T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

ANEVRİZMAL SUBARAKNOİD KANAMALI HASTALARDA BEYİN OMURİLİK SIVISINDA RESOLVİN D1 (RDV1) DÜZEYİ İLE VAZOSPAZM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Abdulmutalip KARAASLANLI

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

ANEVRİZMAL SUBARAKNOİD KANAMALI HASTALARDA BEYİN OMURİLİK SIVISINDA RESOLVİN D1 (RDV1) DÜZEYİ İLE VAZOSPAZM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Abdulmutalip KARAASLANLI

Tez Danışmanı:
Dr. Luay ŞERİFOĞLU
Dr. Ali Erhan KAYALAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **iii**

KISALTMALAR ..... **v**

TABLO LİSTESİ ..... **ix**

GRAFİK LİSTESİ ..... **x**

RESİM LİSTESİ ..... **xi**

ÖZET ..... **xii**

ABSTRACT ..... **xiv**

1. GİRİŞ ve AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. SUBARAKNOİD KANAMA 3

2.1.1. Tarihçe 3

2.1.2. Etiyolojisi 4

2.1.3. Epidemiyolojisi 5

2.1.4. Patogenezi 8

2.1.5. Klinik Özellikler 10

2.1.6. Klinik Seyir ve Prognoz 11

2.1.7. Tanı Yöntemleri 12

2.1.7.1. Beyin BT 13

2.1.7.2. Lomber Ponksiyon 14

2.1.7.3. Serebral Anjiografi, BT Anjiografi, MR Anjiografi 15

2.1.8. Klinik Derecelendirme 17

2.1.9. Komplikasyonlar 18

2.1.9.1. Yeniden Kanama 19

2.1.9.2. Hidrosefali 20

2.1.9.3. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar 20
2.1.9.4. Hiponatremi 21
2.1.9.5. Vazospazm 21
2.2. SUBARAKNOİD KANAMA VE NÖROİNFLAMASYON 25
2.2.1. Erken Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü 26
2.2.2. Gecikmiş Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü 27
2.2.3. Nöroinflamasyon ve Vazospazm 28
2.3. RESOLVİN D1 VE NÖROİNFLAMASYON 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
3.1. ÖRNEKLEM 31
3.2. YÖNTEM 31
3.3. GEREÇLER 32
3.4. RVD1'İN ÇALIŞILMASI VE HESAPLANMASI: 32
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 34
4. TARTIŞMA 43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 49
KAYNAKLAR 50

TEŞEKKÜR

İhtisas sürecim boyunca özverili tutumu, hoşgörüsü ve şefkatli yaklaşımıyla her zaman yanımda olan, değerli hocalarım Ali Fatih RAMAZANOĞLU, Luay ŞERİFOĞLU, Selçuk ÖZDOĞAN, Ali Erhan KAYALAR, Cumhur Kaan YALTIRIK, Abuzer GÜNGÖR, Mehmet Reşit ÖNEN, Murat Sait SEÇKİN, Eyüp VAROL, Serdar Onur AYDIN ve Evren YÜVRÜK'ün bilgi ve tecrübelerini sadece eğitim alanında değil, hayatın her alanında aktarmaları sayesinde farklı bakış açıları kazandım. Hepsine minnettarım ve teşekkür ederim.

Farkını her zaman farklı bir bakış açısıyla ortaya koyan ve bu yolda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Luay ŞERİFOĞLU, uzmanlık dönemimde çok değerli bir mentor oldu. Özverili tavrı, hoşgörüsü ve nezaketi ile sadece eğitim alanında değil, hayatın her alanında deneyim ve bilgi birikimini paylaştığı için kendisine minnettarım. Her şey için teşekkürler Luay ŞERİFOĞLU.

İhtisas sürecim boyunca özellikle omurga cerrahisi konusunda bize ışık tutarak tecrübelerini paylaşan ve desteğini her zaman yanımızda hissettiren Ali Fatih RAMAZANOĞLU'na minnettarım. Kendisi, değerli hocalarım arasında yer alır ve bilgi ve tecrübelerini sadece tıp alanında değil, hayatın her alanında aktararak farklı bakış açıları kazanmamıza yardımcı olmuştur. Hepimize kazandırdığı anlayış, hoşgörü ve inanç için teşekkür ederim.

Değerli mesai arkadaşlarım Tuncay DEMİRBİLEK, Caner SARIKAYA, Reha Can KÖYLÜ, Mustafa Umut ETLİ, Hasan ÖZDEMİR, Furkan AVCI, Ali Zinar KAYA, Yunus Emre ÇAKICI, Mazlum İŞİK, Hüseyin SARIKAYA, Aybike DEMİR, Muhammet Enes ATİK, Gonca Gül ÖNDÜK, Can Berkin YARAŞ, Faruk Buğra ÖZDEMİR, ve Zekeriya GEDİKLİ, desteğinizle bu zorlu süreci başarıyla tamamlamama yardımcı oldunuz.

Ameliyathanede uzun süre çalışma fırsatı bulduğum tüm özverili ve disiplinli çalışan profesyonellere ve ameliyathane hemşirelerine Muhammed Selim BAL, Elçin ÇETİN, Mine DEMİR, Halise ÇETİN , Serdal ALEMDAĞ ve Ali AKPINARA'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca, servisteki ayrılmaz destekcilerimiz olan servis hemşirelerine de teşekkür ederim. Her birinize katkılarınız için teşekkür ederim.

Hastaların hizmetinde başarıyla çalışan, her zaman yardımsever tutumu ve sıcak gülümsemesiyle hastanede huzuru temsil eden sekreterimiz Tülay DİREK'e bu

5 yıl boyunca sağladığı katkılar için minnettarım. Kendisi, mesleki birikimi ve gayretli çalışması ile hastalarımızın ihtiyaçlarını en iyi şekilde karşılamamıza yardımcı olmuştur. Bize verdiği destek, eşsiz bir memnuniyet sağlamıştır. Kendisine ne kadar teşekkür etsem azdır.

Büyük bir çaba ve sevgi göstererek, yaşamımın temelini sağlam zeminler üzerine inşa eden, dürüstlük, ahlak ve sorumluluk duygularımın oluşmasında emeği geçen en değerli varlıklarım olan anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Onların doğru yönlendirmeleri, öğütleri ve örnek davranışları, bugünlere gelmem için benim temel taşlarım oldu. Hiçbir zaman unutmayacağım ve her zaman minnettar kalacağım. İyi ki varsınız.

Ağır çalışma koşulları altında benimle birlikte hiç yılmadan hayatın güzelliklerini yaşatmaya destek olan, pozitif motivasyonu ve gülen yüzüyle hep yanımda olup ayakta durmamı sağlayan sevgili eşim Yağmur KARAASLANLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Varlığına şükrettiğim, her zaman yolumu aydınlatan evlatlarıma da teşekkür ederim. Onlar sayesinde daha güçlüyüm ve daha cesaretli hareket ediyorum. Her zaman yanımda olduğunuz için minnettarım.

Dr. Abdulmutalip KARASLANLI

KISALTMALAR

AA : Araşidonik Asit

ACA : Anterior Serebral Arter (Anterior Cerebral Artery)

AComA : Anterior Komünikan Arter (Anterior Communicating Artery)

ADMA : Asimetrik dimetil L-Arginin (ADMA)

ARDS : Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (Acute Respiratory Distress Syndrome)

BMI : Beden-Kitle İndeksi (Body Mass Index)

BPB : Bipolar Bozukluk

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CA : Kalsiyum

CaM : Kalmodulin

COX : Siklooksijenaz (Cyclooxygenase)

CRP : C-Reaktif Protein

CYP : Sitokrom P450 (Cytochrome P450)

DHA : Dokozahekzaenoik Asit

DAS : Dijital Substraksiyon Anjiyografi

EDCF : Endotel Kaynaklı Konstriktör Faktör (Endothelium-Derived Contracting Factor)

EDRF : Endotel Kaynaklı Relaksasyon Faktör (Endothelium-Derived Relaxing Factor)

EET : Epoksieikosatronoik Asit (EET)

EKG : Elektrokardiyografi

eNOS : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

EPA : Eikosapentaenoik Asit

ET : Endotelin4

GFAB : Glial Fibriler Asidik Protein

GİD : Geç İskemik Defisit

GKS : Glasgow Koma Skalası

GPCR : G Protein Bağımlı Reseptör (G Protein- Coupled Rceptor)

HETE : Hidroksieikosatetraenoik asit

Hgb : Hemoglobin

HO-1 : Heme Oksijenaz 1

Hp : Haptoglobin

HPETE : Hidroperoksieikosatetraenoik asit

ICA : İnternal Karotid Arter (İnternal Carotid Artery)

ICAM-1 : Hücreler Arası Adezyon Molekülü 1 (Intercellular Adhesion Molecule 1)

İKB : İntrakranial Basınç

IL-10 : İnterlökin 10

IL-1ß : İnterlökin 1 beta

IL-4 : İnterlökin 4

IL-6 : İnterlökin 6

IL-8 : İnterlökin 8

iNOS : İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz

KBB : Kan Beyin Bariyeri

KİBAS : Kafa İçi Basınç Artışı Sendromu

LP : Lomber Ponksiyon

LT : Lökotrien

LY : Lenfosit (Lymphocyte)

MCA : Orta Serebral Arter (Middle Cerebral Artery)

MCV : Ortalama Eritrosit Hacmi (Mean Corpuscular Volume)

MI : Miyokart Enfarktüsü (Myocardial İnfarction)

MPV : Ortalama Trombosit Hacmi (Mean Platelet Volume)

MRA : Manyetik Rezonans Anjiyografi

MS : Multiple Skleroz

NE : Nötrofil (Neutrofil)

nNOS : Nöronal Nitrik Oksit Sentaz

NO : Nitrik oksit

NOS : Nitrik Oksit Sentaz

OksiHb : Oksihemoglobin

PComA : Posterior Komünikan Arter (Posterior Communicating Artery)

PGD2 : Prostoglandin D2

PGE2 : Prostoglandin E2

PGF2α : Prostoglandin F2α

PGI2 : Prostasiklin

PICA : Posterior İnferior Serebellar Arter (Posterior İnferior Cerebellar Artery)

PLT : Trombosit (Platelet)

PMN : Polimorfonükleer Lökosit

PUFA : Çoklu Doymamış Yağ Asiti (Polyunsaturated Fatty Acid)

RBC : Eritrosit (Red Blood Cell)

ROS : Reaktif Oksijen Türleri

RvD1 : Resolvin D1

SAK : Subaraknoid Kanama

SIRS : Sistemik İnflamatuar Yanıt Sendromu (Systemic İnflammatory Response Syndrome)

TLR **:** Toll Benzeri Reseptör 4 (Toll-Like Receptor 4)

TNF **:** Tümör Nekroz Faktörü

TXA2 **:** Tromboksan A2

VA **:** Vertebral Arter

WBC **:** Lökosit (White Blood Cell)

WFNS **:** Beyin Cerrahi Dernekleri Dünya Federasyonu (World Federation of Neurosurgical Societies)

20-HETE **:** 20- Hidroksieikozatetraenoik Asit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: SAK' ta risk faktörleri 7

Tablo 2: Anevrizmaların boyutlarına göre sınıflaması 9

Tablo 3: SAK'lı hastalarda fokal bulgular 11

Tablo 4: Anevrizmal SAK'ta Fisher BT derecelendirme skalası 14

Tablo 5: Beyin Cerrahi Dernekleri Dünya Federasyonu (WFNS) SAK derecelendirmesi 17

Tablo 6: Yaşargil SAK derecelendirme skalası 18

Tablo 7: Hunt ve Hess sınıflaması 18

Tablo 8: Resolvin D12 in standart dilüenti ile hazırlanış formülü 33

Tablo 9: Hastaların 1.gün ve 3.gün Resolvin D1 düzeyleri 37

Tablo 10: Ölüm durumuna göre bazal klinik özelliklerin karşılaştırılması 39

Tablo 11: mRS ve bazal değişkenler arasındaki ilişki 39

Tablo 12: Vazospazm durumuna göre bazal klinik özelliklerin karşılaştırılması ... 41

Tablo 13: Resolvin D1 düzeyleri ve bazal değişkenler arasındaki spearman korelasyon 42

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Histogram eğrısı 37

Grafik 2: Resolvin D1 günlere göre ortalama değerleri 37

Grafik 3: C-reaktif proteinin (CRP) ilk 10 günlük ortalaması 38

Grafik 4: Glasgow Koma Skalası (GKS) ilk 10 günlük seyri 38

Grafik 5: Modifiye Rankin skoru dağılımı 40

Grafik 6: Resolvin d1 ile vazospazm arasındaki ilişki 42

RESİM LİSTESİ

Resim 1: Beyin BT ‘ye ait kesitlerde sisternlerde ve sulkuslarda yoğun SAK izlenmektedir. 13

Resim 2: Beyin BT Anjiografi ait kesitlerde ACOM anevrizması görülmekte. ... 16

Resim 3: Dijital substraksiyon anjiografi (DSA) PCOM anevrizması görülmekte. 17

ÖZET

ANEVRİZMAL SUBARAKNOİD KANAMALI HASTALARDA BEYİN OMURİLİK SIVISINDA RESOLVİN D1 (RDV1) DÜZEYİ İLE VAZOSPAZM ARASINDAKİ İLİŞKİ

AMAÇ: Anevrizmal subaraknoid kanama geçiren hastalarda klinik durumu en çok etkileyen semptom vazospazmdır. Vazospazm hastanın mortalite ve morbidite durumunu etkilemektedir. Vazospazm hastalarda nöroinflamasyonun artığı, hasta kliğinini olumsuz etkilediği bilinmektedir. Klinik vazospazmın görülmeye başladığı ilk günlerden başlayarak inflamatuar parametrelerin artığı ve nöroinflamasyonun beyin üzerindeki etkisi bilinmektedir. Resovin D1'in (RvD1) merkezi sinir sisteminde subaraknoid kanama (SAK) sonrası nöronları apoptozis ve nöroinflamasyondan koruduğu düşünülmektedir. Resovin D1'in (RvD1) anevrizmal SAK'a bağlı nöroinflamasyon ve vazospazm üzerinde negatif etkisinin olduğu düşünülmektedir. Yaptığımız çalışmada, anevrizmal SAK sonrasında BOS'taki RvD1 miktarının günler içindeki artışını, vazospazm ile GKS deki düşme ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflamatuar parametreler arasındaki ilişki değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışma, Ümraniye EAH Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniğinde yürütülmüştür. Çalışmaya 2021 ile Mayıs 2023 tarihleri arasında spontan anevrizmal SAK geçiren 39 hasta alınmıştır. Anevrizmal SAK tanılı hastalarda klinik vazospazm, Glaskow Koma Skalası (GKS) ve C-reaktif protein (CRP) değerindeki değişmeleri değerlendirdik. Hastalarda kanamanın 1. günü ve 3. günü Beyin Omurilik Sıvısındaki (BOS) Resolvin (RvD1) düzeyleri ölçülmüş olup klinik vazospazm, GKS ve CRP gibi parametreler ile karşılaştırmaları yapılmıştır.

BULGULAR: Çalışmamızın ana bulgusu ilk gün klinik vazospazmı olan hasta grubunda RvD1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olmasıydı (p=0,963). Ayrıca klinik vazospazmı olan grupta diğer günlerde de yüksek ortalama RvD1 değerleri gözlendi. Kanamanın ilk günlerinde hasta grubunda serum CRP düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.

SONUÇ: Bulgulara göre, nöroprotektif ve antiinflamatuar nitelikleri bilinen RvD1, klinik olarak doğrulanmış vazospazm grubunda anlamlı olarak daha yüksek

seviyelerde saptandı ve anevrizmal subaraknoid kanama sonrası klinik vazospazmının etyopatogenezinde inflamatuar süreçlerin rol oynadığını destekliyor. Ek olarak sonuçlar, RvD1'in anevrizmal subaraknoid kanamayı takiben gelişebilecek klinik vazospazm için potansiyel olarak önemli bir biyobelirteç görevi görebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar sözcükler: Anevrizmatik subaraknoid kanama, Resolvin D, Nöroinflamasyon, Vazospazm

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN RESOLVIN D1 (RDV1) LEVEL AND VASOSPASM IN CEREBROSPİNAL FLUİD İN PATİENTS WİTH ANEURYSMAL SUBARACNOİD HEMORRHAGE

AIM: In patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, the symptom that most affects the clinical status is vasospasm. Vasospasm affects the patient's mortality and morbidity status. It is known that neuroinflammation increases in patients with vasospasm and negatively affects the patient's clinic. It is known that inflammatory parameters increase and the effect of neuroinflammation on the brain starting from the first days of clinical vasospasm. Resovin D1 (RvD1) is thought to protect neurons from apoptosis and neuroinflammation after subarachnoid hemorrhage (SAH) in the central nervous system. Resovin D1 (RvD1) is thought to have a negative effect on neuroinflammation and vasospasm due to aneurysmal SAH. In our study, we evaluated the increase in the amount of RvD1 in CSF within days after aneurysmal SAH, the relationship between vasospasm and inflammatory parameters such as decrease in GCS and C-reactive protein (CRP).

MATERIALS and METHODS: The study was carried out in Ümraniye EAH Brain and Nerve Surgery Clinic. 39 patients who had spontaneous aneurysmal SAH between 2021 and May 2023 were included in the study. We evaluated the changes in clinical vasospasm, Glasgow coma scale (GCS) and C-reactive protein (CRP) values in patients with aneurysmal SAH. Resolvin (RvD1) levels in the Cerebrospinal Fluid (CSF) were measured on the 1st and 3rd days of bleeding in the patients and their comparisons were made with parameters such as clinical vasospasm, GCS and CRP.

RESULTS: The main finding of our study was that the RvD1 levels were significantly higher in the patient group with radiological vasospasm on the first day ($p=0.963$). In addition, high mean RvD1 values were observed on other days in the group with clinical vasospasm. In the first days of bleeding, serum CRP levels were found to be significantly higher in the patient group.

CONCLUSION: According to the findings, RvD1, known for its neuroprotective and anti-inflammatory properties, was detected at significantly higher levels in the clinically confirmed vasospasm group, supporting the involvement of inflammatory

processes in the etiopathogenesis of clinical vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In addition, the results suggest that RvD1 may serve as a potentially important biomarker for clinical vasospasm that may develop following aneurysmal subarachnoid hemorrhage.

Keywords: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Resolvin D1, Neuroinflamation, Vasospasm

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Beyinde subaraknoid aralığa, arteriyel veya venöz damar kaynaklı kanamaya subaraknoid kanama (SAK) denir ve hemorajik inme olgularının %6-8'ini oluşturur. SAK'ın en sık nedeni travma, spontan SAK'ların en sık nedeni ise anevrizmatik (%75-80) kanamalardır. Yılda 100.000 kişide 6-28 oranında anevrizmal SAK görülür ve hastaların %10'u kanamanın ilk saatlerinde hayatını kaybederken, %25'i ilk 24 saat içinde kaybedilir. Hastaların %50'si ilk 3 ayda ölürken, kalan hastaların %50'sinde defisitler mevcuttur. Başarılı bir cerrahi müdahaleye rağmen, hastaların kişisel, sosyal ve profesyonel yaşamları önemli ölçüde etkilenir ve önceki bedensel performanslarına ulaşamazlar (1,2).

SAK'ın klinik takibinde en sık karşılaşılan komplikasyon vazospazmdır. Serebral vazospazm, patolojisi tam olarak belirlenmemiş, arter duvarı rüptürü sonrası SAK'ın ardından çeşitli derecelerde ve geri dönüşümlü olan damar çapının daralması ile karakterize olan yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili bir fizyopatolojik olaydır. Adrenerjik sinir sisteminin nörojenik etkisi, kan dolaşımındaki bazı maddelerin artan oranına bağlı olarak arter duvarında kimyasal reaksiyonlara ve buna bağlı olarak miyojenik cevaba sebep olur (3). Akut vazospazmın ilk aşamasında, trombositlerin salgıladığı serotonin dolaşımdaki arterlerde düşük konsantrasyonlarda bile vazokonstriksiyon etkisi yaparak damar duvarında bir miyojenik cevap oluştururlar (4). Ayrıca, stres ve korku gibi faktörlere bağlı olarak artan sempatik sinir aktivitesi, vazospazmı kötüleştirerek arter duvarında artan miyojenik cevaba katkıda bulunabilir (3,5). Serotoninin etkisi, yaklaşık 24-36 saat sonra azalmaktadır. Ancak, eritrosit ve hemoglobin yıkım ürünlerinden açığa çıkan spazmojenik proteinler aracılığıyla vazospazm oluşmakta ve serebral perfüzyonda azalmaya sebep olmaktadırlar. Son yıllarda, hipotalamusta bulunan endotelin-I adlı bir maddenin kan elemanlarını uyarması sonrasında trombin, oksi-hemoglobin ve trombositlerin üretiminde artış görülmekte ve bunu takiben serebral damarlarda çok güçlü bir vazokonstriksiyon oluşmaktadır (3,4,5).

Nöroinflamasyon, SAK'ta bir arada bulunan hücresel ve moleküler faktörlerin neden olduğu kimyasal bir reaksiyondur. Proinflamatuar sitokinler (örneğin, IL-1ß, IL-6, TNF) ve adezyon molekülleri (örneğin, P ve S-selektinler) gibi faktörler kanda

ve beyin omurilik sıvısında yüksek oranlara ulaşır, kompleman sistemi aktive olur ve eritrosit lizisi hızlanır. ET-1 gibi spazmogenlerin salınımı artar, serbest radikaller görülmeye başlar ve sinir hücrelerinde toksik etkileri ortaya çıkar. Bu durum, nöronların fonksiyon kaybetmesine, nöronal apoptozise ve hipertermi, vasküler spazm, erken beyin hasarı ve kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili yüksek inflamatuar yanıtı tetikleyebilir (6,7).

Esansiyel çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), hücre membranları ve hücre içi yapılar için gereklidir ve memeli hücrelerinde sentezlenmezler, bu nedenle diyetle alınmaları gerekir. Omega-3 ve Omega-6 PUFA'lar olmak üzere iki önemli gruba ayrılırlar. Uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri DHA (dokozahekzaenoikasit) ve metabolitleri, sinir sisteminin gelişimi için gerekli olup omega-3 PUFA'dan üretilirler. DHA, TNF, IL-1 ve IL-6 gibi önemli inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder, sinaptogenezisi ve nörogenezisi destekler, gen ekspresyonunu ve nöronal aktiviteyi uyarır ve nöroprotektif etkisi vardır (2,8)

Resolvin D1 (RvD1), omega-3 yağ asidi olan DHA'nın bir türevidir ve inflamasyonun çözümlemesinde etkili güçlü bir anti-inflamatuar üründür. RvD1, makrofajlar üzerindeki reseptörleri aracılığıyla fagositozu uyarır, klirensi artırır, membran yüzey proteinlerinin ekspresyonunu azaltır, nötrofil infiltrasyonunu sınırlar ve monosit/makrofajların M2 fenotipini ve mikroglial hücrelerini uyarır. Bu özellikleri ile özellikle anevrizmal subaraknoid kanamalı (SAK) hastalarda nöroinflamasyon ve vazospazm üzerinde yararlı olabilir. Bu nedenle, bu çalışmanın birincil amacı, anevrizmal SAK hastalarının beyin omurilik sıvısındaki RvD1 seviyelerinin günler içindeki değişimini incelemek ve vazospazm ile ilişkisini ortaya koymaktır. Ayrıca, RvD1 seviyelerinin değişimi ve inflamasyon belirleyicisi olan C-reaktif protein (CRP) ile ilişkisine de bakılması planlanmaktadır (9,10)

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1. Tarihçe

Hipokrat, 2400 yıl önce yaptığı çalışmalarında subaraknoid kanamalı (SAK) hastalardan bahsetmiştir. Sağlıklı bir insanın şiddetli bir baş ağrısı yaşadıktan sonra ani bir şekilde yere düşeceğini, düzgün konuşamayacağını, nefes alamayacak durumda olacağını ifade etmiştir. Bu semptomlar SAK'in belirtileridir ve hastalığın ciddiyetini yansıtır. Ayrıca, Hipokrat bu semptomların muhtemelen yedi gün içinde ölümle sonuçlanacağını belirtmiştir. (8)

Anevrizmal subaraknoid kanamanın patofizyolojisi hakkında son zamanlara kadar net bilgiler bulunamamıştır. Bu hastalık ilk olarak 18. yüzyılda Morgagni ve Biumi tarafından tanımlandı. Spontan intraserebral kanamaların patogenezi ise ilk defa Fransız nörolog Jean Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır. Tanı yöntemleri açısından ise 1891 yılında Quincke, klinik SAK teşhisinde lomber ponksiyonu (LP) ilk defa kullanmış ve BOS sıvısındaki değişiklikleri incelediği çalışmalarla önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Büyük intrakranial anevrizmanın tedavisi sırasında Sir Victor Alexander Haden Horsley tarafından ilk kez 1885 yılında internal karotid arter (ICA) ligasyonu yöntemi kullanılmıştır. 1927 yılında ise Egas Moniz tarafından geliştirilen serebral anjiyografi, anevrizmaların saptanmasında devrim yaratmıştır ve ilk planlı intrakranial anevrizma prosedürü daha sonra Norman Dott tarafından gerçekleştirilmiştir.

Ayrıca, kanamış iç karotis arter anevrizması için kas dokusu kullanılarak yapılan tedavi (sarmalama) 1931 yılında ilk kez gerçekleştirilmiş ve 1933 yılında Dott, anevrizma klipsleme den daha zor bir operasyon olan anevrizma sütür ligasyonu prosedürünü de geliştirmiştir (9). İlk mikrocerrahi ile anevrizma kliplenmesi, M. Gazi Yasargil tarafından yapılmıştır (11). Rus beyin cerrahı Fedor Serbinenko, 1969 yılında karotis kavernöz fistülü tedavi etmek için kauçuk bir balon kullanarak endovasküler tedavinin temelini atmıştır. Serbinenko ayrıca 1974 yılında çıkarılabilir bir lateks balonla anevrizma tedavisini tanımlamıştır (10,12). Guglielmi, 1991 yılında anevrizma hastalarının bir alt kümesini tedavi etmek için alternatif bir yaklaşım olarak ayrılabilir

coilleri önerdi ve FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) de 1995 yılında bunun kullanımına izin verdi (13). İlk akım yönlendirici stentler ise 2011 yılında kullanılmıştır. Anjiyografik vazospazmın ilk tanımı ise 1951 yılında radyolog Riemenschneider ve beyin cerrahı Ecker (14) tarafından yapılmıştır.

SAK'yı takiben, C. Miller Fisher ve arkadaşları BT taramasında kanın miktarını ve yerini sınıflandırmışlar ve daha sonra bu sınıflandırma ile vazospazm arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Yaptıkları çalışmada, sınıflandırma derecesinin artması ile birlikte vazospazmın da arttığı sonucuna ulaşmışlardır. (15)

2.1.2. Etiyolojisi

Teknolojinin zaman içinde gelişmesiyle birlikte SAK tanısı konulamayan vaka sayısı giderek azalmıştır. Özellikle bilgisayarlı tomografi ve anjiyografi gibi görüntüleme tekniklerinin sık kullanılması ile beraber, vakaların tanı alma süreci daha da kolaylaşmıştır (16).

Çalışmalara göre, SAK'ın en sık nedeni travma olsa da, bizim çalışmamız spontan subaraknoid kanamalar üzerinde yoğunlaşmıştır. SAK olgularının %75-80'inde en sık sebep intrakranial anevrizmalardır ve bunların büyük çoğunluğu sakküler tip anevrizmalardır (17). Bu nedenle, SAK sıklıkla sakküler tip anevrizmatik kanamalarla özdeşleştirilir. Bununla birlikte, SAK'ın diğer nedenleri de vardır. Perimezensefalik kanama, spontan SAK olgularının yüzde 10'unu oluşturmaktadır. Geri kalan olguların nedenleri ise arteriovenöz malformasyonlar, spinal vasküler malformasyonlar, kan hastalıkları (örneğin orak hücreli anemi, aplastik anemi, herediter sferositoz vb.), ailesel bağ dokusu hastalıkları (otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, polisitemi gibi eritropoetik sistem bozuklukları, hemofili, lösemi vb.), hipertansif aterosklerotik serebrovasküler hastalıklar ve non-inflamatuar lezyonlar (örneğin kavernöz anjiomlar, arteriyel diseksiyonlar vb.) olabilir (18).

Eğer anevrizmaların boyutlarına göre sınıflandırılması yapılacaksa, küçük (<10mm), büyük (10-25mm) ve dev (>25mm) olarak sınıflandırılırlar. Şekillerine göre sakküler (%95-98), fuziform ve dissekan olarak üçe ayrılırlar. %20-30 vakada ise anevrizmalar çoğul olarak görülebilirler. (19)

2.1.3. Epidemiyolojisi

Anevrizmalar yaş, cinsiyet ve ülkeler arasında farklılık gösterse de tüm yaş gruplarında görülebilir. Subaraknoid kanamaların görülme sıklığı da yaş, cinsiyet ve ülkelere bağlı olarak değişir. Dünya genelinde SAK görülme sıklığı kaynaklarda farklılık gösterse de, 100.000 insan başına 2-32 arasında bildirilmektedir. Dünya çapında görülme oranı ise 100.000 insan başına 9-10 olarak bilinmektedir (20-21).

Subaraknoid kanamalar (SAK), intrakraniyal anevrizmatik kanamaların en sık nedenidir ve toplumda neredeyse %2 oranında görülür. Kanamış anevrizmalar bu oranın %1'inden azını oluşturur. Zaman içinde SAK görülme sıklığında belirgin bir değişiklik olmasa da, trombotik ve embolik inme türlerinde azalma ve intraserebral hematom oranlarında gerileme gözlemlenmektedir. (22-23). Subaraknoid kanamalar (SAK), genellikle 40-60 yaş arası yetişkinlerde görülmekle birlikte çocuk yaş aralığına bakıldığında en sık nedeni arteriyo-venöz malformasyonlardır (AVM). İlk 10 yaşta görülme sıklığı daha fazla olmakla birlikte, yaş ilerledikçe AVM'nin görülme oranı azalmakta ve anevrizmal kanamalarda artış görülmektedir. Spontan SAK'ların en önemli nedeni anevrizmalardır ve yaş aralığı 20-70 arasında en yüksek değere ulaşmaktadır. Anevrizmal kanamalar, hipertansif arteriosklerotik kanamalardan 2 kat, AVM kanamalarından ise 25 kat daha fazla görülmektedir.

Görülme oranı kadın ve erkekler arasında anlamlı bir fark göstermez ancak kadınların 20 yaş altı ve erkeklerin 70 yaş üstü vakalarında kanama daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. Kadın-erkek oranı 3/2'dir (13). İntrakranial sakküler anevrizma rüptürüne bağlı SAK olgularında, erken tanı, modern tıbbi müdahale ve uygun cerrahi yaklaşımların olmasına rağmen, morbidite ve mortalite önemi korumaktadır (20). Morbidite ve mortaliteyi etkileyen faktörler arasında başlangıçtaki kanamanın miktarı, serebral vazospazm şiddeti, yeniden kanama ve cerrahi komplikasyonlar yer almaktadır (24,25). Hastaların kanama esnasındaki bilinç düzeyi ile kanama sonrasındaki bilinç düzeyi de önemlidir (26). Yapılan çalışmalar verilerin farklılık gösterdiğini göstermektedir ve kanamanın ilk ayında mortalite oranı %50 seviyelerdedir (27,28). Mortalitenin büyük bir bölümü, kanamanın olduğu ilk haftada görülür ve olguların %10'u kanama esnasında, %25'i ise ilk 24 saat içinde kaybedilir (29,30). Kanamanın ilk 3 ayında, hastaların yaklaşık yarısı kaybedilmektedir ve

hayatta kalanların yarısı ağır morbidite yaşamaktadır. Bu gruptaki hastaların %66'sı, cerrahi müdahale geçirmelerine rağmen, kanama öncesi yaşam kalitelerine erişilememektedir (31). Anevrizmanın yeri ve büyüklüğü, hastanın prognozunda büyük önem taşır. 65 yaşın üstündeki olgularda, prognoz genç gruba göre daha kötüdür (32). Beyin bilgisayarlı tomografi sonuçları genellikle hastanın kliniği ile paralel bir şekilde ilerler ve hidrosefali, kitle etkisi yapan kanama, intraserebral hematom, intraventriküler kanama veya yaygın subaraknoid kanama bulguları taşıyan hastalarda, normal veya lokal subaraknoid kanama bulgusu taşıyanlara oranla prognoz daha kötü olabilmektedir.

Yaş ve cinsiyet gibi etkenleri değiştirilemeyen demografik faktörlere rağmen, subaraknoid kanama (SAK) için üç değiştirilebilir risk faktörü bulunmaktadır: Hipertansiyon, sigara ve aşırı alkol tüketimi. Yapılan araştırmalar, kronik sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre SAK riskinin yaklaşık iki katı olduğunu göstermektedir (33) (Tablo 1). Sigara endotel dokusuna zarar vererek anevrizma gelişim riskini ve mevcut anevrizmaların kanama olasılığını artırabilir. Ayrıca, tansiyon yüksekliği endotel hasarı nedeniyle damar düz kasında kollajen ve elastin sentezinin bozulmasına, vazovazorumların tıkanmasına ve anevrizmaların oluşumuna neden olabilir. Son araştırmalar, haftada 150 gramdan fazla alkol tüketiminin SAK geliştirme olasılığını yaklaşık iki kat artırdığını gösteriyor (33). Yüksek alkol tüketimi endotelyal inflamasyona ve oksidatif streslere neden olarak SAK riskini artırabilir. Hipertansiyon ile arasında güçlü bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Östrojen içeren yüksek dozlu doğum kontrol yöntemlerinin anevrizma gelişimiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Kokain kullanımı, yüksek tuz tüketimi, düşük vücut kitle indeksi (VKİ), diyabet, kan lipid düzeyleri ve psikoaktif maddelerin kullanımı gibi etmenler de SAK riski ile ilişkilendirilmiştir (33,34,35). Çevresel etkilerin yanı sıra, SAK gelişiminde genetik faktörlerin de etkili olduğu ancak etiyolojisi tam olarak anlaşılmamaktadır (36). Epidemiyolojik araştırmalar, SAK hastalarının birinci derece akrabalarının SAK riskinin genel popülasyona kıyasla 3 ila 7 kat daha yüksek olduğunu göstermektedir. Sakküler anevrizmaların çoğunluğu sporadiktir ve genellikle Willis halkasındaki damar dallarındaki hemodinamik stresten kaynaklanır. Ailesel anevrizmaların %12-15'i sporadik anevrizmalardan daha genç yaşta görülmekte, daha küçük boyutta

bulunmakta ve genellikle orta serebral arter (MCA) yerleşimli olmaktadır. İntrakranial anevrizmalar, genetik hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir.

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, Ehler-Danlos sendromu tip 4 ve Marfan sendromu gibi hastalıklar, anevrizmaların daha erken yaşta gelişmesi ve daha ölümcül olmasıyla ilişkilendirilir. (25,33,36,37). Ailesel anevrizmaları olan hastalarda bazı genetik analizler yapılmıştır ve kromozomlar üzerinde genetik geçiş gösteren birçok bölge tespit edilmiştir. Bu analizler sonucunda 1p34.3-p36.13, 7q11, 19q13.3 ve Xp22 gibi kromozomal değişiklikler en sık görülenler arasındadır. (36,37,38).

Tablo 1: SAK' ta risk faktörleri

Değiştirilemez Risk Faktörleri
Yaş
Cinsiyet (Kadın)
Daha önce spontan SAK öyküsü
Ailede spontan SAK öyküsü
Yakın akrabalarda anevrizma öyküsü (özellikle iki veya daha fazla akrabada)
Genetik bozukluklar (örneğin, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, tip IV Ehlers-Danlos sendromu)
Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Hipertansiyon
Sigara
Sempatomimetik ilaç kullanımı (kokain vs.)
Yüksek alkol kullanımı
Diğer Faktörler
Anterior dolaşım anevrizmaları rüptüre olmaya daha yatkındırlar
Posterior sirkülasyon anevrizmalarının ise erkeklerde yırtılma olasılığı daha yüksektir
Çapı 7 mm’den büyük anevrizmaların rüptüre olma ihtimali daha yüksektir
Çoklu anevrizma varlığı

2.1.4. Patogenezi

Spontan SAK patolojisinde, damarsal etkenlerin ve hemodinamik mekanizmaların rol aldığı bilinmekte olup, anevrizmal oluşumun patolojisi net olarak ortaya konulamamıştır. Anevrizmaların, damar duvarında konjenital olarak düşünülen zayıf bir noktada kan basıncının artması sonrası oluşan genişleme olduğu düşünülmektedir (Stehbens 1975). Bununla birlikte kranial damarların yapısal özellikleri, diğer damarlardan farklıdır. Periferik arterlerin çift tabakalı membrana sahip olması ve media tabakasının kalın olması ile karşılaştırıldığında, kranial damarlar tek tabakalı elastik membran ve ince median tabakasına sahiptir. Ayrıca, serebral arterlerde bulunan subaraknoid boşlukta damarları desteklemek için gerekli bağ dokusundan yoksundur.

Bu nedenler, anevrizmaların gelişiminde etkili faktörlerdir. Bir diğer görüş, laminar akımın damar bifurkasyonda oluşturduğu türbülans akımının endotel hasarına neden olması, media tabakasında yapısal bozulma meydana getirmesi ve gelişen aterosklerotik değişikliklerin de anevrizma oluşumuna yol açabileceğini önermektedir. SAK anevrizmaları, birçok etyolojiye bağlı olarak gelişebilir. Travmatik, Dissekan, Fuziform, Neoplastik, Sakküler, Enflamatuvar, ve Charcot-Bouchart anevrizmalar gibi farklı sınıflandırmaları bulunmaktadır (39).

Sakküler anevrizmalar, Berry anevrizmaları olarak da bilinir ve anevrizma oluşumunda damar içi basınç yüksekliğinin etkisinin olduğu gösterilmiştir. (40). Anevrizmalar, kranial patolojiler arasında, cerrahi müdahale gerektiren ilk sırada yer alan bir patolojidir. Tip 3 polikistik böbrek hastalığı, erişkin tip aort koarktasyonu ve feokromasitoma gibi diğer hastalıklarla birlikteliği sık görülür. Bağ doku hastalıkları, özellikle Marfan sendromu ve Ehler-Danlos sendromu tip 4, genellikle fuziform anevrizmalar ile ilişkilendirilir (41). Hemen hemen tüm anevrizmalar, arteriyel çatallanmanın olduğu yerde bulunur ve artan hemodinamik etki ile türbülans akımının doğal bir sonucu olarak sakküler anevrizmalar ortaya çıkar. Endotel hasarının sebebi, damarlardaki hemodinamik mekanizmanın yarattığı sorunlar sonucunda elastik laminda oluşan dejenerasyondur. Damar duvarı üzerindeki trombosit ve fibrin birikimi, gelecek olan monositlerin makrofajlara dönüşmesine ve trombüsün temizlenmesine neden olur. Fibroblastların göç etmesi, kolajen açısından zengin skar

dokusunun oluşumuna yol açar. Hemodinamik değişiklikler, damar duvarında yapısal değişiklikler yaparak bu tekrarlayan hasarlara neden olur ve sonuç olarak intima tabakası dışarıya doğru bombelenir. Anevrizma duvarındaki kalın ve ince yamalar, damar içi basıncı ve rejenerasyon etkisiyle oluşur. Ancak anevrizma duvarının ince kesitleri, artan kan basıncı veya damar içi basıncının getirdiği stres nedeniyle patlayabilir. (33). Sakküler anevrizmaların %85 ila %90'ı genellikle karotis sistemine özgüdür ve en sık görülen üç yerleşim yeri, MCA'nın proksimal kısmı (%20), posterior kominikan arter (%25) ve anterior kominikan arter (%30 ila en yaygın) olarak bilinmektedir. Vertebrobaziler sistem bu anevrizmaların yaklaşık %5-15'ini oluştururken, baziler arterde yaklaşık %10 (en sık baziler tepede) ve vertebral arterde %5 kadarı (vertebral arter-posterior inferior serebellar arter ayrımında) görülmektedir. Pediatrik yaş grupları söz konusu olduğunda, anevrizmaların %40-45'i posterior serebral dolaşımda meydana gelebilir. Anevrizma hastalarının %20-30'unda birden fazla anevrizma mevcuttur ve boyutları, 3-4 mm ile 4-5 cm arasında değişebilir (Tablo 2). Lezyon boyutları büyüdükçe, sakküler anevrizma rüptürü riski artarken, 5 mm'den küçük lezyonlarda bu risk belirgin şekilde azalır. Ancak, her boyuttaki anevrizma masum değildir (41,42).

Tablo 2: Anevrizmaların boyutlarına göre sınıflaması

1) 3 mm den küçük (Bebek anevrizmalar)
2) 3-6 mm arası (Küçük anevrizmalar)
3) 7-10 mm arası (Orta büyüklükteki anevrizmalar)
4) 11-25 mm arası (Büyük anevrizmalar)
5) 25 mm den büyük (Dev anevrizmalar)

Genellikle birkaç lobu olan anevrizmaların bazıları, apeksinden bir uç ve ince bir yarı saydam duvar ile yırtılabilirken diğerleri neredeyse tamamen kaybolur. Mikroskop altında incelendiğinde, sakküler anevrizma çıktığı arterin iç elastik laminası anevrizma duvarlarının içinde görülebilir ve duvarın farklı kalınlıklardaki yoğun fibröz dokudan oluştuğu anlaşılabilir. Aterosklerotik değişiklikler bu anevrizmalarda sık görülür. Anevrizmaların duvarları genellikle kalın ve opaktır; ancak boyutları farklılık gösterir ve bazıları oldukça geniştir, diğerleri ise boyunları

anevrizmanın kendisine eşdeğerdir. Bazı çok büyük anevrizmalarda, duvar içinde katmanlı trombüs oluşabilir ve küçük bir lümen görülebilir. (41).

2.1.5. Klinik Özellikler

SAK'ın klinik tablosu, kanamanın şekline, yaygınlığına, miktarına ve oluş hızına bağlı olarak değişebilir. Bazı hastalarda, hafif baş ağrısı bile önemli kanamalara neden olabilir, hastaları koma hatta dakikalar içinde ölüme bile götürebilir. Büyük anevrizmalar dışında, anevrizmalar genellikle semptom vermeden rüptüre olabilirler. Anevrizmalardan kaynaklanan uyarıcı baş ağrıları, bazı hastalarda SAK gelişmeden önce meydana gelebilir. Bu hafif baş ağrıları, genellikle birkaç saat, gün veya hafta sonra SAK ile sonuçlanabilir. Migren ve vasküler baş ağrısı ile karıştırılabilirler ve tanı koymak için LP yapılabilir. Baş ağrısı, SAK'ın sık görülen semptomudur ve hastalar genellikle bu ağrıyı 'hayatımın en dayanılmaz ızdırabı' şeklinde tanımlarlar. Başlangıçta hafif olan ağrı giderek artar ve baş ve boyun hareketleri, ses ve ışıkla artar. SAK'ın diğer semptomları arasında ateş, kusma ve kafa karışıklığı yer alabilir. Anevrizmanın lokalizasyonuna bağlı olarak farklı semptomlar da ortaya çıkabilir. SAK sonrası, pleji, çeşitli derecelerde parezi, fekal ve idrar inkontinansı gibi sonuçlar görülebilir. Ayrıca, serebral ödem, vazospazm, hidrosefali, iskemi, parankim hasarı veya tekrar kanama gibi sonuçlar ortaya çıkabilir; ancak bazı kişilerde bu bulgular başlangıçta fark edilmeyebilir.

Boyunda sertlik, Kernig ve Brudzinski belirtilerinin yanı sıra, sırt ve boyun ağrısı, mide bulantısı, yüksek ateş ve meningeal irritasyonun neden olduğu görme sorunları gibi semptomlar da mevcut olabilir. Duyusal anormallikler de gelişebilir, örneğin hastalarda hiperakuzi, fotofobi ve sinirlilik görülebilir. Hastalar, meningeal gerilimi azaltmak için sakin, karanlık bir ortamda düz bir yüzeyde yatmayı tercih edebilirler. Terleme, kusma, taşikardi ve idrar retansiyonu, bozulmuş hipotalamus süreçlerinden kaynaklanabilir.

Yüksek kafa içi basıncı artışı (KİBAS) nedeniyle ortaya çıkan bradikardi ve hipertansiyon gelişimi de mümkündür. Akut miyokard enfarktüsüne benzer şekilde hiperglisemi ve elektrokardiyografik (EKG) anormallikleri de ortaya çıkabilir. Genellikle SAK'lı hastalarda lateralizasyon semptomları görülmez; ancak hastada

intraserebral kanama, vazospazm veya emboliye bağlı akut enfarkt, masif SAK ile beyin ödemi ve KİBAS gelişirse fokal semptomlar ortaya çıkabilir. Bazen bu izole sonuçlar, anevrizmanın yeri hakkında temel bir fikir verebilir. Fiziksel bulgular ve olası nedenler aşağıdaki tabloda listelenmiştir (42,43).

Tablo 3: SAK'lı hastalarda fokal bulgular

Fiziki Bulgu	**Muhtemel Nedeni**
Hemiparazi, konuşma bozukluğu ihmal	MCA anevrizması, intraparankimal hematom
Paraparezi ve abulia	AcomA anevrizması
Tek taraflı görme kaybı veya bitemporal hemianopsi	Optik sinir veya optik kiazmaya bası yapan ICA anevrizması
Oftalmopleji	ICA kavernöz segment anevrizması
Vitröz humör içerisine kanama	KİBAS
Beyin sapına bası bulguları	Baziler arter anevrizması
Ense sertliği	SAK'a bağlı meningeal irritasyon
Retinal ve subhyeloid kanamalar	Kafa içi basıncında ani artış
Tek veya bilateral 6. sinir paralizisi KİBAS (lateralizan bulgu değildir)	3.sinir paralizisi (diplopi, midriazis, ipsilateral pitoz)
PcomA anevrizması,	ICA bifurkasyon veya basiler arter anevrizması
Alt kranial sinir paralizisi	Posterior sistem anevrizmaları

SAK hastalarının %20-40'ında yüksek venöz basıncın bir sonucu olarak KİBAS nedeniyle oküler anormallikler gelişebilir. Fundus muayenesi sırasında papil ödem, preretinal (subhyaloid) ve intraretinal kanamalar ve vitreus içine kanama (Terson sendromu) görülebilir (44-45). Kranial sinirlerin tutulumuna bağlı olarak, bazı hastalarda görme alanında diplopi ve anomaliler meydana gelebilir. SAK, bazı hastalarda nöbet, akut ensefalopati, subdural hematom veya kafa travması gibi farklı klinik semptomlarla ortaya çıkabilir. Bu nedenle, bu hastaların öyküleri, baş ağrılarına neden olan altta yatan SAK semptomları ve uyarıcı sızıntısı gibi faktörleri ekarte etmek için dikkatlice incelenmelidir (43).

2.1.6. Klinik Seyir ve Prognoz

Anevrizmatik kanamayı takiben subaraknoid boşluğa giren kanın miktarı ve kanamanın yeri, hastanın nörolojik muayenesini etkiler. Rüptüre olan anevrizmaların ardından saniyeler veya dakikalar sonra fibrin tıkacı oluşur ve bu tıkaç, kanamanın

önlenmesine yardımcı olur. Subaraknoid kanamanın ardından beyne kan sağlayan kan damarlarının daralması olan vazospazm oluşumuna, fibrin pıhtısı da katkıda bulunabilir. Fibrin pıhtısı çözülürse, vazospazm da durabilir, hatta tersine dönebilir. Ancak, pıhtı çok hızlı çözülürse, yeniden kanama riski artar ve bu durum, hastanın nörolojik durumunun kötüleşmesine ve hatta ölüme yol açabilir (46). Vazospazm, anevrizmanın yerleştiği damar duvarında gelişen bir durumdur. Vazospazm genişlerse, serebral enfarkt ortaya çıkabilir ve lokal belirtiler olabilir. Subaraknoid kanama sonrasında intraventriküler hematomun tıkanıcılığı ve oluşan yapışıklıklar nedeniyle, beyin omurilik sıvısının dolaşımı bozulabilir ve hidrosefali denilen bir rahatsızlık olabilir. Ancak, bu gibi durumlara rağmen anevrizma duvarı fibrozise gidebilir ve subaraknoid kanamanın gerilemesi mümkündür (47). SAK'ın prognostik faktörleri hala kesin olarak tanımlanmamıştır. En büyük belirleyiciler hastanın yaşı, BT taramasındaki kan hacmi ve başvuru sırasındaki nörolojik durum olarak belirlenmiştir. Ancak, hem deneysel hem de popülasyon temelli araştırmalar gereklidir. Yaşlılık, hastanın yaşama şansını etkiler ve yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan ek hastalıklar komorbidite artırabilir (45). Premorbid hipertansiyon öyküsü, anevrizmanın boyutu ve yeri, eşlik eden vazospazm veya hidrosefali ve anevrizmanın tedavi edilme şekli gibi diğer faktörler, SAK'ın prognostik göstergeleri olarak değerlendirilebilirler (48). SAK sonrası hayatta kalma oranlarının artması, ortaya çıkan tıbbi problemlerin ve hastanın klinik durumunun kötüye gitmesinde önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Prognozun daha iyi olması için, nörolojik sonuçların düzeltilmesi ve önlenmesi uzun zamandır tedavide ana odak noktasıdır. Yüksek ateş, anemi, hiperglisemi ve özellikle elektrolit bozukluğu, SAK sonrası kötü sonuçlarla yakından ilişkilidir (49). Geç dönemde hastaların ölüm nedenleri arasında serebral malnütrisyon, enfarktüs ve tekrar kanama yer alabilir. İlk on yıl boyunca tekrar kanama oranı %1-3 arasında seyretse de, uzun süreli takiplerde yıllık yüzde birin altına düşmektedir. Etiyolojisi bilinmeyen SAK hastalarında tekrar kanama nadirdir ve bu da sağ kalım oranlarının daha yüksek olmasına neden olmaktadır (50).

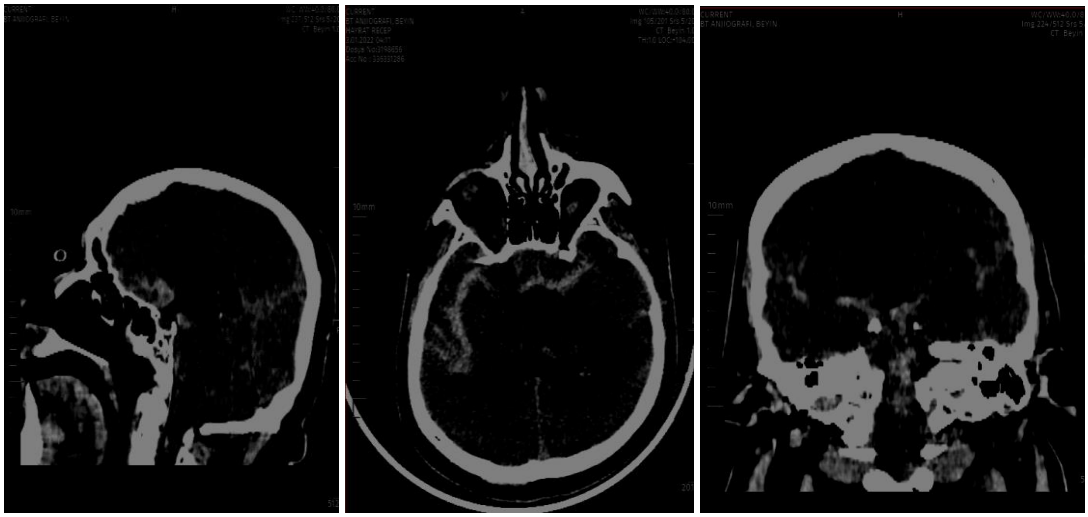
2.1.7. Tanı Yöntemleri

SAK şüphesi olan hastalara, rutin testlerin yanı sıra (tam kan sayımı, serum glukozu, kan üre ve kreatinin tayini, karaciğer fonksiyon testleri, koagülometre, idrar

tahlili, arter kan gazı, EKG ve göğüs röntgeni) kontrastsız yüksek çözünürlüklü BT taraması yapılmalıdır. Eğer BT taraması negatif sonuç verse de SAK şüphesi devam ediyorsa, duruma bağlı olarak lomber ponksiyon (LP) yapılması gerekir. SAK doğrulandığı veya şüphelendiği durumlarda, anevrizma veya diğer olası nedenleri belirlemek için serebral anjiyografi yapılması gerekmektedir.

2.1.7.1. Beyin BT

SAK şüphesi olan hastalarda çekilmesi gereken ilk görüntüleme, kontrastsız yüksek çözünürlüklü BT taramasıdır. Bu taramanın düşük komplikasyon oranı, yüksek güvenilirlik ve hızlı çekim özellikleri olumlu yönleri arasında yer almaktadır. İlk 48 saat içinde uygulanan uygun teknik ve yöntemle çekilen BT taramaları, doğru tanı koyma oranı %95'e kadar ulaşabilmektedir (42). Akut kanama sonrası yapılan hassasiyet oranı ölçümleri, ilk 12 saat içinde %98, ilk 24 saat içinde %95 olarak ölçülmektedir. Ancak zamanla kanın emilmesine bağlı olarak hassasiyet oranı azalmaktadır ve bir hafta içinde yaklaşık %50'ye kadar düşmektedir (43). Subaraknoid aralıktaki kan miktarı ile orantılı olarak, BT görüntülemesi anlamlı hale gelir. Bazal sisternalarda meydana gelen kanama, beyin BT'sinde hiperdens (yoğunlaşmış) bir görünüm oluşturur. Kanama miktarı az olan vakalarda, yetersiz tetkik sonucu SAK teşhisi konulamayabilir. Ancak, geç dönemde görüntülemeyi yenilemek gerekebilir.



Resim 1: Beyin BT 'ye ait kesitlerde sisternlerde ve sulkuslarda yoğun SAK izlenmektedir. (Ümraniye EAH Beyin Cerrahisi olgusu)

Beyin BT'si, serebral enfarktüs, kanama yerini ve oranını, ventrikül boyutlarını değerlendirmek için kullanılabilir. Kontrastlı BBT görüntülemeleri, 5mm'den büyük çaplı anevrizmaları tespit etmek için kullanılabilir. Aynı zamanda, anevrizmanın kalsifiye olup olmadığı da görülebilir. Kanama olduğu bölge, anevrizmanın yeri hakkında fikir verebilir. Örneğin, AComA anevrizmasında, frontal lobta interhemisferik alanda hiperdens, posterior inferior serebellar arter (PICA) anevrizmasında ise üçüncü ve dördüncü ventriküllerde kan görülebilir. Sylvian fissürde kan varlığı, MCA veya PcomA anevrizmalarını düşündürmelidir.

Birden fazla anevrizma varsa, hangisinin kanadığı değerlendirilebilir. Kanamış sakküler anevrizmaların hematom varsa tam yeri belirlenebilir (50,51). Beyin BT'si, hastaların takibi ve izlenmesi için kullanılabilir. Fisher ve arkadaşları tarafından 1980 yılında yapılan bir çalışmada, subaraknoid kanamanın yerine ve miktarına göre bir sınıflama yapılmış ve kanama miktarı ile vazospazm arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu araştırmada, kanama miktarı ile vazospazm oranının arttığı belirtilmiştir (52) (Tablo 4).

Tablo 4: Anevrizmal SAK'ta Fisher BT derecelendirme skalası

Grade 1 : Saptanabilen subaraknoid kan yok
Grade 2 : 1 mm kalınlıktan daha ince diffüz yada vertikal tabakalar
Grade 3 : 1 mm pıhtı ve/veya "1 mm" vertikal tabaka
Grade 4 : Diffüz SAK ile yada SAK olmaksızın intraserebral vaye intraventriküler pıhtı

2.1.7.2. Lomber Ponksiyon

Subaraknoid kanama için en uygun tanı yöntemi, beyin BT'dir. LP işlemi, BT'nin ulaşılması zor olduğu dönemlerde öncelikli olarak kullanılır. BOS, şeffaf ve renksiz bir sıvıdır. Yetişkinlerde, tipik olarak 7-18 cm H2O açma basıncına ve 0-5 mm normal monosit sayısına sahipken, polimorfonükleer lökositlere (PMN) sahip değildir. Serumdaki protein ve glukoz seviyeleri, plazmadakinden daha yüksektir; protein dl başına 15 ila 45 mg ve glikoz dl başına 45 ila 80 mg arasındadır.

SAK'a işaret eden BOS değişiklikleri şunlardır:

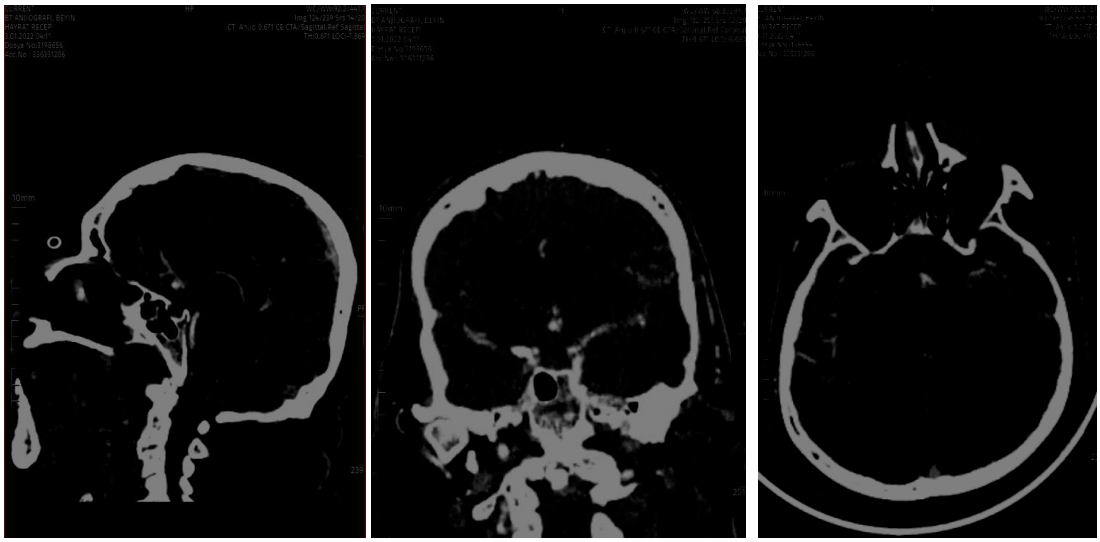
- BOS'un rengi, heme pigmentasyonu nedeniyle önce kırmızı görünür, ancak daha sonra hızla pembe veya sarıya döner. Makroskobik kan, BOS'ta 2. haftada kaybolurken, ksantokromik görünüm 4. haftada kaybolur.
- BOS'un açılış basıncı artar.
- Eritrosit sayısı 100.000/mm³'den yüksektir ve beyaz seri artar (pleositoz).
- Glukoz değeri normal veya azalmışken, protein düzeyi artar.

LP işlemi sırasında zorlamak ve BOS'u travmatize etmek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Travmatik olarak alınan BOS, pıhtılaşmaya başlar ve açık sarımsı renk alır. Travmatik BOS, hemorajik BOS ile aynı ksantokromiyi göstermez ve hemorajik BOS'ta renk hafiflemez. Bununla birlikte, aşırı BOS drenajı, BOS hacminde ve basıncında azalmaya ve potansiyel (53).

2.1.7.3. Serebral Anjiografi, BT Anjiografi, MR Anjiografi

Dijital substraksiyon anjiografi (DSA), anevrizmanın tanısı için altın standart bir yöntemdir. DSA'nın yardımıyla anevrizmanın yeri, boyutu ve şekli belirlenebilir, ayrıca diğer patolojik vasküler oluşumların nedenleri ve radyolojik vazospazm tespit edilebilir. Görüntüleme merkezine göre değişmekle birlikte, hastaların %80-85'inde tanı konulabilir.

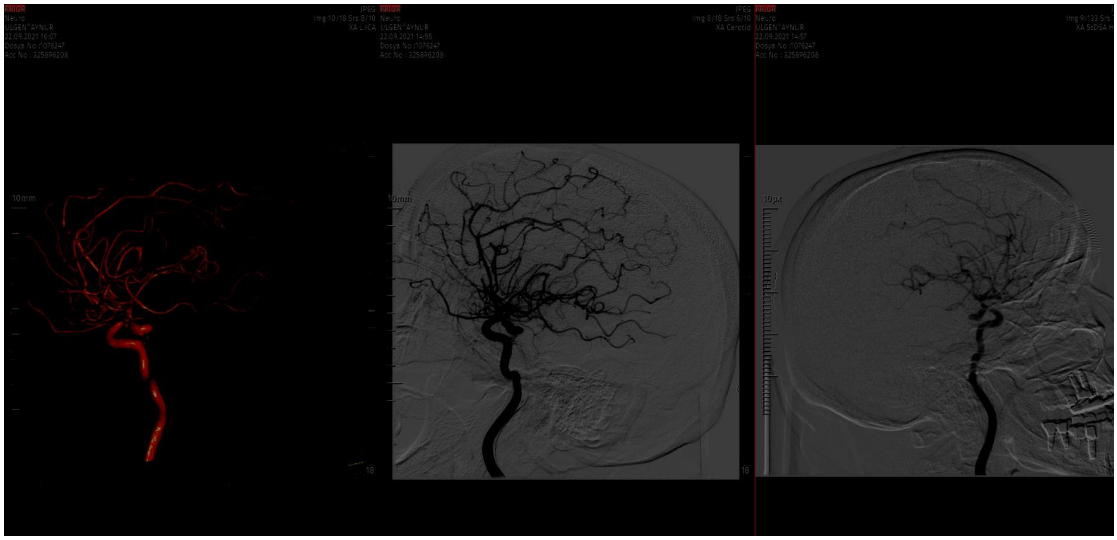
Anevrizmal subaraknoid kanamanın yönetimine yönelik kılavuzlara (2012) göre, ilk anjiyogramda gözden kaçmış veya küçük olabilecek anevrizmaları tespit etmek için 14 güne kadar beklemek gerekebilir. Ayrıca, özellikle ilk anjiyogramda anevrizma yoksa veya küçük (<5 mm) bir anevrizma yoksa, anevrizma gelişme veya gözden kaçma olasılığını ortadan kaldırmak için ilk anjiyogramdan 3 ila 6 ay sonra ikinci bir anjiyogramın düşünülmesini önermekteyiz (54).



Resim 2: Beyin BT Anjiografi ait kesitlerde ACOM anevrizması görülmekte. (Ümraniye EAH Beyin Cerrahisi olgusu)

Anevrizma boyutu 2mm veya daha büyükse, BBT anjiyografinin duyarlılığı %90-95'tir. Bu yöntem sadece üç boyutlu bir görüntü oluşturmaz, aynı zamanda anevrizmanın yanındaki kemik yapılarla ilişkisini de gösterir. Ancak, distal anevrizmaları tespit etmede güvenli olmayabilir. DSA'ya göre, BBT'nin artı yönleri hızlı görüntüleme, girişimsel bir işlem olmaması, hızlı üç boyutlu rekonstrüksiyon, arterler ve anevrizma duvarındaki kalsifikasyonları ortaya çıkarma yeteneği ve teknolojik gelişmelerle kalın kesit taramalarının mümkün olabilmesidir.

En büyük dezavantajı ise akış dinamiği hakkında bilgi sağlamamasıdır. Yani anevrizmanın içindeki kanın hareketi gibi önemli detayları göstermez. Bu nedenle, bazı durumlarda DSA yöntemi tercih edilebilir. (55) BT anjiyografi negatif çıkarsa, DSA yapılması önerilebilir. 3 mm'den büyük anevrizmaların tespiti için manyetik rezonans anjiyografi (MRA) genellikle yaklaşık %90 duyarlılık gösterir. MR cihazlarının teknolojik özelliklerinin gelişmesiyle bu oran giderek artmaktadır. Bu nedenle, yüksek risk altındaki kişiler için MRA, anevrizma oluşumunu taramak için bir seçenek olabilir. Eğer SAK şüphesi olan bir hastanın ikinci DSA testi negatif ise, beyin, beyin sapı ve omuriliği gösteren bir MRG taraması yapılmalıdır. BT taramaları negatif olan ancak LP yapamayan hastalarda, FLAIR sekansları da yardımcı olabilir. Bu yöntem, BT'ye göre daha yoğun bir görüntü sağlar ve daha duyarlıdır, ancak daha odaklı değildir (43,50)



Resim 3: Dijital substraksiyon anjiografi (DSA) PCOM anevrizması görülmekte. (Ümraniye EAH Beyin Cerrahisi olgusu)

2.1.8. Klinik Derecelendirme

SAK'da, hastanın klinik durumu prognozu belirlemede ve tedavi planı oluşturmada önemlidir. Şu anda iki yaygın sınıflandırma sistemi tanınmaktadır ancak, hastaların klinik durumunu değerlendirmek için birkaç farklı sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu (WFNS), ilk olarak 1968'de yayınlanan Hunt ve Hess sınıflandırmasını tanıtmıştır. Ayrıca, Yaşargil skalası da klinik durum değerlendirmesi için kullanılan bir diğer sınıflandırma sistemidir (Tablo 5, Tablo 6, Tablo 7)

Tablo 5: Beyin Cerrahi Dernekleri Dünya Federasyonu (WFNS) SAK derecelendirmesi

WFNS	Derecesi	GKS puanı Ciddi Fokal Defisit
0	Kanamamış anevrizma	
1	15	Yok
2	14-13	Yok
3	14-13	Var
4	12-7	Var yada yok
5	6-3	Var yada yok

Tablo 6: Yaşargil SAK derecelendirme skalası

	Klinik Bulgular
Grade 0a	Intakt anevrizma ve nörolojik defisit yok
Grade 0b	Intakt anevrizma ve nörolojik defisit var
Grade 1a	SAK sonrası, asemptomatik
Grade 1b	SAK sonrası, asemptomatik ve fokal defisit var
Grade 2a	SAK sonrası, meningial irritasyon bulgusu ve başağrısı var
Grade 2b	SAK sonrası, meningial irritasyon bulgusu ve fokal defisit var
Grade 3a	SAK sonrası ,konfüzyon
Grade 3b	SAK sonrası, konfüzyon ve fokal nörolojik defisit
Grade 4	Semikoma (sesli uyaran) yanıt yok, ağrılı uyaran var
Grade 5	SAK sonrası derin koma

GKS: Glaskow koma skalası

Ciddi sistemik hastalıkların (hipertansiyon, diyabet, ciddi ateroskleroz, kronik akciğer hastalığı) varlığı veya anjiyografide ciddi vazospazm durumu, hastanın klinik durumunu yavaş yavaş yükseltir (56,57). Hunt ve Hess ölçeği, ya da bilinç seviyesine eklenen fokal nörolojik defisit varlığı da dahil olmak üzere, hastanın Glasgow Koma Skoru'nu değerlendiren sınıflandırma sistemi, Dünya Nöroşirürji Dernekleri Federasyonu tarafından doğrudan değiştirilmiştir (58)

Tablo 7: Hunt ve Hess sınıflaması

Derece	**Sınıflama**
0	Kanamamış anevrizma
1	Asemptomatik yada hafif baş ağrısı ve hafif ense sertliği
1A	Akut meningeal irritasyon yok ancak sabit bir nörolojik defisit var
2	Orta-ciddi baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci
3	Hafif fokal defisit, lateraji, konfüzyon
4	Stupor, orta ve ciddi hemiparezi, dekortike postür
5	Derin koma, deserebre rijitidesi

2.1.9. Komplikasyonlar

Subaraknoid kanama (SAK) hastalarının klinik takibinde, önemli intrakraniyal ve sistemik reaksiyonlar meydana gelebilir. Hastaların %75'ten fazlasında sistemik

inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) gelişebilir ki bu inflamatuar sitokinlerle ilişkilidir ve nörobilişsel problemlere neden olabilir (59). SAK sonrası tedavi edilen hastalarda, tuz, su ve glikoz dengesinin bozulması ile birlikte hidrosefali, beyin ödemi, gecikmiş serebral iskemi, yeniden kanama, epileptik nöbetler, vazospazm ve nöroendokrin anormallikler gibi ciddi nörolojik yan etkiler görülebilir. Ayrıca hipotalamusun hormon metabolizmasının değişmesi sonucu, sempatik ve parasempatik aktiviteler arasındaki denge bozulur ve çeşitli EKG değişiklikleri, aritmiler, takotsubo kardiyomiyopatisi, miyokardiyal nekroz, troponinemi gibi kardiyak komplikasyonlar ve kardiyak ve nörolojik pulmoner ödem gelişebilir. (60). SAK sonrası gecikmiş serebral iskemi ve zayıf nörolojik iyileşme olasılığı, hastaların tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, bu olası sorunların anlaşılması ve ele alınması ayrıca önemlidir (43).

2.1.9.1. Yeniden Kanama

Tedavi edilmeyen ve hayatta kalan anevrizmalı subaraknoid kanama (SAK) hastalarının mortalite ve morbidite oranları, yeniden kanama nedeniyle artar. Hastaların %4 ile %15'inde yeniden kanama ilk 24 saatte meydana gelir ve semptomlar başladıktan sonra ilk günlerde kanama riski en yüksek seviyededir. Ancak bu oran, önümüzdeki iki hafta boyunca düşer. İlk 24 saat sonrasında, günlük %1.5 oranında yeniden kanama riski vardır.

Bu nedenle, tedavi edilmeyen hastaların %50'si ilk ay içinde hayatını kaybeder (58,61). Yüksek sistolik kan basıncı (<160 mm Hg), zayıf nörolojik fonksiyon, intraserebral veya intraventriküler hematom varlığı, rüptüre posterior sirkülasyon anevrizmaları ve 10 mm'den büyük anevrizmalar, yeniden kanamaya neden olan risk faktörleridir. Yüksek Hunt ve Hess dereceli hastaların yeniden kanama olasılığı daha yüksektir (58). Özellikle genel sağlığı iyi olan hastalarda, erken tedavi, bu riski azaltmayı hatta tamamen ortadan kaldırmayı amaçlar. Kan basıncı kontrolü, anevrizma tedavisi yapıldıktan sonra yeniden kanamayı önleme konusunda anahtar bir faktördür (43).

2.1.9.2. Hidrosefali

Hastaların %20'sinde, özellikle kanamayı takip eden ilk birkaç gün içinde, akut semptomatik hidrosefali görülebilir (61). Bu durum, subaraknoid ve intraventriküler mesafedeki kan hacmine bağlı olarak BOS dolaşımının engellenmesiyle meydana gelir. Erken evrelerde çoğu hasta asemptomatiktir, bu nedenle ventrikülomegalinin önemi belirsizdir. Ancak, ileri yaş, kötü klinik durum, düşük GKS, yüksek Hunt ve Hess derecesi, intraventriküler hematom, yüksek Fisher skalası, nozokomiyal menenjitin varlığı ve kanama öncesi/posterior dolaşım anevrizmalari, kanama olan hastalarda akut hidrosefali prevalansını artırır (62). Bu durumda, hastalar hipertansiyon ve değişmiş bilinç gibi yüksek kafa içi basıncı belirtileri gösterirler.

Düşük GKS ve kötü klinik dereceli hastalarda ventrikülostomi yapılması gerekebilir, ancak bazı hastalar kendiliğinden iyileşebilirler (63). Ventrikülostomi uygulaması, hastanın kanama riskini artırabilir ve aşırı BOS boşaltılması riskini yükseltebilir. Bu nedenle, kafa içi basıncı (İKB) 15 ile 25 mm Hg arasında düzenlemek, hızlı basınç değişikliklerinden kaçınmanın önemli olduğu bilinmektedir (64). Ayrıca kronik hidrosefali, her zaman akut hidrosefaliyi takip etmez. Yaklaşık yarısı kalıcı şanta ihtiyaç duyabilir (65). Bazı hastalarda zamanla, araknoid villuslarda malabsorpsiyon ve pia-araknoid yapışıklıkları nedeniyle akut hidrosefali olmadan kronik hidrosefali görülebilir.

2.1.9.3. Kardiyopulmoner Komplikasyonlar

SAK'ın en sık görülen sistemik komplikasyonları arasında kardiyopulmoner değişiklikler yer alır. ARDS ve ciddi dilate kardiyomiyopati iki örnek komplikasyondur (66). SAK sonrası, kardiyak enzim (troponin T) yükselmesi ve EKG değişiklikleri (sinüs taşikardisi, T spike veya negatifliği, ST yükselmesi veya negatifliği, QT uzaması vb.) son derece yaygındır ve klinik sonuç belirteçleri arasında yer alır. Hastaların %30'unda T-troponin yükselmesi görülebilir. Klinik komplikasyonlar arasında pulmoner ödem, hipotansiyon, azalmış kalp debisi ve sol ventrikül yetmezliği sayılabilir. Kardiyovasküler sorunlar, önemli hipoperfüzyona, beyin perfüzyon basıncının düşmesine ve beyin oksijenasyonunun azalmasına neden

olabilir. Bu durum, beyin için serebral iskemiye eğilimli olduğundan, kötü nörolojik sonuçlara neden olabilir.

Ayrıca nörolojik durumu kötü olan kişilerde Takotsubo kardiyomiyopatisi görülebilir (ventrikülografide anteroapikal balonlaşma görülür), bu durum gecikmiş serebral iskemi riskini artırabilir (67). En sık görülen pulmoner komplikasyonlar arasında pnömoni (%20), pulmoner ödem (%14), pnömotoraks (%3) ve pulmoner emboli (%0.3) yer alır (49).

2.1.9.4. Hiponatremi

SAK hastalarında hiponatremi, en sık görülen elektrolit sorunudur ve hastaların %30-40'ını etkileyebilir. Hiponatremi, nörolojik semptomları olan gecikmiş serebral iskemiye benzer şekilde etkiler ve kötü klinik sonuçlara neden olabilir. Yüksek düzeyde antidiüretik hormon ve serebral tuz kaybı, hiponatremi ile sıkı şekilde ilişkilidir. Vazopressörlere ihtiyaç duyan SAK hastalarında, kan basıncı hedeflerini korumak için adrenal ve tiroid fonksiyonları test edilmelidir (43).

2.1.9.5. Vazospazm

Serebral vazospazm, anevrizmal kanamalar sonrası beyin damarlarının mekanik ve fizyolojik uyaranlara yanıt olarak geri dönüşümlü olarak daralmasıdır (1). Subaraknoid kanamayı takiben anevrizmal kanama mortalite ve morbiditede birincil faktördür. Subaraknoid kanama, AVM'ler, arteriyel diseksiyonlar, hemorajik diyatez, hipertansif intraserebral kanamalar ve ameliyat sonrası kanama dahil olmak üzere çeşitli kanama bozukluklarından kaynaklanabilir. Klinik vazospazm ve radyolojik vazospazm, birbiriyle bağlantılı olmayabilecek iki serebral vazospazm tanımıdır.

Klinik vazospazm, baş ağrısı, konfüzyon, ense sertliği, hemiparezi, afazi ve inkontinans gibi fokal nörolojik defisitleri içeren ve kanamayı takiben ilerleyici serebral damar daralması ile gelişen iskemik bulgu ve semptomlar ile karakterize sendromdur. Hidrosefali, tekrar kanama, hipoksi ve metabolik anormallikler gibi nedenler dışlandıktan sonra, klinik kötüleşmenin nedenleri ekarte edildikten sonra vazospazm tanısı konulabilir. Radyolojik vazospazm ise serebral anjiyografide görülen arter daralmasıdır ve sıklıkla kontrast dolumunda yavaşlama olarak kendini

gösterir. SAK hastalarının %70'inde arteriyel daralma görülür, %20-30'unda gecikmiş iskemik defisit klinik vazospazm ile birlikte olur (68). Bazı hastalarda vazospazm gelişme olasılığı yüksektir ve yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Çekilen BT deki kan miktarı vazospazm şiddetini belirler. Fisher Derece 3 kalın (1 mm), izole subaraknoid pıhtı semptomatik vazospazm için ayrı bir risk faktörüdür (52,69,70). Başvuru esnasındaki Hutt ve Hess derecesi vazospazm sürecindeki hastanın kötü klinik durumuyla ilişkilidir. Vazospazm için bağımsız bir risk faktörü aktif sigara içmektir. Endotel disfonksiyonu bundan kaynaklanır. Nitrik oksit sentaz aktivitesinde azalmaya, endotelin düzeylerinde artışa ve bozulmuş endotele bağlı vazodilatasyona neden olur (70,71). Arter duvarına monosit adezyonunu ve transendotelyal migrasyonu artırarak arteriyopatiyi teşvik eder (72,73). Vazospazm 3. günde ortaya çıkar, 6. ve 8. günlerde pik yapar.

Genellikle başlangıç kademelidir ve üçüncü güne kadar fark edilmez. Klinik vazospazm 12-14 gün sonra kaybolur ve radyolojik vazospazm tedricen azalır. Vazospazm semptomları saatler ve günler içinde aşamalı olarak ortaya çıkar. Bilinç bozulur, baş ağrısı kötüleşir, düşük dereceli ateş, fokal motor bozukluklar ve kranial sinir felçleri gibi meningeal iritasyon bulguları görülür. Serebrovasküler spazm, tam olarak anlaşılamayan karmaşık ve çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir. Vazospazm, lipit peroksitler, endotelden türetilen vazokonstriktör ve vazodilatatör maddeler, nitrik oksit (NO) toksisitesi, araşidonik asit (AA) metabolitleri, enflamatuar kaskadlar, vasküler tonus ve endotelyal sistemi kontrol eden nöronal mekanizmaların bozulması arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Arterlerin duvarını oluşturan adventisya, media ve intimada SAK ve vazospazmdan etkilenir.

Çevrede inflamatuar hücrelerin artması, arter duvarında kalınlaşmaya neden olur. Subaraknoid aralıkta trombositlerde artış olur bunlardan üretilen maddeler vazospazma neden olur (74-65). P53 (hücre büyümesinde de önemli bir rol oynar) endotelyal apoptozu indükler (76,77). Uzun süreli arteriyel kasılma, vazospazmın ortaya çıkışını açıklamak için en yaygın kabul gören açıklamalardan biridir. Endotelden kaynaklı releksan faktörleri (EDRF) ile endotel hücreleri tarafından üretilen endotelden kaynaklı konstriktör faktörler (EDCF) arasındaki kesin denge, esas olarak vasküler endotelyum tarafından yönetilen serebral arterlerin tonunu kontrol

eder. EDRF grubunda en önemli bileşikler NO (77-78), endotelin (ET), anjiyotensin II ve tromboksanlar en önemli EDCF'lerdir (79). Düz kas kontraktilitesini kontrol etmek için çok önemli olan sitozoldeki kalsiyum (Ca+2) aktivitesi, düz kas kasılması ve gevşemesi ile ilgili düzenleyici sistemlerin en önemli hedefidir (80). Deneysel araştırmalara göre, kan parçalama ürünleri, kalsiyuma bağımlı ve bağımsız süreçler yoluyla vazokonstriksiyona neden olur. SAK'ı takiben çevreye salınan kan bileşenleri, reseptör tirozin kinazları ve hücre zarlarında G proteinine bağlı reseptörleri aktive eder.

Ca kaynaklı vazokonstriksiyonda kalsiyum, tirozin kinaz yolu aktive edildiğinde hücre içi 1-4-5 trifosfat (IP (3)) veya ryanodine duyarlı reseptörleri artırarak hücre dışı ortamdan sarkoplazmik retikulum yoluyla hücreye girer (81). Hücre içi reseptör proteini kalmodulin, hücre içindeki konsantrasyonu (CaM) arttıkça kalsiyuma (Ca+2) bağlanır. Miyosin hafif zincir fosfatazın otoinhibisyonu, Ca+2-CaM kompleksi (MLCK) tarafından elimine edilir. Miyosin hafif zinciri (MLC20), aynı zamanda miyozini de aktive eden aktive edilmiş MLCK tarafından fosforile edilir. Miyosin, kasılmaya neden olmak için aktin filamentleri ile etkileşime girer. Serebrovasküler spazmın ilk oluşumu esnasında eritrositlerin yıkımı ile oluşan oksihemoglobin (OxyHb) güçlü bir spazm yapıcı maddedir (74,82). Oksihemoglobin, kırmızı kan hücresi apoptozunun bir sonucu olarak BOS'a girer. Vazokonstriksiyona OxyHb'nin potasyum kanallarını inhibe etmesi neden olur (83) ve subaraknoid boşluktaki OxyHb içeriğindeki değişiklikler vazospazmın ilerlemesini yansıtır (82). OxiHb'nin etkisi kapsamlıdır.

Direkt vazokonstriksiyon etkisinin yanı sıra arter duvarlarından endotelin ve AA metabolitlerinin salınımını artırır, ortamdaki NO'yu bağlar, endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe eder, adventisyada nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) salgılayan sinir uçlarına zarar verir, NO sentezini düşürür ve reaktif oksijenasyonu azaltır. Türün serbest radikal zincir reaksiyonlarını başlatarak ve diğer serbest radikallerin üretimini artırarak vazokonstriksiyon etkisi yaratır. Serbest radikaller, vazoaktif prostaglandinler olan tromboksan A2, prostaglandin E2, prostaglandin D2 ve prostaglandin F2 alfa'nın senteziyle sonuçlanan doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu başlatır. Lipid peroksitler damar yapılarına zarar verirken aynı

zamanda vazospazma da neden olurlar. SAK hastalarının BOS'unda her iki yerde de lipid peroksit düzeylerinin yüksek olduğu saptanmış ve bunun vazospazmın şiddeti ile uyumlu olduğu saptanmıştır (84,85). Nitrik oksit üretimi, L-arginin'i serebral arterlerin (NOS) düz kas hücreleri için güçlü bir damar genişletici olan NO'ya dönüştürür. İndüklenebilir (iNOS), endotelyal (eNOS) ve nöronal (nNOS), NOS'un üç farklı izoformudur (86). Bir eNOS inhibitörü olan asimetrik dimetil L Arginin (ADMA), NO sentezini kontrol eder (74,87). SAK sonrası BOS'taki ADMA seviyesinin dramatik olarak yükseldiği ve vazospazm derecesi ile bağlantılı olduğu keşfedilmiştir (88,89). Aşağıdaki mekanizmalar, SAK sonrası NO seviyelerindeki düşüşü açıklayabilir:

- ADMA eNOS'u inhibe eder ve NO üretimi azalır.
- Nöronların ölümü nöronal NOS seviyesinde azalmaya dolayısıyla NO üretiminin azalmasına neden olur.
- OksiHb 'nin methemoglobine dönüşümüyle üretilen serbest radikal süperoksit anyonu NO'yu inaktive eder (90).

Vasküler endotelyumdan salınan güçlü bir vazokonstriktör olan endotelinin dört izoformu vardır. Vazokonstriksiyon söz konusu olduğunda, endotelin-1 (ET-1) en etkilidir. ET-1 vazokonstriksiyona ek olarak inflamasyona, fibrozise ve vasküler düz kas proliferasyonuna da katkıda bulunur. SAK hastalarının BOS'larında önemli miktarda ET-1 keşfedildi. Oksihemoglobin ve iskeminin her ikisi de ET-1 üretimini arttırırken, NO endotelin-1 salınımını azaltır (91). Uzun zincirli doymamış yağ asitleri veya PUFA'lar, örneğin araşidonik asit, membran fosfolipidlerinin yapısı için gereklidir. Fosfolipaz A2 enzim ailesi, bunları siklooksijenaz (COX), lipoksijenaz ve sitokrom P450 (CYP) yolları yoluyla çok sayıda fizyolojik olarak aktif bileşiğe dönüştürür.

Prostasiklin (PGI2), tromboksan (TXA2) ve prostaglandinlerin tümü COX yoluyla yapılır (PGE2, PGD2 ve PGF2a gibi). PGI2 güçlü bir vazodilatatörken, PGF2a, PGE2 ve TXA2 vazokonstriksiyon üretir. Bazı teorilere göre vazokonstriktör prostaglandinler TXA2 ile vazodilatör PGI2 arasındaki dengesizlik vazospazma neden olur. Lipoksijenaz yolu, lökotrienlerin (LT) ve hidroksieikosatetraenoik asit (HETE)

gibi hidroperoksieikosatetraenoik asit (HPETE) türevlerinin üretilmesiyle sonuçlanır. LT'lerde önemli vazokonstriktör etkiler görülmez.

Ancak HETE'lerin hem in vitro hem de in vivo olarak vazoaktif olduğuna inanılmaktadır (84). AA, birincil olarak CYP yoluyla, her ikisi de sırasıyla endotel ve vasküler düz kas hücreleri tarafından üretilen vazodilatörler epoksieikosaronik asit (EET) ve 20- hidroksieikosatetraenoik asit (20-HETE) içine metabolize edilir (93). Ek olarak, 20-HETE, serebral vasküler sistemin NO ve karbon monoksit gibi vazodilatörlere ve ayrıca anjiyotensin II, ET ve serotonin gibi vazokonstriktörlere nasıl tepki vereceğini kontrol etmek için çok önemlidir (94). Ek olarak, OxyHb2‘ nin doğrudan sitotoksik etkisi, fosfolipaz A2 ve serbest radikaller tarafından şiddetlenen endotel hücrelerine zarar verir (7). Bazı tartışmalara rağmen, serebrovasküler spazmın patofizyolojisinde yer alan önemli faktörler çoğunlukla kabul edilmiştir. Bununla birlikte, bu bileşenlerin her birinin oynadığı özel rolü belirlemek ve hepsini yeterince açıklayan bir bağlanma teorisi geliştirmek için derinlemesine araştırma yapılması gerekir.

2.2. SUBARAKNOİD KANAMA VE NÖROİNFLAMASYON

SAK patogenezinde nöroinflamasyon çok önemlidir. Son araştırmalar vazospazm, erken beyin hasarı ve gecikmiş beyin hasarının hepsinin SAK'a verilen inflamatuar yanıttan kaynaklandığını göstermiştir. SAK hastalarında, sitokinlerin yükseldiği bir inflamatuar yanıt bulunmuştur. Enflamatuar yanıt hem hücresel hem de moleküler elementleri içerir. SAK'dan sonra glial hücre aktivasyonu ve birçok sitokinin salınımı gerçekleşir (95). Bu bağlamda, SAK sonrası kötü nörolojik prognoz ile Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) gibi inflamasyona bağlı yolakların ilişkisi incelenmiştir (96). Nöroinflamasyonun önemi arttıkça, spesifik olarak nöroinflamasyonu hedefleyen yeni ilaçlar araştırılmaktadır. Bununla birlikte, inflamasyonun SAK sonrası koruyucu ve zararlı etkileri net ortaya konulmamış ve bu da terapötik hedef konusunda tartışma yaratmaktadır (97). Enflamatuar yanıtın gerçekleştiği bağlama ve ilgili hücre tipine bağlı olarak, enflamasyon koruyucu veya zararlı bir yol izleyebilir (98).

2.2.1. Erken Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü

Beyin hasarının ilk anlarında patogenezde nöroinflamasyonun ve reaktif oksijen stresinin rolu mevcuttur. SAK'dan sonra inflamasyon zamanla büyür ve ikincil beyin hasarında da rol oynar. SAK sonrası eritrositlerin subaraknoid boşlukta parçalanması hemoglobin (Hgb), methemoglobin, OxyHb, heme ve hemin gibi parçalanma ürünlerinin üretilmesine neden olur. Hemin, hayvan deneylerinde beyin dokusunda oksidatif stresi artıran daha yüksek seviyelerde serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Endotel hücreleri oksiHb'den apoptoz yaşarken, astrositlerde nekroz görülür (99,100). Mikroglia, astrositler ve endotel, erken evrelerinde inflamasyonun hücresel bileşenini oluşturur. Nötrofiller gibi bağışıklık sistemi bileşenleri, SAK'ı takiben inflamatuar yanıtı destekler. SAK'ı takiben MSS'deki mikroglia ve astrositler gibi enflamatuar hücreler aktif hale gelir.

Bu, endotel hücrelerinde hücre adezyon moleküllerinin miktarını arttırır ve dolaşımdan makrofajlar ve nötrofiller gibi enflamatuar hücrelerin subaraknoid boşluğa girmesini sağlar. Hgb periferdeki inflamatuar hücreler tarafından ortamdan uzaklaştırılır. Bununla birlikte, nötrofiller ve makrofajlar degranüle olurken, oksidatif radikaller ve ET gibi çok sayıda inflamatuar faktör devreye girer. Hücre adezyon molekülleri, sitokinler ve kompleman aktivasyonu beyindeki bu inflamatuar yanıtın bir sonucu olarak salınır. Bu sürecin sonucunda vazokonstriksiyon, menenjit ve serebrit görülebilinir. Ek olarak, erken serebral ödem sitokin salınımı ile bağlantılıdır (101,102). Glial hücreler, nöroinflamasyonu hem olumlu hem de zararlı etkileri omakta bunlar; mikro dolaşımdaki kan akışını düzenler, sinaptik plastisiteyi destekler ve nöral iletişimi destekler. Mikroglia morfolojik değişikliklere uğrar ve aktif hale geldikten sonra ameboid bir forma bürünür (103-104). Mikroglia‘nın M1 fenotipi daha sıklıkla inflamasyon ile bağlantılıyken, M2 fenotipi inflamasyonu önleyici etkisi daha ön plandadır. SAK sırasında nöronal hasara sebep olurken nöroprotektif bir işlev gerçekleştirirler. Öte yandan, mikroglia beyin parankiminde (IL-10) hem oksijenaz 1 (HO-1) ve diğer anti-enflamatuar moleküllerin ekspresyonuna neden olduğunda interlökin (IL-4) ve interlökin-10 üretilir. Yine hipoksi ve diğer oksidatif stres formlarında mikrogliadan üretilen nöroglobin hücreler için koruyucu etki gösterir (105). Astrositler, SAK sonrası gliozis sırasında aktiftir ve hem nöroprotektif hem de

zararlı etkilere sahip olabilir. Reaktif astrositler sinaptik plastisiteyi kontrol eder, kan-beyin bariyerini korur, ödemi en aza indirir ve nöronları oksidatif stresten korur. Ek olarak, aksonal rejenerasyonun azalmasını ve sitokinlerin ekspresyonunu etkilerler (106,107). GFAB (glial fibriler asidik protein) adı verilen spesifik bir astrosit belirteci, SAK'ı takip eden üçüncü günden itibaren artmaya başlar ve üç haftaya kadar yüksek kalabilir (108). İnterlökin 1 beta (IL-1ß), interlökin 6, tümör nekroz faktörü (TNF), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), P ve S-selektinler SAK'tan saatler sonra birkaç kez yükselir (109). İlk üç gün, SAK hastalarının BOS'unda IL-1ß ve IL-6 düzeylerinde artış ile karakterizedir. TNF-alfa ve IL-1 reseptör antagonist seviyeleri de benzer şekilde yükselmiştir. SAK'ı takip eden ilk üç gün serum ve BOS'ta önemli konsantrasyonda hücre adezyon moleküllerine sahip olduğu gözlenir (110,111). İmmünolojik yanıtlarda çok önemli olduğu bilinen kompleman aktivasyonunun eritrosit lizisini hızlandırdığı ve sonuç olarak bu hücrelerden spazmojen salınımını hızlandırdığı bulunmuştur (109). ET-1'in SAK hastalarının BOS'undaki aktif lökositlerden üretilip salındığının keşfedilmesiyle inflamasyon ile ET-1'in vazospazmdaki işlevi arasındaki bağlantı bir kez daha kurulmuştur (112). Tüm bu değişiklikler erken beyin hasarı, vasküler spazm, hipertermi ve kötü nörolojik prognoz ile bağlantılıdır. SAK hastaları için daha iyi klinik sonuçlar, belki de hızlı profilaksi kullanımı ve SAK'tan sonra hızla ortaya çıkan mekanizmaların daha iyi bilinmesi ile elde edilebilir.

2.2.2. Gecikmiş Beyin Hasarında Nöroinflamasyonun Rolü

Gecikmiş beyin hasarı, SAK geçiren ve iyileşen kişilerin %30'unu etkiler. Serebral iskemi ve nörolojik yetersizlik, kanamadan 3-14 gün sonra meydana gelen gecikmiş beyin hasarının özellikleridir (113). Bazı durumlarda, serebral vazospazm mükemmel sonuçlarla tersine çevrilemez (114). Gecikmiş beyin hasarının patogenezinde KBB'deki bozulma, mikrovasküler spazm, arterioler daralma ve tromboz sinerjistik bir şekilde etkilenir (7). Gecikmiş olaylar sıklıkla SAK'dan bir hafta sonra başladığı için bu zaman dilimine ait inflamasyonun rolü vardır (115).

SAK sonrası geç fazda inflamasyonun düzenlenmesinde hem hücresel hem de moleküler elementler rol oynar. SAK hastalarının BOS'unda 7 gün sonra IL-1b, IL-6, IL-8, TNF, IL-10 gibi proinflamatuar ve antiinflamatuar transkripsiyon faktörleri

yükselir. Ek olarak, duyusal bozuklukların ve beyin ödeminin astrosit aktivitesi ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (6). SAK'ı takip eden üç hafta içinde, mikrotübül ile ilişkili protein 2 (MAP2) ve miyelin temel proteininin (MBP) daha yüksek ekspresyonu, gecikmiş serebral gri ve beyaz cevher hasarı ile ilişkilidir (108,116). Endotel hücrelerine lökosit adezyonuna integrinler aracılık eder. SAK'nın bir hayvan modelinin gecikmeli fazında, integrin üst ailesinden CD11/CD18'in inhibisyonunun subaraknoid bölgeye lökosit göçünü önlediği gösterilmiştir (117). SAK'dan iki ila üç gün sonra, hasta serum seviyelerinde yüksek TNF alfa seviyeleri bulunabilir. Raporlara göre, artan TNF seviyeleri, SAK'dan sonraki üç ay boyunca kötü sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (6). Anevrizmal SAK'ı takip eden 3 ila 7 gün içinde, C-reaktif protein (CRP) olarak bilinen hassas enflamatuar proteinin seviyelerinin yükseldiği bildirilmiştir. CRP, IL-6 ile ifade edilir ve vazospazm ve kötü sonuçlarla bağlantılıdır (118,119). İnflamasyonun belirleyicileri önemlidir ve gecikmiş beyin hasarı SAH hastalarının morbidite ve mortalitesini arttırdığından gelecekteki araştırmaların yönünü şekillendirebilir.

2.2.3. Nöroinflamasyon ve Vazospazm

Anevrizmal subaraknoid kanamalı (SAK) hastalarda yüksek ateş ile vazokonstriksiyonun (vazospazm) başlaması arasındaki ilişki, inflamasyonun bu süreçte rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Tipik olarak bir serebral anevrizmanın yırtılmasının neden olduğu bu durum, kan damarlarının daralmasına yol açarak iskemiye ve nörolojik bozukluklara neden olabilir. Ateş, SAK sonrası sık görülen bir komplikasyondur ve artmış vazokonstriksiyon gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir. SAK sonrası vazokonstriksiyon gelişiminde sitokinler gibi inflamatuar mediatörler de rol oynamaktadır (120). Hücresel ve moleküler seviyedeki çalışmalar, anevrizmal subaraknoid kanamayı (SAK) takiben nöroinflamasyonun vazospazmaya katkıda bulunduğunu göstermiştir. SAK'tan sonra, OxyHb stimülasyonu, endotel hücrelerinin temel bir vazokonstriktör olan ET-1'i salmasına neden olur ve semptomatik vazospazm, SAH hastalarında artan ET-1 seviyeleri ile ilişkilidir (98).

Lökositlerin yaralanma bölgesine göçünü destekleyen enflamatuar bir protein olan E-selektin, vazospazmlı SAK hastalarının beyin omurilik sıvısında yüksek seviyelerde bulunmuştur. Bloke edici E-selektinin bir hayvan modelinde SAK'ın

neden olduğu vazospazmı azalttığı gösterilmiştir (121,122). İmmünoglobulin protein ailesinin bir üyesi olan ICAM-1'in de spazmojenik etkisi vardır. Anti-ICAM-1 monoklonal antikorlarının bir hayvan modelinde vazospazmı inhibe ettiği ve nötrofil ve makrofaj infiltrasyonunu azalttığı gösterilmiştir, bu da ICAM-1'in SAH'ı takiben vazospazmda inflamatuar bir faktör olarak önemli bir rol oynadığını düşündürür (123,124). Anevrizmal SAK'lı bireylerde serebral interstisyel sıvıdaki TNF seviyesi, radyografilerde vazospazmın ne kadar şiddetli göründüğü ile ilişkilidir (128). SAK sonrası gecikmiş faz sırasındaki vazospazm, benzer şekilde serbest radikallerin salınması ve lipid peroksidasyonu ile ilişkilidir (7). Ayrıca, çalışmalar hücre içi sinyal yollarının inflamasyonu ve vazospazmı nasıl etkilediğini araştırmıştır. Örneğin, bir hayvan modelinde, lipopolisakkaritlerin SAH'ta mikroglial aktivasyonu hızlandırdığı ve inhibisyonun vazospazmı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (129). İnflamasyonda adezyon molekülü ekspresyonunu ve nötrofil alımını kontrol eden bir nükleer enzim olan Poli ADP riboz polimerazın (PARP) inhibisyonu, başka bir SAK hayvan modelinde vazospazmı azaltmıştır (130). SAK'ın erken ve geç dönemlerinde kötü bir sonuca bağlı vazospazm ve artmış inflamatuar yanıtın her ikisi de inflamasyondan kaynaklanır. Ayrıca SAK sonrası vazojenik ödem ve nöronal ölüm gelişimine yardımcı olur.

2.3. RESOLVİN D1 VE NÖROİNFLAMASYON

Resolvin D1 (RvD1), G-protein-bağlı reseptörler (GPCR'ler) yoluyla güçlü bir anti-inflamatuar etkiye sahip olan ve enflamasyonun çözülmesine katkıda bulunan omega-3 yağ asidi dokosaheksaenoik asidin (DHA) endojen bir türevidir. Sinir sistemi, nörojenez, sinaptogenez, gen ekspresyonunu teşvik etme, nöronal aktiviteyi arttırma, apoptozu sınırlama ve nöroinflamasyonu azaltma gibi hayati fonksiyonlarda çok önemli roller oynayan çoklu PUFA'lar içerir. (131). Her ikisi de nöroprotektiftir ve beyin gelişimi için kritiktir. Omega-3 diyetten elde edilir ve akut enflamasyonun kendiliğinden çözülmesi sırasında anti-inflamatuar ve pro-çözücü lipid mediatörlerin biyosentezi için gerekli bir substrattır. Omega-3, desatürasyon işlemleriyle önce alfa-linolenik aside (ALA), ardından eikosapentaenoik aside (EPA) dönüştürülür. EPA daha sonra elongaz ve desatüraz enzimleri tarafından dokosaheksaenoik aside (DHA) dönüştürülür. 15-lipoksijenaz (15-LOX) enzimi yoluyla DHA'nın yapısına bir oksijen

molekülünün eklenmesi, 17 S-hidroperoksi DHA üretir ve bu, D-serisi üretmek için 5-lipoksijenaz (5-LOX) enzimi tarafından daha da oksijenlenir. RvD1 dahil çözücüler. Son araştırmalar, omega-3 çoklu doymamış yağ asidi türevlerinin (D ve E serisi çözücüler, koruyucular) akut enflamatuar yanıtta lipid aracıları üzerinde pro-çözümleyici etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Polimorfonükleer lökositlerin (PMN'ler) IL-8'e kemotaktik tepkisini önleyerek transendotelyal göçü önlerler. Ek olarak, çevredeki nötrofil sayısını azaltarak proinflamatuar sitokinlerin ve serbest radikallerin üretimini azaltırlar. Enflamatuvar yanıtın şiddetini azaltmak için mikrobiyal klirensi arttırırlar ve makrofajları aktive ederler (132,133,10).

Omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA'lar), yalnızca akut enflamasyonun çözülmesiyle güçlü bir ilişkiye sahip olmakla kalmaz, aynı zamanda romatoid artrit gibi kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde terapötik potansiyel gösterir. Önceki çalışmalar, PUFA'ların bu tür koşullar için bir besin takviyesi olarak yararlı olabileceğini öne sürdü (134). Resolvin D1 (RvD1), iltihabı azaltan ve nötrofil infiltrasyonunu önleyen güçlü anti-enflamatuar etkilere sahiptir. RvD1'in polimorfonükleer lökositler (PMN'ler), lipoksin A4 reseptörü/formil peptid reseptörü 2 (ALX/FPR2) ve G protein-bağlı reseptör 32 (GPR32) üzerinde iki farklı reseptörü vardır ve bunlar fagositozu uyarır ve makrofajlar üzerindeki reseptörleri aracılığıyla klirensi artırır. RvD1, LTB4 tarafından yukarı regüle edilen bir hücre yüzeyi proteini olan integrin CD11b'nin ekspresyonunu önemli ölçüde azaltır ve PMN'lerde boğmaca toksin inhibisyonuna duyarlı olan LTB4'e aktin polimerizasyonunu ve aktin yeniden modelleme yanıtını önemli ölçüde bloke eder. Ek olarak, RvD1 iki farklı reseptör aracılığıyla çalışarak iltihaplanmayı çözme yeteneğini geliştirir. (133). RvD1, nötrofil göçünü inhibe ederek iskemi-reperfüzyonun neden olduğu ikincil doku hasarına karşı koruma sağlar. (135). Araştırmalar, RvD1'in günlük oral uygulamasının otoreaktif T hücrelerini inhibe ettiğini ve deneysel bir hayvan modelinde monositlerin/makrofajların ve mikroglial hücrelerin M2 fenotipini artırarak otoimmün ensefalitin ilerlemesini yavaşlattığını göstermiştir (136)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÖRNEKLEM

Çalışmamıza 2022 ile 2023 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği'nde anevrizmal SAK tanısı alan ve yatarak tedavi gören hastalar alınmıştır. Bütün hastalara ve/veya 1. derece yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilmiş ve bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışma için Ümranıye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 25/04/2022 tarih ve 9869 karar numarası ile onay alınmıştır.

- **İçerme Ölçütleri:**

1. Görüntüleme teknikleriyle kesin tanısı konulan anevrizmal SAK'lı hastalar.
2. Çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra katılım için yazılı onay veren vakalar çalışmaya alınmıştır.

- **Dışlanma ölçütleri:**

1. Alkol-madde kullanım bozukluğu olması
2. Kronik inflamatuar hastalık ve aktif kanser öyküsü varlığı (Kronik akciğer hastalığı, böbrek hastalığı, kronik hepatit, tiroid hastalığı, romatoid artrit gibi)
3. Mental retardasyon, demans ya da genel tıbbi duruma bağlı bir psikiyatrik hastalığın varlığı
4. Devam eden enfeksiyon ve alerjinin varlığı

3.2. YÖNTEM

Çalışmaya dahil etme ve dışlama ölçütlerini karşılayan, anevrizmal SAK tanısı almış 20 kadın ve 19 erkek hasta dahil edilmiştir. Bütün hastaların anamnezleri alınmış, nörolojik muayeneleri yapılmış, beyin BT'leri ve sonrasında serebral anjiografi görüntülemeleri yapılarak kesin tanıları konulmuştur. Hastalar başvuru anında Fisher, Hutt-Hess ve WFNS sınıflamaları ile değerlendirilmiştir. Hastaların klinik takipleri yapılıp GKS'deki değerindeki düşmeye göre klinik vazospazmı olan (21 hasta) ve olmayan (18 hasta) olarak gruplara ayrılmıştır. Çalışmaya alınan

hastalardan 10 cc ‘ lik Steril sarı kapaklı BOS tüplerine kanamanın 1. Günü ve 3. Günü olmak üzere 5 cc BOS alınmıştır. BOS alındıktan sonra +4°C koşullarında Bilim Laboratuvarı’na transfer edilmiş; -80ºC’de derin dondurucuda saklanmıştır. Alınan bu örneklerden RvD1 tetkik edilmiştir. Ayrıca hastaların taburculuk sonrası laboratuvar tetkikleri retrospektif olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre istatistiksel değerlendirmeler ve analizler uygulanmıştır.

3.3. GEREÇLER

1. Sosyodemografik Veri Formu: Klinisyen tarafından doldurulan formda hastaya ait sosyodemografik veriler, öz ve soygeçmiş bilgileri, ek hastalıkları, varsa kullandığı ilaçlar ve alışkanlıkları sorgulanmıştır.
2. Hunt ve Hess sınıflama sistemi
3. Fisher SAK derecelendirme sistemi
4. Dünya Beyin Cerrahları Derneği (WFNS) SAK derecelendirmesi

3.4. RVD1’İN ÇALIŞILMASI VE HESAPLANMASI:

Anevrizmal subaraknoid kanama geçiren hastalardan alınan Beyin Omurilik Sıvıları, değerlendirilmek üzere uygun kaplara alındı (13x100'lük 5 mL Vacutainer yüksek saydam plastik, BD vacutainer ref 364915) Alındıktan sonra uygun sterilizasyon ve transfer koşullarına dikkat edilerek hastanemizin laboratuvarına transfer edildi. Uygun koşullarda saklanmak üzere BOS -80°C saklanmak üzere uygun kaplara (Mikro tüplere santrifüj tüpü 0,5 ml alt ucu kilitli şeffaf EP tüp ölçekli kilitli kapak) alındı ve gerektiğinde +4°C koşullarında laboratuvara transportu sağlanmıştır. Human Resolvin D1 ELISA Kit’i (Human RvD1 ELISA kit, SUNRED, 201-12-9313) kullanılmıştır. Hastalardan alınan BOS örnekleri RvD1 parametresi kolorimetrik ölçüm prensibi ve üretici firmanın kılavuzu doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

Yöntem özetle in vitro deney ortamında BOS kantitatif olarak RvD1 düzeyinin spektrofotometre aracılığı ile kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır.

- Çalışmamızda 39 hastanın BOS örneği çalışılmıştır. Öncelikle BOS örnekleri oda ısısına getirilerek vortekslenmiştir.

- Yıkama solüsyonu 1/30 oranında distile su ile sulandırılmıştır.
- Resolvin D1 Standardı (40 ng/ml) Standart dilüenti ile aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde hazırlanarak kullanılmıştır.

Tablo 8: Resolvin D12 in standart dilüenti ile hazırlanış formülü

20 ng/ml	**Standart No.5**	**120 µl orijinal standart + 120 µl Standart Dilüenti**
10 ng/ml	Standart No. 4	120 µl Standart No. 5 + 120 µl Standart Dilüenti
5 ng/ml	Standart No. 3	120 µl Standart No. 4 + 120 µl Standart Dilüenti
2.5 ng/ml	Standart No. 2	120 µl Standart No. 3 + 120 µl Standart Dilüenti
1.25 ng/ml	Standart No. 1	120 µl Standart No. 2 + 120 µl Standart Dilüenti

- Öncelikle her hastanın serum örneğinin, standartların ve Blank çalışmasını sağlayacak şekilde çalışma taslağı oluşturulmuştur.
- Blank kuyucuğuna örnek ve RvD1 antikorlarından Biotin ve Streptovidin-HRP eklenmiyor, kuyucuk boş bırakılmıştır.
- Standart kuyucuklarına çalışma taslağı uyarınca 50 µl hazırlanan seri dilüsyonlardan ve üzerine 50 µl Streptavidin-HRP eklenmiştir.
- Hasta örneklerinin kuyucuklarına ise; 40 µl serum örneği, 10 µl RvD1 antikoru ve 50 µl Streptavidin-HRP eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlanmıştır. Kuyucukların üzeri yapıştırıcı film ile kaplanarak 60 dakika 37°C'de inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon edilen plaklar belirtilen süre sonunda 350 µl dilüe edilen Yıkama Solüsyonu ile eklenmiş olup, ELISA plağı baş aşağı şekilde kurutma kağıdının üzerinde 1-2 dakikayı geçmeyecek şekilde bekletildi. Bu işlem beş kez tekrarlanmıştır.
- Sonraki aşamada enzim işaretli antijen-antikor kompleksinin oluşturduğu kromojenik reaksiyonu ölçmek için, her bir kuyucuğa 50 µl Chromojen A ve 50 µl Chromojen B eklenerek, homojen bir şekilde karışması sağlandı.
- Plaklar 10 dakika 37°C'de karanlıkta inkübe edilmiştir.

- İnkübasyon sonrası ELISA reaksiyonu, her bir kuyucuğa 50'er µl Stop Solüsyonu eklenip durdurulmuştur
- Reaksiyon sonrası oluşan kolorometrik renk değişikliği (absorbans değeri), üretici firmanın kılavuzu doğrultusunda 450 nm'lik filtreler kullanılarak spektrofotometre (ELISA okuyucusu) ile ölçüldü. Sonuçların analizi aşağıdaki şekilde yapılmıştır:
- Çalışmanın verifikasyonu ve test edilen insan serum örneklerinin Resolvin düzeylerinin belirlenmesi için standartların optik dansite'si (OD) ile standart bir grafik elde edildi.
- Test edilen örnekler elde edilen standart eğri ve üretici firmanın önerdiği formül doğrultusunda hesaplandı.
- Test edilen insan serum örneklerinin Resolvin sonuçları ng/ml cinsinden hesaplandı.
- Üretici firmanın önerdiği şekilde hasta sonuç aralığı 0.15 ng/ml-30 ng/ml olarak belirtilmiştir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler normal dağılıma yakın dağıldığında ortalama ve standart sapma, normal dağılıma yakın dağılmadığı durumlarda ortanca ve çeyrekler ile gösterilmiştir. Kategorik veriler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma yakın dağılıp dağılmadığını test etmek için Shapiro-Wilks testi kullanılmıştır. İki grup arasında sürekli değişkenlerin farklı olup olmadığını test ederken; normal dağılıma yakın dağılım gösteren değişkenler için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılıma yakın dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Boylamsal takibi olan tekrarlayan değişkenler için günler arasında fark olup olmadığı (1.gün ve 3. Gün resolvin D1 düzeyleri), wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup arasında sürekli değişkenlerin farklı olup olmadığını test ederken; normal dağılıma yakın dağılım gösteren değişkenler için tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılıma yakın dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İki veya daha fazla kategorik değişken arasında farklılık olup olmadığı Ki-kare testi veya Fisher kesin testi

ile değerlendirilmiştir. İki sürekli değişken arasındaki ilişki incelenirken, normal dağılıma yakın dağılım gösteren değişkenler için pearson korelasyonu, normal dağılıma yakın dağılım göstermeyen değişkenler için spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Vazospazm bağımlı değişkeni ile resolvin D1 bağımsız değişkeni arasındaki ilişki, resolvin D1 düzeylerinin tekrarlayan ölçüm olması nedeniyle, genelleştirilmiş doğrusal karma modeller ile test edilmiştir. Vazospazm ve resolvin D1 düzeyleri arasındaki ilişki, odds oranı ve %95 güven aralığı ile sunulmuştur. P değerinin <0.05 olması istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edilmiştir. İstatistik analizler için R yazılımının 4.2.2 versiyonu kullanılmıştır.

Bulgular:

Toplam 39 hasta çalışmaya dahil edildi ve bu hastaların özet istatistikleri Tablo-8'de sunuldu. Ameliyat sonrası, spontan anevrizmal subaraknoid kanama geçiren bu hastaların takipleri hastanemizin yoğun bakım, beyin ve sinir cerrahi klinikleri tarafından yapıldı. Hastaların yaş ortalaması 52.6 olarak kaydedildi ve 19'u erkek, 20'si kadın olmak üzere toplam 39 hastadan oluştu. En küçük SAK hastası 24 ve en büyük SAK hastası 83 yaşındaydı. Hastaların 10 günlük klinik takipleri boyunca kan örnekleri düzenli olarak alındı ve laboratuvara gönderildi.

Bu çalışmada, 39 spontan anevrizmal subaraknoid kanama geçiren hastanın takipleri yapıldı ve fonksiyonel durumları Modifiye Rankin Skalası'na göre değerlendirildi. Hastaların ortalama CRP düzeyi 17.5 iken, 10 günlük klinik takiplerinde ortalama GKS 13.2 olarak kaydedildi. Klinik takip esnasında 21 hastada vazospazm tespit edildi ve 16 hastada vazospazma bağlı GKS gerilemesi nedeniyle tekrar entübe edilmeleri gerekti. Ayrıca, 9 hastanın takip sürecinde hayatını kaybettiği görüldü. Ameliyat olan 39 hastadan, 23'ü Modifiye Rankin Skalası'na göre 0 veya 1 puan aldıktan sonra taburcu edildi. Geri kalan hastalar ise farklı düzeylerde bakım aldılar.

Tablo 8: Bazal hasta özellikleri

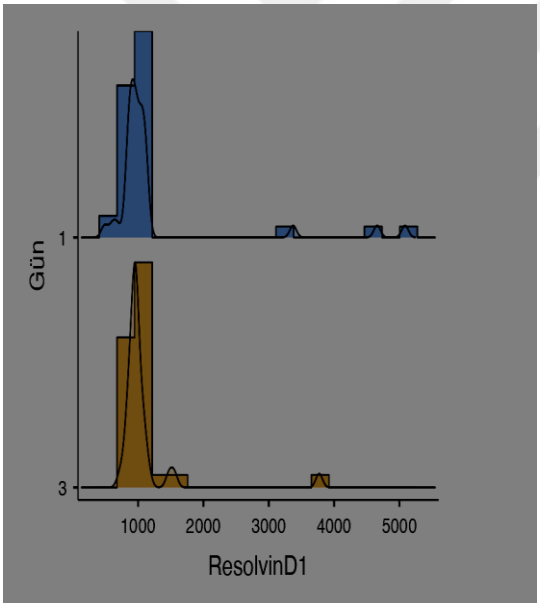
Değişken	Özet istatistik
Yaş, yıl	**Ortalama ve SS 52.6±13.0** Ortanca ve çeyrekler 52 (44.5 – 61) Minimum ve maksimum 24 – 83
Cinsiyet, erkek % ve n	%48.7 (19)
1.gün CRP	Ortalama ve SS 17.5±31.4 **Ortanca ve çeyrekler 5.81 (3.24 – 15.2)** Minimum ve maksimum 0.3 – 182
1.gün GKS	Ortalama ve SS 13.2±3.57 **Ortanca ve çeyrekler 15 (14 – 15)** Minimum ve maksimum 3 – 15
Vazospazm % ve n	**%53.8 (21)**
Ölüm % ve n	**%23.1 (9)**
Entübasyon % ve n	**%41 (16)**
Sedasyon % ve n	**%7.7 (3)**
Modifiye rankin evresi % ve n	**Evre 0; %51.3 (20)** **Evre 1; %7.7 (3)** **Evre 2; %7.7 (3)** **Evre 3; %2.6 (1)** **Evre 4; %2.6 (1)** **Evre 5; %5.1 (2)** **Evre 6; %23.1 (9)**

Çalışmanın popülasyonu arasında yer alan hastalara, ilk yattıkları gün ve üçüncü gün beyin omurilik sıvısından (BOS) Resolvin D1 düzeyleri ölçüldü ve sonuçlar Tablo-9'da sunuldu. İlk gün bakılan Resolvin D1 düzeylerinin ortalaması 1214±970 ng/L olarak kaydedildi, üçüncü gün ise bu değer 1071±511 ng/L olarak ölçüldü. Shapiro-Wilks testi ile yapılan analiz sonucunda, hem ilk gün hem de üçüncü gün ölçülen Resolvin D1 düzeylerinin istatistiksel olarak normal dağılmadığı saptandı (p değerleri sırasıyla <0.001 ve <0.001). İlk gün ve üçüncü gün ölçülen Resolvin D1 düzeylerinin ortanca ve çeyrek değerleri sırasıyla 966 (886-1070) ng/L ve 961 (914-1042) ng/L olarak saptandı. Grafik-1'de ilk gün ve üçüncü gün Resolvin D1

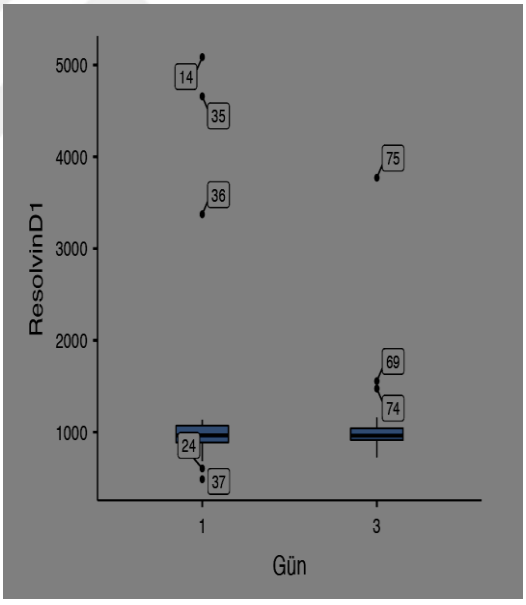
düzeylerinin yoğunluk grafikleri, grafik-2'de ise kutu grafikleri sunuldu. Wilcoxon işaretli sıra testi ile ilk gün ve üçüncü gün Resolvin D1 düzeyleri arasındaki fark test edildi, ancak iki ölçüm arasında anlamlı bir fark olmadığı gözlendi (W=267, p değeri 0.963).

Tablo 9: Hastaların 1.gün ve 3.gün Resolvin D1 düzeyleri

Değişken	Özet istatistik
Resolvin D1, 1.gün	**Ortalama ve SS 121** ng/L ± **970** ng/L **Ortanca ve çeyrekler 966** ng/L **(886** ng/L **– 1070** ng/L**)** **Minimum ve maksimum 487** ng/L **– 5086** ng/L
Resolvin D1, 3.gün	**Ortalama ve SS 1071** ng/L **±511** ng/L **Ortanca ve çeyrekler 961** ng/L **(914** ng/L **– 1042** ng/L**)** **Minimum ve maksimum 725** ng/L **- 3771** ng/L



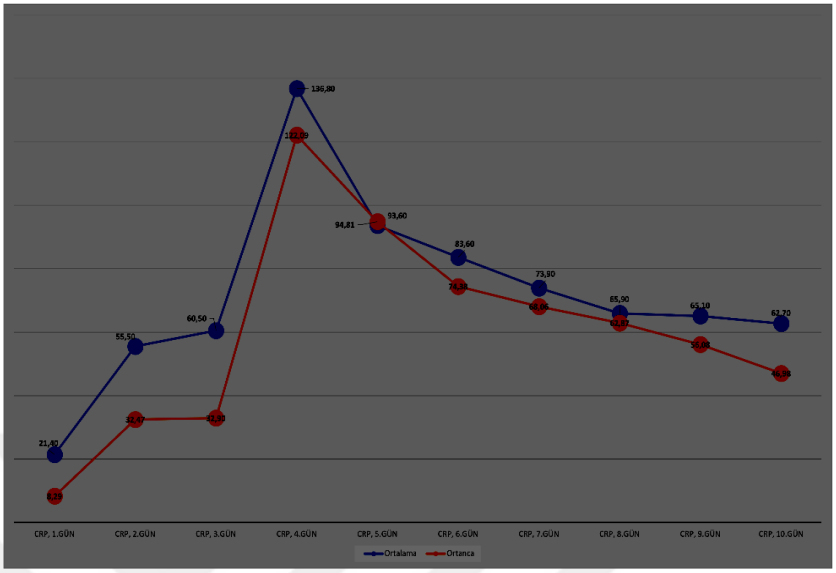
Grafik 1: Histogram eğrısı



Grafik 2: Resolvin D1 günlere göre ortalama değerleri

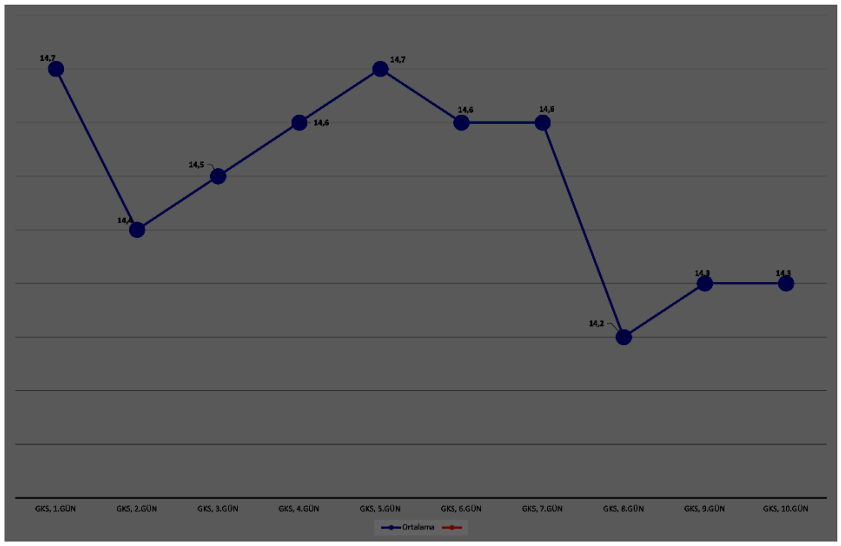
Çalışmada yer alan hastaların ilk günden onuncu güne kadar her gün CRP düzeyleri ölçüldü ve günlere göre ortalama ve ortanca değerleri Grafik-3'te gösterildi. Shapiro-Wilk testi sonucuna göre, tüm CRP düzeyleri normal dağılmadı ve p değeri <0.05 olarak saptandı. Friedman analizi ile günlere göre CRP düzeylerinde anlamlı bir farklılık olduğu görüldü (X2=47.8, p<0.001). Buna göre, ilk günden dördüncü güne

kadar CRP düzeyleri arttı ve dördüncü günde pik seviyeye ulaştı, daha sonra ise onuncu güne kadar giderek azaldı.



Grafik 3: C-reaktif proteinin (CRP) ilk 10 günlük ortalaması

Çalışmada yer alan hastaların ilk günden onuncu güne kadar her gün GKS düzeyleri ölçüldü ve günlere göre ortalama değerleri Grafik-4'te gösterildi. Shapiro-Wilk testi sonucuna göre, tüm GKS düzeyleri normal dağılmadı ve p değeri <0.05 olarak saptanmadı. Friedman analizi ile günlere göre GKS düzeylerinde anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (X2=11.7, p=0.233).



Grafik 4: Glasgow Koma Skalası (GKS) ilk 10 günlük seyri

Hasta popülasyonu takip edildiğinde, 9 hastada (%23.1) ölüm görüldü. Ölen ve sağ kalan hastaların yaşı, cinsiyeti, hastaneye başvuru CRP düzeyleri, 1. ve 3. gün Resolvin D1 düzeyleri ile bazal GKS skorları arasında herhangi bir farklılık belirlenmedi. Ayrıca, ölüm ve vazospazm arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo-10).

Tablo 10: Ölüm durumuna göre bazal klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Ölüm (-)	Ölüm (+)	P değeri
Yaş	50.5 (43 – 60.5)	56 (50 – 61)	0.156*
Cinsiyet, erkek	14/30	5/9	0.716**
1.Gün resolvin d1	974 (901 – 1085)	917 (860 – 989)	0.250*
3.Gün resolvin d1	958 (916 – 1055)	973 (885 – 982)	0.952*
Bazal CRP	5.67(2.37 – 12.4)	15.6(5.48 – 49.6)	0.086*
Bazal GKS	15 (14 -15)	14 (9 – 15)	0.156*
Vazospazm	12/30	9/9	0.670**

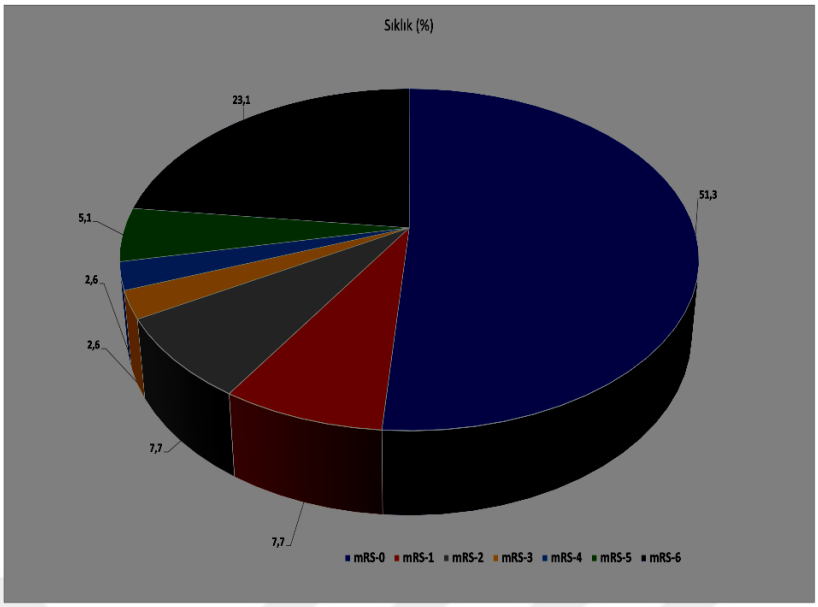
*Numerik değişkenler için Mann-Whitney U testi,

**Kategorik değişkeneler için beklenen değerler <5 oladuğundan dolayı Fisher-kesin testi kullanılmıştır.

Hasta popülasyonu takip edildiğinde, taburculuk döneminde modifiye Rankin skorları pasta grafiğinde Grafik-5'te gösterildi. Spearman korelasyon analizine göre, 1. ve 3. gün Resolvin D1, yaş ve bazal CRP düzeyleri ile modifiye Rankin skorları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Ancak, bazal GKS skoru ile modifiye Rankin skorları arasında anlamlı negatif bir ilişki saptandı. (Tablo-11).

Tablo 11: mRS ve bazal değişkenler arasındaki ilişki

Değişken	mRS ile korelasyon (spearman)	P değeri
Yaş	0.244	0.135
1.gün resolvin d1	-0.013	0.937
3.gün resolvin d1	-0.137	0.448
Bazal CRP	0.132	0.424
Bazal GKS	-0.419	0.008



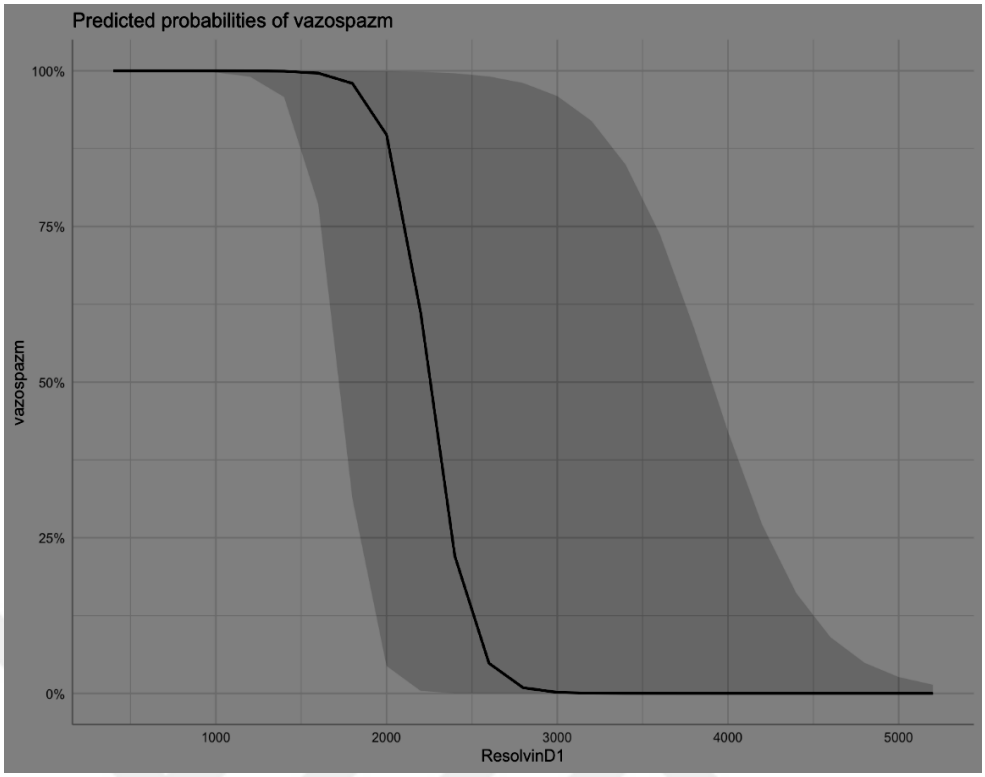
Grafik 5: Modifiye Rankin skoru dağılımı

Hasta popülasyonu takip edildiğinde, 21 hastada (%53.8) vazospazm görüldü. Vazospazm gelişen ve gelişmeyen hastaların yaşı, cinsiyeti, hastaneye başvuru ve takiplerdeki CRP düzeyleri ile 1. ve 3. gün Resolvin D1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Ancak, vazospazm gelişmeyen hastalarda bazal GKS skoru istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptandı.(Tablo-12).

Tablo 12: Vazospazm durumuna göre bazal klinik özelliklerin karşılaştırılması

	vazospazm (-)	vazospazm (+)	P değeri
Yaş	49 (41-61.8)	52 (50-60)	0.622
Cinsiyet, erkek	9/18	10/21	0.882
1.Gün resolvin d1	982(889-1090)	963(883-1049)	0.654
3.Gün resolvin d1	967(940-1082)	955(889-994)	0.299
CRP-1.gün	5.90(2.37-12.8)	5.54(4.20-26.9)	0.481
CRP-2gün	15.3(9.00-25.1)	57.4(10.3-78.8)	0.205
CRP-3.gün	43.8(15.2-121)	124(26.3-157)	0.118
CRP-4.gün	83.8(28.8-109)	98.2(28.9-163)	0.331
CRP-5.gün	56.9(32.1-74.6)	74.5(15.6-130)	0.714
CRP-6.gün	54.2(28.1-81.6)	58.4(28.5-98.4)	0.737
CRP-7.gün	45.9(16.3-76.8)	65.9(20.7-101)	0.244
CRP-8.gün	32.6(12.3-56.1)	58.5(18.2-87.6)	0.122
CRP-9.gün	18.8(8.94-42.7)	62.3(31.4-97.3)	0.014
CRP-10.gün	20.185.05-38.7)	64.2(23.3-111)	0.085
Bazal GKS	15(15-15)	14(9-15)	0.023

Çalışmada, tekrarlı ölçümler yapılan Resolvin D1 düzeyleri kullanılarak, vazospazm olasılığını göstermek için genelleştirilmiş karma doğrusal model uygulandı. Bu modelde, yanıt değişkeni vazospazm varlığı/yokluğu olarak belirlendi ve Resolvin D1 düzeyleri ve gün (1.gün, 3.gün) bağımsız değişkenleri olarak alındı. Rastgele kesişim ve eğim değerleri, Resolvin D1 düzeyleri için tahmin edildi. Sonuç olarak, Resolvin D1 düzeyleri ile vazospazm riski arasında negatif bir ilişki olduğu saptandı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (odds oranı 0.95, %95 güven aralığı 0.92-0.99, p=0.016). (Grafik-6).



Grafik 6: Resolvin d1 ile vazospazm arasındaki ilişki

Çalışmada yapılan spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre, Resolvin D1 düzeyleri ile bazal değişkenler arasında farklı ilişki düzeyleri belirlendi. Buna göre, 1. gün Resolvin D1 düzeyi ile yaş, bazal CRP ve bazal GKS arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. 3. gün Resolvin D1 düzeyi ile bazal CRP ve bazal GKS arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi, ancak yaş ile 3. gün Resolvin D1 düzeyleri arasında sınırda bir pozitif ilişki saptandı. (Tablo-13).

Tablo 13: Resolvin D1 düzeyleri ve bazal değişkenler arasındaki spearman korelasyon

	Resolvin D1, 1.gün	Resolvin D1, 3.gün
Yaş	0.179 (p=0.282)	0.332 (p=0.059)
Bazal CRP	-0.097 (p=0.562)	-0.038 (p=0.836)
Bazal GKS	-0.136 (p=0.414)	0.163 (p=0.364)

4. TARTIŞMA

SAK sonrası gelişen nöroinflamasyon, SAK patogenezinde önemli bir role sahiptir. Son çalışmalar, SAK sonrası artan sitokinler ile inflamatuar yanıtın varlığını göstermiş ve inflamasyonun erken beyin hasarı, vazospazm ve gecikmiş beyin hasarı üzerine etkisinin olduğunu göstermiştir. İnflamatuar yanıtta hücresel ve moleküler bileşenler yer alır. SAK sonrası glial hücre aktivasyonu gözlenir ve çeşitli sitokinler salınır. (87) İnflasyona neden olan yolların, SAK sonrası kötü nörolojik sonuçlarla olan ilişkisi incelenmiştir. (88) SAK sonrası saatler içinde, proinflamatuar sitokinler (IL-1ß, IL-6, TNF) ve adezyon molekülleri (P ve S-selektinler) gibi faktörler, serumda ve BOS'da yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir. Bu durum, SAK sonrası oluşan inflamasyonun şiddetini gösterir. (125,126,103) SAK sonrasında, kompleman sistemi aktive olur, eritrosit lizisi hızlanır ve ET-1 gibi spazmogenlerin başlıca salınımı artar. Bu durum, SAK sonrası oluşan inflamasyonun şiddetini gösterir. (127,100) Inflamatuar hücrelerin aktivasyonu, özellikle mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, hücre adezyon moleküllerinin artmasına neden olur, bu da dolaşımdan daha fazla makrofaj ve nötrofilin subaraknoid boşluğuna girmesine neden olur. Proinflamatuar moleküllerin aşırı miktarda veya kronik şekilde üretilmesi nöronlara toksik etki yapar; nörotransmitter mekanizmalarını ve nöroendokrin sistemini değiştirir, sinaptik plastisite oluşumunu azaltır ve sonuçta nöronların fonksiyon kaybetmesine ve nöronal apoptoza neden olur. (127,87,88) Literatür tarandığında, çalışmamızın nöroşirurji alanında Resolvin D1 (RvD1) ile ilişkili yapılan ilk çalışma olduğu görülmektedir. Çalışmamızın ilk sonucu, serum RvD1 düzeylerinin Beyin Omurilik Sıvısında yüksek olduğunu göstermektedir ve bunlar anevrizmal SAK'lı hasta grubunun 1. gün ve 3. gün ölçümleri değerlendirilmiştir. Hasta grubunda klinik vazospazm olan ve olmayan hastaların 1. ve 3. günlerdeki RvD1 düzeyleri karşılaştırıldığında, RvD1'in ölçümleri vazospazm olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta grubunda bir diğer inflamasyon belirteci olan serum CRP değeri 1.günden 4.güne kadar CRP düzeylerinde bir artış olup, 4. Gün pik seviyeye ulaşmış, daha sonra 10. Güne kadar giderek azalmıştır. Klinik vazospazmı olan ve olmayan hastalar arasında serum CRP düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ancak vazospazm olan grupta ortalama CRP değerleri daha yüksek gözlemlenmiştir.

Çeşitli proinflamatuar sitokinler ya da diğer moleküllerin yardımıyla başlatılan Subaraknoid Kanama (SAK) sonrası nöroinflamasyonun vazospazma katkısı, hem hücresel hem de moleküler düzeyde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Hanafy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, beyin interstisyel sıvısı düzeyleri ile radyolojik vazospazmın şiddeti arasındaki ilişki TNF-α seviyeleri kontrol edildiğinde de korelasyon göstermiştir. (117)

Cub-Jin Su ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada Resolvin D1'in bu çalışma, RvD1'in PINP'nin klinik tedavisi için potansiyel bir terapötik strateji olabileceğine dair kanıt sunmaktadır. RvD1/FPR2, PINP koşulu altında makrofajlarda IL-10'u yükseltir ve ardından IL-10, DRG nöronlarında Nrf2-HO1 yolunu aktive ederek nöronal hasarı ve PINP'yi azaltır. (137)Macdonald serbest radikallerin salınımı ve lipit peroksidasyonun vazospazm ile ilişkili olduğunu göstermiştir (7)

Polin ve ark. ile Nakayama ve ark. ' nın çalışmalarında ise hücre adezyon molekülü olan E-selektin blokajının hayvan modelinde SAK kaynaklı vazospazmı azalttığı gösterilmiştir (113,114).

Aihara ve ark. ile Oshiro ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da benzer ilişkinin ICAM-1'de bulunduğu ve Anti-ICAM-1 monoklonal antikorların, hayvan modelinde vazospazmı bloke edebildiği gösterilmiştir (115,116) Bu çalışmalar inflamatuvar süreçlerin vazospazmdaki rolünü göstermektedir ve çalışmamız ayrıca klinik vazospazm olmayan grupta RvD1 düzeylerinin 1. günde vazospazm olan gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstererek inflamasyonun vazospazm gelişimindeki rolünü desteklemektedir" İnflamatuvar süreçlerin vazospazmdaki rolü üzerine yapılan çalışmalar, inflamasyonun vazospazm gelişiminde rol oynadığını düşündüren bulgularımızı desteklemektedir. Özellikle çalışmamız RvD1 düzeylerinin non-vasospazm olan grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuştur. vazospazm olan grupla karşılaştırıldığında 1. günde klinik vazospazm bu, RvD1 ve potansiyel olarak diğer inflamatuar mediatörlerin vazospazm patogenezinde rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir.

"Hong ve arkadaşlarının çalışması, DHA'dan lipoksijenaz yolu ile sentezlenen resolvin ve neuroprotectin serilerinin inflamasyonun rezolüsyonunu arttırdığını

göstermiştir" ifadesi zaten net ve doğrudur. Bu araştırma, DHA'dan üretilen belirli moleküllerin, özellikle resolvin ve neuroprotectin serilerinin, anti-inflamatuar etkilere sahip olduğunu ve iltihaplanmayı gidermeye yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu moleküller, lipoksijenaz yoluyla sentezlenir ve çeşitli enflamatuar durumlarda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, mevcut ifade önemli olanı doğru bir şekilde aktarmaktadır. (128)

Titos ve arkadaşlarının çalışmasında, DHA ve RvD1'in hayvan deneylerinde makrofajların M2 polarizasyonunu teşvik etmede anahtar rol oynadığı, proinflamatuar sitokinlerde azalmaya ve antiinflamatuar sitokinlerde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Bu moleküller makrofajları uyararak fagositozun artmasına ve reaktif oksijen türlerinin azalmasına yol açar. (128) "Çalışmamızda CRP düzeylerinin 4. günde 1. güne göre daha yüksek olduğu, 4. günde en yüksek konsantrasyonuna ulaştığı ve ardından buna paralel bir düşüş gösterdiği tespit edildi. Bu bulgular proinflamatuar süreçlerin 4. güne kadar arttığını düşündürüyor. anevrizmal SAK'lı hasta grubunda 3. gündeki RvD1 düzeylerinin artması, bu proinflamatuar süreçleri antiinflamatuar süreçlere doğru dengelemek için hareket edebilir" şeklinde revize edilebilir.

"Luo ve ark.'nın 2016 yılında yaptığı çalışmada, RvD1'in deneysel otoimmün nörit etyopatogenezi üzerindeki etkisi bir hayvan modelinde araştırılmış ve hem endojen hem de eksojen RvD1'in etkileri incelenmiştir. Bu çalışma, başlangıçta iyileşme fazının RvD1, sentezleyici enzimi (12/15 LOX) ve reseptörleri (ALX/FPR2) önemli ölçüde arttı. Hem endojen hem de eksojen RvD1'in düzenleyici T hücrelerinin (Treg) ve anti- periferik sinir sisteminde inflamatuar makrofajlar ve bir anti-inflamatuar ve hastalık iyileştirici etki göstermek için. Ayrıca, RvD1'in farmakolojik blokajının, inflamasyonun çözülmesini olumsuz etkilediği, eksojen RvD1 ile tedavinin ise inflamasyonun düzenlenmesi ile sonuçlandığı bulunmuştur. çalışma ayrıca RvD1'in inflamasyonu düzenlediğini, apoptotik moleküllerin fagositozunu arttırdığını ve dönüştürücü büyüme faktörünü (TGF-β) arttırdığını bulmuştur (128). "Çalışma sonuçlarımız Luo ve ark.'nın yukarıda belirtilen bulguları ile uyumludur.

Gilbert ve arkadaşlarının 2014 hayvan deneyinde, miyokard enfarktüsünü (MI) takiben RvD1'in anti-enflamatuar özelliklerini incelediler. Enflamasyon MI'dan sonra depresyon benzeri davranışta merkezi bir rol oynadığından, araştırmacılar hayvan

davranışlarını incelediler ve reperfüzyondan önce veya sonra uygulanan tek bir RvD1 dozunun depresyon benzeri semptomları azalttığını buldular. Ayrıca, RvD1'in iskemik alanlarda nötrofil birikimini önleyerek ve iskemik miyokardiyumda enfarktüs boyutunu azaltarak anti-inflamatuar etkiler sergilediğini de bulmuşlardır. Bu, iskemik kalp hastalığında terapötik bir ajan olarak RvD1'in potansiyelini gösterir. (129)

2013 yılında Prüss ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Multipl Skleroz (MS) hastaları hastalığın şiddetine göre az aktif ve çok aktif olmak üzere iki gruba ayrıldı. Lipit mediyatörleri RvD1, hastaların beyin omurilik sıvısında ve serumunda nöroprotektin D1, PGE2, LXA4 ve 15-HETE ölçüldü. Çalışmada, beyin omurilik sıvısındaki RvD1 seviyeleri ile hastalığın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulundu"(130). Bu çalışma, RvD1 ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi ortaya koyan önemli bir araştırmadır ve çalışmamız da vazospazmı olan grupta RvD1 düzeylerinin sürekli olarak daha yüksek olduğunu göstererek bu bulguları desteklemektedir."

Kök-Kendirlioğlu ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada, inflamatuar süreçlerin Bipolar Bozukluk (BPD) etiyolojisine katkısı dikkate alınarak RvD1'in inflamasyondaki rolü araştırılmıştır. Manik-depresif-manik dönemdeki SKB tanısı alan hastaların serum RvD1 düzeyleri sağlıklı bireylerle karşılaştırıldı. RvD1 düzeyleri manik, depresif ve manik dönemlerdeki hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. En yüksek serum RvD1 konsantrasyonları hastaların manik, ardından depresif ve manik dönemlerinde gözlenirken, en düşük konsantrasyon sağlıklı kontrol grubunda gözlendi. Hasta grupları arasında manik ve manik dönemler arasında anlamlı bir fark vardı (131). “Bu çalışmayı daha önce bahsettiğimiz multipl skleroz çalışması ile birlikte değerlendirdiğimizde, manik (atak) döneminde ve remisyon döneminde hastalığı daha şiddetli yaşayan manik grupta RvD1'in anlamlı olarak daha yüksek olduğunu not etmek önemlidir. Çalışmamızda ayrıca radyolojik vazospazm sergileyen grupta ilk gün yüksek RvD1 seviyeleri bulduk, bu da RvD1 yükselmesinin vazospazmın neden olduğu hastalığın olası şiddetli seyrinin bir göstergesi olabileceği olasılığını destekliyor." net ve kesindir. Bu nedenle, herhangi bir değişiklik gerektirmez.

"Kacira ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı çalışmada anevrizmal SAK sonrası ilk üç gün, 5. ve 7. günlerde serum ve BOS CRP düzeyleri ölçüldü. ilk üç gün, 7. güne

kadar artış devam etti. Ayrıca hem serum hem de BOS'ta CRP düzeylerinde paralel bir artış gözlendi."(132) "1. günden 4. güne kadar serum CRP seviyelerinde progresif bir artış, ardından 4. günden 9. güne ve 14. güne kadar yavaş bir düşüş gözlemlediğimiz için çalışmamız bu bulguları desteklemektedir. Ek olarak, CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. Radyolojik vazospazmı olan ve olmayan hastalardan alınan ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte, ortalama CRP seviyeleri vazospazm olan grupta sürekli olarak daha yüksekti. Bu bulgular, nöroinflamasyonun potansiyel bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. anevrizmal SAK patofizyolojisi."

‘’Kendirlioğlu ve ark’nin 2018 yılında yaptığı çalışmada anevrizmal SAK’lı hastaların serum RvD1 düzeylerinin günler içerisindeki seyri, vazospazm ve C-reaktif protein (CRP), nötrofil, albümin gibi inflamasyon belirteçleri ile olası ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmada hastalardan alınan serum CRP değerlerinin 1. günden 4. güne doğru progresif bir artış gösterdiği, 4. günden 9. ve 14. günlere doğru yavaş bir düşüş gösterdiği gözlemlenmiştir. 1. gün ölçülen serum albümin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulunmuş ve hasta grubunda günler içerisinde anlamlı düşüş göstermiştir. Radyolojik vazospazm olan grupta 1. gün saptadığımız RvD1 yüksekliği, vazospazmın ve buna bağlı olarak hastalığın olası ağır seyrinin bir göstergesi olabileceğini desteklemektedir (138)’’

KISITLIKLAR

Bu çalışmada hem kısıtlılıklar hemde kazanımlarımız olmuştur. Spontan subaraknoid kanama (SAK) sonrası hastaların klinik durumlarının hızlı bozulması olması, GKS'deki gerileme, kliniğimizin cerrahi yaklaşımı nedeniyle ilk 3 gün içince ameliyat almak istenmesi, hastalar servise alınırdıktan sonra ameliyata alınmışlardır. Bu durum hastalardan BOS almamızı zorlaştırmıştır. Hasta takibindeki yüksek mortalite oranı, hastaların ilk 10 günlük takiplerinde takip ettiğimiz CRP düzeyleri ve GKS takiplerini zorlaştırmıştır. Ameliyat sonrası hastaların yoğun bakım ihtiyaçlarının olması, hastanemizde yoğun bakım sayısının kısıtlı olması nedeniyle dış yoğun bakım ihtıyacı doğmuştur. Bu sebeple hastaların klinik takibi ve laburatuvar sonuçlarını izlememizi zorlaştırmış ve örneklem büyüklüğümüzün azalmasına neden omuştur. Hastaların klinik vazospamı ile inflamatuar bir belirteç olan CRP ile karşılaştırma

yapmamız, CRP'nin inflamatuar bir belirteç olması diğer sistemik hastalıklarda da CRP'nin yükseliyor olması karşılaştığımız bir diğer zorluk olmuştur.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu prospektif çalışmanın amacı, anevrizmal subaraknoid kanamalı (SAK) hastalarda nöroprotektif ve anti-inflamatuar etkileri bilinen, Omega-3 türevi lipid mediyatör olan Resolvin D1 (RvD1) düzeylerini belirlemek ve postoperatif vazospamz ile ilişkisini araştırmaktır. Anevrizmal Subaraknoid Kanama sonrası görülen klinik vazospazm ile olan ilişkisini ortaya koymak. GKS değerlerinde gerileme olan hastalar ile olmayan hastaları karşılaştırdığımızda; klinik vazospazm görülen hastalarda GKS'de düşme, CRP'de yükselme olduğu, Resolvin D1 değerininde kanamanın 1. ve 3. günlerinde yüksek çıktığı ölçüldü. Bu varsayım ile anevrizmal SAK geciren hastalarda klinik vazospazmın etyopatogenezinde inflamatuar mekanizmaların etkisi olduğu düşünülebilinir. Ayrıca RvD1'in SAK popülasyonunda klinik vazospazmı riskini öngörmek için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilinir. Tüm bu bulguların ışığında, anevrizmal SAK sonrası nöroinflamasyon ve klinik vazospazm etyopatogenezinde inflamatuar sitokinlerle birlikte RvD1'in rolünün araştırılması için daha ileri toplum tabanlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Spesifik olarak radyolojik vazospazmı olan grubu vazospazmı olmayan grupla karşılaştırdığımızda ve vazospazmın 3. günde başladığına inanıldığı düşünülürse biz inanıyoruz ki; Vazospazmı olan grupta 1. günde gözlemlediğimiz RvD1 düzeylerindeki artış, potansiyel vazospazm gelişiminin önemli bir göstergesi olabilir."

KAYNAKLAR

1. Kocaeli H, Kofralı E: SAK: Anevrizmalar. Nörobilimde Bugün 1:1-6, 2003
2. Chou SH et al. Early elevation of serum tumor necrosis factor-α is associated with poor outcome in subarachnoid hemorrhage. J Investig Med. 2012 Oct;60(7):1054-8.
3. Clozel M, Watanebe H: BQ-123, a peptidic endothelin -a receptor antagonist, prevents the early cerebral vasospazm following subarachnoid hemorrhage after intracisternal but not intravenous injection. Life Sciences, 52:825-34, 1993.
4. Hurst RW. Schnee C, Raps EC, Farber R, Flamm ES: Role of transcranial doppler in neuroradiological treatment of intracranial vasospasm Stroke, 24:299-03,1993
5. Peerles SJ: Pre-postoperative managment of cerebral aneurysms. Clin Neurosurg, 11:407-12,1979 3. Christopher J, Orlando O, Robert A: Resolution of focal CT hypodense lesions in patients with Subarachnoid hemorrhage. Surg Neurol, 39:158- 62,1993.
6. Greenhalgh AD, Brough D, Robinson EM, Girard S, Rothwell NJ, Allan SM. Interleukin-1 receptor antagonist is beneficial after subarachnoid haemorrhage in rat by blocking haemdriven inflammatory pathology. Dis Model Mech. 2012 Nov;5(6):823-33.
7. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. Nat Rev Neurol. 2014 Jan;10(1):44-58.
8. Pluta RM et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: Time for a new world of thought. Neurol Res 31(2):151-158, 2009)
9. Colby GP, Coon AL, Tamargo RJ. Surgical management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurg Clin N Am. 2010 Apr;21(2):247-61.
10. Wolpert SM. In re: Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. J Neurosurg 1974;41:1974. AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Aug;21(7):1359-60.
11. Dr. Vegard Brekke Stovner, et al. "M. Gazi Yaşargil: Modern Nöroşirürjinin Babası." Nöroşirürji Dergisi, cilt. 133, hayır. 1, 2020, s. 301–306. DOI: 10.3171/2020.2.JNS193244.
12. Alaraj A, Wallace A, Dashti R, Patel P, Aletich V. Balloons in endovascular neurosurgery: history and current applications. Neurosurgery. 2014 Feb;74 Suppl 1: S163-90. Review.
13. Dovey Z, Misra M, Thornton J, Charbel FT, Debrun GM, Ausman JI. Guglielmidetachable coiling for intracranial aneurysms: the story so far. Arch Neurol. 2001 Apr;58(4):559-64. Review.)
16. Bahar S, Türker K. SAK. II. Mezuniyet sonrası uygulamalı eğitim kursları. Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi, 1987:143-159.)

18. Adams HP Jr, Love BB. Medical management of aneurysmal SAH. In Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM (Eds)., Stroke, New york: Churchill Livingstone, 1992; 769-778Weir B. Intracranial aneurysm and SAH. In Wilkins RH and Rengachary SS (Eds). Neurosurgery, New York: McGraw Hill Book Comp, 1985;1308-1329)

19. Teunissen LL, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J (1996) Risk factors of subaracnoid hemorrhage asystematic review, Stroke 27:544-549)

20. Ozdemir M, KahilogullarıG, Comert A, Caglar YS, Elhan A, Sılav G, Ugur HC. Processus clinoideus anterior ve posterior arası kopruleşme ve foramen caroticoclinoidale: anatomik calışma. Ankara Universitesi Tıp Fakultesi Mecmuası 2006; 59: 175-8.)

21. Yasargil M, Fox J. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol; 1975;3: 7-14.)

22. Wilkins RH. Update-SAH and saccular intracranial aneunysms. Surg Neurol.1981;15:92-102

23. Rinkel OE, Wijdicks EFM, Vermculen M. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal SAH. Ann Neurol, 1991: 29:463-466.

24. Kassel NF, Torenr JC, Haley C. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. J Neunosurg, 1970;73:18-36

25. Kassel NF, Torner JC, Haley C. J Neurosurg, 1990; 73:37-47.)

26. Bolonder HG, Kourtopoulos H, West KA. Retrospective analysis of 162 consecutive ceses of ruptured intracranial aneurysms. total mortality and early surgery. Acto Neurochir, 1984;70:31-38.

27. Sacco RL, Wolf PA, Baharvcha NE. Subarachnoid and intracerebral hemorrage. Natural history, prognosis and precursive factors in the framingham study. Neurology, Clevaland, 1984;34:847-851.

28. Saveland H, Sonesson B, Lujungren B. Outcome evaluation following SAH. J Neurosurg, 1986; 4:191 195.)

29. Grote E, Hassler W. The critical first minutes after SAH. Neurosurgery, 1988; 22:654-657.

30. Hizdra A, Vermculen M, Van Gijn J. Respiratory arrest in SAH, Neurology (NY), 1984; 34:1501-1504.

31. Drake CG. Managements of cerebral aneurysms. Stroke, 1981; 12: 273-283.)

32. Inagawa T, Yamamato M, Kamiya K. Management of elderly patients with aneurysmal SAH. Clin Neurosurg, 1988; 6:332-338.

33. Zhang B, Fugleholm K, Day LB, Ye S, Weller RO, Day IN. Molecular pathogenesis ofsubarachnoid haemorrhage. Int J Biochem Cell Biol. 2003 Sep;35(9):1341-60. Review.

34. Feigin V et al, Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. Stroke. 2005 Jul;36(7):1360-5.

35. Andreasen TH, Bartek J Jr, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factorsfor aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2013 Dec;44(12):3607-12.

36. Krischek B, Inoue I. The genetics of intracranial aneurysms. J Hum Genet. 2006;51(7):587-94.

37. Tromp G, Weinsheimer S, Ronkainen A, Kuivaniemi H. Molecular basis and genetic predisposition to intracranial aneurysm. Ann Med. 2014 Dec;46(8):597-606.

38. Ruigrok YM, Rinkel GJ. Genetics of intracranial aneurysms. Stroke. 2008 Mar;39(3):1049-55.

39. Choi J.H., et al. "İntrakraniyal anevrizmalar: Teşhis ve yönetim." Nörolojik Klinikler, cilt. 36, hayır. 4, 2018, s. 803–828.

40. Rinkel GJ. İntrakraniyal anevrizma taraması: uygulama için endikasyonlar ve tavsiyeler. Lancet Neurol. 2005;4(2):122-128.

41. Rosai J (2015). Rosai ve Ackerman'ın Cerrahi Patolojisi. (Ş. O. Özdamar Çev.). Onuncu Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, ss: 2316-2317.)

42. Greenberg MS (2013). Handbook of Neurosurgery. (H. H. Oruçkaptan Çev.). Altıncı baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, ss:781-826

43. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. Continuum (MinneapMinn). 2015 Oct;21(5 Neurocritical Care):1263-87. Review.)

44. Garfinkle AM, Danys IR, Nicolle DA, Colohan AR, Brem S. Terson's syndrome: a reversible cause of blindness following subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1992 May;76(5):766-71.

45. Tsementzis SA, Williams A. Ophthalmological signs and prognosis in patients with a subarachnoid haemorrhage. Neurochirurgia (Stuttg). 1984 Sep;27(5):133-5.

46. Rabinstein AA. Subaraknoid Kanama: Medikal ve Cerrahi Tedavi. Mayo Clin Proc. 2021;96(6):1571-1582. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.10.010.

47. Ohkuma H., et al. "Anevrizmal subaraknoid kanamayı takiben serebral vazospazm." Neurologia medico-chirurgica, cilt. 51, hayır. 6, 2011, s. 331–341.

48. Jaja BN et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. Neurocrit Care. 2013 Feb;18(1):143-53. Review.

49. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage: new strategies for prevention and management. Curr Opin Crit Care. 2006 Apr;12(2):78-84. Review.

50. Wartenberg KE et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):617-23; quiz 624

51. Angtuaco EJ, Binet EF. High-resolution computed tomography in intracranial aneurysms. Crit Rev Diagn Imaging. 1986;25(2):113-58. Review.

52. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoidhemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. Neurosurgery. Jan;6(1):1-9,1980

53. Connolly ES, ve ark. "Anevrizmal subaraknoid kanama yönetimi için yönergeler: Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği'nden sağlık uzmanları için bir kılavuz." İnme, cilt. 43, hayır. 6, 2012, s. 1711-1737.

54. Connolly ES, ve ark. "Anevrizmal subaraknoid kanama yönetimi için yönergeler: Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği'nden sağlık uzmanları için bir kılavuz." İnme, cilt. 43, hayır. 6, 2012, s. 1711–1737.

55. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemelä M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. Surg Neurol. 2008 Jul;70(1):8-28; discussion 29.)

56. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg. 1968 Jan;28(1):14-20.

57. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and perioperative care in intracranial aneurysm surgery. Clin Neurosurg. 1974;21:79 -89.

58. Wang AC, Heros RC. Editorial: Subarachnoid hemorrhage grading scales. J Neurosurg. 2016 Feb;124(2):296-8; discussion 298.

59. Francoeur C.L., et al. "Subaraknoid kanamadan sonra sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS), nöroinflamasyon ve kognitif bozukluk." Nörokritik Bakım, cilt. 33, hayır. 3, 2020, s. 745–755.

60. Francoeur C.L., et al. "Anevrizmal subaraknoid kanamadan sonra kardiyovasküler komplikasyonlar ve nörojenik stres kardiyomiyopati: prevalans, prognoz ve yönetim." Nörokritik Bakım, cilt. 28, hayır. 3, 2018, s. 319–327.

61. Raya AK, Diringer MN. Treatment of subarachnoid hemorrhage. Crit Care Clin. 2014 Oct;30(4):719-33. Review.

62. Yu H, Zhan R, Wen L, Shen J, Fan Z. The relationship between risk factors and prognostic factors in patients with shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Craniofac Surg. 2014 May;25(3):902-6.

63. Hayashi M, Kobayashi H, Kawano H, Yamamoto S, Maeda T. Cerebral blood flow and ICP patterns in patients with communicating hydrocephalus after aneurysm rupture. J Neurosurg. 1984 Jul;61(1):30-6.

64. Voldby B, Enevoldsen EM. Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 3: Recurrent hemorrhage. J Neurosurg. 1982 Jun;56(6):784-9.

65. Auer LM, Mokry M. Disturbed cerebrospinal fluid circulation after subarachnoid

66. Etminan N, Macdonald RL. Medical complications after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an emerging contributor to poor outcome. World Neurosurg. 2015 Mar;83(3):303-4.

67. Diringer MN et al. Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society‘s Multidisciplinary Consensus Conference. Neurocrit Care. 2011 Sep;15(2):211-40.

68. Dorsch NW. Cerebral arterial spasm--a clinical review. Br J Neurosurg. 1995;9(3):403-12. Review.

69. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, Fisher CM. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. Neurology. 1983 Apr;33(4):424-36.

70. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1997 Sep;87(3):381-4.

71. Higman DJ et al. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996 Apr;16(4):546-52 Physiol. 1994 Jul;160(1):154-62. May;270(5 Pt 2):H1624-33.

72. Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. J Cell Physiol. 1994 Jul;160(1):154-62.

73. Shen Y, Rattan V, Sultana C, Kalra VK. Cigarette smoke condensate-induced adhesion molecule expression and transendothelial migration of monocytes. Am J Physiol. 1996 May;270(5 Pt 2):H1624-33.

74. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. Pharmacol Ther. 2005 Jan;105(1):23-56. Review

75. Zuccarello M, Kassell NF, Sasaki T, Fujiwara S, Nakagomi T, Lehman RM. Barrier disruption in the major cerebral arteries after experimental subarachnoid hemorrhage in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Neurosurgery. 1987 Oct;21(4):515-22.

76. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2006 Jul;37(7):1868-74. Epub 2006 Jun 1.

77. Zhou C, Yamaguchi M, Colohan AR, Zhang JH. Role of p53 and apoptosis in cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. J Cereb Blood Flow Metab. 2005 May;25(5):572-82.

78. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. Nature. 1987 Jun 11-17;327(6122):524-6.

79. Schiffrin EL, Touyz RM. Vascular biology of endothelin. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;32 Suppl 3: S2-13. Review.

80. Horowitz A, Menice CB, Laporte R, Morgan KG. Mechanisms of smooth muscle contraction. Physiol Rev. 1996 Oct;76(4):967-1003. Review.

81. Tani E. Molecular mechanisms involved in development of cerebral vasospasm. Neurosurg Focus. 2002 Mar 15;12(3): ECP 1. Review.

82. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. Trends Cardiovasc Med. 2005 Jan;15(1):24-34. Review.

83. Ishiguro M et al. Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries. Acta Neurochir Suppl. 2008;104:99 -102.

84. Polidori MC, Frei B, Rordorf G, Ogilvy CS, Koroshetz WJ, Beal MF. Increased levels of plasma cholesteryl ester hydroperoxides in patients with subarachnoid hemorrhage. Free Radic Biol Med. 1997;23(5):762-7.

85. Ikeda Y, Long DM. The molecular basis of brain injury and brain edema: the role of oxygen free radicals. Neurosurgery. 1990 Jul;27(1):1-11. Review.

86. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. Jpn J Pharmacol. 2002 Mar;88(3):227-49. Review.

87. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004 Nov;101(5):836-42.

88. Suzuki Y et al. Nitric oxide metabolites in the cisternal cerebral spinal fluid of patients with subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 1997 Oct;41(4):807-11; discussion 811-2.

89. Jung CS et al. Association of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase with cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2007 Nov;107(5):945-50.

90. Asano T. Oxyhemoglobin as the principal cause of cerebral vasospasm: a holistic view of its actions. Crit Rev Neurosurg. 1999 Sep 24;9(5):303-318.

91. Suhardja A. Mechanisms of disease: roles of nitric oxide and endothelin-1 in delayed cerebral vasospasm produced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Nat Clin Pract Cardiovasc Med. 2004 Dec;1(2):110-6; quiz 2 p following 116. Review.

92. Cook DA. Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. Pharmacol Ther. 1995 May;66(2):259-84. Review.

93. Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function. Physiol Rev. 2002 Jan;82(1):131-85. Review.

94. Roman RJ, Renic M, Dunn KM, Takeuchi K, Hacein-Bey L. Evidence that 20-HETE contributes to the development of acute and delayed cerebral vasospasm. Neurol Res. 2006 Oct;28(7):738-49. Review.

95. Van Dijk BJ, Vergouwen MD, Kelfkens MM, Rinkel GJ, Hol EM. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - Functional consequences and clinical implications. Biochim Biophys Acta. 2016 Mar;1862(3):492-505.

96. Hanafy KA. The role of microglia and the TLR4 pathway in neuronal apoptosis and vasospasm after subarachnoid hemorrhage. J Neuroinflammation. 2013 Jul 13;10:83.

97. Chaichana KL, Pradilla G, Huang J, Tamargo RJ. Role of inflammation (leukocyteendothelial cell interactions) in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. World Neurosurg. 2010 Jan;73(1):22-41.

98. Lucke-Wold BP et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2016 Apr 2;17(4):497. Review.

99. Meguro T, Chen B, Lancon J, Zhang JH. Oxyhemoglobin induces caspase-mediated cell death in cerebral endothelial cells. J Neurochem. 2001 May;77(4):1128-35.

100. Rollins S, Perkins E, Mandybur G, Zhang JH. Oxyhemoglobin produces necrosis, not apoptosis, in astrocytes. Brain Res. 2002 Jul 26;945(1):41-9.

101. Lucke-Wold BP et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: AComprehensive Review. Int J Mol Sci. 2016 Apr 2;17(4):497. Review.

102. Schallner N et al. Microglia regulate blood clearance in subarachnoid hemorrhage by heme oxygenase-1. J Clin Invest. 2015 Jul 1;125(7):2609-25.

103. Provencio JJ, Vora N. Subarachnoid hemorrhage and inflammation: bench to bedside and back. Semin Neurol. 2005 Dec;25(4):435-44. Review.

104. Murakami K, Koide M, Dumont TM, Russell SR, Tranmer BI, Wellman GC. Subarachnoid Hemorrhage Induces Gliosis and Increased Expression of the Pro-inflammatory Cytokine High Mobility Group Box 1 Protein. Transl Stroke Res. 2011 Mar 1;2(1):72-9.

105. Li WD et al. Expression and cell distribution of neuroglobin in the brain tissue after experimental subarachnoid hemorrhage in rats: a pilot study. Cell Mol Neurobiol. 2014 Mar;34(2):247-55.

106. Huang LT et al. IL-33 expression in the cerebral cortex following experimental subarachnoidhemorrhage in rats. Cell Mol Neurobiol. 2015 May;35(4):493-501.

107. Hol EM, Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous systm. Curr Opin Cell Biol. 2015 Feb; 32:121- 30.

108. Yan JH et al. p53-induced uncoupling expression of aquaporin-4 and inwardly rectifying K+ 4.1 channels in cytotoxic edema after subarachnoid hemorrhage. CNS Neurosci Ther. 2012 Apr;18(4):334-42.

109. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. Neurosurgery. 2003 Jul;53(1):123-33; discussion 133-5. Review.

110. Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. Neuro Endocrinol Lett. 2004 Feb-Apr;25(1-2):141- 7.

111. Kaynar MY et al. Detection of soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2004 Dec;101(6):1030-6.

112. Fassbender K et al. Endothelin-1 in subarachnoid hemorrhage: An acute-phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes. Stroke. 2000 Dec;31(12):2971-5.

113. Chen S, Wu H, Tang J, Zhang J, Zhang JH. Neurovascular events after subarachnoid hemorrhage: focusing on subcellular organelles. Acta Neurochir Suppl. 2015;120:39-46.

114. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. J Cereb Blood Flow Metab. 2011 Jun;31(6):1443-51.

115. Provencio JJ. Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm: a review. Acta Neurochir Suppl. 2013;115:233-8.

116. Prunell GF, Svendgaard NA, Alkass K, Mathiesen T. Delayed cell death related to acute cerebral blood flow changes following subarachnoid hemorrhage in the rat brain. J Neurosurg. 2005 Jun;102(6):1046-54.

117. Clatterbuck RE et al. Prevention of cerebral vasospasm by a humanized anti-CD11/CD18 monoclonal antibody administered after experimental subarachnoid hemorrhage in nonhuman primates. J Neurosurg. 2003 Aug;99(2):376-82.

118. Kacira T et al. Detection of caspase-3, neuron specific enolase, and high-sensitivity Creactive protein levels in both cerebrospinal fluid and serum of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery. 2007 Apr;60(4):674-9; discussion 679-80.

119. Fountas KN, Tasiou A, Kapsalaki EZ, Paterakis KN, Grigorian AA, Lee GP, Robinson JS Jr. Serum and cerebrospinal fluid C-reactive protein levels as predictors of vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. Neurosurg Focus. 2009 May;26(5): E22.

120. McGirt MJ et al. Leukocytosis as an independent risk factor for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 2003 Jun;98(6):1222-6.

121. Polin RS et al. Detection of soluble E-selectin, ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in the cerebrospinal fluid of patients after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1998 Oct;89(4):559-67.

122. Nakayama T, Illoh K, Ruetzler C, Auh S, Sokoloff L, Hallenbeck J. Intranasal administration of E-selectin to induce immunological tolerization can suppress subarachnoid hemorrhageinduced vasospasm implicating immune and inflammatory mechanisms in its genesis. Brain Res. 2007 Feb 9;1132(1):177-84.

123. Aihara Y, Kasuya H, Onda H, Hori T, Takeda J. Quantitative analysis of gene expressions related to inflammation in canine spastic artery after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2001Jan;32(1):212-7.

124. Oshiro EM, Hoffman PA, Dietsch GN, Watts MC, Pardoll DM, Tamargo RJ. Inhibition of experimental vasospasm with anti intercellular adhesion molecule-1 monoclonal antibody in rats. Stroke. 1997 Oct;28(10):2031-7.

125. Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL 1 beta and IL 6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. Neuro Endocrinol Lett. 2004 Feb Apr;25(1 2):141 7.

126. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. Neurosurgery. 2003 Jul;53(1):123 33; discussion 133 5. Review.

127. Hong S, Lu Y, Yang R, Gotlinger KH, Petasis NA, Serhan CN. Resolvin D1, protectin D1, and related docosahexaenoic acid derived products: Analysis via electrospray/low energy tandem mass spectrometry based on spectra and fragmentation mechanisms. J Am Soc Mass Spectrom. 2007 Jan;18(1):128 44

128. Hanafy KA et al. Relationship between brain interstitial fluid tumor necrosis factor-α and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Clin Neurosci. 2010 Jul;17(7):853-6.

129. Smithason S, Moore SK, Provencio JJ. Systemic administration of LPS worsens delayed deterioration associated with vasospasm after subarachnoid hemorrhage through a myeloid cell-dependent mechanism. Neurocrit Care. 2012 Apr;16(2):327-34.

130. Satoh M, Date I, Nakajima M, Takahashi K, Iseda K, Tamiya T, Ohmoto T, Ninomiya Y, Asari S. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. Stroke. 2001 Jan;32(1):225-31

131. Khan MZ, He L. The role of polyunsaturated fatty acids and GPR40 receptor in brain. Neuropharmacology. 2017 Feb;113(Pt B):639-651.

132. Recchiuti A. Resolvin D1 and its GPCRs in resolution circuits of inflammation. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2013 Dec; 107:64 76. Review.

133. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids

134. Yates CM, Calder PC, Ed Rainger G. Pharmacology and therapeutics of omega-3 polyunsaturated fatty acids

135. Kasuga K et al. Rapid appearance of resolvin precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution. J Immunol. 2008 Dec 15;181(12):8677-87.

136. Poisson LM et al. Untargeted Plasma Metabolomics Identifies Endogenous Metabolite with Drug-like Properties in Chronic Animal Model of Multiple Sclerosis. J Biol Chem. 2015 Dec 25;290(52):30697-712.

137. Su CJ, Murugan A, Linton JM, Yeluri A, Bois J, Klumpe H, Langley MA, Antebi YE, Elowitz MB. Hücre Sist. 2022 Mayıs 18;13(5):408 425.e12. doi: 10.1016/j.cels.2022.03.001. Epub 2022 13 Nis an.

138 Kendirlioğlu, BC. et al. Comparison of Resolvin D1 Levels in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage with Those in Healthy Controls. South Clin Ist Euras. 2021; 32(3): 273-279