

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**TOCİLİZUMAB'IN DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI
SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. EMİR KAAN İZCİ

UZMANLIK TEZİ

KONYA – 2018

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**TOCİLİZUMAB'IN DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI
SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİLERİ**

DR. EMİR KAAAN İZCİ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FATİH KESKİN

KONYA – 2018

TEŞEKKÜR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgisinden üst düzeyde yararlandığım tez danışmanım, değerli hocam, ağabeyim Doç.Dr.Fatih KESKİN başta olmak üzere; her yönü ile uzun ve zorlu bir eğitim gerektiren bu bilimsel yolda, göreve başladığım ilk günden itibaren bilgi, görgü ve deneyimlerini esirgmeden bana her türlü desteği sağlayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Yalçın KOCAOĞULLAR, Prof. Dr. Ahmet Önder GÜNEY, Prof. Dr. Erdal KALKAN, merhum Prof. Dr. Ertuğ ÖZKAL, Doç. Dr. Bülent KAYA ve Doç. Dr. Mehmet Fatih ERDİ, Uzm.Dr.Yaşar KARATAŞ ve Uzm.Dr.Erdinç Kurtoğlu'na, asistanlığımın son döneminde çalışma fırsatı bulduğum ve kendisini tanımaktan büyük keyif aldığım Dr.Öğretim Görevlisi Densel ARAÇ'a, preperatların hazırlanması ve histopatolojik değerlendirmesinde katkıda bulunan Histoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Doç.Dr. Gökhan CÜCE'ye tezimin tamamlanmasında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Fatma Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR'e ve sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde emeği geçen Uzm.Dr.Mehmet Fatih KARSLI'ya şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu meşakkatli yola birlikte başladığım, her türlü sıkıntıya beraber göğüs gerdiğim, birlikte uzmanlığa hazırlandığım asistan arkadaşım, kardeşim Dr.Gökhan TOĞUŞLU'ya, ayrıca senelerce uyum içinde çalışıp, birlikte eğitim gördüğüm kıymetli asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet KENAN, Dr. Evren SÖNMEZ, Dr.Mahmut SERTDEMİR, Dr. Osman SERT, Dr. Lokman AYHAN ve Dr. M. Burak DURNA'ya, ekip ruhu ile çalıştığım tüm yoğun bakım, servis, poliklinik ve ameliyathanede birlikte görev yaptığımız hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Benim bu günlere gelmemde büyük emek veren haklarını asla ödeyemeyeceğim annem Filiz İZCİ ve babam Prof.Dr.Celal İZCİ'ye, her zaman kendisiyle gurur duyduğum kardeşim Dr.İrem Cenan İZCİ'ye, ihtisas sürem boyunca yardımını ve desteğini esirgemeyen, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve bu süreçte her türlü zorlukta bana katlanabilen hayat arkadaşım sevgili eşim Dr.Ferda İZCİ'ye, yaşama nedenim olan kızım Elif Masal İZCİ'ye kalben sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Emir Kaan İZCİ

ÖZET

Amaç: IL-6 inhibitörü olan tocilizumab hem romatoid artrit hem de Behçet hastalığı gibi otoimmün rahatsızlıklarda anti-inflamatuvar etkili bir ilaç olarak kullanılmıştır. Bunun yanında patofizyolojisinde inflamasyonun da yer aldığı serebral iskemide de aynı şekilde kullanılmıştır. Ancak SAK sonrası gelişen vazospazm da etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı tocilizumabın SAK sonrası gelişen vazospazm üzerine etkilerini biyokimyasal, histopatolojik ve fonksiyonel etkilerini olarak incelemektir.

Yöntem: Bu çalışmada 48 adet erişkin 300-350 gr ağırlığında erkek Wistar albino rat kullanılmıştır. Ratlar 4 gruba ayrılmıştır: grup 1 (kontrol), grup 2(SAK), grup 3(SAK+salin), grup 4(SAK+tocilizumab). Tocilizumab tedavisi (8mg/kg/gün ip) olarak verilmiş ve tedaviye SAK oluşturulduktan sonra başlanarak tedavi 72 saat sürdürülmüştür. Ratlar sakrifiye edildikten sonra ratların beyin dokularında bcl-2(bax), caspase-3, STAT-3, IL-6, IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeyleri ve beyin sapından elde edilen baziller arter kesitlerinde Hemotoksilen-Eozin ve Tunel yöntemleri ile nöronal hasar, baziller arter çapı ve apopitozis skoru hesaplanacaktır. Çalışma sonrası elde edilen değerler SPSS 21.0 (Windows için SPSS, version 21.0; SPSS, Chicago, ABD) programı ile değerlendirilmiştir. Verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası veri farkları bulunduğu gruplararası hangi verilerin farklı olduğunu belirlemek için Mann Whitney U kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafiklerle gösterildi.

Bulgular: Yaptığımız histolojik çalışmada apopitozis varlığını gösteren TUNEL pozitif endotel hücre yüzde ortalamalarının SAK ve SAK+Salin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı belirlendi. Toc'un ise TUNEL pozitif endotel hücre yüzde ortalamasını istatistiksel olarak anlamlı düşürdüğü belirlendi. Çalışmamızda, SAK sonrasında baziller arter duvar kalınlığında artış ve lümen alanı ortalama ölçüm değerlerinde ise azalma meydana gelmiştir. İnflamatuvar Sitokinler olan IL6, TNF- α ve IL-1 β seviyesinde SAK ve SAK+salin grubuna göre anlamlı oranda azalma, propopitotik bax ve caspaz seviyesinde SAK ve SAK+salin grubuna göre anlamlı azalma, anjiogenez molekülü olan VEGF'de SAK ve SAK+Salin grubuna göre anlamlı azalma tespit ettik.

Sonuç: Tocilizumab tedavisinin etkilerini araştırdığımız deneysel çalışmamızda SAK sonrası artan endotel apopitozisini ve arter duvar kalınlığını azalttığı, lümen alanında meydana gelen daralmayı engellediği, nöroprotektif etkide artış sağladığı ve inflamasyonda azalma sağladığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid Kanama, Vazospazm, Tocilizumab, Rat

ABSTRACT

AIM: . Tocilizumab, which is an IL-6 inhibitor, has been used as a medication with anti-inflammatory effects in autoimmune diseases like rheumatoid arthritis and Behcet's disease. In addition, it has been used in the same way in cerebral ischemia whose pathology includes inflammation. However, its effects are not known in vasospasm that develops after SAH.

METHODS:In this study, 48 adult male Wistar albino rats weighing 300-350 grams were used. Rats were divided into 4 groups: group 1 (control), group 2 (SAH), group 3 (SAH + saline), group 4 (SAH + tocilizumab). Tocilizumab treatment was given at a dose of 8mg / kg / day and treatment was continued for 72 hours after the SAH was established. After the rats are sacrificed, bcl-2(bax), caspase-3, STAT-3, IL-6, IL-1 β , TNF- α and VEGF levels in the brain tissues of rats and neuronal damage, basilar artery diameter, and apoptosis score will be calculated by Hemotoxylin-Eosin and TUNEL methods in basilar artery sections obtained from brain stem. Values obtained after the study were evaluated by SPSS 21.0 (SPSS for Windows, version 21.0; SPSS, Chicago, USA) program. Kruskal Wallis analysis of variance was used for comparison of data between groups. Mann Whitney U test were used to determine which data differ between groups when data differences between groups were found. Statistically, $p < 0.05$ was considered significant. The results are shown in tables and graphs.

RESULTS: In our histological study, it was determined that the percentages of TUNEL positive endothelial cells that reveal the existence of apoptosis increased statistically significantly in the SAH and SAH + Saline group compared to the control group. Tocilizumab decreased the mean percentage of TUNEL positive endothelial cells in a statistically significant manner. In our study, basilar artery wall thickness was increased and mean luminal area was decreased after SAH. In our study we found significant reduction in levels of inflammatory cytokines (IL6, TNF- α and IL-1 β) compared to SAK and SAK + Saline group. Propitotic bax and caspase levels were significantly lower than the SAK and SAK + saline groups and also there is a significant decrease in the angiogenesis molecule VEGF compared to the SAK and SAK + Saline group.

CONCLUSION:In our experimental study investigating the effects of Tocilizumab treatment, it has been shown that tocilizumab reduces the endothelial apoptosis and increased arterial wall thickening after SAK, prevents narrowing in the lumen area, increases neuroprotective effect and decreases inflammation.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage, Vasospasm, Tocilizumab, Rats

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
GRAFİK VE RESİMLER DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. <i>Subaraknoid Kanama</i>	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Risk Faktörleri.....	3
2.1.3.1. Değiştirilemez Risk Faktörleri	3
2.1.3.2. Değiştirilebilir Risk Faktörleri	3
2.1.3.3. Diğer Risk Faktörleri	4
2.1.4. Etiyoloji.....	4
2.1.5. Klinik Semptom ve Bulgular	9
2.1.6. Tanı Yöntemleri	11
2.1.6.1. Lomber Ponksiyon (LP).....	12
2.1.6.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	12
2.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG).....	13
2.1.6.4. Serebral Anjiyografi.....	13
2.1.7. Klinik Evreleme ve Sınıflandırmalar	14
2.1.8. Komplikasyonlar	16
2.2. <i>Serebral Vazospazm</i>	17
2.2.1. Tanım ve Klinik Özellikler	17
2.2.2. Etiyopatogenez.....	19
2.2.2.1. Vazospazmde İnflamasyonun Rolü	20
2.2.2.2. Vazospazmde Sitokinlerin Rolü	20

2.2.2.3. Vazospazmda Nitrik Oksit'in (NO) Rolü	21
2.2.2.4. Vazospazmda Endotelinlerin (ET) Rolü	21
2.2.3. Tanı Yöntemleri	21
2.2.3.1. Anjiyografi ve Transkranyal Doppler	21
2.2.3.2. Mikrodializ	22
2.2.4. Tedavi Yöntemleri	23
2.2.4.1. Medikal Yöntemler	23
2.2.4.2. Endovasküler Tedaviler	24
2.3. <i>Tocilizumab</i>	25
2.3.1. Etki Mekanizması	25
2.3.2. Endikasyonlar ve Kontraendikasyonlar	27
2.3.3. Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri	28
3. MATERYAL VE METHOD	30
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	52
KAYNAKÇA	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: SAK nedenleri.

Tablo 2: Subaraknoid hemoraji hastalarında görülen bulgular.

Tablo 3: Hunt ve Hess Skalası.

Tablo 4: Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması

Tablo 5: Modifiye Fisher Skalası.

Tablo 6: Yaşargil sınıflaması.

Tablo 7: Morfometrik ölçümler ve TUNEL Pozitif hücre ortalamaları.

Tablo 8: Biyokimyasal bulgular.

Tablo 9: Biyokimyasal bulgular alt grup anlamlılık karşılaştırması.

GRAFİK VE RESİMLER DİZİNİ

Grafik 1: Her dört grup için STAT düzeyleri.

Grafik 2: Her dört grup için CASPAZ düzeyleri.

Grafik 3: Her dört grup için BAX1 düzeyleri.

Grafik 4: Her dört grup için IL-6 düzeyleri.

Grafik 5: Her dört grup için IL-1 β düzeyleri.

Grafik 6: Her dört grup için TNF- α düzeyleri.

Grafik 7: Her dört grup için VEGF düzeyleri.

Resim 1: A:Kontrol grubu, B:SAK Grubu, C:SAK+Salin Grubu, D:SAL+Toc Grubu. Oklar: TUNEL pozitif boyanan hücreler.

Resim 2: A:Kontrol grubu, B:SAK Grubu, C:SAK+Salin Grubu, D:SAL+Toc Grubu.(Arter duvar kalınlığı(Tunika Media))

SİMGELER VE KISALTMALAR

AVM: Arteriovenöz malformasyon

BBT: Bilgisayarlı beyin tomografisi

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BTA: Bilgisayarlı tomografi anjiyografi

CH: Crohn hastalığı

cm: Santimetre

dL: Desilitre

DSA: Dijital substraksiyon anjiyografisi

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GKS: Glaskov koma skorlaması

GSİ: Gecikmiş serebral iskemi

HLA: Doku uyumluluk loküs antijeni

ICAM: İntraselüler adhezyon molekülü

IgG: İmmunoglobulin G

IL: İnterlökin

İKB: İntrakranyal basınç

İVK: İntraventriküler kanama

LP: Lomber ponksiyon

mAk: Monoklonal antikor

mg: Miligram

microL: Mikrolitre

mm: Milimetre

MRA: Manyetik rezonans anjiyografi

pg: Pikogram

ROS: Reaktif oksijen türleri

SAK: Subaraknoid kanama

sn: Saniye

SV: Serebral vazospazm

TİA: Geçici iskemik atak

TNF: Tümör nekrozis faktör

TOC: Tocilizumab.

TUNEL: Terminal deoksinükleotidil transferaz dUTP nick uçlu etiketleme

WFNS: Dünya Nöroşirurji Dernekleri Federasyonu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin, beyincik ve spinal kordun subaraknoid mesafesinde çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen kanamalar subaraknoid kanama (SAK) olarak tanımlanmaktadır (Kolias 2009). SAK ve sonrasında ortaya çıkan problemler günlük nöroşirurji pratiğinde oldukça sık görülmekte ve büyük önem taşımaktadırlar. En sık anevrizma rüptürü nedeniyle oluşan SAK'ın ana komplikasyonlarından biri olan serebral vazospazm ise hastalığın mortalitesini ve morbiditesini oldukça arttırmaktadır. Vazospazmın kesin etyopatogenezi tam açıklığa kavuşmamıştır. Multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Kan ve kan yıkım ürünlerinin serebral vazospazm patogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. Serbest radikaller, vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler arasındaki dengesizlik, inflamasyon, nöronal mekanizmalar, endotel hasarı ve apoptoz ile serebral olayın farklı yönleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Halen geçerli ve geniş kabul gören bir tedavi protokolü olmaması da bu konuya olan ilginin her geçen gün daha da artmasına sebep olmuştur (Cahill 2006, Wu 2015).

İnflamasyon, vazospazm etyolojisinde suçlanan en önemli faktörlerden birisidir. Kan hücrelerinin kanama bölgesine göç etmesi ve inflamasyona ait bulgular SAK sonrası 3.saatte görülmeye başlar. Lökositler, granülositler, monositler ve lenfositlerin inflamasyon alanına gelmesi ve çeşitli substratların salınması ile inflamasyonun akut dönemi başlar. Salgılanan substratlardan başlıcaları TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 dir. IL-6 vasküler endotelyal hücreleri etkiler ve endotelyal permeabiliteyi arttırarak etki gösterir. SAK sonrası gelişen vazospazm da en önemli faktörlerden biri olan inflamasyon sürecini önlemeye yönelik yapılan deneysel çalışmalarda önemli başarılar elde edilmiştir (Salsano 2013).

Bir IL-6 inhibitörü olan tocilizumab hem romatoid artrit hem de Behçet hastalığı gibi otoimmün rahatsızlıklarda anti-inflamatuvar etkili bir ilaç olarak kullanılmıştır. Bunun yanında patofizyolojisinde inflamasyonun da yer aldığı serebral iskemide de aynı şekilde kullanılmıştır (Wang 2016).

Bu çalışmada daha önce romatolojik ve otoimmün rahatsızlıklarda anti-inflamatuvar etkisinden yararlanılarak deneysel çalışmalar yapılan IL-6 reseptör inhibitörü Tocilizumab'ın ratlarda stereotaktik olarak gerçekleştirilecek olan subaraknoid kanama sonrası vazospazm üzerine etkilerini histopatolojik ve biyokimyasal olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid Kanama

2.1.1. Tanım

Pia mater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid mesafeye farklı patolojilerden dolayı oluşabilecek kanamalar subaraknoid kanama (SAK) olarak tanımlanmaktadır. Sıklıkla arteriyel kaynaklı olup nadiren venöz kaynaklı olabilir.

2.1.2. Epidemiyoloji

SAK insidansı ve prevalansını belirlemek için birçok çalışma yapılmıştır. Ancak farklı genetik faktörler, bölgesel değişen risk faktörleri ve yaşam tarzları nedeni ile ortak bir sonuç elde edilememiştir. SAK'ın yıllık insidansında dünyanın farklı bölgelerinde önemli değişiklikler mevcuttur. SAK'ın dünyanın değişik ülkelerinde görülme sıklığı Çin'de 100.000'de 2, Finlandiya'da 100.000'de 22,5 (Ingall 2000), Amerika'da 100.000'de 9,7 (Labovitz 2006) olarak bildirilmiştir. Feigin ve arkadaşlarının (2009) yaptığı bir başka çalışmada ise ortalama olarak SAK'ın görülme sıklığı her 100.000'lik nüfusta yılda 2 ila 16 arasında olup bu oranların yaş ilerledikçe arttığı bildirilmiştir (Connolly 2012). Ancak Schievink ve arkadaşları (1995) SAK insidansının net olarak bilinemeyeceğini ve tahminen eldeki mevcut değerlerden daha yüksek olduğunu; çünkü SAK geçiren hastaların yaklaşık %12 ila %15'inin hastaneye yatırılmadan önce kaybedildiğini bildirmişlerdir.

SAK her yaşta görülebilmektedir. Görülme oranı yaş ile birlikte artmaktadır. Özellikle çoğu vakanın 60 yaş üstünde olduğu bildirilmiştir (Kaura 2012). Çocuklarda yaygın olmamakla birlikte bilinen en küçük vaka bir aylık bir bebektir (Thompson RA 1969). İlk 10 yaş grubunda SAK'ın en sık nedeni arteriovenöz malformasyonlar (AVM) iken 20-70 yaş grubunda spontan SAK'ın en önemli nedeni anevrizmalardır (Iwanaga 1990).

Genel olarak kadınlarda görülme sıklığı daha fazla olmasına rağmen, hayatın ilk dekadında erkek/kadın oranı 4/1, beşinci dekada erkek/kadın oranı eşit, 6. dekada ise kadınlarda 10 kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Longstreth 1994). Zencilerde beyaz ırka göre ortalama 2,1 kez daha sık görülmektedir. Ayrıca SAK sıklığında mevsimsel değişikliklerinde etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Erkeklerde sonbaharda, kadınlarda ise ilkbaharda daha çok görüldüğü bildirilmiştir (Chyatte 1994).

2.1.3. Risk Faktörleri

2.1.3.1. Değişirilemez Risk Faktörleri

Yaş: Görülme oranı yaş ile birlikte artmakla beraber 60 yaş üzeri kanama insidansı daha fazladır (Kaura 2012).

Cinsiyet: Linn ve arkadaşları (1996) kadınların erkeklerden ortalama 1.6 kez daha fazla risk taşıdığını bilmişlerdir.

İrk: Zenci ırkta beyaz ırka göre daha çok görülmektedir. Ayrıca Finlandiya ve Japonya'da görülme sıklığının diğer ülkelere göre daha yüksek; Güney Amerika'da ise görülme sıklığının daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (Linn 1996, de Rooij 2007).

Geçirilmiş SAK öyküsü: Daha önce SAK geçiren hastaların da tekrar SAK geçirme oranı daha önce SAK geçirmeyen hastalara oranla daha yüksektir (Ishibashi 2009).

Ailesel: Ailevi predispozisyon SAK'ın en önemli risk faktörüdür. SAK'lı olguların birinci derece akrabalarında SAK görülme riski normal popülasyona oranla 3-7 kat daha fazla iken ikinci derece akrabalarda bu oran genel popülasyonla aynıdır. SAK geçiren hastaların %7-20'sinin birinci veya ikinci derece yakınlarında intraserebral anevrizma hikayesi vardır (Schievink 1995, P. S. Wang 1995, Kaptain 2000).

2.1.3.2. Değişirilebilir Risk Faktörleri

Hipertansiyon : İntraserebral hematoma için ciddi bir risk faktörü olmasına karşın SAK için göreceli bir risk faktörüdür (Kopitnik 1993).

Sigara : SAK için önemli bir risk faktörüdür. Risk oranı içilen miktarla artmaktadır. Ayrıca sigara kullanımının SAK görülme yaşını düşürdüğü bildirilmiştir (Bonita 1986, Kawachi 1993, Juvela 1993).

Alkol : Yoğun alkol tüketiminin anevrizma rüptür riskini arttırdığı bildirilmiştir (Juvela 1993).

İlaç kullanımı: Thorogud ve arkadaşları (1992) oral kontraseptif kullanımının SAK riskini 2 ila 6 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca kokain ve amfetaminin de SAK riskini arttırdığı görülmüştür (Brown 1992).

2.1.3.3. Diğer Risk Faktörleri

Genetik hastalıklar: Polikistik böbrek hastalığı, Ehler-Danlos tip IV, nörofibromatozis Tip 1, alfa-antitripsin eksikliği, psödoksantoma elastikum, osteogenezis imperfekta ve Marfan sendromunun SAK ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yan 2015).

Anevrizma yerleşim yeri: Ishibashi ve arkadaşları (2009) posterior dolaşımında yer alan anevrizmaların kanamaya daha yatkın olduğunu ve SAK için risk faktörü teşkil ettiğini bildirilmişlerdir. Ayrıca anterior dolaşımında yer alan anevrizmaların 55 yaşından önce kanamaya daha yatkın olduğu görülmüştür.

Stres

Anevrizma boyutu: Özellikle 7 mm'den büyük anevrizmalar kanama için risk teşkil etmektedirler (Ishibashi 2009).

2.1.4. Etiyoloji

SAK, etiyolojik olarak travmatik ve spontan olarak ikiye ayrılabilir. En sık kafa travması sonucu meydana gelmektedir (Vijay 2006). Spontan SAK %75-80 rüptüre intrakranial anevrizmalara bağlı olarak ortaya çıkar. Anevrizmaların içinde de en sık neden sakküler anevrizmalardır (Adams 1992, Fassbender 2001). Anevrizma rüptüründen sonra en sık neden arteriovenöz malformasyon(AVM) kanamalarıdır. Geriye kalanların çok büyük kısmı, intrakranial veya sistemik başka bir faktöre bağlı olarak gelişmektedir.

Aşağıda SAK'a neden olabilecek sebepler sıralanmıştır:

Tablo-1: SAK nedenleri.

Travma Dışı Subaraknoid Kanama Nedenleri
A-Kranium içi
I- Anevrizma II- Hipertansif arteriosklerotik vasküler hastalık %15-16 III- Vasküler malformasyonlar %6-7 (AVM, Kavernom, Kapiller hemanjiom, venöz anjiom) IV- Hematolojik hastalıklar
1. Hemofili 2. Trombositopeni 3. Lösemi 4. Valdenström mikroglobülinemisi 5. Eritropoetik sistemik bozuklukları a- Aplastik anemi b- Herediter sferositoz c- Orak hücreli anemi d- Polisitemi vera 6. Lenfoma 7. Hipo fibrinojenemi 8. Hiper fibrinojenemi

V- İnfeksiyon Hastalıklar

1. Bruselloz
2. Tifo
3. İnflüenza
4. Leptospiroz
5. Subakut bakteriyel endokarditis
6. Toksoplazmozis
7. TBC menenjit
8. Bakteriyel menenjit
9. Viral ensefalitler
10. Fungal menenjit
11. Malarya
12. Herpes Zoster
13. Sitomegalik inklüzyon hastalığı
14. Antrax (şarbon)

VI-Endojen Exojen Toxinler (Kapiller duvarında permeabilite bozukluğu)

1. Sempatetikomimetikler (Epinefrin, Amfetamin)
2. Monoamin oksidaz(MAO) inhibitörleri
3. Alkol
4. Anti koagulan kullanımı

5. Arsenik
6. Kurşun
7. Kinin
8. Hiperbilürinemi
9. Hipernatremi
10. Karbon monoksit
11. Karbon disülfid
12. Benzen
13. Morfin
14. Nikotin
15. Paraproteinemia

a-Amiloidoz

16. Pentametin tetrazol
17. Üremi
18. Otoimmün hastalıkları
19. Eter
20. İnsülin
21. Venom yılan zehiri
22. Hidrosiyamik asit

VII- Allerjik reaksiyonlar

VIII-Beyin Tümörleri
<ol style="list-style-type: none">1. Glioblastom2. Metastatik karsinom3. Pitüiter tümörler4. Melanomlar5. Menenjiom6. Ependimom7. Koroid pleksus papilloması
<p>IX- Moya moya hastalığı</p> <p>X- Kortikal Venöz Tramboz (Doğum sonrası en sık masif Subaraknoid kanama nedeni)</p> <p>XI- Dural AVM</p>
B. Kranium Dışı (Medulla spinalis)
<ol style="list-style-type: none">I. Medulla spinalis ve meninkslerin vasküler malformasyonlarıII. Medulla spinalis tümörleri<ol style="list-style-type: none">a-EpendimomaIII. Poliarteritis NodosaIV. Spinal arterin rüptürüV. Antikoagülan tedavi

Bunların dışında elektrokonvülf tedavi, güneş çarpması, K vitamini eksikliği, eklampsi, üremi, gebelik, dalgıç hastalığı da SAK yapan diğer etkenler olarak sayılabilir.

SAK olgularının yaklaşık %20 kadarının nedeni de hala bilinmemektedir (Hurtig 1977, Weir 1985). Ancak şüpheli olgularda 3-6 hafta sonra yapılacak araştırmalarda olguların dörtte

birinde nedenin saptanabileceği görülmüştür (Iwanaga 1990, Kawamura 1990). Bunların dışında nadir olarakta boyun bölgesinden rüptüre olan anevrizmalarda, pıhtı anevrizma boynunu tıkar ve anjiyografide anevrizma kesesi kontrast madde ile dolamayacağından radyolojik görüntü tespit edilemez (Hurtig 1977).

2.1.5. Klinik Semptom ve Bulgular

Subaraknoid kanamalı (SAK) hastaların yaklaşık% 10-15'i tıbbi bakım almadan önce ölür.Ölümlerin, anevrizmal rüptür sırasında intrakranial basınçta oluşan ilk masif artışın yol açtığı serebral perfüzyon ve irreverzibl beyin hasarından, solunum refleksinin santral kaybına bağlı kardiyopulmoner arrestten ya da katekolamin kaynaklı kardiyak aritmiden kaynaklandığı sanılmaktadır (Sebha 2012, Moore 2014).

SAK hastalarının yaklaşık %92–98'i, aniden başlayan ve birkaç saniye içinde maksimum şiddete ulaşan, 'gök gürültüsü tipi baş ağrısı' ('thunderclap headache') adı verilen şiddetli bir baş ağrısı şikâyetiyle hastaneye başvururlar (Adams 1980). Ani ve şiddetli gelişen baş ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hastaların %25'inde SAK tespit edilen çalışmalar mevcuttur (Linn 1994).

“Gök gürültüsü tipi baş ağrısı” terimi ani ve şiddetli baş ağrısını tanımlamak için kullanılmakta ve subdural, epidural veya intraserebral hematoma, serebral venöz sinüs trombozu, pitüiter apopleksi, akut iskemik inme, reverzibl serebral vazokonstriksiyon sendromu, temporal arteritis, posterior reverzibl ensefalopati sendromu, migren, hipertansif aciller, akut açılı glokom gibi çok çeşitli hastalıklarda da görülebilmektedir (Taylor 2007). Hastalar bu ağrıyı sıklıkla “şimdiye kadar yaşadığım en kötü baş ağrısı” ifadesi ile tanımlarlar. Günlük hayatında baş ağrısı öyküsü olan hastalarda, mevcut baş ağrısının, genelde yaşadıkları tipik baş ağrısından farklı olarak tipik bir özelliği olup olmadığının sorgulanması ayırıcı tanıda önemlidir. SAK hastalarının çoğu, baş ağrısının başladığı andan maksimum şiddete ulaşmasına kadar geçen süreyi, ya birden maksimum şiddete ulaştı ya da saniyeler içinde ulaştı diye tarif ederler. Maksimum şiddete ulaşması dakikalar, saatler alan baş ağrıları, genellikle anevrizmal SAK nedeni değildir ve önemli bir klinik ayırıştırıcı olabilir. Yine de, az sayıda hastada SAK nedeni baş ağrısı yavaş yavaş da ortaya çıkabildiğinden dikkatli olunmalıdır (Moore 2014).

SAK'lı olguların bir kısmında nonkontrast beyin bilgisayarlı tomografi (BBT) taramasında açıkça görülen SAK'ın ortaya çıkışından günler, haftalar önce ikazcı bulgular görülebilir. En sık görülen ikazcı bulgu şiddetli, ani baş ağrısı olup hastaların %15-60'ında

bildirilmiştir (Linn 1994, Jakobsson 1996). Bu öncü baş ağrısının, anevrizma domunun genişlemesine bağlı komşu yapılarda basınç yaratmasından ya da muhtemelen mikroskobik anevrizmal rüptürden kaynaklandığına inanılmaktadır. Linn ve arkadaşları (1994), nörolojik görüntülemeyle tanımlanmış SAK mevcut değilken ‘gök gürültüsü tipi baş ağrısı’ gelişen hastaların yaklaşık %25’inde sonraki bir yıl içerisinde SAK geliştiğini bildirmişlerdir.

SAK kaynaklı fokal nörolojik defisit, nispeten nadir görülmektedir. Genellikle geçici olmakla beraber, rüptüre veya rüptüre olmayan anevrizmanın yerine işaret edebilir. Örneğin, afazi; rüptüre sol orta serebral arter anevrizmasına işaret edebilir. Tam veya kısmi okülomotor sinir felci, ipsilateral posterior komunikan arterde veya internal karotid arterin komşu segmentinde kompresyon veya rüptürün bilinen bir belirtisidir. Anterior serebral arter kanamasını bilateral alt ekstremitelerde geçici kuvvetsizlik görülebilir (Laun 1988, Oder 1991, Weir 1996, Zink 2000, van Gijn 2007).

SAK hastalarının görmeyle ilgili şikâyetleri intraoküler hemorajiden kaynaklanabilir. İntraoküler kanamalar genellikle retina veya vitröz içerisine oluşur. SAK’a bağlı kafa içi basıncın aşırı yükselmesi sonrası vitröz içi kanama ‘‘Terson sendromu’’ olarak bilinir. Bilinci açık bir SAK hastasında yeni görme şikâyetleri ortaya çıkarsa, hiç gecikmeden hemen dilate fundoskopik muayene yapılmalıdır. Komadaki hastalarda, nonkontrast BBT ve orbital ultrason ile değerlendirme yapılmalıdır. Terson sendromu ciddi kanama ve yüksek mortaliteye işaret eder (McCarron 2004).

Hastaların %4-26’sında, SAK sırasında fokal veya jeneralize nöbetler bildirilmektedir (Moore 2014). Nöbet sıklıkla anterior sirkülasyon ve orta serebral arter anevrizmalarında görülmektedir. Hastaneye kabul sonrası görülen nöbetler ve ani tonik postür, özellikle de anevrizmanın kontrol altına alınmasından önce ortaya çıkmışsa, tekrar kanamaya işaret edebilir (Molyneux 2005).

Hemoraji sonrası meningeal irritasyona bağlı olarak 24-36 saat sonra hastalarda enfeksiyon olmaksızın ateş yükselebilir. Bu aynı zamanda kötü prognoz göstergesidir (Oliveira-Filho 2001).

SAK sonrası şiddetli hipertansiyon, hipoksemi, sıvı-elektrolit bozuklukları, EKG anormallikleri gibi sistemik bulgular ortaya çıkabilir. SAK hastalarının yaklaşık %3’ünde hemoraji anında kardiyak arrest oluşabilir (Toussaint 2005).

SAK tablosunun diğer özellikleri arasında, bulantı ve kusma (%77), kısa süreli bilinç kaybı (%53) ve kan ürünü iritasyonuna sekonder gelişen meningismus (%35) olabilir (Fontanarosa 1989, Schievink 1997). Hastalar meninkslerdeki gerginliği azaltmak için dizlerini fleksiyona getirerek hareketsiz yatmak isterler. SAK sonrası yaklaşık 6- 8 saat içinde ense sertliği gelişebilir. Bazen spinal mesafeye ulaşan kanın sinir köklerini irrite etmesiyle sırt ve bel ağrıları da oluşabilir. Hastada irritabilite, hiperestezi, hiperakuzi ve fotofopi gibi subjektif sensoryel değişikliklerde oluşabilir. Geçici veya sürekli şuur bozukluğu kafa içi basınç artması ve serebral dokularda iskemi nedeniyle olabilir.

Tablo 2’de SAK hastalarında görülen en yaygın bulgular özetlenmiştir.

Tablo 2: Subaraknoid hemoraji hastalarında görülen bulgular.

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

(Moore 2014)

Yaygın görülen şikâyetler, hasta özellikleri ve fiziksel muayene bulguları temelinde, SAK’ın klinik tanısının iyileştirme amacıyla Ottawa SAK Skalası geliştirilmiştir. Travma dışı, şiddetli baş ağrısıyla başvuran hastalarda şu bulgulardan (40+ yaş, boyun ağrısı veya tutulması, şahit olunan bilinç kaybı, efor anı başlangıçlı, birden maksimum şiddete ulaşan baş ağrısı ya da fiziksel muayene sırasında boyun fleksiyonunun kısıtlı olması) altısının varlığı, >%99’luk bir hassasiyetle SAK habercisidir (Perry 2013).

2.1.6. Tanı Yöntemleri

SAK hastalarının akıbetinin iyileştirilmesi açısından erken tanı ve müdahale çok önemlidir. Hastanın SAK geçiriyor olabilmesinden şüphelenmek SAK tanısında altın değerindedir. Yanlış tanı oranı, özellikle hasta atipik bir tablo sergilediğinde %19’lara kadar çıkmaktadır (Kowalski 2004). Yanlış ve geç tanı morbidite ve mortaliteyi yükselteceğinden dolayı teşhiste hızlı ve dikkatli davranılmalıdır.

2.1.6.1.Lomber Ponksiyon (LP)

SAK kliniği olan, meningeal iritasyon bulguları gösteren ve BBT negatif hastalarda LP ile BOS incelemesi zorunludur. LP kesin tanı konulmasını sağlamakla birlikte benzer klinik tablo oluşturan bakteriyel menenjit gibi enfeksiyöz durumların ayırıcı tanısında sağlar. BOS başlangıçta yüksek basınçlı ve kanlıdır. Kanın pıhtılaşmaması ve BOS mikroskopisinde eritrositlerin tırtıklı (taze kanama olmadığını gösterir) görülmesi, ayrıca kanamadan bir süre sonra ksantokromik görünüm tanıyı kesinleştirmektedir. BOS'ta ksantokromik görünümün nedeni hemoglobin yıkım ürünü olan bilirübindir. Bilirubin oluşumu zaman aldığından, lomber ponksiyon yapılmadan önce, şüpheli hemoraji başlangıcından itibaren 12 saate kadar zaman geçmesi beklenmelidir (Shah 2002, Nijjar 2007, Bederson 2009). LP esnasında gerçekleşebilecek travma nedeniyle oluşacak kanın BOS'a karışması ile gerçek SAK'ı birbirinden ayırt etmek önemlidir. LP yapılan hastaların yaklaşık %10'unda travmatik ponksiyonun meydana geldiği görülmüştür. Ksantokromi travmatik ponksiyon ile SAK ayırıcı tanısında önemli bir belirteçtir. Travmatik ponksiyon da ksantokromi görülmezken, BOS'ta mikroskop altında eritrosit görülmesi ile beraber ksantokromi varlığı SAK'ta kesin tanı koydurur. Ksantokromi SAK sonrası ilk saatlerde başlamakla birlikte 24 saat sonrasında hastaların tamamına yakınında gelişmektedir (Mark 2015). Travmatik ponksiyon sonrası ilk tüpten son tüpe kadar alyuvar sayısının azaldığı şeklinde genellikle dile getirilen kural güvenilir değildir ve SAK olasılığının elimine edilmesi için asla kullanılmamalıdır (Buruma 1981). Papil ödem, kanama bozukluğu, koagülopati ve kafa içi basıncını arttıran kitle/hematoma olan olgularda LP kontrendikedir (Akinci 2013).

2.1.6.2.Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Yüksek hassasiyeti ve spesifikliği, kolay erişimi ve hızlı görüntü alınabilmesi nedeniyle kontrastsız BBT taraması, SAK'dan şüphelenilen hastalar için ilk tanı yöntemi olmalıdır. Başvuru anında özellikle bilinç bozukluğu ve belirgin nörolojik defisitleri olan hastalarda olası bir intraserebral hematoma LP ile herniye olabileceği düşünüldüğünde BBT bu hastalarda ilk inceleme yöntemi olmaktadır (Specogna 2014). SAK'lı hastalarda BBT'de özellikle bazal sistemlerde, silvian fissürde, sulkuslarda, interhemisferik fissürde, ambient ve kuadrigeminal sistemlerde ve perimezesefalik alanlarda hiperdens görünüme sahip kan görülür. Daha hafif kanamalarda ve yetersiz teknik ile çekilmiş BBT'lerde kan görülmeyebilir (Weir 1996).

BBT'nin pozitif bulgu vermesi , SAK oluşması üzerinden geçen süreyle ters, subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile doğru orantılıdır. Semptom başlangıcını izleyen

ilk 6 saat içinde, BBT taramasının SAK hassasiyeti ve spesifikliği %100'e yaklaşırken, 24 saat sonra bu hassasiyet %95'e, üçüncü günden itibaren %74'e ve 1 hafta sonra yaklaşık %50'ye düşer (Edlow 2000, Perry 2011).

BBT, SAK tanısının yanı sıra kanamaya yol açan olası bir anevrizmanın lokalizasyonu hakkında da bilgi sağlayabildiği gibi, gelişebilecek yeni bir kanamanın, vazospazmın veya hidrosefalinin gelişip gelişmediği hakkında da önemli veriler sağlar (Specogna 2014).

BT perfüzyon (BTP) taraması gibi gelişmiş BT görüntüleme yöntemlerinin akut SAK hastalarındaki rolü henüz tam kabul edilmiş değildir. BTP'de ortalama geçen sürenin ve pik düzeye kadar geçen sürenin uzaması, ilk nörolojik durumla ve ilk klinik sonuçla bağıntılıdır, ancak, asıl rolü, genellikle, hemorajiyi izleyen bir kaç gün içerisinde ortaya çıkan geç serebral iskemiye ve vasospazmı tespit etmektir. Aynı şekilde, BTP, SAK'ın kendisini teşhis etmede değil, daha çok SAK sekellerini teşhis etmede daha yaygın kullanılmaktadır (Kamp 2012, Lagares 2012).

2.1.6.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Akut fazda SAK'ın kanıtlanmasında, yüksek hassasiyeti ve yaygın erişim imkânıyla BT tarama tercih edilen bir yöntem olmakla beraber, başta FLAIR ve T2 ağırlıklı gradient eko sekansgibi sekansların kullanımıyla, MRG'nin BT'den daha yüksek hassasiyete sahip olduğunu gösteren bazı çalışmalar vardır (Da Rocha 2006, Verma 2013). BBT'nin SAK tespit kabiliyeti, hemorajiden itibaren geçen süreyle ters orantılıdır ve hemorajinin üzerinden bir kaç gün geçmesiyle ciddi oranda azalır. Buna karşın, MRG taramasının hassasiyeti, özellikle FLAIR ve T2 sekanslarda ,yüksek kalmayı sürdürür ve hatta subakut fazda (iktal olayı izleyen 4-30 günde) %100'e yaklaşır (Mitchell 2001, Da Rocha 2006).

2.1.6.4. Serebral Anjiyografi

Gelişen teknoloji ve kullanımın artmasıyla birlikte, BT anjiyografi ve MR anjiyografi (sırasıyla, BTA ve MRA) gibi invazif olmayan vasküler görüntüleme yöntemleri, anevrizmaların tespitinde cazip hale gelmiştir. BTA yönteminin anevrizma saptama hassasiyeti %88 ila %100 olarak gösterilmiş olmasına rağmen BTA'nın anevrizma tespit kabiliyeti, anevrizmanın büyüklüğüyle ters orantılıdır (White 2001). BTA'nın önemli bir avantajı ise görüntülerin istenilen açı ve düzlem de üç boyutlu olarak rekonstrükte edilebilmesidir. Bu özelliği sayesinde anevrizmanın boyutu, boynu, oryantasyonu ve komşu yapılarla ilişkisi (anevrizmanın kafa tabanı, sella tursika veya klinoid proçes gibi komşu

kemik yapılarla ilişkisi cerrahi girişim için önemlidir) hakkında detaylı bilgi edinilebilmektedir (Uysal 2005). Rutin kullanım imkansızlıkları, lojistik (akut hasta durumundaki kişilerde tarama yapma güçlükleri gibi), hareket hatalarına yatkınlık, hasta uyumu, tetkik süresinin uzunluğu ve maliyet nedenlerinden ötürü, özellikle akut ve yüksek derece SAK hastaları için MRA endikasyonu halen çok azdır (Marshall 2010). MRA'nın mevcut haliyle tek avantajı çok ince submilimetrik kaynak görüntülerin sağlanabilmesidir (Uysal 2005).

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), serebral anevrizmaların teşhisinde halen bir altın standarttır (Marshall 2010). SAK olguları %80'e varan oranlarda esasen anevrizma temelli olduğundan, her SAK hastasında önce DSA lehine bir iddiada bulunulabilir (van Gijn 2007). Delgado Almandoz ve arkadaşlarının (2013) yapmış olduğu bir çalışmada tanı anında yapılan DSA ile, noninvazif anjiyografi tetkikleri negatif olan hastaların %10-15'inde nedensel vasküler lezyon bulunmuştur. Anevrizmaların anatomik konfigürasyonlarını eksiksiz biçimde göstermesine ek olarak DSA, embolizasyon veya coiling ile acil müdahaleyi de mümkün kılar. İlk 24 saat içerisinde tekrar kanama riski en yüksek düzeyde olduğundan, DSA sırasında acil müdahale morbidite ve mortaliteyi büyük oranda düşürebilir (Kassell 1990, Roos 2000). Avantajlarına rağmen DSA ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir. DSA sonrası nörolojik hasar riski yaklaşık %0.07-2.36 öngörülmektedir. Ayrıca yine DSA sonrası kontrast kullanımına bağlı nefrotoksisite, kateter giriş yerinde hematoma ve femoral arterde psödoanevrizmalar gelişebilir (Cloft 1999).

2.1.7. Klinik Evreleme ve Sınıflandırmalar

Tablo-3: Hunt ve Hess Skalası.

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

(Hunt ve Hess, 1968)

Tablo-4: Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması

Evre	Glaskow Koma Skalası	Motor Defisit
1	15	-
2	13-14	-
3	13-14	+
4	7-12	+/-
5	3-6	+/-

(Teasdale 1988)

Tablo-5: Modifiye Fisher Skalası.

Evre	Bilgisayarlı Tomografi'deki Kan Miktarı
0	SAK yada İVH yok
1	Fokal veya diffüz ince SAK, İVH yok.
2	Fokal veya diffüz ince SAK, İVH var.
3	Kalın SAK, İVH yok.
4	Kalın SAK, İVH var.

(Claassen 2001)

*İVH: İntraventricüler hemoraji

*Kalın SAK; bir veya daha fazla sistern veya fissürü tamamen dolu olması olarak tanımlanmaktadır.

Tablo-6: Yaşargil sınıflaması.

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

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

2.1.8. Komplikasyonlar

Tekrar Kanama: İlk kanama sonrası hayatta kalan SAK'lı olgular, ciddi bir yeniden kanama tehdidi altındadırlar. Tekrar kanama ihtimalinin en yüksek olduğu zaman dilimi ilk 24 saattir. İlk 24 saatte %4 olan tekrar kanama oranı, 1. günden sonra %1,5'a düşer. İlk 2 haftanın sonunda toplam kanama riski %14-%19 olarak bildirilmektedir. Kanamadan 6-12 ay sonrasında risk yıllık %3 düzeyine kadar iner. Yüksek klinik grade, anevrizma boyutunun büyüklüğü, yüksek tansiyon, ileri yaş ve bayan cinsiyette tekrar kanama riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Antifibrinolitik kullanımının tekrar kanamayı azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (Gjerris 1987, Özdemir 2011).

Serebral vazospazm: Ayrı bir başlık altında incelenecektir.

Hidrocefali: SAK sonrasında %20 oranında gelişmektedir. Ventrikül içine açılmış kanamalarda, yüksek Fisher grade'ine sahip hastalarda, klinik durumu kötü hastalarda ve özellikle anterior kominikan arter veya baziller tepe anevrizmalarından sonra sık görülmektedir. Oluşumunda beyin omurilik sıvısının intraventricüler veya subaraknoid mesafedeki dolaşımının engellenmesi sorumludur. Eksternal ventriküler drenaj uygulaması en uygun tedavi yaklaşımıdır (Hasan 1992, Weir 1996).

İntrakraniyal Basınç Artışı: SAK sonrası görülen intrakraniyal basınç artışından serebrospinal sıvının araknoid villustan drenajına artan direnç, hidrocefali, iskemik beyin ödemi, intraventricüler kanama, parankimal hematoma ve serebral vazospazm sorumlu tutulmuştur (Grubb 1977, Carpenter 1991, Özdemir 2011).

Nöbet: SAK sonrası hastalarda, % 4-15' inde epileptik nöbet gözlenebilir. Yüksek gradeli SAK geçiren hastalarda nöbet geçirme olasılığı daha fazladır. Gelişebilecek bir nöbetin kliniği çok olumsuz etkileyebileceği düşünülürse, profilaktik antikonvülf ilaç başlanması yaygın olarak kabul görmektedir (Kırış 2005).

Terson Sendromu: SAK'a bağlı kafa içi basıncın aşırı yükselmesi sonrası vitröz içi kanama "Terson sendromu" olarak bilinir. Yaklaşık %2-27 arasında görüldüğü bildirilmektedir (Wiethölter 1998, McCarron 2004).

Medikal Komplikasyonlar: SAK sonrası %40'a varan oranlarda görülmektedir. En sık görülenler; anemi, disritmiler, elektrolit imbalansı, nöropsikiyatrik bozukluklar, atelektazi, pulmoner ödem, pnömoni ve hipertansiyondur. Medikal komplikasyonların nörolojik

komplikasyonlar kadar ciddi mortalite ve morbidite sebebi olduğu göz önünde bulundurulduğunda konunun ne kadar önemli olduğu ortaya çıkmaktadır (Solenski 1995).

2.2. Serebral Vazospazm

2.2.1. Tanım ve Klinik Özellikler

SAK tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen hasta gidişatı halen zayıf kalmaktadır. Kanaması devam eden hastaların %50'ye yakını hayatını kaybetmekte, yaklaşık %15'i şiddetli düzeyde engelli kalmakta ve yalnızca %20-35'i orta-iyi düzeyde iyileşme gösterebilmektedir (Säveland 1986, Rosenørn 1987). Serebral vazospazmın istenmeyen gidişatta önemli bir ön belirteç olduğu ve anevrizmal SAK hastalarında meydana gelen engellilik ve ölümün potansiyel olarak tedavi edilebilir sebeplerinin başında geldiği ortaya konmuştur (Kassell 1985, Kassel 1990).

Serebral vazospazm SAK'ın sık ortaya çıkan ve potansiyel olarak sakatlık bırakan bir komplikasyonudur. Hastaların %70'inde arteriyel spazma dair anjiyografik kanıtlar görülmüş ve yine hastaların %20-30'unda bu komplikasyonun klinik tezahürüne tanıklık edilmiştir. (Kassell 1985, Weir 1999). En üst düzeyde sağlanan tedavilere rağmen, semptomatik vazospazmı olan hastaların yaklaşık %50'sinde enfarkt alanları gelişmiştir (Mayberg 1994). Hastaların %15-20'sinde sakatlığa yol açan bir inme gelişmekte veya progresif iskemiden ötürü bu hastalar hayatını kaybetmektedir (Haley 1992). Klinik pratikte henüz tutarlı ve etkin bir tedavi tanımlanamamıştır.

Hastalarda var olan ve devamlılığını sürdüren serebral vazospazm SAK sonrası ilk 2 hafta içerisinde mortalitede 1.5-3 kat artışla ilişkili bulunmuştur. Vazospazma sekonder beyinde ortaya çıkan iskemik olaylar (gecikmiş iskemi) klasik olarak başlangıç kanamasından sonra 4-12 gün aralığındaki bir periyotta meydana gelmekle birlikte 3 gün gibi erken bir vakitte veya 3 haftaya kadar uzayan geç dönemlerde de gözlemlenebilmektedir (Biller 1988).

Bilinç düzeyindeki değişimler, oryantasyon kaybı, fokal nörolojik defisitler veya ense sertliği şeklinde kendini gösteren gecikmiş iskemiye bağlı bozukluklar; hidrosefali, dural hematoma ve yeniden kanamayı ekarte etme amacıyla primer olarak BT inceleme ile hızla yapılması gereken radyolojik incelemeler için klinisyeni harekete geçirmelidir. BT inceleme ile hidrosefali, yeniden kanamadan ayırt edilebilmekte ve bu iki komplikasyon dışlanarak klinisyen vazospazm tanısına yönelebilmektedir. Açılacak olan bir ventrikülostomi sayesinde de hastanın klinik durumuna hidrosefalinin katkısı belirlenebilmektedir çünkü semptomları bu

komplikasyon nedeniyle ortaya çıkan hastaların büyük çoğunluğu drenaj sonrası dramatik olarak iyileşme göstermektedir, yine de serebral vazospazm ve yeniden kanama riskini artırmayacağından, drenajın gereğinden fazla yapılmasından da kaçınılmalıdır (Kasuya 1991). Vazospazm varlığını değerlendirmek için transkranyal dopler çalışmaları da faydalı olabilmektedir fakat bu komplikasyonunu tanımlamak için uygulanan metotlar arasında anjiyografi “altın standart” yöntemdir. Buna rağmen anjiyografi potansiyel olarak semptomlar henüz oturmamışken vazospazmı ortaya çıkarabileceğinden klinik bulgularla radyolojik görüntüleme uyumsuz olabilmektedir. Ortaya çıkan bu anjiyografik ve semptomatik vazospazm farklarından sorumlu olan faktörler henüz tam olarak anlaşılammış olsa da beyin kollateral dolaşımının yeterliliği, vazospazmın şiddeti ve yaygınlığı ve venöz lezyonlar veya intrakranyal hipertansiyon gibi kofaktörlerin varlığının bu fark üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Semptomatik olarak vazospazmı olan hastalarda pozitron emisyon tomografisiyle (PET) ölçülen serebral kan akımı düzeyi 20ml/100gr/dk’ dan daha az, geri dönüşümsüz defisitleri olanlarda ise 12ml/100gr/dk’ dan da az tespit edilmiştir (Powers 1985).

SAK sonrası meydana gelen serebral vazospazm mevcut çalışmaların ilgi odağında olsa da altta yatan patojenik mekanizmalar belirsizliğini sürdürmektedir. Bu durum rasyonel ve spesifik tedavi paradigmalarının geliştirilmelerinin önünde önemli bir engel oluşturmaktadır. Subaraknoid boşlukta kan pıhtısının varlığı, beraberinde arteriyel hasar, intrakranyal hipertansiyon, serebral iskemi veya infarkt olsun olmasın arteriyel spazm ortaya çıkarmak için yeterlidir (Weir 1999). Subaraknoid boşlukta bulunan kanın serebral arterlerde gecikmiş vazokonstrüksiyona nasıl yol açtığı henüz kesin olarak bilinmemektedir. Arteriyel spazmın meydana gelişinin kompleks ve multifaktöryel bir mekanizmayla gerçekleşmesi muhtemel olsa da anahtar rol oynayan mekanizmaların tanımlanması yeterince faydalı olabilir. Bu anlamda subaraknoid boşlukta bulunan kana cevap olarak ortaya çıkan inflamasyonun serebral vazospazma yol açan mekanizmalar arasında makul bir aday yolak olduğu düşünülmektedir (Dumont 2003).

Elde edilen veriler subaraknoid alanda meydana gelen öncül inflamasyonunun arteriyel daralmaya neden olduğunu göstermektedir (Dumont 2003). Serebral vazospazmın subaraknoid boşluktaki belirli enfeksiyöz olayları komplike ettiği düşünülmektedir (Ries 1996). Örneğin bakteriyel menenjitte serebrovasküler komplikasyonların sıklıkla eşlik ettiği gözlemlenmiştir (Ries 1996). Ek olarak, subaraknoid boşlukta lateks veya dekstran gibi materyaller vasıtasıyla meydana getirilen non-spesifik enflamasyonun, SAK sonrasında da meydana gelen belirgin arteriyel konstrüksiyon ve vasküler yapılarıdaki morfolojik

değişikliklere yol açtığı ortaya konmuştur (Peterson 1990, Nagata 1996). İnflamasyonun serebral vazospazmdaki rolü bu alanda yapılan çalışmalarla birlikte önem kazanmaya devam etmektedir.

2.2.2. Etiyopatogenez

Vazospazmın patofizyolojisi kompleks yapıda olup hayvan modellerinde ortaya çıkarılması zor bir mekanizmadır (Megyesi 2000). Serebral vazospazmın subaraknoid alanda kan varlığıyla ilişkili olduğu net olarak görülmekte olsa da bu sürecin gelişiminde gerekli olan patojenik mekanizmalar henüz tam olarak belirlenememiştir.

SAK esnasında subaraknoid boşlukta biriken kan, ileri derecede toksik olduğu bilinen serbest hemoglobin salınımına neden olmaktadır (Ascenzi 2005). Serbest Hb toksisitesine engel olmak için immün sistem, endotel hücrelerinin luminal yüzeylerinden spesifik hücre adhezyon (CAMs) moleküllerinin hızlı salınımını uyarır (Gallia 2006). Böylelikle makrofaj ve nötrofiller endotel hücrelerine bağlanır ve subaraknoid boşluğa geçiş yapar, burada damar dışına çıkmış olan eritrositleri fagosite eder ve serbest Hb'yi ortamdan uzaklaştırır. Ekstrakorpüsküler Hb'nin bağlanması ve ortamdan uzaklaştırılması, yalnızca serbest Hb'ye yüksek afinite ile bağlanan bir serum proteini olan haptoglobin (Hp) ile konjuge olduğund Hb'nin bu hücrelerce tanımlanmasıyla gerçekleşebilmektedir (Ascenzi 2005). Ancak eritrositlerin fagositozu ve Hb'nin ortamdan uzaklaştırılması sonrasında makrofaj ve nötrofiller, SAK nedeniyle serebrospinal sıvının akışının bozulması ve santral sinir sisteminde lenfatiklerin olmayışından ötürü subaraknoid boşlukta hapsolurlar (Gallia 2006). Subaraknoid boşluğa girişlerinden sonra 2-4 gün içerisinde bu hücreler ölür ve granülleri ortama salınır (Fisher 1980, Hijdra 1988, Qureshi 2000, Dietrich 2000, Claassen 2001, Nishizawa 2005). Bu durum neticesinde intraselüler endotelinler ve serbest oksijen radikalleri interstisyum ve subaraknoid boşluğa salınır ve sonrasında ortamda meydana gelen inflamasyon arteryopati ve arteriyel vazokonstrüksiyona neden olur (Fisher 1980, Hijdra 1988, Doering 1996, Qureshi 2000, Claassen 2001, Nishizawa 2005). Ancak arteriyel daralma SAK sonrası meydana gelen inflamatuvar cevabın göstergelerinden yalnızca bir tanesidir; görüntüleme veya ultrasonografi ile tespit edilen arteriyel daralması olan hastaların klinik kötüleşmesi, menenjit ve serebrit ile sonuçlanan daha karmaşık ve güçlü bir inflamatuvar yanıtın sonucudur (Pradilla 2010). Bu hipotez SAK sonrası ortaya çıkan, sıklıkla gecikmiş iskemik defisitler ve inmeyle sonuçlanan menenjit sendromu ve arteriyel spazmı açıklamaktadır (Chaichana 2007).

2.2.2.1.Vazospazmda İnflamasyonun Rolü

Klinik ve anjiografik olarak vazospazmı olan hastalardan elde edilen serebral arterler üzerinde yapılan histopatolojik çalışmalarda önemli düzeyde inflamatuvar arteryopatiye ait kanıtlar elde edilmiştir ve hastalığın çok sayıda farklı deneysel modelinde tutarlı bir şekilde bu sonuçlar tekrarlanmıştır (Crompton 1964, Hughes 1978, Shimizu 1982, Hoshi 1984, Ryba 1992). SAK hastalarında; rüptüre-anevrizma bölgelerine yakın arterlerde monositlerin endotelial penetrasyonunun artması (Crompton 1964), anjiografik vazospazmda damarların tunica media ve adventisiasının makrofajlarca invazyonu (Hughes 1978) ve spastik arterlerin endotelinde immünflorasanda IgM ve C3 pozitifliği olması (Hoshi 1984, Ryba 1992) bu sonuçlara birer örnek olarak gösterilebilir.

Vasospazmın ilerlemesiyle sağlam bir inflamatuvar yanıtı ilişkilendiren çok sayıda klinik çalışmaya rağmen, inflamasyon ve serebral vazospazm arasında açık bir patofizyolojik bağlantı kurulması güçtür (Pradilla 2010). Bu ilişkinin doğası ve nedenselliğini aydınlatmak için araştırmacılar deneysel modellerde çeşitli proinflamatuvar ajanları uygulayarak, kan ürünleri ve SAK ile ilişkili diğer kondüsyonların yokluğunda arteriyel vazospazm ortaya çıkarmışlardır (Peterson 1990, Mori 1994, Yanamoto 1994, Nagata 1996, Recinos 2006). Bu çalışmalarda kırmızı kan hücreleri veya Hb yokluğuna rağmen önemli düzeyde arteriyel vazospazm yaratılabileceği ortaya konmuş ve bu sayede kronik vazospazm gelişiminde inflamasyonun rolünün doğrulanması açısından önemli veriler sağlanmıştır (Pradilla 2010).

İmmünoşpresif veya antiinflamatuvar ajanların, çeşitli hayvan modellerinde ve az sayıda insanlar üzerindeki klinik çalışmalarda kronik serebral vazospazm için potansiyel bir tedavi olarak kullanımı üzerinde çalışılmış ve değişkenlik gösteren sonuçlar elde edilmiştir (White 1983, Chyatte 1983, Chyatte 1989, Handa 1991, Nagata 1993)Bu çalışmalarda en geniş yer verilen ajanlar arasında kortikosteroidler (Chyatte 1989), siklosporin (Handa 1991), takrolimus (FK-506) (Nagata 1993) ve non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) (Chyatte 1983, White 1983) bulunmaktadır.

2.2.2.2.Vazospazmda Sitokinlerin Rolü

Sitokinler ve c-Jun N-terminal kinaz (JNK) gibi proinflamatuvar proteinler ile poli (ADP-riboz) polimerazın (PARP) da vazospazmdaki rolü dikkat çekmektedir (Pradilla 2010). Vazospazm gelişen hastalarda düzeylerindeki yükseklik ortaya konmuş olan ana sitokinler içerisinde IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α bulunmaktadır (Gaetani 1998, Fassbender

2001, Hendryk 2004, Schoch 2007). Sitokin üretimini engelleyen ilaçların verilmesi hayvan modellerinde vazospazmın sönümlenmesi ile sonuçlanmıştır (Bowman 2004, Bowman 2006)

2.2.2.3.Vazospazmda Nitrik Oksit'in (NO) Rolü

Endotel derive gevşetici faktör veya NO (Nitrik oksit) stres veya metabolik disfonksiyonu ortadan kaldırmak için damar duvarında sentezlenmektedir ve önemli düzeyde arteriyel vazodilatasyon ortaya çıkarır (Pluta 2008). Ancak, hemoraji sonrası serbest Hb, NO tarafından düzenlenen vazodilatasyon mekanizmasının çeşitli bileşenlerine engel olur. İnflamasyona ek olarak, NO disfonksiyonunun post-hemorajik vazospazm gelişiminde eşlik edici bir rol üstlendiğine inanılmaktadır ve bir takım deneysel çalışmaların hedefi haline gelmiştir (Pluta 2008). SAK sonrası vazospazm gelişen hastalarda, endojen NO'nun ana kaynaklarından biri olan nitritlerin (Cosby 2003, Weyerbrock 2003) SSS düzeylerinin önemli ölçüde düştüğü ortaya konmuştur (Pluta 2005a, Pluta 2005b). Bu durumdan yola çıkarak SAK'ın rat ve tavşan modellerinde kontrollü salınımı olan polimerlerce intratekal NO desteğinin vazospazmı önlediği gösterilmiştir (Gabikian 2002, Pradilla G. T. 2004). İntraserebral NO enjeksiyonu (Pluta 1997) intraventriküler NO enjeksiyonu (Egemen 1993) ve sistemik nitrit infüzyonunun vazospazm şiddetini veya insidansını azalttığı yönünde veriler elde eden çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar da bulunmaktadır (Pluta 2005b)

2.2.2.4.Vazospazmda Endotelinlerin (ET) Rolü

Endotelinler temelde vasküler endotel hücrelerinden sentezlenen güçlü vazokonstrüktörlerdir (Inoue 1989, Sakurai 1991). Çeşitli çalışmalarda vazospazm gelişen anevrizmal SAK hastalarında önemli ölçüde intratekal ET-1 düzeylerinde azalma yönünde bulgular elde edilmişse de (Seifert 1995, Mascia 2001) bu sonuca aykırı çalışmalar da bulunmaktadır (Hamann 1993). Anti-ET-1 monoklonal antikoları (Yamaura 1992), anti-ET reseptör antikoları (Clozel 1993, Zuccarello 1998) ve ET aktive eden enzim inhibitörlerinin (Matsumura 1991) yine bazı çalışmalarda azaldığı gösterilmiş olsa da aksi yönde sonuçlar da elde edilmiştir (Cosentino 1993).

2.2.3. Tanı Yöntemleri

2.2.3.1.Anjiyografi ve Transkranyal Doppler

Vazospazm tanısının doğrulanmasında anjiyografi altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (Treggiari-Venzi 2001). 10 yıl süren retrospektif bir analizde anjiyografinin anevrizma cerrahisi sonrası güvenli olduğu ortaya konmuş ve bu yöntemin gösterdiği performans, yeni ortaya çıkan postoperatif nörolojik defisitler geliştiren hastalarda

kullanımını cesaretlendirmiştir (Le Roux 1998). Transkranyal Doppler (TKD) tekniği ile muhtemel olarak damar lümeninde daralmaya bağlı ortaya çıkan ve internal karotis, orta serebral, anterior serebral, posterior serebral, vertebral ve baziler arterlerin proksimal segmentlerinde meydana gelen akım hızındaki artışlar tespit edilebilmektedir (Treggiari-Venzi 2001). 120 cm/sn üzerindeki akım hızları hafif-orta düzeydeki anjiografik vazospazm, 200 cm/sn üzerindeki akım hızları ise şiddetli vazospazm ile ilişkilendirilmiştir ancak; bazı hastalar 200 cm/sn üzerindeki akım hızlarında bile asemptomatik seyredebilmiştir (Laumer 1993).

Vora ve ark. (1999) yalnızca çok düşük veya çok yüksek seyreden orta serebral arter akım hızlarının (<120 cm/sn veya >=200 cm/sn) anjiografik ve semptomatik vazospazmı tutarlı bir şekilde negatif (%94) veya pozitif (%87) tahmin edebileceğini ve orta düzeylerde seyreden akım hızlarının daha düşük bir prediktif değerinin olduğunu ve ayırım yapmada daha zayıf olduğunu öne sürmüşlerdir. Ek olarak bu çalışmada hipertansif hipervolemik tedavinin vazospazm yokluğunda bile yüksek akım hızlarına neden olduğunu ortaya konmuştur. TKD ile ölçülen kan akım hızı ile cutoff değeri 31 ml/100 gr/dk olan xenon BT ile ölçülen serebral kan akımını kıyaslayan retrospektif bir çalışmada daha yüksek lokal serebral kan akımının bulunduğu yerlerde daha yüksek akım hızları tespit edilmiştir (Clyde 1996).

TKD'nin anjiografiyle kıyaslandığında orta karotis arterdeki vazospazmı tespit etmede %84'lük bir duyarlılığa ve %89'luk bir özgüllüğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Sloan 1989). TKD'nin teknik olarak kısıtlı olduğu noktalar arasında uygulayanın tecrübesine bağımlılığı ve transkranyal pencerenin yeterliliği bulunmaktadır (Treggiari-Venzi 2001). Kesin değerler yerine sıralı ölçümler, kan hızındaki artış hızı (> 50 cm / s / d) ve ekstrakraniyal akış hızına atıfta bulunulan rölatif değişikliklerin (Lindegaard oranı) TKD'nin özgüllüğünü arttırabileceği belirtilmiştir (Lindegaard 1989).

2.2.3.2.Mikrodiyaliz

Mikrodiyalizle SAK hastalarının izlemi, bölgesel kortikal iskeminin izleminde yardımcı bir araç olarak önerilmektedir (Saveland 1996). Bu teknikler hasta başında uygulanabilmekte ve klinik durum ile korelasyon gösteren artmış glukoz, laktat, glutamat ve gliserol konsantrasyonları ile kendini gösteren gecikmiş serebral iskemiye erken tanıma potansiyeli oluşturmaktadır (Treggiari-Venzi 2001). Erken tanı için Mikrodiyaliz bulguları, TKD ile ölçülen kan akım hızlarındaki değişimler ve semptomların başlangıcı arasındaki gerçekçi temporal ilişkinin tanımlanması gerekmektedir, bununla birlikte mikrodiyalizde erken serebral

kan akım paternlerindeki değişimler için glutamatın iyi bir aday olduğu düşünölmektedir (Nilsson 1999).

2.2.4. Tedavi Yöntemleri

2.2.4.1. Medikal Yöntemler

SAK sonrası gelişen serebral vazospazmın tedavisi iki temel üzerine kurulmuştur: serebral perfüzyonu artırmak için hemodinamik güçlendirilmedavisi ve damarlardaki daralmayı geri döndürmek için endovasküler prosedürler (Rabinstein 2005). Bu tedavi tiplerinin her ikisi de tamamlayıcıdır ve başarıları girişimlerin zamanlamasına yüksek düzeyde bağımlıdır (Rabinstein 2005). Terapötik etkinliği optimize etmek için standardize edilmiş kapsamlı bir protokol ile kesinleşmiş tedavi hedefleri belirlemek elzemdir. Bu anlamda ilk basamak hastanın volüm düzeyinin azalmış olmadığından emin olmaktır (Maroon 1979). Basit görünse de bunu sağlamak aşırı natriürezisi olan hastalarda sıklıkla zorlayıcı olmaktadır. Tuz ve volüm replasmanında kullanılacak ideal ajan açısından henüz kesin çizgiler bulunmamaktadır. Hipertonik salin solüsyonları (%1.5 veya 3'lük normal salin) ve kolloid ajanlar (en sık %5 veya %25 lik solüsyon içerisinde albumin) sıklıkla tercih edilmektedir (Maroon 1979). İlave %5 albumin solüsyonu glomerüler filtrasyon oranını azaltarak sıvı ve sodyum kaybını kısıtlar, böylelikle yeterli volüm durumunu sağlamak için gerekli olan replasman sıvısının miktarı azaltılabilmektedir (Giannotta 1998). Fludrokortizon, entral nütrisyon için konsantre formüller ve kan transfüzyonları da faydalı olabilir, bununla beraber serbest su alımından kaçınılmalıdır (Hasan 1989, Rabinstein 2005). Semptomatik vazospazmı olmayan hastalarda sıvı yönetiminin amacı hissedilemeyen kayıpları göz önünde bulundurarak nötr sıvı dengesini korumaktır (Ibrahim 2013). Daha invazif protokoller santral venöz basıncının 6-8 mmHg arasında, pulmoner kapiller kama basıncının (PCWP) ise 8-12 mmHg arasında tutulmasını önermektedirler (Giannotta 1998, Lennihan 2000, Egge 2001). Semptomatik vazospazm gelişiminden önce hipervolemi indüksiyonunu (profilaktik hipervolemi) değerlendiren çalışmalarda, bu girişimin serebral kan akımını artırmada (Lennihan 2000), iskemiye önlemede veya uzun dönem fonksiyonel sonlanımı iyileştirmede etkisiz olduğu ortaya koyulmuştur (Egge 2001). Ayrıca profilaktik hipervolemi daha yüksek maliyetli bir işlem olmakla birlikte sıvı aşırı yüklenmesiyle ilişkili komplikasyonlara da daha sık rastlanmaktadır (Egge 2001).

Oral nimodipin (21 gün boyunca her 4 saatte 60mg) anevrizmal SAK geçiren her hastada önerilmektedir. (Mayberg 1994, Feigin 1998). Kalsiyum kanal blokeri olan bu ajan

sekonder iskemi etkisini azaltarak fonksiyonel sonlanımı iyileştirmektedir (Rabinstein 2005). Bu alanda yapılan bir meta analizde nimodipinin 3 ayda zayıf fonksiyonel sonlanım için %27 düzeyinde relatif riski azalttığı gösterilmiştir (Feigin 1998). Böylelikle nimodipin ile tedavi edilen her 13 hastadan birinde zayıf sonlanıma engel olunabilmektedir. Klinik derecesi iyi olan hastalarda ise bu ilacın faydası relatif riskte %44 düzeyinde bir azalma ile daha da belirgindir. Nimodipin uygulaması anjiyografik vazospazmı önemli ölçülerde iyileştirmemektedir (Rabinstein 2005). Nimodipinin anti-iskemik etkisinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. Nimodipinin aksine intravenöz infüzyonla verilen diğer kalsiyum antagonistleri (nikardipin gibi) anjiyografik vazospazmı azaltmada etkili olsalarda genel sonlanımı iyileştirmede başarısız olmuşlardır (Haley Jr 1993, Feigin 1998). Hemodinamik güçlendirme tedavisinin, yetersiz kardiyak rezerv yönünden engellenmediği sürece, belgelenmiş semptomatik vazospazmı olan tüm hastalarda uygulanması tavsiye edilmektedir (Diringer 2007). Bu stratejinin komponentleri hipervolemi, indüklenmiş hipertansiyon ve hemodilusyondur (“Triple H” tedavisi olarak da bilinir).

2.2.4.2. Endovasküler Tedaviler

Medikal tedaviye rağmen semptomatik vazospazm gelişen hastalarda endovasküler tedaviler tercih edilmektedir. Bu alanda mevcut seçenekler arasında anjioplasti ve intra-arteryel vazodilatör infüzyonu bulunmaktadır. Balon anjiyoplastisi, nispeten büyük arteriyel segmentleri içeren fokal anjiyografik vazospazmı etkili bir şekilde tedavi edebilmektedir (Newell 1989). Anjioplasti sonrası elde edilen klinik ilerleme açısından veriler zengindir (Joseph 1998, Mericle 1998, Katoh 1999). Bu girişimin etkisi uzun süreli olduğundan, anjioplasti teknik şartlar sağlandığında öncelikli olarak tercih edilmelidir (Elliott 1998). Selektif intraarteryel vazodilatör bir ilaç infüzyonu daha küçük distal dalları etkileyen vazospazmda faydalı olabilmektedir. Papaverin bu alanda en sık rapor edilen ajan olmakla birlikte geçici fokal nörolojik defisitlerle ilişkisi ve klinik iyileşmelerin kısa süreli oluşu araştırmacıları daha iyi seçeneklere yöneltilmektedir (Kaku 1992, Milburn 1998). Verapamil (Feng 2002), nimodipin (Biondi 2004) ve nikardipinin (Badjatia 2004), papaverine güvenli ve etkili birer alternatif olabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır.

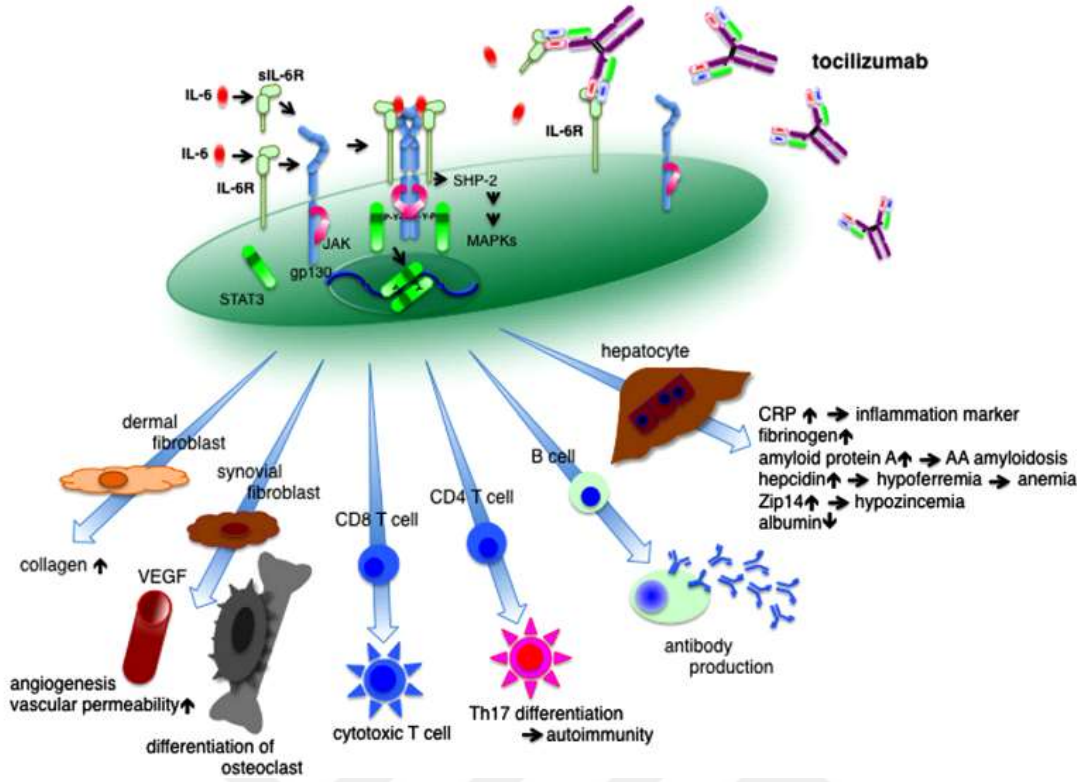
Çeşitli çizgilerde yapılan araştırmalar SAK sonrası vazospazm gelişen hastalar için yakın gelecekte yeni tedavi alternatifleri için umut kaynağı olmaktadır (Rabinstein 2005). Araştırma verileri SAK sonrası trombositlerin agregasyon kabiliyetlerinde artış olduğunu göstermiş ve pilot bir klinik çalışmada anevrizma tedavisi sonrası aspirin kullanımının güvenli olduğunu ortaya koymuştur (Hop 2000). Kalın sisternal pıhtıları olan hastalarda trombolitik bir

ajanla sisternal alanın yıkanmasının şiddetli vazospazm oranını azaltmada etkili olduğu tespit edilmiştir (Findlay 1995). Bu girişim sıklıkla belli başlı merkezlerde uygulanmakla birlikte standardize edilmiş bir protokole sahip değildir (Rabinstein 2005). Hipotermi ve barbitürat komasının; derecesi zayıf SAK'ı ve medikal ve endovasküler tedaviye dirençli vazospazmı olan hastalarda kullanımı savunulmaktadır (Gasser 2003, Finfer 1999). Endovasküler soğutma kateterleri gibi teknolojik gelişmeler, hızlı ve etkili bir şekilde hipotermi yaratılmasını ve kademeli kontrollü yeniden ısıtmayı kolaylaştırabilmektedir (Badjatia 2004).

2.3. Tocilizumab

2.3.1. Etki Mekanizması

Tocilizumab IL-6 tarafından oluşturulan sinyal iletimini IL-6'nın membrana bağlı veya solubl reseptörüne bağlanmasını inhibe eden IgG1 sınıfı, hümanize anti IL-6 monoklonal antikordur (**Şekil 1**) (Sato 1993, Nishimoto 2006). IL-6 çeşitli hücre tiplerince üretilen ve T hücre aktivasyonu, akut faz proteinlerinin indüksiyonu ve hematopoezin stimülasyonunda görev alan multifonksiyonel bir sitokindir (Fonseca 2009, Rose-John 2007). IL-6 biyolojik aktivitelerini membran tarafından eksprese edilen IL-6 reseptörü (mIL-6R) ve solubl IL-6 reseptörü (sIL-6R) vasıtasıyla gösterir. Aynı kökenden gelen mIL-6R ekspresyonu kısıtlanmış olduğundan, membran yolağı vasıtasıyla sinyalizasyon nötrofiller, monositler, T lenfositleri, B lenfositleri, hepatositler, osteoblastlar ve keratinositleri içeren hücre tiplerinin küçük bir popülasyonunda kısıtlı kalmıştır (Fonseca 2009, Rose-John 2007). Ancak mIL-6R salgılayan hücre tiplerinin sayısı IL-6 ya cevap verebilen hücre tiplerinin tamamını göstermemektedir (Gibiansky 2012). sIL-6R RNA-splicing kullanılarak üretilir ve aktive hücre yüzeyinden "shedding" yoluyla salınabileceği gibi aktive nötrofil ve monositlerin sitoplazmasından direkt olarak da salınabilmektedir (Mülberg 1993, Horiuchi 1994).



(Tanaka 2011)

Tocilizumab gp130 aktivasyonunu önleyerek proinflatuvar aktiviteyi inhibe etmektedir (Frey 2010). Tosilizumab, IL-6 reseptörlerine (sIL-6R ve mL-6R) spesifik olarak etki gösterirken; IL-6 ailesinin (lösemi inhibitör faktör, onkostatın M ve IL-11) diğer reseptörlerine bağlanamamaktadır (Mihara 2005)

IL-6 trans-sinyalizasyon olarak bilinen bir işlem vasıtasıyla mIL-6R eksprese etmeyen hücreleri de aktive edebilmektedir (Gibiansky 2012). Bu işlemde IL-6 ilk olarak bağlı bulunmayan sIL-6R'ye bağlanır; daha sonra IL-6/sIL6R kompleksi ortak sinyal iletim molekülü olan ve pek çok hücrenin yüzeyinde eksprese edilen glikoprotein 130'a bağlanır (Rose-John 2007, Le Goff 2010). Serum ve sinovial sıvı gibi alanlarda IL-6 düzeylerinin başta romatoid artrit olmak üzere bir takım hastalıklarda artış gösterdiği bildirilmiştir (Madhok 1993, Sack 1993). IL-6'nin bu özelliği baz alınarak bir takım yeni tedavi çalışmaları ve yeni ilaç çalışmaları günümüzde devam etmektedir.

2.3.2. Endikasyonlar ve Kontraendikasyonlar

Güncel tedavide tocilizumab hastalara aylık intravenöz infüzyonlar şeklinde verilmektedir ve her bir infüzyon yaklaşık iki saat sürmektedir (Haberfeld 2015). Subkutan enjeksiyon için kullanılan alternatif bir formülü ise Ekim 2013 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır. Tocilizumabın romatoid artrit (RA) (Yoshizaki 1998, Choy 2002), Castleman hastalığı (Nishimoto 2000) ve erişkin başlangıçlı Still hastalığı (Iwamoto 2002) olan kişilerde klinik etkinliği tanımlanmıştır.

Romatoid Artrit – Tocilizumab orta-ağır şiddette seyreden romatoid artrit tedavisinde eğer hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD) ve TNF- α blokerlerinin etki gösteremediği veya tolere edilemediği kanıtlanmışsa metotreksat ile birlikte uygulanabilmektedir (Yazici 2012). Metotreksatı tolere edemeyen hastalarda ise monoterapi şeklinde uygulanabilmektedir (Dougados 2012). İlacın hastalık progresyonunu yavaşlattığı ve hastaların fiziksel fonksiyonunda gelişim sağlayabildiği ortaya konmuştur (Hall 2010).

Sistemik Jüvenil İdiyopatik Artrit (JİA) – Sistemik JİA tedavisi RA tedavisine genel hatlarıyla benzerlik göstermektedir. Yine bu hastalıkta da tocilizumab metotreksatla kombine halde verilir ve yine metotreksat tolere edilemezse kesilir. Bu tedavi modalitesinin genel güvenliği ve etkinliği 2 yaş ve üzeri çocuk hastalarda gösterilmiştir (Chaitow 2011), 2011'de FDA tocilizumabın bir yetim hastalık olup artrit çocuklarda şiddetli seyreden nadir bir formu olan aktif sistemik JİA tedavisinde kullanımını onaylamıştır.

Castleman Hastalığı – Japonyada, tocilizumabın B hücrelerinden köken alan nadir bir benign tümör olan Castleman hastalığında kullanımını onaylanmıştır (Matsuyama 2007).

Büyük Hücreli Arterit – Mayıs 2017 tarihinde tocilizumab büyük hücreli arterit tedavisinde FDA tarafından onaylanmıştır.

Tocilizumab kullanımı latent tüberkülozda ve aktif enfeksiyonlar esnasında kontraendikedir (Dinnendahl & Fricke 2010).

Tocilizumabın gebelerde kullanımı hakkında klinik bir çalışma bulunmamaktadır. Yine ilacın süte geçişi konusunda yeterli bilgi bulunmadığından emzirme döneminde kullanımına dair oluşturabileceği risklerin henüz belirgin olmadığı Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency) tarafından sunulan “RoActemra (Tocilizumab) Değerlendirme Raporu”nda belirtilmiştir.

2.3.3. Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

Klinik deneylerde tocilizumabın en sık görülen yan etkileri içerisinde üst solunum yolları enfeksiyonu (hastaların %10’undan fazlasında), nazofarenjit, baş ağrısı ve yüksek kan basıncı (%5) bulunmaktadır (Campbell 2010). En yaygın görülen ciddi enfeksiyonlar arasında pnomoni, idrar yolları enfeksiyonu, selülit, herpes zoster, gastroenterit, divertikülit, sepsis ve bakteriyel artrit bulunmakla birlikte fırsatçı enfeksiyon vakaları da bildirilmiştir (Campbell 2010).

Hastaların en az %5’inde alanin transaminaz enzim aktivitesinin artış gösterdiği tespit edilmiştir fakat bu vakaların pek çoğu asemptomatik seyretmiştir (Nishimoto 2009). Yine total kolesterol seviyelerinde artışlar siktir (Genovese 2008). Sersemlik, çeşitli enfeksiyonlar, hafif döküntü tarzı deri ve mukoza reaksiyonları, gastrit ve oral ülserler daha az sıklıkta rastlanan yan etkilerdir (Singh 2010). Gastrointestinal perforasyonlar (6 aylık tedavide %0,26) ve anafilaksi (%0.2) nadir fakat şiddetli seyreden reaksiyonlar arasındadır (Dinnendahl & Fricke 2010).

İlacın kullanımında infüzyon esnasında ve akabinde 24 saat içerisinde gerçekleşen istenmeyen olaylar da ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında hipertansiyon, başağrısı, döküntü ve ürtiker gibi deri reaksiyonları bulunmaktadır fakat genellikle tedaviyi kısıtlayıcı düzeyde meydana gelmemektedirler (Genentech 2014). Yapılan çalışmalarda tocilizumabın hastaların yaklaşık %2-3’ünde nötropeniye ve %1’inde hayatı tehdit eden (<50.000/mcL) trombositopeniye yol açtığı gözlenmiştir (Genentech 2014).

Karaciğerde bulunan sitokrom p450 (CYP450) enzimleri IL-6 gibi sitokinler vasıtasıyla kontrol altında tutulan enfeksiyon ve enflamasyon durumlarında down-regüle olurlar. Tocilizumab tedavisi alan hastalarda IL-6 sinyalizasyonunun inhibisyonu CYP450 aktivitesini artırarak CYP450 substratı olan ilaçların metabolizmasını hızlandırabilmektedir (Navarro-Millán 2012). Özellikle terapötik aralığı dar olan (varfarin, teofilin gibi) veya dozu bireysel olarak ayarlanan ve CYP450 alt sınıflarınca metabolize olan ilaçların kullanımında hastaların yakın takibi daha da önem kazanmaktadır (Navarro-Millán 2012, Genentech 2014). Oral kontraseptifler, lovastatin, simvastatin ve omeprazol terapötik etkileri bu mekanizmayla azalabilen ilaçlar arasındadır, yine siklosporin konsantrasyonları tocilizumab uygulanan hastalarda düşüş gösterebileceğinden birlikte kullanımda siklosporin dozu ayarlanmalıdır (Navarro-Millán 2012). Bahsi geçen ilaçların konsantrasyonlarındaki bu düşüş tocilizumab kesildikten sonra bir haftaya kadar devam edebilir (Genentech 2014).

3. MATERYAL VE METHOD

Yaptığımız çalışma randomize kontrollü hayvan deneyidir. Bu tez çalışması 161518006 proje no ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün(BAP) desteği ile yapılmıştır. Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu onayı 2016-007 karar sayısı ile alındıktan sonra başlandı. N.E.Ü KONÜDAM Deneysel tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 48 adet erişkin 300-350 gr ağırlığında erkek Wistar albino rat randomize olarak her biri 12 rat içeren 4 gruba ayrıldı: grup1 (kontrol), grup 2 (SAK grubu), grup 3 (SAK+salin) grup 4(SAK+TOC). Tavşanlar 35mg/kg ketamin (Ketalar; Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul -Türkiye ve xylazine 5mg/kg im(Rompun; Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti. İstanbul - Türkiye). kombinasyonu ile anesteziye edildi.Solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısıları sürekli monitörize edildi.

Deney protokolü

1.grup ratlara herhangi bir işlem yapılmadı.

2., 3. ve 4. grup ratların genel anestezi sağlandıktan sonra kuyruk arterlerinden 0,1 ml non-heparinize otolog kan alındı. Daha sonra ratlar baş 45 derece fleksiyonda olacak şekilde stereotaktik frame'e yerleştirildi. Başın ve oksipitoservikal bölgenin polivinilpirolidon iyod ile sterilizasyonu sağlandı. Oksipitoservikal bölgenin orta hattından 2 cm'lik düz bir insizyonla cilt, cilt altı geçildi. Oksipital adele ve posterior servikal adeler diseke edilerek atlantookspital membrana ulaşıldı. Atlantookspital membran 25 gauge iğne ile dikkatli bir şekilde geçilerek sisterna magnaya ulaşıldı. 0,1 ml beyin omurilik sıvısı boşaltıldıktan sonra daha önce kuyruk arterinden alınan kan yaklaşık 2 dakika sürede yavaşça enjekte edildi. İşlemin hemen sonrasında adele dokusu ve cilt sütüre edilerek cerrahi alan kapatıldı. Ratlar 15 dakika süre boyunca 45 derece trendelenburg pozisyonunda kanın tüm beyne dağılmasını sağlamak için tutuldu.

2. gruptaki ratlara sadece SAK yapıp tedavi verilmedi ve 3. gün sakrifiye edildi.

3. grupraki ratlara ilk dozu SAK oluşturulduktan hemen sonra olmak üzere 24 saat'te bir toplamda 3 doz intraperitenoal salin (0,2 ml) uygulaması yapıldı ve 3. gün sakrifiye edildi.

4. gruptaki ratlara ilk dozu SAK oluşturulduktan hemen sonra olmak üzere 24 saat'te bir toplamda 3 doz intraperitoneal tocilizumab (8mg/kg) uygulaması yapıldı ve 3. gün sakrifiye edildi.

Ratlar sakrifiye edildikten sonra beyin spesimenleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Histoloji ve Embriyoloji A.D' da histopatolojik ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıbbi Biyokimya A.D' da biyokimyasal olarak incelenmek üzere alındı.

Ratların beyin dokularında , bcl-2(BAX-1), Kaspaz-3, STAT, IL-6, IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeyleri hazır ticari kit kullanılarak N.E.Ü Meram Tıp Fakültesi biyokimya araştırma laboratuvarında bulunan ELISA cihazında ölçüldü.

Yine ratların beyin sapından elde edilen baziler arter kesitlerinde Hemotoksilen-Eozin ve Tunel yöntemleri ile nöronal hasar, baziler arter çapı ve apoptozis skoru hesaplandı.

Laboratuvar İnceleme

Deney hayvanlarından soğuk fosfat tamponu (50 mM, pH: 7.4) içerisine alınan beyin sapı dokularından doku örnekleri parametrelerin analizine kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında -80 °C' de saklandı. Çözdürülen doku örnekleri tartılarak 10 kat (w/v) soğuk fosfat tamponu (50 mM, pH: 7.4) içerisinde mekanik homojenizatör (İka T10 basic ultra-turrax, Almanya) ve ultrasonik homojenizatör (Bandelin Sonopuls, Almanya) kullanılarak buz içerisinde homojenize edildi. Homojenatlar Hettich Rotina 46R (*Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya*) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 ° C ve 10.000 g hızda 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı.

ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (*BioTek Instruments, Vermont, ABD*) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorban okuyucu xMark (*Bio-rad Laboratories, California, ABD*) sistemi kullanılarak absorban konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre sonuçlar hesaplandı.

Histopatolojik Materyal Metod

Dokular çıkarıldıktan sonra 2 gün % 10'luk formaldehitte tespit edildi. Alkol takibinden sonra parafine gömüldü ve 4 mikronluk kesitler alındı. Ratlardan elde edilen baziller arter kesitleri Hemotoksilen-Eozin ve Tunel yöntemleri ile boyanarak incelendi.

Gruplardan elde edilen verilerden ortalama ve standart hata sunuldu. Gruplar arası istatistiksel karşılaştırmalar Kruskal Wallis testi ile gerçekleştirildi.

Baziler arterin histomorfometrik analizi

Lüminal alan luminal sınırın çevresinden hesaplandı ve membrana elastika internanın sınırları içerisindeki alan ihmal edildi. Her baziler arter için luminal alan bu ölçümlerin ortalaması alınarak elde edildi. Her arterden elde edilen ortalama \pm SH değeri kullanıldı.

Lümen ile kas tabakasının (tunika media) dış sınırı arasındaki duvar kalınlığı baziler arterin her bir bölümünden alınan beş ayrı kesit bölgesi üzerinde ölçüldü. Sonuçlar kesitsel alan için beş ardışık baziler arter segmenti değerinin ortalaması alındıktan sonra, belirli bir damar için ortalama \pm SH değeri olarak verildi (Erdi 2016).

TUNEL method-Apoptotik İndeks

Apoptotik hücreler, ApopTag In Situ Apoptosis Detection Kit (Millipore) kullanılarak işaretlenmiştir. Doku kesitlerindeki DNA fragmanları terminal deoksinükleotidil transferaz etkisi aracılığıyla modifiye edilmiştir. Tüm işlemler üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirilmiştir. TUNEL pozitif hücre sayısının toplam endotel hücresi sayısına oranı bulundu ve yüzdesi alındı. TUNEL pozitif hücreler 4 mikronluk kesitlerde 20'lik objektifde sayıldı ve yüzdeleri alındı (Erdi 2016).

İstatistiksel İnceleme

Verilerin gruplararası karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Gruplararası veri farkları bulunduğunda gruplararası hangi verilerin farklı olduğunu belirlemek için Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Araştıma biyobelirteçleri için $p < 0.001$ olduğundan gruplar arası anlamlı fark bulundu. Sonuçlar tablo ve grafiklerle gösterildi. Grafiklerde median değerler kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda randomizasyon sonucu oluşturulan kontrol ve çalışma gruplarındaki 48 rat, gereç ve yöntemde tanımlanan deney prosedürüne uygun işlemlere tabii tutulduktan sonra takibe alındı. Tüm gruplardaki tavşanların tamamı deney süresince yaşamış olup mortalite gözlenmedi.

Histopatolojik Bulgular

SAK sonrası istatistiksel açıdan anlamlı şekilde artan endotelial apopitoz ve baziler arter duvar kalınlığı değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı, azalan lümen alanının ise tedavi sonrasında istatistiksel açıdan anlamlı şekilde arttığı belirlendi ($p<0.05$). Histopatolojik incelemelerin sonucu Tablo 7’de ve Resim 1-2 ‘de özetlenmektedir.

Tablo 7: Morfometrik ölçümler ve TUNEL Pozitif hücre (apopitotik indeks) ortalamaları

	TUNEL(apopitotik indeks)	Duvar Kalınlığı (μ)	Lümen alanı (μm^2)
Kontrol	2,5 \pm 0,26 ^a	29,69 \pm 0,72 ^a	13232,98 \pm 412,01 ^a
SAK	27,6 \pm 1,48 ^b	37,32 \pm 0,77 ^b	9718,06 \pm 245,09 ^b
SAK+Salin	25,8 \pm 1,74 ^b	39,87 \pm 0,51 ^b	9837,46 \pm 179,16 ^b
SAK+TOC	8,1 \pm 0,56 ^c	31,92 \pm 0,69 ^a	11848,36 \pm 311,33 ^c

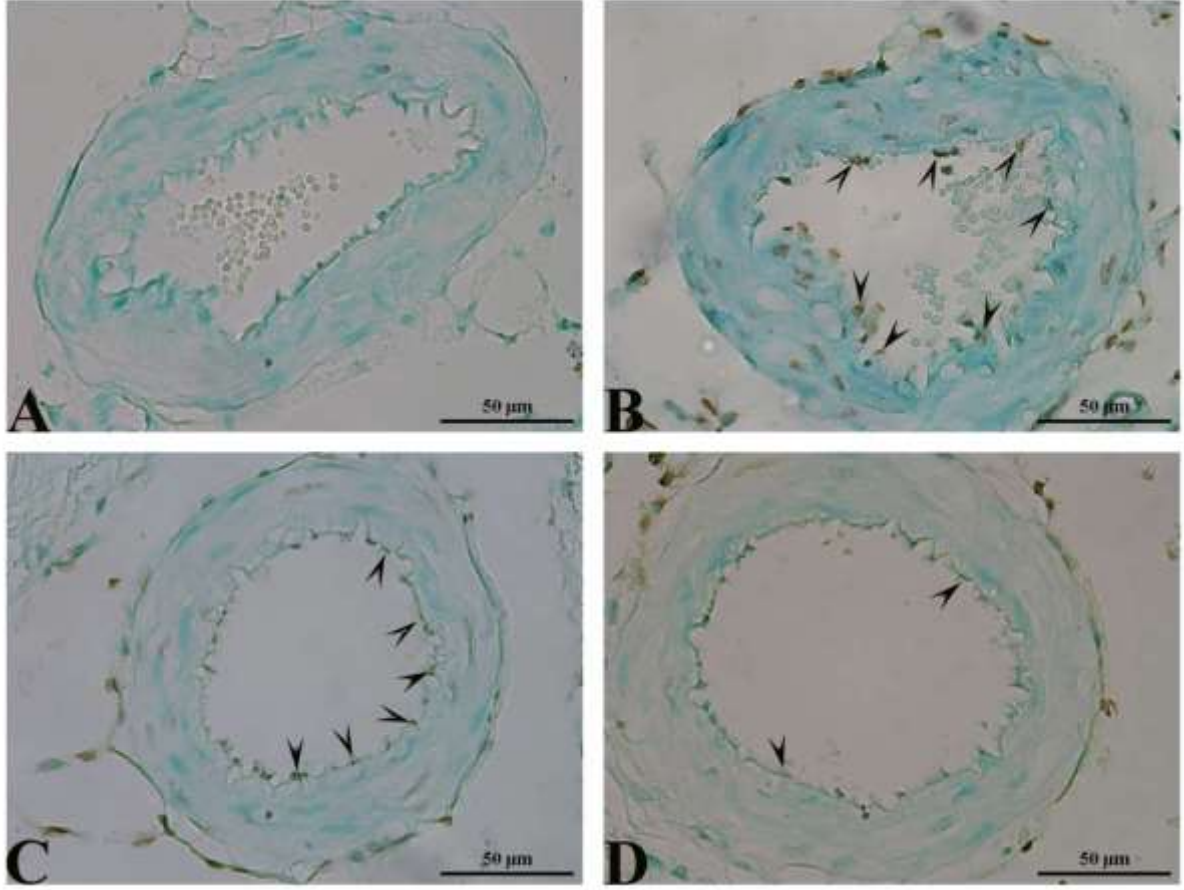
Her sütundaki farklı harfler istatistiksel olarak anlamlı farklılığı ifade etmektedir ($p<0,05$).

Kruskal Valis

a $p<0,000$

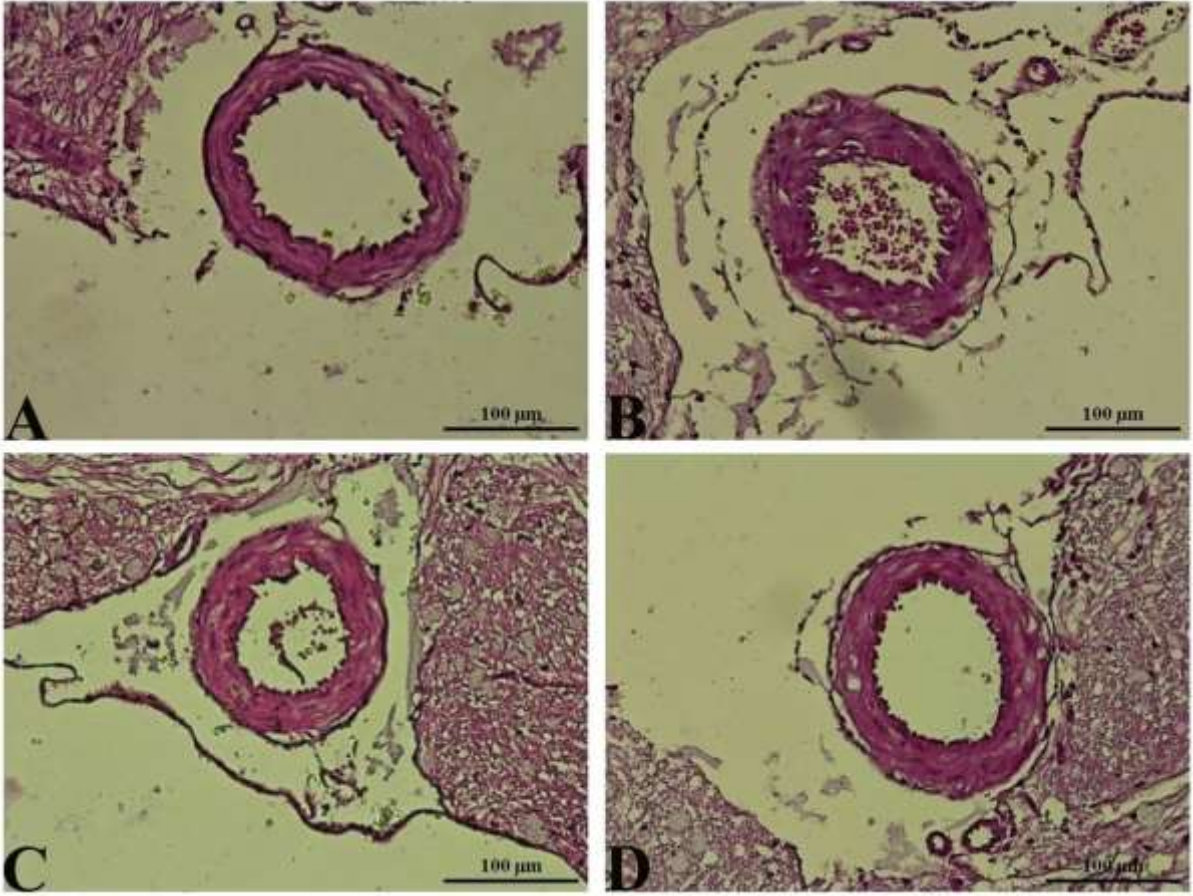
b $p<0,001$

c $p<0,05$



Resim 1: A:Kontrol grubu, B:SAK Grubu, C:SAK+Salin Grubu, D:SAL+Toc Grubu (Oklar: TUNEL pozitif boyanan hücreler).

TUNEL pozitif endotel hücre yüzde ortalamalarının SAK ve SAK+Salin grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı arttığı belirlendi. Toc'un ise TUNEL pozitif endotel hücre yüzde ortalamasını istatistiksel olarak anlamlı düşürdüğü belirlendi (Resim 1).



Resim 2: (H&E) ile boyanan kesitlerde SAK sonrası lümen alanının belirgin şekilde daraldığı, duvar kalınlığının ise arttığı görülmektedir.

A:Kontrol grubu, B:SAK Grubu, C:SAK+Salin Grubu, D:SAL+Toc Grubu. (Arter duvar kalınlığı(Tunika Media))

Biyokimyasal Bulgular

Doku STAT, CASPAZ, BAX(bcl-2), IL6, IL-1 β , TNF- α ve VEGF düzeyleri grup1 (kontrol), grup 2 (SAK grubu), grup 3 (SAK+SALİN), grup4 (SAK+TOC) arasında karşılaştırıldı.

Tablo 8: Biyokimyasal bulgular

	STAT (pg/ml)	CASPAZ (pg/ml)	BAX1 (pg/ml)	IL6 (pg/ml)	IL-1B (pg/ml)	TNF-a (pg/ml)	VEGF (pg/ml)
<i>p</i>	0.002	0.029	0.016	0.002	0.015	0.001	0,000
<i>Grup 1</i>	10,25±0, 50	1,99±0,13	4,91± 0,32	421,36± 75,92	422,46±75 ,23	59,14±12, 59	48,41±1, 92
<i>Grup 2</i>	11,14±0, 57	1,91±0,10	5,03± 0,42	443,07± 62,044	453,07±62 ,04	67,13±19, 50	54,98±2, 91
<i>Grup 3</i>	11,30± 0,48	1,85±0,94	4,96± 0,32	446,07± 114,32	463,56±83 ,75	69,19±21, 02	53,56±4, 91
<i>Grup 4</i>	10,93± 0,38*	1,81± 0,11*	4,56± 0,33*	355,07± 89,69*	438,05± 110,77*	61,93±16, 94*	43,40±5, 49*

Kruskal-Wallis

* p<0,05

Tablo 9: Biyokimyasal bulgular alt grup anlamlılık karşılaştırması

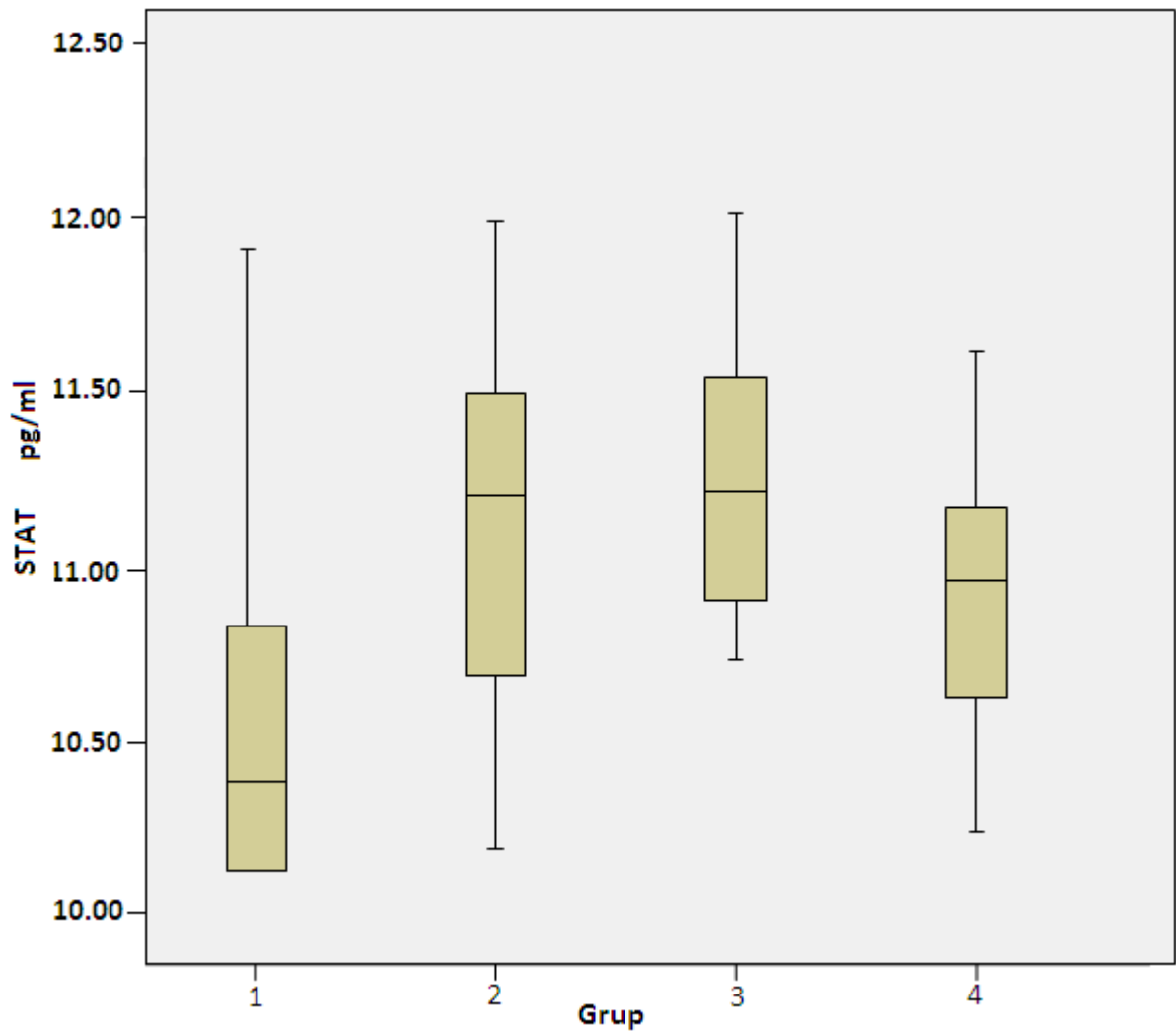
STAT	CASPAZ	BAX1	IL6	IL-1beta	TNF-alfa	VEGF
<i>Ivs 2</i> p0,001	<i>Ivs 2</i> p0,001	<i>Ivs 2</i> p0,001	<i>Ivs 2</i> p0,001	<i>Ivs 2</i> p0,001	<i>Ivs 2</i> p0,001	<i>Ivs 2</i> p0,001
<i>Ivs 3</i> p0,001	<i>Ivs 3</i> p0,001	<i>Ivs 3</i> p0,001	<i>Ivs 3</i> p0,001	<i>Ivs 3</i> p0,001	<i>Ivs 3</i> p0,001	<i>Ivs 3</i> p0,001
<i>Ivs 4</i> p0,001	<i>Ivs 4</i> p0,001	<i>Ivs 4</i> p0,001	<i>Ivs 4</i> p0,001	<i>Ivs 4</i> p0,001	<i>Ivs 4</i> p0,001	<i>Ivs 4</i> p0,001
<i>2 vs 3</i> p0,976	<i>2 vs 3</i> p0,569	<i>2 vs 3</i> p0,235	<i>2 vs 3</i> p0,754	<i>2 vs 3</i> p0,123	<i>2 vs 3</i> p0,287	<i>2 vs 3</i> p0,412
<i>2 vs 4</i> p0,000	<i>2 vs 4</i> p0,000	<i>2 vs 4</i> p0,000	<i>2 vs 4</i> p0,000	<i>2 vs 4</i> p0,000	<i>2 vs 4</i> p0,000	<i>2 vs 4</i> p0,000
<i>3 vs 4</i> p0,000	<i>3 vs 4</i> p0,000	<i>3 vs 4</i> p0,000	<i>3 vs 4</i> p0,000	<i>3 vs 4</i> p0,000	<i>3 vs 4</i> p0,000	<i>3 vs 4</i> p0,000

Mann whitney _U test

*p<0.005

Doku STAT düzeyleri her çalışma grubu için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). STAT düzeyinin SAK+TOC grubunda $10,93\pm0,38^*$ pg/ml ile SAK ($11,14\pm0,57$)ve SAK +Salin ($11,30\pm0,48$) grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ile SAK ve SAK +Salin grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu ve SAK ,SAK+SALİN grubunda STAT düzeyinin arttığı gözlemlendi.

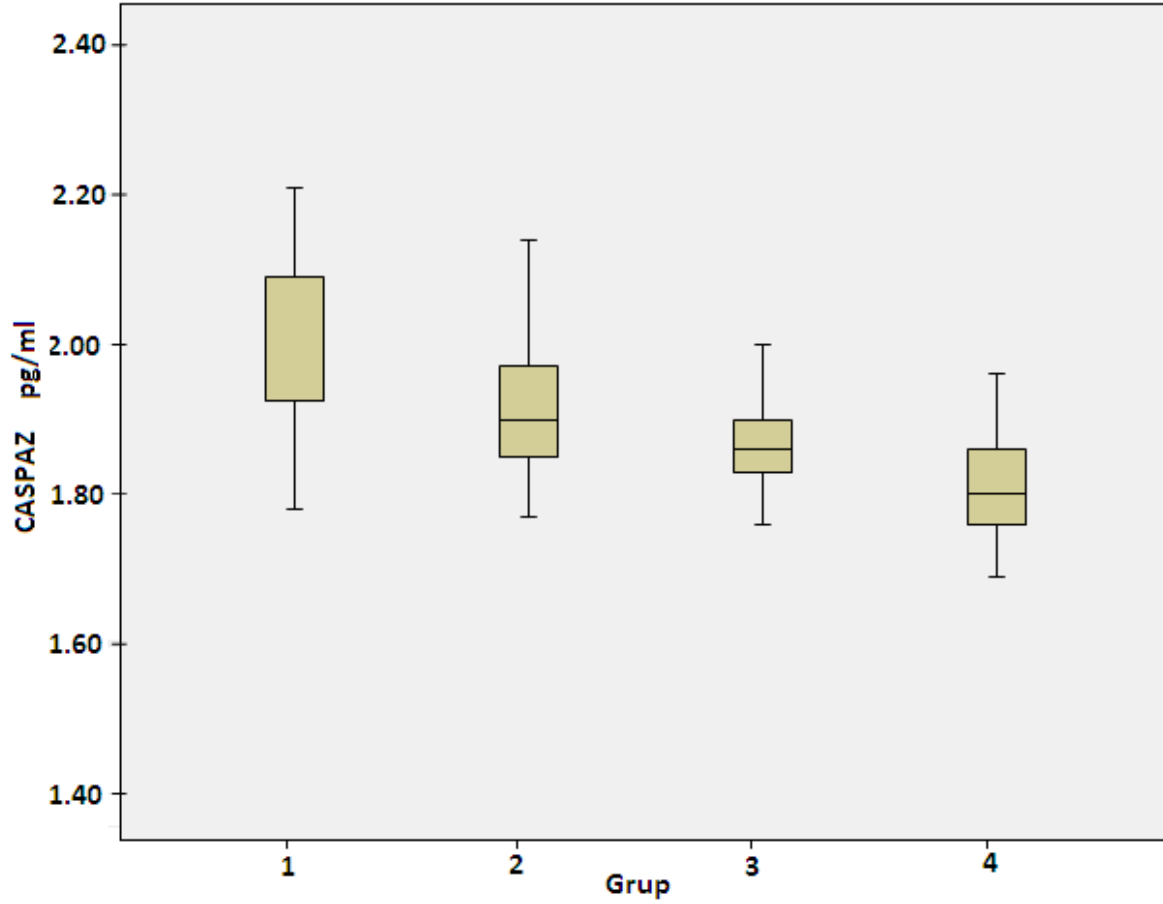
Grafik 1 de her dört grup için doku STAT değerleri gösterilmiştir



Grafik 1: Her dört grup için STAT düzeyleri.

Doku KASPAZ düzeyleri her çalışma grubu için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmektedir ($p < 0,05$). KASPAZ düzeyinin SAK+TOC grubunda $1,81 \pm 0,11$ *pg/ml ile Kontrol ($1,99 \pm 0,13$), SAK ($1,91 \pm 0,10$) ve SAK +Salin ($1,85 \pm 0,94$) grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ile SAK ve SAK+Salin grubu arasında anlamlı farklılık yoktu.

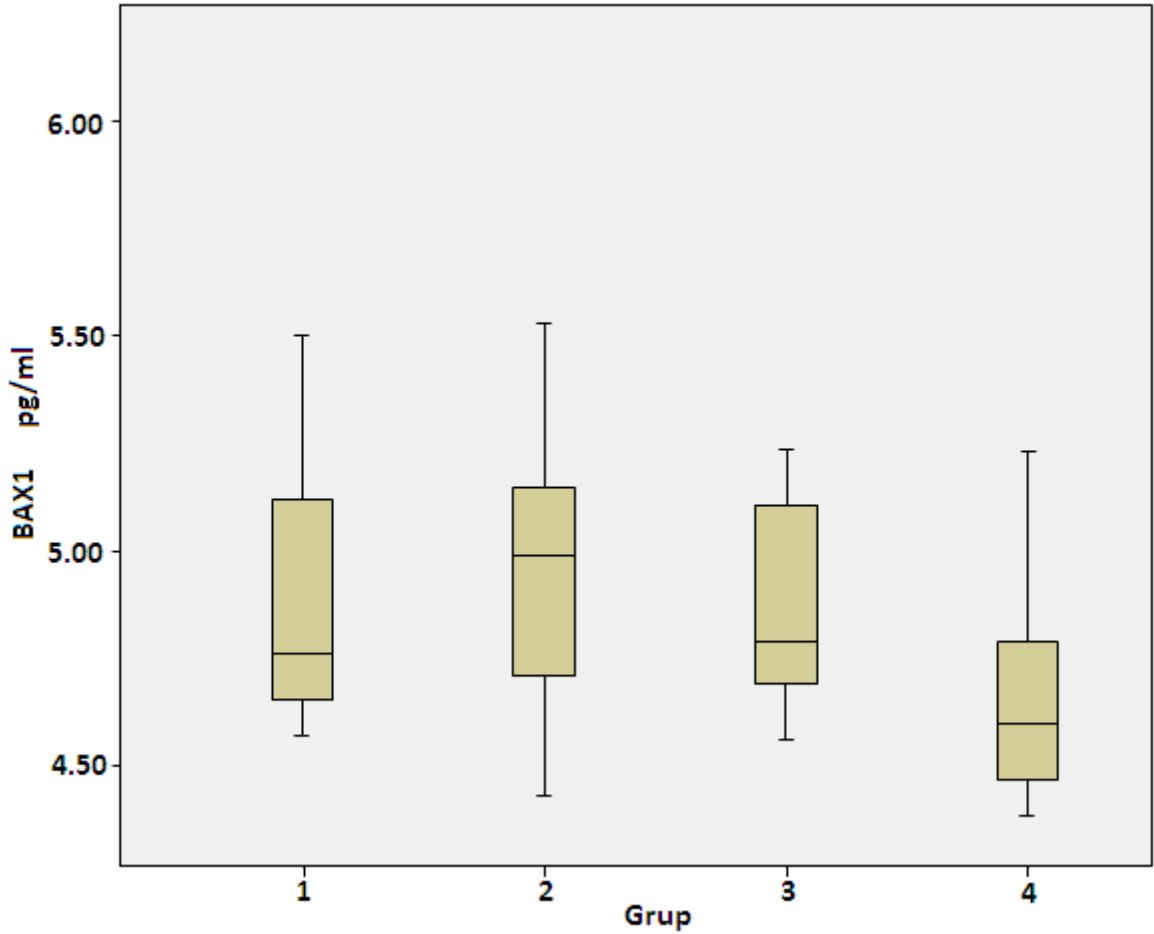
Grafik 2 de her dört grup için doku KASPAZ değerleri gösterilmiştir



Grafik 2: Her dört grup için KASPAZ düzeyleri.

Doku BAX1 düzeyleri her çalışma grubu için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmektedir ($p < 0,05$). BAX1 düzeyinin SAK+TOC grubunda ($4,56 \pm 0,33$) pg/ml ile Kontrol ($4,91 \pm 0,32$), SAK ($5,03 \pm 0,42$) ve SAK+Salin ($4,96 \pm 0,32$) grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ile SAK ve SAK+Salin grubu arasında anlamlı farklılık yoktu.

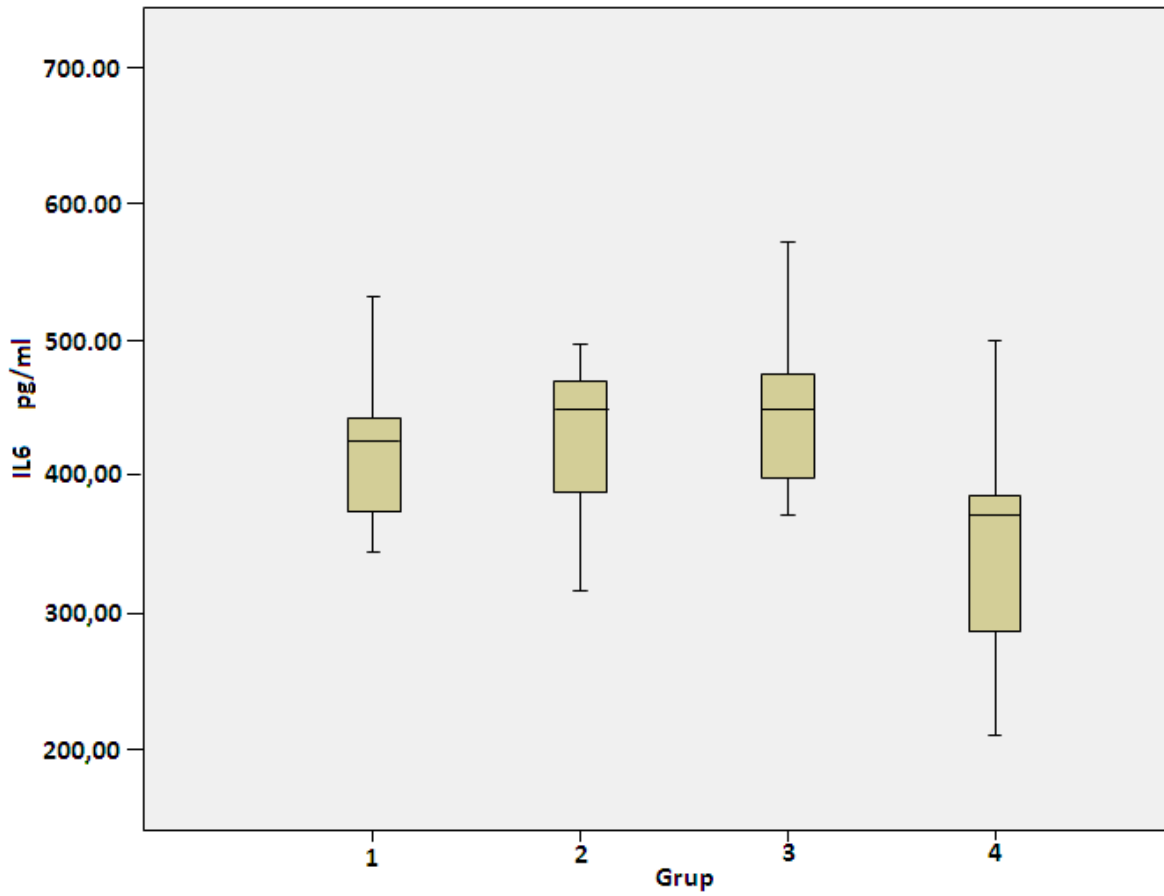
Grafik 3 de her dört grup için doku BAX1 değerleri gösterilmiştir.



Grafik 3: Her dört grup için BAX1 düzeyleri.

Doku IL-6 düzeyleri her çalışma grubu için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmektedir ($p < 0,05$). IL-6 düzeyinin SAK+TOC grubunda ($355,07 \pm 89,69^*$) pg/ml ile Kontrol ($421,36 \pm 75,92$), SAK ($443,07 \pm 62,044$) ve SAK+Salin ($446,07 \pm 114,32$) grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ise SAK ve SAK+Salin grubu arasında anlamlı olarak daha düşüktü.

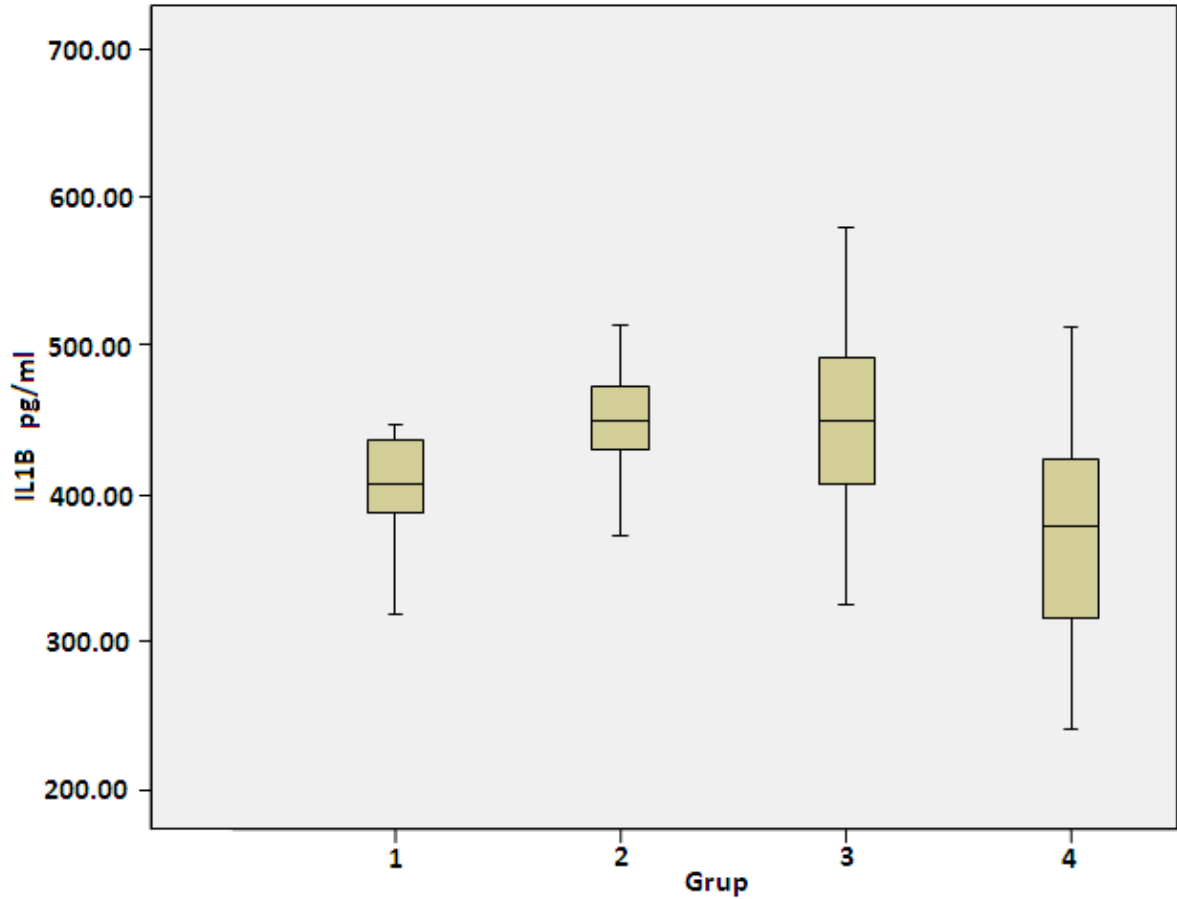
Grafik 4 de her dört grup için doku IL6 değerleri gösterilmiştir.



Grafik 4: Her dört grup için IL6 düzeyleri.

Doku IL-1 β düzeyleri her çalışma grubu için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmektedir ($p<0,05$). IL-1 β düzeyinin SAK+TOC grubunda ($438,05\pm110,77$ *pg/ml ile Kontrol ($422,46\pm75,23$), SAK ($453,07\pm62,04$) ve SAK+Salin ($463,56\pm83,75$) grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ise SAK ve SAK+Salin grubu arasında anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

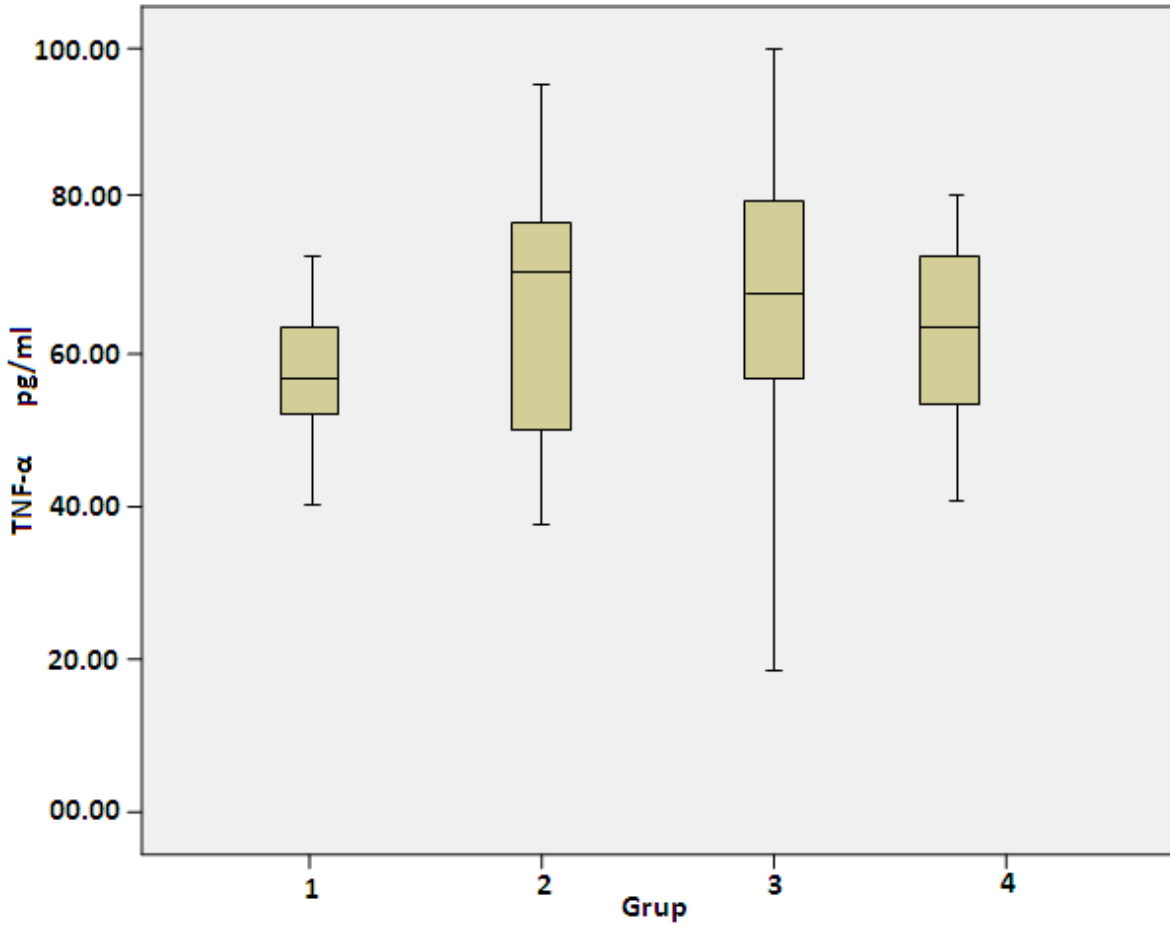
Grafik 5 de her dört grup için doku IL-1 β değerleri gösterilmiştir.



Grafik 5: Her dört grup için IL-1 β düzeyleri.

Doku TNF- α düzeyleri her çalışma grubu için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmektedir. ($p < 0,05$) TNF- α düzeyinin SAK+TOC grubunda ($61,93 \pm 16,94$) pg/ml ile Kontrol ($69,14 \pm 12,59$), SAK ($67,13 \pm 19,50$) ve SAK+Salin ($57,19 \pm 21,02$) grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ise SAK ve SAK+Salin grubu arasında anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

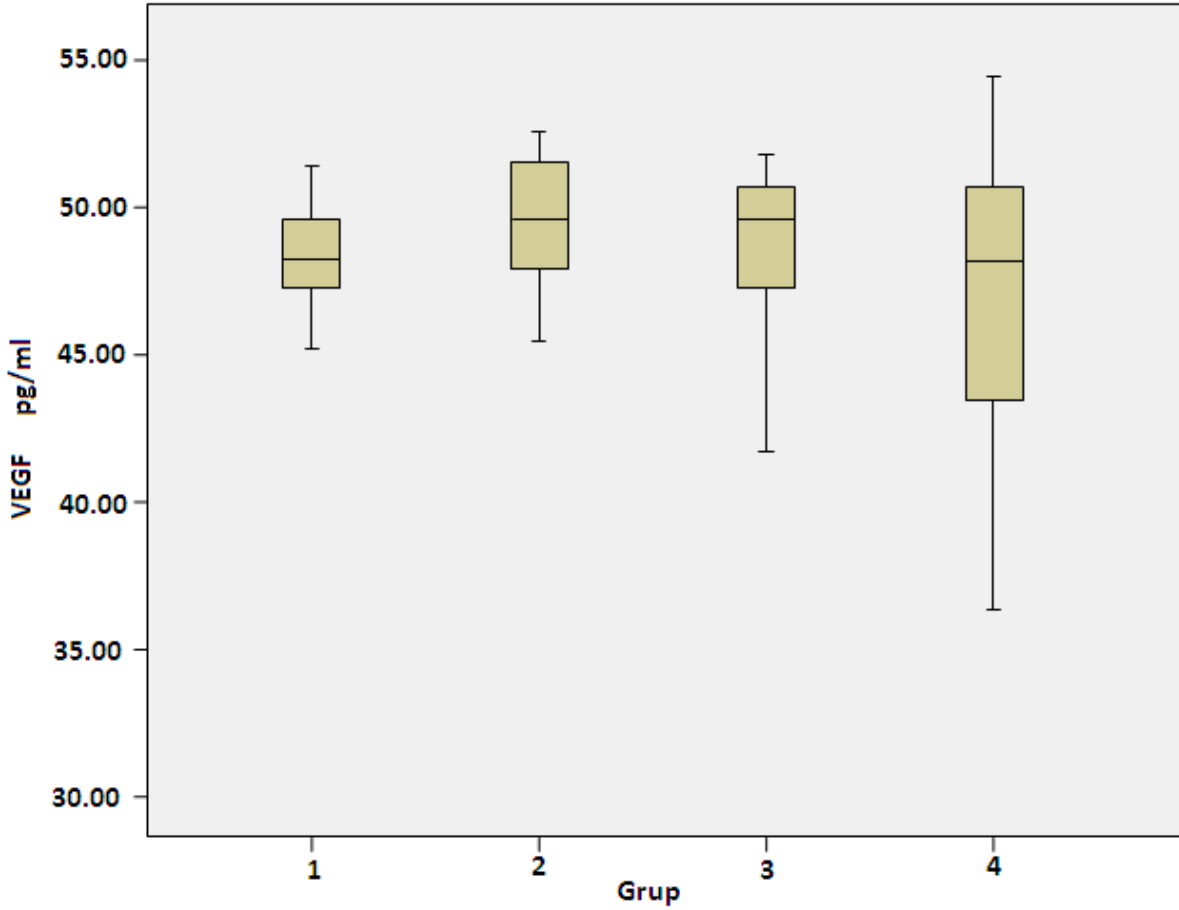
Grafik 6 da her dört grup için doku TNF- α değerleri gösterilmiştir.



Grafik 6: Her dört grup için TNF- α düzeyleri.

Doku VEGF düzeyleri her çalışma grubu için karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmektedir. ($p < 0,05$) VEGF düzeyinin SAK+TOC grubunda ($43,40 \pm 5,49^*$) pg/ml ile Kontrol ($48,41 \pm 1,92$), SAK ($54,98 \pm 2,91$) ve SAK +Salin ($53,56 \pm 4,91$) grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendiği gözlemlendi. Kontrol grubu ise SAK ve SAK+Salin grubu arasında anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlemlendi.

Grafik 7 de her dört grup için doku VEGF değerleri gösterilmiştir.



Grafik 7: Her dört grup için VEGF düzeyleri.

5. TARTIŞMA

SAK birçok nedene bağlı, her yaşta görülebilen, morbidite ve mortalite oranları yüksek akut hemorajik serebrovasküler bir olaydır. SAK hastalarındaki esas problem 3.-14. günler arasında gelişen, sıklıkla semptomatik olan, vazospazma bağlı kalıcı serebral iskemidir. Beyin bazalinde yer alan majör serebral arterlerin lümen çaplarında fokal veya diffüz daralma olarak tanımlanan serebral vazospazm, SAK sonrası görülebilen ve mortalite ve morbiditeyi olumsuz yönde etkileyen en önemli patolojik komplikasyondur (Faraci 1998). İlk kez Reimenschnider tarafından 1951 yılında anjiyografi ile tespit edilen serebral vazospazm, hem mekanizması, hem tedavisi, hemde profilaksisi açısından halen çözümlenememiş büyük bir sağlık sorunu olarak karşımızda durmaktadır. Serebral arteryel vazospazm, fokal, segmental, diffüz, semptomatik veya asemptomatik olabilir. Geç, fokal, yada diffüz iskemik nörolojik defisitler serebral arteryel vazospazm ile birlikte gider. Vazospazmın bilinen semptomları saatler günler boyunca yavaş olarak gelişebilir. Şiddetlenen başağrısı bilinçte bulanıklık, artan meningismus düşük derecede ateş ve fokal nörolojik bulgular vazospazmın semptomlarıdır. (Wintermark 2006)

SAK sonrası gelişen vazospazm konusunda deneysel araştırmalar tüm dünyada süratle devam etmektedir. Patogenez, tedavi ve profilaksi araştırması için en uygun yöntem insan serebral arterlerinin kullanılmasıdır, fakat böyle bir imkan mümkün olmadığından çalışmalara hayvanlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu araştırmalarda kullanılacak tam anlamıyla insan benzeri bir denek bulunamamıştır. Birçok deney hayvanı SAK modellemesinde kullanılmıştır. Bu amaçla en çok kullanılan hayvanlar sıçan, fare, köpek ve tavşandır. Bu deney hayvanlarında da subaraknoid kanama oluşturabilmek için bir çok yöntem geliştirilip, kullanılmıştır. Megyesi (2000) tarafından hayvan modellerindeki serebral vazospazm ile ilgili yayınlanan bir tarama çalışmasında özellikle şu 3 metoddan bahsedilmiştir: 1) Bir arter, kan kendi etrafında ve komşu yapılarda toplanacak şekilde hasarlanmıştır. 2) Bir arter cerrahi olarak açığa çıkarılmıştır ve arterin etrafına başka bir bölgeden elde edilen otolog kan yerleştirilmiştir. 3) Başka bir bölgeden gelen kan subaraknoid boşluğa enjekte edilmiştir ve arterlerin etrafında toplanmasına izin verilmiştir. Her tekniğin kendisine göre avantaj ve dezavantajları da mevcuttur. Günümüzde bu amaçla bilinen ve en çok uygulananı, sisterna magnaya, kuyruk arterinden alınan kanın enjekte edilmesi yöntemidir. Hem uygulama kolaylığı hemde sık kullanılması nedeniyle bizde çalışmamız da sisterna magnaya otolog kan enjeksiyonu ile subaraknoid kanama modelini uyguladık. Bir diğer konuda hayvan modellerinde insana benzer şekilde SAK ve vazospazm ortaya çıkarmaktır. Kullanılan metodlardaki hayvanlarda subaraknoid boşlukta bulunan intrakraniyel arterlerde periferik sistem arterlerinden farklı olarak adventisya tabakalarının iyi gelişmemiş olması, vaso

vazorumlarının olmaması ve bu hayvanlarda kollateral dolaşımın iyi geliştiği için vazospazma bağlı nörolojik defisit nadir olarak ortaya çıkması insanlardaki SAK ve vazospazma yakın bir durum sağlayabilmektedir. Baziler arteri kulanmanın bir diğer avantajı da posterior sirkülasyonun iyi gelişmiş olmasıdır (Megyesi 2000). Bizde çalışmamızda bu nedenlerden dolayı tosilizumabın vazospazma olan etkisini araştırmak amacıyla ratlarda deneysel SAK modelini kullandık.

SAK sonrası gelişen serebral vazospazmın tedavisindeki öncelikler serebral perfüzyonu arttırmak için hemodinamik güçlendirme tedavisi ve damarlardaki daralmayı geri döndürmek için endovasküler prosedürlerdir. Bu tedaviler birbirlerinin tamamlayıcısı durumundadırlar. Özellikle hemodinamik güçlendirme tedavisi kardiyak yetmezliği olmayan tüm hastalara önerilmiştir (Diringer 2007). Hemodinamik güçlendirme tedavisi günümüzde ‘‘3H (Triple H)’’ tedavisi olarak uygulanmaktadır. Bu tedavi hipertansiyon, hemodilüsyon ve hipervolemiyi kapsamaktadır. Hipertansiyon için genellikle fenilefrin, dopamin ve norepinefrin, hipervolemik tedavide sıklıkla hipertonic salin solüsyonları (%1.5 veya 3 lük normal salin) ve kolloid ajanlar (en sık %5 veya %25’lik solüsyon içinde albümin) (Maroon 1979), hemodilüsyon amacı ile de mannitol tercih edilmektedir. Hastalar bu dönemde beyin ödemi ve iskemi artıran etkenler olan hiponatremi, hiperglisemi, hipoksi ve hipertermiden korunmalıdırlar (Egemen N 1995). 3H tedavisi uygulanan standart bir tedavi olmakla birlikte SAK sonrası gelişen vazospazmı önlemek için bir çok ilaç geliştirilmiştir. Nimodipin, nikardipin, AT877, nikorandil, sildenafil, magnezyum gibi pek çok kalsiyum kanal blokeri subaraknoid kanamalı hastalarda kullanılmıştır (Solenski NJ 1995). Yalnızca oral nimodipin uygulaması sekonder iskemi etkisini azaltarak fonksiyonel sonlanımı iyileştirmiştir. Standart olarak oral nimodipin 21 gün boyunca her 4 saatte 60 mg olmak üzere anevrizmal SAK geçiren her hasta da önerilmektedir. SAK tedavisinin; serebral vazospazmın önlenmesinin yanı sıra inflamatuvar yanıtın baskılanması ve damar harabiyetine neden olan apoptotik sürecin baskılanmasını içeren kompleks bir süreci kapsamaması gerekmektedir. Vazospazm; adrenerjik sistemin nörojenik ve arter damar duvarının primer miyojenik cevabı ile kandan serbest kalan maddelere karşı damar duvarının farmakolojik reaksiyonu olarak tanımlanmıştır. Erken dönemde gelişen akut hemorajiye bağlı serebral vazospazma ek olarak günler sonra gelişen gecikmiş vazospazm damar lümeninde hipertrofi ile karakterize morfolojik değişikliklere yol açmaktadır. IL6, TNF- α ve IL-1 β gecikmiş serebral vazospazmdan sorumlu tutulan en önemli immunolojik ajanlardır. Suçlanan birçok etyolojik nedenin yanı sıra subaraknoid kanamanın oluşturduğu mekanik baskının etkisi ve kanama alanında oluşan oksidatif stress artışına yol açan kan komponentlerine bağlı (oksihemoglobin, demir, norepinefrin,

prostaglandinler, serbest radikaller) vasküler endotelyal hücre harabiyeti, NO azalması, endotelin miktarının artması, immunolojik sitokinlerin artışıda (TNF- α , IL-1 β , IL-6 , IL-8) serebral vazospazmdan sorumlu tutulmaktadır (Osuka 1998, Fassbender 2001). Vasküler hücre membran harabiyeti neticesinde intrasellüler kalsiyum birikimi oluşması azalmış perfüzyonun etkisi ile akut hücre ölümüne ek olarak artmış programlı hücre ölümü sürecini başlatır. Reperfüzyonun sağlanmasına rağmen devam eden apoptozis süreci nöral hasarı ve morbiditeyi arttırmaktadır. Kalsiyumun sitozolik birikimi, nitrik oksit dahil serbest radikallere maruz kalma, demir birikimine bağlı toksik etkiler ve mitokondrial disfonksiyon gibi başlangıçtaki hasarı devamlı hale getirerek kısır bir döngü oluşturmakta ve bu nedenle serebral vazospazma neden olan akut etkinin tedavisi dışında apoptoz sürecinde baskılanması gerekmektedir. Buna paralel olarak literatürdeki çalışmalar SAK sonrasında gelişen inflamatuvar yanıtın ve apoptozis sürecinin vazospazmın gelişiminde rol oynayabileceği hipotezini ortaya koymaktadır (Mayberg 1990, Frijns 2002, Lo 2003, Koliass 2009).

Tocilizumab, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir monoklonal antikor olup etkisini, spesifik olarak IL-6'nın hücre membran yüzeyinde ve hücre içinde bulunan reseptörlerine bağlanarak gösteren IL-6 reseptör blokörüdür (Suzuki M 2010). Bu nedenle, IL-6 ile indüklenen bağışıklık sistemi hastalıklarında ve özellikle romatoid artrit tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadır (Smolen JS 2008). Literatürde özellikle diğer antiromatizmal ilaçlara dirençli romatoid artrit olmak üzere, endometriozis, nonenfeksiyöz üveit, akciğer kanseri, juvenil idiyopatik arterit, serebral iskemi gibi hastalıklarda kullanımına ilişkin çalışmalar bulunmaktadır (Bykerk 2015, Papo 2014, Ando 2014, Frampton 2013, Wang 2016). Tocilizumab'ın bir başka önemli özelliğide onaylı tek IL-6 reseptör blokörü olmasıdır. Tocilizumabın; IL-6 reseptör blokörü olması ve buna bağlı olarak anti-inflamatuvar ve dolaylı olarak anti-apoptotik özelliğinden yararlanılarak daha önce bir çok çalışmada kullanılmış olması nedeniyle bizde çalışmamızda ratlarda deneysel SAK modelinde tocilizumabı kullandık.

Vazospazmın en belirgin göstergesi baziler arter lümen çapındaki daralma ve internal elastik laminadaki kısılmadır. Bunun dışında yine baziller arter duvar kalınlığının artması da vazospazmın kriterlerinden kabul edilmektedir. Deneysel vazospazmın değerlendirmesinde bir çok yöntem olmakla birlikte sıklıkla anjiyografi, transkraniyal doppler, histolojik ve stereolojik ölçümler yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir (Cusin 1995). Biz çalışmamızda,

hem görsel hemde kantitatif sonuçlar elde etmemizi sağlayan bir yöntem olması nedeniyle, histolojik ölçümlerle değerlendirme yapmayı tercih ettik.

Yaptığımız bu çalışmada histolojik olarak ilk amacımız oluşturduğumuz SAK modelinde vazopazmın en belirgin göstergesi olan arter duvar kalınlığı ve lümen alanında değişikliklerin olduğunu gözlemlemektir. Sugawara (2008) ratlar üzerinde SAK modeli oluşturduğu çalışmasında damar duvar kalınlığının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu ve damar lümen genişliğinin daha az olduğunu göstermiştir. Ram (1991) ratlar üzerinde yapılan SAK modelinde magnezyum sülfat verilmesinin etkinliğini araştırmış, SAK oluşturulmuş olan ratlarda damar duvar kalınlığının kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bizde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak SAK, SAK+Salin grubunda duvar kalınlığının kontrol ve TOC+SAK grubundan istatistiksel anlamlı olarak, daha yüksek olduğunu ve damar lümen çapının SAK grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha küçük olduğunu gözlemledik. Apoptozisin hücre ölümüne neden olan önemli bir hücresel yolak olduğu ve genel olarak inhibe edilmesinin mortalite ve klinik sonuçlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. SAK sonrası gelişen serebral vazospazm da apoptoziste artış saptanmış olup, serebral vazospazmın nedeni mi yoksa sonucumu olduğu halen tartışma konusudur (Cahill 2006, Sen 2006). Ayrıca serebral vazospazm oluşumunda apoptozisin rolü hayvan modelli SAK çalışmalarında gösterilmiştir (Meguro 2001, Zubkov 2002). Apoptozis sürecinin histolojik göstergesi bizimde çalışmamızda kullandığımız TUNEL pozitif endotel hücresi sayımıdır. Otrowski (2005) ratlarda SAK modeli oluşturmuş ve hiperbarik oksijen tedavisinin etkisini araştırmıştır. Bulgularında SAK oluşturduğu ratlarda kontrol grubuna göre apoptozis sürecinin daha çok olduğunu ve bunun göstergesi olarak da endovasküler Tunnel pozitif hücre sayısının arttığını belirtmiştir. Zhou (2005) SAK sonrası apoptozis sürecini P53 protein düzeyi ve Tunnel pozitif hücre sayısı ile araştırmış ve SAK geliştirdiği ratlarda kontrol grubuna göre daha yüksek Tunnel pozitif hücre bulunduğunu belirtmişlerdir. Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak TUNEL pozitif endotel hücresi sayısının SAK, SAK+Salin grubunda artmış apoptozise bağlı olarak kontrol ve TOC+SAK grubundan istatistiksel olarak daha çok olduğunu gözlemledik.

Tocilizumabın anti-apoptotik özelliklerinin insanlar üzerinde klinik çalışması henüz mevcut değildir. Ancak, Wang (2016) ratlar üzerinde serebral iskemi modeli oluşturarak yaptığı çalışmada iskemi gelişen grupta kontrol grubuna göre daha çok tunnel pozitif boyanma saptandığını fakat tocilizumab kullanımının antiapoptotik etki ile tunnel pozitif boyanmayı

azalttığını tespit etmiştir. Yine Zue ve arkadaşları da (2016) hipoksi sonrası nöral glial hücrelerde tocilizumabın apopitozise bağlı damar lümeni daralması ile tunel pozitifliği oranında, kontrol grubuna göre azalma saptamışlardır. Bizde bu çalışmada tocilizumabın apopitozis sürecini baskıladığını göstermeye çalıştık. Sonuçlarımız da SAK ve SAK+SALİN grubunda tunel pozitif hücre sayısının kontrol ve TOC+SAK grubuna göre daha çok olduğunu tespit ettik.

Çalışmamızın biyokimyasal olarak ilk amacı ise oluşturduğumuz SAK modelinde inflamatuvar, angiogenetik ve proapoptotik sitokinlerin arttığını göstermekti. SAK, SAK+SALİN grubunda kontrol grubuna göre inflamatuvar proteinler olan IL6, TNF- α ve IL-1 β 'nin ve bir angiogenetik protein olan VEGF'nin kontrol ve TOC+SAK grubuna göre artış gösterdiğini gözlemledik. Apopitozis gelişimini engelleyen STAT-3 ve Bcl-2(BAX) proteinlerinin SAK, SAK+SALİN grubunda kontrol ve TOC+SAK grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu ve bir pro-apoptotik olan Kaspaz 3 proteinlerinin SAK, SAK+SALİN grubunda kontrol ve TOC+SAK grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik.

IL-6; T lenfositler ve makrofajlar tarafından üretilen ve B hücre proliferasyonu ile antibody üretimini, ayrıca T hücrelerinin maturasyonunu sağlayan sistemik inflamatuvar yanıtta rol olan bir sitokindir. Romatolojik hastalıkların özellikle hücrel immun sistem nedeni ile oluştuğu bilinmektedir ve IL-6'nın bu hastalıklarla ilişkisi ortaya konmuştur. Özellikle Romatoid Artrit tedavisinde IL-6 inhibisyonunun TOC ile sağlanmasının tedavi başarısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Houssiau 1988, Nishimoto 2009, Volpin, 2014). IL-6 inflamatuvar süreçler ile serebral vazospazmın oluşumunda da rol almaktadır. IL-6'nın PGI2 inhibisyonu ve C-sis gen m RNA seviyesini arttırarak, vazokonstriktör olarak vazospazmda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür Bu nedenle IL-6 düzeyinin düşürülmesinin serebral vazospazma bağlı gelişen santral sinir sistemi komplikasyonlarında azalma sağlayacağı düşünülmüştür (Fassbender 1994, Kikuchi 1995, Taga 1997, Hendryk, 2004). Osuka (2006) ratlar üzerinde yaptığı çalışmada subaraknoid hemoraji oluşturduğu deneklerde IL-6 düzeyinin kontrol grubuna göre arttığını göstermişlerdir. Ni W (2011), IL-6 seviyesinin klinik başlangıçtan önce, tedaviden sonra 3. günlerde subaraknoid kanamanın ardından vazospazmı öngörmek için güvenilir bir erken belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Mathiesen ve arkadaşları (1993), yaptıkları bir klinik çalışmada, SAK sonrası serum ve BOS örnekleri alınan hastalarda BOS'da IL-6 seviyesinin artış gösterdiğini, yine Kwon ve arkadaşları (2001)

SAK nedeniyle yatırılan 19 hasta ve 12 kontrol grubunda yaptıkları çalışmada SAK sonrası geç iskemik defisit gelişen hastalarda da IL-6 seviyesinin yükseldiğini bulmuşlardır. Kikuchi (1995) tarafından yapılan klinik çalışmada ise SAK'lı hastalarda IL-6'nın immunomodülatör olarak rol oynayabileceği ve IL-6'nın PGI2 inhibisyonu ile vazokonstriktör olarak vazospazmda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Literatürdeki çalışmalar ışığında bizim çalışmamızda da IL-6 seviyesi düşürülerek serebral vazospazmın azaltılabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda da literatür ile uyumu olarak kontrol ve TOC+SAK grubunda, gelişmiş serebral vazospazm oluşumu histolojik olarak kanıtlanmış olan SAK ve SAK+Salin gruplarına göre IL-6 seviyesini önceki çalışmalarla uyumlu olarak göre düşmüş olarak gözlemledik.

TNF- α , makrofaj yüzeyinden, T-lenfositlerden, Natural Killer (NK) hücrelerinden, düz kas hücrelerinden ve fibroblastlardan eksprese edilen, 26 kDa ağırlığında homotrimerik transmembran bir proteindir (Beg 1994). Apoptotik hücre ölümünü ve inflamasyonu indükler, tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller. TNF- α , hem normal hem de patolojik hücrelerin biyolojik etkilerinin oluşmasını sağlayan bir sitokindir. TNF- α inflamatuvar süreç boyunca anahtar bir role sahiptir. İnflamatuvar sitokinlerin (IL-1 β , IL-6, IL-8) salınımını uyarır, bir seri kritik kemokin artışına yol açar ve ayrıca endotel adezyon moleküllerinin güçlü bir aktivatörüdür. TNF- α 'nın bu fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler (Beutler 1989). TNF- α düzeyleri, romatoid artrit (RA), ankilozan spondilit (AS), psoriasis ve Crohn hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF- α düzeylerinin doku hasarı ile ilgili olabileceğini göstermektedir (Nadkarni 2007). TNF- α düzeyinin SAK sonrasında arttığı gösterilmiştir. Mathiesen (1997) TNF- α düzeyinin serebral hemoraji sonrasında arttığını ve inflamatuvar süreçte anahtar rol oynadığını belirtmiştir. Hanafy (2010) SAK gelişen koma halindeki 14 hastada yaptığı çalışmada beyin dokusunda TNF- α seviyesinin hemoraji ağırlığı ile orantılı olarak arttığını göstermiştir. Bizde çalışmamızda TNF- α 'nın SAK grubuna göre TOC+SAK grubunda anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözlemledik. Shimamoto (2013) tocilizumab terapisi verilen hastalarda tedavi sonrası inflamatuvar sitokinlerin değişimini gözlemlemiş ve TNF- α düzeyinin anlamlı olarak azaldığını göstermiştir. Jiang ve arkadaşları (2015) tocilizumabın intrasisternal kullanımı sonrasında cerrahiye bağlı inflamatuvar yanıt artışı ve nöral hasarda etkin olduğunun kanıtlarından birinde TNF- α düzeyinin anlamlı olarak düşürülmesi olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamız bildiğimiz kadarı ile literatürde ratlarda sak modeli kullanılarak tocilizumabın TNF- α seviyesine etkisini gösteren ilk çalışmadır.

VEGF'nin histamin ve bradikininden daha güçlü olarak vasküler permabiliteyi arttırdığı bilinmektedir. Artan anjiogenez sonrası doku permabilitesi artmakta ve beyin dokusunda ödem artışına neden olmaktadır (Dvorak 1995). İnvo ve invitro ortamda hipoksiye sekonder olarak VEGF'nin arttığı bilinmektedir (Banai 1994). Joško (2003) ratlar üzerinde oluşturduğu subaraknoid hemoraji modelinde kontrol gurubuna göre VEGF düzeyinin anlamlı olarak arttığını gözlemlemiştir. Song (2013) yaptığı çalışmada romatoid artirit için TOC tedavisinin IL-6 seviyesinin azaltılması ile anti-inflamatuar etki oluşmasının yanı sıra VEGF düzeyini etkileyerek aşırı anjiogenezis sürecini azalttığını göstermişlerdir. Taşkın ve arkadaşları (2016) rat modeli üzerinde yapmış oldukları endometriozis çalışmasında TOC tedavisinin VEGF düzeyini anlamlı olarak düzelttiğini göstermişler ve bu nedenle VEGF artışı ile patolojik anjiogenez mekanizmasının TOC tedavisi ile düzeltilebileceğini belirtmişlerdir. VEGF'nin subaraknoid kanama sonrası önemi bilinmekle beraber tocilizumabın SAK sonrası artan VEGF üzerine olan etkisini araştıran çalışma henüz yoktur. Bu nedenle tocilizumabın VEGF üzerinde inhibitör etkisi olacağını düşündüğümüz SAK modeli oluşturduğumuz ratlarda SAK ve SAK+SALİN Gurubuna göre tozilizumab tedavisi verilen ratlarda VEGF düzeyinin daha düşük, kontrol gurubuna göre ise daha yüksek olduğunu gösterdik. Çalışmamız tocilizumabın SAK modeli oluşturduğumuz ratlarda VEGF düzeyine etkisini inceleyen ilk çalışmadır.

Çalışmamızda SAK sonrası gelişen inflamatuvar yanıt oluşumunda rol aldığı bilinen IL-1 β 'nin, oluşturduğumuz SAK modelinde kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gösterdik. Ciurea (2013) subaraknoid hemoraji üzerine yaptığı derlemesinde IL-1 β 'nin SAK gelişen hastalarda inflamatuvar yanıtın oluşması ve devamında kilit bir rol oynadığını belirtmiştir. Ostrowski (2007) SAK sonrasında IL-1 β 'nin erken beyin hasarı oluşmasında rol oynadığını belirtmiştir. Tuttolomondo (2008) iskemik inme üzerine yaptığı çalışmasında literatür derlemesi yapmış ve iskemik tüm patolojik olaylarda IL-1 β 'nin arttığını göstermiştir. Çalışmamızda tocilizumabın IL-1 β seviyesinin oluşturduğumuz SAK modeli ile kontrol grubu arasında bir değişiklik gösterip göstermediğini incelemeye çalıştık. Literatürde tocilizumabın IL-1 β üzerine direkt etki yapması ile ilgili yayın bulunmamakla birlikte IL-6 supresyonu ile gelişen anti-inflamatuar etkinin diğer inflamatur sitokinlerden olan IL-1 β 'yi da azalttığını söyleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda TOC verilen ratlarda SAK gurubuna göre IL-1 β seviyesini anlamlı olarak daha az bulduk . Sheng (2016) sepsis patogenezi ile ilgili

yaptığı hücre kültürü çalışmasında tocilizumabın IL-6 yanı sıra IL-1 β 'yı anlamlı olarak azalttığını göstermiştir. Bu konuda yeterli çalışma olmaması nedeni ile tocilizumabın hangi mekanizma ile IL-1 β 'yı SAK grubuna göre azalttığını bilmiyoruz. Bildiğimiz kadarı bizim çalışmamız SAK ve ona bağlı gelişen serebral vazospazm modelinde tocilizumabın IL-1 β 'ya etkisini incelemiş bu konudaki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda histolojik olarak gösterdiğimiz tocilizumabın antiapoptotik etkisini biyokimyasal pro-apoptotik ve anti-apoptotik proteinlerle göstermeye de çalıştık. Whang ve arkadaşları (2016) nöral iskemi ile ilgili rat çalışmasında tocilizumabın histolojik kesitlerde tunel pozitif hücrelerde azalma sağladığını, bunun da IL-6' nın fosforile STAT miktarını düzenleyerek gerçekleştiğini göstermişler ve tocilizumabın nöroprotektif etkisinin olabileceğini vurgulamışlardır. Feng ve arkadaşları (2015) ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada nöral iskemi modeli oluşturmuşlar ve STAT aktivasyonu ile antiapoptotik etki oluşturduğunu gözlemlemişlerdir. Yine bir başka çalışmada Cheng ve arkadaşları (2015) ise miyokard iskemi reperfüzyon sonrası tocilizumabın kardiyak miyositlerde IL-6 seviyesinde azalma ile birlikte pro-apoptotik moleküller olan Kaspaz seviyesinde azalma ile aktive STAT seviyesinde artışa neden olarak apoptozisde belirgin azalma izlemişlerdir. Çalışmamızda STAT düzeylerinin SAK, SAK+Salin, grubunda anlamlı olarak fark olmadığı fakat kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözlemledik. Bir anti-apoptotik protein olan bcl-2(BAX) düzeyinin ise SAK+TOC grubunda SAK,SAK+Salin gruplarına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Apoptozun düzenleyici mekanizmasında kullanılan başlıca yol kaspazların aktivasyonudur. Proapoptotik kaspazlar kalsiyum bağımsız hücre içi sistein proteazların etkin bir kısmını meydana getirirler. Bu kaspaz ailesi proteinler biyolojik fonksiyonlarına göre üç ana grupta incelenirler. Bunlar sitokin aktivasyonu yapanlar, apoptozisi başlatanlar ve apoptozu yürütenlerdir. Sitokin aktive eden grup kaspazlar (kaspaz 1, 4, 5, 11, 12, 13 ve 14) ve apoptozu uyaran kaspazlar (kaspaz 2, 8, 9 ve 10) ve apoptozu devam ettiren kaspazlar (kaspaz 3, 6 ve 7) dir. Kaspazlar apoptozisi aktive eden sinyaller tarafından tetiklenip, apoptozisin her üç yolunda da (intrinsik yol, ekstrinsik yol ve endoplazmik retikulum aracılı yol) aktif olarak görev alırlar (Zhou, 2004). Balkan ve arkadaşları (2017) yaptıkları çalışmada tocilizumabın kaspaz aktivitesini azalttığını gözlemlemişlerdir. Wang ve arkadaşları(2016) ise rat modelinde serebral iskemi sonrası tocilizumab tedavisinin kaspaz aktivitesini ve apoptozisi azalttığını gözlemlemişlerdir. Çalışmamızda KASPAZ-3 proteininin SAK grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu fakat TOC kullanımı sonrası SAK grubundan daha düşük olduğunu gözlemledik.

6. SONUÇ

Bu çalışmada IL-6 inhibitörü olan ve romatoid artrit tedavisi başta olmak üzere bir çok hastalıkta denenmiş olan tocilizumabın deneysel SAK modelinde vazospazm üzerine etkinliği gösterilmeye çalışılmıştır.

Baziller arterden elde edilen kesitlerle ve beyin dokusunda bakılan biyokimyasal parametrelerle yapılan bu çalışmada SAK sonrasında gelişen vazospazmın etkilerinin azaltılmasında tocilizumabın hem inflamatuvar süreçte yer alan sitokinlere etkisi hem de apoptosizi azaltması ile nöroprotektif etkilerinin bulunduğunu gözlemlemiştir.

SAK uygulanan hayvanların baziler arter lümen ve damar kalınlıkları ölçülerek yapılan karşılaştırmada, tocilizumabın hem lümen genişliği hem de duvar kalınlığında oldukça etkili bir ajan olduğu gösterilmiştir.

Ayrıca Serebral vazospazm etyolojisinde yer alan inflamasyondan sorumlu proteinler IL-6, TNF- α , IL-1 β , VEGF seviyelerinin SAK+TOC grubunda SAK ve SAK+SALİN gruplarına göre anlamlı düşüş olduğunu literatür ile uyumlu bulduk.

BAX ve Kaspaz seviyesinde tocilizumab kullanımı ile anlamlı bir azalma olduğunu ve bunun antiapoptotik etkiye katkıda bulunduğunu gözlemledik.

STAT seviyesinde azalma tespit edilmesinin diğer çalışmalardan farklı olarak antiapoptotik etkide azalma oluşturmadığını gözlemledik.

Sonuç olarak ileride SAK sonrası gelişen vazospazm ve geç iskemik defisit, sitokinlerin vazospazmdaki rolünün doğrulanması ve desteklenmesi için gerek klinik gerekse deneysel çalışmaların sayısının artırılmasına ihtiyaç vardır.

Geç iskemik yanıtı bağlı apoptosizin azaltılmasını sağlayacak ajanlarının araştırılmasının ve bizim araştırdığımız tocilizumab ajanının etkilerinin ileri klinik araştırmalarla incelenmesinin ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan bu patolojinin medikal tedavisinde gelişmeler sağlayabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKÇA

- Adams HP Jr, L. B. (1992). *Medical management of aneurysmal SAH*. (S. Barnett HJM, Mohr JP ve Y. F. BM, Ed.). New york:Churchill Livingstone: Stroke.
- Adams, H. P., Jergenson, D. D., Kassell, N. F. ve Sahs, A. L. (1980). Pitfalls in the recognition of subarachnoid hemorrhage. *JAMA*, 244(8), 794–796. doi:10.1001/jama.1980.03310080028019
- Akinci, I. O., Sencer, A., Basel, A., Aras, Y., Aydoseli, A., Kamar, C., ... Kiris, T. (2013). Effect of lumbar puncture in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated microsurgically or endovascularly. *Acta Neurochirurgica, Supplementum* içinde (ss. 95–98). doi:10.1007/978-3-7091-1192-5-21
- Ando, K., Takahashi, F., Kato, M., Kaneko, N., Doi, T., Ohe, Y., ... & Takahashi, K. (2014). Tocilizumab, a proposed therapy for the cachexia of Interleukin6-expressing lung cancer. *PLoS One*, 9(7), e102436.
- Ascenzi, P. B. (2005). Hemoglobin and heme scavenging. *IUBMB life*, 57(11), 749-759.
- Badjatia, N. O. (2004). Achieving normothermia in patients with febrile subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 1(2), 145-156.
- Badjatia, N. T. (2004). Preliminary experience with intra-arterial nicardipine as a treatment for cerebral vasospasm. *American Journal of Neuroradiology*, 25(5), 819-826.
- BALKAN, B. M., KISMALI, G., TURAN, D., BALKAN, A. B., & Tevhide, S. E. L. (2017). IL-6 İlavesi HEPG2 Hücrelerinde Kaspaz Aktivitelerini Nasıl Etkiler?. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(2), 85-92.
- Banai, S., Jaklitsch, M. T., Shou, M., Lazarous, D. F., Scheinowitz, M., Biro, S., ... & Unger, E. F. (1994). Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation*, 89(5), 2183-2189.
- Battle, T. E., & Frank, D. A. (2002). The role of STATs in apoptosis. *Current molecular medicine*, 2(4), 381-392.
- Bederson, J. B., Connolly, E. S., Batjer, H. H., Dacey, R. G., Dion, J. E., Diringer, M. N., ... Rosenwasser, R. H. (2009). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American heart association. *Stroke*. doi:10.1161/STROKEAHA.108.191395
- Beg, A. A., & Baltimore, D. (1996). An essential role for NF-κB in preventing TNF-α-induced cell death. *Science*, 274(5288), 782-784.
- Beutler, B., & Cerami, A. (1989). The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. *Annual review of immunology*, 7(1), 625-655.
- Biller, J. G. (1988). Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 19(10), 1300-1305.

- Biondi, A. R. (2004). Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *American Journal of Neuroradiology*, 25(6), 1067-1076.
- Bonita, R. (1986). Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke*, 17(5), 831–835. doi:10.1161/01.STR.17.5.831
- Bowman, G. B. (2006). A novel inhibitor of inflammatory cytokine production (CNI-1493) reduces rodent post-hemorrhagic vasospasm. *Neurocritical Care*, 5(3), 222-229.
- Bowman, G. D. (2004). Neutralizing antibody against interleukin-6 attenuates posthemorrhagic vasospasm in the rat femoral artery model. *Neurosurgery*, 54(3), 719-726.
- Brown, E., Prager, J., Lee, H. Y. ve Ramsey, R. G. (1992). CNS complications of cocaine abuse: Prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *American Journal of Roentgenology*. doi:10.2214/ajr.159.1.1609688
- Buruma, O. J., Janson, H. L., Den Bergh, F. a ve Bots, G. T. (1981). Blood-stained cerebrospinal fluid: traumatic puncture or haemorrhage? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 44(August 1980), 144–147. doi:10.1136/jnnp.44.2.144
- Bykerk, V. P., Östör, A. J., Alvaro-Gracia, J., Pavelka, K., Ivorra, J. A. R., Graninger, W., ... & Aassi, M. (2015). Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to previous treatments: an open-label study close to clinical practice. *Clinical rheumatology*, 34(3), 563-571.
- Cahill, J., Cahill, W. J., Calvert, J. W., Calvert, J. H. ve Zhang, J. H. (2006). Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 26(11), 1341–53. doi:10.1038/sj.jcbfm.9600283
- Cahill, W. J., Calvert, J. H., & Zhang, J. H. (2006). Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 26(11), 1341-1353.
- Cahill, J., Calvert, J. W., Solaroglu, I., & Zhang, J. H. (2006). Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 37(7), 1868-1874.
- Campbell, L. C. (2010). Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology*, 50(3), 552-562.
- Carpenter, D. a, Grubb, R. L., Tempel, L. W. ve Powers, W. J. (1991). Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*, 11(5), 837–844. doi:10.1038/jcbfm.1991.143
- Chaichana, K. R. (2007). Delayed Cerebral Vasospasm Secondary To Bacterial Meningitis Afterlumbosacral Spinal Surgery: Case Report. *Neurosurgery*, 60(1), E206-E207.

- Chaitow, J. D. (2011). Tocilizumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis: Efficacy data from the placebo-controlled 12-week part of the phase III tender trial. *Intern Med J*, *41*, 32-32.
- Chawla-Sarkar, M., Lindner, D. J., Liu, Y. F., Williams, B. R., Sen, G. C., Silverman, R. H., & Borden, E. C. (2003). Apoptosis and interferons: role of interferon-stimulated genes as mediators of apoptosis. *Apoptosis*, *8*(3), 237-249.
- Chen, H., Yu, B., Lu, C., & Lin, Q. (2013). The effect of intra-articular injection of different concentrations of ozone on the level of TNF- α , TNF-R1, and TNF-R2 in rats with rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, *33*(5), 1223-1227.
- Cheng, H. F., Feng, Y., Jiang, D. M., Tao, K. Y., & Kong, M. J. (2015). Protective function of tocilizumab in human cardiac myocytes ischemia reperfusion injury. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, *8*(1), 48-52.
- Choy, E. H. (2002). Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Arthritis & Rheumatology*, *46*(12), 3143-3150.
- Chyatte, D. (1989). Prevention of chronic cerebral vasospasm in dogs with ibuprofen and high-dose methylprednisolone. *Stroke*, *20*(8), 1021-1026.
- Chyatte, D. R. (1983). Prevention of chronic experimental cerebral vasospasm with ibuprofen and high-dose methylprednisolone. *Journal of neurosurgery*, *59*(6), 925-932.
- Chyatte, D., Chen, T. L., Bronstein, K. ve Brass, L. M. (1994). Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *Journal of neurosurgery*, *81*(4), 525-530. doi:10.3171/jns.1994.81.4.0525
- Ciurea, A. V., Palade, C., Voinescu, D., & Nica, D. A. (2013). Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm—Literature review. *Journal of medicine and life*, *6*(2), 120.
- Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., ... Mayer, S. a. (2001). Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, *32*(9), 2012-2020. doi:10.1161/hs0901.095677
- Cloft, H. J., Joseph, G. J. ve Dion, J. E. (1999). Risk of cerebral angiography in patients with subarachnoid hemorrhage, cerebral aneurysm, and arteriovenous malformation: a meta-analysis. *Stroke*, *30*(2), 317-20. doi:10.1161/01.STR.30.2.317
- Clozel, M. B. (1993). Pathophysiological role of endothelin revealed by the first orally active endothelin receptor antagonist. *Nature*, *365*(6448), 759.
- Clyde, B. L. (1996). The Relationship of Blood Velocity As Measured by Transcranial Doppler Ultrasonography to Cerebral Blood Flow Determined by Stable Xenon Computed Tomographic As Studies after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, *38*(5), 896-905.
- Connolly, E. S., Rabinstein, a. a., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., ... Vespa, P. (2012). Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A

- Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43(6), 1711–1737. doi:10.1161/STR.0b013e3182587839
- Cosby, K. P. (2003). Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nature medicine*, 9(12), 1498.
- Cosentino, F. M. (1993). Effect of endothelinA-receptor antagonist BQ-123 and phosphoramidon on cerebral vasospasm. *Journal of cardiovascular pharmacology*, 22, S332-5.
- Crompton, M. R. (1964). The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain*, 87(3), 491-510.
- Cusin, I., Sainsbury, A., Doyle, P., Rohner-Jeanrenaud, F., & Jeanrenaud, B. (1995). The ob gene and insulin: a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes*, 44(12), 1467-1470.
- Da Rocha, A. J., Da Silva, C. J., Pinto Gama, H. P., Baccin, C. E., Braga, F. T., De Araújo Cesare, F. ve Esteves Veiga, J. C. (2006). Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: Role of fluid-attenuated inversion recovery sequence. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 30(2), 295–303. doi:10.1097/00004728-200603000-00025
- de Rooij, N. K., Linn, F. H. H., van der Plas, J. A., Algra, A. ve Rinkel, G. J. E. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(12), 1365–1372. doi:10.1136/jnnp.2007.117655
- De, E. S., Webster, E. L., Grigoriadis, D. E., & Tracey, D. E. (1989). Corticotropin-releasing factor (CRF) and interleukin-1 (IL-1) receptors in the brain-pituitary-immune axis. *Psychopharmacology bulletin*, 25(3), 299-305.
- Delgado Almandoz, J. E., Crandall, B. M., Fease, J. L., Scholz, J. M., Anderson, R. E., Kadkhodayan, Y. ve Tubman, D. E. (2013). Diagnostic yield of catheter angiography in patients with subarachnoid hemorrhage and negative initial noninvasive neurovascular examinations. *American Journal of Neuroradiology*. doi:10.3174/ajnr.A3291
- Dietrich, H. H. (2000). Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 46(3), 517-530.
- Dinnendahl, V., & Fricke, U. e. (2010). *Arzneistoff-Profil (in German)*. 4 (23 ed.). Eschborn, Germany: Govi Pharmazeutischer Verlag.
- Diringer, M. N. (2007). Hemodynamic manipulation in the neuro-intensive care unit: cerebral perfusion pressure therapy in head injury and hemodynamic augmentation for cerebral vasospasm. *Current opinion in critical care*, 13(2), 156-162.
- Doering, T. J. (1996). CEREBRAL HEMODYNAMICS AND CEREBRAL METABOLISM DURING COLD AND WARM STRESS¹. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 75(6), 408-415.

- Dougados, M. K. (2012). Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Annals of the rheumatic diseases*, *annrheumdis-2011*.
- Dumont, A. S. (2003). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery*, *53(1)*, 123-135.
- Dvorak, H. F., Brown, L. F., Detmar, M., & Dvorak, A. M. (1995). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. *The American journal of pathology*, *146(5)*, 1029.
- Edlow, J. ve Caplan, L. (2000). Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 29–36. doi:10.1056/NEJM200001063420106
- Egemen, N. T. (1993). The effect of intrathecal sodium nitroprusside on severe chronic vasospasm. *Neurological Research*, *15(5)*, 310-315.
- Egemen, N., Baskaya, M. K., Tiirker, R. K., Unlii, A., caglar, S., Giiven, C., ... & Attar, A. (1995). Protection by Iloprost (stable analogue of prostacyclin) of endothelial damage due to chronic vasospasm in dogs: An electron microscope study. *Neurological research*, *17(4)*, 301-306.
- Egge, A. W. (2001). Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*, *49(3)*, 593-606.
- Elliott, J. P. (1998). Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, *88(2)*, 277-284.
- Erdi, F., Keskin, F., Esen, H., Kaya, B., Feyzioglu, B., Kilinc, I., ... & Kalkan, E. (2016). Telmisartan ameliorates oxidative stress and subarachnoid haemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurological research*, *38(3)*, 224-231.
- Faraci, F. M., & Heistad, D. D. (1998). Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiological reviews*, *78(1)*, 53-97.
- Fassbender, K. H. (2001). Inflammatory cytokines in subarachnoid haemorrhage: association with abnormal blood flow velocities in basal cerebral arteries. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *70(4)*, 534-537.
- Fassbender, K., Rossol, S., Kammer, T., Daffertshofer, M., Wirth, S., Dollman, M., & Hennerici, M. (1994). Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *Journal of the neurological sciences*, *122(2)*, 135-139.
- Feigin, V. L. (1998). Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage A systematic review. *Neurology*, *50(4)*, 876-883.
- Feigin, V. L., Lawes, C. M., Bennett, D. A., Barker-Collo, S. L. ve Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *The Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(09)70025-0

- Feng, L. F.-S. (2002). Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *American Journal of Neuroradiology*, 23(8), 1284-1290.
- Feng, Q., Wang, Y. I., & Yang, Y. (2015). Neuroprotective effect of interleukin-6 in a rat model of cerebral ischemia. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(5), 1695-1701.
- Ferrara, Napoleone, Hans-Peter Gerber, and Jennifer LeCouter. "The biology of VEGF and its receptors." *Nature medicine* 9.6 (2003): 669.
- Findlay, J. M. (1995). A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery*, 37(1), 168-178.
- Finfer, S. R. (1999). Barbiturate coma for severe, refractory vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Intensive care medicine*, 25(4), 406-409.
- Fisher, C. M. (1980). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, 6(1), 1-9.
- Fliss, H., & Gattinger, D. (1996). Apoptosis in ischemic and reperfused rat myocardium. *Circulation research*, 79(5), 949-956.
- Fonseca, J. E. (2009). Interleukin-6 as a key player in systemic inflammation and joint destruction. *Autoimmunity reviews*, 8(7), 538-542.
- Fontanarosa, P. B. (1989). Recognition of subarachnoid hemorrhage. *Annals of Emergency Medicine*, 18(11), 1199-1205. doi:10.1016/S0196-0644(89)80059-9
- Frampton, J. E. (2013). Tocilizumab: a review of its use in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Drugs*, 15(6), 515-531.
- Frey, N., Grange, S., & Woodworth, T. (2010). Population pharmacokinetic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50(7), 754-766.
- Frijns, C. J. M., & Kappelle, L. J. (2002). Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease. *Stroke*, 33(8), 2115-2122.
- Gabikian, P. C. (2002). Prevention of experimental cerebral vasospasm by intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer: toxicity and efficacy studies in rabbits and rats. *Stroke*, 33(11), 2681-2686.
- Gaetani, P. T. (1998). Cisternal CSF levels of cytokines after subarachnoid hemorrhage. *Neurological research*, 20(4), 337-342.
- Gallia, G. L. (2006). Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurological research*, 28(7), 750-758.
- Gao, G., Fan, H., Zhang, X., Zhang, F., Wu, H., Qi, F., ... & Li, Y. (2017). Neuroprotective effect of G14-humanin on global cerebral ischemia/reperfusion by activation of SOCS3-STAT3-MCL-1 signal transduction pathway in rats. *Neurological research*, 39(10), 895-903.
- Garbers, C., Aparicio-Siegmund, S., & Rose-John, S. (2015). The IL-6/gp130/STAT3 signaling axis: recent advances towards specific inhibition. *Current opinion in immunology*, 34, 75-82.

- Gasser, S. K. (2003). Long-Term Hypothermia in Patients with Severe Brain Edema After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage Feasibility and Intensive Care Complications. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 15(3), 240-248.
- Genentech, Inc. (2014). *Patent No. 1048*. Amerika Birleşik Devletleri/Güney San Francisco.
- Genovese, M. C.-R. (2008). Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: The tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic. *therapy study. Arthritis & Rheumatology*, 58(10), 2968-2980.
- Giannotta, S. L. (1998). Effect of 5% albumin solution on sodium balance and blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 42(4), 767-768.
- Gibiansky, L. &. (2012). Linking interleukin-6 receptor blockade with tocilizumab and its hematological effects using a modeling approach. *Journal of pharmacokinetics and pharmacodynamics*, 39(1), 5-16.
- Gjerris, F., Børgesen, S. E., Sørensen, P. S., Boesen, F., Schmidt, K., Harmsen, a ve Lester, J. (1987). Resistance to cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in patients with hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica*, 88, 79–86.
- Grubb, R. L., Raichle, M. E., Eichling, J. O. ve Gado, M. H. (1977). Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. *Journal of neurosurgery*, 46(4), 446–53. doi:10.3171/jns.1977.46.4.0446
- Haberfeld, H. (2015). Austria-Codex. Vienna, Austria: Österreichischer Apotheke-rverlag.
- Haley Jr, E. C. (1993). A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *Journal of neurosurgery*, 78(4), 548-553.
- Haley, E. C. (1992). The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. The North American experience. *Stroke*, 23(2), 205-214.
- Hall, S. &. (2010). Tocilizumab Inhibits Radiological Progression And Improves Physical Function In Rheumatoid Arthritis (ra) Patients At 2 Years With Increasing Clinical Efficacy Over Time. *Internal Medicine Journal*, 40, 13-14.
- Hamann, G. I. (1993). Absence of elevation of big endothelin in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 24(3), 383-386.
- Hanafy, K. A., Grobelny, B., Fernandez, L., Kurtz, P., Connolly, E. S., Mayer, S. A., ... & Badjatia, N. (2010). Brain interstitial fluid TNF- α after subarachnoid hemorrhage. *Journal of the neurological sciences*, 291(1), 69-73.
- Handa, Y. H. (1991). Effect of cyclosporine on the development of cerebral vasospasm in a primate model. *Neurosurgery*, 28(3), 380-386.
- Hasan, D. L. (1989). Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 20(9), 1156-1161.

- Hasan, D. ve Tanghe, H. L. J. (1992). Distribution of cisternal blood in patients with acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Annals of Neurology*, 31(4), 374–378. doi:10.1002/ana.410310405
- Hendryk, S., Jarzab, B., & Josko, J. (2004). Increase of the IL-1beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuroendocrinology Letters*, 25(1/2), 141-147.
- Hijdra, A. V. (1988). Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 19(10), 1250-1256.
- Hop, J. W. (2000). Randomized pilot trial of postoperative aspirin in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 54(4), 872-878.
- Horiuchi, S. K. (1994). Soluble interleukin-6 receptors released from T cell or granulocyte/macrophage cell lines and human peripheral blood mononuclear cells are generated through an alternative splicing mechanism. *European journal of immunology*, 24(8), 1945-1948.
- Hoshi, T. S. (1984). Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurologia medico-chirurgica*, 24(9), 647-654.
- Houssiau, F. A., Devogelaer, J. P., Damme, J. V., Deuxchaisnes, C. N. D., & Snick, J. V. (1988). Interleukin-6 in synovial fluid and serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *Arthritis & Rheumatology*, 31(6), 784-788.
- Hughes, J. T. (1978). Cerebral artery spasm: A histological study at necropsy of the blood vessels in cases of subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 48(4), 515-525.
- Hunt, W. E. ve Hess, R. M. (1968). Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *Journal of Neurosurgery*, 28(1), 14–20. doi:10.3171/jns.1968.28.1.0014
- Hurtig HI, R. M. (1977). *Clinical aspect of cerebrovascular disease*. (A. S. Golde sohn ES, Ed.) (Neurology.). Philadelphia.
- Ibrahim, G. M. (2013). The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocritical care*, 19(2), 140-149.
- Ingall, T., Asplund, K., Mahonen, M. ve Bonita, R. (2000). A Multinational Comparison of Subarachnoid Hemorrhage Epidemiology in the WHO MONICA Stroke Study. *Stroke*, 31(5), 1054–1061. doi:10.1161/01.STR.31.5.1054
- Inoue, A. Y. (1989). The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86(8), 2863-2867.
- Ishibashi, T., Murayama, Y., Urashima, M., Saguchi, T., Ebara, M., Arakawa, H., ... Abe, T. (2009). Unruptured intracranial aneurysms: Incidence of rupture and risk factors. *Stroke*, 40(1), 313–316. doi:10.1161/STROKEAHA.108.521674

- Iwamoto, M. N. (2002). Humanized monoclonal anti-interleukin-6 receptor antibody for treatment of intractable adult-onset Still's disease. *Arthritis & Rheumatology*, 46(12), 3388-3389.
- Iwanaga, H., Wakai, S., Ochiai, C., Narita, J. I., Inoh, S. ve Nagai, M. (1990). Ruptured cerebral aneurysms missed by initial angiographic study. *Neurosurgery*, 27(1), 45-51.
- Jakobsson, K. E., Säveland, H., Hillman, J., Edner, G., Zygmunt, S., Brandt, L. ve Pellettieri, L. (1996). Warning leak and management outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 85, 995-999. doi:10.3171/jns.1996.85.6.0995
- Jiang, P., Ling, Q., Liu, H., & Tu, W. (2015). Intracisternal administration of an interleukin-6 receptor antagonist attenuates surgery-induced cognitive impairment by inhibition of neuroinflammatory responses in aged rats. *Experimental and therapeutic medicine*, 9(3), 982-986.
- Joseph, M. E. (1998). Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery*, 42(3), 510-517.
- Joško, J. (2003). Cerebral angiogenesis and expression of VEGF after subarachnoid hemorrhage (SAH) in rats. *Brain research*, 981(1-2), 58-69.
- Juvela, S., Hillbom, M., Numminen, H. ve Koskinen, P. (1993). Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 24(5), 639-646. doi:10.1161/01.STR.24.5.639
- Kaku, Y. Y. (1992). Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 77(6), 842-847.
- Kamp, M. A., Heiroth, H.-J., Beseoglu, K., Turowski, B., Steiger, H.-J. ve Hänggi, D. (2012). Early CT perfusion measurement after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A screening method to predict outcome? *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L364430625%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-0956-4-63> adresinden erişildi.
- Kanda, J., Kawabata, H., Yamaji, Y., Ichinohe, T., Ishikawa, T., Tamura, T., ... & Uchiyama, T. (2007). Reversible Cardiomyopathy Associated with Multicentric Castleman Disease: Successful Treatment with Tocilizumab, an Anti-Interleukin 6 Receptor Antibody. *International journal of hematology*, 85(3), 207.
- Kapranos, N., Karaiosifidi, H., Valavanis, C., Kouri, E., & Vasilaros, S. (1997). Prognostic significance of apoptosis related proteins Bcl-2 and Bax in node-negative breast cancer patients. *Anticancer research*, 17(4A), 2499-2505.
- Kaptain, G. J., Lanzino, G. ve Kassell, N. F. (2000). Subarachnoid haemorrhage: epidemiology, risk factors, and treatment options. *Drugs & aging*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11043818> adresinden erişildi.
- Kassel, N. F. (1990). The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: overall management results. *J neurosurg*, 73, 18-36.

- Kassel, N. F. (1985). Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 16(4), 562-572.
- Kasuya, H. S. (1991). The effect of continuous drainage of cerebrospinal fluid in patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective analysis of 108 patients. *Neurosurgery*, 28(1), 56-59.
- Katoh, H. S. (1999). Clinical evaluation of the effect of percutaneous transluminal angioplasty and intra-arterial papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurological research*, 21(2), 195-203.
- Kaura, V. ve Bonner, S. (2012). Subarachnoid haemorrhage: Early clinical indicators and biomarkers. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. doi:10.1016/j.tacc.2011.11.006
- Kawachi, I., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Manson, J. E., Rosner, B., ... Hennekens, C. H. (1993). Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 269(2), 232-236. doi:10.1001/jama.1993.03500020066033
- Kawamura, S. ve Yasui, N. (1990). Clinical and long-term follow-up study in patients with spontaneous subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochirurgica*, 106(3-4), 110-114. doi:10.1007/BF01809451
- Kırış T, S. A. (2005). Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları. In: Aksoy K, editor. *Temel Nöroşirürji*. Ankara: *Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları*, 448-56.
- Kikuchi, T., Okuda, Y., Kaito, N., & Abe, T. (1995). Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. *Neurological research*, 17(2), 106-108.
- Kolias, A. G., Sen, J. ve Belli, A. (2009). Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *Journal of neuroscience research*, 87(1), 1-11. doi:10.1002/jnr.21823
- Kopitnik T A, S. D. S. (1993). Management of subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 947-959.
- Kowalski, R. G. (2004). Initial Misdiagnosis and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage. *JAMA*, 291(7), 866. doi:10.1001/jama.291.7.866
- Kwon, K. Y., & Jeon, B. C. (2001). Cytokine levels in cerebrospinal fluid and delayed ischemic deficits in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Korean medical science*, 16(6), 774.
- Labovitz, D. L., Halim, A. X., Brent, B., Boden-Albala, B., Hauser, W. A. ve Sacco, R. L. (2006). Subarachnoid hemorrhage incidence among whites, blacks and caribbean hispanics: The Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*, 26(3), 147-150. doi:10.1159/000091655
- Lagares, A., Cicuendez, M., Ramos, A., Salvador, E., Alén, J. F., Kaen, A., ... Millán, J. M. (2012). Acute perfusion changes after spontaneous SAH: A perfusion CT study. *Acta Neurochirurgica*, 154(3), 405-411. doi:10.1007/s00701-011-1267-z

- Laumer, R. S. (1993). Cerebral hemodynamics in subarachnoid hemorrhage evaluated by transcranial Doppler sonography. Part 1. Reliability of flow velocities in clinical management. *Neurosurgery*, *33*(1), 1-9.
- Laun, a ve Tonn, J. C. (1988). Cranial nerve lesions following subarachnoid hemorrhage and aneurysm of the circle of Willis. *Neurosurgical review*, *11*(2), 137-141.
- Le Goff, B. B. (2010). Role for interleukin-6 in structural joint damage and systemic bone loss in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*, *77*(3), 201-205.
- Le Roux, P. D. (1998). Risks and benefits of diagnostic angiography after aneurysm surgery: a retrospective analysis of 597 studies. *Neurosurgery*, *42*(6), 1248-1254.
- Lennihan, L. M. (2000). Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*, *31*(2), 383-391.
- Leung, L. K., & Wang, T. T. (1999). Differential effects of chemotherapeutic agents on the Bcl-2/Bax apoptosis pathway in human breast cancer cell line MCF-7. *Breast cancer research and treatment*, *55*(1), 73-83.
- Lindegaard, K. F. (1989). Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood velocity measurements. *Acta neurochirurgica*, *100*(1-2), 12-24.
- Linn, F. H. H., Rinkel, G. J. E., Algra, A. ve van Gijn, J. (1996). Incidence of Subarachnoid Hemorrhage: Role of Region, Year, and Rate of Computed Tomography: A Meta-Analysis. *Stroke*, *27*(4), 625-629. doi:10.1161/01.STR.27.4.625
- Linn, F. H. H., Wijdicks, E. F. M., van Gijn, J., Weerdesteyn-van Vliet, F. A. C., van der Graaf, Y. ve Bartelds, A. I. M. (1994). Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, *344*(8922), 590-593. doi:10.1016/S0140-6736(94)91970-4
- Lo, E. H., Dalkara, T., & Moskowitz, M. A. (2003). Neurological diseases: Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nature reviews neuroscience*, *4*(5), 399.
- Longstreth, W. T., Nelson, L. M., Koepsell, T. D. ve van Belle, G. (1994). Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Annals of internal medicine*, *121*(3), 168-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8017743> adresinden erişildi.
- Madhok, R. C. (1993). Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Annals of the rheumatic diseases*, *52*(3), 232.
- Mark, D. G., Kene, M. V., Offerman, S. R., Vinson, D. R. ve Ballard, D. W. (2015). Validation of cerebrospinal fluid findings in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *American Journal of Emergency Medicine*, *33*(9), 1249-1252. doi:10.1016/j.ajem.2015.05.012
- Maroon, J. C. (1979). Hypovolemia in patients with subarachnoid hemorrhage: therapeutic implications. *Neurosurgery*, *4*(3), 223-226.
- Marshall, S. A., Kathuria, S., Nyquist, P. ve Gandhi, D. (2010). Noninvasive Imaging Techniques in the Diagnosis and Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery Clinics of North America*. doi:10.1016/j.nec.2009.10.005

- Mascia, L. F. (2001). Temporal relationship between endothelin-1 concentrations and cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 32(5), 1185-1190.
- Mathiesen, T., Edner, G., Ulfarsson, E., & Andersson, B. (1997). Cerebrospinal fluid interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor— α following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 87(2), 215-220.
- Mathiesen, T., Edner, G., Ulfarsson, E., & Andersson, B. (1997). Cerebrospinal fluid interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor— α following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 87(2), 215-220.
- Matsumura, Y. I. (1991). Phosphoramidon prevents cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in dogs: the relationship to endothelin-1 levels in the cerebrospinal fluid. *Life sciences*, 49(11), 841-848.
- Matsuyama, M. S. (2007). Anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) treatment of multicentric Castleman's disease. *Internal Medicine*, 46(11), 771-774.
- Mayberg, M. R. (1994). 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(5), 2592-2605.
- Mayberg, Marc R., Tomohisa Okada, and Don H. Bark (1990). "The significance of morphological changes in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage." *Journal of neurosurgery* 72(4), 626-633.
- McCarron, M. O. (2004). A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(3), 491-493. doi:10.1136/jnnp.2003.016816
- Meguro, T., Chen, B., Parent, A. D., & Zhang, J. H. (2001). Caspase inhibitors attenuate oxyhemoglobin-induced apoptosis in endothelial cells. *Stroke*, 32(2), 561-566.
- Megyesi, J. F., Vollrath, B., Cook, D. A., & Findlay, J. M. (2000). In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery*, 46(2), 448-448.
- Mericle, R. A. (1998). The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 42(5), 986-986.
- Mevci Özdemir, Melih Bozkurt, Gökmen Kahiloğulları, Hasan Çağlar Uğur, N. E. (2011). Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi No Title. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 64(1), 52-55.
- Mihara, M., Kasutani, K., Okazaki, M., Nakamura, A., Kawai, S., Sugimoto, M., ... & Ohsugi, Y. (2005). Tocilizumab inhibits signal transduction mediated by both mL-6R and sIL-6R, but not by the receptors of other members of IL-6 cytokine family. *International immunopharmacology*, 5(12), 1731-1740.
- Milburn, J. M. (1998). Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *Journal of neurosurgery*, 88(1), 38-42.

- Minichsdorfer, C., Wasinger, C., Sieczkowski, E., Atil, B., & Hohenegger, M. (2015). Tocilizumab unmasks a stage-dependent interleukin-6 component in statin-induced apoptosis of metastatic melanoma cells. *Melanoma research*, 25(4), 284.
- Mitchell, P., Wilkinson, I. D., Hoggard, N., Paley, M. N., Jellinek, D. A., Powell, T., ... Griffiths, P. D. (2001). Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70(2), 205–11. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11160469> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1737199> adresinden erişildi.
- Molyneux, A. J., Kerr, R. S., Yu, L. M., Clarke, M., Sneade, M., Yarnold, J. A. ve Sandercock, P. (2005). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: A randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and . *Lancet*, 366(9488), 809–817. doi:10.1016/S0140-6736(05)67214-5
- Moore, S. A., Rabinstein, A. A., Stewart, M. W. ve David Freeman, W. (2014). Recognizing the signs and symptoms of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 14(7), 757–768. doi:10.1586/14737175.2014.922414
- MORI, T. N. (1994). Sequential morphological changes of the constrictive basilar artery in a canine model of experimental cerebral vasospasm by talc injection. *Journal of Veterinary Medical Science*, 56(3), 535-540.
- Mülberg, J. S.-J. (1993). The soluble interleukin-6 receptor is generated by shedding. *European journal of immunology*, 23(2), 473-480.
- Nadkarni, S., Mauri, C., & Ehrenstein, M. R. (2007). Anti-TNF- α therapy induces a distinct regulatory T cell population in patients with rheumatoid arthritis via TGF- β . *Journal of Experimental Medicine*, 204(1), 33-39.
- Nagata, K. S. (1993). Failure of FK-506, a new immunosuppressant, to prevent cerebral vasospasm in a canine two-hemorrhage model. *Journal of neurosurgery*, 79(5), 710-715.
- Nagata, K. S. (1996). Cisternal talc injection in dog can induce delayed and prolonged arterial constriction resembling cerebral vasospasm morphologically and pharmacologically. *World Neurosurgery*, 45(5), 442-447.
- Nakashima, Y., Kondo, M., Harada, H., Horiuchi, T., Ishinishi, T., Jojima, H., ... & Otsuka, T. (2010). Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Modern rheumatology*, 20(4), 343-352.
- Navarro-Millán, I. S. (2012). Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor. *Clinical therapeutics*, 34(4), 788-802.
- Newell, D. W. (1989). Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 71(5), 654-660.

- Ni, W., Gu, Y. X., Song, D. L., Leng, B., Li, P. L., & Mao, Y. (2011). The relationship between IL-6 in CSF and occurrence of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. In *Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm* (pp. 203-208). Springer, Vienna.
- Nijjar, S., Patel, B., McGinn, G. ve West, M. (2007). Computed tomographic angiography as the primary diagnostic study in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*, 17(4), 295–9. doi:10.1111/j.1552-6569.2007.00160.x
- Nilsson, O. G. (1999). Bedside detection of brain ischemia using intracerebral microdialysis: subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic deterioration. *Neurosurgery*, 45(5), 1176-1185.
- Nishimoto, N. &. (2006). Interleukin 6: from bench to bedside. *Nature Reviews Rheumatology*, 2(11), 619.
- Nishimoto, N. M. (2009). Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Annals of the rheumatic diseases*, 68(10), 1580-1584.
- Nishimoto, N. S. (2000). Improvement in Castleman's disease by humanized anti-interleukin-6 receptor antibody therapy. *Blood*, 95(1), 56-61.
- Nishimoto, N., Miyasaka, N., Yamamoto, K., Kawai, S., Takeuchi, T., Azuma, J., & Kishimoto, T. (2009). Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Modern rheumatology*, 19(1), 12-19.
- Nishizawa, S. &. (2005). Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends in cardiovascular medicine*, 15(1), 24-34.
- Oder, W., Kollegger, H., Zeiler, K., Dal-Bianco, P., Wessely, P. ve Deecke, L. (1991). Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology: early prognostic factors for long-term functional capacity. *Journal of neurosurgery*, 74(4), 601. doi:10.3171/jns.1991.74.4.0601
- Oliveira-Filho, J., Ezzeddine, M. a, Segal, a Z., Buonanno, F. S., Chang, Y., Ogilvy, C. S., ... McDonald, C. T. (2001). Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology*, 56(10), 1299–304. doi:10.1212/WNL.56.10.1299
- Oritani, K., Tomiyama, Y., Kincade, P. W., Aoyama, K., Yokota, T., Matsumura, I., ... & Matsuzawa, Y. (1999). Both Stat3-Activation and Stat3-Independent BCL2 Downregulation Are Important for Interleukin-6-Induced Apoptosis of 1A9-M Cells. *Blood*, 93(4), 1346-1354.
- Ostrowski, R. P., Colohan, A. R. T., & Zhang, J. H. (2007). Molecular Mechanisms for Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage. In *Handbook of Neurochemistry and Molecular Neurobiology* (pp. 235-253). Springer US.

- Ostrowski, R. P., Colohan, A. R., & Zhang, J. H. (2005). Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(5), 554-571.
- Osuka, K., Suzuki, Y., Tanazawa, T., Hattori, K., Yamamoto, N., Takayasu, M., ... & Yoshida, J. (1998). Interleukin-6 and development of vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica*, 140(9), 943-951.
- Osuka, K., Watanabe, Y., Yamauchi, K., Nakazawa, A., Usuda, N., Tokuda, M., & Yoshida, J. (2006). Activation of the JAK-STAT signaling pathway in the rat basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Brain research*, 1072(1), 1-7.
- Papo, M., Bielefeld, P., Vallet, H., Seve, P., Wechsler, B., Cacoub, P., ... & Saadoun, D. (2014). Tocilizumab in severe and refractory non-infectious uveitis. *Clinical and experimental rheumatology*, 32(4 Suppl 84), S75-9.
- Park, S., Yamaguchi, M., Zhou, C., Calvert, J. W., Tang, J., & Zhang, J. H. (2004). Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 35(10), 2412-2417.
- Perry, J. J., Stiell, I. G., Sivilotti, M. L. A., Bullard, M. J., Émond, M., Symington, C., ... Wells, G. A. (2011). Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: Prospective cohort study. *BMJ (Online)*, 343(7817). doi:10.1136/bmj.d4277
- Perry, J. J., Stiell, I. G., Sivilotti, M. L. A., Bullard, M. J., Hohl, C. M., Sutherland, J., ... Wells, G. A. (2013). Clinical Decision Rules to Rule Out Subarachnoid Hemorrhage for Acute Headache. *JAMA*, 310(12), 1248. doi:10.1001/jama.2013.278018
- Peterson, J. W. (1990). The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm. *Journal of neurosurgery*, 72(5), 767-774.
- Pluta, R. M. (1997). Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 87(5), 746-751.
- Pluta, R. M. (2005). Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 105(1), 23-56.
- Pluta, R. M. (2005a). Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacology & therapeutics*, 105(1), 23-56.
- Pluta, R. M. (2005b). Nitrite infusions to prevent delayed cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *Jama*, 293(12), 1477-1484.
- Pluta, R. M. (2008). Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Cerebral Vasospasm* (s. 139-147). içinde Vienna: Springer.
- Powers, W. J. (1985). Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm: Determination by positron emission tomography. *Journal of neurosurgery*, 62(4), 539-546.

- Pradilla, G. C. (2010). Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Clinics*, 21(2), 365-379.
- Pradilla, G. T. (2004). Delayed intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer prevents experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery*, 55(6), 1393-1400.
- PS, E. (2013). Possible role for tocilizumab, an anti–interleukin-6 receptor antibody, in treating cancer cachexia. *Journal of Clinical Oncology*, 31(6), e69-e72.
- Qureshi, A. I. (2000). Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical care medicine*, 28(4), 984-990.
- Rabinstein, A. A. (2005). Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Current treatment options in neurology*, 7(2), 99-107.
- Ram, Z., Sadeh, M., Shacked, I., Sahar, A., & Hadani, M. (1991). Magnesium sulfate reverses experimental delayed cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke*, 22(7), 922-927.
- Recinos, P. F. (2006). Controlled release of lipopolysaccharide in the subarachnoid space of rabbits induces chronic vasospasm in the absence of blood. *Surgical neurology*, 66(5), 463-466.
- Ries, S. S. (1996). Cerebrovascular involvement in the acute phase of bacterial meningitis. *Journal of neurology*, 244(1), 51-55.
- Roos, Y. B., de Haan, R. J., Beenen, L. F., Groen, R. J., Albrecht, K. W. ve Vermeulen, M. (2000). Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 68(3), 337–41. doi:10.1136/jnnp.68.3.337
- Rose-John, S. W. (2007). The IL-6/sIL-6R complex as a novel target for therapeutic approaches. *Expert opinion on therapeutic targets*, 11(5), 613-624.
- Rosenørn, J. E. (1987). Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial saccular aneurysms: a prospective consecutive study. *British journal of neurosurgery*, 1(1), 33-45.
- Ryba, M. J.-C. (1992). Is vascular angiopathy following intracranial aneurysm rupture immunologically mediated? *Acta neurochirurgica*, 117(1-2), 34-37.
- Sack, U. K. (1993). Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology international*, 13(2), 45-51.
- Sakurai, T. Y. (1991). cDNA cloning, sequence analysis and tissue distribution of rat preproendothelin-1 mRNA. *Biochemical and biophysical research communications*, 175(1), 44-47.
- Salsano, E., Rizzo, A., Bedini, G., Bernard, L., Dall’olio, V., Volorio, S., ... Sciacca, F. L. (2013). An autoinflammatory neurological disease due to interleukin 6 hypersecretion. *Journal of neuroinflammation*, 10, 29. doi:10.1186/1742-2094-10-29

- Sari, E. S., Yazıcı, A., Aksit, H., Yay, A., Sahin, G., Yildiz, O., ... & Yalcin, B. (2015). Inhibitory Effect of sub-conjunctival tocilizumab on alkali burn induced corneal neovascularization in rats. *Current eye research*, 40(1), 48-55
- Sato, K. T. (1993). Reshaping a human antibody to inhibit the interleukin 6-dependent tumor cell growth. *Cancer Research*, 53(4), 851-856.
- Saveland, H. N.-M. (1996). Intracerebral Microdialysis of Glutamate and Aspartate Two Vascular Territories after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, 38(1), 12-20.
- Säveland, H. S. (1986). Outcome evaluation following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 64(2), 191-196.
- Schievink, W. I. (1997). Intracranial aneurysms. *New England Journal of Medicine*, 336, 28–40.
- Schievink, W. I., Wijndicks, E. F., Parisi, J. E., Piepgras, D. G. ve Whisnant, J. P. (1995). Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 45(5), 871–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901813> adresinden erişildi.
- Schoch, B. R. (2007). Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 60(5), 828-836.
- Sebha, F. a, Hou, J., Pluta, R. M. ve Zhang, J. H. (2012). The Importance of Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Progress in neurobiology*, 97(1), 14–37. doi:10.1016/j.pneurobio.2012.02.003.The
- Seifert, V. L. (1995). Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *Journal of neurosurgery*, 82(1), 55-62.
- Selvakumaran, M., Lin, H. K., Miyashita, T., Wang, H. G., Krajewski, S., Reed, J. C., ... & Liebermann, D. (1994). Immediate early up-regulation of bax expression by p53 but not TGF beta 1: a paradigm for distinct apoptotic pathways. *Oncogene*, 9(6), 1791-1798.
- Sen O., Caner, H., Aydin, M. V., Ozen, O., Atalay, B., Altinors, N., & Bavbek, M. (2006). The effect of mexiletine on the level of lipid peroxidation and apoptosis of endothelium following experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurological research*, 28(8), 859-863.
- Shah, K. H. ve Edlow, J. A. (2002). Distinguishing traumatic lumbar puncture from true subarachnoid hemorrhage. *Journal of Emergency Medicine*. doi:10.1016/S0736-4679(02)00464-X
- Sheng, F., Han, M., Huang, Z., & Zhang, L. (2016). Interleukin 6 receptor inhibitor tocilizumab suppresses cytokine expression, inflammasome activation and phagocytosis in a cell model of sepsis. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71(11), 636-639.
- SHIMIZU, T. K. (1982). Immunological study of late cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurologia medico-chirurgica*, 22(8), 613-619.
- Shimamoto, K., Ito, T., Ozaki, Y., Amuro, H., Tanaka, A., Nishizawa, T., ... & Nomura, S. (2013). Serum interleukin 6 before and after therapy with tocilizumab is a principal biomarker in patients with rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*, 40(7), 1074-1081.

- Simon, H. U., Haj-Yehia, A., & Levi-Schaffer, F. (2000). Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis*, 5(5), 415-418.
- Singh, J. A. (2010). Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. . *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2.
- Sloan, M. A. (1989). Sensitivity and specificity of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 39(11), 1514-1514.
- Smolen, J. S., Beaulieu, A., Rubbert-Roth, A., Ramos-Remus, C., Rovensky, J., Alecock, E., ... & OPTION Investigators. (2008). Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *The Lancet*, 371(9617), 987-997.
- Solenski, N. J., Haley, E. C., Kassell, N. F., Kongable, G., Germanson, T., Truskowski, L., ... Mohr, G. (1995). Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A report of the multicenter, cooperative aneurysm study. *Critical Care Medicine*, 23(6), 1007-1017. doi:10.1097/00003246-199506000-00004
- Song, S. N. J., Iwahashi, M., Tomosugi, N., Uno, K., Yamana, J., Yamana, S., ... & Yoshizaki, K. (2013). Comparative evaluation of the effects of treatment with tocilizumab and TNF- α inhibitors on serum hepcidin, anemia response and disease activity in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis research & therapy*, 15(5), R141.
- Specogna, A. V. (2014). Subarachnoid hemorrhage diagnosis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. doi:10.1001/jama.2013.284318
- Sugawara, T., Ayer, R., Jadhav, V., & Zhang, J. H. (2008). A new grading system evaluating bleeding scale in filament perforation subarachnoid hemorrhage rat model. *Journal of neuroscience methods*, 167(2), 327-334.
- Susin, S. A., Lorenzo, H. K., Zamzami, N., Marzo, I., Snow, B. E., Brothers, G. M., ... & Larochette, N. (1999). Molecular characterization of mitochondrial apoptosis-inducing factor. *Nature*, 397(6718), 441.
- Suzuki, M., Hashizume, M., Yoshida, H., & Mihara, M. (2010). Anti-inflammatory mechanism of tocilizumab, a humanized anti-IL-6R antibody: effect on the expression of chemokine and adhesion molecule. *Rheumatology international*, 30(3), 309.
- Tadokoro, T., Wang, Y., Barak, L. S., Bai, Y., Randell, S. H., & Hogan, B. L. (2014). IL-6/STAT3 promotes regeneration of airway ciliated cells from basal stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(35), E3641-E3649.
- Taga, T., & Kishimoto, T. (1997). Gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. *Annual review of immunology*, 15(1), 797-819.
- Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2011). Anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, for the treatment of autoimmune diseases. *FEBS letters*, 585(23), 3699-3709.
- Taskin, M. I., Gungor, A. C., Adali, E., Yay, A., Onder, G. O., & Inceboz, U. (2016). A humanized anti-interleukin 6 receptor monoclonal antibody, tocilizumab, for the treatment of endometriosis in a rat model. *Reproductive Sciences*, 23(5), 662-669.

- Taylor, F. R. (2007). Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol*. 2006;5:621-631. *Headache*. doi:10.1111/j.1526-4610.2007.00703.x
- Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. (1988). A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52(11), 1457.
- Thompson RA, P. H. (1969). Infantile cerebral aneurysm associated with ophthalmoplegia and quadriplegia. *Neurology*, 19(8), 785–9.
- Thorogood, M., Mann, J., Murphy, M. ve Vessey, M. (1992). Fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from a case-control study. *American journal of epidemiology*, 136(1), 35–45.
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med3&NEWS=N&AN=1415130> adresinden erişildi.
- Toussaint, L. G., Friedman, J. A., Wijdicks, E. F. M., Piepgras, D. G., Pichelmann, M. A., McIver, J. I., ... Atkinson, J. L. D. (2005). Survival of cardiac arrest after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 57(1), 25–31. doi:10.1227/01.NEU.0000163086.23124.70
- Treggiari-Venzi, M. M. (2001). Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery*, 48(2), 249-262.
- Tuttolomondo, A., Di Raimondo, D., di Sciacca, R., Pinto, A., & Licata, G. (2008). Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke. *Current pharmaceutical design*, 14(33), 3574-3589.
- Uysal E, Yanbuluğlu B, Ertürk M, Kılınc M.B, B. M. (2005). Akut subaraknoid kanamalı olgularda serebral anevrizma tanısında spiral BT anjiyografi. *Diagn Interv Radiol*, 11, 77–82.
- van Gijn, J., Kerr, R. S., Rinkel, G. J. E., Johnston, S., Selvin, S., Gress, D., ... Berg, H. ter. (2007). Subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)*, 369(9558), 306–18. doi:10.1016/S0140-6736(07)60153-6
- Verma, R. K., Kottke, R., Andereggen, L., Weisstanner, C., Zubler, C., Gralla, J., ... El-Koussy, M. (2013). Detecting subarachnoid hemorrhage: Comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *European Journal of Radiology*, 82(9), 1539–1545. doi:10.1016/j.ejrad.2013.03.021
- Vijay A, Santhenam R, K. Z. (2006). Genetic Modification of cerebral arterial: Implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. *Neurol Res*, 28, 759–68.
- Volpin, G., Cohen, M., Assaf, M., Meir, T., Katz, R., & Pollack, S. (2014). Cytokine levels (IL-4, IL-6, IL-8 and TGFβ) as potential biomarkers of systemic inflammatory response in trauma patients. *International orthopaedics*, 38(6), 1303-1309.
- Vora, Y. Y.-A. (1999). Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 44(6), 1237-1248.
- Wang, P. S., W.T., L. J. ve T.D., K. (1995). Subarachnoid hemorrhage and family history: A population-based case-control study. *Archives of Neurology*, 52(2), 202–204.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L25050774%0>
<http://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00039942&id=doi:&atitle=Subarachnoid+>

hemorrhage+and+family+history%3A+A+population-based+case-
+control+study&stitle=ARCH. adresinden erişildi.

- Wang, S., Zhou, J., Kang, W., Dong, Z. ve Wang, H. (2016). Tocilizumab inhibits neuronal cell apoptosis and activates STAT3 in cerebral infarction rat model. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 16(2), 145–150. doi:10.17305/bjbms.2016.853
- Weir B, M. R. (1996). Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. *In: Wilkins RH, Rengechary SS, editors. Neurosurgery. NewYork: McGraw Hill*, 2191–2214.
- Weir, B. (1985). Intracranial aneurysms and SAH. *In Wilkins RH and Rangachary SS (Eds.): Neurosurgery, McGraw Hill Book Comp*, 1308–1329.
- Weir, B. M. (1999). Etiology of cerebral vasospasm. *Neurosurgical Management of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage* (s. 27-46). içinde
- Weyerbrock, A. W. (2003). Selective opening of the blood—brain barrier by a nitric oxide donor and long-term survival in rats with C6 gliomas. *Journal of neurosurgery*, 99(4), 728-737.
- White, P. M., Teasdale, E. M., Wardlaw, J. M. ve Easton, V. (2001). *Intracranial aneurysms: CT angiography and MR angiography for detection prospective blinded comparison in a large patient cohort.Radiology* (C. 219). doi:10.1148/radiology.219.3.r01ma16739
- White, R. P. (1983). Comparison of piroxicam, meclufenamate, ibuprofen, aspirin, and prostacyclin efficacy in a chronic model of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 12(1), 40-46.
- Wiethölter, S., Steube, D. ve Stotz, H. P. (1998). [Terson syndrome: a frequently missed ophthalmologic complication in subarachnoid hemorrhage]. *Zentralblatt für Neurochirurgie*, 59(3), 166–170. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9816667> adresinden erişildi.
- Wintermark, M., Ko, N. U., Smith, W. S., Liu, S., Higashida, R. T., & Dillon, W. P. (2006). Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *American journal of neuroradiology*, 27(1), 26-34.
- Wu, A., Liu, R., Dai, W., Jie, Y., Yu, G., Fan, X. ve Huang, Q. (2015). Lycopene attenuates early brain injury and inflammation following subarachnoid hemorrhage in rats. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(8), 14316–22. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4613101&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> adresinden erişildi.
- Xue, H., Yuan, G., Guo, X., Liu, Q., Zhang, J., Gao, X., ... & Yan, S. (2016). A novel tumor-promoting mechanism of IL6 and the therapeutic efficacy of tocilizumab: Hypoxia-induced IL6 is a potent autophagy initiator in glioblastoma via the p-STAT3-MIR155-3p-CREBRF pathway. *Autophagy*, 12(7), 1129-1152
- Yamaura, I. T. (1992). Endothelin-1 of canine basilar artery in vasospasm. *Journal of neurosurgery*, 76(1), 99-105.
- Yan, J., Hitomi, T., Takenaka, K., Kato, M., Kobayashi, H., Okuda, H., ... Koizumi, A. (2015). Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 46(3), 620–6. doi:10.1161/STROKEAHA.114.007286

- Yanamoto, H. K. (1994). Cerebral vasospasm caused by cisternal injection of polystyrene latex beads in rabbits is inhibited by a serine protease inhibitor. *Surgical neurology*, 42(5), 374-381.
- Yazici, Y. C. (2012). Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(2), 198-205.
- Yoshizaki, K. N. (1998). Therapy of rheumatoid arthritis by blocking IL-6 signal transduction with a humanized anti-IL-6 receptor antibody. In *Springer seminars in immunopathology (Vol. 20, No. 1-2, pp. 247-259)*. Springer-Verlag.
- Zhou, C., Yamaguchi, M., Colohan, A. R., & Zhang, J. H. (2005). Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25(5), 572-582.
- Zhou, C., Yamaguchi, M., Kusaka, G., Schonholz, C., Nanda, A., & Zhang, J. H. (2004). Caspase inhibitors prevent endothelial apoptosis and cerebral vasospasm in dog model of experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 24(4), 419-431.
- Zink A, Braun J, Listing J, W. J. (2000). Disability and handicap in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis—results from the German rheumatological database. *J Rheumatol*, 27, 613–22.
- Zubkov, A. Y., Aoki, K., Parent, A. D., & Zhang, J. H. (2002). Preliminary study of the effects of caspase inhibitors on vasospasm in dog penetrating arteries. *Life sciences*, 70(25), 3007-3018.
- Zuccarello, M. B. (1998). Endothelin B receptor antagonists attenuate subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke*, 29(9), 1924-1929.