uyumuna ihtiyaç duyması ve pahalı oluşu gibi nedenlerden ötürü günlük kullanımı yaygın değildir. Genellikle beyin parankimi ile ilgili bilgi sahibi olmak ve SAK'ın diğer sebeplerini araştırmak için kullanılır.

Anevrizmanın lokalizasyonunu belirlemede MR anjiografinin kullanımı önceki dekatlara göre gelişmiş olsada hala katater anjiografinin yerini alamamıştır. Özellikle anevrizmanın boyutuna bağlı olmak üzere 3D-MRA'nın sensitivitesi % 55-93 arasındadır (71). Bu oran özellikle anevrizma boyutuna bağlı olarak değişmektedir. Anevrizmanın boyutu 5 mm'den büyük olduğunda sensitivite % 85-100 iken, boyut 5 mm'den küçük ise sensitivite % 56'ya düşmektedir. Ayrıca anevrizmanın boynunun özelliğini göstermekte ve devam eden damar ile ilişkisini göstermekte de kısıtlıdır (72).

Bilgisayarlı tomografi anjiografi SAK geçiren hastalarda özellikle tedavide kraniotomi yapılacaksa anevrizmanın kemik yapı ile ilişkisini ve beyin dokusu ile ilişkisini daha iyi gösterdiği için avantaj sağlamaktadır. Ayrıca DSA'da daha az gösterilebilen anevrizma duvarında ki kalsifikasyonu ve endoluminal trombüsü göstermede daha başarılıdır. Ancak dezavantaj olarak anevrizmanın tespiti boyutu ile bağlantı göstermektedir. Yapılan çalışmalarda BT anjiografinin sensitivitesi anevrizma boyutu 5 mm'den küçük ise % 83, 5-12 mm arasında % 90 ve 12 mm'den büyük ise % 100 olarak bulunmuştur (73).

Dijital substraksiyon anjiografi (DSA) santral sinir sistemindeki vasküler patolojileri gösterme konusunda altın standart olarak kabul edilmektedir. Ayrıca tanı esnasında tedavinin de uygulanabiliyor olması bu yöntemin değerini artırmaktadır (74). Ancak kontrast madde kullanımına bağlı komplikasyonlar, inguinal herni ve psödoanevrizma gibi lokal komplikasyonlara sahip olması ve tromboze olup kontrast maddenin dolmadığı anevrizmaları tespit edememesi gibi dezavantajlara sahiptir (75).

1.1.1.7 Anevrizmatik Subaraknoid Kanamanın Doğal Seyri ve Prognozu

Yapılan çalışmalarda sonuçlar farklılık gösterse de aSAK hastalarında mortalite oranının % 8-67 olduğu belirtilmektedir. Bu oran İsveç ve Finlandiya dahil edilmediğinde Avrupa'da % 44, Kuzey İsveç ve Finlandiya'da % 42, Japonya'da %26, Güney Amerika ve Amerika Birleşik Devletleri'nde %42 olarak belirtilmektedir (76). Japonya'da diğer bölgelere göre daha düşük fatalite oranı kullanılan metodolojik farklılıktan veya SAK hastalarının tedavi yönetimindeki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Subaraknoid kanama sonrası kognitif işlevlerde bozulma ilk 3 ayda çok sık olup bu bozukluk 75 ay belki daha fazla sürebilmektedir (77). Kognitif işlevlerdeki bozulma hafıza, yönetim fonksiyonları ve dil becerisini içermektedir. Verbal, vizüel,

kısa ve uzun dönem hafıza kusurları aSAK sonrası hastalarda izlenmektedir. % 14-61 oranında değişmekle birlikte verbal hafıza en sık etkilenen kognitif bozukluktur (78). İleri yaş, daha az eğitilmiş olmak, başvuruda düşük nörolojik grade, rüptüre anevrizmanın anterior sirkülasyonda yerleşik olması, anterior interhemisferik sulkusta ve silviyan fissürde fazlaca kan bulunan hastalarda verbal ve vizüel hafızanın daha fazla etkilendiği görülmüştür (79).

Günlük yaşam aktivitesi kendine bakabilme yeteneğini ifade etmektedir. Günlük yaşam aktivitesi beslenme, giyinme, kişisel hijyen ve tuvaleti kapsamaktadır (80). aSAK geçiren hastalarda günlük yaşam aktivitesinde ki bozulma yapılan çalışmalarda çok fazla değişkenlik göstermekte ve % 4-12 arasında değişmektedir (81). Genel olarak izlenen hastaneden taburcu olurken mevcut olan inkontinans ve kişisel hijyenin devam ettirilememesidir (82). Gerçek dünyada en önemli fonksiyonel geri kazanım hastaların aSAK öncesi işlerine geri dönebilmeleridir. Yapılan çalışmalarda görülmüştür ki aSAK hastalarının % 40'dan fazlası hastalık öncesi işlerine dönememektedirler (83).

1.1.1.8 Anevrizmatik Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları

Anevrizmal SAK ciddi mortalite ve morbiditeye sebep olan yıkıcı bir tablo olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir hasta kanamadan sonra hastaneye varabilmiş ise yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sebep olan patolojik süreç başlar. Bu patolojik süreci bilmek ve yönetebilmek aSAK hastaları ile ilgilenen klinisyenler için büyük önem arz etmektedir.

1.1.1.8.1 Hidrosefali

Subaraknoid kanamaya bağlı hidrosefali ilk olarak 1928 yılında Bagley tarafından olarak rapor edilmiş iyi bilinen bir komplikasyondur (84). aSAK geçiren hastalarda hidrosefali gelişme oranı % 15-53 olup, aSAK sonrası kalıcı şant takılma ihtiyacı olan hasta oranı % 2-36 olarak rapor edilmiştir (85). SAK sonrası gelişen hidrosefali hem obstrüktif hem de komunikan tipte olabilir. Subaraknoid alandaki kanın ventriküler sisteme açılması veya intraparaknoidal hematoma obstrüktif hidrosefaliye neden olabilmektedir. Ventriküler sistemde kan temizlenmiş olsa bile araknoid granülasyonların etkilenmesine bağlı olarak BOS emilim kapasitesinin azalması komunikan hidrosefaliye neden olabilmektedir.

Beyin omurilik sıvısının geçici olarak drene edilmesi için eksternal ventriküler drenaj (EVD) kateteri tatbik edilmesi, ventrikülostomi, seri LP uygulamaları veya lomber katater tatbik edilmesi uygulanabilmektedir. EVD tatbikine bağlı olarak gelişebilecek komplikasyonlar; yeniden kanama, katater hattı boyunca oluşabilecek intraserebral hematoma ve enfeksiyondur (86). EVD uygulanmasına bağlı yeniden kanama ihtimali çalışmalarda farklı oranlarda ifade edilmekte olup % 0-46 olarak belirtilmektedir. Katater hattı boyunca intraserebral hematoma gelişme ihtimali % 8, enfeksiyon ihtimali % 8 olarak ifade edilmektedir (87). Yapılan çalışmalarda aSAK'larda anevrizma dolaşım dışı bırakılmadan önce gelişen hidrosefalide bu uygulanan yöntemlere bağlı olarak gelişebilecek yeniden kanama ihtimalinin bahsedilen yöntemler arasında farklılık olmadığı gösterilmiştir (88).

İleri yaş, başvuru anında akut hidrosefali, posterior sirkülasyon anevrizması ve dev anevrizma durumlarında şant bağımlı hidrosefali gelişme ihtimali artmaktadır (89). Lamina terminalisin fenestrasyonu şant bağımlı hidrosefaliyi % 80 oranında azaltmaktadır (90).

1.1.1.8.2 Epileptik Nöbet

Subaraknoid kanama sonrası nöbet geçirme oldukça yaygın olup yaklaşık % 15 oranında görülmektedir (91). ISAT'ın (International Subarachnoid Hemorrhage Trial) yapmış olduğu randomize çalışmaya göre anevrizma koilizasyonu yapılanlarda % 8, açık cerrahi yapılanlarda % 13 oranında nöbet geçirdikleri görülmüştür (92). Bu çalışma aynı zamanda nöbet geçirme ihtimalinin; genç yaş grubunda, Fisher evre 1'den daha fazla olanlarda, vazospazma bağlı geç nörolojik defisit gelişenlerde, tromboembolik komplikasyon gelişenlerde ve orta serebral arter anevrizması olanlarda yüksek olduğunu göstermiştir. Profilaktik antiepileptik kullanımı klinisyenlerin kendi kararına göre belirlenmektedir ve bu konu ile ilgili yapılmış randomize bir çalışma yoktur (93).

Subaraknoid kanama sonrası gelişen epilepside hastanın yeniden kanama, hidrocefali, serebral iskemi veya hiponatremi gibi metabolik bozuklukların gelişmiş olabileceği akılda tutulmalı ve buna yönelik tetkik edilmelidir.

1.1.1.8.3 Yeniden Kanama

Yeniden kanama aSAK'larda izlenebilecek ciddi bir komplikasyondur. aSAK'a bağlı en önemli ölüm sebebi erken dönem beyin hasarı ve yeniden kanamadır. Tedavi edilmemiş anevrizmalarda yeniden kanama ihtimali ilk 24 saatte % 4 olup, devam eden 14 günde günlük % 1-2 artar, ilk 6 ayda % 50'ye ulaşır ve daha sonra devam eden yıllarda yıllık artış % 3 olarak bulunmuştur (94).

Columbia Üniversitesi'nde yapılan çalışmaya göre yeniden kanamanın meydana gelme oranı ortalama % 6 olup, % 73 oranında ilk üç günde meydana gelmektedir. Bu çalışmaya göre yeniden kanama için bağımsız risk faktörleri hastaların başlangıçtaki Hunt-Hess Evresi ve anevrizmanın maksimum çapıdır. Aynı zamanda Hunt-Hess Evresi yeniden kanamanın zamanlaması ile de bağlantılıdır. Hunt-Hess Evresi 4-5 olanlarda yeniden kanama daha fazla ve daha erken görülmektedir. Ancak anevrizma çapı ile yeniden kanama zamanı arasında bağlantı yoktur (95). Tedavi sonrası yeniden kanama oranı % 0.19 olarak bulunmuş olup, yeniden kanama geçiren hastaların % 58'i ölmüştür. Yeniden kanama ihtimali anevrizmanın ne kadar doldurulduğu ile orantılıdır. Ayrıca aynı çalışmada istatisti

olarak koilizasyon ile kliplleme arasında yeniden kanama ihtimali arasında fark bulunamamıştır (96).

1.1.1.8.4 İntraventriküler Hemoraji ve Kafa İçi Basınç Artışı

Anevrizma rüptürü sonrası intraventriküle hemoraji klinik serilerde % 13-28, otopsi serilerinde % 37-54 oranında izlenmiştir. Anterior komunikan arter ve baziler tepe anevrizmaları çok daha sık oranda intraventriküler hemorajiye neden olurlar. İntraventriküler hemoraji ölüm, kötü klinik sonuç ve akut ve kronik hidrosefali için bağımsız risk faktörüdür (97).

Geniş intraventriküler hemorajisi olan hastalar % 50 oranında kötü klinik durum ile başvurur ve vakaların % 64'ü ölümlle sonuçlanır. Ventriküler çap kliniği belirleyen faktördür (98). İntraventriküler trombolitik ajan uygulanması geniş intraventriküler kanaması olan hastalarda kanın hızlı temizlenmesine, intrakraniyal basıncın düşürülmesine ve eğer ventriküler katater uygulanmış ise tıkanmasının engellenmesine yardımcı olabilir. Ancak trombolitik tedavinin güvenliğini gösterecek yeteri kadar çalışma yoktur. İntraventriküler kanamanın yanında anevrizma üzerinde bulunan pıhtılaşmış kanamanın da lizisine sebep olursa katastrofik yeniden kanamaya sebep olabilir (99).

1.1.1.8.5 İntraserebral Hematom

Distal anterior serebral arterden kaynaklanan anevrizmalara bağlı rüptürlerde intraserebral hematom oluşturma ihtimali en yüksektir. Ancak göreceli olarak daha az görüldükleri için intraserebral hematom en çok orta serebral arter ve anterior komunikan arter anevrizmalarına bağlı rüptürlerde izlenir. Otopsi serilerinde % 62-67 oranında tespit edilmiştir (100).

Anevrizma rüptürüne bağlı gelişen intraserebral hematomu hipertansif kanamadan ayırt etmek gerekir. Eğer şüpheleniliyorsa muhakkak anjiyografi ile tetkik etmek gerekir. İntraserebral hematom ile müracaat eden anevrizma rüptürlerinde aynı seansta hem klot boşaltılıp hem de anevrizma kapatılabileceği gibi klot boşaltılması sonrası ikinci seansta anevrizmaya müdahale edilebilir. Ancak bir çok otör hem iki işlem uygulamamak için ve anevrizmanın yeniden kanama ihtimaline karşı aynı seansta işlem yapmayı önermektedir (101).

1.1.1.8.6 Anemi

Anemi SAK hastalarında en çok izlenen ikinci sıradaki medikal komplikasyondur ve serebral enfarkt, kötü klinik durum ve ölüm ile bağlantılıdır (102). Yapılan bir çalışmaya göre SAK hastalarının % 36'sında hemoglobin değeri 9 mg/dl'nin altında bulunmuş ve transfüzyon uygulanmıştır. SAK sonrası gelişen aneminin sebebi tam olarak ortaya konulamamış olsada kırmızı kan hücresi miktarında azalma, immobilité, flebotomi ve hemodülsyona bağılı olduğı düşünölmektedir (103).

Yapılan çalışmalar düşük hemoglobin düzeyinin kötü klinik sonuca sebep olduğunu göstersedé transfüzyon uygulanmasıda enfeksiyon ve kötü klinik sonuca sebep olmaktadır. Eritrosit replésmasının kliniğı kötüleştirme sebebi olarak şunlar düşünölmektedir; depolanmış kandaki tükenmiş nitrik oksit vazodilatasyonu azaltmakta, depolanmış eritrositlere bağılı olarak immün fonksiyon bozulmakta, depolanmış eritrositlerin oksijen bağılama kapasiteleri azalmakta ve bu durum serebral enfarkta sebep olmaktadır (104). Alternatif olarak nöroprotektif etkisi olan eritropoetinin anemi tedavisinde kullanımının gelecekte daha yaygın olacağı düşünölmektedir (105).

1.1.1.8.7 Kardiyak Komplikasyonlar

Subaraknoid kanama sonrası troponin yükselmesi iyi bilinen bir durumdur. Troponin seviyesinin yükselmesi sol ventriköl disfonksiyonu, pulmoner ödem, dissemine intravasküler koagölasyon, ölüm veya düşük fonksiyonel durum ile bağılantılıdır (106). SAK'a bağılı gelişen nörojenik stres kardiyomiyopati tanısı yükselen troponin değérleri, ekokardiyogramda değışken derecelerde duvar hareket bozuklukları, EKG anormallikleri, akciğer grafisinde gösterilen pulmoner ödem ve negatif koroner anjiografi ile konulur (47).

1.1.1.8.8 Pulmoner Komplikasyonlar

Pulmoner komplikasyonlar aSAK hastalarında % 22 oranında görölmektedir. Bu komplikasyonlar pnömoni, pulmoner ödem, atelektazi, akut pulmoner injuri ve akut respiratuvar distres sendromu şeklinde karşımıza çıkmaktadır (107).

1.1.1.8.9 Venöz Tromboemboli

Subaraknoid kanama sonrası venöz tromboemboli % 2-8 oranında izlenmektedir. İleri yaş, daha önce geçirilmiş tromboemboli, alt ekstremitéye ait

travma, sigara içimi, variköz venler, oral kontraseptif kullanımı, gebelik ve operasyon süresinin 4 saatten fazla olması riski artırmaktadır (108).

1.1.1.8.10 Gastrointestinal Komplikasyonlar

Subaraknoid kanamadan sonraki ilk üç günde ortaya çıkan sempatik hiperaktivite nedeniyle üriner katekolamin salınımı artar ve bu artış kortizol, glukagon, sitokinlerin salınmasına ve buna bağlı olarak oksijen tüketiminin artmasına ve karbondioksit üretiminin artmasına sebep olur (109). Bütün bu mekanizmaların neticesinde hastalarda kilo kaybı, enfeksiyon oranlarında artma ve yara yeri problemleri ortaya çıkabilmektedir. SAK hastalarının erken dönem nütrisyonel destek verilmesinin hayatta kalma oranını artırdığı gösterilmiştir (110).

1.1.1.8.11 Elektrolit Bozuklukları

Subaraknoid kanama hastalarında sodyum imbalansı oldukça sık izlenmektedir. Sodyum seviyeleri hastaların klinik durumu ile yakından bağlantılıdır ve sodyum dengesindeki anormallikler klinik kötüleşmeye sebep olmaktadır (111). aSAK hastalarında hiponatreminin iki temel sebebini serebral tuz kaybı (STK) veya uygunsuz antidiüretik hormon salınımı (UADHS) oluşturmaktadır. STK böbrekten tuz kaybedilmesi sonucu olarak diüreze ve hipovolemiye neden olmaktadır. UADHS’de ise serbest suyun retansiyonuna ve sonuç olarakta övolemi veya hipervolemiye sebep olmaktadır (112). Bu iki patolojik sürecin doğru tanısı seçilecek tedavi yöntemi açısından önem arz etmektedir.

1.1.1.8.12 Ateş

Ateş aSAK sonrası sıklıkla görülmektedir. Yapılan bir çalışmaya göre ateş % 54 oranında 38,5 derecenin üzerinde seyreder (113). Özellikle düşük Hunt-Hess Evresi’nde ve intraventriküler kanaması olan hastalarda daha sık izlenmektedir (114). Ateşin yüksek seyretmesi SAK hastalarında serebral ödem ve intrakraniyal basıncın artmasına, serebral enfarktın şiddetlenmesine, arteriyel venöz oksijen değişiminin azalmasına ve şuur gerilemesine sebep olur (115). Ateşin % 75 oranında sebebi enfeksiyöz, % 25 oranında sebebi nörojenik veya santral kaynaklıdır.

1.1.1.9 Serebral Vazospazm

1.1.1.9.1 Serebral Vazospazm; Zaman Aralığı, İnsidansı ve Risk Faktörleri

Hipokrat 2400 yıl önce beyin kanaması geçiren hastalarda geç dönemde ölüm gerçekleştiğini belirtmiştir. Vazospazm ilk olarak 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (116). Yaptıkları çalışma sonucunda vazospazmın kanama sonrası birkaç hafta içinde geliştiğini, anevrizmaya yakın vasküler etkilenmenin maksimum komşu vasküler yapılarda daha az derecelerde olduğunu ve anevrizma rüptürü sonrası prognozda etkili olduğunu göstermişlerdir. aSAK geçirdikten sonra anevrizması cerrahi olarak veya endovasküler olarak kapatılan hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak vazospazm karşımıza çıkmaktadır (117).

Vazospazm anjiyografik ve klinik vazospazm olarak tarif edilir. Anjiyografik vazospazm SAK sonrası birkaç gün içerisinde ortaya çıkan ve yaklaşık 1. haftada pik yapan arteriyel daralmadır. Klinik veya semptomatik vazospazm arteriyel daralmanın neticesi olarak ortaya çıkan geç iskemik hasarın oluşturduğu semptom ve bulgular tablosudur. Serebral iskeminin yayılımı arteriyel daralmanın derecesine ve yaygınlığına bağlı olarak değişir. Vazospazm sadece intradural arterlerde izlenir (118).

Anjiyografik vazospazm oldukça yaygın görülmekte olup yaklaşık % 60 oranında izlenir. Yapılan çalışmada aSAK hastalarının % 26'sında 6. haftada serebral enfarkt izlenmektedir ve buda hastanın fonksiyonel durumunun kötüleşmesine sebep olmaktadır. Serebral enfarkt gelişimi hastanın yaşının ileri olması, hastanın müracaatındaki nörolojik durumunun kötü olması, hipertansiyon veya diyabet hikayesinin olması, geniş anevrizmasının olması ile bağlantılıdır (119).

Subaraknoid kanama sonrası vazospazm gelişebileceğine dair en önemli tahmin ettirici faktör subaraknoid alandaki kalıcı geniş volümlü pıhtıdır (120). Fisher tarafından tarif edilen ve daha sonra modifiye edilen skala BT'deki kan volümü ve dağılımını değerlendirerek gelişebilecek iskemi ve kötü sonucu yüksek oranda tahmin ettiricidir (121).

Diğer risk faktörleri; hastanın müracaatı esnasındaki kötü nörolojik durum, sigara kullanımı, diyabetes mellitus veya hiperglisemi ve daha önceden var olan hipertansiyon hikayesidir (122). Vazospazm gelişmesiyle bağlantılı olabilecek muhtemel risk faktörleri kadın cinsiyet, genç yaş ve rüptüre olan anevrizmanın lokalizasyonudur. Distal serebral arter anevrizmalarında semptomatik vazospazm

diğer lokalizasyonlara göre daha fazla görülmektedir (123). Japon ırkında diğer ırklara göre daha fazla vazospazm geliştiği görülmüştür (124). Ayrıca kokain kullanımı vazospazm için bağımsız bir risk faktörüdür (125).

Endovasküler koilizasyon cerrahi kliplemeye göre kıyaslandığında vazospazm gelişimi açısından düşük riskli bulunmuştur (126). Ayrıca intraoperatif anevrizmanın rüptüre olması vazospazm ihtimalini artırmamaktadır (127).

1.1.1.9.2 Vazospazmın Klinik Belirtileri ve Tanısı

Semptomatik vazospazm genellikle kademeli olarak gelişir ve hastalarda artan baş ağrısı, ajitasyon veya somnolans vazospazm gelişeceğine dair haberci olabilir. Muayene edilebilen uyanık hastalarda dikkatin azalmasına, verbal yanıtın bozulmasına veya üst ekstremitelerde yeni gelişen pronator drifte sebep olabilir. Daralan damarın sulama alanına bağlı olarak gelişen serebral enfarktlarda damara özgü semptomlar oluşabilmektedir. Orta serebral arter vazospazmlarında monoparazi veya hemiparazi ile seyreden taraf bulguları ve eğer dominant hemisferde ise afazi gelişebilmektedir. Anterior serebral arter anevrizmalarında alt ekstremitte güçsüzlüğü, konfüzyon, uyuşukluk ve sonunda abuliya gelişebilmektedir. Vertebrobaziler sistem vazospazmlarında erken dönemde bilinç bozukluğu ve nörolojik kötüleşme izlenir (3).

Vazospazm teşhisinde ilk olarak hastanın klinik durumunu ve nörolojik durumunu kötüleştirebilecek diğer sebeplerin varlığını beyin BT ve laboratuvar tetkikleri ile dışlamak gerekmektedir.

Transkraniyal doppler (TKD)'nın çalışma prensibi daralan damar içinde kan akım hızının artmasına bağlı olarak doppler sinyallerinin yayılım ve geridönüm frekansında artması üzerinedir (128). TKD genellikle hasta başında monitorize şekilde takip edilip kan akım hızının artmasının izlenmesi ile vazospazm başlangıcını doğru şekilde tespit eder. Pozitron emisyon tomografisi SAK sonrası serebral iskemiye teşhis etmekte faydalı olabilecek bir yöntem olmasına rağmen yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar için çekim zorluğundan dolayı kullanımı pratik değildir (129). Aynı şekilde MR görüntülemeler ile perfüzyon defektinin araştırılması veya iskemi için difüzyon ağırlıklı görüntülerin çekilmesi benzer şekilde faydalı ancak aynı limitasyonlara sahiptirler (130, 131).

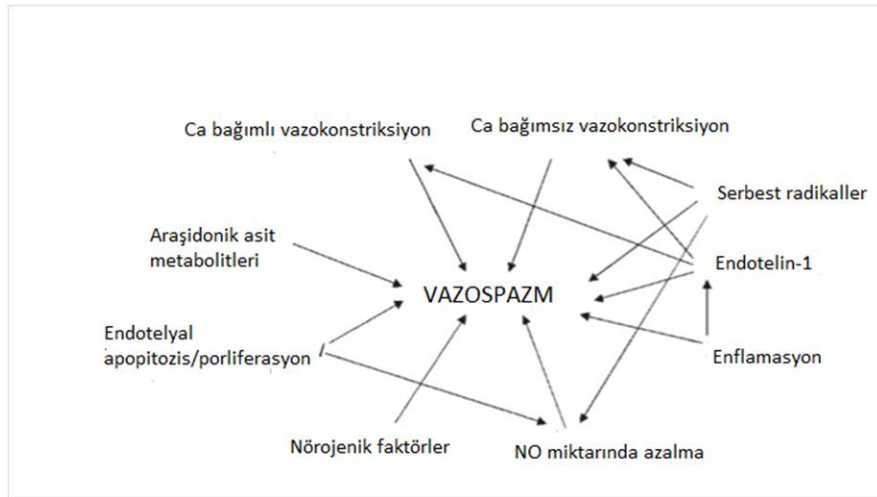
Bilgisarlı tomografi perfüzyon görüntülemenin vazospazm teşhisinde kullanım popülariteliği hızla artmaktadır. Kullanımının kolay olması, hızlı görüntü elde edilebilmesi ve BT anjiografi ile korele edilerek anjiografik vazospazmın gösterilebilmesi avantajlarıdır (132).

Orta ve büyük damarlarda ki vazospazmı göstermenin en pratik yolu DSA veya BT anjiografidir (133).

1.1.1.9.3 Etyoloji ve Patogenez

Vazospazmın fizyopatolojisi ve tedavisi uzun zamandır araştırılıyor olsada henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Önceleri vazospazmı anlamak için damar kasılması merkezde tutulurken yeni yapılan hayvan çalışmaları ve klinik bilgiler bu sürecin multifaktöriyel olduğuna işaret etmektedir. Mekanizmanın daha iyi anlaşılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vazospazmdan sorumlu başlıca patolojik süreçler şu şekilde incelenmektedir;



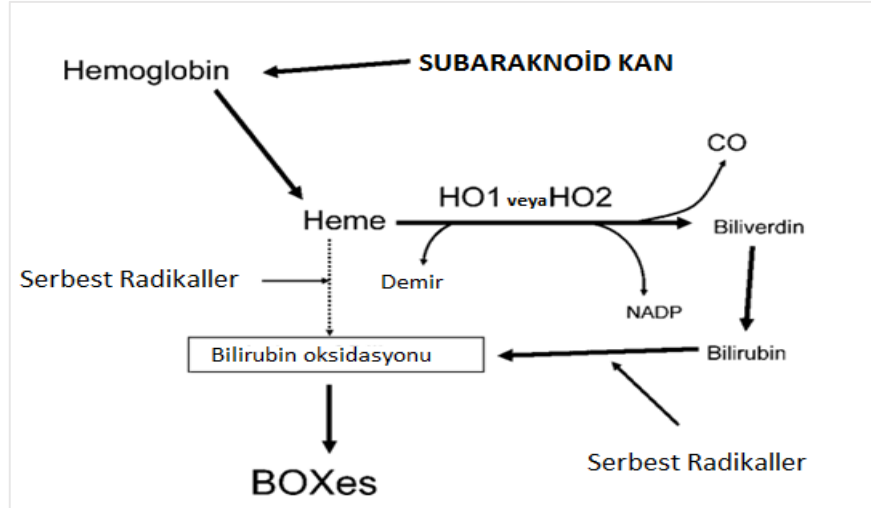
Şekil 1. Vazospazmdan sorumlu başlıca patolojik yollar

1.1.1.9.3.1 Hemoglobin

Ferröz hemoglobinin subaraknoid alandaki pıhtıdan serbestleşmesi sonucu mekanizması tam olarak anlaşılamamış bir şekilde arteriyel daralmaya sebep olmaktadır. Muhtemel sebepler nöronal apoptozis, nitrik oksid (NO)'in üretiminin azalması, endotelin-1 seviyesinin artması, damar düz kaslarında direkt oksidatif stres, hücre membranında serbest radikal üretimi ve lipid peroksidasyonu, kalsiyum ve potasyum kanallarındaki değişiklikler ve genlerin düzenlenmesindeki değişikliklerdir (134–137).

Son yapılan çalışmalar vazospazmın oluşmasında veya ilerlemesinde ana sebep olarak oksidatif stresi göstermektedir. Muhtemel etki olarak direk damar düz kaslarındaki kalsiyum kanallarını ve vazoaktif proteinleri aktive ederek veya reaktif oksijen bileşenlerinin vazoaktif maddeleri üretmesini modifiye ederek vazospazma neden olmaktadır (138). Örneğin serbest oksijen bileşikleri damar düz kaslarında

kasılmaya sebep olacak vazoaaktif bileşikler üretmek üzere araaşidonik asit üzerine etki etmektedirler. Diğer muhtemel vazoaaktif bileşikler oksidatif strese bağlı olarak oluşturulan bilirubin oksidasyonu (BOXes) bileşikleridir.



Şekil 2. Subaraknoid mesafede bulunan kanın vazospazm oluşumunda izlediği yolak

Subaraknoid mesafedeki oksidatif stres ayrıca damar düz kaslarının kasılmasında çok önemli olan protein kinaz C ve Rho kinazı aktive etmektedir. Rho kinaz damar düz kaslarının kasılmasını protein kinaz C uyarılınca kadar aktive eder ve aynı zamanda damar düz kas hücrelerinin proliferasyonunu tetikler. Bu muhtemel mekanizma vazospazmda görülen damar duvarındaki fenotipik değişikliğin ve vasküler remodelingin sebebidir (139).

1.1.1.9.3.2 Endotelin

Potansiyel vazokonstriktör olan endotelin-1 1988 yılında domuzların endotelinden izole edilmiştir ve SAK geğirilen hastaların ve SAK modeli oluşturulmuş hayvanların BOS'larında endotelin-1 seviyesinin artmış olduğu gösterilmiştir (140). Oksihemoglobin endotelial hücrelerden endotelin-1 sentezinin artmasına sebep olur. Bunun yanında astrositlerden iskemiye cevap olarak salınır ve SAK geçiren hastaların BOS'larından izole edilen lökositlerinde endotelin-1 salınımı yaptığı gösterilmiştir (141). Ayrıca serebral arterlerin endotelin-1'e karşı olan duyarlılığıda artmaktadır ki endotelin-1 seviyesinin artmasından daha önemli olabilir.

1.1.1.9.3.3 Damar Düz Kaslarında Kasılma

Serebral vazospazm anormal ve uzamış damar düz kas kontraksiyonu olarak tarif edilir. İntrasellüler serbest kalsiyum (Ca) seviyesi kas kontraksiyonun düzenlenmesinde ana belirleyici eksendir (142). Yapılan alışmalar kas

kontraksiyonun Ca bağımlı ve bağımsız gelişebileceğini göstermektedir. SAK sonrası ortaya çıkan kan yıkım ürünleri G proteini kenetli reseptörler ve tirozin kinaz reseptörleri gibi reseptörleri aktive eder. Özellikle hücre içi Ca düzeyinin artmasından tirozin kinaz yolağının uyarılması sorumludur. G proteini kenetli reseptör yolağının uyarılması fosfolipaz C üretilmesine sebep olur. Fosfolipaz C'de membran fosfolipitlerini hidrolize ederek fosfatidil inositol 4,5-bifosfatı (PIP₂), inositol 1,4,5-trifosfat (IP₃) ve diaçil gliserol (DAG) oluşumunu sağlar. IP₃ hücre içinden Ca salınımını uyarır (143). Aynı çalışmaya göre vazokonstriksiyon Ca seviyesinin devamlı yüksek kalması ve miyozin hafif zincirinin (MLC) fosforilasyonu ile karakterize olduğu ileri sürülmüştür.

Kalsiyum bağımlı vazokonstriksiyonda kalsiyumun hücre içine girmesi ile Ca/Kalmodulin bağımlı miyozin hafif zincir (MLC) kinaz enzimini aktifleştirir. Bu enzim miyozin hafif zincirini fosforlayarak aktifleştirir ve aktin ile miyozinin birbiri üzerinden kayarak damar düz kas kontraksiyonu oluşmasına sebep olur. Ca yüksekliği aynı zamanda miyozin hafif zincir fosfatazı (MLCP) inhibe ederek damar düz kas kasılmasının gelişimine katkı sağlar (144).

Ayrıca erken dönemde oluşan kontraksiyon, artan basınçtan kaynaklanan araknoid trabeküla veya damar duvarına olan mekanik bası, serotonin ve trombin gibi spazmojenlerin trombositler tarafından salınması ve diğer spazmojenlerin lökosit veya eritrositler tarafından salınmasına bağlı olarak gelişebilir. Bu işlemler yüksek miktarda enerji ve Ca gerektiren durumlardır. Düz kaslar hücre içi kalsiyumdan çok hücre dışı kalsiyumu kullanırlar.

Düz kas hücreleri kalsiyumu reseptör veya voltaj bağımlı mekanizmalar ile hücre içine alırlar. Vazokonstriksiyon için bu mekanizma gerekli olsa da bu kısa süreli, erken dönemde oluşan ve saatler içinde sonlanan bir süreçtir. Serebral vazospazmın SAK sonrası 3. günde başlaması ve 2 haftadan daha uzun sürmesi başka mekanizmaların varlığını gerektirmektedir.

Kalsiyum bağımsız vazospazmdan; protein kinaz C (PKC), Rho kinaz ve protein tirozin kinaz (PTK) gibi sinyal iletim yolları sorumlu tutulmaktadır

Protein kinaz C (PKC) birçok iyon kanalını fosfatlayarak damar kasılmasına sebep olabilir. Ancak en iyi tanımlanmış olan mekanizma PKC'nin kaldesmon, kalponin ve MLCP'yi fosforillemesidir (145). Kaldesmon ve kalponin aktine bağlanarak düz kas kasılmasını regüle eden ince filamentöz yapılardır (142). Bu yapıların PKC veya mitojenle etkinleşen protein kinaz (MAPK) gibi diğer protein

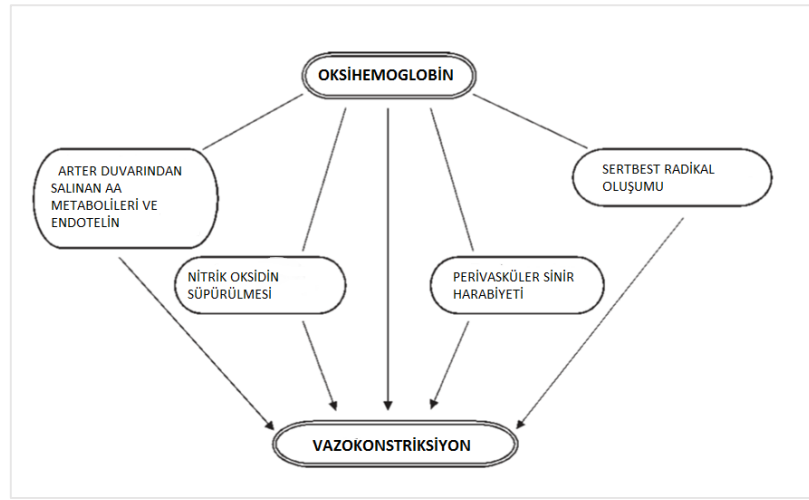
kinazlar ile fosforile olması düz kas kontraksiyonunu artırır (143). Yapılan bir çalışmada köpek baziler arterinde PKC aktivasyonunda ciddi vazospazm geliştiği ve inhibitörü verildiğinde engellendiği görülmüştür (146). Rho-kinaz sadece MLC fosforilasyonunu arttırmakla kalmaz MLC fosfataz enzimini de inhibe ederek bazal Ca düzeyinde damar düz kaslarının kasılı kalmasını sağlar.

1.1.1.9.3.4 Spazmojenler

Yapılan birçok çalışmaya rağmen subaraknoid mesafedeki kan yıkım ürünlerinin vazospazmı direkt mi indirekt mi tetiklediğine dair soru cevap bulamamıştır. Ancak subaraknoid mesafedeki kanın vazospazm oluşturduğu birçok kez gösterilmiştir. Zabramski ve arkadaşlarının 1986 yılında köpekler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada subaraknoid mesafedeki kan volümü ile vazospazm şiddeti arasındaki bağlantıyı göstermişlerdir (147). Zhang ve arkadaşlarının 2001 yılında maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda subaraknoid mesafedeki kanın uzaklaştırılması ile vazospazmın gerilediğini göstermişlerdir (148).

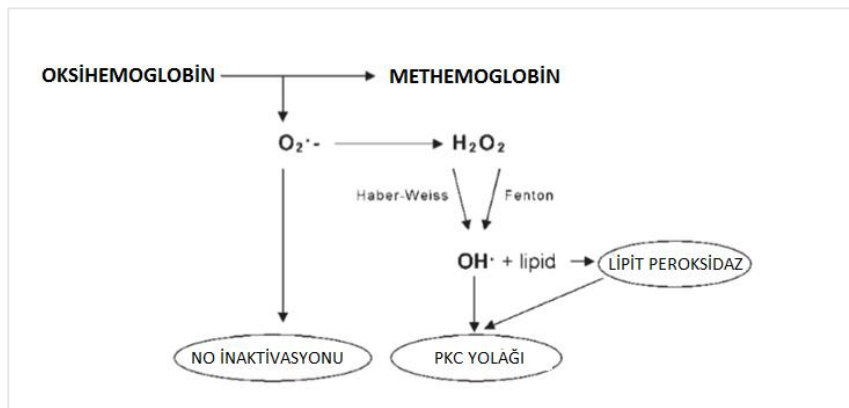
Birçok çalışma şunu göstermektedir ki vazospazm oluşumundaki en önemli spazmojenik madde oksihemoglobindir (139). Aynı zamanda yapılan çalışmalar göstermiştir ki vazospazm oluşumunda hemoglobinin kendisi eritrositin parçalanması kadar etkili değildir. Eritrositin parçalanması vazokonstriktif etki oluşturan birçok bileşenin ortaya çıkmasını tetiklemektedir (142).

Her ne kadar oksihemoglobin vazospazmın başlamasından sorumlu olsada etkisi multifaktöryeldir. Vazokonstriksiyonu direkt tetiklediği gibi; arter duvarından araşidonik asit metabolitlerinin ve endotelin salınımına, nitrik oksitin süpürülmesine neden olarak endotelial bağımlı vazodilatasyonu ihibe eder, perivasküler sinirleri haraplar, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna kaynak oluşturur.



Şekil 3. Oksihemoglobinin vazospazm oluşumu üzerine etkisi

Reaktif oksijen bileşenleri süperoksit ve hidroksil gibi oksijen radikallerini ve hidrojen peroksit gibi oksijen derivativesi olmayan bileşeni de tanımlayan kolektif bir terimdir. Reaktif oksijen bileşiklerinin hücre lipidleri, proteinleri ve nükleik asitleri ile hem reaksiyona girme hem de zarar verme kapasiteleri vardır. Yine de vazospazm ile olan ilişkileri hidroksilin lipid peroksidazı aktive etmesiyle ortaya çıkan lipid hasarıyla açıklanır. Serbest oksijen radikalleri PKC yolağını direk aktive etmesiyle ve indirek olarak peroksidatif hasar ile oluşturulan membran fosfolipitlerinin metabolizması yolu ile vazospazm oluşumunda merkezi rol üstlenirler (142). Bu yolak özellikle hidroksil yolu ile aktiflenir. Ayrıca süperoksit nitrik oksidi inhibe ederek vazospazmı ilerletir (149). Reaktif oksijen radikallerinin vazospazmdaki etkisi SAK geçiren hastaların BOS'larında artmış lipid peroksidaz aktivitesiyle ve antioksidan madde verilmesi ile azalan lipid peroksidaz aktivitesi ve vazospazmın gerilemesi ile gösterilmiştir (150).



Şekil 4. Serbest oksijen radikallerinin vazospazm oluşumu üzerine etkisi

Nitrik oksid (NO) yarılanma ömrü çok kısa olan difüze olabilen serbest radikal bir gazdır. NO endotelial nitrik oksit sentez (eNOS) ve nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) tarafından üretilir. NO üretimi NO ve nitrik oksit sentetaz (NOS) arasındaki negatif geribildirim ve L-arginin metilasyonu ile düzenlenir. Asimetrik dimetil arginin (ADMA) endojen NOS'ın yarışmalı inhibitörü olup, L-arginin metilasyonu boyunca ortaya çıkan rezidülerden üretilir (135). Nitrik oksidin vazospazm oluşumundaki etki mekanizması derin araştırmalara rağmen kesin değildir. Nitrik oksitin oksihemoglobin tarafından oluşturulan NO geri süpürme etkisinden dolayı mevcudiyetinin azalması, nöronal hasardan dolayı nNOS'un azalması veya yok olması, ADMA tarafından eNOS'un inhibe edilmesi vazospazm oluşumundaki düşünülen etki mekanizmalarıdır (151).

1.1.1.9.3.5 Araşidonik Asit ve İnflamasyon

Araşidonik asit çok zincirli doymamış yağ asidi ve membran fosfolipitlerinin ana yapısıdır. İlk olarak lipooksijenaz tarafından mobilize edildikten sonra siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz ve sitokrom P450 (CYP) yolları ile metabolize edilebilir ve birçok biyolojik alt ünite ayrılabilir. COX yolağı prostasiklin (PGI_2), tromboksan (TXA_2) ve PGE_2 , PGD_2 , PGF_{2a} gibi primer prostaglandinleri oluşturur. PGF_{2a} , PGE_2 ve TXA_2 vazokonstriksiyon oluşturma kapasitesine sahipken, PGI_2 güçlü bir vazodilatatördür. Lipooksijenaz yolağı lökotriens (LT_s) ve hidroperoksikosatrenoik asit (HPETEs) derivelerini oluşturur. LT_s 'in vazokonstriktör etkisi gösterilememiştir ancak köpeklerde yapılan bir deneyde LT_s antagonisti kullanmanın vazospazmı geriletmediği görülmüştür.

Buda LT_s 'in SAK sonrası inflamasyonu tetikleyerek vazospazma katkı sağladığını düşündürmektedir. Öte yandan HPETE derivelerinin vazokonstriktif etkisi invitro ve invivo gösterilmiştir (142). CYP yolağı arşidonik asitten 20-HETE ve epoksikosatrenoik asit (EET) oluşumunu sağlar. Bunlar ilk başta damar düz kaslarından salınarak vazokonstriktif daha sonra endotelden salınarak vazodilatatör etki gösterirler (152).

Subaraknoid kanama geçiren hastaların BOS'larında ICAM-1, VCAM-1, integrin, selektin gibi adezyon moleküllerinin seviyesinde artış olduğu ve bu artışla vazospazm arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (153). İmmun cevapta çok önemli rolü olan aktive olmuş komplemanların eritrosit parçalanmasını hızlandırdığı

ve bu hücrelerden spazmojen bileşiklerin salınımına neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca komplemanların azaltılmasının vazospazmı geriletmediği deneysel olarak da gösterilmiştir (154).

1.1.1.9.3.6 Endotelial Değişiklikler

Subaraknoid kanama ve serebral vazospazm arter duvarının tüm katmanlarında morfolojik değişikliklere yol açar. Arter duvarındaki hücre proliferasyonu ve endotel hücrelerinin apoptozisi vazospazm patofizyolojisinde ana dikkati çeken değişikliklerdir (135). Sellüler proliferasyon agregre olan plateletlerden salınan substanslara bağlı olarak gelişir ve damar duvarında kalınlaşma oluşturarak vazospazma katkı sağlar (154). Tümör süpresör etkisi olan p53 transkripsiyon faktörü hem sellüler proliferasyondan hemde endotelial apoptozisten sorumludur. Endotelial apoptozis endotelial bağımlı vazodilatasyonda bozulmaya sebep olurken aynı zamanda damar düz kaslarından spazmojen salınmasına ve sellüler proliferasyona sebep olur (155).

1.1.1.9.4 Vazospazmı Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler

Subaraknoid kanama sonrası gelişen gecikmiş serebral iskei; vazospazma bağılı olarak gelişir, ölümün ve sakatlığın en önemli sebebini oluşturur. Yapılan birçok çalışma bu yıkıcı hadiseyi tedavi etmeye yönelik çözüm aramaktadır. Ancak birçok deneysel ve klinik araştırmaya rağmen tedavi edici yöntem arayışı devam etmektedir.

1.1.1.9.4.1 Genel Yaklaşım, Sıvı ve Elektrolit Dengesi

Subaraknoid kanamanın akut fazında hastalar volüm konsantrasyonuna meyillidir ve bu hastalarda hipovolemi dikkatli şekilde uzaklaştırılmalıdır (156). Volüm ekspansiyon terapisi ile oluşturulan hipervoleminin faydalı olduğu kesin değildir ancak normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda günlük 3 litre izotonik serum fizyolojik verilmesi ve eğer gerekirse albümin gibi kolloid infüzyonların eklenmesi SAK hastaları için faydalıdır (157). Bazı hastalarda beyin natriüretik peptidin artmasına bağılı olarak oluşan serebral tuz kaybı sendromu nedeniyle aşırı miktarda natriürezis gelişir. Hiponatremi vazospazm gelişme riskini artırır ve geç nörolojik hasar ve kötü klinik sonuç ile bağlantılıdır. Vazospazm gelişen hastalarda hiponatremi sıvı kısıtlaması ile tedavi edilememeli, normal veya % 3 hipertonic Salin solüsyonu ile tuz replasmanı yapılmalıdır. Bu tedaviye fludrokortizon eklenebilir (158).

En uygun hemoglobin konsantrasyonu hematokrit değeri, kan vizkositesi ve kanın oksijen taşıma kapasitesine bağlı olarak değişmekle beraber 9 gr/dl'nin üzerinde tutulmalıdır (159).

Anevrizması kapatılmış hastalarda ortalama kan basıncı normotansif belki bir miktar hipertansif takip edilebilir. Eksternal ventriküler drenajı olan hastalarda intrakraniyal basınç monitörizasyonu çok daha önemli bir parametredir ve 70 mm/Hg veya daha yüksek takip edilmelidir (160).

Optimal ventilasyon ve oksijenizasyon, ateşten korunma, beslenmenin ve ögliseminin sağlanması ve devam ettirilmesi tüm elektrolitlerin konsantrasyonuna dikkat edilmesi vasospazmın oluşturacağı kötü sonuçları azaltmak için önemlidir (161).

1.1.1.9.4.2 Farmakolojik Tedavi

Hipertansiyon, Hipervolemi, Hemodülsiyon (3H Tedavisi)

Subaraknoid kanamaya sekonder gelişen vazospazmın farmakolojik tedavisinin ana dayanağı “Triple (üç) H terapi” üzerine kurulmuştur. Triple H terapisi çoğu kez hiperdinamik tedavinde eklendiği, hipertansiyon, hipervolemi ve hemodülsiyon olarak tarif edilir (160). Bu tedavinin amacı intravasküler volümü artırarak beyin kan akımını artırmak ve kan vizkositesini azaltmaktır. Hipertansiyon sadece volüm genişleticilerce sağlanabilir veya dopamin, fenilefrin gibi vazopresör ajanlarda kullanılabilir. Artmış volüm durumu vasküler direncin artmasıyla sonuçlanan kardiyak outputun artmasına ve beyin kan akımının artırılması ile hipoperfüze alanları korumayı sağlayabilir. Hemodilüsyon triple H terapisinin en az tarif edilen komponentidir. Hematokrit düzeyinin % 30-35 düzeyinde tutulması kan vizkositesi ile oksijen taşıma kapasitesi arasındaki dengenin sağlandığı optimal değeri sağlayabilir. Triple H terapisine başlarken kardiyopulmoner yetmezlik, serebral ödemde artma, böbrek yetmezliği, hiponatremi, sepsis ve tedavi edilmemiş anevrizmanın rüptüre olabileceğine dikkat etmek gerekir (162).

Triple H terapisi yapılan geniş çalışmalar olmamasına veya faydasının ispatlandığı meta analizler olmamasına rağmen fazlaca kabul görmüştür. Yapılan bir çalışmada anevrimza ligasyonu yapılmış 82 hastada kanama sonrası 14 gün boyunca uyguladıkları hipervolemi ve övolemi tedavileri kıyaslanmış, hipervolemik grupta kardiyak dolum basıncının arttığı ancak övolemik grup ile kıyaslandığında serebral kan akımında veya serebral kan volümünde değişiklik olmadığı görülmüştür.

Hipervolemik grupta serebral vazospazm oranı % 20 bulunmuştur. Bir yıl sonunda klinik olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (163).

Daha önceki bilgiler göz önüne alınarak hazırlanmış olan Amerikan Kalp Cemiyeti'nin son rehberi vazospazmı önlemek için övolemiyi, aktif vazospazm varsa hipervolemiyi önermektedir (67).

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Serebral vazospazma karşı kullanılmak üzere birçok kalsiyum kanal blokörü denenmiş olsada randomize çalışmalar nimodipin ve nikardipin üzerinde yoğunlaşmıştır. En son yapılan bir meta analize göre oral nimodipin kullanımının sağladığı geniş faydalarla birlikte kalsiyum kanal blokörleri kötü klinik sonuç gelişim riskini de azaltmaktadır (164).

Nimodipin damar düz kaslarına selektivite gösteren, L-tipi kalsiyum kanalları üzerinden kalsiyum kanallarını bloke eden dihidropiridine kalsiyum antagonistidir. Klinik çalışmaların çoğunda oral olarak kullanılmıştır. Yapılan geniş bir randomize çalışmaya göre (British Aneurysm Nimodipine Trial) üç ay boyunca oral nimodipin kullanımı plasebo grubuyla kıyaslandığında serebral iskemiye % 34 azalttığı ve kötü klinik sonucu % 40 azalttığı görülmüştür (165).

Kalsiyum kanal blokörlerinin aSAK'da olumlu etkilerinin görülmesi üzerine çalışmaları magnezyum üzerine yönlendirmiştir. İki değerlikli katyon olan magnezyum voltaj bağımlı kalsiyum kanallarına bağlanarak damar düz kaslarının kasılmasını inhibe eder. Ayrıca glutamat salınımını inhibe ederek nöroprotektif etki gösterir. Yapılan küçük çaplı bir randomize çalışmada intravenöz magnezyum kullanımı plasebo ile karşılaştırılmış ve transkraniyal doppler velositesini azalttığı ve GKS sonuçlarını arttırdığı görülmüştür (166).

Statinler

Statinler ilk olarak Japonya'da 1971 yılında Akira ve Kuruda tarafından bulunmuştur (167). İlk olarak mikrobiyal metabolitleri izole etmek için kullanılmışlardır. Daha sonra kolesterolün ana sentez enzimi olan Hidroksimetilglutaril Koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Daha sonra statinlerin enflamasyonu azalttığı ve endotelial koruma ve antienflamatuvar etkilerinin olduğunun gösterilmesi ile vazospazma karşı kullanımı denenmiştir (168). Yapılan bir randomize çalışmaya göre pravastatin kullanımı plasebo kullanımına göre serebral vazospazmı % 32 oranında azaltmaktadır (169).

2013 yılında yapılan başka bir çalışmada simvastatin kullanımının anjiyografik ve klinik vazospazmı azalttığı gösterilmiş ancak istatistik olarak belirgin bir fark görülememiştir (170). Statinlerin aSAK'ta olumlu etki gösterdiğinin ispatı için daha fazla çalışmaya vardır.

Endotelin-1 Reseptör Antagonistleri

Endotelial reseptör antagonistleri damar düz kaslarına endotelin-1'in bağlanmasını inhibe eden ajanlardır. ET-1 ve NO'nun SAK sonrası damar düz kaslarının dilatasyonunda ve beyin kan akımının uygun şekilde artırılmasında kritik öneme sahip oldukları gösterilmiştir (171). Klazosentan bir ET-1 antagonisti olup hayvan deneylerinde vazospazmın önlenmesi veya çözülmesi için faydalı olabileceği gösterilmiştir (172).

Klinik kullanımda olan ajanlar klazosentan ve TAK-044'tür. 2013 yılında yapılan bir çalışmada klazosentan kullanımının vazospazm riskini azalttığı ve gecikmiş serebral iskemiyi belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Ancak daha sonra yapılan bir meta analizde anevrizması kliplendikten sonra takip edilen hastalarda klazosentan kullanımının vazospazmı azaltmadığı veya geriletmediği görülmüştür (173). TAK-044 ile yapılan bir randomize çalışmada serebral iskemik defisiti azalttığı ancak üç aylık takipte GKS sonuçlarında belirgin bir değişiklik oluşturmadığı görülmüştür (174). Son yapılan bir çalışmaya göre endotelial reseptör antagonistlerinin SAK hastalarında kullanımı ile anjiyografik vazospazmı ve klinik fonksiyonlardaki kötüleşmeyi azalttığı ancak pulmoner ödem, hipotansiyon ve anemi riskini arttırdığı görülmüştür (175).

Trilazad

Oksihemoglobin metabolizması ile üretilen serbest oksijen radikallerinin serebral vazospazmın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak detaylı mekanizma tam olarak ispat edilememiştir. Trilazad bir 21-aminosteroid olup; lipid peroksidasyonunu ihibe etmektedir ve serbest oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlamaktadır. Uluslararası yapılan bir randomize çalışmada mortaliteyi azalttığı ve üç aylık klinik sonuçlarda iyileşme sağladığı görülmüştür. Aynı çalışma anjiyografik vazospazmın çözülmesinde plaseboya göre belirgin bir farklılık oluşturmadığı ve erkeklerde daha faydalı olduğunu göstermiştir. Bir başka çalışma düşük doz trilazad, yüksek doz trilazad ve plaseboyu karşılaştırmış sonuç olarak serebral vazospazmın çözülmesinde ve klinik sonuçlarda belirgin bir fark olmadığını göstermiştir (165).

Fasudil

Fasudil hidroklorid bir Rho kinaz enzim inhibitörüdür. Protein kinaz C, hafif zincir kinaz ve Rho kinaz serebral vazospazmın sinyal transdüksiyon yolağında kritik öneme sahip oldukları gösterilmiştir (176).

Yapılan bir çalışmada perioperatif intravenöz fasudil kullanımı ile hastaların % 80'inde lokal vazospazmın görülmediği, asemptomatik vazospazmın % 17 ve semptomatik vazospazmın % 1,7 oranında görüldüğü gösterilmiştir (177). Başka bir çalışmaya göre fasudil kullanılan hastalarda serebral vazospazm gelişmesini önlediği ve hastaların nörolojik fonksiyonu ve klinik durumlarına olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir (178).

Magnezyum

Magnezyum ilk olarak preeklampsi gelişen gebelerde uterus kontraksiyonunu azaltmak için kullanılmıştır. Kalsiyumun yarışmasız antagonistidir ve nöroprotektif etki oluşturma potansiyeli vardır (179). Magnezyum etkisini voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek ve glutamat salınmasını azaltarak gösterir. Ayrıca endotelin-1'i bloke etme ve çeşitli oksijen reaksiyon ürünlerini bloke etme etkisi vardır (180).

Subaraknoid kanama hastalarında normal magnezyum seviyesi muhakkak sağlanmalıdır ancak magnezyum infüzyonunun serebral vazospazmı geriletmediği tam olarak gösterilememiştir (181). Yapılan bir çalışmada magnezyum sülfat kullanımının SAK hastalarında nörolojik durumu iyileştirdiği gösterilmiştir (182). 2013 yılında yapılan başka bir çalışma yüksek magnezyum konsantrasyonu sağlanan hastalarda anjiyografik olarak vazospazmın daha az görüldüğü gösterilmiş ancak istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır (183).

Hormonlar

Eritropoetin 165 aminoasitli bir sialoglikoproteindir. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında stroke sonrası eritropoetin kullanımının nöroprotektif etkili olduğu görülmüştür (184). Ancak SAK hastalarında vazospazm görülmesini nasıl azalttığı tam olarak anlaşılamamıştır. Enflamasyonu sınırlandırması, apoptozisi inhibe etmesi, oksidatif hasarı sınırlaması, nörogenezisi uyarması nöroprotektif etkisini izah etmek için muhtemel olabileceği düşünülen etkilerdir (185).

2013 yılında yapılan bir çalışmada eritropoetin kullanımının geç serebral iskemiyi azalttığı ancak mikrosirkülasyonu artırdığı ve nöroprotektif etkisi görülemediği (186).

Östrojenin özellikle östrodiolün (E2) çok güçlü vazodilatasyon, antienflamatuar ve nöroprotektör etkileri vardır. Yapılan deneysel çalışmalar SAK sonrası E2'nin oluşturduğu vazodilatasyonu şu mekanizmalar ile gerçekleştirdiğini düşündürmektedir; endotelin-1 reseptörlerinin up regülasyonunu azaltma, damar düz kaslarındaki L tipi kalsiyum kanallarının up regülasyonunu artırma ve SAK'ın indüklediği nNOS sentazın ekspresyonunu azaltma. Östrojenin SAK sonrası vazospazmın tedavisinde kullanımının faydaları hayvan deneyleri ile gösterilmiştir ancak klinik kullanımı için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (187).

1.1.1.9.4.3 Vazospazmın İnvaziv Yöntemlerle Tedavisi

Anjiyografik vazospazm ve gecikmiş nörolojik hasar ile sisternalarda bulunan kan miktarı arasındaki bağlantı çok iyi şekilde gösterilmiştir. Kalın bir pıhtının bir sisterni veya fissürü tamamen doldurması geç nörolojik defisit gelişmesi açısından bağımız bir risk faktördür. Bu bilgiler ışığında sisternal kanın temizlenmesi ile vazospazmın önlenmesi veya tedavi edilmesi için bir çok yöntem denenmiştir (188). BOS' un lomber ponksiyon ile drene edilmesinin geç iskemik nörolojik defisiti azaltmada faydalı olduğu deneysel olarak gösterilmiş ancak klinik verilerde bu fayda benzer oranlarda gösterilememiştir. Yinede sisternal kanın ve spazmojenlerin uzaklaştırılması serebral vazospazmın tedavisini destekleyebilir (189).

Sisternalardan kanın ve yıkım ürünlerinin temizlenmesi için intrasisternal fibrinolitik tedavi kullanımında faydalı olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili yapılan bir çalışmada intrasisternal doku plazminojen aktivatörü (tPA) veya ürokinaz uygulanmasının geç nörolojik defisit gelişme ihtimalini % 14 azalttığı, GKS'de düşük sonuç çıkma ihtimalini % 10 azalttığı ve toplam ölüm ihtimalini % 4 oranında azalttığı gösterilmiştir (190). Ancak yapılan başka bir çalışma intrasisternal doku plazminojen aktivatörü uygulanan grupla uygulanmayan grubu değerlendirmiş ve vazospazm gelişmesi açısından, sisternal kanın temizlenme hızı açısından ve fonksiyonel son durum açısından anlamlı fark bulunamamıştır. tPA uygulanan grupta cerrahi yapılan hastalarda subgaleal hematoma daha fazla bulunmuş (191).

“Head shaking metod” (kafa sallama metodu) 1991 yılında Suzuki ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş olup bazal sisternalarda ve distal silviyan fissürde bulunan kanı uzaklaştırmak için hareket ettirmeyi hedeflemişlerdir (192). 1994 yılından sonra head shaking cihazları ticari olarak üretilmiş ve Japonya'da vazospazm tedavisi için bazı merkezlerde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak yapılan istatistiki bir çalışma olmadığı için bu metodun sonuçları bilinmemektedir. Yapılan

bir çalışmada anevrizma cerrahisi sonrası intrasisternal ürokinaz verilmiş ve bu hastaların bir kısmına “head shaking metodu” uygulanmış. Vazospazm gelişim insidansı head shaking tedavisi uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre anlamlı düşük bulunmuş (193).

Vazospazmın tedavisinde endovasküler balon anjioplasti uygulaması ilk olarak 1984 yılında tarif edilmiştir (194). Endovasküler tekniklerdeki gelişmeler vazospazmın tedavisi için kullanımını cazip hale getirmektedir. Ancak bu tedavi ile ilgili hala tartışmalar mevcuttur. Hangi hastanın seçileceği ve ne zaman uygulanacağı soruları cevap bulamamıştır (195).

Endovasküler balon anjioplastinin ne zaman uygulanacağı ile ilgili yapılan bir çalışmada profilaktik translüminal balon anjioplasti (pTBA) uygulanan hastalarda serebral enfarkt gelişimi ve üç ay sonundaki klinik son durum açısından anlamlı bir fayda görülememiştir (196). Ancak bazı çalışmalar anjioplasti uygulamasının başvuru esnasında yapılmasının nörolojik durum kötüleşmesinden sonra yapılmasına göre daha etkili olduğunu göstermektedir (197). Burada erken dönem anjioplasti yapılmasının riskleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yukarıda bahsedilen çalışmada erken dönem uygulanan anjioplastide damar perforasyonuna bağlı olarak % 4.7 oranında ölüm gerçekleşmiştir.

Anjioplastinin internal karotid arter (İCA), orta serebral arterin (MCA) M1 dalı ve baziler arter gibi geniş damarlara uygulanmasının çok daha etkili ve uygulanabilir olduğu gösterilmiştir. Genel olarak anjioplastinin İCA ve M1 segmentinin ötesinde güvenilir olmadığı düşünülmektedir (198). Ancak yeni gelişmeler ile ortaya çıkan kataterler sayesinde daha distal dallarada anjioplasti uygulanması mümkün hale gelmiştir.

Daha küçük damarlar için intraarteriyel vazodilatatör kullanılması daha uygun bir tedavi olarak karşımıza çıkmaktadır. İntraarteriyel ilaç uygulamasını ilk olarak 1993 yılında Kassell ve arkadaşları tarif etmiş olup; intraarteriyel papaverin uygulaması ile anjiografik iyileşmenin % 66, klinik iyileşmenin % 33 oranında olduğunu belirtmişlerdir (199). Daha sonra yapılan çalışmalarda bu sonuçları destekler niteliktedir (200).

Yapılan bir çalışmada papaverinin nörotoksik olduğunu, verapamil ve nikardipinin güvenli bir şekilde intraarteriyel olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ancak bu ilaçların nasıl uygulanacağı ve dozajı hakkında kesin bir protokol belirlenmemiştir. Yavaş infüzyon şeklinde uygulanabileceği gibi bolus olarakta

uygulanabilmektedir. Israrcı vazospazm için kalıcı mikrokater yerleştirilerek verapamil devamlı şekilde de verilebilmektedir. Ancak bu uygulamada tromboemboli komplikasyonunun fazla olacağı unutulmamalıdır (201). Bu ilaçlar kalsiyum kanal blokörü oldukları için beyin kan akımını ve kan hacmini artıracaklardır ve intrakraniyal basınç monitörizasyonu yapılması gerekmektedir (202).

Yapılan bir çalışmada translüminal balon anjioplasti ile intraarteriyel ilaç kullanımı kıyaslamış her iki uygulamada da anjiografik vazospazmı belirgin gerilettiği ancak klinik sonuçlarda fark olmadığı görülmüştür (203).

1.1.1.10 Asiatik Asit

1.1.1.10.1 Centella Asiatica

Centella Asiatica Hindistan, Endonezya, Çin, Malezya gibi Güney Asya ülkelerinde yaygın olarak kullanılan maydanozgiller ailesine ait şifalı bir bitkidir (204). Bu bitki sulak alanlarda ve 7000 fitin üzerinde gölge alanlarda hızlı bir şekilde büyür. Nehir kenarlarında, göletlerde ve sulak arazilerde yaygın şekilde bulunur. Centella Asiatica binlerce yıldır Çin, Sri Lanka, Malezya ve Nepal’de şifalı ot olarak kullanılmaktadır. Bu bölgelerde cilt problemleri ve yara iyileşmesi için kullanılan ana şifalı bitkidir ve Hindistan’da sinir sistemi hastalıklarında kullanılır ve bu yüzden bu bölgede “beyin gıdası” olarak isimlendirilir (205).

Bu bitkinin şifalı etkilerinden Hindistan’da çok eski zamanlardan beri faydalanılmakta olup, Ayurvedic tıbbında ömrü uzattığı düşünülmüş ve çok fazla kullanılmıştır. Zamanla bitkinin kullanımı sonucu oluşan etkiler anlaşılmış ve cilt problemleri için kullanılmaya başlanılmıştır. 19. yüzyılda Amerika’da şifalı bitkilerin tıbbi amaçla kullanılabileceğini düşünen hekimler lepra tedavisi için Centella asiaticanın faydalı olduğunu rapor etmişlerdir. Fransa’da 1800’lü yıllarda bu bitkinin medikal tedavilerde kullanımı kabul görmüştür. 1852 yılında birkaç yıldır lepra hastalığı bulunan Dr. Boutiea Centella asiatica kullanarak tedavi olduğunu rapor etmektedir. Avustralya’lı doktorlar 1888 yılında Melbourne Uluslararası Yüzyıl Sergisinde Centella asiaticayı ilaç olarak sergilemişlerdir (206).

Centella asiatica sarmaşık şeklinde, zayıf aromatik, genellikle 15 cm boya ulaşan bir bitkidir. Kökleri tüysüz, çizgili ve yumru şeklindedir. Çiçekleri şemsiye şeklinde salkımlardır ve her bir şemsiye nisan ve haziran aylarında beyazdan pembeye kadar değişen renklerde üç veya dört adet çiçek açar (13).



Şekil 5. Centella Asiatica bitkisi

Genel olarak Centella asiatica güçlü bir vitamin ve minarel kaynağıdır. İçeriğinde demir, kalsiyum, potasyum ve magnezyum gibi mineraller ve K, C, E ve bir çok B vitamini alt tipi bulunur. Ayrıca beta karoten, lutein, neoksantin, zeoksantin gibi bitkisel besinlerde bulunur. Centella asiaticanın ana kimyasal bileşikleri triterpenlerdir. Ana bileşenleri asiatic asit, asiaticosid, madecassic asit, madecassicosid, asiaticosid, asiaticosid, asiaticosid ve asiaticosid (206).

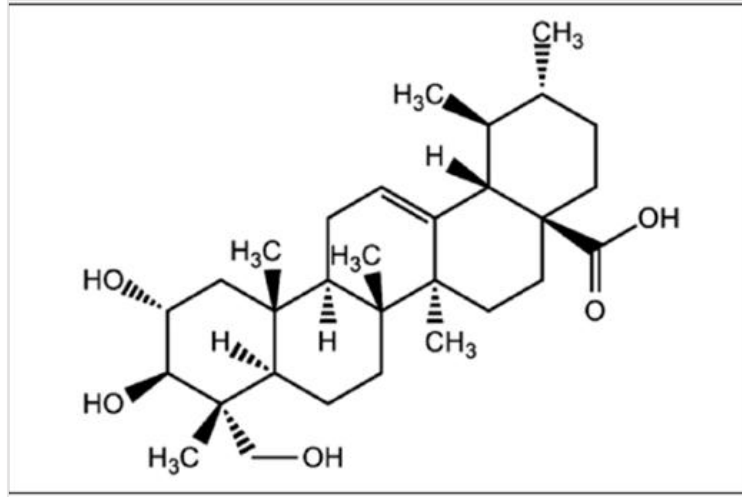
1.1.1.10.2 Asiatik Asit

Asiatik asit (AA) doğal bir pentasiklik triterpenoiddir ve geniş farmakolojik etkileri sayesinde oldukça umut vaat eden bir bileşiktir. Yapılan çalışmalar AA'nın birçok hastalıkta çok güçlü tedavi edici etkisi olduğunu göstermiştir (207). Bu yüzden birçok çalışma AA'nın farmakolojik etkilerini incelemek üzere sürdürülmektedir.

Asiatik asit oldukça lipofilik, moleküler ağırlığı 488.709 g/mol olan un-iyonize bir bileşiktir ve bu özellikleri ile kan beyin bariyerini geçebilmektedir (208). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada AA'nın oral alımı sonrası BOS'da maksimum konsantrasyonuna ulaşması ile plazma maksimum konsantrasyonuna ulaşmasının eş zamanlı olduğunu görmüşlerdir (209).

Yuan ve ark. ratlar üzerinde yaptığı çalışmada, AA'nın oral alımı sonrası maksimum plazma konsantrasyonuna 30 dakikada ulaştığını ve yarılanma zamanının 45 dakika olduğunu tespit etmişlerdir (210). Grimaldi ve ark. 14 sağlıklı gönüllüde yaptıkları çalışmada AA tek doz şeklinde ve günde iki doz olacak şekilde verilmiş.

Tekrarlayan dozlarda AA alındığında pik serum konsantrasyonunun arttığı ve yarılanma zamanının uzadığı görülmüş (211).



Şekil 6. Asiatik asitin kimyasal yapısı

Asiatik Asitin Kanserde Kullanımı

Asiatik asitin antikanser etkisi birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir ve farklı tip kanserlerde antikanser aktivitesi invitro ve invivo olarak çalışılmıştır. AA'nın moleküler hedefleri nükleer faktör eritroid derived 2 like 2 (Nrf2), nükleer faktör kappa-B (Nf-kB), serbest radikallerin temizlenmesi ve hücrel apoptozisi engellenmesi şeklindedir (212). Bu etkileri sayesinde antikanser, sitoprotektif, kemosensitizör etkiler oluşturur ve kanser hücrelerinin çoğalmasını engelleyip apoptozisini indükler. Birçok çalışma AA'nın B-cell CLL/lenfoma 2 (BCL-2) ailesi üyelerinde, glioblastoma multiforme hücrelerinde kaspazlar gibi proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek apoptotik ölümü indüklediğini göstermektedir (213). BCL-2 ve BCL-XL proteinlerinin AA tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. AA'nın glioblastoma multiforme hücrelerinde endoplasmik retikulum içi stresi artırarak hücre içi Ca düzeylerini artırdığı ve hücreyi apoptoza yönlendirdiği gösterilmiştir (214).

Asiatik asitin kolon kanseri hücrelerinde interleukin-8'i belirgin azalttığı gösterilmiştir (215). Ayrıca tümör hücrelerinde mitokondri membranının permeabilitesinin artmasına sebep olarak sitokrom C'nin mitokondri içinden sitozole salınmasına sebep olup hem kaspaz-3'ün aktifleşmesine hemde kaspaz-9'un aktifleşmesine sebep olarak geri dönüşümsüz hücre ölümünü oluşturduğu gösterilmiştir (216). AA mir-1290'nın upregülasyonunu çok fazla miktarda artırır,

mir-1290 AA'nın oluşturduğu sitotoksitesiye sensitiviteyi artırır ve BCL-2'nin regülasyonunu engeller (217).

Asiatik Asitin Karaciğer Hastalıklarında Kullanımı

Yapılan birçok çalışma AA'nın karaciğer hücrelerini antimitokondriyal stres ve hücrel antioksidan sistem mekanizmaları üzerinden injuriden koruduğunu göstermiştir (10). AA'nın transforming growth faktör B1 (TGF-B1)'in otokrin etkisini bloke ederek keloid fibroblastlardan ve hepatik stellat hücrelerinden kollojen matriks üretilmesini engellediğini göstermiştir. İnvtitro çalışmalar TGF-B1/Smad sinyal yolağının indüklediği karaciğer stellat hücrelerinin oluşturduğu karaciğer fibrozisinin tedavisinde kullanılabileceğini göstermektedir (214). AA hepatik Smad7'yi indüklemesi ile TGF-B1/Smad yolağının aktivasyonunu azaltmaktadır, bu yolağın AA'nın kronik karaciğer hastalıklarına bağlı gelişen fibrozisi engellemedeki temel mekanizma olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada AA'nın intragastrik uygulanması ile oksidatif stresi azaltarak etanole bağlı gelişen karaciğer toksisitesini azalttığı gösterilmiştir (218). Ratlarda yapılan bir çalışmada 3 hafta boyunca günlük 10-20 mg/kg AA alınması ile yüksek karbonhidrat ve yağlı diyetle bağlı gelişen glukoz intoleransını, hipertansiyonu, oksidatif ve enflamatuvar stresi azalttığı gösterilmiştir (219). Yapılan bu çalışmalar yağlı diyetle bağlı gelişen karaciğer hastalıklarında AA'nın antilipojenik, antioksidatif ve antienflamatuvar etkileri sayesinde tedavide kullanılabileceğini desteklemektedir.

Asiatik Asitin Apopitozisde Etkisi

Apopitozis yani programlanmış hücre ölümü hücre volümünün azalması, nükleer kromatinin yoğunlaşması ve DNA fragmentasyonu olarak tarif edilir. Apopitozis, proapopitotik proteinlerin indüklenmesi ve antiapopitotik proteinlerin inhibisyonu ile hücrenin uyarıldığı bir süreçtir (220). BCL-2 hücre büyümesinde ve antiapopitotik süreçte ana düzenleyicidir (218). AA bazı kanser hücrelerinde BCL-2 ve BCL-XL ekspresyonunu etkileyerek antiapopitotik aktivite göstermektedir (218). Ancak bu ekspresyonun nasıl düzenlendiğini açıklayacak mekanizma hala tam anlaşılamamıştır.

Asiatik Asitin Diyabette Kullanımı

Asiatik asit ve deriveleri diyabete bağılı komplikasyonların önlenmesinde umut vaat etmektedirler. AA glikasyon son ürünlerinin oluşumunu yavaşlatarak veya bloke ederek güçlü antioksidan etki gösterir, bu sayede diyabetik nefropati, embriyopati ve nöropati gelişimini önler ve tedavi edilmesini sağlar (221). Şu ana kadar AA'nın diyabetik hastaların tedavisinde kullanımına yönelik yapılmış çok az çalışma bulunmaktadır ancak potansiyel terapötik etkileri nedeniyle daha fazla üzerinde durulması gerekmektedir. Yapılan deneysel bir çalışmada günlük 25 mg/kg AA verilen tip 1 diyabetik farelerde glukoz seviyesinin düştüğü gösterilmiştir (222). Bu çalışmada beta hücrelerinin kitlesinin korunmasını sağladığı ve bu şekilde hiperglisemiyi azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda lipit metabolizmasını ve profilinide olumlu şekilde düzenlediğini göstermiştir.

Yapılan bir başka deneysel çalışmada AA'nın kan insülin seviyesini artırarak glukoz seviyesini düşürdüğünü ve glukoz metabolizmasındaki anahtar enzimlerin düzenlenmesini revize ettiğini ve lipit peroksidasyonunu engellediğini göstermiştir (223). Aynı çalışma AA'nın antihiperglisemik etkisini iskelet kaslarında P13K-Akt sinyal yolağını kullanarak glukoz uptakeni artırarak geliştirdiğini göstermektedir.

Asiatik Asitin Antienflamatuvar Etkisi

Yapılan çeşitli çalışmalar AA'nın antienflamatuvar ve aneljezik etkisinin olduğunu göstermiştir (224). Yapılan çalışmada görülmüştür ki AA'nın antienflamatuvar etkisinin NOS enziminin aktivitesini etkileyerek ve süperoksit dizmutaz gibi antioksidan enzim aktivitelerini artırarak antioksidan etki oluşturduğu şeklinde bulunmuştur. Bir başka çalışmada NF-kB'nin downregülasyonu ve MAPK fosforilasyonunun baskılanması ile NOS, COX2, IL-1b, IL-6 ve TNF-a ekspresyonunu inhibe ettiğini ve bu şekilde antienflamatuvar etki gösterdiğini rapor etmiştir (225). MAPK ve NF-kB sinyal yolağını uyararak oksidatif ve enflamatuvar yolağı başlattığını, AA'nın serbest oksijen radikallerini ve PGE2 üretimini azalttığı ve NADPH, COX2, MAPK ve NF-kB enzimlerinin aktiviteleri engelleyerek dokuları oksidan ve enflamatuvar etkiden koruduğunu göstermiştir. Bir başka çalışma AA'nın mitokondriyal membran stabilizasyonunu artırarak NADPH oksidaz, PGED2, p65 ekspresyonunu azaltarak antienflamatuvar etki gösterdiği görülmüştür (226). Başka bir deneysel çalışmada metabolik sendromlu farelerde AA kullanımının antioksidan etki ile metabolik abnormaliteleri düzelttiğini göstermiştir (219). Başka bir çalışmada

lipopolisakkaritlerin indüklediği fulminan karaciğer hasarında AA'nın antioksidan etkisi sayesinde bu hasarı azalttığı gösterilmiştir (227).

Asiatik Asitin Nöroprotektif Etkisi

Nöroproteksiyon beyin fonksiyon ve yapılarının muhafaza edilmesi olarak tarif edilir. Nörodejenerasyon beynin fazla miktarda oksidatif strese, enflamasyona, mitokondriyal disfonksiyona, protein defisitlerine veya başka nörotoksik ajanlara maruz kalması sonucu oluşur. AA nöroprotektif etkisini kan beyin bariyerini stabilize ederek ve mitokondriyal metabolizmayı düzenleyerek sağlar (228). Spinal kord hasarı sonrası artan lipid peroksidasyonu ve enflamatuvar süreç nöronal hasara sebep olur. Gürçan ve ark. yaptığı bir çalışma spinal kord travması sonrası verilen AA'nın lipid peroksidasyonu azalttığı ve çeşitli proenflamatuvar sitokinleri azaltarak motor fonksiyonlarda iyileşme sağladığını göstermiştir (229). Yapılan hayvan deneylerinde AA uygulanmasının hipokampal nöroenezisi artırarak öğrenme ve hafızada artış sağladığı gösterilmiştir (230). Ayrıca AA kullanımının hipokampal CA3 nöronlarında dentritik arborizasyon sağladığı ve bu şekilde sinaptik bağlantılarını artırdığı görülmüştür (231). Aynı çalışma AA'nın hipokampus subgranüler zonunda nöronal proliferasyonu artırdığını göstermiştir. Bu çalışmalar AA'nın öğrenme ve hafıza kusuru yaşayan hastalarda kullanılabileceğini göstermektedir.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Deney Grupları

Bu çalışma, Erzurum Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 26.03.2018/1800108361 numaralı izni ile yapıldı.

Çalışmada, toplam 60 adet, her biri 350 ± 50 gram ağırlığında Wistar cinsi erkek albino rat kullanıldı. Kullanılan bu 60 adet ratın 6'sı deneysel işlemler sırasında öldü; gruplardaki kalan rat sayıları istatistiksel veriler oluşturmak için yeterli olduğundan yerlerine yenileri konulmadı. Ratlar, Atatürk Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edildi. Tüm deneysel işlemler sırasında Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne sadık kalındı. Ratlar, oda sıcaklığında yeme içmede serbest takip edildi. Çalışmamızda, deneysel subaraknoid kanama modelleri arasında tercih edilen tekli kanama modeli uygulandı; toplam deney süresi 48 saat olarak belirlendi (232).

Çalışmamızdaki denekler üç gruba ayrıldı;

- I. Grup (kontrol grubu):** Denekler anatomik çalışma grubu (Ia) ve SHAM grubu (Ib) olarak düzenlendi. Grup Ia (anatomik çalışma grubu) herhangi bir müdahale yapılmayan denekler perfüzyon fiksasyon yöntemi ile uyutuldu ve dekapite edildi. Baziler arter beyin ile birlikte çıkarıldı. Grup Ib (SHAM grubu) subaraknoid kanama oluşturulmaksızın sisterna magnaya 0.15 cc steril serum fizyolojik verildikten bir saat sonra perfüzyon fiksasyon yöntemi ile uyutuldu. Dekapite edilerek BA beyin ile birlikte çıkarıldı.
- II. Grup (SAK grubu):** Bu grupta SAK oluşturulan denekler ikiye bölündü. Birisinde (Grup IIa) denekler SAK oluşturulduktan sonra 1 saat, diğerinde (Grup IIb) 48 saat takip edildi. Takip süresi bitiminde denekler dekapite edilerek BA beyin ile birlikte çıkarıldı.
- III. Grup (tedavi grubu):** İlacın uygulanma biçimine göre denekler iki gruba ayrıldı. İlkinde (Grup IIIa) uyutulan deneklerde, tek doz intraperitoneal AA verildikten 5 dk. sonra SAK oluşturuldu, 1 saat takip edilen denekler dekapite edilerek örnek alındı. İkinci grupta (Grup IIIb) deneklerde SAK oluşturulduktan

sonra ilaç (AA) verildi. Asiatik asit SAK oluşturulduktan sonra 1. , 24. ve 48. saatte intraperitoneal verildi. Son ilaç uygulanmasından 5 dk. sonra, takip sonlandırıldı, deney örnekleri alındı.

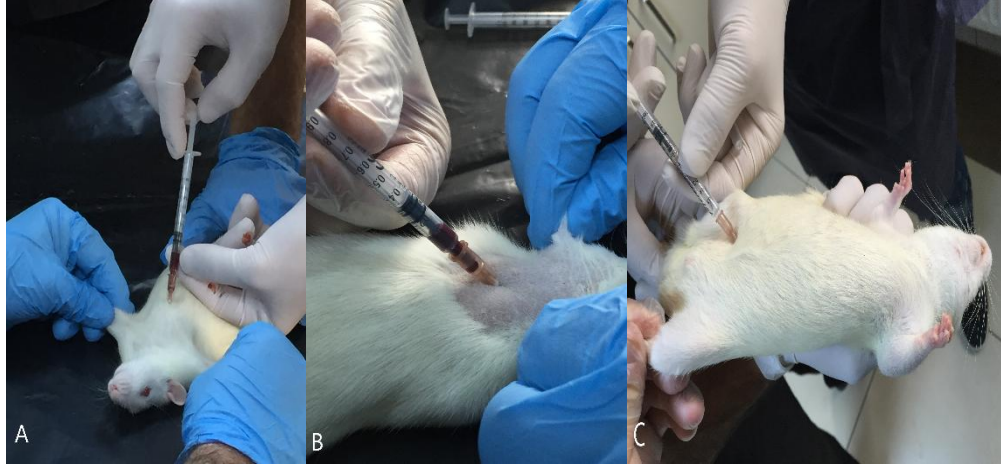
2.2 Cerrahi İşlem

- I. Hazırlık;** denekler işlem öncesi sekiz saat süre ile aç bırakıldı. İşlem öncesi anatomik çalışma sahaları tıraş edilerek dezenfekte edildi.
- II. Anestezi ve pozisyon;** anestezi işlemi için intramüsküler ketamin hidroklorür 50 mg/kg ve xylazin 5 mg/kg kullanıldı. Yapılacak işleme göre denek supin (kalpten kan alınması ve intraperitoneal ilaç uygulanması) veya pron (sisterna magnaya kan veya serum fizyolojik enjeksiyonu) pozisyonunda masaya tespit edildi.
- III. Subaraknoid kanama oluşturulması;** anestetize edilen denekler supin pozisyonunda operasyon masasına alındı. Sol el işaret parmağı ile kalp atımı tespit edilip atım alınan noktanın lateralindeki interkostal aralıktan transperkütan yolla kalbin sol ventrikülüne girildi. Yaklaşık 0.15 cc kan alındı (Şekil 7A). Anatomik kontrol grubu olarak tayin edilen Grup Ia'da diğer gruplardan farklı olarak ventrikül içerisinden 10 cc kan alındıktan sonra yaklaşık 10 cc serum fizyolojik ve ardından 20 cc % 10'luk formaldehit (FA) infüzyonu yapılarak perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. Otolog kan alınma işlemi sonrası SAK oluşturulacak Grup II ve Grup III'de bulunan denekler pron pozisyona getirildi. Oksiput-C1 arası tayin edilerek steril 26 G insülin enjektörü ile sisterna magnaya girildi. Beyin omurilik sıvısı geldiği görülünce 0.15 cc non-heparinize otolog kan sisterna magnaya enjekte edilerek SAK oluşturuldu (Şekil 7B). SHAM grubu olarak tayin edilen Grup Ib'deki deneklerden kan alınmadı. Sisterna magnadan 0.15 cc BOS alındı ve eşit miktarda serum fizyolojik enjekte edildi.
- IV. İlaç uygulanması;** deneyler sırasında kullanılan AA, Sigma-Aldrich® firması tarafından üretilmiştir ve katalog numarası 546712'tir. Üretici firma tarafından iyofilize halde -20°C'de saklanarak teslim edilen % 97 saflıktaki 100 mg AA, oda sıcaklığında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda 14 cc dimetil sülfoksit (DMSO) yardımı ile dilüe edildi (AA 6,92 mg/cc). Grup IIIa'da bulunan deneklere SAK oluşturulmadan 5 dk

önce 20 mg/kg AA tek doz olarak intraperitoneal yolla uygulandı (Şekil 7C). SAK oluşturulduktan sonra 1 saat süre ile takip edildi. Grup IIb'de bulunan deneklere SAK oluşturulduktan sonraki 1. , 24. ve 48. saatte her bir doz 20 mg/kg olacak şekilde 3 doz AA uygulandı. Denekler son ilaç dozundan sonra 1 saat daha takip edildiler.

V. Deneyin sonlandırılması; deneyin sonlandırılması derin anestezi altında perfüzyon fiksasyon yöntemi ile yapıldı. Kalp tepe atım noktası tespit edildikten sonra transperkütan yolla sol ventriküle girildi, 10 cc kan alındı ve ardından ventrikül içine 10 cc steril serum fizyolojik ve 20 cc %10'luk FA enjekte edilerek perfüzyon fiksasyon işlemi tamamlandı. Anatomik kontrol grubu olan Grup Ia'da bulunan deneklere herhangi bir işlem yapılmadan perfüzyonla fikse edildi. SHAM grubu olan Grup Ib'de bulunan deneklere sisterna magnaya serum fizyolojik enjeksiyonu sonrası perfüzyonla fiksasyon yapıldı. Grup IIa'da bulunan denekler SAK oluşturulduktan sonra 1 saat, Grup IIb'de bulunan denekler SAK oluşturulduktan sonra 48 saat süre ile takip edildi ve sonra perfüzyon fiksasyon işlemi uygulandı. Grup IIIa'da bulunan deneklere SAK oluşturulmadan 5 dk önce AA verildi, SAK sonrası 1 saat takip edildi ve sonrasında perfüzyon fiksasyon işlemi uygulandı. Grup IIIb'de bulunan deneklere SAK oluşturulduktan sonra 3 doz AA verildi; son dozun uygulandığı 48. saatten 1 saat sonra perfüzyonla fiksasyon yapıldı.

VI. Dekapitasyon ve numune alma; perfüzyon fiksasyon yapıldıktan sonra foramen magnumdan frontal bölgeye kadar uzanan kraniektomi yapıldı. Baziler arter beyin dokusu ile birlikte nazikçe çıkarıldı (Şekil 8). Çıkarılan örnekler FA içerisinde patolojik inceleme yapılncaya kadar buzdolabında muhafaza edildi.



Şekil 7. Deneyin uygulama aşamaları; A, Deneğin sol ventrikülünden otolog kan alınması işlemi. **B,** Sisterna magnaya otolog kan enjeksiyonu ile SAK oluşturulması işlemi. **C,** İntraperitoneal ilaç enjeksiyonu işlemi



Şekil 8. Kontrol grubuna ait bir denekte oksipitofrontal kraniyektomi işlemi ve işlem sonrası çıkarılan beyin dokularının formaldehit içerisinde görünümü

2.3 Örneklerin İncelenmesi

Alınan dokular histolojik inceleme için Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda hazırlandı, Atatürk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Laboratuvarı'nda histolojik olarak değerlendirildi.

- I. **Fiksasyon;** formaldehit içerisinde bekletilen beyin dokularından baziler arterin anatomik seyri göz önünde bulundurularak üst sınır mamiller cisimler, alt sınır pons ile bulbusun birleşim noktası olacak şekilde proksimal, orta ve distal kısımlardan kesitler alındı. Ratlardan alınan beyin doku örnekleri % 10'luk tamponlu formalin solüsyonu içerisinde 1 gün bekletilerek tespit edildi. Daha sonra doku örnekleri trimlenerek küçültüldü ve kasetlere alındı. Tespit sonrası

dokular en az bir gece akan çeşme suyunda yıkandı. Sonra dokuların dehidrasyon ve şeffaflaştırma işlemleri için otomatik takip cihazı (Shandon Citadel 2000, USA) kullanılarak sırasıyla % 70, % 80, % 90 ve % 100'lük alkolde 2'şer saat, yine ksilol solüsyonlarında birer saat ve parafinde (56°C) 2'şer saat bekletildikten sonra bloklandı. Bloklanan dokulardan mikrotom ile (Leica RM 2255, Almanya) 5 mikronluk kesitler alındı. Her bir BA proksimal, orta ve distal segmentinden birer örnek olmak üzere üçer örnek hazırlandı.

II. **Boyama;** deneyde spesmen örnekleri iki tür boyama yapılarak incelemeye hazırlandı.

1. **Hematoksilen-Eozin Boyama Yöntemi;** lamlar 1 saat süre ile 56°C etüvde parafinin erimesi için bekletildi. Bu işlem sonunda etüvden çıkarılarak şalelerde sırasıyla 5 dakika ksilol I'de, 5 dakika ksilol II'de, 3'er dakika % 100, % 96, % 80, % 70, % 60 alkolde, sonra 5 dakika distile suda bekletilerek Mayer's Hematoksilen solüsyonuna batırıldı ve 3 dakika bekletildi. Çeşme suyu ve asit alkol solüsyonu kullanılarak fazla boya deklöre edildi. Daha sonra Eozin (Riedel Haen) solüsyonuna alındı 3 dk. bekletildikten sonra sırasıyla % 60, % 70, % 80, % 96, % 100'lük alkollerden 3'er dk. geçirilerek 10 dk. ksilole alındı ve entellan damlatılarak lamelle kapatıldı.

2. **İmmunohistokimyasal Boyama;** şaleye alınan dokuların deparafinizasyon işlemleri sonrası endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilmesi amacıyla dokular % 3'lük hidrojen peroksit (H₂O₂) solüsyonunda 10 dakika süreyle bekletildi. Bu işlemten sonra mikrodalga fırın kullanılarak anijen retrievel solüsyonunda (ab 96674, Abcam, USA) (pH 6.0) kaynatma işlemi uygulandı. Soğumaya bırakılan dokulara nonspesifik arka plan boyanmalarını önlemek için protein blok solüsyonu damlatıldı (ab 80436, Abcam USA) ve 15 dakika inkubasyonda bekletildi. Bu işlemten sonra anti-8-OHdG (sc-66036, sulandırma: 1/200, Santa Cruz, EU) antikoru ve anti aktif caspase-3 antikoru damlatılarak oda ısısında nemlendirilmiş bir kap içerisinde inkubasyona bırakıldı. Sekonder antikordan (komplement) her doku üzerine 1-2 damla eklendi ve 20 dk. yine oda ısısında nemlendirilmiş kapta inkübe edildi. HRP konjugat her bir dokuya 1-2 damla eklendi ve 30 dk. oda ısısında nemlendirilmiş kapta inkübe edildi. Kromojen olarak

3-3' diaminobenzidine (DAB) kullanıldı. Hematoksilen (Mayer's) ile 15-20 saniye zıt boyama uygulandı. Çeşme suyu ile hematoksilenin fazlası uzaklaşınca kadar yıkandı. Bu işlemten sonra sırasıyla; 3'er dk. %80 etanol, % 96 etanol, % 100 etanol ve ksilolde bekletilerek lamalar entallen yardımıyla lamelle kapatıldı.

Tablo 4. Baziler Arter Duvar Değişikliklerinin anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile Değerlendirme Ölçütü

Boyanan Hücre Çekirdeği Sayısı	Sonuç
0-5	Negatif
6-25	Zayıf pozitif
>25	Pozitif

III. **Spesmenlerin incelenmesi;** H-E ile boyanan preparatlar, grupların dağılımını bilmeğen iki patolog tarafından (Leica marka) ışık mikroskopu altında (MBF® Bioscience firmasına ait Stereo Investigator adlı yazılım kullanılarak) bilgisayar ortamında incelendi. Üst sınır mamiller cisimler, alt sınır pons ile bulbusun birleşim noktası olacak şekilde çıkarılan BA'den proksimal, medial ve distal olarak üç kesit hazırlandı. Her bir kesitte BA duvarının en kalın ve en ince olduğu yerden lümen ile tunica media arasındaki sınır ölçülerek arter duvar kalınlığı belirlendi, iki değer ortalması sonuç değer olarak alındı. İnternal elastik lamina uzunluğu ölçülerek BA lümen alanları hesaplandı. Proksimal, medial ve distal segmentlerden elde edilen değerlerin ortalaması sonuç değer olarak alındı ve standart sapmaları ile birlikte verildi. Morfolojik olarak baziler arter çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonunun varlığı mevcut olup olmamasına göre değerlendirildi (Tablo 5).

Anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile boyanan preparatlar grupların dağılımını bilmeyen üç patolog tarafından (Olympus BX51 DP72 kamera ataçmanlı) ışık mikroskobunda incelendi. Anti-8-OHdG antikoru ile boyanma DNA hasarının kuvvetli bir göstergesi ve anti aktif kaspaz-3 antikoru ile

boyanma oksidatif stresin önemli bir göstergesi olup baziler arter duvarında özellikle hücre çekirdeklerinin yoğun olduğu bölgeler incelendi.

Tablo 5. Gruplar Arası Histolojik Vasküler Karşılaştırma Ölçütleri

-
- | | |
|---|--|
| ▪ | endotelial boyanma* |
| ▪ | media kalınlaşması |
| ▪ | adventisya bütünlüğünün bozulması |
| ▪ | perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu |
| ▪ | BA lümen genişliği ve duvar kalınlığı |
-

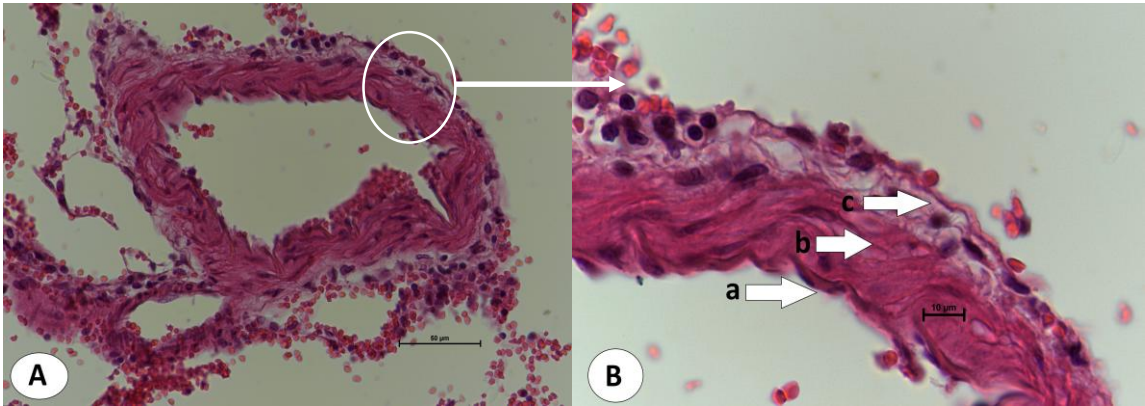
* *anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile boyanma*

3. BULGULAR

Subaraknoid kanama oluşturulup takibe alınan deneklerin yaklaşık bir saat süre ile stupore kaldığı sonra yavaş yavaş genel durumlarını toparlayıp normal aktivitelerine döndükleri gözlemlendi. İlk bir saat içerisinde anesteziye ve SAK'a bağlı altı rat öldü. Ölümün uygulanan anesteziye ajana bağlı solunum depresyonu ve SAK oluşumuna bağlı gelişen akut komplikasyonlar olduğu kanısına varıldı.

İstatistiki değerlendirme “IBM SPSS Statistic version 20.0 software (IBM, NY, USA)” programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro Wilk testi ile değerlendirildi. Sayısal parametrelerin özetlenmesinde ortalama ve standart sapma değerleri verildi. İstatistiki anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak belirlendi. Parametrik ve parametrik olmayan gruplar arasında ortalamalar açısından fark olup olmadığı “One-Way testi” ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak anlamlı sonuç çıktığında hangi gruplar arasında fark olduğunu anlamak için “post hoc LSD (least significant difference)” testi kullanıldı.

Kontrol grubu olarak belirlenen gruplarda (Grup Ia ve Grup Ib) BA'nın HE ile boyanan kesitleri ışık mikroskobu altında incelendiğinde endotelial tabakanın düzenli olduğu, media tabakasında kalınlaşma izlenmediği, adventisya tabakasında bozulma ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olmadığı görüldü (Şekil 9).



Şekil 9. Normal baziler arter kesiti (A. 40× magnifikasyon, B. 100× magnifikasyon) (a; tunika intima, b; tunika media, c; tunika adventisya) (Grup Ia, HE)

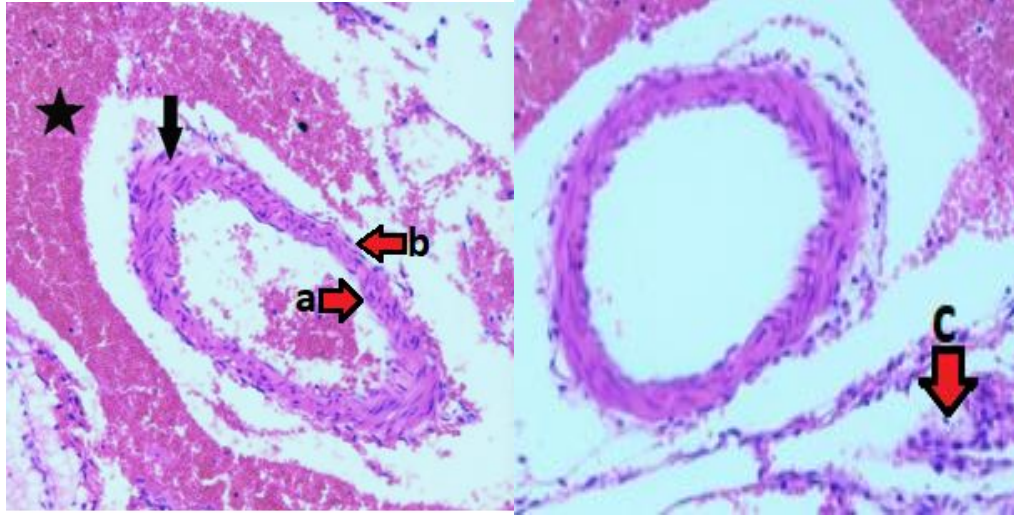
Baziler arter lümen alanın Grup Ia'da ortalama $576 \pm 38 \mu\text{m}^2$ ve BA duvar kalınlığı $25 \pm 0,78 \mu\text{m}$ olduğu, Grup Ib'de BA lümen alanının $646 \pm 24 \mu\text{m}^2$ ve BA duvar kalınlığının $24 \pm 0,36 \mu\text{m}$ olduğu ve anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile boyanmadıkları tespit edildi (Tablo 6).

Tablo 6. Baziler Arter Lümen Alanı Ortalama Değerleri* ($\times 100$ magnifikasyon; μm^2)

Denekler	Grup Ia (n:10)	Grup Ib (n:9)	Grup IIa (n:8)	Grup IIb (n:10)	Grup IIIa (n:8)	Grup IIIb (n:9)
1. denek	444,22	553,50	285,84	174,44	714,44	569,34
2. denek	490,16	624,30	555,13	533,56	974,81	896,51
3. denek	504,30	567,94	304,30	217,70	877,84	800,50
4. denek	622,79	622,79	434,32	327,95	948,11	811,78
5. denek	501,28	686,57	437,28	421,41	821,44	855,18
6. denek	634,56	654,56	436,79	475,82	895,44	755,29
7. denek	651,10	690,98	449,91	406,47	873,51	856,21
8. denek	855,77	797,13	459,56	442,82	912,72	810,99
9. denek	553,24	616,90	Ø	407,50	Ø	894,56
10. denek	504,80	Ø	Ø	222,46	Ø	Ø
Grup ortalaması ±SD	576±38	646±24	420±30	363±38	877±28	805±33

* *proksimal, medial ve distal segmentlerden ölçülen değerlerin ortalaması sonuç değer olarak kabul edildi*

Subaraknoid kanama oluşturulan gruplarda (Grup IIa ve Grup IIb) BA'nın HE ile boyanan kesitleri ışık mikroskobu altında incelendiğinde endotel hücrelerinde distorsiyon, internal elastik laminada belirgin kıvrımlaşma, tunika media tabakasında kollajen doku proliferasyonu, damar duvar kalınlığında belirgin artış ve damar lümeninde daralma saptandı. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu belirgin şekilde izlendi (Şekil 10).



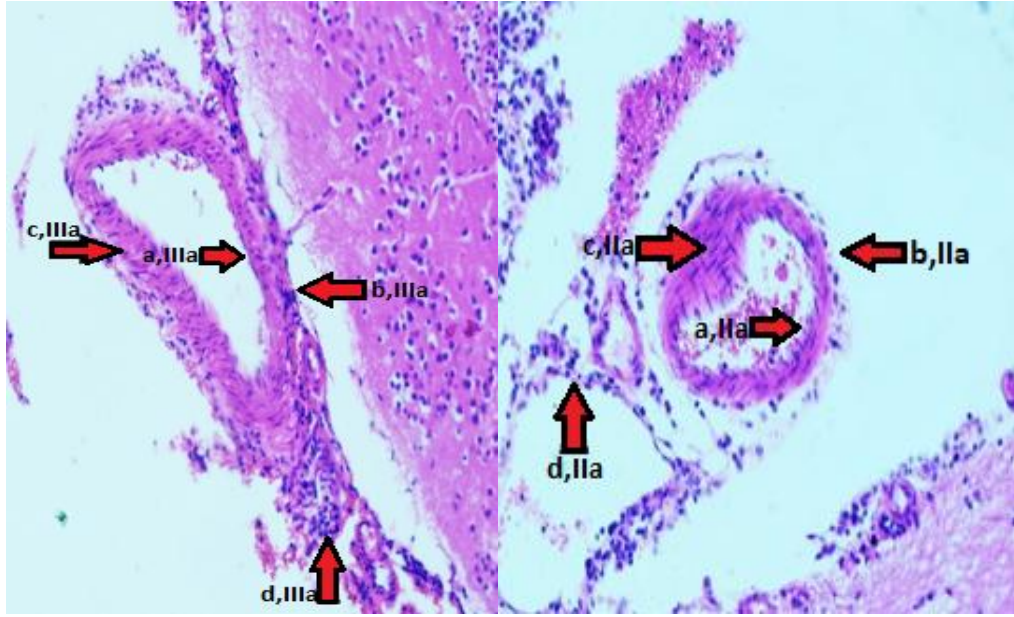
Şekil 10. Kanama grubuna ait baziler arter kesiti (siyah ok;tünika media tabakasında kalınlaşma, yıldız; subaraknoidal klot, a; tunika intima tabakasında düzensizlik, b; tunika adventisya tabakasında bozulma, c; perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu (Grup IIa, HE, 50 μ m)

Grup IIa'da ortalama BA lümen alanı $420 \pm 30 \mu\text{m}^2$ ve ortalama BA duvar kalınlığının $27 \pm 0,27 \mu\text{m}$ olduğu, Grup IIb'de ortalama BA lümen alanının $363 \pm 38 \mu\text{m}^2$ ve ortalama BA duvar kalınlığının $26 \pm 0,53 \mu\text{m}$ olduğu ve anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile kuvvetli boyandığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Baziler Arter Duvar Kalınlığı Ortalama Değerleri ($\times 100$ magnifikasyon; μm)

Denekler	Grup Ia (n:10)	Grup Ib (n:9)	Grup IIa (n:8)	Grup IIb (n:10)	Grup IIIa (n:8)	Grup IIIb (n:9)
1. denek	20,6	22,2	26,5	23,0	20,9	21,6
2. denek	23,4	23,0	27,1	24,4	21,7	22,3
3. denek	27,6	25,1	27,6	27	23,2	23,4
4. denek	25,5	25,2	28,4	27	24,2	24,6
5. denek	26,3	25,3	27,8	27,7	23,9	24,2
6. denek	26,1	25,0	28,4	25,2	24,1	24,1
7. denek	27,8	24,5	27,6	25,0	23,6	24,0
8. denek	24,2	24,7	28,9	26,3	25,3	25,2
9. denek	25,5	23,8	Ø	26,0	Ø	25,8
10. denek	29,3	Ø	Ø	28,7	Ø	Ø
Grup ortalaması $\pm$ SD	$25 \pm 0,78$	$24 \pm 0,36$	$27 \pm 0,27$	$26 \pm 0,53$	$23 \pm 0,50$	$23 \pm 0,44$

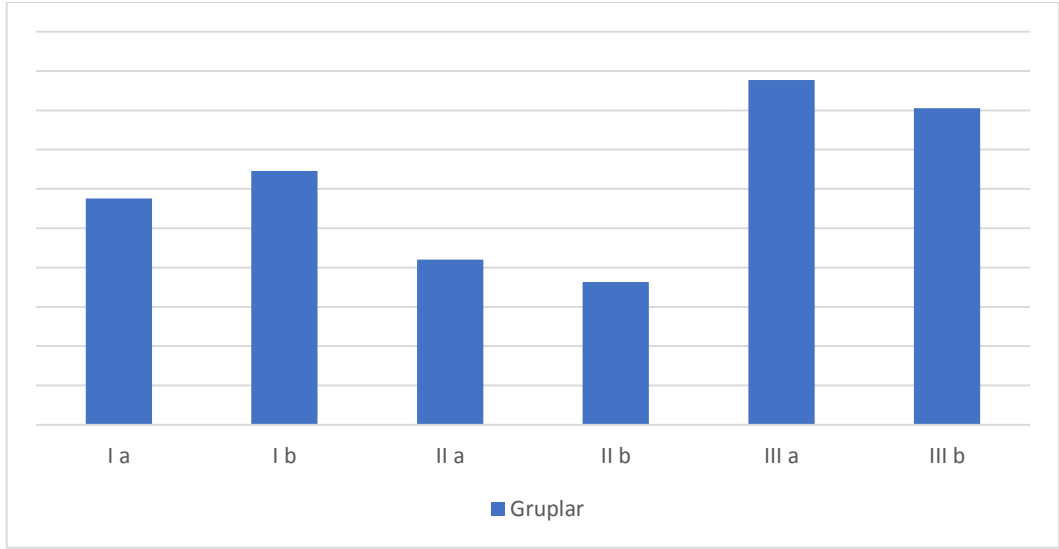
Tedavi gruplarında (Grup IIIa ve Grup IIIb) BA'nın HE ile boyanan kesitleri ışık mikroskobu altında incelendiğinde damar duvarındaki kalınlaşmanın ve lümen alanındaki daralmanın azaldığı izlendi. Perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonunda belirgin azalma gözlemlendi (Şekil 11).



Şekil 11. Kanama grubuna ait bir örnek ile tedavi grubuna ait bir örneğin kıyaslanması (a,IIa ile a,IIIa kıyaslandığında tunika intima tabakasında düzensizliğin azaldığı, b,IIa ile b,IIIa kıyaslandığında tunika adventisya tabakasında ki bozulmanın gerilediği, c,IIa ile c,IIIa kıyaslandığında BA arter duvar kalınlığında incelmeye olduğu, d,IIa ile d,IIIa kıyaslandığında perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonunun azaldığı görüldü)

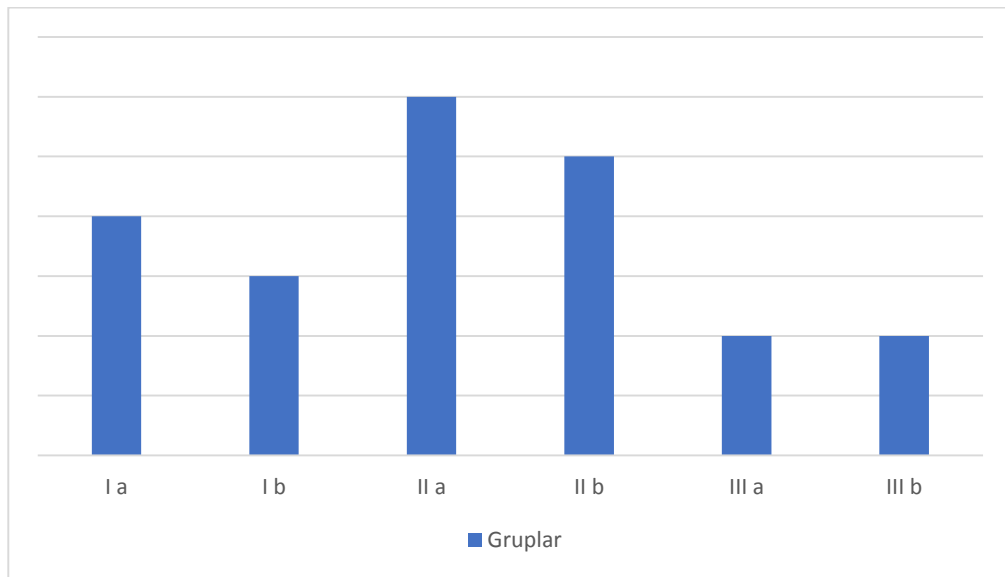
Grup IIIa'da ortalama BA lümen alanı $877 \pm 28 \mu\text{m}^2$ ve BA duvar kalınlığı $23 \pm 0,50 \mu\text{m}$ olduğu, Grup IIIb'de ortalama BA lümen alanı $805 \pm 33 \mu\text{m}^2$ ve BA duvar kalınlığı $23 \pm 0,44 \mu\text{m}$ olduğu ve anti-8-OHdG ve anti aktif kaspaz-3 ile boyanmanın SAK gruplarına göre azaldığı belirlendi.

Her gruptaki her bir deneğin ortalama BA lümen alanı ölçüm değeri Tablo 6'da verilmişti. Buna göre; SAK gruplarında incelenen ratların ortalama BA lümen alanları kontrol grubu olarak belirlenen Grup Ia ve Grup Ib'deki deneklerin ortalama BA lümen alanlarına göre daha dardı ve tedavi grubundaki ratlarda bu daralma azalmıştı. Baziler arter lümen alanı verilerinde SAK gruplarının ve tedavi gruplarının kendi aralarında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (Şekil 12).



Şekil 12. Baziler arter ortalama lümen alanlarını gösteren grafik

Her gruptaki her bir deneğin ortalama BA duvar kalınlığı Tablo 7’de belirtilmiş olup buna göre; SAK gruplarında incelenen ratların ortalama BA duvar kalınlıkları kontrol grubu olarak belirlenen Grup Ia ve Grup Ib’deki deneklerin ortalama arter duvar kalınlıklarına göre daha geniş olduğu, tedavi grubundaki ratlarda bu kalınlaşmanın azaldığı görüldü. SAK grupları ve tedavi gruplarının duvar kalınlıkları birbirlerine göre anlamlı derecede farklı olduğu ancak kendi aralarında değerlendirildiğinde belirgin fark olmadığı görüldü (Şekil 13)



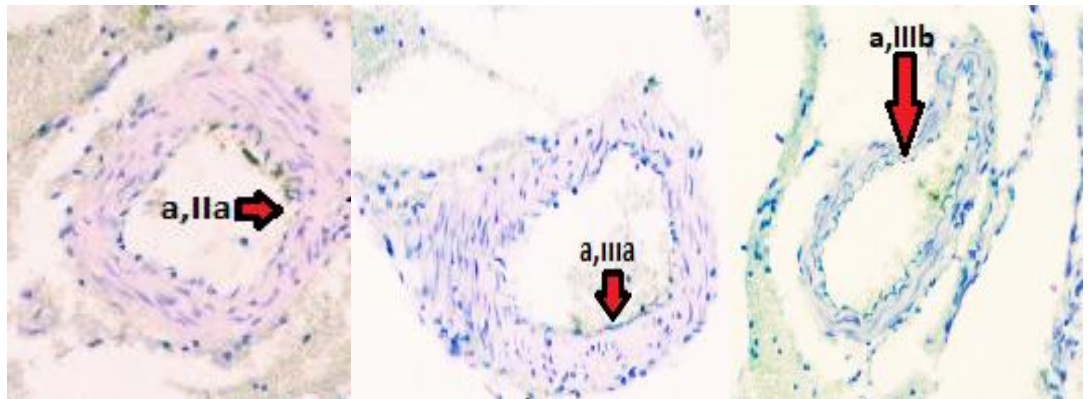
Şekil 13. Baziler arter duvar kalınlıklarını gösteren grafik

Tablo 8. Anatamik Çalışma Grubuna Göre Grup Ortalamalarının Değişim Yüzdeleri

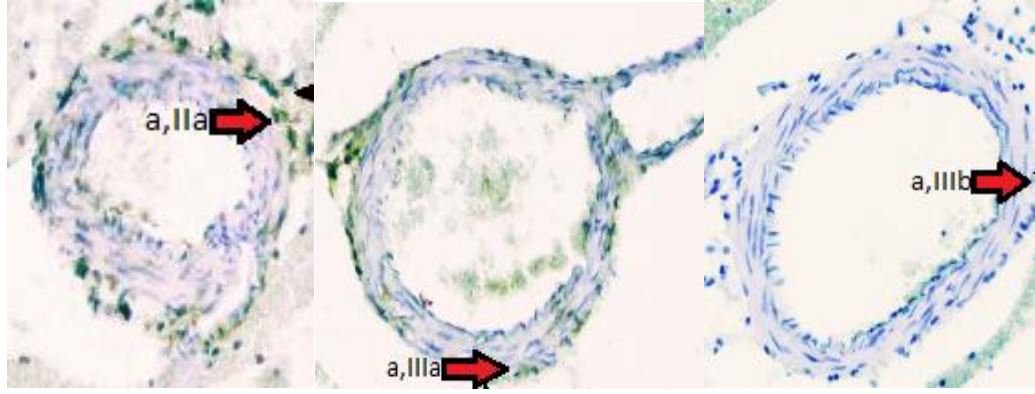
Ölçüt	Gruplar				
	Grup Ib	Grup IIa	Grup IIb	Grup IIIa	Grup IIIb
Arter Lümen Alanı	%15 dilatasyon	%39 konstrüksiyon	%55 konstrüksiyon	%33 dilatasyon	%26 dilatasyon
Arter Duvar Kalınlığı	% 6 incelme	%7 kalınlaşma	%1 kalınlaşma	%10 incelme	%8 incelme

Baziler Arter Duvarındaki İmmunohistokimyasal Değişiklikler

Oksidatif stres ve DNA hasarını göstermek için anti-8-OHdG antikoru, apoptozisi belirlemek amacıyla anti aktif kaspaz-3 antikoruyla yapılan immünohistokimyasal değerlendirme sonuçlarına göre, kontrol grubu denek örneklerinde damar duvarında DNA hasarı ve apoptoz yoktu (negatif). Subaraknoid kanama oluşturulan deneklerden (Grup IIa ve Grup IIb) elde edilen örneklerde ise damar duvarında şiddetli DNA hasarı ve apoptoz olduğu gözlemlendi (şiddetli pozitif). Subaraknoid kanama oluşturulan ve AA verilen deneklerin örneklerinde ise SAK'dan önce verilenlerde damar duvarı DNA hasarı ve apoptozun alt düzeyde olduğu (zayıf pozitif); SAK oluşturulduktan sonra AA verilen deneklerin hiçbirinde hasar ve apoptoz oluşmadığı saptandı (negatif) (Şekil 14, Şekil 15).



Şekil 14. BA'nın anti-8-OHdG antikoru ile boyanma paternleri; kuvvetli boyanma (a,IIa, Grup IIa), zayıf boyanma (a,IIIa, Grup IIIa), boyanma yok (a,IIIb, Grup IIIb) (ok işaretleri; endotel tabakasında bulunan hücre çekirdeklerinin anti-8-OHdG ile boyanması ile DNA



Şekil 15. BA'nın anti kaspaz-3 antikoruna ile boyanma paternleri; kuvvetli boyanma (a,IIa, Grup IIa), zayıf boyanma (a,IIIa, Grup IIIa), boyanma yok (a,IIIb, Grup IIIb) (ok işaretleri; BA adventisya tabakasında apoptozun anti kaspaz-3 antikoruna ile boyanarak göster

Bu veriler, SAK'ın BA endotelinde şiddetli DNA hasarı ve apoptoza yol açtığını göstermektedir. Buna karşın SAK oluşturulmadan önce ve sonra AA verilen deneklerde damar duvarında DNA hasarı ve apoptozisin görece azaldığı izlenmektedir (Tablo 9).

Tablo 9. DNA Hasarı ve Apoptozun Değerlendirme Çizelgesi

Gruplar	anti-8-OHdG	Anti-kaspaz 3
Grup Ia	Negatif	Negatif
Grup Ib	Zayıf pozitif	Zayıf pozitif
Grup IIa	Pozitif	Pozitif
Grup IIb	Pozitif	Pozitif
Grup IIIa	Zayıf pozitif	Zayıf pozitif
Grup IIIb	Negatif	Negatif

4. TARTIŞMA

Subaraknoid kanama beyinde BOS'un dolaştığı subaraknoid mesafeye kanın ekstreaze olması ile karakterize ciddi mortalite ve morbidite ile seyreden nörolojik acil bir tablodur. Subaraknoid kanama sebepleri travmatik ve nontravmatik olarak gruplandırılır ve % 80 oranında rüptüre olmuş bir anevrizmaya bağlıdır ve aSAK veya spontan SAK tabiri ile ifade edilir (14).

Anevrizmal SAK ile ilgili yapılmış çalışmalar dünyanın farklı bölgelerinde farklı görülme insidansı olduğunu göstermiştir. İnsidansın farklı oluşunun sebepleri; istatistiki metodolojik farklılık, aSAK sonrası hastaneye varmadan ölüm oranlarındaki farklılıklar ve toplumlar arasında postmortem SAK tanısı koymadaki oran farklılıkları ve küçük çaplı çalışmaların istatistiki değerlerinin farklı olması sayılabilir. Dünya Sağlık Örgütü, MONICA Projesi ile epidemiyolojik sonuç farklılıklarını kıyaslayarak doğru sonuçlar bulmayı hedeflemiştir (16). Buna göre yıllık Japonya'da 25/100.000, Finlandiya'da 22/100.000, Amerika'da 9/100.000 olarak bulunmuştur (17). Yaş gruplarına göre farklı cinsiyetlerde görülme oranları değerlendirildiğinde 25-45 yaş aralığında erkeklerde, 55-85 yaş aralığında kadınlarda daha sık izlenmektedir (233).

Subaraknoid kanama insidansının Japonlar ve Finler'de diğer toplumlara göre daha fazla olması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak her iki toplumda da mevcut anevrizmanın rüptüre olma ihtimalinin de fazla olması genetik sebeplerin varlığını düşündürmektedir (234). Ayrıca Japonlar'da yaşam süresinin diğer toplumlara göre uzun olması, daha fazla postmortem aSAK tanısı konulması ve Finler'de sigara içme oranının yüksek olması, hipertansiyon ve fazla miktarda alkol tüketimi diğer sebepler olarak gösterilir (18, 22).

Subaraknoid kanama insidansında son yıllarda azalma görülmektedir. İnsidansın yıllara göre değişimi incelendiğinde dünya genelinde 1980 yılında yıllık 10,2/100.000, 2010 yılında genelinde yıllık 6,9/100.000 olarak bulunmuştur ve insidansın yıllık % 1,4 oranında azaldığı görülmüştür (23). İnsidansdaki bu azalma, SAK'ın çok önemli risk faktörlerinden olan sigara kullanımında azalma ve hipertansiyon kontrolünün daha iyi sağlanması ve rüptüre olmamış anevrizma tanısında artma sayılabilir (23).

Subaraknoid kanama için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez olarak değerlendirilmektedir. Değiştirilemez risk faktörleri olarak yaş, kadın cinsiyet,

etnik köken, geçirilmiş aSAK hikayesi ve aile hikayesi sayılmaktadır. Sigara en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür ve damar duvarında endotel hasarı oluşturarak hem anevrizma oluşma ihtimalini ve hem de anevrizmanın rüptüre olma ihtimalini artırmaktadır (31). Alkol kullanımı SAK gelişme ihtimalini 2,5 kat artırmaktadır, kokain gibi semptomimetik ilaç kullanımı da riski artırmaktadır (34, 35).

Subaraknoid kanama hastalarında baş ağrısı en önemli bulgudur (62). Ayrıca anevrizma rüptüre olmadan günler veya haftalar önce başlayan sentinel baş ağrısı önemli bir uyarıcı semptom olup baş ağrısı ile müracaat eden hastalarda özellikle dikkat edilmelidir (237). Hastalar baş ağrısı ile birlikte bulantı, kusma, ense sertliği, fotofobi, kısa süreli bilinç kaybı ve fokal nörolojik defisit gibi en az bir ek bulgu ile müracaat etmektedirler. Hastaların yaklaşık % 12'si hastaneye ulaşmadan hayatlarını kaybetmektedirler (67).

Subaraknoid kanama oldukça yıkıcı bir tablo olup SAK geçiren hastalarda tedaviye rehberlik etmesi ve klinik çalışmalarda standartizasyonu sağlayabilmek için sınıflandırmalar tarif edilmiştir. Sisternadaki kan miktarına göre SAK hastalarının sınıflandırıldığı Fisher sınıflaması ve bu sınıflandırmaya şuur durumu ve nörolojik değerlendirmenin de eklendiği WFNS skalası en çok kullanılan sınıflandırmalardır (48, 62).

Kontrastsız BT, SAK tanısı koymak için kullanılan en önemli görüntüleme yöntemidir. Subaraknoid kanama olabileceğinden şüphelenilen hastalarda ilk tercih edilmesi gereken görüntülemedir (62). Subaraknoid kanama geçirip tanı konulamayan veya geç tanı konulan hasta oranı 1985 öncesinde % 64 iken son yıllarda bu oran % 12 düzeyine inmiştir (47). Bu oranda ki azalmanın sebebi; daha fazla merkezde beyin BT bulunması ve hastalara daha fazla oranda BT çekilebiliyor olması, çekilen BT'lerin görüntü kalitesinin artması ve çekilen BT'lerin değerlendirilmesinin daha iyi yapılması sayılabilir.

Beyindeki vasküler patolojilerin tanısının konulmasında altın standart yöntem DSA'dır. Tanısal olduğu kadar tedavi amacıyla da yapılır (238).

Anevrizmal SAK'a bağlı mortalite oranı % 8 – 67'dir. Hastalarda kalıcı nörolojik defisitler, bilişsel bozulma, emosyonel değişiklikler ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma da izlenebilir (77). İlk başvuru esnasındaki nörolojik durum bozukluğu, ileri yaş, sisternal kan miktarında fazlalık ve eşlik eden diğer sistem hastalıkları kötü prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (79).

Anevrizmal SAK'a bağlı gelişebilecek komplikasyonlar hidrosefali, nöbet geçirme, yeniden kanama, intraventriküler hemoraji, intraserebral hematoma, kardiyak komplikasyonlar, pulmoner komplikasyonlar, venöz tromboemboli, gastrointestinal komplikasyonlar, elektrolit bozuklukları, ateş ve en önemli komplikasyon olarak vazospazm sayılabilir (64,91,95,97,100,239).

Vazospazm ilk olarak 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır (116). Vazospazm, hala aSAK sonrası anevrizması dolaşım dışı bırakılmış hastalarda en önemli mortalite ve morbidite sebebi olarak ortada durmaktadır (240).

Vazospazm, anjiyografik ve klinik vazospazm olarak iki başlık altında incelenmektedir. Kanama sonrası birkaç gün içinde başlayıp yaklaşık 1. haftada en yüksek düzeyine ulaşan arteriyel daralma anjiyografik vazospazm, bu daralmanın oluşturduğu geç nörolojik iskemi sonucu ortaya çıkan semptom ve bulgular bütünü de klinik vazospazm olarak tanımlanır (3).

Vazospazmın fizyopatolojisi ve tedavisi uzun süredir araştırılıyor olsa da henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Fizyopatolojisinden sorumlu olduğu düşünülen patolojik süreçler Ca bağımlı ve bağımsız vazokonstriksiyon, serbest oksijen radikallerinde artma, enflamasyon, endotelin-1 düzeyinde artma, NO miktarında azalma, nörojenik faktörler, endotelial apoptozis ve proliferasyondur (117).

Son yapılan çalışmalar vazospazm oluşmasında ve ilerlemesinde en önemli faktör olarak oksidatif stresi göstermektedir. Subaraknoid mesafede bulunan hemoglobinin vazospazmı başlangıç rolünü üstlenir. Damar düz kaslarında Ca kanallarının aktivasyonunu, vazoaaktif proteinlerin aktivasyonunu ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasını sağlar (138).

Oksihemoglobin vazospazmın başlangıcından sorumlu maddedir. Patolojik vazokonstriksiyonu direkt tetikler. Aynı zamanda arter duvarından araziidonik asit metabolitlerinin ve endotelin salınımına neden olur, nitrik oksit süpürülmesine neden olur ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna kaynak oluşturur (142).

Vazospazm uzamış ve anormal düz kas kontraksiyonu olarak tanımlanır ve kasın kontraksiyonunda en önemli etken hücre içi artmış Ca düzeyidir (142). SAK sonrası ortaya çıkan kan yıkım ürünleri G protein kenetli reseptör ve trozin kinaz gibi reseptörleri aktive eder. Tirozin kinaz yolağının uyarılması hücre içi Ca düzeyinin artmasından sorumludur. G protein kenetli reseptörlerin uyarılması membran fosfolipaz C'nin üretilmesine ve membran fosfolipitlerinin hidrolize edilmesine yol

açarak hücre içi Ca miktarının artmasına sebep olur (143). Ca'nın vazospazm oluşumundaki etkilerinden dolayı uzun yıllardır vazospazm önlenmesinde ve tedavisinde Ca kanal blokörlerinin kullanımı araştırılmaktadır. Mess ve ark. yaptıkları çalışmada, L tipi Ca kanallarının selektif antagonisti olan nimodipinin kullanımının vazospazmın engellenmesinde ve klinik sonucun düzelmesinde fayda sağladığı gösterilmiştir (241). Bir başka aştırmada ise nöroprotektif etkisi bilinen ve Ca kanallarına bağlanarak damar kasılmasını engelleyen magnezyumunda vazospazm oluşumunun engellenmesinde ve tedavisinde faydalı olduğu görülmüştür (166).

Oksihemoglobinin endotelin hücrelerinden endotelin-1 salınımını artırdığı, endotelin-1'in ise SAK oluşturulmuş hayvan modellerinde ve SAK geçiren hastaların BOS'larında arttığı gösterilmiştir (117). Endotelin-1 güçlü bir vazokonstriktördür ve endotelin-1 reseptör antagonisti olan "Klazosentan'ın" vazospazm oluşumunu engellediği/azalttığı ve vazospazm tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir (173).

Süperoksid, hidroksil ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikalleri hücre lipid, protein ve nükleik asitleri ile reaksiyona girerek bu yapılara zarar verirler. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidazı aktive ederek lipid peroksidasyonu oluşturur; PKC yolağını da direkt aktive ederek vazospazma sebep olurlar. Lipid peroksidasyonu özellikle hidroksil (OH⁻) tarafından oluşturulur. Süperoksid, nitrik oksidi inhibe ederek vazospazma katkı sağlar (242). Ayrıca subaraknoid mesafede artan oksidatif stres Rho kinaz ve protein kinaz C'de aktive etmektedir. Protein kinaz C'nin uyarılması damar düz kaslarının kasılmasına ve hücre proliferasyonuna sebep olarak damar duvarındaki fenotipik değişikliklerin oluşmasına yol açar (139). Serbest oksijen radikalleri yine oldukça vazokonstriktif etkiye sahip olan bilirubin oksidasyon bileşiklerinin de oluşumunu sağlar (243).

NO vazodilatatör etkiye sahip, yarılanma ömrü oldukça kısa, hücre membranından hızlıca difüze olabilen bir gazdır. Oksihemoglobinin oluşturduğu NO süpürülme etkisi vazospazmda rol oynayan başka bir mekanizma olarak düşünülmektedir (151).

Araşidonik asit çok zincirli doymamış bir yağ asiti olup ilk olarak lipooksijenaz tarafından hücre membranından mobilize edilir ve siklooksijenaz, lipooksijenaz ve sitokrom P450 yolakları ile metabolize edilerek birçok metabolik alt ünite ayrılır. COX yolağı prostasiklin, tromboksan ve primer prostaglandinleri oluşturur. Lipooksijenaz yolağı lökotrienleri ve HPETEs derivelerini oluşturur. CYP

yolağı araşidonik asitten 20-HETE ve epoksiksosatrenoik asit (EET) oluşmasını sağlar (142,152). Bu inflamatuvar sitokinlerin SAK geçiren hastaların BOS'larında arttığı ve antienflamatuvar ilaç kullanımı ile vazospazmın gerilediği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (154).

Biz yaptığımız deneysel çalışmada Uzak Asya'da uzun yıllarca birçok şifalı etkisinden faydalanılan *Centella Asiatica* bitkisinden elde edilen Asiatik asiti kullandık. *Centella Asiatica* bitkisinden ekstrakte edilen AA'nın faydalarından yararlanabilmek için birçok bilimsel araştırma yapılmıştır (204). Gonçaves ve ark. yaptıkları çalışmada, AA'nın kanserli hücrelerde hücrenin hızlı çoğalmasından sorumlu proteinler olan p21 ve p27'i up-regüle ederek ve cyclin D3'ü down-regüle ederek hücre siklusunu G0/G1 fazında durdurduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, hepatosellüler kanserli hücrelerde intrinsik ve ekstrinsik kaspaz (kaspaz-3 ve kaspaz-9) yolaklarını aktive ederek apoptozu indüklediği görülmüştür (207). Lee ve ark. yaptıkları çalışmada, AA'nın hepatoma hücrelerinde p53 ekspresyonunu artırarak hücre içi Ca^{++} miktarını artırdığı ve apoptozu indüklediğini göstermişlerdir (214). Kavitha ve ark. yaptıkları çalışmada, AA'nın glioblastoma multiforme hücrelerinden VEGF salınımını engelleyerek tümör anjiogenezisini inhibe ettiğini ve tümör hücrelerinde endoplazmik retikulum stresine neden olarak hücre içi Ca^{++} miktarını artırdığı ve apoptotizisi indüklediğini rapor etmişlerdir (212).

Yun ve ark. yaptıkları çalışmada, enflamasyonu stimüle eden lipopolisakkarit ile indüklenmiş makrojaflarda, AA kullanımı sonrası proenflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve PGE2'nin ekspresyonunun inhibe olduğunu tespit etmişlerdir. Asiatik asitin antienflamatuvar etkisini, enflamasyonun başlamasında kilit rol oynayan NF-kB'nin inhibitörü olan I κ B-a'nın ekspresyonunu artırarak gerçekleştirdiğini göstermişlerdir. NF-kB'nin inhibe olması COX-2 ve iNOS mRNA'larının eksprese olamamasına, sonuç olarakta enflamasyon kaskadının bloke olmasına sebep olmaktadır (225).

NADPH oksidaz, p47 ve gp91 gibi alt ünitelere sahip olan, serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumundan sorumlu ana enzimdir (244). Tsoa ve ark. yaptıkları çalışmada, bronşial epitel hücrelerine H₂O₂ uyguladıklarında NADPH oksidaz enziminin aktive olarak SOR üretilmesine sebep olmuştur. Bu hücrelere AA uygulandığında NADPH subünitleri olan p47 ve gp91 enzim komplekslerinin eksprese olmamıştır. Sonuç olarak SOR üretimi engellenmiş ve hücrede oksidatif strese bağlı DNA fragmantasyonu oluşmamış, mitokondri ve hücre membranında

bozulma engellenmiştir. Aynı çalışmada, hücreye H₂O₂ uygulandığı zaman SOR'ların mitokondri membranını etkilemesi sonucu Na-K-ATPaz enzim aktivitesi bozulmuş, enzim aktivitesinin bozulması mitokondri membran stabilizasyonunu bozup morfolojik değişikliklere sebep olmuştur. Membran stabilizasyonunun bozulması sonucu Bcl-2 (antiapoptotik) ekspresyonu azalır, Bax ve kaspaz-3 (proapoptotik) ekspresyonu artarak nihayetinde mitokondri aracılı apoptozis meydana gelmiştir. Asiatik asit Bcl-2 ekspresyonunu artırır, Bax ve kaspaz-3 ekspresyonunu azaltarak antiapoptotik etki göstermiştir. Bu çalışma aynı zamanda H₂O₂ uygulanmamış hücrelerde protein ekspresyonlarının artmadığını göstermiştir (226). Bu sonuçlar AA'nın hızlı çoğalan kanserli hücrelerde gen ekspresyonunu değiştirerek hücre siklusunu bloke edip apoptozise yönlendirdiğini ancak oksidatif stres sonucu oluşan apoptozisi engellediğini göstermektedir. Asiatik asitin antioksidan etkisi sayesinde mitokondri aracılı hücre ölümünü engelleyerek sitoprotektif ve nöroprotektif etkisinin gösterildiği birçok çalışma yapılmıştır (209,245,246)

Asiatik asitin oldukça lipofilik olması, moleküler ağırlığının 488.709 g/mol olması kan beyin bariyerini rahatça geçmesine olanak tanır (208). Enflamasyon ve oksidatif stres vazospazmın fizyopatolojisinde kilit rol oynamaktadırlar. Asiatik asitin yukarıda bahsedilen antienflamatuvar, antioksidan ve sitoprotektif etkilerinin olması ve kan beyin bariyerini rahatlıkla geçebilmesi; vazospazmın önlenmesi veya tedavi edilmesinde faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Deneyssel olarak hayvanlar üzerinde SAK oluşturma ilk olarak 1928 yılında köpekler üzerinde Bagley tarafından rapor edilmiştir (247). Bu çalışmadan sonra birçok denek üzerinde farklı yöntemler ile SAK oluşturulması denenmiştir. SAK oluşturmak için köpek, primat, tavşan ve rat kullanılan hayvanlardır (248). Denekler arasında rat ve fareler SAK çalışmaları için en çok kullanılan hayvanlardır. Ratlar görece olarak daha ucuz, bakım ve beslenmesi daha kolay hayvanlardır (248). Ratlarda SAK sonrası meydana gelen serebral kan akımı, intrakraniyal basınç değişiklikleri ve iki fazlı arteriyel daralmanın olması insanlarda izlenen SAK sonrası fizyopatolojik değişikliklere daha çok benzer (249).

Deneyssel SAK çalışmalarında hayvan kullanımı oldukça eski olsada (1928) ratların kullanımı daha yenidir ve ratların ilk kullanımı Bagley ve ark. tarafından rapor edilmiş olan klivusun orta hattından girilerek BA'nın perfore edildiği çalışmadır (250). Bu yöntem ile bifazik vazospazm oluşmakta, BA'deki maksimum

vazospazm 24. saatte kaydedilmektedir (251). Ancak % 30'lara ulaşan mortalite oranı önemli bir engel oluşturmaktadır (252).

Ratlarda SAK oluşturmak için en çok kullanılan yöntemler; tekli kanama modeli, çift kanama modeli ve endovasküler delme yöntemleridir (253). Bederson ve ark. tariflediği endovasküler delme yönteminde internal karotid arter bifurkasyonuna yakın bir yerinden perfore edilir (254). İnsanda meydana gelen aSAK'lar % 85 oranında anterior sirkülasyondadır. Endovasküler delme yönteminde insandakine benzer lokalizasyonda kanama oluşturulur. Ancak bu yöntemde kontolsüz kanama oluşur, mortalite oranı ilk 24 saatte % 56'dır (255). Tekli kanama modelinde ve çift kanama modelinde ilk 24 saatte meydana gelen mortalite oranı % 9-12'dir (256). Tekli kanama modeli uyguladığımız çalışmamızda mortalite oranı %12 olup, SAK oluşturulan 40 ratın 8'i enjeksiyondan sonraki 24 saat içinde öldü. Tekli ve çiftli kanama modelinde SAK sonrası genellikle nörolojik defisit oluşmaz kısa süreli bir apati izlenir (248). Bizim çalışmamızda enjeksiyon sonrası nörolojik defisit görülmedi, birkaç saat devam konfüzyon gözlemlendi.

Ratlarda da insanlarda olduğu gibi bifazik vazospazm oluşur (248). Tekli kanama modelinde ilk vazospazm piki kan enjeksiyonundan dakikalar sonra ve diğer vazospazm piki 2. günde oluşmaktadır. Çift kanama modelinde ise ikinci pik 5-7. günlerde görülür (257). Çift kanama modelinde oluşan vazospazm piki insanda oluşan vazospazm zamanlamasına daha çok uymaktadır. Kan enjeksiyon modellerinde etkilenen damar olarak baziler arter ve posterior kominikan arterler incelenmiş, her iki damarda da benzer oranlarda vazospazm geliştiği görülmüştür. Çalışmamızda daha kolay çıkarılabilmesi nedeni ile BA incelemesini tercih ettik. Gules ve ark. tekli kanama modeli oluşturarak yaptıkları çalışmada, 2. günde sakrifiye edilen ratlarda BA lümen alanının % 62 daraldığını rapor etmişlerdir, çalışmamızda da % 55 daralma olduğunu tespit ettik (253).

Bu çalışmada en çok tercih edilen hayvan olan ratı kullandık. SAK'a bağlı vazospazmın geç etkilerini ve vazospazmın tedavisi için kullandığımız AA'nın etkilerini görebilmek için mortalite oranı daha düşük olan ve insanlarda SAK sonrası bifazik vazospazmı yansıtan sisterna magnaya tekli kan enjeksiyon modelini kullandık. SAK oluşturulduktan 5 dk sonra sakrifiye ettiğimiz grupta (Grup IIa) kan enjeksiyonu sonrası erken dönemde BA tünika mediasında bulunan düz kasların kasılması sonucu oluşan vazospazmı, 48 saat sonra sakrifiye ettiğimiz grupta (Grup IIb) damar duvarında meydana gelen geç dönem yapısal değişiklikleri inceledik.

Morfolojik çalışmalarda vazospazm sürecinde serebral arterlerin endotelinde hücre ölümü gerçekleştiği görülmüştür. Hücre ölümünün sebebi tam açıklanamaz; hemoglobinin toksik etkisi, hücre içi Ca^{++} seviyesinin artması ve SOR açığa çıkması ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (258). Ogihara ve ark. yaptıkları çalışmada, vazospazm sürecinde oluşan SOR'un mitokondriyal membran stabilitesini bozup kaspaz yolağını aktive ederek hücreyi apoptoza yönlendirdiğini ve hücrede DNA hasarı oluşturduğunu göstermişlerdir (259). Bu çalışmada endotelial apoptozu ve DNA hasarını göstermek için immünohistokimyasal incelemeler yaptık. Apoptozu tespit etmek için en çok kullanılan yöntemler; TUNEL boyası ve anti-kaspaz 3 antikoru ile boyanmadır. TUNEL boyası uzun yıllardır kullanılıyor olsada başarısı büyük oranda teknik nedenlere bağlıdır (fiksasyon ve işleme prosedürleri, kesit kesme işlemi ve diğer ön hazırlık işlemleri) (260). Kaspaz aktivitesi apoptotik sürecin en önemli göstergesidir, kaspaz aktivitesinin boyanarak gösterilmesi apoptozisi tespit etmekte kullanılabilecek çok güçlü yoldur. Duan ve ark. yaptıkları çalışmada, anti-kaspaz 3 antikoru apoptozisi TUNEL boyasına göre 3 kat daha iyi tespit etmiştir (261). Bir hücrede SOR oluştuğu zaman DNA'da oksidasyona sebep olurlar ve 20'den fazla okside-DNA fragmanı oluşur. Bunların içinde 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) ana fragmandır, bu fragmanın boyanması DNA hasarını göstermede mükemmel bir yoldur (262). Çalışmamızda anti-kaspaz 3 antikoru apoptozu, anti-8-OHdG antikoru DNA hasarını göstermek için kullandık.

Deneklerden elde ettiğimiz normal BA örneklerinde (Grup Ia) endotelial tabakanın düzenli olduğunu, adventisya tabakasında bozulma ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu olmadığını gördük. Subaraknoid kanama sonrası damar çapı artar ve esnekliği azalır (253, 254). Damar katlarında da değişiklik olmaktadır (265). Subaraknoid kanama sonrası BA tunika intimasında düzensizlik ve internal elastik laminada distorsiyon olduğu gözlemlendi. Tokmak ve ark. yaptıkları çalışmada, tunika intima tabakasında benzer değişiklikler bildirmişlerdir (266). Tunika intima tabakasının ekstravaze olan kan ile direkt teması olmamasına rağmen meydana gelen bozulmanın muhtemel sebebi, yukarıda bahsedildiği gibi vazospazm esnasında oluşan SOR'un indüklediği apoptozisidir.

Damar kalınlığındaki artışın tunika intima tabakasında konnektif doku artışı ve fibrozisi, düz kas hücrelerinin hiperplazi ve hipertrofisi, enflamasyonun özellikle tunika adventisya tabakasında fibrotik ve fibroproliferatif sürece neden olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (267). Çalışmamızda damar duvarlarında % 7 oranında

kalınlaşma ve buna bağlı olarak damar lümeninde % 39 oranında daralma gözlemlendi. Bu kalınlaşmanın daha fazla olduğu kısımlarda MNL infiltrasyonu dikkat çekici idi. McGirt'in postSAK vazospazmı damar duvarındaki MNL infiltrasyonunun enflamatuvar yanıtın önemli bir parçası olduğunu ifade etmektedir (268). Damar düz kaslarındaki bu değişiklikler damarın kasılma-gevşeme yeteneğini de bozmaktadır (253, 254).

Damar duvarında meydana gelen bu değişikliklerde enflamasyon ve oksidatif stres anahtar rol oynamaktadır (138, 139, 154). Çalışmamızda, BA lümen alanının Grup IIa'da (SAK oluşturulduktan 1 saat sonra dekapite edilen denekler) % 39, Grup IIb'de (SAK oluşturulduktan 48 saat sonra dekapite edilen denekler) % 55 oranında daraldığını gözlemledik. Gözlemlenen bifazik vazospazm Güleş ve ark. yaptığı çalışmada elde ettikleri sonuca benzer idi (253). Asiatik asit uygulandıktan sonra BA duvar kalınlığının incelendiğini ve lümen alanının genişlediğini gördük. Histolojik incelemelerde tunika intima tabakasındaki düzensizliğin, adventisya tabakasındaki bozulmanın ve perivasküler MNL infiltrasyonunun daha az veya olmadığını gözlemledik. Bu sonuçlar Nf-kB yolağını inhibe ederek antienflamatuvar ve birkaç farklı mekanizma ile antioksidan etki gösteren AA'nın vazospazma bağlı oluşan morfolojik değişiklikleri azalttığını/engellediğini düşündürmektedir. Çalışmamızla benzer şekilde, Pradilla ve ark. yaptıkları çalışmada antienflamatuvar ajan kullanarak, Erdi ve ark. yaptıkları çalışmada antioksidan ajan kullanarak vazospazm oluşumunu ve etkilerini azalttıklarını rapor etmişlerdir (269, 270).

İmmunohistokimyasal çalışmada SAK gruplarında anti-8-OHdG ve anti-aktif kaspaz-3 ile boyanma şiddetli pozitifken, AA verilen gruplardan Grup IIIa'da (tek doz AA verilen denekler) zayıf pozitif, Grup IIIb'de (üç doz AA verilen denekler) negatif olduğunu gözlemledik. Asiatik asitin SOR oluşumunu engellemesi sayesinde DNA hasarını ve apoptozisi engellediği görüldü. Asiatik asitin tekrarlayan dozlarda kullanımı ile pik serum konsantrasyonunun artması ve yarılanma süresinin uzaması, üç doz verilen grupta anti-8-OHdG ve anti-kaspaz 3 ile boyanmanın Grup IIIa'da zayıf pozitif, Grup IIIb'de negatif olmasını açıklayabileceğini düşündürmektedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Hemorajik inme olan anevrizmal SAK önemli bir ölüm nedenidir. Postsubaraknoidal vazospazm morbidite ve mortaliteyi artıran önemli bir faktördür. Vazospazmın etyopatogenezi ve sağaltımı kesin değildir.

Asiatik asitin antienflamatuvar, antioksidan ve sitoprotektif etkileri mevcuttur. AA postsubaraknoidal kanamaya bağlı vazospazmı vazospazmı önlemek ve oluşmuş vazospazmı sağaltmak amacıyla kullanılabilir. Serebral vazospazma bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Elde edilen verilerin pratiğe aktarılabilmesi için daha fazla deneysel ve klinik çalışma yapılmalıdır.

6. KAYNAKÇA

1. Roberts D, Nourollah-Zadeh E. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: is more endovascular therapy the answer? *Neurology*. 2019; 93: 192–3.
2. Burns SK, Brewer KJ, Jenkins C, Miller S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and vasospasm. *AACN Adv Crit Care*. 2018; 29: 163–74.
3. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral vasospasm: a review. *Can J Neurol Sci*. 2016; 43: 15–32.
4. Suwatcharakoon S, De Marchis GM, Witsch J, et al. Medical treatment failure for symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage threatens long-term outcome. *Stroke*. 2019; 50: 1696–702.
5. Hoogmoed J, de Oliveira Manoel AL, Coert BA, et al. Why do patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage die? *World Neurosurg*. 2019; 131: 508–13.
6. Khey KMW, Huard A, Mahmoud SH. Inflammatory pathways following subarachnoid hemorrhage. *Cell Mol Neurobiol*. 2020; 40: 675–93.
7. Zolnourian A, Galea I, Bulters D. Neuroprotective role of the Nrf2 pathway in subarachnoid haemorrhage and its therapeutic potential. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 25: 1–29.
8. Manoel AL de O, Macdonald L. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2018; 9: 1–12.
9. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Orsi NM, et al. Compartmentalisation of the inflammatory response following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cytokine*. 2019; 123: e154778.
10. Tang L, He R, Yang G, et al. Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking TGF-beta/smad signaling in vivo and in vitro. *PLoS One*. 2012; 7: e31350.
11. Dong S, Liu Y, Wei F, et al. Asiatic acid ameliorates pulmonary fibrosis induced by bleomycin (BLM) via suppressing pro-fibrotic and inflammatory signaling pathways. *Biomed Pharmacother*. 2017; 89: 1297–309.
12. Chen D, Zhang X-Y, Sun J, et al. Asiatic acid protects dopaminergic neurons from neuroinflammation by suppressing mitochondrial ROS production. *Biomol Ther*. 2019; 27: 442–9.
13. Seevaratnam V, Sundaram S, Thangaiah A. Functional properties of *Centella asiatica*: a review. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012; 4: 8–14.
14. Suarez JJ, Bershad EM. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2016; 27: 516–

- 36.
15. Ingall T, Asplund K, Mahönen M, et al. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000; 31: 1054–61.
16. WHO MONICA Project Principal Investigators. The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. *J Clin Epidemiol*. 1988; 41: 105–14.
17. De Rooij NK, Linn FHH, Van Der Plas JA, et al. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1365–72.
18. Thrift AG, Dewey HM, Sturm JW, et al. Incidence of stroke subtypes in the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS): differences between men and women. *Neuroepidemiology*. 2008; 32: 11–8.
19. Lai PMR, Gormley WB, Patel N, et al. Age-dependent radiographic vasospasm and delayed cerebral ischemia in women after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019; 130: 230–5.
20. Inagawa T. Risk factors for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. *World Neurosurg*. 2016; 85: 56–76.
21. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology*. 2016; 87: 1118–23.
22. Mhurchu CN, Anderson C, Jamrozik K, et al. Hormonal factors and risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011; 32: 606–12.
23. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, et al. Worldwide incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage according to region, time period, blood pressure, and smoking prevalence in the population: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 588–97.
24. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 699–713.
25. Jalbert J, Isaacs A, Kamel H, et al. Clipping and coiling of unruptured intracranial aneurysms among medicare beneficiaries, 2000 to 2010. *Stroke*. 2015; 46: 2452–7.
26. Yost M, Fiebelkorn CA, Rabinstein AA, et al. Incidence of convexal subarachnoid hemorrhage in the elderly: the mayo clinic study of aging. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019; 28: e104451.
27. Zacharia B, Hickman Z, Grobelny B, et al. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010; 21: 221–33.
28. Corbin D, Poddar V, Hennis A, et al. Incidence and case fatality rates of first-ever stroke in a black caribbean population. *Stroke*. 2004; 35: 1254–8.
 29. Tsiskaridze A, Djibuti M, Melle V, et al. Stroke incidence and 30-day case-fatality in a Suburb of Tbilisi results of the first prospective population-based study in Georgia. *Stroke*. 2004; 35: 2523–9.
 30. Seo SR, Kim SY, Lee S, et al. The incidence of stroke by socioeconomic status, age, sex, and stroke subtype : nationwide study in Korea. *J Prev Med Public Heal*. 2014; 47: 104–12.
 31. Feigin V, Rinkel G, Lawes C, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005; 10: 2773–80.
 32. Özüm Ü. Subaraknoid kanamada risk faktörleri ve yaş analizi. *Türk Nöroşirurji Derg*. 2018; 28: 1–4.
 33. Dasenbrock HH, Rudy RF, Rosalind Lai PM, et al. Cigarette smoking and outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *J Neurosurg*. 2017; 129: 446–57.
 34. Isaksen J, Egge A, Waterloo K, et al. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the tromso study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 185–7.
 35. Yao X, Zhang K, Bian J, Chen G. Alcohol consumption and risk of subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of 14 observational studies. *Biomed reports*. 2016; 5: 428–36.
 36. Diomedi M, Sallustio F, Rizzato B, et al. Sildenafil increases cerebrovascular reactivity: a transcranial Doppler study. *Neurology*. 2005; 65: 919–21.
 37. Desai M, Wali AR, Birk HS, et al. Role of pregnancy and female sex steroids on aneurysm formation, growth, and rupture: a systematic review of the literature. *Neurosurg Focus*. 2019; 47: 1–15.
 38. Yan J, Hitomi T, Takenaka K, et al. Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*. 2015; 46: 620–6.
 39. Lindner SH, Bor ASE, Rinkel GJE. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81: 116–8.
 40. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, et al. Unruptured intracranial aneurysma: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*. 2009; 40: 313–6.
 41. Shiue I, Arima H, Anderson CS. Life events and risk of subarachnoid hemorrhage: the Australasian cooperative research on subarachnoid hemorrhage study (ACROSS).

- Stroke. 2010; 41: 1304–6.
42. Arrigan M, Heran M, Shwchuk J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: an important and common cause of thunderclap and recurrent headaches. *Clin Radiol*. 2018; 73: 417–27.
 43. Viarasilpa T, Ghosh P, Gidwani S, et al. Prognostic significance of sentinel headache preceding aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2020; 10: 1–5.
 44. Matsuda M, Watanabe K, Saito A, et al. Circumstances, activities, and events precipitating aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2007; 16: 25–9.
 45. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43: 1711–37.
 46. Ois A, Vivas E, Figueras-Aguirre G, et al. Misdiagnosis worsens prognosis in subarachnoid hemorrhage with good Hunt and Hess score. *Stroke*. 2019; 50: 3072–6.
 47. Rosen D, Macdonald L. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005; 2: 110–8.
 48. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti MLA, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013; 310: 1248–55.
 49. Ogunlaja OI, Cowan R. Subarachnoid hemorrhage and headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23: 44–8.
 50. Backes D, Rinkel GJE, Sturkenboom AJM, Vergouwen MDI. Time-dependent test characteristics of neck stiffness in patients suspected of nontraumatic subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Sci*. 2015; 355: 186–8.
 51. Gardner HB. Was Terson’s Tersons? *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2012; 1: 84–5.
 52. Falco J, Almarzouqui S, Lee A. Terson syndrome caused by subarachnoid hemorrhage. *Encycl Ophthalmol*. 2015; 1: 1–3.
 53. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Lee GP, et al. Terson hemorrhage in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage: predisposing factors and prognostic significance. *J Neurosurg*. 2008; 109: 439–44.
 54. Czorlich P, Skevas C, Knosp V, et al. Terson syndrome in subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, and traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*. 2015; 38: 129–36.
 55. Koskela E, Laakso A, Kivisaari R, et al. Eye movement abnormalities after a ruptured

- intracranial aneurysm. *World Neurosurg.* 2014; 83: 362–7.
56. Chen Z, Venkat P, Seyfried D, et al. Brain heart interaction: cardiac complications after stroke. *Circ Res.* 2017; 121: 451–68.
 57. Muehlschlegel S. Subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2018; 24: 1623–57.
 58. Botterell E, Lougheed W, Scott J, Vandewater S. Hypothermia and interruption of carotid or carotid and vertebral circulation in the surgical management of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1956; 13: 1–42.
 59. Nishioka H. Report on the cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1966; 24: 779–80.
 60. Fisher C, Kistler J, Davis J. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980; 6: 1–9.
 61. Ko SB, Choi HA, Helbok R, et al. Quantitative analysis of hemorrhage clearance and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg.* 2016; 8: 923–6.
 62. Edlow J, Caplan L. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000; 342: 29–36.
 63. Starnoni D, Maduri R, Hajdu SD, et al. Early perfusion computed tomography scan for prediction of vasospasm and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019; 130: 743–52.
 64. Jaja BNR, Cusimano MD, Etminan N, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2013; 18: 143–53.
 65. Hijdra A, Brouwers P, Vermeulen M, Gijin J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1990; 21: 1156–61.
 66. Macdonald RL. Origins of the concept of vasospasm. *Stroke.* 2016; 47: 11–5.
 67. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2012; 43: 1711–37.
 68. Arora S, Swadron SP, Dissanayake V. Evaluating the sensitivity of visual xanthochromia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Emerg Med.* 2010; 39: 13–6.
 69. Duffy G. Lumbar puncture in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Br Med J.* 1979; 285: 182–3.
 70. Hsu CCT, Suthiphosuwat S, Huynh T, et al. High-Resolution MRI vessel wall imaging in acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol.* 2019; 62: 843–8.

71. Bederson J, Connolly S, Batjer H, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association. *Stroke*. 2009; 40: 994–1025.
72. Malinova V, Psychogios MN, Tsogkas I, et al. MR-angiography allows defining severity grades of cerebral vasospasm in an experimental double blood injection subarachnoid hemorrhage model in rats. *PLoS One*. 2017; 12: 1–10.
73. Marshall SA, Kathuria S, Nyquist P, Gandhi D. Noninvasive imaging techniques in the diagnosis and management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010; 21: 305–23.
74. Burton T, Bushnell C. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a diagnostic imaging review. *Stroke*. 2019; 50: 2253–8.
75. Leonardi M, Cenni P, Simonetti L, et al. Retrospective study of complications arising during cerebral and spinal diagnostic angiography from 1998 to 2003. *Interv Neuroradiol*. 2005; 11: 213–21.
76. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, et al. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 635–42.
77. Benke T, Köylü B, Delazer M, et al. Cholinergic treatment of amnesia following basal forebrain lesion due to aneurysm rupture: an open-label pilot study. *Eur J Neurol*. 2005; 12: 791–6.
78. Reijmer YD, Van Den Heerik MS, Heinen R, et al. Microstructural white matter abnormalities and cognitive impairment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2018; 49: 2040–5.
79. Kreiter K, Copeland D, Bernardini G. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2002; 33: 200–9.
80. Al-Khindi T, Macdonald L, Schweizer T. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010; 41: 519–36.
81. Noble AJ, Schenk T. Posttraumatic stress disorder in the family and friends of patients who have suffered spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008; 109: 1027–33.
82. Ślusarz R, Beuth W, Ksikiewicz B. Postsurgical examination of functional outcome of patients having undergone surgical treatment of intracranial aneurysm. *Scand J Caring Sci*. 2009; 23: 130–9.

83. Buunk AM, Spikman JM, et al. Return to work after subarachnoid hemorrhage: the influence of cognitive deficits. Meckel S, editor. PLoS One. 2019; 14: e0220972.
84. Bagley C. Blood in the cerebrospinal fluid: Resultant functional and organic alterations in the central nervous system; B. clinical data. Arch Surg. 1927; 17: 1–18.
85. Chen S, Luo J, Reis C, et al. Hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Biomed Res Int. 2017; 10: 1–8.
86. Gigante P, Hwang BY, Appelboom G, et al. External ventricular drainage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Br J Neurosurg. 2010; 24: 625–32.
87. Dey M, Stadnik A, Riad F, et al. Bleeding and infection with external ventricular drainage. Neurosurgery. 2015; 76: 291–301.
88. McIver JI, Friedman JA, Wijdicks EFM, et al. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2002; 97: 1042–4.
89. O’Kelly CJ, Kulkarni A V., Austin PC, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. J Neurosurg. 2009; 111: 1029–35.
90. Komotar RJ, Olivi A, Rigamonti D, et al. Microsurgical fenestration of the lamina terminalis reduces the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2002; 51: 1403–13.
91. Choi K-S, Chun H-J, Yi H-J, et al. Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and risk factors. J Korean Neurosurg Soc. 2009; 46: 93–8.
92. Hart Y, Sneade M, Birks J, et al. Epilepsy after subarachnoid hemorrhage: the frequency of seizures after clip occlusion or coil embolization of a ruptured cerebral aneurysm. J Neurosurg. 2011; 115: 1159–68.
93. Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 1: 1–13.
94. Caplan JM, Colby GP, Coon AL, et al. Managing subarachnoid hemorrhage in the neurocritical care unit. Neurosurg Clin N Am. 2013; 24: 321–37.
95. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. Arch Neurol. 2005; 62: 410–6.
96. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the cerebral aneurysm rerupture after treatment (CARAT) study. Stroke. 2008; 39: 120–5.

97. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, et al. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003; 52: 763–71.
98. Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, et al. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicenter study population. *J Neurosurg*. 2007; 107: 261–5.
99. Findlay JM, Jacka MJ. Cohort study of intraventricular thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for aneurysmal intraventricular hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004; 55: 532–8.
100. Güresir E, Beck J, Vatter H, et al. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery*. 2008; 63: 1088–94.
101. Zhao B, Zhao Y, Tan X, et al. Primary decompressive craniectomy for poor-grade middle cerebral artery aneurysms with associated intracerebral hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 133: 1–5.
102. Desjardins P, Turgeon A, Tremblay M, et al. Hemoglobin levels and transfusions in neurocritically ill patients: a systematic review of comparative studies. *Crit Care*. 2012; 16: 54–65.
103. Solomon R, Post K, McMurtry J. Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoid hemorrhage: implications for the management of symptomatic vasospasm. *Neurology*. 1984; 15: 354–61.
104. Levine J, Kofke A, Cen L, et al. Red blood cell transfusion is associated with infection and extracerebral complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2010; 66: 312–8.
105. Wei S, Luo C, Yu S, et al. Erythropoietin ameliorates early brain injury after subarachnoid haemorrhage by modulating microglia polarization via the EPOR/JAK2-STAT3 pathway. *Exp Cell Res*. 2017; 361: 342–52.
106. Diringier MN, Zazulia AR. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: strategies for preventing vasospasm in the intensive care unit. *Semin Respir Criti Care Med*. 2017; 38: 760–7.
107. Bruder N, Rabinstein A. Cardiovascular and pulmonary complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011; 15: 257–69.
108. Ray WZ, Strom RG, Blackburn SL, et al. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009; 110: 1010–4.
109. Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, et al. Inflammation, negative nitrogen balance,

- and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2015; 84: 680–7.
110. Nyberg C, Ronne E, Hillered L, Karlsson T. Daily systemic energy expenditure in the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ups J Med Sci*. 2019; 124: 254–9.
 111. Ridwan S, Zur B, Kurscheid J, et al. Hyponatremia after spontaneous aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *World Neurosurg*. 2019; 129: 538–44.
 112. Chaudhary N, Pathak S, Gupta MM, Agrawal N. Cerebral salt wasting syndrome following head injury in a child managed successfully with fludrocortisone. *Case Rep Pediatr*. 2016; 2016: 1–4.
 113. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006; 34: 617–23.
 114. Lai PMR, See AP, Silva MA, et al. Noninfectious fever in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: association with cerebral vasospasm and clinical outcome. *World Neurosurg*. 2019; 122: 1014–9.
 115. Naidech AM, Bendok BR, Bernstein RA, et al. Fever burden and functional recovery after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008; 63: 212–8.
 116. Ecker A, Riemenschneider P. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries. *J Neurosurg*. 1951; 8: 660–7.
 117. Clark J, Ono S, Wellman G, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009; 31: 151–8.
 118. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral vasospasm: a review. *Can J Neurol Sci*. 2015; 43: 15–32.
 119. Fergusen S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007; 60: 658–67.
 120. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, et al. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009; 101: 255–61.
 121. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008; 109: 199–207.
 122. Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJE, Frijns CJM. Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013; 44: 1288–94.
 123. Abula A, Wilson D, Williamson R, et al. The relationship between ruptured aneurysm

- location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neuroanaesth Crit Care*. 2014; 120: 391–7.
124. Mocco J, Ransom E, Komotor R, et al. Racial differences in cerebral vasospasm: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2006; 58: 305–12.
 125. Takayama M, Waters B, Fujii H, et al. Subarachnoid hemorrhage in a Japanese cocaine abuser: cocaine-related sudden death. *Leg Med*. 2018; 32: 43–7.
 126. Rabinstein AA, Pichelmann MA, Friedman JA, et al. Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *J Neurosurg*. 2009; 98: 319–25.
 127. Sheth SA, Hausrath D, Numis AL, et al. Intraoperative rerupture during surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is not associated with an increased risk of vasospasm. *J Neurosurg*. 2013; 120: 409–14.
 128. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol*. 2012; 32: 411–20.
 129. Gonzalez NR, Boscardin WJ, Glenn T, et al. Vasospasm probability index: a combination of transcranial doppler velocities, cerebral blood flow, and clinical risk factors to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007; 107: 1101–12.
 130. Hertel F, Walter C, Bettag M, Mörsdrof M. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with vasospasm: a useful new tool in the management of patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005; 56: 28–35.
 131. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, et al. Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA Study. *Stroke*. 2007; 38: 1831–6.
 132. Washington CW, Zipfel GJ. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. *Neurocrit Care*. 2011; 15: 312–7.
 133. Rooij S van, Bechan R, Rooij W van, Sprengers M. Current hospital demographics of subarachnoid hemorrhage based on CT angiography and 3D rotational angiography in a neurosurgical center. *Am J Neuroradiol*. 2019; 40: 1013–7.
 134. Cahill WJ, Calvert JH, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006; 26: 1341–53.
 135. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and

- proposed treatment. *Pharmacol Ther.* 2005; 105: 23–56.
136. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage *Molecular. Neurol Res.* 2006; 28: 399–414.
 137. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2006; 28: 381–98.
 138. Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2000; 46: 517–30.
 139. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med.* 2005; 15: 24–34.
 140. Cheng YW, Li WJ, Dou XJ, et al. Role of endothelin-1 and its receptors in cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Mol Med Rep.* 2018; 18: 5229–36.
 141. Griessenauer CJ, Starke RM, Foreman PM, et al. Associations between endothelin polymorphisms and aneurysmal subarachnoid hemorrhage, clinical vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome. *J Neurosurg.* 2018; 128: 1311–7.
 142. Kalias AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res.* 2009; 87: 1–11.
 143. Tani E. Molecular mechanisms involved in development of cerebral vasospasm. *Neurosurg Focus.* 2002; 12: 1–8.
 144. Chrissobolis S, Sobey CG. Recent evidence for an involvement of rho-kinase in cerebral vascular disease. *Stroke.* 2006; 37: 2174–80.
 145. Laher I, Zhang JH. Protein kinase C and cerebral vasospasm. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21: 887–906.
 146. Ansar S, Edvinsson L. Subtype activation and interaction of protein kinase C and mitogen-activated protein kinase controlling receptor expression in cerebral arteries and microvessels after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008; 39: 185–90.
 147. Zabramski J, Spetzler R, Bonstelle C. Chronic cerebral vasospasm: Effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. *Neurosurgery.* 1986; 18: 1–6.
 148. Zhang Z, Yamini B, Komuro T, et al. Vasospasm in monkeys resolves because of loss of and encasement of subarachnoid blood clot. *Stroke.* 2001; 32: 1868–74.
 149. Iqbal S, Hayman EG, Hong C, et al. Inducible nitric oxide synthase (NOS-2) in subarachnoid hemorrhage: regulatory mechanisms and therapeutic implications. *Brain Circ.* 2016; 2: 1–19.
 150. Jang YG, Ilodigwe D, MacDonald RL. Metaanalysis of tirilazad mesylate in patients

- with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009; 10: 141–7.
151. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, et al. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009; 101: 836–42.
 152. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. *Physiol Rev*. 2002; 82: 131–85.
 153. Chou SHY. Inflammation, cerebral vasospasm, and brain injury in subarachnoid hemorrhage-a shifting paradigm and a new beginning. *Crit Care Med*. 2018; 46: 1883–5.
 154. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery*. 2003; 53: 123–35.
 155. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006; 37(7): 1868–74.
 156. Hoff R, Rinkel G, Verweij B, et al. Blood volume measurement to guide fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009; 40: 2575–7.
 157. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011; 31: 383–91.
 158. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery*. 2009; 65: 925–35.
 159. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009; 101: 1–7.
 160. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand J-A. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2009; 98: 978–84.
 161. Bailes JE, Spetzler RF, Hadley MN, Baldwin H. Management morbidity and mortality of poor-grade aneurysm patients. *J Neurosurg*. 1990; 72: 559–66.
 162. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016; 20: 277-9.
 163. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, et al. Effect of Hypervolemic Therapy on Cerebral Blood Flow After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2011; 31(2): 383–91.
 164. Stuart D, Christian R, Uschmann H, Palokas M. Effectiveness of intrathecal

- nicardipine on cerebral vasospasm in non-traumatic subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JBIC Database Syst Rev Implement Reports*. 2018; 16: 2013–26.
165. Adamczyk P, He S, Amar AP, et al. Medical management of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of current and emerging therapeutic interventions. *Neurol Res Int*. 2013; 2013: 1–10.
 166. van den Bergh WM. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2005; 36: 1011–5.
 167. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. *FEBS Lett*. 1976; 72: 323–6.
 168. Bautista C. Unresolved issues in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AACN Adv Crit Care*. 2012; 23: 175–85.
 169. Shen J, Shen J, Zhu K, et al. Efficacy of statins in cerebral vasospasm, mortality, and delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg*. 2019; 131: 65–73.
 170. Garg K, Sinha S, Chandra P, et al. Role of simvastatin in prevention of vasospasm and improving functional outcome after aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Br J Neurosurg*. 2013; 27: 181–6.
 171. Siasios I, Kapsalaki E, Fountas K. Cerebral vasospasm pharmacological treatment: an update. *Neurol Res Int*. 2013; 2013: 1–18.
 172. Povlsen GK, Edvinsson L. MEK1/2 inhibitor U0126 but not endothelin receptor antagonist clazosentan reduces upregulation of cerebrovascular contractile receptors and delayed cerebral ischemia, and improves outcome after subarachnoid hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35: 329–37.
 173. Wang X, Li YM, Li WQ, et al. Effect of Clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012; 7: e47778.
 174. Shaw M, Vermeulen M, Murray G, et al. Efficacy and safety of the endothelinA/B receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid hemorrhage: a report by steering committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 subarachnoid hemorrhage study group. *J Neurosurg*. 2000; 93: 992–7.
 175. Fujimura M, Joo JY, Kim JS, et al. Preventive effect of clazosentan against cerebral

- vasospasm after clipping surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Japanese and Korean patients. *Cerebrovasc Dis.* 2017; 44: 59–67.
176. Muroi C, Seule M, Mishima K, Keller E. Novel treatments for vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18: 119–26.
 177. Liu J, Yao G en, Zhou H dong, et al. Clinical investigation of fasudil for the prevention of cerebral vasospasm in extracranial carotid artery stenting. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 68: 185–8.
 178. Liu GJ, Wang ZJ, Wang YF, et al. Systematic assessment and meta-analysis of the efficacy and safety of fasudil in the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68: 131–9.
 179. Taccone FS, Castanares-Zapatero D, Peres-Bota D, et al. Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock. *Neurocrit Care.* 2010; 12: 35–42.
 180. Ortega-Gutierrez S, Mayer SA. Is the magnesium era for aneurysmal subarachnoid hemorrhage over? *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2010; 10: 420–2.
 181. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the neurocritical care society’s multidisciplinary consensus conference. *Neurocrit Care.* 2011; 15: 211–40.
 182. Li K, Barras CD, Chandra R V., et al. A review of the management of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019; 126: 513–27.
 183. Bradford CM, Finfer S, O’Connor A, et al. A randomised controlled trial of induced hypermagnesaemia following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Crit Care Resusc.* 2013; 15: 119–25.
 184. Kumral A, Ozer E, Yilmaz O, et al. Neuroprotective effect of erythropoietin on hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats. *Biol Neonate.* 2003; 83: 224–8.
 185. Turner JD, Mammis A, Prestigiacomo CJ. Erythropoietin for the treatment of subarachnoid hemorrhage: a review. *World Neurosurg.* 2010; 73: 500–7.
 186. Tseng M-Y, Hutchinson PJ, Richards HK, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurosurg.* 2009; 111: 171–80.
 187. Ding D, Starke RM, Dumont AS, et al. Therapeutic implications of estrogen for

- cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 1–8.
188. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Feltbower RG, et al. Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012; 43: 677–82.
 189. Hänggi D, Liersch J, Turowski B, et al. The effect of lumboventricular lavage and simultaneous low-frequency head-motion therapy after severe subarachnoid hemorrhage: results of a single center prospective phase II trial. *J Neurosurg*. 2008; 108: 1192–9.
 190. Ota N, Matsukawa H, Kamiyama H, et al. Preventing cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with aggressive cisternal clot removal and nicardipine. *World Neurosurg*. 2017; 107: 630–40.
 191. Etminan N, Beseoglu K, Eicker SO, et al. Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and low-frequency rotation after severe subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013; 44: 2162–8.
 192. Suzuki I, Shimizu H, Takahashi H, Ishijima B. Head shaking method in cisternal irrigation of vasospasm. *Surg Cereb Stroke*. 1991; 19: 295–300.
 193. Kawamoto S, Tsutsumi K, Yoshikawa G, et al. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004; 100: 236–43.
 194. Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta Neurochir (Wien)*. 1984; 70: 65–79.
 195. Bauer AM, Rasmussen PA. Treatment of intracranial vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Front Neurol*. 2014; 5: 1–7.
 196. Hosmann A, Rauscher S, Wang W te, et al. Intraarterial papaverine-hydrochloride and transluminal balloon angioplasty for neurointerventional management of delayed-onset post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage vasospasm. *World Neurosurg*. 2018; 119: 301–12.
 197. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, et al. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017; 27: 3333–42.
 198. Labeyrie M, Gaugain S, Boulouis G, et al. Distal balloon angioplasty of cerebral vasospasm decreases the risk of delayed cerebral infarction. *Am J Neuroradiol*. 2019; 40: 1342–8.

199. Daou B, Koduri S, Thompson G, Chaudhary N. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther.* 2019; 25: 1096–112.
200. Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care.* 2011; 15: 336–41.
201. Albanese E, Russo A, Quiroga M, et al. Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience. *J Neurosurg.* 2009; 113: 913–22.
202. Akkaya E, Evran Ş, Çalış F, et al. Effects of intrathecal verapamil on cerebral vasospasm in experimental rat study. *World Neurosurg.* 2019; 127: 1104–11.
203. Aburto-Murrieta Y, Marquez-Romero JM, Bonifacio-Delgadillo D, et al. Endovascular treatment: balloon angioplasty versus nimodipine intra-arterial for medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Vasc Endovascular Surg.* 2012; 46: 460–5.
204. Shakir Jamil S, Nizami Q, Salam M. Centella asiatica urban: a review. *Indian J Nat Prod Resour.* 2007; 6: 158–70.
205. Somboonwong J, Kankaisre M, Tantisira B, Tantisira MH. Wound healing activities of different extracts of *Centella asiatica* in incision and burn wound models: an experimental animal study. *BMC Complement Altern Med.* 2012; 12: 103–10.
206. Chandrika UG, Kumarab P. Gotu Kola (*Centella asiatica*): nutritional properties and plausible health benefits. *Adv Food Nutr Res.* 2015; 76: 125–57.
207. Gonçalves BMF, Salvador JAR, Marín S, Cascante M. Synthesis and biological evaluation of novel asiatic acid derivatives with anticancer activity. *RSC Adv.* 2016; 6: 3967–85.
208. Meeran MFN, Goyal SN, et al. Pharmacological properties, molecular mechanisms, and pharmaceutical development of asiatic acid: a pentacyclic triterpenoid of therapeutic promise. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 1–35.
209. Lee KY, Bae O-N, Weinstock S, et al. Neuroprotective effect of asiatic acid in rat model of focal embolic stroke. *Biol Pharm Bull.* 2014; 37: 1397–401.
210. Yuan Y, Zhang H, Sun F, et al. Biopharmaceutical and pharmacokinetic characterization of asiatic acid in *Centella asiatica* as determined by a sensitive and robust HPLC-MS method. *J Ethnopharmacol.* 2015; 163:31–8.
211. Grimaldi R, De Ponti F, D'Angelo L, et al. Pharmacokinetics of the total triterpenic fraction of *Centella asiatica* after single and multiple administrations to healthy volunteers. A new assay for asiatic acid. *J Ethnopharmacol.* 1990; 28: 235–41.

212. Kavitha C, Jain AK, Agarwal C, et al. Asiatic acid induces endoplasmic reticulum stress and apoptotic death in glioblastoma multiforme cells both in vitro and in vivo. *Mol Carcinog*. 2015; 54: 1417–29.
213. Cho C, Choi D, Cardone M, et al. Glioblastoma cell death induced by asiatic acid. *Cell Biol Toxicol*. 2006; 22: 393–408.
214. Lee YS, Jin DQ, Kwon EJ, et al. Asiatic acid, a triterpene, induces apoptosis through intracellular Ca release and enhanced expression of p53 in HepG2 human hepatoma cells. *Cancer Lett*. 2002; 186: 83–91.
215. Yang GX, Zhang RZ, Lou B, et al. Chemical constituents from melastoma dodecandrum and their inhibitory activity on interleukin-8 production in HT-29 cells. *Nat Prod Res*. 2014; 28: 1383–7.
216. Tang X-L, Yang X-Y, Jung H-J, et al. Asiatic acid induces colon cancer cell growth inhibition and apoptosis through mitochondrial death cascade. *Biol Pharm Bull*. 2009; 32: 1399–405.
217. Kim KB, Kim K, Bae S, et al. MicroRNA-1290 promotes asiatic acid-induced apoptosis by decreasing BCL2 protein level in A549 non-small cell lung carcinoma cells. *Oncol Rep*. 2014; 32: 1029–36.
218. Wei J, Huang Q, Huang R, et al. Asiatic acid from *potentilla chinensis* attenuate ethanol-induced hepatic injury via suppression of oxidative stress and kupffer cell activation. *Biol Pharm Bull*. 2013; 36: 1980–9.
219. Pakdeechote P, Bunbupha S, Kukongviriyapan U, et al. Asiatic acid alleviates hemodynamic and metabolic alterations via restoring eNOS/iNOS expression, oxidative stress, and inflammation in diet-induced metabolic syndrome rats. *Nutrients*. 2014; 6: 355–70.
220. Cotter TG. Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9: 501–7.
221. Zhang L, Chen J, Gong Y, et al. Synthesis and biological evaluation of asiatic acid derivatives as inhibitors of glycogen phosphorylases. *Chem Biodivers*. 2009; 6: 864–74.
222. Liu J, He T, Lu Q, et al. Asiatic acid preserves beta cell mass and mitigates hyperglycemia in streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes Metab Res Rev*. 2010; 26: 446–7.
223. Ramachandran V, Saravanan R. Glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/Akt signaling pathway by asiatic acid in diabetic rats. *Hum Exp*

- Toxicol. 2015; 34: 884–93.
224. Huang GJ, Huang SS, Chiu CS, et al. Antinociceptive activities and the mechanisms of anti-inflammation of asiatic acid in mice. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2011; 2011: 1–10.
 225. Yun KJ, Kim JY, Kim J Bin, et al. Inhibition of LPS-induced NO and PGE2 production by asiatic acid via NF- κ B inactivation in RAW 264.7 macrophages: possible involvement of the IKK and MAPK pathways. *Int Immunopharmacol.* 2008; 8: 431–41.
 226. Tsao SM, Yin MC. Antioxidative and antiinflammatory activities of asiatic acid, glycyrrhizic acid, and oleanolic acid in human bronchial epithelial cells. *J Agric Food Chem.* 2015; 63: 3196–204.
 227. Lv H, Qi Z, Wang S, et al. Asiatic acid exhibits anti-inflammatory and antioxidant activities against lipopolysaccharide and D-galactosamine-induced fulminant hepatic failure. *Front Immunol.* 2017; 8: 1–8.
 228. Zhang X, Wu J, Dou Y, et al. Asiatic acid protects primary neurons against C2-ceramide-induced apoptosis. *Eur J Pharmacol.* 2012; 679: 51–9.
 229. Gurcan O, Gurcay AG, Kazanci A, et al. Effect of asiatic acid on the treatment of spinal cord injury: An experimental study in rats. *Turk Neurosurg.* 2017; 27: 259–64.
 230. Sirichoat A, Chaijaroonkhanarak W, Prachaney P, et al. Effects of Asiatic acid on spatial working memory and cell proliferation in the adult rat hippocampus. *Nutrients.* 2015; 7: 8413–23.
 231. Mohandas Rao KG, Rao M, Rao G. Enhancement of hippocampal CA3 neuronal dendritic arborization by *Centella asiatica* (Linn) fresh leaf extract treatment in adult rats. *J Chinese Med Assoc.* 2008; 71: 6–13.
 232. Marbacher S, Fandino J, Kitchen ND. Standard intracranial in vivo animal models of delayed cerebral vasospasm. *Br J Neurosurg.* 2010; 24: 415–34.
 233. Jakovljević D, Sivenius J, Sarti C, et al. Socioeconomic inequalities in the incidence, mortality and prognosis of subarachnoid hemorrhage: The FINMONICA Stroke Register. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 12: 7–13.
 234. Yamada Y, Kato K, Oguri M, et al. Identification of nine genes as novel susceptibility loci for early-onset ischemic stroke, intracerebral hemorrhage, or subarachnoid hemorrhage. *Biomed Reports.* 2018; 9: 8–20.
 235. Mäkelä P, Fonager K, Hibell B, et al. Episodic heavy drinking in four Nordic countries: a comparative survey. *Addiction.* 2001; 96: 1575–88.

236. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med.* 2015; 15: 24–34.
237. The ACCROSS Group. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand. *Stroke.* 2000; 31: 1843–50.
238. Fifi JT, Meyers PM, Lavine SD, et al. Complications of modern diagnostic cerebral angiography in an academic medical center. *J Vasc Interv Radiol.* 2009; 20: 442–7.
239. Mayer SA, Kreiter KT, Huddleston D, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: predictors and impact on outcome. *Neurology.* 2007; 68: 1013–9.
240. Clark J, Ono S, Wellman G, LeRoux P, Zauner A, Macdonald RL, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009; 31(2): 151–8.
241. Mess S, Rinkel G, Feigin V, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 3: 1–52.
242. Hanggi D, Steiger H. Nitric oxide in subarachnoid haemorrhage and its therapeutics implications. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148: 605–13.
243. Lyons MA, Shukla R, Zhang K, et al. Increase of metabolic activity and disruption of normal contractile protein distribution by bilirubin oxidation products in vascular smooth-muscle cells. *J Neurosurg.* 2004; 100: 505–11.
244. Cho IH, Gong JH, Kang MK, et al. Astragalin inhibits airway eotaxin-1 induction and epithelial apoptosis through modulating oxidative stress-responsive MAPK signaling. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 1–11.
245. Krishnamurthy RG, Senut MC, Zemke D, et al. Asiatic acid, a pentacyclic triterpene from *Centella asiatica*, is neuroprotective in a mouse model of focal cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2009; 87: 2541–50.
246. Rather MA, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, et al. Neuroprotective role of asiatic acid in aluminium chloride induced rat model of Alzheimer's disease. *Front Biosci.* 2017; 10: 262–75.
247. Bagley C. Blood in the cerebrospinal fluid: resultant functional and organic alterations in the central nervous system – Part A: experimental data. *Arch Surg.* 1928; 17: 18–38.
248. Titova E, Ostrowski RP, Zhang JH, Tang J. Experimental models of subarachnoid hemorrhage for studies of cerebral vasospasm. *Neurol Res.* 2009; 31: 568–81.
249. Vatter H, Weidauer S, Konczalla J, et al. Time course in the development of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage: clinical and neuroradiological assessment of the rat double hemorrhage model. *Neurosurgery.* 2006; 58: 1190–6.

250. Barry KJ, Gogjian MA, Stein BM. Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke*. 1979; 10: 538–41.
251. Alkan T, Tureyen K, Ululas M, et al. Acute and delayed vasoconstriction after subarachnoid hemorrhage: local cerebral blood flow, histopathology, and morphology in the rat basilar artery. *Arch Physiol Biochem*. 2001; 109: 145–53.
252. Türeyen K, Nazlıoğlu HÖ, Alkan T, et al. Single or multiple small subarachnoid hemorrhages by puncturing a small branch of the rat basilar artery causes chronic cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2005; 56: 382–9.
253. Gules I, Satoh M, Clower BR, et al. Comparison of three rat models of cerebral vasospasm. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2002; 283: 2551–9.
254. Bederson JB, Germano IM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke*. 1995; 26: 1086–91.
255. Megyesi J, Findlay J. In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001; 77: 99–102.
256. Ausman JI, Dusick JR, Evans BC, et al. A minimally-invasive rat model of subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic injury. *Surg Neurol Int*. 2011; 2: 1–4.
257. Meguro T, Clower BR, Carpenter R, et al. Improved rat model for cerebral vasospasm studies. *Neurol Res*. 2001; 23: 761–6.
258. Zubkov AY, Ogihara K, Bernanke DH, et al. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurol*. 2000; 53: 260–6.
259. Ogihara K, Zubkov AY, Tibbs RE, et al. Apoptosis in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. In: Fukuuchi Y editor. *Ischemic Blood Flow in the Brain*. Springer Japan; 2001. p. 202–8.
260. Baron D, Perle L, Blomme EA. The use of computer-assisted image analysis in the evaluation of preclinical tumor efficacy models. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2000 1; 3(1): 79–93.
261. Duan WR, Gamer DS, Williams SD, et al. Comparison of immunohistochemistry for activated caspase-3 and cleaved cytokeratin 18 with the TUNEL method for quantification of apoptosis in histological sections of PC-3 subcutaneous xenografts. *J Pathol*. 2003; 199: 221–8.
262. Zhang C, Nestorova G, Rissman RA, Feng J. Detection and quantification of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in Alzheimer's transgenic mouse urine using capillary electrophoresis. *Electrophoresis*. 2013; 34: 2268–74.

263. Şengül G, Arık M, Akar A, et al. Periarteriyel kan varlığına bağlı gelişen vazokonstrüksiyonda nimodipin ve amiodaronun etkisinin karşılaştırılması. *Sinir Sist Cerrahi Derg.* 2008; 1: 93–100.
264. Yüksel F. Deneysel vazospazmda kan ve kan ürünlerinin kontraktibilite üzerine etkileri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzm Tezi. 1999; Erzurum (Danışman: Prof. Dr. Hakan Hadi Kadioğlu).
265. Honma Y, Fujiwara T, Irie K, et al. Morphological changes in human cerebral arteries after percutaneous transluminal angioplasty for vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1995; 36: 1073–81.
266. Tokmak M, Başocak K, Canaz H, et al. Morphometric and ultrastructural analysis of the effect of bromocriptine and cyclosporine on the vasospastic femoral artery of rats. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8: 17183–95.
267. Zemke D, Farooq MU, Yahia M, Majid A. Delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage: result of vasospasm alone or a broader vasculopathy? *Vasc Med SAGE Publ.* 2007; 12(3): 243–9.
268. Matthew J. McGirt, John C. Mavropoulos, Laura Y. McGirt, et al. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003; 98: 1222–6.
269. Erdi MF, Güney Ö, Kıyıcı A, Esen H. The effects of alpha lipoic acid on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *Turk Neurosurg.* 2011; 21: 527–33.
270. Pradilla G, Thai QA, Legnani FG, et al. Local delivery of ibuprofen via controlled-release polymers prevents angiographic vasospasm in a monkey model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2005; 57: 184–90.