



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

SUBARAKNOİD KANAMA SIÇAN MODELİNDE SEMPATİK GANGLİYONEKTOMİNİN

OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kutlu SARI

BOLU

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**SUBARAKNOİD KANAMA SIÇAN MODELİNDE SEMPATİK GANGLİYONEKTOMİNİN
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kutlu SARI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Yaşar Dağistan

BOLU

2019

SUBARAKNOİD KANAMA SIÇAN MODELİNDE SEMPATİK GANGLİYONEKTOMİNİN OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

GİRİŞ: Subaraknoid kanama (SAK) ani ve şiddetli baş ağrısı ile karakterize önemli bir sağlık sorunudur. Daha çok 20-60 yaş grubunda görülür. Kadınlarda erkeklere kıyasla biraz daha fazla görülür. Subaraknoid kanamanın görülme sıklığı her 100.000' lik nüfusta yılda 10 ila 16 arasında değişmekle birlikte bu oranların yaş ilerledikçe arttığı bildirilmektedir. SAK' lı hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kanamanın ilk 3 gününde meydana gelen erken beyin hasarıdır. Beyin hasarına bağlı intrakranial basınç artışı, serebral kan akımının azalması ve serebral iskemi apoptoza ve oksidatif strese yol açmaktadır. SAK sonrası gelişen vazospazmda temel rolü oksidatif stresin oynadığı bildirilmektedir. SAK' lı hastalarda serebrospinal sıvıda glutatyon peroksidaz ve lipid peroksidaz konsantrasyonlarının arttığı ve bunun vazospazmdan sorumlu olduğu bildirilmiştir.

AMAÇ: Çalışmamızın hipotezini oluşturan SAK' lı hastalarda postoperatif dönemde yapılacak olan sempatik blokaj, vazospazmı önleyebilir ve vazospazmın yol açtığı oksidan enzimleri azaltarak ve antioksidan sistemleri harekete geçirerek postoperatif dönemde SAK' lı hastaların yaşam kalitesini artırabilir.

YÖNTEM: Çalışmamızda toplam 35 adet, ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı: Grup 1: Kontrol (n=7), Grup 2: Sham kontrol (n=7), Grup

3: SAK (n=7), Grup 4: SAK + Sempatektomi (n=7), Grup 5: SAK + Sham opere (n=7). Deneysel oluşturulan SAK modeli sonrasında sempatektomi yapılarak bu uygulamanın oksidan/antioksidan düzeyleri üzerine etkisi perfüzyon sonrasında elde edilen beyin dokusu üzerinde ELISA yöntemi ile ve plazmada çalışılmıştır. ELISA yöntemi ile oksidan MDA ve antioksidan SOD, CAT, GPx moleküllerinin ve total oksidan (TOS) ve total antioksidan (TAS) düzeyleri ölçülmüştür.

BULGULAR: Plazma TOS düzeylerini subaraknoid grupta sham kontrole göre önemli derecede arttı ($p<0,05$). Diğer taraftan süperior servikal sempatektomi uygulaması tek başına SAK yapılan gruba kıyasla plazma TOS'u önemli ölçüde azalttı ($p<0,05$). Ayrıca subaraknoid hemoraji plazma TAS düzeylerini sham kontrole göre önemli derecede azalttı ($p<0,005$). Sempatektomi uygulaması TAS düzeylerini SAH' a göre önemli ölçüde artırdı ($p<0,05$). Beyin dokusunda subaraknoid hemoraji uygulaması TOS' u sham kontrole göre anlamlı olarak artırdı ($p<0,0005$) ve sempatektomi uygulaması beyinde TOS' u SAH'a göre anlamlı azalttı ($p<0,005$). Beyin dokusunda subaraknoid hemoraji uygulaması TAS' ı sham kontrole göre anlamlı azalttı ($p<0, 05$). Buna karşın sempatektomi uygulaması beyinde TAS'ı SAH'a göre anlamlı artırdı ($p<0, 05$). Beyin dokusunda SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre CAT seviyesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır ($p<0,005$). Sempatektomi uygulanması ise SAH'a göre beyin CAT düzeyini anlamlı olarak artırmıştır ($p<0,05$). Plazma örneklerinde çalışılan CAT düzeyleri kıyaslandığında SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır ($p<0,005$). Sempatektomi uygulandığında ise CAT düzeyi SAH grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Beyin dokusunda SAH uygulanması Sham Kontrole göre GPx değerlerini

anlamli ölçüde azaltmiştir ($p<0,05$). Sempatektomi uygulanması ise beyin dokusunda GPx değerlerini SAH grubuna göre anlamli olarak artirmiştir ($p<0,005$). SAH uygulaması Sham Kontrol grubuna göre plazma örneklerinde çalışılan GPx değerlerini istatistiksel olarak anlamli ölçüde azaltmıştır ($p<0,005$). Sempatektomi uygulanması ise tek başına SAH grubuna göre GPx değerini anlamli ölçüde artirmiştir ($p<0,05$). Beyin dokusu SOD düzeylerinin ölçümünde tek başına SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azaltmıştır ($p<0,005$). SAH grubunda beyin dokusundaki SOD düzeyleri sempatektomi grubuna göre anlamli şekilde az bulunmuştur ($p<0,05$). Plazmadan alınan örneklerde çalışılan SOD düzeylerinin değerlendirmesi göstermiştir ki tek başına SAH uygulaması Sham Kontrol grubuna göre SOD seviyelerini istatistiksel olarak düşürmüştür ($p<0,005$). SAH ile birlikte yapılan sempatektomi işleminde ise SOD düzeyini tek başına SAH'a göre anlamli ölçüde artirmiştir ($p<0,005$).

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçlarına göre subaraknoid kanamalı hastalarda postoperatif dönemde yapılacak olan sempatik blokaj, serebral vazospazmı ve buna bağlı gelişen serebral iskemiye önleyebilir. Bu durumda olası sempatik blokaj işleminde SAK' ın yol açtığı serebral vazospazm ve serebral iskemi sonucu SAK'lı hastalarda oksidatif strese bağlı meydana gelen hasarları azaltarak postoperatif dönemde hastaların yaşam kalitesi artırılabilir.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, vazospazm, sempatektomi, oksidan, antioksidan, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz

**INVESTIGATION OF THE EFFECT OF SYMPATHIC GANGLIONECTOMY ON OXIDANT / ANTIOXIDANT
BALANCE IN EXPERIMENTAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE MODEL IN RATS**

ABSTRACT

INTRODUCTION: Subarachnoid hemorrhage (SAH) is a major health problem characterized by sudden and severe headaches. It is mostly seen in 20-60 age group. It is slightly more common in women when compared to men population. Although the annual incidence of subarachnoid hemorrhage varies between 10 to 16 per 100,000 population, it is reported that these rates increase with age. The most important cause of mortality and morbidity in patients with SAH is early brain injury occurring in the first 3 days of bleeding. Increased intracranial pressure due to brain damage, decreased cerebral blood flow and cerebral ischemia cause apoptosis and oxidative stress. Oxidative stress plays a main role in vasospasm after SAH. It has been reported that glutathione peroxidase and lipid peroxidase concentrations increase in cerebrospinal fluid and it is responsible for vasospasm in patients with SAH.

OBJECTIVE: The sympathetic blockade in patients with SAH, which is the hypothesis of our study, can prevent vasospasm and may increase the quality of life of patients with SAH in the postoperative period by reducing the oxidative enzymes caused by vasospasm and by activating the antioxidant systems.

METHODS: A total of 35 male Wistar male rats weighing 150-200 gr were used in our study. Rats were divided into 5 groups: Group 1: Control (n = 7), Group 2: Sham control (n = 7), Group 3: SAH (n = 7), Group 4: SAH + Sympathectomy (n = 7), Group 5: SAK + Sham opere (n = 7).

Sympathectomy was performed after experimental experimental SAH model; the effect of this application on oxidant / antioxidant levels was studied in plasma; and in the brain tissue obtained after perfusion, by ELISA method. Oxidant MDA and antioxidant SOD, CAT, GPx molecules and total oxidant (TOS) and total antioxidant (TAS) levels were measured by ELISA method.

FINDINGS: Plasma TOS levels were significantly increased in the subarachnoid group compared to sham control ($p < 0.05$). On the other hand, superior cervical sympathectomy significantly reduced the plasma TOS compared to the group treated with SAH ($p < 0.05$). In addition, subarachnoid hemorrhage significantly reduced plasma TAS levels compared to sham control ($p < 0.005$). Sympathectomy significantly increased the TAS levels compared to SAH ($p < 0.05$). The use of subarachnoid hemorrhage in brain tissue significantly increased TOS compared to sham control ($p < 0.0005$), and sympathectomy significantly decreased TOS in the brain compared to SAH ($p < 0.005$). The application of subarachnoid hemorrhage in the brain tissue significantly decreased the TAS compared to the sham control ($p < 0, 05$). On the other hand, sympathectomy increased significantly in the brain compared to SAH ($p < 0, 05$). The application of SAH in the brain tissue decreased the CAT level significantly compared to the Sham Control group ($p < 0.005$). Sympathectomy significantly increased the CAT level of the brain compared to SAH ($p < 0.05$). When the CAT levels of plasma samples were compared, SAH administration was significantly decreased compared to the Sham Control group ($p < 0.005$). When sympathectomy was applied, CAT level was significantly increased compared to SAH group ($p < 0.05$). Administration of SAH in the brain tissue significantly decreased GPx values compared to Sham Control ($p < 0.05$). Sympathectomy performed significantly increased GPx values in brain tissue

compared to SAH group ($p < 0.005$). SAH administration significantly decreased GPx values in plasma samples compared to Sham Control group ($p < 0.005$). Sympathectomy significantly increased the GPx value compared to SAH group ($p < 0.05$). For the measurement of brain tissue SOD levels alone, SAH administration was statistically lower than the Sham Control group ($p < 0.005$). SOD levels in brain tissue were significantly lower in the SAH group than in the sympathectomy group ($p < 0.05$). Evaluation of SOD levels studied in plasma samples showed that SAH alone decreased SOD levels compared to Sham Control group ($p < 0.005$). The sympathectomy performed with SAH significantly increased SOD levels compared to SAH alone ($p < 0.005$).

CONCLUSION: According to the results of our study, the sympathetic blockade in the postoperative period may prevent cerebral vasospasm and the resulting cerebral ischemia in patients with sub-arachnoid hemorrhage. In this case, the quality of life of the patients may be improved by reducing the damage caused by SAH with cerebral vasospasm and cerebral ischemia due to possible sympathetic blockade.

Keywords: Subarachnoid hemorrhage, vasospasm, sympathectomy, oxidant, antioxidant, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ali Rıza GEZİCİ ve Prof. Dr. Nezih ÖZKAN' a, tez konumun seçimi ve tez sürecindeki çalışmalarım sırasında desteğinden dolayı danışman hocam Doç. Dr. Yaşar DAĞISTAN' a, laboratuvar çalışmaları ve istatistik çalışmalarındaki desteğinden dolayı Fizyoloji Anabilim Dalından Dr. Öğretim Üyesi Erkan KILINÇ' a, tezimin teknolojik danışmanı Dr. Seçkin Emre CANSAN' a;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Op. Dr. Güven KILIÇ' a, Op. Dr. Semih AKAR' a; Dr. Seçkin Emre CANSAN' a, Dr. Berkay BOZKURT' a, Dr. Burcu Ece Yıldız'a, Dr. Caner ÇİÇEK' e;

Serviste, poliklinikte ve ameliyathanede birlikte çalıştığım hemşire, personel, sekreter ve tüm çalışma arkadaşlarıma;

Ve de özellikle tüm yaşamım boyunca yanımda olan, desteğini esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime, tüm aileme ve sevgili eşime ve yeğenim Mehmet Yağız SARI' ya;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Kutlu SARI

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------|
| ÖZET | i |
| ABSTRACT | iv |
| TEŞEKKÜR | vii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | x |
| TABLolar DİZİNİ | xii |
| RESİM VE ŞEKİLLER | xiii |
| GRAFİKLER | xiv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 4 |
| 2.1 Subaraknoid Kanama | 4 |
| 2.1.1 Tanım | 4 |
| 2.1.2 Tarihçe | 4 |
| 2.1.3 Etyoloji | 5 |
| 2.1.4 Epidemiyoloji | 5 |
| 2.1.5 Risk Faktörleri | 6 |
| 2.1.5.1 Genetik faktörler | 6 |
| 2.1.5.2 Sigara | 7 |
| 2.1.5.3 Alkol | 7 |
| 2.1.5.4 Hipertansiyon | 7 |
| 2.1.5.5 Oral kontraseptifler | 7 |
| 2.1.5.6 İlaç kullanımı | 8 |
| 2.1.6 Klinik, semptom ve bulgular | 8 |
| 2.1.7 Tanı yöntemleri | 9 |
| 2.1.7.1 Lomber ponksiyon(LP) | 9 |
| 2.1.7.2 Bilgisayarlı Beyin Tomografisi(BBT) | 9 |
| 2.1.7.3 Bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) | 10 |
| 2.1.7.4 Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ve MR Anjiyografi(MRA) | 10 |
| 2.1.7.5 Serebral Anjiyografi | 10 |
| 2.1.8 Klinik sınıflamalar | 11 |
| 2.1.9 Klinik Seyir ve Prognoz | 14 |
| 2.1.10 Komplikasyonlar | 15 |
| 2.1.10.1 Yeniden Kanama | 15 |
| 2.1.10.2 İntraventricüler kanamalar | 15 |
| 2.1.10.3 İntraserebral kanamalar | 16 |
| 2.1.10.4 Hidrosefali | 16 |
| 2.1.10.5 Nöbet | 16 |

| | |
|---|----|
| 2.2 Vazospazm | 17 |
| 2.2.1 Tanım | 17 |
| 2.2.2 Tarihçe | 18 |
| 2.2.3 Klinik, risk faktörleri ve tanı..... | 18 |
| 2.2.4 Patofizyoloji | 19 |
| 2.2.4.1 Kan ürünlerinin yıkımı | 19 |
| 2.2.4.2 Düz kas kasılması ve kalsiyum(ca) | 20 |
| 2.2.4.3 Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu | 20 |
| 2.2.4.4 Eikosanoidler | 21 |
| 2.2.4.5 Endotelin | 21 |
| 2.2.4.6 Nitrik Oksit(NO)..... | 22 |
| 2.2.4.7 Nörojenik faktörler ve inflamasyon | 23 |
| 2.2.5 Vazospazm tedavisi | 23 |
| 2.2.5.1 Vazospazmın önlenmesi | 24 |
| 2.2.5.1.1 Sıvı tedavisinin düzenlenmesi | 24 |
| 2.2.5.1.2 Subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesi | 24 |
| 2.2.5.1.3 Nimodipin ve kalsiyum kanal blokörleri | 24 |
| 2.2.5.2 Vazospazmda tedavi edici yöntemler | 25 |
| 2.2.5.2.1 3H tedavisi(Hipertansiyon, hipervolemi, hemodilüsyon) | 25 |
| 2.2.5.2.2 Papaverin | 26 |
| 2.2.5.2.3 Endovasküler girişimler | 26 |
| 2.3 Oksidatif stres | 27 |
| 2.3.1 Serbest oksijen radikalleri(SOR) | 27 |
| 2.3.2 Antioksidan sistem | 28 |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM | 30 |
| 3.1 Anestezi | 30 |
| 3.2 İnvaziv işlemler | 30 |
| 3.3 Gruplar ve Uygulanan işlemler | 35 |
| 3. 4 İstatiksel Değerlendirme | 36 |
| 4.BULGULAR | 37 |
| 5.TARTIŞMA | 48 |
| 6.SONUÇ VE ÖNERİLER | 52 |
| REFERANSLAR: | 53 |
| EKLER..... | 60 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

SAK: Subaraknoid kanama

AVM: Arteriovenöz malformasyon

BOS: Beyin omurilik sıvısı

LP: Lomber ponksiyon

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MRA: MR Anjiyografi

VS: Vazospazm

NO: Nitrik Oksit

SOR: Serbest oksijen radikalleri

SOD: Süperoksid dismutaz

GPx: Glutatyon peroksidaz

CAT: Katalaz

MDA: Malondialdehit

MCA: Middle Cerebral Arter

TOS: Total oksidan seviyesi

TAS: Total antioksidan seviyesi

ACoA: Anterior kominikan Arter



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Botterel SAK sınıflaması

Tablo 2: Hunt-Hess SAK sınıflaması

Tablo 3: Yaşargil SAK sınıflaması

Tablo 4: WFNS SAK sınıflaması

Tablo 5: Fischer SAK sınıflaması

Tablo 6: Grupların total oksidan seviyelerine (TOS) ve total antioksidan seviyelerine (TAS) göre kıyaslanması

RESİM VE ŞEKİLLER

Resim 1: Sıçanlarda SAK modelinin oluşturulması

Resim 2: Perfüzyon sonrası SAK grubundan rat beyninin en-blok çıkartılması



GRAFİKLER

Grafik 1: Plazma total oksidan düzeylerinin (TOS) karşılaştırılması

Grafik 2: Plazma total antioksidan seviyelerinin (TAS) karşılaştırılması

Grafik 3: Beyin dokusunda total oksidan düzeylerinin (TOS) karşılaştırılması

Grafik 4: Beyin dokusunda total antioksidan seviyelerinin (TAS) karşılaştırılması

Grafik 5: Beyin dokusunda CAT düzeylerinin karşılaştırılması

Grafik 6: Plazma örneklerinde CAT seviyelerinin karşılaştırılması

Grafik 7: Beyin dokusunda GPx değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 8: Plazma GPx düzeylerinin mukayesesi

Grafik 9: Beyin dokusunda SOD düzeylerinin kıyaslanması

Grafik 10: Plazma SOD düzeylerinin karşılaştırılması

SUBARAKNOİD KANAMA SIÇAN MODELİNDE SEMPATİK GANGLİYONEKTOMİNİN OKSİDAN/ANTIOKSİDAN DENGESİ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Arş. Gör. Dr. Kutlu SARI

1. GİRİŞ

Subaraknoid kanama (SAK) ani ve şiddetli baş ağrısı ile karakterize önemli bir sağlık sorunudur. Daha çok 20-60 yaş grubunda görülür. Kadınlarda erkeklere kıyasla biraz daha fazla görülür. Subaraknoid kanamanın görülme sıklığı her 100.000' lik nüfusta yılda 10 ila 16 arasında değişmekle birlikte bu oranların yaş ilerledikçe arttığı bildirilmektedir. Subaraknoid kanama nedenleri travma, anevrizma, vasküler malformasyonlar, kanama bozuklukları, beyin tümörleri, antikoagülan tedavi komplikasyonları sempatik ilaçların kullanımı sonucu görülmekle birlikte, vakaların %20 'sinde de herhangi bir neden bulunamamaktadır^{1,2}. Marfan Sendromu, Ehlers-Danlos sendromu, nörofibromatozis gibi bağ doku hastalıkları, ailevi hemorajik telanjiektazi, aort koarktasyonu, polikistik böbrek hastalığı, Willis anomalisi ve Moya-Moya sendromu gibi patolojik durumlarda sakküler anevrizmalar daha sık görülür. Subaraknoid kanama geçiren hastaların birinci derece akrabalarındaki SAK riski normal popülasyona göre 3-7 kat fazla görülmesi genetik faktörlerin varlığını düşündürmektedir

En sık travma nedeniyle oluşur. Travma dışında oluşan SAK' in en sık nedeni anevrizmal kanamalardır³. Dünya çapında prevalansı 100,000 de 0,2-7,9 olup bu anevrizmaların %50'si

kanamaktadır ve yaklaşık% 60'lık bir 6 aylık mortalite ile ciddi bir sağlık sorunudur^{4,5}. Anevrizmal SAK geçiren hastaların %75' inin öldüğü veya ağır bir şekilde sakat kaldığı bildirilmektedir⁶. Hayatta kalan hastalar, uzun süreli bakım ve rehabilitasyona ihtiyaç duymaktadır Başlıca komplikasyonları yeniden kanama, vazospazma bağlı geç serebral iskemi, hidrosefali, nöbet, hiponatremi, kardiyak fonksiyon bozuklukları, pulmoner ödem.

SAK' lı hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni kanamanın ilk 3 gününde meydana gelen erken beyin hasarıdır⁷. Beyin hasarına bağlı gelişen intrakranial basınç artışı, serebral kan akımının azalması ve serebral iskemi apoptoza ve oksidatif strese yol açmaktadır⁸.

Subaraknoid kanama gerçekleşen hastaların % 30-40' ında komplikasyon olarak gelişen serebral vazospazm fokal serebral iskeminin başlıca nedenidir ve ayrıca mortalite açısından ciddi bir risk oluşturmaktadır. Damarların sürekli daralması ile karakterizedir, beyin kan akışında bir azalmaya neden olur, beyinde iskemiye yol açar⁹. Serebral iskemi ise oksidatif strese neden olur ve mortaliteyi ve morbiditeyi artırır¹⁰.

SAK sonrası gelişen vazospazmda temel rolü oksidatif stresin oynadığı bildirilmektedir¹¹. SAK' lı hastalarda serebrospinal sıvıda glutatyon peroksidaz (Gpx) ve lipid peroksidaz konsantrasyonlarının arttığı ve bunun vazospazmdan sorumlu olduğu bildirilmiştir¹². Deneysel tavşan SAK modeliyle yapılan bir çalışmada SAK'dan 3 gün sonra beyin dokusunda oksidan stres indikatörü malondialdehit(MDA)'in yükseldiği, bunun tersi olarak antioksidan indikatörler olan süperoksid dismutaz(SOD) ve GPx'in azaldığı gösterilmiştir¹³.

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu, serebral arter ve arteriollerde vazokonstriksiyona neden olarak, SAK sonrası gelişen vazospazmı artırarak oksidatif strese yol açabilir.

Sunulan çalışmamızın hipotezini oluşturan SAK' lı hastalarda postoperatif dönemde yapılacak olan sempatik blokaj, vazospazmı önleyebilir ve vazospazmın yol açtığı oksidan enzimleri azaltarak ve antioksidan sistemleri harekete geçirerek postoperatif dönemde SAK'lı hastaların yaşam kalitesini artırabilir. Daha önce yapılan bir çalışmada deneysel SAK oluşturulan sıçanlarda middle serebral arter(MCA) ve baziler arterin vazospazma uğradığı, ancak yapılan sempatektomi sonrasında bu vazospazmın azaldığı bildirilmiştir¹⁴. Ancak sempatik sistemin blokajının oksidan-antioksidan sistem üzerine etkisi henüz çalışılmamıştır.

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmada, sıçanlarda prekiyazmatik sisterna içine kan enjekte edilerek oluşturulacak SAK modelinde, süperior servikal sempatektominin beyin dokusu ve plazmada oksidan MDA ve antioksidan SOD, CAT, GPx moleküllerinin ve total oksidan (TOS) ve total antioksidan (TAS) düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Subaraknoid Kanama

2.1.1 Tanım

Kranial ya da spinal bölgede birçok nedene bağlı olarak, kanın genellikle arteryel olmak üzere subaraknoid boşluğa geçmesine SAK adı verilir. Çok farklı nedenleri olan, her yaşta görülebilen, mortalitesi ve komplikasyonları nedeniyle ciddi sorunlara yol açan, ani gelişen bir serebrovasküler olaydır.

2.1.2 Tarihçe

SAK ile ilk bilgiler 18. yüzyıla dayanmaktadır. 1761 yılında otopside anevrizmayı ilk tanımlayan kişi Morgagni olmasına rağmen, SAK kliniğini ilk kez Biuni 1778 de tanımlamıştır. Serre's SAK' ların intrakranial kanamalardan farklı değerlendirilmesi gerektiğini 1819'da yazmıştır. 1872 yılında Bortholew ve 1877 yılında Osler SAK ile anevrizma arasındaki ilişki üzerinde durmuşlardır. 1927 yılında Serebral anjiografiyi Egas Moniz'in uygulamaya koymasıyla SAK etyolojisi hakkındaki bilgiler artmıştır. 1931 yılında Dott bugün için Wrapping olarak bilinen yöntemle anevrizmaya ilk müdahale eden kişidir. 1938 yılında ise WALKER Dandy anevrizmaya klip uygulayan ilk kişidir¹⁵.

1936 yılında Ehlenberg SAK'lı olguları travmatik ve spontan olarak ikiye ayırmıştır. Spontan SAK'ları da primer ve sekonder olarak ikiye ayırmıştır. Richardson ve Hyland(1941) ,

Pakarinen(1967) ve Shield(1983) tarafından benzer çalışmalar yapılmıştır. Donaghy'nin 1967 yılında mikrovasküler cerrahide binoküler mikroskobu kullanması, Yaşargil'in anevrizma vazospazm konusu, mortalite ve morbiditedeki önemi nedeniyle sık konuşulmuş ve Arutinox 1974 yılında trabeküller arasındaki serbest sinir uçlarının vazospazmla ilişkisinden bahsetmiştir. Anterior sirkülasyon anevrizmalarında Yaşargil'in ve posterior sistem anevrizmalarında Drake'in anevrizma cerrahisinin bugünkü gelişiminde büyük katkıları olmuştur¹⁶.

2.1.3 Etyoloji

SAK' in en sık nedeni travmadır. Spontan SAK'ın ise %75-80 oranında sebebi anevrizmal kanamalardır¹⁷.Anerizmalar dışında vasküler malformasyonlar, tümörler, enfeksiyonlar, vaskülitler, hematolojik hastalıklarda SAK'a neden olabilir¹. SAK' lı hastaların %10-15'inde neden ortaya konulamamıştır.¹⁵ Nedeni ortaya konulamayan hastalarda mikroanjomatöz yapılar ve rüptür sırasında tromboze olan anevrizmalar sayılabilir. Şüpheli olgularda 3-6 hafta sonra tekrar yapılan araştırmalarda tanı konulamayan olguların %25'ine tanı konulabilmiştir.¹⁸

2.1.4 Epidemiyoloji

SAK tüm serebrovasküler olayların %5-10'unu oluşturur. Olguların %12'si tedavi alamadan,%25'i ilk 24 saat içinde,%40-60'ı da 1 ay içinde kaybedilir. Sağ kalanların %33'ü başkalarının yardımıyla yaşayabilir.¹⁶

Spontan SAK'ın yıllık insidansı 10-16/100000 arasında bildirilmiştir.¹⁹ SAK insidansı yaş, cins, genetik yapı, coğrafi bölgeler ve risk faktörlerine göre değişiklik gösterir. Japonya da 25/100000, ABD 'de 6-16/100000, Finlandiya'da 16/100000' olarak görülmektedir.²⁰ Her yaşta görülebilir fakat 40-60 yaş grubunda sıklığı artar. Arteriovenöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaşta birinci sırada iken sonraki yaşlarda anevrizmaların sıklığı artar. Yaşargil AVM ve anevrizmaların görülme sıklığının yaşla birlikte değiştiğini bildirmiştir. Anevrizmaların % 53'ünden fazlasının 40-50 yaşlar arası görüldüğünü, AVM'lerin ise % 62'sinin 30 yaş altında ortaya çıktığını belirtmiştir.²¹ Kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. İlk dekada erkek/kadın oranı 4/1, beşinci dekada eşit, 6. dekad da ise kadınlarda 10 kat daha yüksek sıklıkta görülmektedir.²²

SAK sıklığı mevsimsel olarak değişiklikler gösterebilir. İlkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görülür.²³ Zenci ırkta beyaz ırka göre yaklaşık 2 kat fazla olarak bildirilmiştir.²⁴

2.1.5 Risk Faktörleri

Genetik faktörler, sigara, alkol, HT, oral kontraseptif kullanımı ve kokain, amfetamin gibi bağımlılık yapıcı ilaç kullanımı SAK geçiren hastalarda başlıca risk faktörleridir.

2.1.5.1 Genetik faktörler

SAK' lı olguların %5-%20'sinde aile hikâyesi pozitifdir.²⁵ SAK geçiren hastaların birinci derecede yakınlarında SAK görülme riski 3-7 kat fazladır.²⁶

Ayrıca polikistik böbrek hastalığı, Ehler Danlos ve Nörofibromatozis gibi genetik geçişi olan hastalıklarda anevrizma görülme sıklığı normal popülasyondan fazla olarak bulunmuştur.²⁷

2.1.5.2 Sigara

Sigara içildikten sonraki 3. saatde SAK geçirme riskinin en fazla olduğu ayrıca sigarayı bırakanlarda sigara içenlere göre daha az SAK görüldüğü bildirilmiştir.^{22,28}

2.1.5.3 Alkol

Kronik alkol kullanımının serebrovasküler hastalık ve SAK geçirme riskini artırdığı gösterilmiştir.²²

2.1.5.4 Hipertansiyon

Primer intraserebral kanamalarda önemli bir risk faktörü olmasına rağmen SAK'lı hastalarda göreceli bir risk faktörüdür.²²

2.1.5.5 Oral kontraseptifler

Diğer risk faktörlerinden bağımsız olmayan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımının SAK oluşmasını artırdığı bildirilmiştir.²⁹

2.1.5.6 İlaç kullanımı

Kokain, amfetamin ve bağımlılık yapıcı kullanımı yasaklanmış veya sınırlandırılmış ilaçların iskemik ve hemorajik inme riskini artırdığı gösterilmiştir.²² Ayrıca kokain kullananların %50'sinde AVM ve anevrizma bulunduğu gösterilmiştir.³⁰

2.1.6 Klinik, semptom ve bulgular

SAK'ın en sık görülen belirtisi ani başlangıçlı ve şiddetli baş ağrısıdır. Hastalar bu baş ağrısını hayatlarındaki en şiddetli baş ağrısı olarak tarifler. Yaygın veya lokalize olabilir.³¹ Baş ağrısıyla birlikte nöbet, bilinç bozuklukları, bulantı kusma, baş dönmesi çift görme ve halsizlik şikayetleri olabilir. SAK 'lı hastaların %10-43 'ünde baş ağrısının nöbetle birlikte olduğu vurgulanmıştır.

Acil servislere baş ağrısı ile başvuran hastaların %1'inde SAK görülmüştür.³² Baş ağrısı genellikle ilk hafta içinde geçer yada geriler fakat daha uzunda sürebilmektedir.³³ SAK birçok hastada uyarıcı semptom olmadan ani olarak ortaya çıkar.%34-59 arası hastada ise SAK gelişmeden önceki 1-2 hafta içinde baş ağrısı, fotofobi, bulantı gibi uyarıcı nitelikte semptomlar olabileceği bildirilmiştir.³⁴ Bunun nedenin ise anevrizma domunun genişlemesi ya da sızıntı şeklinde kanamalar olabileceği bildirilmiştir.³⁵

Menengizm bulguları, ense sertliği, görme alanı defektleri, bilinç bozuklukları ve fokal nörolojik defisitler hastaların muayenesinde saptanabilir.³⁴ Hastanın kliniğini kanamanın şiddeti ve miktarı belirler. Kanın subaraknoid aralıkta kalması durumunda baş ağrısı ve nöbet gibi semptomlar olabileceği gibi, parankime ya da ventriküler sisteme açılması durumunda

hastalarda ani ölüm görülebilir.³⁶ Fundoskopik muayene SAK'lı hastalarda önemlidir. SAK'lı hastaların 1/7'sinde intraoküler kanamalar görülmüştür.³⁷ İntrakranial basınç ve BOS basınç artışına bağlı santral retinal venin bası altında kalması ve kanaması nedeniyle olur. Bu kanamalar optik diskin çevresindeki preretinal bölgededir. Ayrıca %10-15 hastada papil ödemi görülebilir. Bu kanamalar daha fazla artıp vitröz humor içine geçerse bu duruma Terson sendromu adı verilir. Bu hastalarda görme kaybı riski vardır.³⁸

2.1.7 Tanı yöntemleri

2.1.7.1 Lomber ponksiyon(LP)

SAK'lı hastalarda BBT kullanıma giresiye kadar tanı yöntemi olarak kullanılmıştır. BOS akut dönemde kırmızı renkteyken, 12-24 saat arasında ksantokromik hale gelir. BOS' un ksantokromik hale gelmesine SAK sonrası subaraknoid boşluğa geçen hemoglobinin yıkılması sonucu oluşan billuribin neden olur.³⁹

Hemorajik BOS örneği santrifüj edildiğinde, SAK'lı örneğin üst kısmı ksantokromik olurken, travmatik ponksiyonlu örnekte renk değişmez.⁴⁰

2.1.7.2 Bilgisayarlı Beyin Tomografisi(BBT)

Kolay uygulanabilen, çabuk ulaşılabilen, non invaziv bir yöntem olması nedeniyle acile baş ağrısı ve nörolojik defisit ile başvuran hastalarda ilk uygulanan yöntemdir. SAK' da BBT' de subaraknoid boşlukta ve kanamanın şiddetine göre bazal sisternlerde hiperdens görünüm

izlenebilir. Anevrizmatik kanamalarda lezyonun yerinin tahminine imkân sağlayabilir. Ayrıca hidrosefali, yeniden kanama ve serebral enfarkt gibi komplikasyonların takibinde önemlidir.⁴¹

2.1.7.3 Bilgisayarlı tomografi anjiografi (BTA)

Anevrizma tanısında teknolojik gelişmelerle birlikte kullanıma girmiştir. Non invaziv olması avantajdır. Ayrıca elde edilen 3 boyutlu görüntülerle anevrizmanın özelliklerinin gösterilmesinde ve anevrizmanın komşu kemik yapılarla ilişkisinin gösterilmesinde serebral anjiografiye göre avantajlı olabilir.⁴²

2.1.7.4 Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ve MR Anjiografi(MRA)

MRG'nin işlem süresinin uzun olması, ulaşılabilirliğinin BBT' ye göre zor olması nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Hastaların Kontrast maddeye ve radyasyona maruz kalması MRA'nın BTA'ye göre avantajdır. Hastaların çoğunlukla stabil olmaması nedeniyle uzun çekim süresinden kaçınılması ve artefaktlar ise dezavantajlarıdır.⁴²

2.1.7.5 Serebral Anjiografi

Anevrizma tanısında altın standarttır. Hem tanıya hem de aynı seansta endovasküler tedaviye imkân vermesi en büyük avantajlarından biridir. Fazla miktarda kontrast madde ve yüksek radyasyon alınması dezavantajlarındandır.⁴³

Anevrizmanın şeklini, boyutunu, lokalizasyonunu, kliplenmeye uygunluğunu ve kollateral dolaşımını gösterir. Ayrıca serebral vazospazmı gösterdiği için takip amaçlı da yapılabilir.⁴⁴ Anjiyografide anevrizma saptanamadığında, anjiyografi 2-3 hafta sonra tekrarlanabilir.⁴⁵

2.1.8 Klinik sınıflamalar

SAK' lı hastalarda prognozun belirlenmesi ve tedavinin şekillendirilmesinde çeşitli sınıflandırmalar kullanılmaktadır. Bunlardan Botterel (Tablo 1), Hunt Hess (Tablo 2), Yaşargil (Tablo 3) ve Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) (Tablo 4) hastanın kliniği ve nörolojik muayenesine göredir. Fisher (Tablo 5) ise BBT'deki kan miktarına göre olan sınıflandırmadır.

Tablo 1: Botterel SAK Sınıflaması

| | |
|----------------|---|
| Evre 1: | Şuur açık, menengial irritasyon belirtileri var. |
| Evre 2: | Uykuya eğilimli, nörolojik defisit yok. |
| Evre 3: | Uykuya eğilimli, nörolojik defisit ve bazen intraserebral hematoma var. |
| Evre 4: | Şuur kapalı ve nörolojik defisit var. |
| Evre 5: | Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var. |

Tablo 2: Hunt-Hess SAK sınıflaması

| | |
|----------------|---|
| Evre 1: | Asemptomatik, hafif başağrısı ve ense sertliği var. |
| Evre 2: | Orta ve şiddetli başağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci var. |
| Evre 3: | Uykuya eğilimli, hafif derecede fokal nörolojik defisit |
| Evre 4: | Stupor, orta ve ağır hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk var. |
| Evre 5: | Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi var. |

Tablo 3: Yaşargil sınıflaması

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

MİB: Menengial irritasyon bulgusu, FND: Fokal nörolojik defisit, SAK: Subaraknoid kanama

Tablo 4: WFNS sınıflaması

| | |
|----------------|---|
| Evre 1: | Glaskow Koma Skalası (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 |

Tablo 5: Fischer sınıflaması

| | |
|-------------------|--|
| 1. Derece: | Saptanabilen subaraknoid kan yok |
| 2. Derece: | 1 mm kalınlıktan daha ince diffüz ya da vertikal tabakalar* |
| 3. Derece: | 1 mm pıhtı ve/veya 1 mm vertikal tabaka * |
| 4. Derece: | Diffüz SAK ile ya da SAK olmaksızın intraserebral veya intraventriküler kanama |

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

2.1.9 Klinik Seyir ve Prognoz

Anevrizma rüptürü sırasında olan kanama genellikle saniyeler içinde durur. Kanamanın durmasında fibrin tıkaç oluşumu ve anevrizmatik damardaki vazospazm en önemli faktörlerdir.

Daha sonraki aşamalarda farklı olasılıklar gelişebilir:

- 1- Rüptüre olan anevrizma duvarı fibrin tıkaçla kapanır. Fibrozis gelişir. Bu sırada BOS içindeki kan emilir
- 2- Fibrin tıkaç çözülür, vazospazm geri döner ve tekrar kanama olur.
- 3- Vazospazm artar, serebral enfarkt ve buna bağlı komplikasyonlar gelişir.
- 4- Sistem duvarındaki yapışıklar sonrasında BOS emilimi bozulur, komünikan hidrosefali ve buna bağlı komplikasyonlar gelişir.

Kanamanın lokalizasyonu ve şiddeti, gelişen vazospazmın şiddeti, yeniden kanama olması ve gelişebilecek hidrosefali SAK' da prognozu belirleyen başlıca faktörlerdir. Mortalite oranı Pakarinen serisinde %40,6 olarak bildirilmiştir. Ayrıca SAK sonrası yaşayanların 6. ay sonrasında %50-75 inde nörolojik defisit görülmediği bildirilmiştir.²⁰ Başka bir yayında ise SAK sonrası yaşamlarında başkalarına muhtaç hale gelenlerin oranı %33 olarak bildirilmiştir. ⁶

2.1.10 Komplikasyonlar

Yeniden kanama, vazospazm(VS), İntraventriküler ve intraserebral hemorajiler, hidrosefali ve nöbet SAK sonrası görülebilecek komplikasyonlardır. Ayrıca çeşitli sıvı elektrolit bozuklukları, hipertermi, hipotermi, kardiyovasküler, pulmoner ve nöropsikiatrik komplikasyonlar görülebilir. Diğer komplikasyonlardan burada, VS' dansa ayrı bir başlık altında bahsedilecektir.

2.1.10.1 Yeniden Kanama.

SAK' lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi önemli oranda artırır.24 saat içinde tekrar kanama olasılığı %4-13,6 arasında değişmektedir. Özellikle ilk 2-12 saat içinde risk yüksektir. Yeniden kanamaların 1/3 ünden fazlası ilk 3saatte, yarısından fazlası ise ilk 6 saatte görülmektedir.^{46,47} Yeniden kanamanın erken saatlerde görüldüğü hastalarda mortalite ve morbidite geç saatlerde görülenlere göre daha fazladır.⁴⁸

2.1.10.2 İntraventriküler kanamalar

Subaraknoid kanın ventriküle geçmesi, intraserebral hematoma ventriküle açılması ya da direkt ventrikül içine anevrizma kanaması ile intraventriküler kanama olabilir. Ventrikül içi kanamanın görülmesi anevrizmada kötü prognoz belirtisidir.⁴⁹ Anevrizmal SAK sonrası intraventriküler kanama %13-28 oranında görülürken, otopsi serilerinde %37-54 oranında gösterilmiştir. Anevrizmal SAK sonrası intraventriküler kanamaların yaklaşık %40'ı anterior komünikan arterden(ACoA)kaynaklanır.⁵⁰

2.1.10.3 İntraserebral kanamalar

Anevrizmal SAK sonrası yaklaşık %20 hastada intraserebral hematomlar görülür.⁵¹ Lokalizasyon sıklığı olarak sırasıyla frontal, temporal ve perisilvian bölgelerde görülür. En sık middle serebral arter(MCA) anevrizmalarından kaynaklandığı gösterilmiştir.⁵²

Anevrizma sonrası intraserebral kanamanın lokalizasyonu olarak orta serebral arter %54, anterior serebral arter %25, internal karotid arter %15, perikallosal arter %5 ve vertebrobaziler arter %1 oranında saptanmıştır.⁵³

2.1.10.4 Hidrosefali

Anevrizmal SAK sonrası hastaların yaklaşık % 15-87' sinde akut hidrosefali gelişir. Kronik hidrosefali oranı ise %20 civarındadır.⁵⁴ Gelişen akut hidrosefali tablosu genellikle eksternal ventrülüler drenaj(EVD) veya lomber drenajla tedavi edilir. Kronik hidrosefali gelişmesi durumunda ise ventriküloperitoneal şant uygulanır. Ventriküler drenajın özellikle anevrizma kaptılmamışsa intramural basıncı düşürerek yeniden kanama riskini artırabileceği de bildirilmektedir. Cerrahi olarak tedavi edilen anevrizmalarda lamina terminalisin fenestre edilmesinin hidrosefali gelişimini azalttığı bildirilmiştir.^{55,56}

2.1.10.5 Nöbet

Anevrizmal SAK sonrası %6-18 oranında nöbet bildirilmiştir. Özellikle subaraknoid kanama miktarının fazla olduğu ve intraserebral hematomu olan hastalarda riskin yüksek olduğu gösterilmiştir.⁵⁷ Nöbetin klinik gidişi kötü etkileyeceği için anevrizmal SAK geçiren hastalarda

profilaktik antiepileptik tedavi önerilmektedir. Ameliyat sonrasında ise tedavinin ne kadar süreceği konusunda fikir birliği yoktur.⁴⁹ Antiepileptik tedavinin vazospazm, uzamış serebral iskemi gibi durumları kolaylaştırdığını bildiren yayınlar da mevcuttur.⁵⁸

2.2 Vazospazm

2.2.1 Tanım

Serebral vazospazm çoğunlukla anevrizmal SAK sonrası kanla dolu subaraknoid aralıktan geçen arterlerin daralması sonucu gelişen iskemiyle karakterizedir. İskemi sonrasında yavaş gelişen, geç başlangıçlı nörolojik kayıpla seyreder.⁵⁹ Genellikle anevrizma rüptürü sonrasında gelişede %5-10 oranında ağır kafa travması, meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler olaylarda da görülebilir.⁶⁰ Geçmiş yıllarda SAK sonrası en sık ve en mortal komplikasyon yeniden kanama iken sonraki yıllarda cerrahi ve diğer tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle vazospazm en önemli komplikasyon haline gelmiştir.⁶¹

Serebral vazospazmın anjiyografik vazospazm ve klinik ya da semptomatik vazospazm olmak üzere 2 adet tanımı vardır. Radyolojik olarak serebral damarlarda gösterilen daralmadır. Çoğunlukla fokal olarak gözüktür ve kanamadan sonraki 3. gün başlar, 6-8gün içinde maksimum seviyeye çıkar ve 14.günden sonra çözülür. Radyolojik vazospazm hastaların yaklaşık % 65-74'ünde gözüktür.^{61,62} Klinik vazospazmsa geri dönüşümlü fokal nörolojik defisitlerden kalıcı serebral enfarktlara kadar değişebilen mortaliteyi ve morbiditeyi önemli derecede etkileyen bir tablodur. Görülme zamanları radyolojik vazospazmıla paralellik gösterir. Klinik vazospazm %20-30 oranında görülür.^{63,64}

2.2.2 Tarihçe

İlk kez 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider tarafından gösterilmiştir. Vazospazmın SAK sonrası birkaç hafta içinde geliştiği ve prognozu etkilediği tanımlanmıştır.⁶⁵

1960 ve 1970 yıllarında yapılan çalışmalarda serebral vazospazm sonrasında gelişen nörolojik kayıpların sistemik kan basıncı ve santral venöz basıncı artırarak geri döndürülebileceği gösterilmiştir.⁶⁶⁻⁶⁸

Vazospazm gelişen bölgede serebral kan akımının ve oksijen metabolizma hızının azaldığı 1977 yılında Grub ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.⁶⁹ 1980 yılında BT' deki kan miktarıyla serebral vazospazmın yakın ilişkili olduğu Fischer ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.⁷⁰

SAK sonrasında oksihemoglobinin otooksidasyonla methemeglobine dönüşümü sırasında açığa çıkan serbest oksijen radikallerinin membran fosfolipidlerinde peroksidasyona yol açarak vazospazm oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁷¹

2.2.3 Klinik, risk faktörleri ve tanı

Vazospazm ani veya yavaş başlangıçlı olabilir. Ateş, hastanın baş ağrısının artması ve ense sertliği gibi özgün olmayan öncü belirtileri olabilir. Hastanın nörolojik tablosunda yeni başlayan kötüleme, bilinç değişiklikleri ve afazi, paraparezi, hemiparezi ve akinezi gibi yeni gelişen nörolojik defisitler görülebilir.⁴⁹ Vazospazma uğrayan damarın lokalizasyonu ve etkilenme şiddeti, hastanın yaşı, hipertansiyon, kollateral dolaşımın olup olmaması gibi durumlar klinik durumu etkiler.⁷²

Düşük skordaki hastalar, şiddetli meningeal irrtiasyon bulgusu olan hastalar ve BBT' de şiddetli SAK'ı olan hastala vazospazm gelişimi açısından yüksek risk taşırlar.⁷³

Vazospazm tanısında altın yöntem serebral anjiografidir. Anjiografide etkilenen arterde kontrast madde tutulumunun azalması ile vazospazm gösterilmiş olur.⁷⁴ Vazospazm anjiografide çoğunlukla 3 günden önce görülmezken, 5-14. Günlerde maksimum düzeyde görülür. 2-4 hafta arasında ise kademeli olarak kaybolur.⁷⁵

2.2.4 Patofizyoloji

Vazospazm patofizyolojisi henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Yapılan deneysel çalışmalarda vazospazma neden olan olayların başlangıcında subaraknoid mesafedeki kan ve miktarının önemli olduğu ortaya konulmuştur.^{70,76}

Vazospazma neden olabilecek etkenlerden başlıcaları şunlardır.

2.2.4.1 Kan ürünlerinin yıkımı

SAK sonrası subaraknoid mesafeye geçen kan ürünlerinden salınan serotonin ve tromboksan A2 gibi maddeler vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca bu kan ürünleri ortama inflamasyon hücrelerini çekerek vazospazmın gelişmesine zemin hazırlar.⁷⁷

Kan ürünlerinin subaraknoid mesafeden temizlenmesinin anjiografik olarak vazospazmı azalttığı, maymunlarda yapılan çalışmada gösterilmiştir.⁷⁸

Kan pıhtısı içindeki eritrositlerin vazospazma neden olduğu, lökositlerin, trombositlerin ve plazmanın böyle bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁷⁹ Oksihemoglobinin serebral vazospazmda asıl sorumlu spazminojen ajan olduğu, BOS' da bulunan oksihemoglobin miktarı ile vazospazm derecesinin doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.⁸⁰

Tüm kandan izole edilen hemoglobinin tek başına vazospazm yapmadığı, oksihemoglobin ve kırmızı kan hücre yıkım ürünlerinin vazospazma daha fazla yol açtığı gösterilmiştir.⁸¹

2.2.4.2 Düz kas kasılması ve kalsiyum(ca)

Çeşitli metabolik ve nöronal yollar reseptörleri aracılığıyla damar düz kasında kasılmaya neden olur. Bu yollarda ki vazokonstriksiyona neden olan temel olay hücre içi kalsiyum aktivitesidir.⁸²

Hücre içindeki kalsiyum aktin filamantları etkileyerek direkt, kalsiyum- kalmodulin kompleksi aktin-miyozin kompleksine etki ederek indirekt olarak vazospazma neden olur.⁸³

2.2.4.3 Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu

Oksihemoglobinin oksidasyonu sonucu methemoglobin ve serbest oksijen radikalleri oluşur. Oluşan serbest radikaller lipid peroksidasyonuna neden olur.⁸⁴ Serbest radikaller hücre lipidleri ile reaksiyona girerek bu yapılara hasar verir. Lipid peroksidasyonu sonucu membranın yapısı bozulur ve hücre içine kalsiyum girer. Bunun sonucunda vazokonstriktör etkili endotelin devreye girer ve vazokonstriksiyona neden olur. Ayrıca Nitrik oksid(NO) gibi vazodilatatör etkili endojen bileşiklerin yapımını ve salınımını inhibe eder.⁸⁵ Lipid peroksidasyonu doğrudan

vazospazma neden olur. Ayrıca damar duvarında verdiği hasarla ve eikasonoidler, immun kompleksler ve sitokinler aracılığıyla inflamasyon gelişmesi ve vazospazma neden olur.⁷¹Serebral vazospazmlı hastaların BOS çalışmalarında artmış lipid peroksidlerin bulunması, serbest radikallerin vazospazmdaki etkisini desteklemektedir.⁸⁶

2.2.4.4 Eikosanoidler

Araşidonik asitler membran fosfolipidlerinin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitleridir. Fosfolipaz A2 tarafından membrandan ayrılırlar. Siklooksijenaz, lipooksijenaz ve sitokrom p 450 tarafından metabolitlerine ayrılırlar. Siklooksijenazla prostoglandinleri (PGE2, PGD2, PGF2 α yı) tromboksanları(TxA2) ve prostosiklinleri(PGI2) oluştururlar.⁸⁷ PGF2 α , PGE2 ve TxA2 vazokonstriksiyona PGI2 ise vazodilatasyona neden olur. Bunların arasındaki dengenin bozulması ve hasara uğramış endotelde PGI2 nin vazodilatasyon etkisinin inhibe olmasının vazospazma neden olduğu düşünülmektedir.⁸⁸

2.2.4.5 Endotelin

Endotelin(ET) 21 aminoasitli bir peptittir. Güçlü vazokonstriksiyon etkisi vardır. Bazı karşı görüşler olsa da vazospazm gelişiminde önemli etkisi olduğu düşünülmektedir.⁸⁷Endotelinlerin şu an itibariyle 4 alt tipi tanımlanmıştır. Vazokonstriksiyonda en önemli fonksiyonu olan endotelin1(ET 1) dir. Endotelinler asıl olarak endotelden sentezlenir fakat astrositler ve nöronlar tarafından da oluşturulurlar.⁸⁹

ET-1' in vazospazm oluşumundaki etkisi ve endotelin reseptör antagonistlerinin vazospazm üzerindeki etkileri bazı hayvan deneylerinde gösterilmiştir.⁸⁷

Ayrıca endotelin reseptör antagonisti TAK-044 ilacıyla insanlarda yapılan çalışmalarda, ilacın gecikmiş tip iskemik nörolojik defisitlerde olumlu etkileri bildirilmiştir.⁹⁰

2.2.4.6 Nitrik Oksit(NO)

NO endotel tarafından üretilen, vazodilatatör etkili, dağılabilen ve salındıktan sonra dakikalar içinde yarı ömrü tamamlanan serbest radikal bir gazdır. .Endotelyal NO ve nöronal NO olmak üzere 2 formu bulunur. Her 2 NO formu da guanilil siklazı aktive edip guanozin trifosfatı, 3-5 siklik guanazin monofosfata(Cgmp) çevirir ve Cgmp de düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olur.⁷⁷ NO üretimi NO ve NO sentaz(NOS) arasındaki negatif negatif feedback ve L-arjinin metilasyonu ile düzenlenir. L-arjinin metilasyonu sırasında ortaya çıkan asimetrik dimetilarjinin (ADMA), NOS' U inhibe eder ve NO' nun etkisini inhibe eder.⁹¹

SAK sonrası NO' nun vazodilatatör etkisini sağlayan sistem bozulur. Bu sistemin bozulmasının asıl sebebi oksihemoglobindir. Eritrositlerin yıkımı ile oluşan oksihemoglobin üzerinde taşıdığı oksijeni verip, NO ile etkileşir ve nitrozohemoglobin(HbNO) oluşumuna neden olur.⁹²

Ayrıca superoksid anyon radikali ile NO birleşip serbest radikal oluşumunu artırır bu da lipid peroksidasyonunu artırıp vazospazmı artırır.⁹³

2.2.4.7 Nörojenik faktörler ve inflamasyon

Serebral arterlerin tunika media tabakasının dış kısmında ve tunika adventisya tabakasında sempatik, parasempatik ve duysal innervasyonları bulunmaktadır.⁸⁷ SAK sonrasında kan vasküler yapıda direkt temas yoluyla denervasyona neden olur. Denervasyon neticesinde ise bozulan nöroregulatör mekanizmalar vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona neden olarak vazospazmda rol oynar.⁹⁴

SAK ve vazospazm sonucunda serebral arterlerin intima, media ve adventisya tabakaları etkilenir ve bu tabakalarda histopatolojik değişiklikler görülür.⁷⁷ Vasküler hücre proliferasyonu ve endotelial hücre apoptozu SAK' da vazospazm gelişmesinde önemlidir. Subaraknoid mesafedeki kanda kümelenen trombositlerden salınan maddelerin hücre proliferasyonuna neden olduğu bunun da arter duvarında kalınlaşmaya neden olup vazospazm yaptığı bildirilmiştir.⁹⁵ Endotelial apoptozisin ise kan beyin bariyerini bozup, vasküler düz kas hücrelerinde vazokonstriksiyona neden olarak vazospazma yol açtığı düşünülmektedir.⁹⁶

2.2.5 Vazospazm tedavisi

Vazospazmın günümüzde hala netleşen, tam olarak etkili bir tedavisi bulunmamaktadır. Tedavideki asıl amaç vazospazmın önlenmesi, eğer vazospazm gelişmiş ise etkisini azaltıp, iskemik hasarı en aza indirmektir.

2.2.5.1 Vazospazmın önlenmesi

2.2.5.1.1 Sıvı tedavisinin düzenlenmesi

Hipovolemi, anemi ve hipotansiyon SAK sonrası iskemik hasarı artırmaktadır.

Hipertansiyonu olan hastalarda tansiyon değerleri kontrollü olarak düşürülmeli, cerrahi sonrası ise tansiyon değerleri hafif hipertansif aralıkta (120-160 mm Hg) tutulmalıdır. ⁴⁹

2.2.5.1.2 Subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesi

SAK sonrası yapılan anevrizma cerrahisinde subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesinin vazospazm gelişimini azalttığı bildirilmiştir.^{49,97} Ayrıca anevrizma cerrahisinde klipten sonra fibrinolitik ajanların subaraknoid boşluğa uygulanmasının, vasküler yapıların etrafındaki pıhtının lizisini sağlayıp vazospazm gelişimini azalttığı bildirilmiştir.⁹⁸

2.2.5.1.3 Nimodipin ve kalsiyum kanal blokörleri

Damar çeperindeki düz kas hücrelerine kalsiyumun girişini engelleyerek serebral damarlarda vazokonstriksiyonu engellemek için vazospazm tedavisinde kullanılırlar. Bu gruptaki ilaçların en çok kullanılanı nimodipinle yapılan çalışmalarda SAK hastalarında iskemik hasarı ve prognozun kötüye gitmesini %5,1 oranında azalttığı fakat mortaliteye önemli etkisinin olmadığı bildirilmiştir.⁹⁹

Nimodipin kullanımının mortaliteyi de azalttığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır.¹⁰⁰

¹⁰¹ Nimodipinin önerilen kullanım dozu üç hafta boyunca dört saatte bir 60 mg oral kullanılmasıdır. Nimodipin karaciğerde metabolize olduğu için karaciğer fonksiyonu bozuk olan hastalarda doz ayarlaması yapılmalı ve hastanın karaciğer enzimleri takip edilmelidir.

Plazminojen aktivatör inhibisyonu yaptığı için nimodipin yeniden kanamayı artırabilir.¹⁰²

Nimodipinin SAK sonrası ilk 96 saatte kullanımında vazospazmı önlemede başarılı bulunmuştur.¹⁰³ Bütün bu özelliklerinden dolayı nimodipin, birçok beyin cerrahisi kliniğinde rutin kullanıma girmiştir.

Diğer bir kalsiyum kanal blokörü olan nikardipinin, 8-12 saatte bir intraventriküler olarak verilmesinin orta ve anterior serebral arterlerde perfüzyonu arttırdığı ve vazospazm kliniğinde pozitif yönde etkisi gösterilmiştir.¹⁰⁴

2.2.5.2 Vazospazmda tedavi edici yöntemler

2.2.5.2.1 3H tedavisi(Hipertansiyon, hipervolemi, hemodilüsyon)

3H tedavisi 1970' li yılların sonlarında yaygın olarak kullanıma girmiştir. İntravasküler volümü artırıp, yeterli serebral perfüzyonu sağlayıp iskemik hasarın geri döndürülmesi amaçlanır.^{72,105}

Hemodilüsyon için tedavide kristaloidler ve dekstan gibi plazma hacmini artırıcı ajanlar kullanılabilir. Hedeflenen değer optimal oksijen taşıma değeri olan 0.3-0.35'e ulaşabilmektir. Bunun için kabaca hemoglobin 10gr/dl' nin üzerinde tutulmalıdır.⁶¹

Hipovolemi serebral perfüzyonu bozup iskemik hasarı artırmaktadır. Hipervolemi için belirli bir tedavi protokolü olmamasına rağmen, santral kataterle santral venöz basınç 8-10 mm Hg arasında tutacak şekilde sıvı yüklemesi yapılabilir. Aşırı sıvı yüklemesi ise serebral ve pulmoner ödeme, kardiak aritmi ve myokard iskemisine neden olabilir. Hipertansiyonu sağlamak için sistolik kan basıncının 140 mm Hg' nin üzerinde tutulması ve serebral perfüzyonun artırılması hedeflenmektedir.⁷²

2.2.5.2.2 Papaverin

Papaverin düz kaslarda gevşeme yapması nedeniyle vazospazm tedavisinde intraarteryel, intratekal veya intrasisternal ve vazospazm geçiren damar segmenti üzerine lokal uygulanan bir opioid alkaloiddir. İntraarteryel kullanımında anjiyografik ve klinik olarak vazospazmda düzelme bildirilmiştir.^{106,107}

Cerrahi sırasında lokal olarak uygulanması standart bir prosedür haline gelmiştir. Fakat bu etkisinin saatler içinde geçmesi nedeniyle intratekal veya intrasisternal kataterler yoluyla devamlı infüzyonu denenmiştir. İşlemin komplikasyona açık olması ve distal dallarda efektif doza ulaşmak için verilen yüksek dozlarda hipotansiyon yapması üzerine bu yoldan vazgeçilmiştir.¹⁰⁸

2.2.5.2.3 Endovasküler girişimler

Anevrizma tanı ve tedavisinde sık kullanılan endovasküler girişimler, vazospazm tedavisinde de kullanılmaktadır. Balon anjioplasti, intraarteryel spazm çözücü ilaçların verilmesi endovasküler pulse-dye lazer yöntemiyle vazospazmın çözülmesi kullanılan endovasküler girişimlerdendir.⁶¹

Balon anjioplastinin klinik vazospazmın erken aşamasında yapıldığında ve vazospazm başlamadan profilaktik olarak yapıldığında iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir.¹⁰⁹ Geç dönemde arteriollerde ve perforan dallarda gelişen vazospazm nedeniyle klinik kötüleşebilir. Distal ve keskin açılı damarlarda kullanımı sınırlıdır. Damar yırtılması ve emboli ciddi komplikasyonlarındanidir.¹¹⁰

2.3 Oksidatif stres

Vücutta serbest radikallerin oluşum ve yıkımı denge halindedir. Normal şartlarda serbest oksijen radikalleri(SOR), antioksidan sistem tarafından dengelenmektedir. SOR üretiminin artması ya da antioksidan sistem etkisinde azalma durumunda oksidatif stres ortaya çıkar. Oksidatif stres süreci, hücre düzeyinde çeşitli etkileşimlerle patolojik bir süreci başlatır.¹¹¹

2.3.1 Serbest oksijen radikalleri(SOR)

SOR içeriğinde bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron taşıyan ve bu nedenle reaktif özellik gösteren atom veya moleküllerdir. ¹¹² SOR' nin temel kaynağı moleküler oksijendir. Çünkü birçok metabolik olayda terminal oksidan akseptörü elektron olarak moleküler oksijen görev alır. Bunun yanında vücudumuzda karbon, nitrojen ve kükürt kaynaklı radikaller de oluşabilir. Birçok biyomolekülde serbest radikallerle elektron alışverişi yapıp yeni radikal oluşumunda rol oynayabilir.^{113,114}

Başlıca serbest oksijen radikalleri

- Süperoksit radikali (O₂^{•-})
- Hidroksil radikali (HO[•])
- Hidroperoksi radikali (HO₂[•])
- Peroksil radikali (ROO[•])
- Alkoksil radikali (RO[•])
- Nitrik oksit (NO[•])

SOR en çok nötrofil, monosit ve makrofajlarda olmak üzere tüm hücrelerde gerçekleşebilir. Oksijen radikallerinin başlıca kaynağı mitokondrial elektron transport zinciridir. Moleküler oksijenin suya redüklenmesiyle çeşitli radikaller oluşur. Elektronların oksijene transfer basamaklarında süperoksit anyonu ($O_2\cdot^-$), daha sonra hidrojenperoksit (H_2O_2) ve son olarak da hidroksil radikali ($HO\cdot$) oluşur. En reaktif radikal, hidroksil radikaldır. ¹¹⁵

Kararsız yapılarından dolayı kısa ömürlü olan bu radikaller, proteinler, lipidler, serbest yağ asitleri, karbonhidratlar ve nükleotidler gibi hücrenin tüm yapılarına zarar verirler. Hücrelerin yapısının bozulmasından başka, hücrelerin fonksiyonlarını da bozup oksidatif strese neden olurlar. ¹¹⁶

Lipid peroksidasyonu serbest radikallerin verdiği zararların en belirgin olanlarından. Lipid peroksidasyonu sonucunda, çoklu doymamış yağ asitlerinin serbest radikaller tarafından peroksitler, alkoller, etan ve malondialdehit gibi ürünlere yıkılması gerçekleşir. Bu ürünler zar akışkanlığını ve zar geçirgenliğini geri dönüşümsüz zar hasarına neden olur. ¹¹⁷

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile malondialdehit(MDA) oluşur. MDA düzeyi lipid peroksidasyonun yaygınlığı ile yüksek korelasyon gösterir. ¹¹⁸

2.3.2 Antioksidan sistem

Hücredeki lipid, protein ve karbonhidratlar gibi hedef moleküllerin hasar görmesini engelleyen veya yavaşlatan sistemlerdir. Başlıca endojen- ekzojen ve enzim olanlar ve enzim olmayanlar olarak 2 gruba ayrılabilir. ¹¹⁹

Enzimatik yolla görev yapan antioksidanların süperoksit dismutaz(SOD), katalaz(CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx)'dir.

SOD, süperoksit radikalının hidrojen peroksit(H₂O₂) ve moleküler oksijene dönüşümünü sağlar.



SOD hücre içindeki süperoksit düzeyini azaltarak, oksijen metabolize eden hücreleri süperoksit radikalının zararlı etkilerinden korur. ¹¹⁶

GPx tetramerik yapıda, yapısında 4 adet selenyum iyonu bulunduran, sitozolik bir enzimdir. H₂O₂ ve organik hidroperoksitlerin indirgenmesinde görevlidir. Bu reaksiyonda hem H₂O₂ ye, hem de glutatyon ihtiyacı duyar. GPx aktivitesinde azalma H₂O₂ düzeyinin artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Ayrıca eritrositlerde de oksidan stresin önlenmesinde görev yapar. ¹¹¹

CAT, hidrojen peroksitin su ve oksijene dönmesini katalizleyen ve bu sayede hidrojen peroksitin hücre düzeyindeki hasarını engelleyen antioksidan bir enzimdir. Hidrojen peroksit, CAT tarafından parçalanamazsa hücrede kalıcı hasarlar veren hidroksil radikalının öncülü olarak davranır. ¹¹⁹

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı tarafından üniversitemizin Hayvan Deneyleri Uygulama ve Araştırma Merkezi 'nde gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda toplam 35 adet, 8 haftalık, ağırlıkları 150-200 gr arasında değişen Wistar cinsi erkek sıçanlar kullanıldı.

3.1 Anestezi

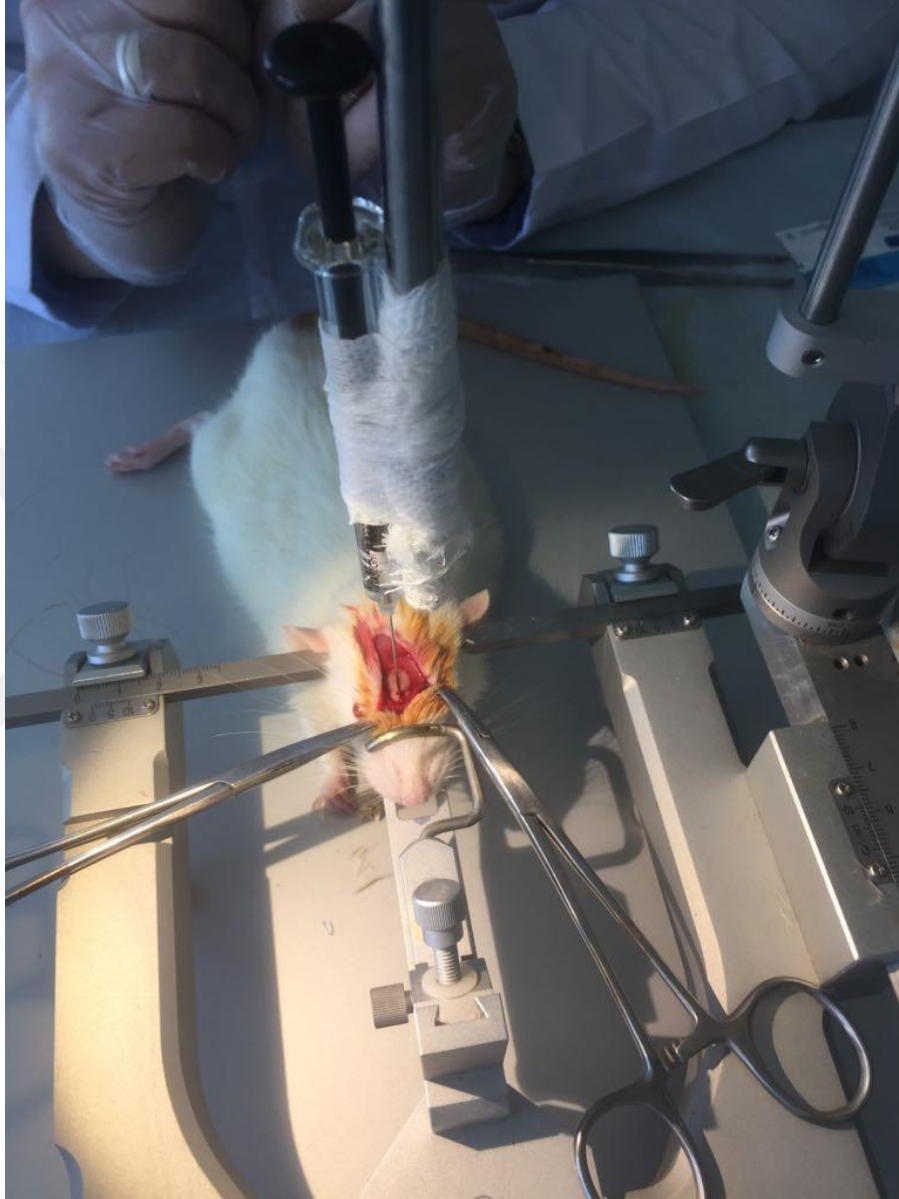
Cerrahi işlemler öncesinde tüm sıçanlara 90mg/kg Ketamin ve 5mg/kg Ksilazin intramuskuler enjeksiyonu yapılarak anestezi uygulandı.

3.2 İnvaziv işlemler

Kan alma: Ketamin anestezisi (90 mg/kg, i.m.) altında boyun kısmında kesi yapılarak jugular venden (sağ ventrikülden kan alındı) 5 ml' lik enjektör ile 2-3 ml kan alındı. Alınan kanlar anti-koagülan içermeyen biyokimya tüplerin konuldu, 20 dakika bekletildikten sonra, kan örnekleri 3000 rpm' de 4 °C' de 15 dakika santrifüj edildi ve plazma total antioksidan durum (TAS), total oksidan durum (TOS), SOD, CAT, GPx seviyeleri tayinine kadar -20 C' de saklandı.

SAK modeli: Sıçanların kafa derisine orta hatta küçük bir kesi yapıldı, orta hatta bregmanın 7,5 mm önünde dura matere zarar vermeden kafatasına 1 mm delik açıldı. Daha sonra femoral arterden alınan 300 µl otolog kan 26 G spinal iğne ile prekiyazmatik sisterna içine iğne 30° açıyla kaudale doğru eğilerek 1 dakika boyunca enjekte edildi (Resim 1).

Resim 1: Sıçanlarda SAK modelinin oluşturulması



Sempatektomi: Sıçanları boyun kısmı açıldıktan sonra, süperior servikal sempatik gangliyon çıkarıldı. SAK+sham opere gruplarındaki sıçanların ise boyun kısmı açıldıktan sonra, sol süperior servikal sempatik gangliyon bulundu ancak çıkarılmadan insizyon tekrar kapatıldı. Operasyonun başarılı olup olmadığı operasyondan sonra uyanan sıçanların ipsilateral ptosis olması ile doğrulandı

Tüm gruplardaki sıçanlar girişim deneyin başlangıcından sonra iki hafta herhangi bir işleme tabi tutulmadan standart pellet yem ve çeşme suyu ile beslendikten sonra ketamin (90 mg/kg i.m.) ve ksilazin (5mg/kg i.m) anestezisi altında sol ventrikülden kardiyak kan alındı alındı. Daha sonra intrakardiyak perfüze edilerek beyin dokusu alındı. ELISA işlemine kadar kan santrifüj edilerek -20 C' de diğer dokular ise % 4' lük paraformaldehitte saklandı.

Perfüzyon: Bütün deney grupları aynı intrakardiyak perfüzyon işlemine tabi tutuldu. Ketamin (90 mg/kg) ve ksilazin (5 mg/kg) anestezisini takiben sol ventriküle yerleştirilen bir kanül aracılığı ile 100 ml PBS (fosfat buffer saline ph:7,4) infüzyonu ile sıçanlar perfüze edildi.

Beyin dokusunun çıkartılması: Perfüzyon işlemi tamamlanan ratların kafaları kesildikten sonra kafa derileri yüzüldü ve medulla spinalis tarafından yaklaşılarak ince uçlu bir pensle kafatası uzaklaştırıldı. Beyin dokusu çıkartılarak -20 C de saklandı (Resim 2, Resim 3).

Resim 2: Perfüzyon sonrası SAK grubundan rat beyнинin en-blok çıkartılması



Serum ve beyin dokusunda TAS, TOS, MDA, SOD, CAT ve GPx düzeylerinin ölçümü (ELISA):

Deney gruplarındaki örneklere ait serum ve beyin dokusu ELISA yöntemi ile oksidan MDA ve antioksidan SOD, CAT, GPx moleküllerinin ve total oksidan (TOS) ve total antioksidan (TAS) düzeylerinin ölçümünde kullanıldı. ELISA ile beyin dokusu oksidan-antioksidan indikatörlerinin tayini için dokular, 100 mg olacak şekilde tartılıp 1,15% KCl (10% w/v, g/ml) içine konuldu ve doku homojenizatörü yardımı ile homojenize edilecek ve 20.000 rpm' de 4 C' de 20 dakika santrifüj edildi. (Erdi ve ark., 2011) ve daha sonra homojenattan elde edilen sıvı alınarak -20 C' de saklandı. Kan serumu örneklerinden ise direk 100 µl alınarak ELISA tayini için kullanıldı. ELISA assay protokolü, kiti üreten firmanın yönergelerine göre yapıldı. Kuyucuklar 5 kez wash buffer ile yıkandı ve daha sonra 100 µl örnek ve standart ilgili kuyucuklara eklendi, devamında ise üzerine ilgili oksidan-antioksidan antikor traseri eklenerek 4°C' de 16-20 saat inkübe edildi. Daha sonra kuyucuklara 200 µl Ellman reaktifi eklendi, alüminyum folyo ile kaplandı ve 45 dakika karanlıkta inkübe edildi. Daha sonra kuyucukların optik yoğunluğu ELISA okuyucuda 405 nm de ölçüldü. Üreticinin tanımladığı standart oksidan-antioksidan konsantrasyonlarına göre optik yoğunluk eğrisi çizildi ve örneklerin oksidan-antioksidan konsantrasyonları hesaplandı.

3.3 Gruplar ve Uygulanan işlemler

Çalışmamız 5 grup üzerinden planlandı.

- 1. Grup 1: Kontrol (n=7):** Bu gruptaki sıçanlara hiçbir işlem uygulanmadı.
- 2. Grup 2: Sham kontrol (n=7):** Bu gruptaki sıçanlara SAK grubuna uygulanan cerrahi işlemler uygulandıktan sonra prekiyazmatik sisterna içine otolog kan yerine 300 µl serum fizyolojik enjekte edildi.
- 3. Grup 3: SAK (n=7):** Bu gruptaki sıçanlarda Liu ve arkadaşlarının tarif ettiği gibi deneysel subaraknoid kanama oluşturuldu. (Liu ve ark., 2016). Ketamin (90 mg/kg, i.m.) ve ksilazin (5 mg/kg, i.m.) ile anestezi edilen sıçanlar stereotaksi aparatına yüz üstü yerleştirildi, kafa derisine orta hatta küçük bir kesi yapılacak ve orta hatta bregmanın 7,5 mm önünde dura matere zarar vermeden kafatasına 1 mm delik açıldı. Daha sonra femoral arterden alınan 300 µl otolog kan 26 G spinal iğne ile prekiyazmatik sisterna içine iğne 30° açıyla kaudale doğru eğilerek 1 dakika boyunca enjekte edildi. Daha sonra sıçanlara dehidratasyonu önlemek için 1 ml serum fizyolojik enjekte edildi (i.p.) ve sıçanlar kafeslerine baş aşağı gelecek şekilde 30° eğimle yerleştirildiler.
- 4. Grup 4: SAK+Sempatektomi (n=7):** Bu gruptaki sıçanlarda öncelikle SAK grubunda olduğu gibi subaraknoid kanama oluşturuldu. Bunu takiben sıçanlar sırt üstü yatırıldı, boynun ventral kısmında 1 cm kesi yapıldı, daha sonra arteria karotisin bifurkasyon yaptığı alan bulundu ve bunun altında yerleşik sol süperior servikal sempatik ganglion preganglionikleri ve postganglionikleri kesilerek çıkartıldı. Sonra kesik 3/0 sütür ile dikildi.

5. Grup 5: SAK+Sham opere (n=7): Bu gruptaki sıçanlarda öncelikle SAK grubunda olduğu gibi subaraknoid kanama oluşturuldu. Daha sonra sıçan sırt üstü yatırıldı, boynun ventral kısmında 1 cm kesi yapılarak, arteria karotisin bifurkasyon yaptığı alan ve bunun altında yerleşik sol süperior servikal sempatik ganglion bulundu ancak gangliyon çıkarılmadan kesik 3/0 suture ile kapatıldı.

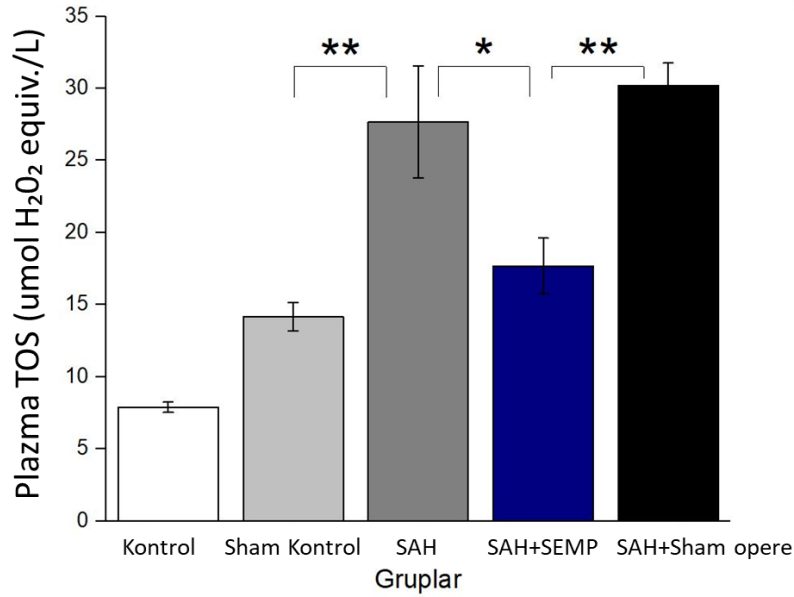
3. 4 İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri için ORIGIN 2018 grafik ve analiz sistemi kullanılmıştır. Gruplar arası değerlendirmeler ONE-WAY ANOVA ve devamında LSD testleri ile yapılmıştır.

4.BULGULAR

Plazma total oksidan status (TOS) subaraknoid grupta sham kontrole göre önemli derecede arttı (sırasıyla;27,6±3,80;14,17±0,96)(p=0,009; p<0,05). Bununla birlikte sham girişimi kontrole göre total oksidan statusu artırdı (sırasıyla 14,17±0,96;7,88±0,36)(p=0.000) ancak sempatektominin etkinliğini öğrenmek amacıyla sham grup ile sham+ sempatektomi grubu karşılaştırıldığı için bu bir sorun teşkil etmedi. Zaten oksidatif stresin insizyon gibi küçük kesiler durumunda da meydana gelmesi gayet normaldir. Diğer taraftan süperior servikal sempatektomi uygulaması SAH grubuna göre plazma total oksidan statusu önemli ölçüde azalttı (sırasıyla 17,68±1,91;27,66±3,87)(p=0,019;p<0,05) (Grafik 1, Tablo 6).

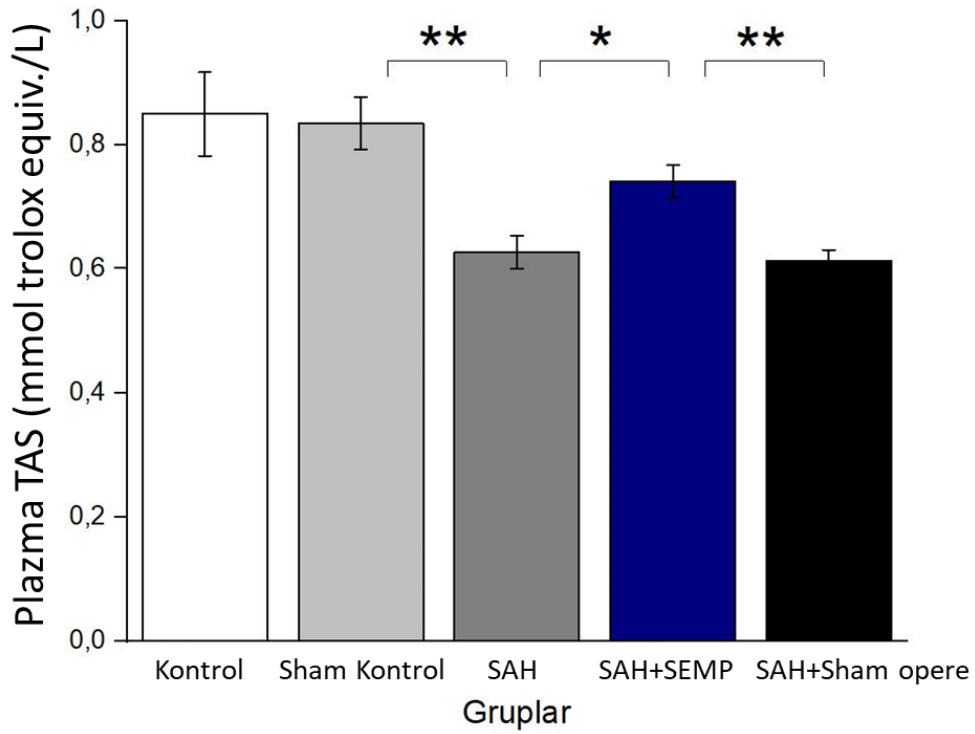
Grafik 1: Plazma total oksidan düzeylerinin (TOS) karşılaştırılması



Grafik 1: Plazma total oksidan status (TOS) subaraknoid grupta sham kontrole göre arttı. Bununla birlikte sham girişimi kontrole göre total oksidan statusu artırdı. Sempatektomi uygulaması plazma total oksidan statusu önemli ölçüde azalttı. *p<0,05; **p<0,01

Ayrıca SAH grubunda plazma total antioksidan status (TAS) düzeyleri sham kontrole göre önemli derecede azaldı (sırasıyla $0,62\pm0,02;0,83\pm0,04$)($p=0,0029;p<0,01$). Sempatektomi uygulaması TAS düzeylerini SAH' a göre önemli ölçüde artırdı (sırasıyla $0,74\pm0,02;0,62\pm0,02$)($P=0,0104;p<0,05$) (Grafik 2, Tablo 6).

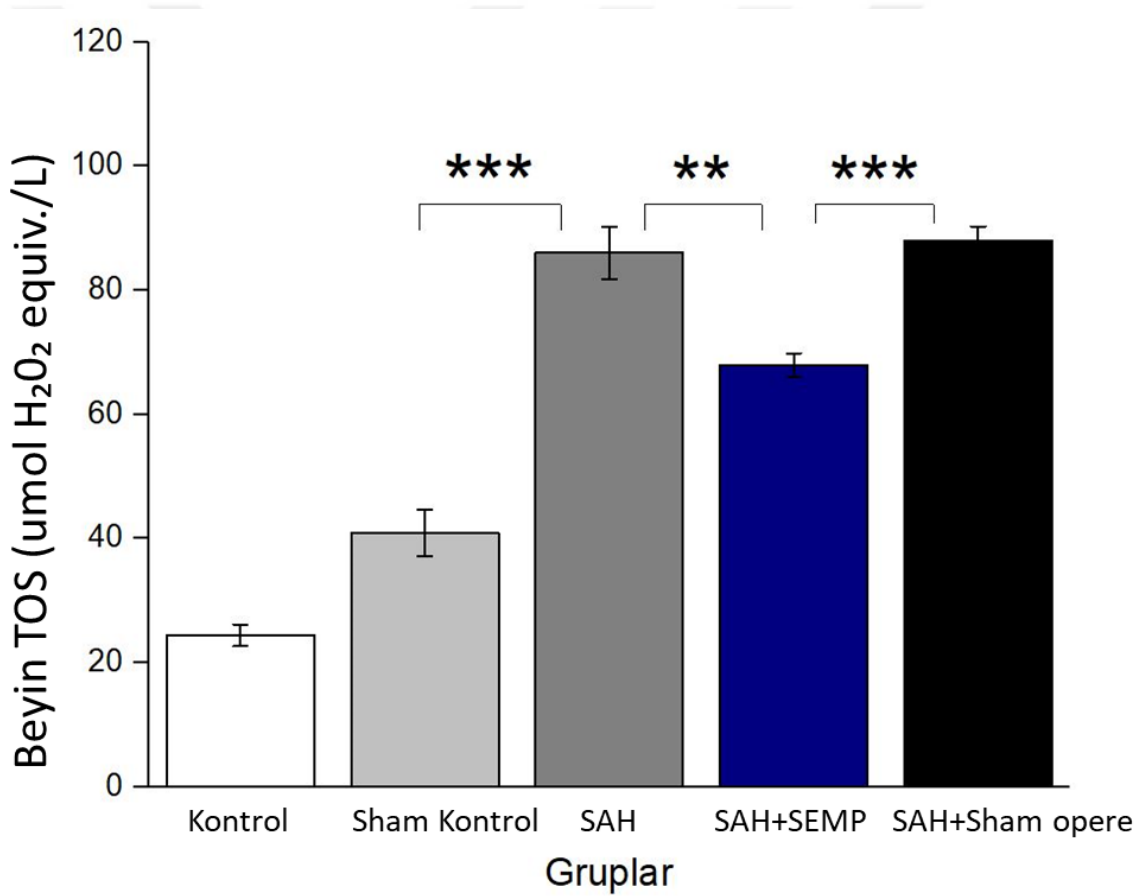
Grafik 2: Plazma total antioksidan seviyelerinin (TAS) karşılaştırılması



Grafik 2: Subaraknoid hemoraji plazma total antioksidan status (TAS) düzeylerini sham kontrole göre önemli derecede azalttığı görüldü. Sempatektomi uygulaması TAS düzeylerini SAH' a göre önemli ölçüde artırdı. * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Beyin dokusunda SAH uygulaması TOS' u sham kontrole göre anlamlı olarak artırdı (sırasıyla $86,01 \pm 4,19$; $40,90 \pm 3,71$) ($p=0,0001$; $P<0,001$). Sempatektomi uygulaması beyinde TOS' u SAH'a göre anlamlı azalttı (sırasıyla $67,87 \pm 1,92$; $86,01 \pm 4,19$) ($p=0,00462$; $p<0,01$) (Grafik 3, Tablo 6).

Grafik 3: Beyin dokusunda total oksidan düzeylerinin (TOS) karşılaştırılması

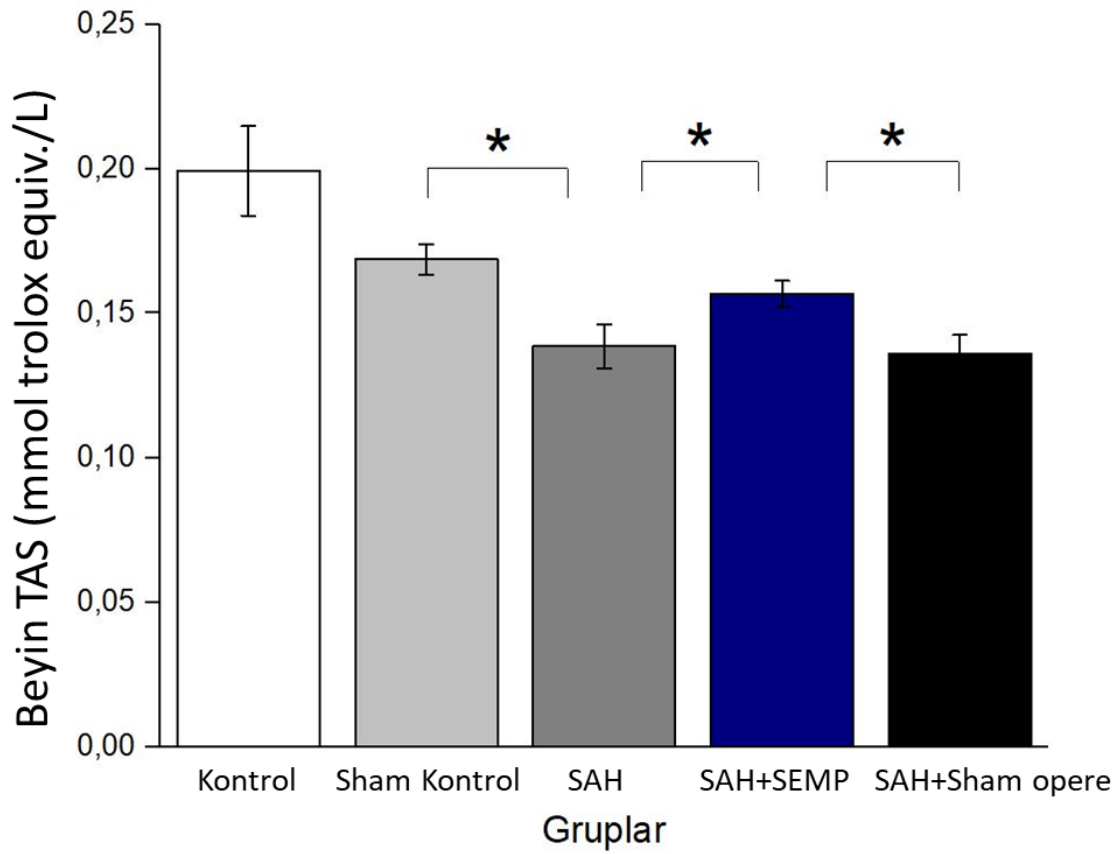


Grafik 3: Beyin dokusunda subaraknoid hemoraji uygulaması TOS' u sham kontrole göre anlamlı olarak artırdı. Sempatektomi uygulaması beyinde TOS' u SAH'a göre anlamlı olarak azalttı.

** $p<0,01$; *** $p<0,001$

Beyin dokusunda SAH uygulaması TAS' ı sham kontrole göre anlamlı azalttı (sırasıyla $0,13\pm 0,007$; $0,1\pm 0,005$) ($p=0,03487$; $p<0,05$). Buna karşın sempatektomi uygulaması beyinde TAS'ı SAH'a göre anlamlı artırdı (sırasıyla $0,15\pm 0,004$; $0,13\pm 0,007$) ($p=0,0295$; $p<0,05$) (Grafik 4, Tablo 6).

Grafik 4: Beyin dokusunda total antioksidan seviyelerinin (TAS) karşılaştırılması



Grafik 4: Beyin dokusunda SAH uygulaması TAS' ı sham kontrole göre anlamlı azalttı.

Sempatektomi uygulaması beyinde TAS'ı SAH'a göre anlamlı artırdı. $*p<0,05$

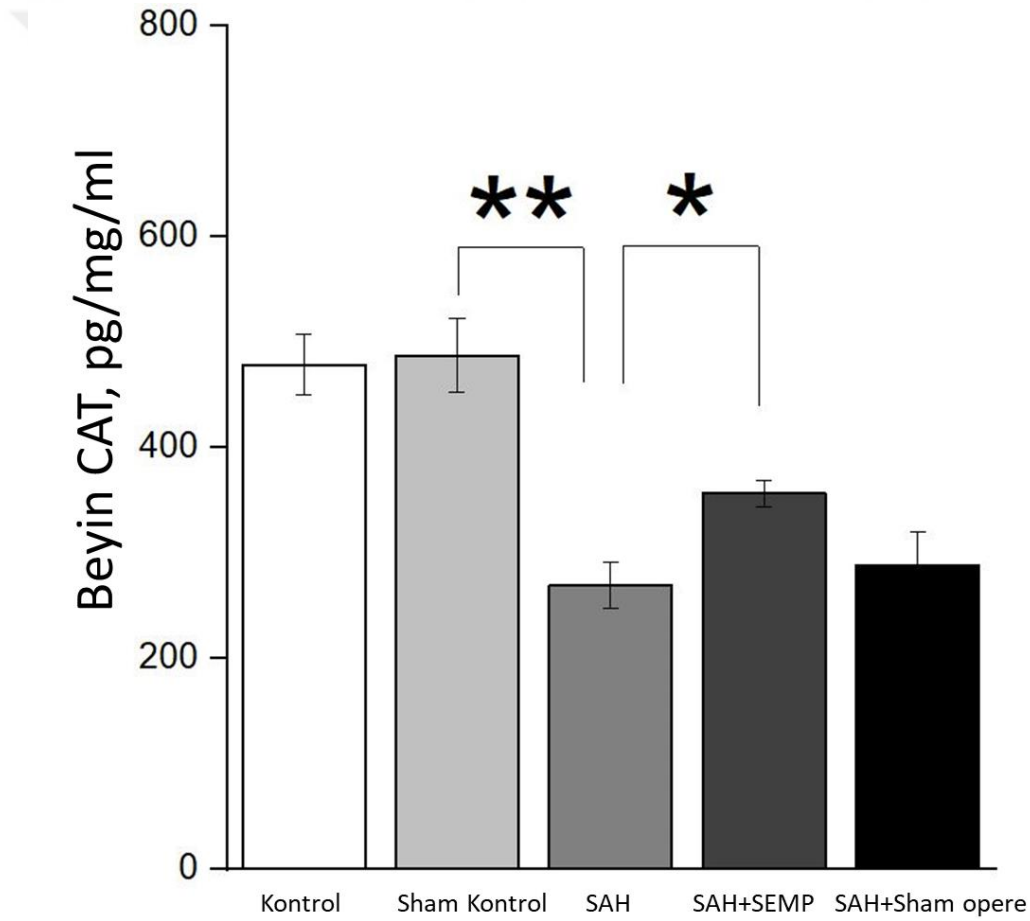
Tablo 6: Grupların total oksidan seviyelerine (TOS) ve total antioksidan seviyelerine (TAS) göre kıyaslanması

| Parametreler | Karşılaştırma | P değeri |
|--|----------------------------|----------------|
| Plazma TAS (mmol trolox equiv/L) | "Sham" vs "SAH" | 0,0029 |
| | "SAH" vs "SAH+SEM" | 0,0104 |
| | "SAH" vs "SAH+Sham" | 0,717 |
| | "SAH+SEM" vs "SAH+Sham" | 0,007 |
| Plazma TOS (umol H ₂ O ₂ equiv./L) | "Sham" vs "SAH" | 0,009 |
| | "SAH" vs "SAH+SEMP" | 0,019 |
| | "SAH" vs "SAH+Sham" | 0,632 |
| | "SAH+SEMP" vs "SAH+Sham" | 0,002 |
| Beyin TAS mmol Trolox Eq/g | "SAH" vs "SAH+SEMP" | 0,0295 |
| | "SAH+SEMP" vs "SAH+ Sham " | 0,03082 |
| | "Sham" vs "SAH" | 0,03487 |
| | "SAH" vs "SAH+Sham" | 0,79831 |
| Beyin TOS umol H ₂ O ₂ Eq/g | "Sham" vs "SAH" | 0,0001 |
| | "SAH" vs "SAH+SEMP" | 0,00462 |
| | "SAH+SEMP" vs "SAH+ Sham " | 0,0001 |
| | "SAH" vs "SAH+Sham" | 0,69192 |

Deney grupları arasındaki TAS değerlerinin anlamlı şekilde farklı bulunmasında olduğu gibi CAT, Gpx ve SOD tek tek incelendiklerinde de gruplar arasında bu anlamlılık korunmuştur.

Beyin dokusunda SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre CAT seviyesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmıştır (sırasıyla $268,40 \pm 21,90$; $486,61 \pm 34,72$) ($p=0,00253$; $p<0,005$). Sempatektomi uygulanması ise SAH'a göre beyin CAT düzeyini anlamlı olarak artırmıştır (sırasıyla $355,70 \pm 12,03$; $268,40 \pm 21,90$) ($p=0,01441$; $p<0,05$). (Grafik 5)

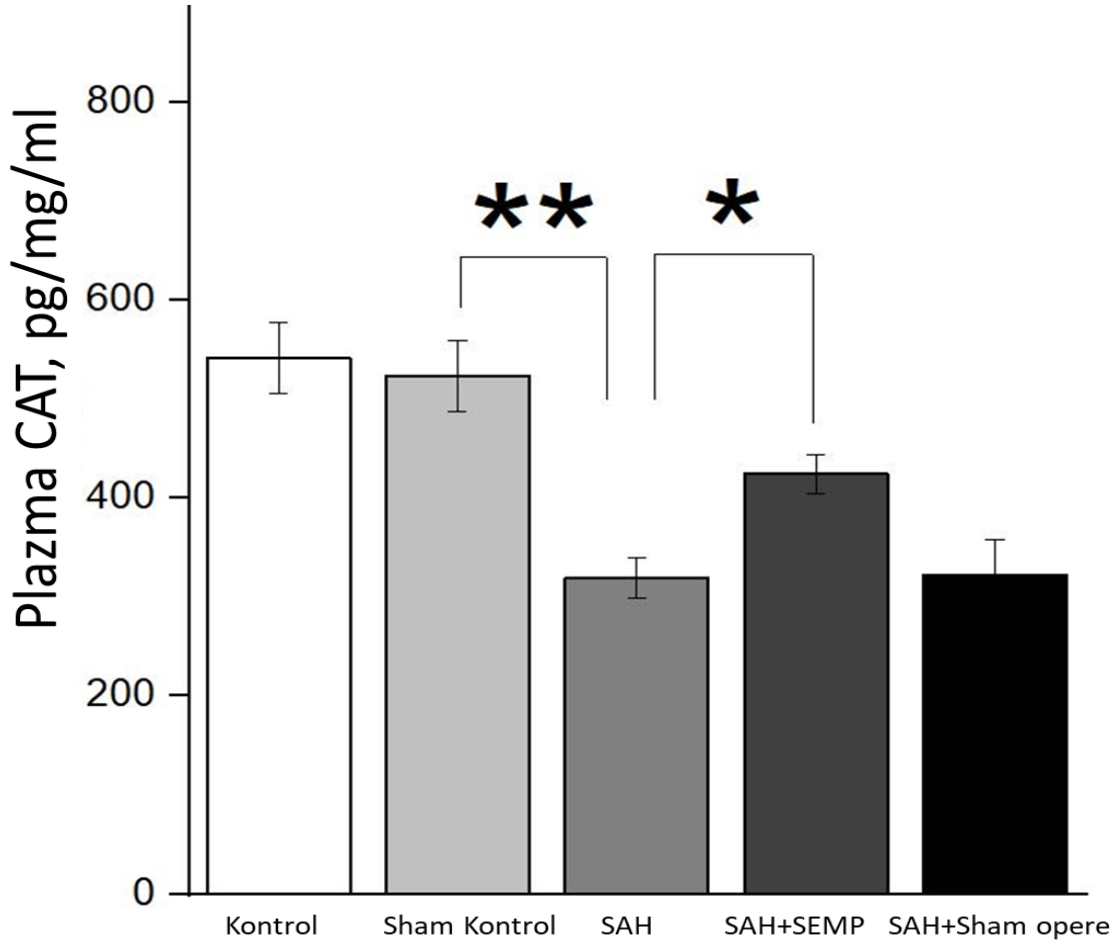
Grafik 5: Beyin dokusunda CAT düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 5: Beyin dokusunda SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre CAT seviyesini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttı. Sempatektomi uygulanması ise SAH'a göre beyin CAT düzeyini anlamlı olarak artırdı. $*p<0,05$; $**p<0,01$

Plazma örneklerinde çalışılan CAT düzeyleri kıyaslandığında SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır (sırasıyla $319,30 \pm 20,79$; $523,30 \pm 36,02$) ($p=0,00304$; $p<0,005$). Sempatektomi uygulandığında ise CAT düzeyi SAH grubuna göre anlamlı olarak artmıştır ($424,37 \pm 19,38$; $319,30 \pm 2079$) ($p=0,0189$; $p<0,05$). (Grafik 6)

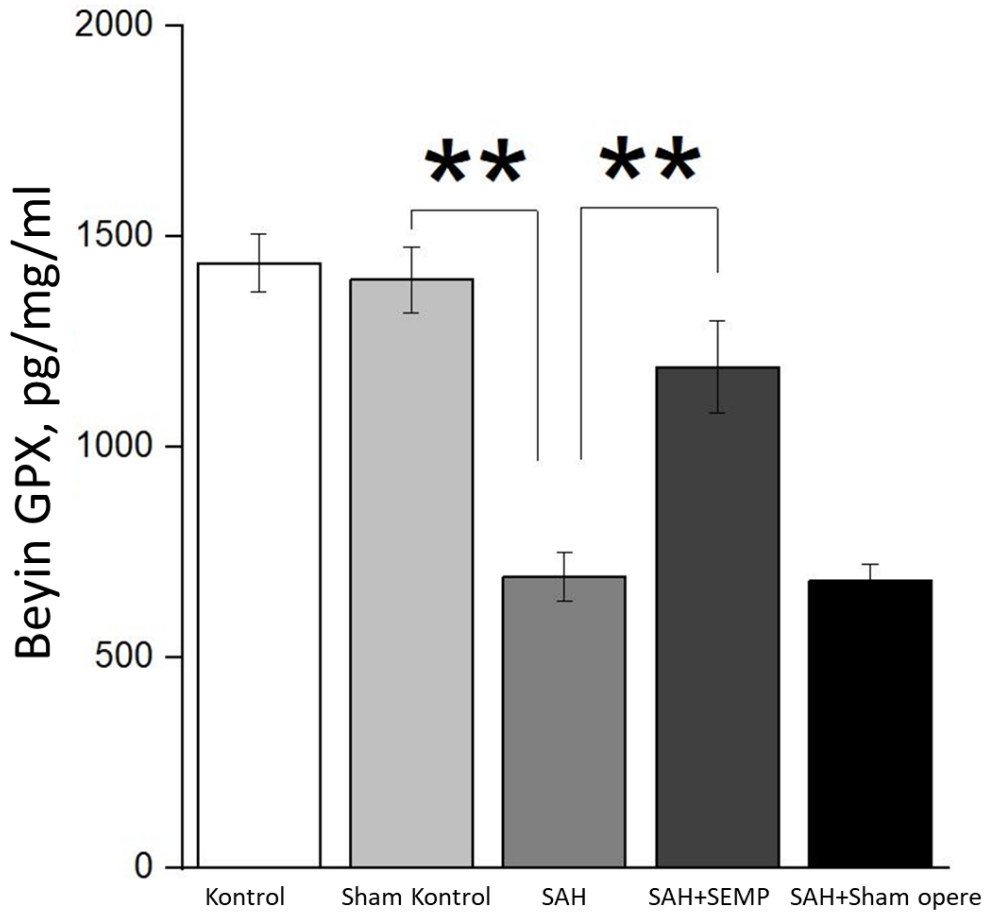
Grafik 6: Plazma örneklerinde CAT seviyelerinin karşılaştırılması



Grafik 6: Plazma CAT düzeyleri kıyaslandığında SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmıştır. Sempatektomi uygulandığında ise CAT düzeyi SAH grubuna göre anlamlı olarak artmıştır. * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Beyin dokusunda SAH uygulanması Sham Kontrole göre GPx değerlerini anlamlı ölçüde azaltmıştır (sırasıyla 689,21±57,76; 1395,58±78,83) ($p=0,00152$; $p<0,05$). Sempatektomi uygulanması ise beyin dokusunda GPx değerlerini SAH grubuna göre anlamlı olarak artırmıştır (sırasıyla 1189,01±109,17; 689,21±57,76) ($p=0,00286$; $p<0,005$). (Grafik 7)

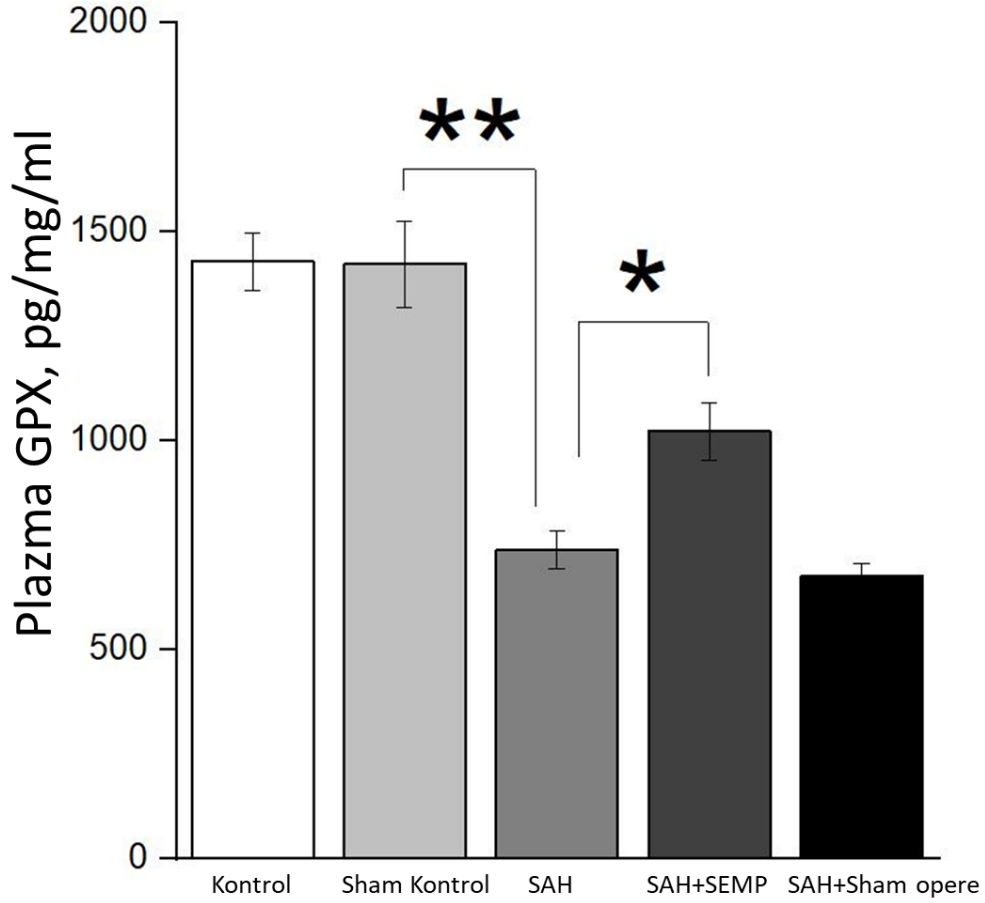
Grafik 7: Beyin dokusunda GPx değerlerinin karşılaştırılması



Grafik 7: Beyin dokusunda SAH uygulanması Sham Kontrole göre GPx değerlerini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Sempatektomi uygulanması ise beyin dokusunda GPx değerlerini SAH grubuna göre anlamlı olarak artırmıştır. $**p<0,01$

SAH uygulaması Sham Kontrol grubuna göre plazma örneklerinde çalışılan GPx değerlerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır (sırasıyla 737,41±45,83; 1420,58±102,76) ($p=0,00216$; $p<0,005$). Sempatektomi uygulanması ise tek başına SAH grubuna göre GPx değerini anlamlı ölçüde artırmıştır (sırasıyla 1020,67±68,67; 737,41±45,83) ($p=0,01799$; $p<0,05$). (Grafik 8)

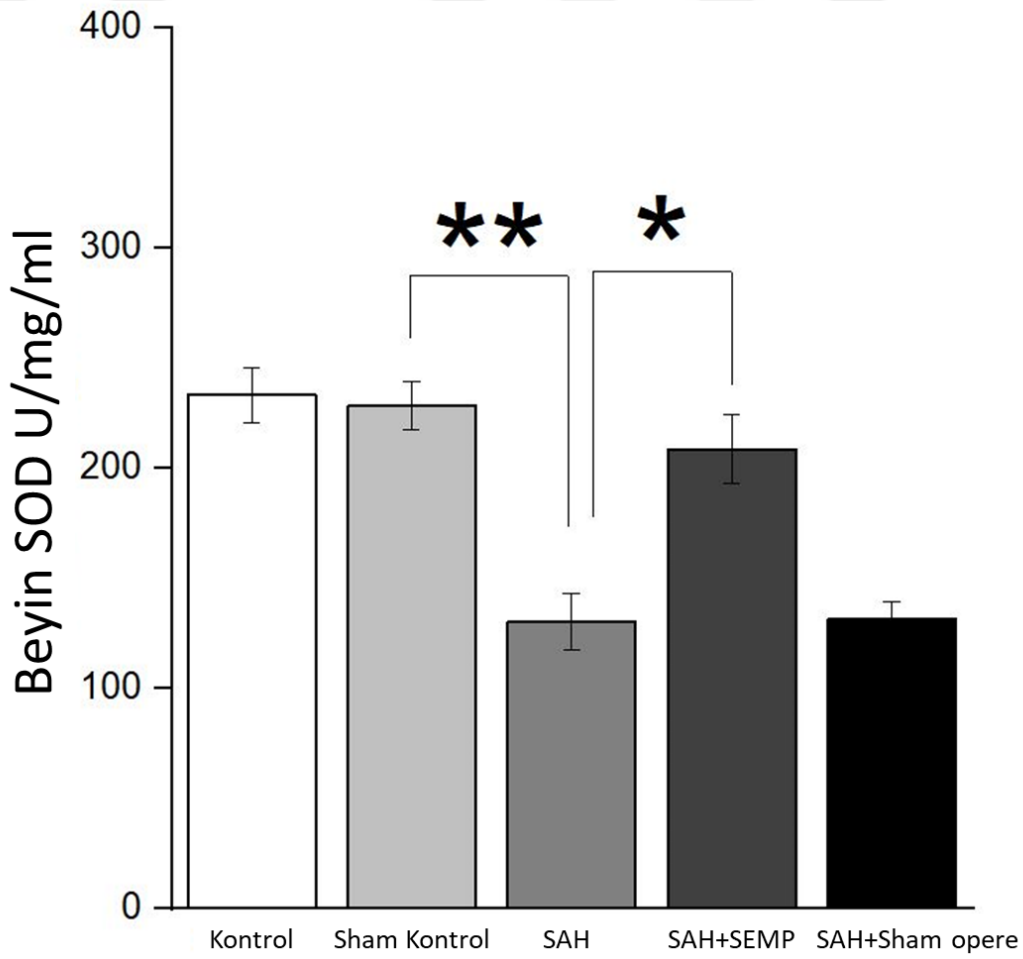
Grafik 8: Plazma GPx düzeylerinin mukayesesi



Grafik 8: SAH uygulaması Sham Kontrol grubuna göre plazma örneklerinde çalışılan GPx değerlerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaltmıştır. Sempatektomi uygulanması ise tek başına SAH grubuna göre GPx değerini anlamlı ölçüde artırmıştır. $*p<0,05$; $**p<0,01$

Beyin dokusu SOD düzeylerinin ölçümünde tek başına SAH uygulanması Sham Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azaltmıştır (sırasıyla $130,08 \pm 12,73$; $227,95 \pm 10,86$) ($p=0,0017$; $p<0,005$). SAH grubunda beyin dokusundaki SOD düzeyleri sempatektomi grubuna göre anlamlı şekilde az bulunmuştur (sırasıyla $130,08 \pm 12,73$; $208,34 \pm 15,81$) ($p=0,01185$; $p<0,05$). (Grafik 9)

Grafik 9: Beyin dokusunda SOD düzeylerinin kıyaslanması

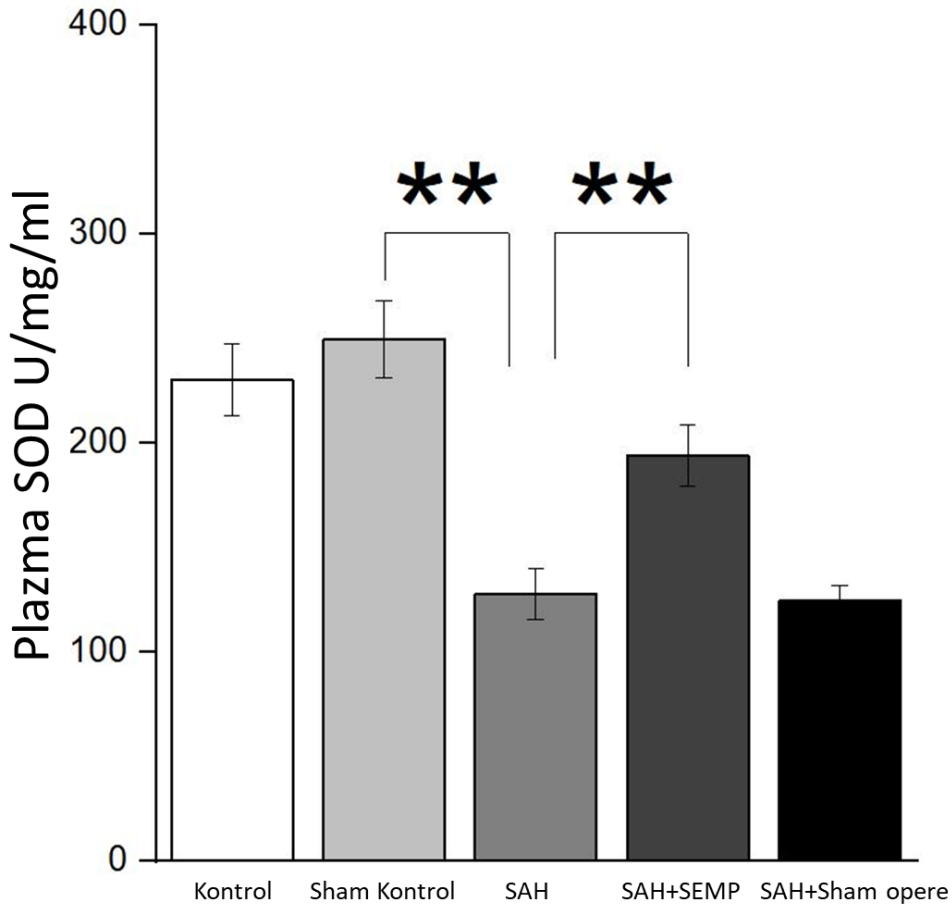


Grafik 9: Beyin dokusu SOD düzeylerinin ölçümünde tek başına SAH uygulanması Sham

Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azaltmıştır. SAH grubunda beyin dokusundaki SOD düzeyleri sempatektomi grubuna göre anlamlı şekilde az bulunmuştur. * $p<0,05$; ** $p<0,01$

Plazmadan alınan örneklerde çalışılan SOD düzeylerinin değerlendirilmesi göstermiştir ki tek başına SAH uygulaması Sham Kontrol grubuna göre SOD seviyelerini istatistik olarak düşürmüştür (sırasıyla $127,46 \pm 12,03$; $249,14 \pm 18,41$) ($p=0,00246$; $p<0,005$). SAH ile birlikte yapılan sempatektomi işlemi ise SOD düzeyini tek başına SAH'a göre anlamlı ölçüde artırmıştır (sırasıyla $127,46 \pm 12,03$; $193,55 \pm 14,62$) ($p=0,00411$; $p<0,005$). (Grafik 10)

Grafik 10: Plazma SOD düzeylerinin karşılaştırılması



Grafik 10: Plazmadan çalışılan SOD düzeylerinin değerlendirilmesinde tek başına SAH,

Sham Kontrol grubuna göre SOD seviyelerini istatistik olarak düşürmüştür. SAH ile birlikte yapılan sempatektomi işlemi ise SOD düzeyini tek başına SAH'a göre anlamlı ölçüde artırmıştır.

** $p<0,01$

5.TARTIŞMA

SAK, tedavisinde yeni gelişmeler olmasına rağmen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.⁵⁰ SAK ' lı hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birisi serebral vazospazmdir. Serebral vazospazm sonrasında gelişen serebral iskemi, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve oksidatif strese neden olmaktadır.⁸ SAK' ı takiben meydana gelen vazospazmın oksidatif stres ve inflamasyonu tetiklediği bildirilmiştir.¹²⁰

Daha önce yapılan çalışmalarda SAK' ı takiben aşırı serbest radikal oluşumu meydana geldiği ve intrinsik antioksidan sistemlerin (süperoksid dismutaz(SOD), katalaz(CAT), glutatyon peroksidaz) baskılandığı bildirilmiştir.¹²¹ Bununla birlikte serbest radikal oluşmasının temel nedeni olarak subaraknoid boşluğa geçen hemoglobinin otooksidasyona uğraması gösterilmektedir.⁶⁴

Bizim yaptığımız çalışmada da SAK modelinde, SAK kontrol grubuna göre plazma ve beyin dokusunda TAS/TOS arasındaki dengeyi TOS' a kaydırarak antioksidan sistemin etkinliğini düşürmüştür. Çalışmamızda SAK' lı grubun plazma ve beyin dokusunda TOS değerleri artmış ve buna karşılık TAS değerleri ve ayrıca antioksidan enzimler olan CAT, GPx ve CAT değerleri de azalmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde daha önce Erdi ve ark. Deneysel tavşan SAK modelinde, SAK oluşturulduktan 72 saat sonra beyin dokusunda oksidan stres indikatörü olan malondialdehit' in (MDA) arttığını, antioksidan SOD ve GPx seviyelerinin ise azaldığını göstermiştir.¹³

Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da hem beyin dokusunda hem de plazmada SAK, total oksidan status (TOS)' u artırmış ve total antioksidan status (TAS)' u ve ayrıca

antioksidan enzimlerden SOD, GPx ve CAT düzeylerini ise azaltmıştır. Bu haliyle çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer yayınlarla da uyumludur.^{13,121-124} Ayrıca daha önceki çalışmalarda rastlanmayan ancak bizim çalışmamızda ortaya koyduğumuz plazma ve beyin dokusu TAS ve TOS düzeyleri de sonuçlarımızı daha güçlü kılmaktadır.

Süperior servikal gangliyon sempatik sinir sisteminin bir bölümüdür ve serebral ve meningeal arterler sempatik innervasyonunu süperior servikal gangliyondan almaktadır. Serebral arter ve arteriollerin sempatik innervasyonu, sempatik sinir sistemi aktivasyonunun arttığı durumlarda bu damarlarda vazospazma yol açarak SAK' ı takiben gelişen vazospazmı daha da kötüleştirmek suretiyle oksidatif strese yol açabilir. Bu sebeple çalışmamızda bazal ve sonradan oluşabilecek sempatik aktivasyona bağlı vazospazmı önlemek amacıyla sempatektomi yaptık. Bilindiği gibi santral ve periferik arterlerin belirli derecede bir tonusu vardır. Dolayısıyla herhangi bir anda (sempatik aktivasyon olmasa bile) serebral arterlere süperior servikal gangliyondan kaynaklanan bazal bir sempatik deşarj vardır ve bu bazal sempatik deşarj serebral arterleri belirli bir miktar sürekli kasılı tutarak arter tonusunu sağlar. Böylece SAK' ı takiben yaptığımız sempatektomi uygulamasında serebral arterler üzerindeki bazal sempatik deşarj ortadan kaldırılarak bir miktar arteriyel vazodilatasyon ile SAK' a bağlı gelişen serebral vazospazmın kompanse edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda SAK' ı takiben yapılan sempatektomi plazma ve beyin dokusunda SAK ile tetiklenen TOS değerlerindeki artışları azalttı ve TAS' ı ve ve antioksidan enzim sistemlerinden SOD, GPx ve CAT düzeylerini ise artırdı.

SAK'ı takiben meydana gelen vazospazmın oksidatif stres ve inflamasyonu tetiklediği göz önünde bulundurulursa çalışmamız SAK' ı takiben uygulanan sempatektominin serebral

vazospazmı azaltarak SAK sonrası vazospazma bağı gelişen oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığını ve bunun bir sonucu olarak antioksidan sisteminin etkinliğini artırdığını ortaya çıkarmıştır.¹²⁰

Daha önce yapılan bir çalışmada deneysel subaraknoid hemoraji oluşturulan sıçanlarda, middle ve basiler serebral arterlerin vazokonstriksiyona uğradığı ancak yapılan servikal sempatektomi sonucu bu vazospazmın azaldığı gösterilmiştir.¹⁴ Bu çalışma çalışmamızda uygulanan sempatektominin SAK' ı takiben serebral arterlerdeki vazospazmın azaltıldığı çıkarımlarımızı desteklemektedir. Çalışmamızda oksidan ve antioksidan biyobelirteçler hem plazma hem de beyin dokusunda ölçülmüştür. Böylece beyin dokusunda yapılan ölçümler direkt santral oksidatif durumu gösterirken periferik kanda yapılan ölçümler ise bu oksidatif durumun periferdeki yansıması olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda beyin dokusundaki ve periferik plazmadaki oksidan/antioksidan parametrelerin değişiminin paralellik göstermesi de bu durumu desteklemektedir.

Ayrıca SAK' ı takiben yapılan sempatik blokajın oksidan ve antioksidan denge üzerine etkisine dair literatürde şu ana kadar herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır ve çalışmamız bu yönüyle de özgündür ve bu konuda daha sonra yapılacak olası çalışmalara öncülük edecek niteliktedir.

Çalışmamızda SAH grubuna yapılan sempatektomi sonrasında plazma ve beyin dokusunda TAS ve antioksidan enzim sistemlerinden SOD, GPx ve CAT düzeylerinin artmış olması, SAH sonrası yapılan sempatektominin oksidatif stresi önlediğini ve buna karşılık antioksidan sistem üzerine olumlu bir etkisi olduğunu ve oksidan/antioksidan sistemindeki

dengenin antioksidan tarafına kaydığını göstermektedir. Böylece bulgularımız SAK' ı takiben yapılacak süperior servikal sempatektominin serebral vazospazmı önleyerek veya azaltarak SAK' a bağlı gelişebilecek serebral iskemi ve oksidatif hasarı azaltarak SAK sonrası post opratif dönemde hayatta kalan hastaların yaşam kalitelerini önemli ölçüde artırabileceğini önermektedir. Ayrıca sempatektomi uygulamasının refleks sempatik distrofili hastalarda uygulanıyor olması da ileride SAK' ı takiben hastalara bu uygulamanın yapılabilirliğinin temelini oluşturmakta ve bu konuda cerrahlara iyi bir yol göstermektedir.¹²⁵⁻¹²⁷

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonuçlarına göre subaraknoid kanamalı hastalarda postoperatif dönemde yapılacak olan sempatik blokaj, serebral vazospazmı ve buna bağlı gelişen serebral iskemiği önleyebilir. Bu durumda olası sempatik blokaj işlemi ile SAK' ın yol açtığı serebral vazospazm ve serebral iskemi sonucu SAK'lı hastalarda oksidatif strese bağlı meydana gelen hasarları azaltarak postoperatif dönemde hastaların yaşam kalitesi artırılabilir. Sunulan çalışmanın SAK hayvan modelinde sempatektominin oksidarif durum ve antioksidan enzimler üzerine yapılmış ilk çalışma olmasında dolayı bu konuda yapılacak daha fazla deneysel çalışma, SAK' lı hastalara sempatektomi uygulaması ile ilgili verileri güçlendirecektir. Ayrıca refleks sempatik distrofili hastalarda sempatektomi uygulamasının yapılıyor olması ve SAK' lı hastalarda sempatektomi uygulaması ile ilgili ileride yapılacak olan klinik denemeler SAK' lı hastalar için bu yeni yaklaşımın klinik uygulamaya girebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

REFERANSLAR:

1. Özdemir M, KAHİLOĞULLARI G, Cömert A, Çağlar YŞ: Processus clinoides anterior ve posterior arası köprüleşme ve foramen caroticoclinoidale: anatomik çalışma The interclinoid osseous bridges between anterior and posterior clinoid processes and the carotid artery. **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası** **59**, 2006
2. Yasargil M: The microsurgical approach to intracranial aneurysms. **Surg Neurol** **3**:7-14, 1975
3. Goksu E, Dogan O, Ulker P, Tanrıover G, Konuk E, Dilmac S, et al: Pentoxifylline alleviates early brain injury in a rat model of subarachnoid hemorrhage. **Acta neurochirurgica** **158**:1721-1730, 2016
4. Fox JL: Historical aspects of intracranial aneurysms, in **Intracranial aneurysms**: Springer, 1983, pp 1-14
5. Campos-Pires R, Edge CJ, Dickinson R: Argon: A Noble Foe for Subarachnoid Hemorrhage. **Critical care medicine** **44**:1456-1457, 2016
6. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **Stroke** **28**:660-664, 1997
7. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. **Stroke** **25**:1342-1347, 1994
8. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH: Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. **Translational stroke research** **4**:432-446, 2013
9. Hong Y, Guo S, Chen S, Sun C, Zhang J, Sun X: Beneficial effect of hydrogen - rich saline on cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. **Journal of neuroscience research** **90**:1670-1680, 2012
10. Ayer R, Zhang J: Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm, in **Cerebral Vasospasm**: Springer, 2008, pp 33-41
11. Pyne-Geithman GJ, Caudell DN, Prakash P, Clark JF: Glutathione peroxidase and subarachnoid hemorrhage: implications for the role of oxidative stress in cerebral vasospasm. **Neurological research** **31**:195-199, 2009
12. WATANABE T, SASAKI T, ASANO T, TAKAKURA K, SANO K, FUCHINOUE T, et al: Changes in glutathione peroxidase and lipid peroxides in cerebrospinal fluid and serum after subarachnoid hemorrhage. **Neurologia medico-chirurgica** **28**:645-649, 1988
13. Erdi MG, O; Kiyici, A; Esen, H.: The effects of alpha lipoic acid on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. **Turkish neurosurgery** **21**:527-533, 2011
14. Hu N, Wu Y, Chen B-Z, Han J-F, Zhou M-T: Protective effect of stellate ganglion block on delayed cerebral vasospasm in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. **Brain research** **1585**:63-71, 2014
15. Sengupta RP, McAllister VL: **Subarachnoid haemorrhage**: Springer Science & Business Media, 2012
16. Wirth F: Surgical treatment of incidental intracranial aneurysms. **Clinical neurosurgery** **33**:125-135, 1986
17. Yaşargil M: Microneurosurgery. Volume 1. Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain, Diagnostic Studies, General Operative Techniques and Pathological Considerations of the Intracranial Aneurysms, in: Stuttgart: Georg Thieme, 1984, pp 279-349

18. Giombini S, Bruzzone MG, Pluchino F: Subarachnoid hemorrhage of unexplained cause. **Neurosurgery** **22**:313-316, 1988
19. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, et al: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. **Circulation** **90**:2592-2605, 1994
20. Pakarinen S: Incidence, aetiology and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. **Acta Neurol (Scand)** **43**:1-128, 1967
21. Yasargil M: Deep central AVMs in special surgical considerations. **Microneurosurgery, IIB in 4 volumes**:13-24, 1988
22. Akdemir H: Temel Nöroşirürji, in Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R (eds): **Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, ed First**, 2005, Vol 1, pp 441-448
23. Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM: Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. **Journal of neurosurgery** **81**:525-530, 1994
24. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R: The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. **New England Journal of Medicine** **326**:733-736, 1992
25. Schievink WI: Genetics of intracranial aneurysms. **Neurosurgery** **40**:651-663, 1997
26. Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, Van Duyn CM, Hasan D, et al: Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. **Bmj** **311**:288-289, 1995
27. Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO: Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. **Journal of the American Society of Nephrology** **3**:88-95, 1992
28. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al: Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. **Jama** **269**:232-236, 1993
29. Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M: Fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from a case-control study. **American journal of epidemiology** **136**:35-45, 1992
30. Brown E, Prager J, Lee H, Ramsey R: CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. **AJR. American journal of roentgenology** **159**:137-147, 1992
31. Linn F, Rinkel G, Algra A, Van Gijn J: Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry** **65**:791-793, 1998
32. Edlow J: Diagnosing headache in the emergency department: what is more important? Being right, or not being wrong? **European journal of neurology** **15**:1257-1258, 2008
33. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage. **The Lancet** **369**:306-318, 2007
34. Waga S, Otsubo K, Handa H: Warning signs in intracranial aneurysms. **Surgical neurology** **3**:15-20, 1975
35. Okawara S-H: Warning signs prior to rupture of an intracranial aneurysm. **Journal of neurosurgery** **38**:575-580, 1973
36. Hijdra A, Vermeulen M, Van Gijn J, Van Crevel H: Respiratory arrest in subarachnoid hemorrhage. **Neurology** **34**:1501-1501, 1984
37. McCarron M, Alberts M, McCarron P: A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry** **75**:491-493, 2004

38. Stiebel-Kalish H, Turtel LS, Kupersmith MJ: The natural history of nontraumatic subarachnoid hemorrhage-related intraocular hemorrhages. **Retina** **24**:36-40, 2004
39. Linn F, Voorbij H, Rinkel G, Algra A, Van Gijn J: Visual inspection versus spectrophotometry in detecting bilirubin in cerebrospinal fluid. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry** **76**:1452-1454, 2005
40. Duffy G: Lumbar puncture in spontaneous subarachnoid haemorrhage. **Br Med J (Clin Res Ed)** **285**:1163-1164, 1982
41. Linn F, Rinkel G, Algra A, Van Gijn J: Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. **Stroke** **27**:625-629, 1996
42. Uysal E, Yanbuloglu B, Ertürk M, Kiliç BM, Basak M: Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. **Diagnostic and interventional radiology** **11**:77, 2005
43. Van Rooij W, Peluso J, Sluzewski M, Beute G: Additional value of 3D rotational angiography in angiographically negative aneurysmal subarachnoid hemorrhage: how negative is negative? **American Journal of Neuroradiology** **29**:962-966, 2008
44. McKinney A, Palmer C, Truwit C, Karagulle A, Teksam M: Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. **American Journal of Neuroradiology** **29**:594-602, 2008
45. Nakagawa K, Aoyagi M, Maehara T, Tamaki M, Inaji M, Kawano Y, et al: Clinical and serial angiographic study in patients with subarachnoid hemorrhage of unknown etiology with special reference to the clot distribution of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. **No shinkei geka. Neurological surgery** **37**:771-778, 2009
46. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Säveland H, Jakobsson K-E: Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. **Journal of neurosurgery** **97**:771-778, 2002
47. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S: Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. **Stroke** **32**:1176-1180, 2001
48. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS: Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. **Journal of Korean Neurosurgical Society** **47**:119, 2010
49. Kiriş T, Sencer A: Subaraknoid kanamanın komplikasyonları. **Temel Nöroşirürji** **1**:448-456, 2005
50. Spears J, Macdonald R, Weir B: Perioperative management of subarachnoid hemorrhage. **Youmans neurological surgery** **6**:3772-3790, 2011
51. Weir B, Findlay J: Subarachnoid hemorrhage. **Carter LP, Spetzler RF. Neurovascular surgery. New York: McGraw Hill**:557-581, 1995
52. Platz J, Güresir E, Wagner M, Seifert V, Konczalla J: Increased risk of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients with additional intracerebral hematoma. **Journal of neurosurgery** **126**:504, 2017
53. Benoit B, Cochrane D, Durity F, Ferguson G, Fewer D, Hunter K, et al: Clinical–radiological correlates in intracerebral hematomas due to aneurysmal rupture. **Canadian Journal of Neurological Sciences** **9**:409-414, 1982
54. Little AS, Zabramski JM, Peterson M, Goslar PW, Wait SD, Albuquerque FC, et al: Ventriculoperitoneal shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: analysis of the indications, complications, and outcome with a focus on patients with borderline ventriculomegaly. **Neurosurgery** **62**:618-627, 2008

55. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, et al: Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** **38**:96-99, 2007
56. Mura J, Rojas-Zalazar D, Ruíz A, Vintimilla L, Marengo J: Improved outcome in high-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage by enhancement of endogenous clearance of cisternal blood clots: a prospective study that demonstrates the role of lamina terminalis fenestration combined with modern microsurgical cisternal blood evacuation. **min-Minimally Invasive Neurosurgery** **50**:355-362, 2007
57. Choi K-S, Chun H-J, Yi H-J, Ko Y, Kim Y-S, Kim J-M: Seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence and risk factors. **Journal of Korean Neurosurgical Society** **46**:93, 2009
58. Rosengart AJ, Huo D, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al: Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. 2007
59. Osaka K: Prolonged vasospasm produced by the breakdown products of erythrocytes. **Journal of neurosurgery** **47**:403-411, 1977
60. Varsos GV, Budohoski KP, Czosnyka M, Koliass AG, Nasr N, Donnelly J, et al: Cerebral vasospasm affects arterial critical closing pressure. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism** **35**:285-291, 2015
61. Findlay JM: Youmans Neurological Surgery, in Winn HR (ed): **Youmans Neurological Surgery E-Book, ed 6th**: Elsevier Health Sciences, 2011, Vol 3rd, pp 3791-3880
62. Sanguinetti MC, Scott AL, Zingaro GJ, Siegl P: BRL 34915 (cromakalim) activates ATP-sensitive K⁺ current in cardiac muscle. **Proceedings of the National Academy of Sciences** **85**:8360-8364, 1988
63. Rabinstein AA, Wijdicks EF: Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. **Current treatment options in neurology** **7**:99-107, 2005
64. Sen O, Caner H, Aydin MV, Ozen O, Atalay B, Altinors N, et al: The effect of mexiletine on the level of lipid peroxidation and apoptosis of endothelium following experimental subarachnoid hemorrhage. **Neurological research** **28**:859-863, 2006
65. Ecker A, Riemenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurisms. **Journal of neurosurgery** **8**:660-667, 1951
66. Farhat S, Schneider RC: Observations on the effect of systemic blood pressure on intracranial circulation in patients with cerebrovascular insufficiency. **Journal of neurosurgery** **27**:441-445, 1967
67. Kosnik EJ, Hunt WE: Postoperative hypertension in the management of patients with intracranial arterial aneurysms. **Journal of neurosurgery** **45**:148-154, 1976
68. Giannotta S, McGillicuddy J, Kindt G: Diagnosis and treatment of postoperative cerebral vasospasm. **Surgical neurology** **8**:286-290, 1977
69. Grubb Jr RL, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH: Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. **Journal of neurosurgery** **46**:446-453, 1977
70. Fisher C, Kistler J, Davis J: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. **Neurosurgery** **6**:1-9, 1980
71. Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kirino T, Sano K: The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery: an experimental study on cerebral vasospasm. **Journal of neurosurgery** **54**:357-365, 1981
72. Kassell NF, Peerless SJ, Durward QJ, Beck DW, Drake CG, Adams HP: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. **Neurosurgery** **11**:337-343, 1982

73. Kassell NF, Torner JC, Haley Jr EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL, et al: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery: Part 1: Overall management results. **Journal of neurosurgery** **73**:18-36, 1990
74. Song J, Elliott J, Eskridge J: Neuroradiologic diagnosis and treatment of vasospasm. **Neuroimaging clinics of North America** **7**:819-835, 1997
75. Wilkins RH: Cerebral vasospasm. **Contemporary Neurosurgery** **10**:1-6, 1988
76. Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH: Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. **Journal of neurosurgery** **88**:557-561, 1998
77. Pluta RM: Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. **Pharmacology & therapeutics** **105**:23-56, 2005
78. Zhang Z-D, Yamini B, Komuro T, Ono S, Johns L, Marton LS, et al: Vasospasm in monkeys resolves because of loss of and encasement of subarachnoid blood clot. **Stroke** **32**:1868-1874, 2001
79. Macdonald RL, Weir BK: A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. **Stroke** **22**:971-982, 1991
80. Nishizawa S, Laher I: Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. **Trends in cardiovascular medicine** **15**:24-34, 2005
81. Aoki T, Takenaka K, Suzuki S, Kassell NF, Sagher O, Lee KS: The role of hemolysate in the facilitation of oxyhemoglobin-induced contraction in rabbit basilar arteries. **Journal of neurosurgery** **81**:261-266, 1994
82. Dietrich HH, Dacey Jr RG: Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. **Neurosurgery** **46**:517-530, 2000
83. Winder S, Allen B, CLÉMENT - CHOMIENNE O, Walsh M: Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. **Acta Physiologica Scandinavica** **164**:415-426, 1998
84. Misra HP, Fridovich I: The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. **Journal of Biological Chemistry** **247**:6960-6962, 1972
85. Cook DA, Vollrath B: Free radicals and intracellular events associated with cerebrovascular spasm. **Cardiovascular research** **30**:493-500, 1995
86. Suzuki J, Yoshimoto T: early operation for the ruptured intracranial aneurysms--especially the cases operated within 48 hours after the last subarachnoid hemorrhage (author's transl). **No shinkei geka. Neurological surgery** **4**:135-141, 1976
87. Koliass AG, Sen J, Belli A: Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. **Journal of neuroscience research** **87**:1-11, 2009
88. Weir B, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm, in **Neurosurgical Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage**: Springer, 1999, pp 27-46
89. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. **nature** **332**:411, 1988
90. Shaw MD, Vermeulen M, Murray GD, Pickard JD, Bell BA, Teasdale GM: An efficacy and safety study of the ETA/B receptor antagonist TAK-044 in subarachnoid hemorrhage. **Journal of neurosurgery** **93**:992-997, 2000
91. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM: Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. **Journal of neurosurgery** **101**:836-842, 2004
92. Stoodley M, Wehl CC, Zhang Z-d, Lin G, Johns LM, Kowalczyk A, et al: Effect of adenovirus-mediated nitric oxide synthase gene transfer on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery** **46**:1193-1203, 2000

93. Fukuo K, Inoue T, Morimoto S, Nakahashi T, Yasuda O, Kitano S, et al: Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells. A possible mechanism of neovascularization in atherosclerotic plaques. **The Journal of clinical investigation** **95**:669-676, 1995
94. Sercombe R, Dinh YRT, Gomis P: Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. **The Japanese Journal of Pharmacology** **88**:227-249, 2002
95. Borel CO, McKee A, Parra A, Haglund MM, Solan A, Prabhakar V, et al: Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. **Stroke** **34**:427-433, 2003
96. Zubkov AY, Ogihara K, Bernanke DH, Parent AD, Zhang J: Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. **Surgical neurology** **53**:260-266, 2000
97. Mizukami M, Kawase T, Usami T, Tazawa T: Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. **Neurosurgery** **10**:301-307, 1982
98. Seifert V, Eisert WG, Stolke D, Goetz C: Efficacy of single intracisternal bolus injection of recombinant tissue plasminogen activator to prevent delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. **Neurosurgery** **25**:590-598, 1989
99. Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, Kurki MI, Vanninen R, Jaaskelainen JE, et al: A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **World Neurosurgery** **78**:101-109, 2012
100. Barker FG, Ogilvy CS: Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. **Journal of neurosurgery** **84**:405-414, 1996
101. Pickard J, Murray G, Illingworth R, Shaw M, Teasdale G, Foy P, et al: Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. **Bmj** **298**:636-642, 1989
102. Roos Y, Levi M, Carroll T, Beenen L, Vermeulen M: Nimodipine increases fibrinolytic activity in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Stroke** **32**:1860-1862, 2001
103. Robinson M, Teasdale G: Calcium antagonists in the management of subarachnoid haemorrhage. **Cerebrovascular and brain metabolism reviews** **2**:205-226, 1990
104. Zhao J, Zhou D, Guo J, Ren Z, Zhou L, Wang S, et al: Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. **Neurologia medico-chirurgica** **51**:679-683, 2011
105. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N: Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **The Lancet Neurology** **2**:614-621, 2003
106. Sawada M, Hashimoto N, Tsukahara T, Nishi S, Kaku Y, Yoshimura S: Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. **Acta neurochirurgica** **139**:706-711, 1997
107. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. **Journal of neurosurgery** **77**:848-852, 1992
108. Dalbasti T, Karabiyikoglu M, Ozdamar N, Oktar N, Cagli S: Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. **Journal of neurosurgery** **95**:44-50, 2001
109. Muizelaar JP, Zwienenberg M, Rudisill NA, Hecht ST: The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. **Journal of neurosurgery** **91**:51-58, 1999
110. Velat GJ, Kimball MM, Mocco J, Hoh BL: Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of randomized controlled trials and meta-analyses in the literature. **World neurosurgery** **76**:446-454, 2011

111. Sies H: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. **Experimental Physiology: Translation and Integration** **82**:291-295, 1997
112. Halliwell B, Gutteridge JM: **Free radicals in biology and medicine**: Oxford University Press, USA, 2015
113. Cheeseman K, Slater T: An introduction to free radical biochemistry. **British medical bulletin** **49**:481-493, 1993
114. Valdez LB, LORES ARNAIZ S, Bustamante J, Alvarez S, Costa LE, Boveris A: Free radical chemistry in biological systems. **Biological research** **33**:65-70, 2000
115. Valko M, Rhodes C, Moncol J, Izakovic M, Mazur M: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-biological interactions** **160**:1-40, 2006
116. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A: Biomarkers of oxidative damage in human disease. **Clinical chemistry** **52**:601-623, 2006
117. Gutteridge J: Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. **Clinical chemistry** **41**:1819-1828, 1995
118. Cochrane CG: Cellular injury by oxidants. **The American journal of medicine** **91**:S23-S30, 1991
119. Halliwell B, Gutteridge JM: The antioxidants of human extracellular fluids. **Archives of biochemistry and biophysics** **280**:1-8, 1990
120. Froehler MT, Kooshkabadi A, Miller-Lotan R, Blum S, Sher S, Levy A, et al: Vasospasm after subarachnoid hemorrhage in haptoglobin 2-2 mice can be prevented with a glutathione peroxidase mimetic. **Journal of Clinical Neuroscience** **17**:1169-1172, 2010
121. Yang Y, Chen S, Zhang J-M: The updated role of oxidative stress in subarachnoid hemorrhage. **Current drug delivery** **14**:832-842, 2017
122. Erşahin M, Özsavcı D, Şener A, Özakpınar ÖB, Toklu HZ, Akakin D, et al: Obestatin alleviates subarachnoid haemorrhage-induced oxidative injury in rats via its anti-apoptotic and antioxidant effects. **Brain injury** **27**:1181-1189, 2013
123. Sehba FA, Bederson JB: Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. **Neurological research** **28**:381-398, 2006
124. Kaynar MY, Tanriverdi T, Kemerdere R, Atukeren P, Gumustas K: Cerebrospinal fluid superoxide dismutase and serum malondialdehyde levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. **Neurological research** **27**:562-567, 2005
125. AbuRahma AF, Robinson PA, Powell M, Bastug D, Boland JP: Sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy: factors affecting outcome. **Annals of vascular surgery** **8**:372-379, 1994
126. Singh B, Moodley J, Shaik AS, Robbs JV: Sympathectomy for complex regional pain syndrome. **Journal of vascular surgery** **37**:508-511, 2003
127. Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF, Novotney ML, Back MR, Schmacht DC: Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. **Journal of vascular surgery** **35**:269-277, 2002

EKLER

T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

Hayvan Araştırmaları Yerel Etik Kurulu

Sayı : 17

08/...3/2017

Konu : Kararlar

| | | |
|---|---|---|
| BASVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION) | ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT) | Subaraknoid kanama sıçan modelinde sempatik gangliyonektominin oksidan/antioksidan dengesi üzerine etkisinin araştırılması. |
| | SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR) | Yrd. Doç. Dr. Yaşar DAĞISTAN |
| | DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS) | Yrd. Doç. Dr Erkan KILINÇ, Araş. Gör. Dr. Kutlu SARI |
| | ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER) | AİBÜ Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi |

| | | |
|---------------------|--|--------------------------|
| KARAR (DECISION) | Karar no (Decision No):2017/06 | Tarih (Date): 22.02.2017 |
| | Yrd.Doç.Dr.Yaşar DAĞISTAN'nın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevducutun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. | |

| Üyeler | Uzmanlık Alanı | Kurumu | İmza |
|--|--|---|------|
| Prof. Dr. Aysel KÜKNER (Başkan) | Histoloji ve Embriyoloji AD. Öğretim Üyesi | AİBÜ Tıp Fakültesi | |
| Prof. Dr. Erol AYAZ (Üye) | Tıbbi Parazitoloji AD Öğretim Üyesi | AİBÜ Tıp Fakültesi | |
| Prof. Dr. Hamit COŞKUN (Üye) | Psikoloji Bölümü Öğretim Üyesi | AİBÜ Fen Edebiyat Fakültesi | |
| Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL (Invivo Üye) | Genel Cer. AD Öğretim Üyesi | AİBÜ Tıp Fakültesi | |
| Doç. Dr. Ali Rıza GEZİCİ (Üye) | Beyin Cer. AD Öğretim Üyesi | AİBÜ Tıp Fakültesi | |
| Doç. Dr. Fatih ULAŞ (Üye) | Göz Hastalıkları AD Öğretim Üyesi | AİBÜ Tıp Fakültesi | |
| Doç. Dr. Mustafa ŞİT (Üye) | Genel Cer. AD Öğretim Üyesi | AİBÜ Tıp Fakültesi | |
| Doç. Dr. Orçun TOPTAŞ (Üye) | Cerrahi AD Öğretim Üyesi | AİBÜ Diş Hek. Fakültesi | |
| Doç. Dr. Yeşim YENER (Üye) | İlköğretim Bölümü Öğretim Üyesi | AİBÜ Eğitim Fakültesi | |
| Yrd. Doç. Dr. Eray KEMAHLI (Üye) | Üroloji AD Öğretim Üyesi | AİBÜ Tıp Fakültesi | |
| Yrd. Doç. Dr. Serdar GÖZÜTOK (Üye) | Yaban Hayatı ve Ekolojisi Bölümü Öğretim Üyesi | AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi | |
| Yrd.Doç.Dr.Hayriye ORALLAR (Üye) | Kanatlı Hayvan Yetiştiriciliği Bölümü | AİBÜ Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi | |
| Vet. Hek. Ayhan ÇETİNKAYA (Sorumlu Veteriner Hekim) | Veteriner Hekim | AİBÜ Deneysel Hayvanlar Uygulama ve Araştırma Merkezi | |
| Vet. Hek. Orhan BULUT (TC Üyesi) | Veteriner Hekim | BOLCA Hindi /BOLU | |
| Av. Cihan KARAGÖZ (Sivil Toplum Kuruluşu üyesi) | Avukat | Tabaklar Mahallesi Hürriyet cad.No.47/7Merkez/ BOLU | |