

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Alper Baysefer

ALFA LİPOİK ASİDİN DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA VE VAZOSPAZMDA
LİPİD PEROKSİDASYONU, ANTİOKSİDAN DURUM VE ENDOTELİAL APOPİTOZ
ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Mehmet Fatih Erdi
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. A. Önder Güney

KONYA
2009

I. İÇİNDEKİLER

Sayfa

I. İÇİNDEKİLERi-vi

II.KISALTMALAR.....v

III.TABLO DİZİNİvi

IV. ŞEKİL DİZİNİ.....vi

1. GİRİŞ1-2

2. GENEL BİLGİLER.....3-44

2.1. Subaraknoid Kanama.....3-13

2.1.1. Tanım

2.1.2 Etyoloji

2.1.3 Epidemiyoloji

2.1.4 Risk Faktörleri

2.1.5. Semptom ve Bulguları

2.1.6 Tanı Yöntemleri

2.1.7 Klinik Evreleme ve Sınıflandırmalar

2.1.8 Klinik Seyir ve Prognoz

2.2. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları.....14-17

2.2.1 Hipertansiyon

2.2.2 İntrakranial Basınç Artışı

2.2.3 İntraserebral, İntraventriküler ve Subdural Kanama

2.2.4 Yeniden Kanama

- 2.2.5 Serebral Vazospazm
- 2.2.6 Hidrosefali
- 2.2.7 Nöbet
- 2.2.8 Diğer Komplikasyonlar

2.3 Serebral Vazospazm18-35

- 2.3.1 Subaraknoid Kanama Sonrası Vazospazm İnsidansı ve Zaman Aralığı
- 2.3.2 Risk Faktörleri
- 2.3.3 Anevrizmatik olmayan subaraknoid kanamalar ve vazospazm
- 2.3.4 Etiyoloji ve Patogenez
- 2.3.5 Vazospazmda gelişen yapısal arterial değişiklikler
- 2.3.6 Endotelial Apoptoz
- 2.3.7 Vazospazmın Klinik Belirtileri
- 2.3.8 Serebral vasospazmda tanı yöntemleri
- 2.3.9 Serebral Vazospazmda Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler

2.4. Alfa Lipoik Asit36-44

- 2.4.1 Alfa Lipoik Asidin Tarihçesi
- 2.4.2 Alfa Lipoik Asidin Genel Özellikleri ve Kaynakları
- 2.4.3 Alfa Lipoik Asidin Yapısı ve formları
- 2.4.4. ALA'nın DHLA'ya indirgenmesi
- 2.4.5 Alfa Lipoik Asidin Fonksiyonları
- 2.4.6 Alfa Lipoik Asidin Antioksidan Özellikleri
- 2.4.7 Alfa Lipoik Asidin Biyosentezi
- 2.4.8 Alfa Lipoik Asidin Taşınması
- 2.4.9 Alfa Lipoik Asidin Metabolizması
- 2.4.10 Alfa Lipoik Asidin Yan Etkileri

| | |
|--|--------------|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 45-57 |
| 3.1. Serebral Vazospazm Modeli | |
| 3.2 Gruplar | |
| 3.3 Doku Hazırlanması | |
| 3.4 Biyokimyasal Prosedürler | |
| 3.5 Histolojik Morfometrik ve İmmunhistokimyasal Analizler | |
| 3.6 İmmunhistokimyasal İncelemeler | |
| 3.7 İstatistiksel Analiz | |
| | |
| 4. BULGULAR..... | 58-61 |
| 4.1. Biyokimyasal Sonuçlar | |
| 4.2 Arter Duvar Kalınlığı Ölçüm Sonuçları | |
| 4.3 Arter Luminal Alan Ölçüm Sonuçları | |
| 4.4 Apoptoz Yüzdesi Ölçüm Sonuçları | |
| | |
| 5. TARTIŞMA | 62-65 |
| | |
| 6. SONUÇ..... | 66 |
| | |
| 7. ÖZET..... | 67 |

| | |
|--------------------------|--------------|
| 8. ABSTRACT..... | 68 |
| 9. KAYNAKLAR..... | 69-80 |
| 10.TEŞEKKÜR..... | 81 |

II.KISALTMALAR

AA: Araşidonik asit

ALA: Alfa Lipoik Asit

BBT: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

cGMP: Siklik Guanozin Monofosfat

DAG: Diacilgliserol

DHLA: Dihidrolipoik asit

EDRF: Endotelial Kökenli Relaksasyon Faktörü

FND: Fokal nörolojik defisit

GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz

İKB: İntrakranial basınç

MDA: Malondialdehit

MİB: Menengial irritasyon bulgusu

MLCK: Myozin light chain kinaz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NO: Nitrik Oksit

NOS: Nitrik oksit sentaz

OksiHb: Oksihemoglobin

ROS: Reaktif oksijen türevleri

SAK: Subaraknoid Kanama

SPECT: Single Photon Emission Komputerize Tomografi

SOD: Süperoksid Dismutaz

III. Tablo Dizini

Tablo-1 Botterel SAK sınıflandırması

Tablo-2 Hunt-Hess SAK sınıflandırması

Tablo-3 Yaşargil sınıflandırması

Tablo-4 Fisher sınıflama sistemi

Tablo-5 Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması

Tablo-6 Deneklerin fizyolojik parametreleri

Tablo-7 Deney gruplarına ait tavşanların doku antioksidan durum değerleri

IV. Şekil Dizini

Şekil 1 ALA ve DHLA'nın moleküler yapıları

Şekil 2 Alfa Lipoik Asidin R ve S formlarının Kimyasal Yapıları

Şekil 3 Tavşanlarda Sisterna Magna Ponksiyonu

Şekil 4 Histopatolojik İncelemeler

Şekil 5-6-7 Duvar Kalınlığı Ölçümleri

Şekil 8-9-10 İmmunhistokimyasal İncelemeler

Şekil 11 Gruplara ait ortalama baziller arter duvar kalınlığı ölçüm sonuçları

Şekil 12 Gruplara ait ortalama baziller arter lümen alanı ölçüm sonuçları

Şekil 13 Gruplara ait ortalama apopitoz yüzdesi sonuçları

1.GİRİŞ

Beyin, beyincik ve spinal kordun subaraknoid mesafesinde çeşitli sebeplere bağlı olarak gelişen kanamalar subaraknoid kanama (SAK) olarak tanımlanmaktadır. SAK ve sonrasında ortaya çıkan problemler günlük nöroşirurji pratiğinde oldukça sık görülmekte ve büyük önem taşımaktadırlar. Spontan SAK'ın en önemli nedeni anevrizmalardır. Nöroşirurjiyenlerin anevrizmalar ve cerrahi tedavi yöntemleri hakkındaki bilgileri Yaşargil'in sisternal anatomiye tanımlayıp mikroşirurjikal yöntemleri kullanmaya başlaması ile dramatik bir şekilde gelişmeye başlamıştır. Anevrizmalara yönelik modern cerrahi tedavi yöntemlerinin gelişiminde özellikle anterior sirkülasyon anevrizmalarında Yaşargil'in, posterior sirkülasyon anevrizmalarında ise Drake'nin büyük katkıları olmuştur.

Serebral vazospazm SAK sonrasında ortaya çıkan serebral arterlerdeki patolojik daralma olarak tanımlanabilir. Etkilenen arterin distalinde beyin perfüzyonunda azalma oluşur ve iskemik nörolojik kötüleşme gerçekleşir. Spontan SAK'ın ana komplikasyonlarından biri olan serebral vazospazm SAK'ın mortalitesini ve morbiditesini oldukça artırmaktadır.

Vazospazm sonrasında ortaya çıkan serebral iskeminin klinik olarak diğer serebral iskemik inmelere farkı, ortaya çıkışının öngörülebilirliği ve teorik olarak önlenebilir, tedavi edilebilir olmasıdır.

Bu konuda halen yapılmakta olan birçok araştırmaya rağmen kesin etyopatogenezi tam açıklığa kavuşmamış olan serebral vazospazmın bugün multifaktoriyel bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir.

Son zamanlarda özellikle subaraknoid mesafede yer alan kan ve kan yıkım ürünlerinin serebral vazospazm patogenezinde önemli rol oynadıkları kabul edilmektedir. Serbest radikaller, vazokonstriktör ve vazodilatör maddeler arasındaki dengesizlik, inflamasyon, nöronal mekanizmalar, endotel hasarı ve apoptoz ile serebral vazospazm arasındaki sebep sonuç ilişkisi konu ile ilgili bir çok çalışmada ele alınarak olayın farklı yönleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Halen geçerli ve geniş kabul gören bir tedavi protokolü olmaması da bu konuya olan ilginin her geçen gün daha da artmasına sebep olmuştur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederek yapılarının bozulmalarına neden olurlar.

Alfa lipoik asit (ALA) bazı yiyeceklerde bulunan ve aynı zamanda vücutta sentezlenen doğal bir maddedir. Alfa lipoik asit "**ideal**", "**eşsiz**" ve "**evrensel antioksidan**" olarak tanımlanmaktadır. ALA oksidatif stres ile ilişkili birçok hastalığın tedavisinde faydalı etkileri bilinen bir moleküldür.

Serebral vazospazm tedavisinde literatürde ilk kez olmak üzere ALA'nın deneysel serebral vazospazm modelinde olası faydalı etkileri ve vazospazm sonrası ortaya çıkan biyokimyasal ve histopatolojik değişikliklere etkilerini araştırmak üzere bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Subaraknoid Kanama

2.1.1. Tanım

Subaraknoid kanama (SAK) birçok nedene bağlı, her yaşta görülebilen ve hayatı tehdit eden akut bir serebrovasküler olaydır. Kranial ya da spinal bölgede pia mater ile araknoid arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşlukta çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan kanamalar SAK olarak isimlendirilmektedir. Tüm inme hastalıklarının yaklaşık %10'unu ve serebrovasküler olaylar nedeniyle gelişen ölümlerin %25'ini teşkil etmektedir (1,2).

2.1.2 Etyoloji

Spontan SAK'ın en sık nedeni %75-80 ile intrakranial anevrizmalardır (1,3). Vasküler malformasyonlar, intrakranial tümörler, hipertansiyon, ateroskleroz, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar, kanama bozuklukları, sistemik hastalıklar, antikoagülan tedavi komplikasyonları, kafa travması, kortikal venöz tromboz ve gebelik SAK'ın diğer nedenleri arasında sayılabilir. Tüm bunların dışında yaklaşık %13-22'lik olguda tüm incelemelere rağmen kesin bir nedene ulaşılamamaktadır (1,5,6).

2.1.3 Epidemiyoloji

SAK her yaşta görülebilmemesine rağmen özellikle 40-60 yaşları arasında daha sık görülür. SAK nedeni olarak arteriyo venöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken giderek düşer, buna karşın anevrizmalar ilk sıraya geçerler. 20-70 yaş grubunda spontan SAK'ın en önemli nedeni anevrizmalar olup 40-50 yaş grubunda en yüksek değere ulaşırlar (1,5,7). Yaşargil, anevrizma ile AVM'lerin görülme yaşı açısından belirgin farklılıklar gösterdiğini, anevrizmaların % 53'ünden fazlasının 4. ve 5. dekatta görüldüğünü, AVM'lerin ise % 62'sinin 30 yaş altında ortaya çıktığını belirtmiştir (4). Yine Yaşargil'in serisinde 15 yaş ve altındaki çocuk hastaların % 3.7'sinde anevrizma, % 17.9'unda ise AVM görüldüğü bildirilmektedir (3,4).

SAK'ın insidansı; yaş, cins, genetik yapı, coğrafik bölgeler ve risk faktörlerine göre farklılıklar gösterdiği için kesin bir değer vermek mümkün olmamaktadır. Değişik ülke ve kaynaklara göre epidemiyolojik olarak sıklığı 8/100.000/yıl ile 22-24/100.000/yıl arasında olup Kuzey Amerika'da bu oran 11/100.000/yıl olarak tespit edilmektedir (7).

Görülme sıklığı kümülatif olarak kadınlarda daha fazladır, hayatın ilk dekadında erkek/kadın oranı 4/1, beşinci dekatta eşit, 6. dekad da ise kadınlarda 10 kat daha yüksek sıklıkta görülmektedir (5,8). Yaşargil'in serisinde anevrizmaların %53.5'i kadınlarda görülürken, AVM'lerin % 57.2'si erkeklerde görülmüştür (3,4).

Kanama sıklığında mevsimsel değişiklikler de görülebilmektedir, genellikle ilkbahar ve sonbahar aylarında daha sık görülmektedir (8,9).

2.1.4 Risk Faktörleri

Spontan SAK gelişimi için tanımlanan risk faktörleri aşağıda sıralanarak her bir başlık altında gerekli açıklamalarda bulunulmuştur.

1.Ailesel

SAK'ın değiştirilemeyen risk faktörü ailesel yatkınlıktır. SAK'lı hastaların %5-20'sinde genetik yatkınlık olduğu bildirilmektedir (8,10). SAK'lı olguların birinci derece akrabalarında SAK görülme riski normal popülasyona göre 3-7 kat daha fazladır (11).

SAK'lı hastaların çok az bir kısmını ise bağ dokusunun özel ailesel geçiş gösteren bazı hastalıklara sahip olanlar oluşturur. Bunlardan en sık görüleni otozomal dominant geçiş gösteren polikistik böbrek hastalığıdır. Diğer nedenler arasında Ehler-Danlos tip IV ve nörofibromatozis Tip 1 yer alır. Marfan sendromu ile SAK'ın birlikte görüldüğü bildirilmesine rağmen bu birliktelik henüz tam olarak aydınlatılmamıştır (8).

2.Sigara

Yapılan bazı çalışmalara göre sigara içildikten sonraki 3. saatte SAK geçirme riski artmakta ve sigarayı bırakan kadınlarda hafif ve orta derecede sigara içicilere nazaran daha az sıklıkta SAK görüldüğü bildirilmektedir. Bu konuda kesin kabul gören bir görüş ise halen bulunmamaktadır (8,12).

3.Alkol

Özellikle kronik alkol kullanımının hemorajik tip serebrovasküler olay geçirme riskini artırdığı bilinmektedir (8).

4. Hipertansiyon

Hipertansiyonun primer intraserebral hemorajilerin temel bir risk faktörü olabileceği düşünülmele birlikte SAK için göreceli bir risk faktörüdür (8).

5.Oral Kontroseptif Kullanımı

Thorogud ve arkadaşları (13) ölümcül serebrovasküler olay geçirme ile oral kontroseptif kullanımı arasındaki ilişkiyi inceledikleri vaka kontrol tipi çalışmalarında oral kontroseptif kullanımın SAK geçirme sıklığını 2-6 kez artırdığını bildirmelerine rağmen olguların bir çoğunda sigara, alkol ve hipertansiyon gibi diğer risk faktörleri de bulunabildiği ve bunların karşılaştırmalı kontrolü yapılamadığı için halen bu konuda kesin bir görüş bulunmamaktadır (8).

6.İlaç Kullanımı

Kokain, amfetamin ve diğer bağımlılık yapıcı, kullanımı kısıtlanmış ilaçların SAK riskini artırabildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (8).

2.1.5. Semptom ve Bulguları

Uyarıcı Semptom ve Bulgular: SAK' lı olguların ortalama % 30-70' inde uyarıcı semptom ve bulgular görülmektedir (14,15). SAK' lı olgularda görülen en sık uyarıcı semptom ani ve şiddetli baş ağrısıdır. Bu baş ağrısının anevrizma domunun genişlemesi veya anevrizma duvarı içerisine küçük kanamalar nedeniyle oluştuğu bildirilmektedir (16). Baş ağrısı genellikle sonuç rüptür oluncaya kadar devam etmektedir. Ancak bazı olgularda baş ağrısı birkaç saat içerisinde gerileyebilir. Tek taraflı periorbital, hemikranial, hemifasial, bifrontal baş ağrısı görülebilir. Uyarıcı baş ağrısı; bulantı, kusma, baş dönmesiyle birlikte olabilir. Boyun ve sırt ağrısı ise olguların yaklaşık %6 ' sında görülmektedir. Diğer uyarıcı bulgular ise ekstraoküler hareket bozuklukları, III. kranial sinir felci, motor ve duyu bozuklukları veya hepsinin birlikte görülmesi şeklindedir (8).

Retrospektif olarak uyarıcı başağrısı şikayeti tespit edilen 166 vakalık seride olguların 99' unda (%60) ilk değerlendiren hekimin teşhisi yanlıştır (17). Yanlış teşhisten kaçınmak için şiddetli ve ani başlangıçlı başağrısına bulantı ve kusma eşlik ettiğinde öncelikle nonivaziv ve eğer gerekli ise invaziv yöntemlerle SAK ekarte edilmelidir (16).

SAK' ın Başlangıcı: SAK genellikle aktivite esnasında veya ıkınma gibi hareketler esnasında ve genellikle akut başlangıçlı olarak ortaya çıkar. SAK' ların %20 ' si ise yavaş başlangıçlı olup semptomlar ve bulgular saatler ve günler içerisinde ortaya çıkar. SAK'lı hastalarda oluşan en sık şikayet ani ve şiddetli başağrısı olup hastaların %80' inde mevcuttur (8).

Klasik olarak anevrizmal subaraknoid kanamayı takiben görülen başağrısı saniyeler içinde ortaya çıkar. Başağrısı yaygın veya lokalize olabilir bulantı, kusma, fotofobi ve menengial irritasyon bulguları eşlik edebilir. Subaraknoid kanamalı hastalarda görülebilen ikinci sık şikayet kusmadır. Olguların yaklaşık % 70'inde görülmektedir (8). Başağrısı genellikle hastanın önceki başağrılarından farklı karakterde olur. Bazen patlayıcı nitelikte başağrısı olarak nitelendirilmektedir. Eğer patlayıcı başağrısı tek şikayet ise SAK' ın doğru teşhisi olguların sadece %10'luk kısmında konulmaktadır (8).

SAK esnasında hafif ateş yükselmesi hipertansiyon, sıvı elektrolit bozukluğu, diyabet ve kalp ritim bozukluğu gibi bazı sistemik bulgular da görülebilmektedir (8). Baş dönmesi veya yorgunluk, hafıza bozukluğu, konfüzyon, korsakoff sendromu ve ajitasyonlar görülebilir. Şiddetli SAK olgularında hafif konfüzyondan derin komaya kadar değişen şuur bozukluğu genellikle oluşabilmektedir (8). Olguların yarısında başağrısı ile aynı anda veya kısa süre sonra ortaya çıkan bir saatten fazla süren şuur kaybı görülür (18). Hastalarda genellikle fokal nörolojik defisitlerden hemiparezi, kranial sinir parazileri, görme alan defekti ve menengial irritasyon bulguları bulunur. SAK'lı olgularda ense sertliği, kanamanın 6-24 saati içinde gelişebilir (8).

SAK'lı olguların yaklaşık olarak 1/3 ' inde bazı oküler hemorajiler gelişebilmektedir. Bunlar retinal, subhiyaloid preretinal ve Terson sendromunda görülen vitroz humor içi hemorajiler olarak sınıflanabilir (8,19). SAK esnasında optik sinir, kiazma veya optik trakt etkilenmesi sonucu görme alanı defektleri görülebilir (8).

Terson sendromu klasik olarak SAK'lı hastalarda vitröz humor içerisine olan kanamayı tariflemektedir. SAK'lı olguların yaklaşık %4'ünde ortaya çıkar (19). Sıklıkla anterior sirkülasyon anevrizmalarında görülmektedir. Oluşan görme kaybı genellikle kendiliğinden düzelmektedir. Ancak hastalar sendromun retinal ve diğer komplikasyonları açısından izlenmelidirler (8,19).

Total veya kısmi III. kranial sinir felci, posterior kominikan arter, baziller bifurkasyon, karotid bifurkasyon, posterior serebral arter, süperior serebellar arter anevrizmalarında görülebilmektedir (8,20). SAK sonrası genellikle artan kafa içi basıncına bağlı olarak kafa içerisinde uzun seyri dolayısıyla VI. kranial sinir felcine bağlı gözün abduksiyon kısıtlılığı görülebilir (8). Serebellum veya beyin sapı lezyonlarını gösteren defisitlerden dismetri, sıçrayıcı konuşma, rotatuar nistagmus veya Horner sendromu şiddetli vertebral arter diseksiyonunu gösterebilir (8, 21).

2.1.6 Tanı Yöntemleri

1- Lomber Ponksiyon (LP): SAK kliniği olan hastalarda BOS incelemesi, bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT)'nin kullanıma girmesine kadar tek tanı yöntemi olarak kalmıştır.

SAK kuşkusu olan veya menenjal irritasyon bulguları gösteren hastalarda BOS incelemesi gerekir. Subaraknoid kanamalı hastada BOS rengi akut dönemde kırmızı, birkaç gün sonra ksantokromik görünümündedir. BOS'da kanın veya ksantokrominin görülmesi tanıyı doğrular. Subaraknoid aralığa geçen kan hemolize uğrayarak hemoglobin türevlerinden oksihemoglobin kanamayı izleyen ilk saatlerden itibaren BOS'a karışmaktadır. SAK'lı hastadan alınan hemorajik BOS santrifüj edilecek olursa üstte kalan sıvının ksantokromik olduğu görülür. Travmatik ponksiyonla alınan hemorajik BOS'da ise santrifüj sonrası ksantokromi görülmez. Ayrıca BOS 3 tüpe alındığında travmatik ponksiyonla renk giderek açılır ve sıvı koagülasyon gösterir, oysa spontan SAK'da sıvı hep aynı renktedir ve koagüle olmaz (22). BOS'da kırmızı seri hücreler yanında beyaz seri de artar ve tipik olarak protein değeri yükselir. BOS basıncı artar, glukoz değerinde ise bir değişiklik genellikle saptanmaz. BOS'da

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

BOS'un alınması ile subaraknoid aralıkta basınç dinamiklerinin değişmesine bağlı olarak kafa içi basınç dinamikleri de değişime uğrayabilir ve bu durum herniasyona yol açabilir. Özellikle intraserebral hematomu olan olgularda bu durum ciddi tehlikeler doğurabilir (22). Papil ödemi olan ve intraserebral kanama veya hematom kuşkusu taşıyan olgularda LP yapılmamalıdır (22).

2-Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT): SAK'lı hastaların tetkikinde noninvazif, emin ve hızlı bir yöntemdir. Son yıllarda giderek önemi artmaktadır. Özellikle bilinç bozukluğu ve belirgin nörolojik defisitleri olan hastalarda BBT ilk inceleme yöntemi olarak seçilmektedir (1).

Şiddetli bir kanamada nöral yapıları çevreleyen subaraknoid aralık ve özellikle bazal sisternalar BBT'de hiperdens bir görünüm alır. BBT'nin pozitif bulgu vermesi subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile de orantılıdır. Hafif kanamalarda ve teknik yönden yetersiz BBT'lerde SAK bulgusu saptanmayabilir (1). BBT'nin yetersiz kalabileceği bir başka durumda incelemenin kanamayı izleyen geç dönemde yapılmasıdır. BBT'de hiperdens görünüm belirgin olduğu bölge, kanamaya yol açan olası bir anevrizmanın lokalizasyonu hakkında da bilgi sağlayabilir. BBT gelişebilecek komplikasyonların izlenmesinde de önemli veriler sağlar. Yeni bir kanamanın, serebral iskeminin veya hidrosefalinin gelişip gelişmediği BBT ile izlenebilir (1). Günümüzde BBT teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte noninvazif bir yöntem olan ve hızlı sonuç veren bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) anevrizma tanısında kullanıma girmiştir. BTA'nın en önemli avantajı, 3 boyutlu anjiyografi görüntülerinin istenilen düzlemde ve açıda oluşturulabilmesine olanak sağlamasıdır. BTA'da elde edilebilen multipl projeksiyonlar sayesinde anevrizmanın boyutu, boynu, orientasyonu ve komşu yapılarla ilişkisi, sınırlı sayıda projeksiyonun alındığı serebral anjiyografiye göre daha iyi değerlendirilebilir (23). BTA, anevrizmanın kafa tabanı, sella tursika veya klinoid proçes gibi komşu kemik yapılarla ilişkisini net bir şekilde gösterir ki bu ek bilgiler cerrahi girişim için önemlidir (23). Ancak BTA ile özellikle cerrahi yaklaşımda önem taşıyan anterior koroidal arter veya talamoperforan arterler gibi

ince kalibredeki arterler izlenememektedir. Ayrıca BTA, serebral anjiyografide izlenebilen kollateral akımı gösterememektedir. Kafa tabanı kemik yapıları komşuluğundaki küçük anevrizmaların (posterior kominikan arter, baziler arter, vs.) kemikten ayrımı BTA ile her zaman yapılamamaktadır (23).

3- Serebral Anjiyografi: Anjiyografi SAK'ın en sık nedenleri olan anevrizmalar ve diğer serebral vasküler malformasyonların belirlenmesinde kesin tanı yöntemidir (1). Etiyolojinin saptanması, cerrahi endikasyonun kesinleşmesi ancak anjiyografi ile mümkün olabilmektedir. Anjiyografi ayrıca olası serebral vazospazm gelişimini gösterebildiği için takip amaçlı da yapılabilmektedir. Tespit edilen anevrizmanın şekli, boyutu, lokalizasyonu, diğer vasküler yapılarla ilişkisi ve boynu ve fundus yönelimi, kliplenmeye uygun olup olmadığı, kolleteral dolaşımın özellikleri gibi bir çok bilgiye anjiyografi ile ulaşılabilmektedir (1). Anjiyografi bu katkıları ile SAK'da vazgeçilmez bir tanı yöntemidir. Serebral anjiyografinin anevrizmatik bir dilatasyonu göstermediği durumlarda anjiyografi 2-3 hafta sonra yinelenir. Anjiyografinin negatif olduğu durumlarda diğer SAK nedenlerine yönelik araştırmalar derinleştirilir (1,6).

4- Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Anevrizmanın önemli nöral yapılarla olan ilişkisini göstermek ve tromboze olmuş olan anevrizmalarda anevrizmanın morfolojisini belirlemek amacıyla gerekli olabilir. MRG ile erken dönemde subaraknoid kanama tanısı konulabilir, ancak acil kullanım zorluğu, işlemin uzun sürmesi ve subaraknoid kanama geçiren hastaların büyük kısmının klinik tablosunun stabil olmaması nedeni ile bu süreyi tolere edememeleri kısıtlayıcı faktörlerdir. MR anjiyografi (MRA) intrakranyal anevrizmaların lokalizasyonu ve karakterizasyonu hakkında yararlı bilgiler sağlayan non-invazif diğer bir görüntüleme yöntemi olup zararlı X ışınları kullanılmadan ve kontrast madde gereksinimi olmaksızın vasküler yapıları gösterebilmektedir. MRA'nın primer avantajı çok ince submilimetrik kaynak görüntülerin sağlanabilmesi ve daha sonra bu görüntülerin iki boyutlu ve üç boyutlu olarak rekonstrükte edilebilmesidir (23). MRA'nın en büyük dezavantajı inceleme süresinin uzun olması ve akım fenomenine ve hasta hareketine bağlı artefaktlardır (23). BT anjiyografinin MRA ile kıyaslandığında, radyasyona maruz kalma ve iyotlu kontrast madde kullanım gerekliliği gibi dezavantajlarına karşın tetkik süresinin kısa olması, hareket artefaktlarının daha az izlenmesi, yaşam destek ve takip cihazlarına

bağlı olgularda ve klostrofobik olgularda uygulanabilmesi, kalsifikasyon, trombüs ve kemik belirteçlerinin net olarak gösterebilmesi gibi birçok avantajı mevcuttur (23).

2.1.7 Klinik Evreleme ve Sınıflandırmalar

SAK'da hastanın klinik durumu, prognozun değerlendirmesinde ve tedavinin planlanmasında klinik evrelendirme ve sınıflandırma büyük önem taşır. Bu nedenle günümüze kadar çok sayıda evrelendirme ve sınıflandırma yapılmış olup burada bunlardan günümüzde yaygın olarak kullanılan Botterel (24) (Tablo-1), Hunt- Hess (25) (Tablo-2) ve Yaşargil (8) (Tablo-3) sınıflandırmalarından, Fisher ve arkadaşları (26) (Tablo-4) tarafından BBT'deki kan miktarına göre oluşturulan sınıflandırmadan ve en son Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) (8) (Tablo-5) tarafından geliştirilen sınıflandırmadan bahsedilecektir.

Tablo-1. Botterel SAK sınıflandırması

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

Tablo-2. Hunt-Hess SAK sınıflandırması

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

Tablo-3. Yaşargil sınıflandırması

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

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

Tablo-4. Fisher sınıflama sistemi

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

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

Tablo-5. Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması

| | | |
|--------|-------------------------------|----------------------------|
| Evre 1 | Glaskow Koma Skalası (GKS) 15 | Motor defisit yok |
| Evre 2 | GKS 13-14 | Motor defisit yok |
| Evre 3 | GKS 13-14 | Motor defisit var |
| Evre 4 | GKS 7-12 | Motor defisit var veya yok |
| Evre 5 | GKS 3-6 | Motor defisit var veya yok |

2.1.8 Klinik Seyir ve Prognoz

Anevrizma rüptürü sonucu kan, subaraknoid aralığa, ventriküllere, beyin dokusu içine veya subdural aralığa geçebilir. Subaraknoidal aralığa hızla geçen kanın şiddetine göre, ağır ve ani bir klinik tablo gelişebilir ve bu durumda mortalite riski artabilir (1).

Olguların çoğunda anevrizma rüptürü sonucu oluşan kanama saniyeler içinde belirli bir süre devam eder ve durur. Kanamanın durmasının en önemli sebepleri rüptür yerinde fibrin tıkaç oluşması ve anevrizmayı içeren damarda görülen lokal vazospazmdır. Daha sonra SAK seyri iyi ve kötü yönde bazı olasılıklar gelişebilir (27).

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

SAK'da prognozu belirleyen faktörler; kanamanın yeri ve miktarı, eşlik eden vazospazm, akut hidrosefali ve hastanın klinik tablosudur. Anevrizma rüptürüne bağlı SAK olguları 3 ay içinde %50 dolayında mortalite gösterir. Atak sonu 24 saatten önce görülen akut ölüm %25 oranındadır. Sebep çoğunlukla tolere edilemeyen kanamadır. Geç mortalitenin nedeni çoğunlukla tekrarlayan kanama, enfarkt yüzünden kronik serebral yetmezlik ve bazen sistemik komplikasyonlardır (27).

SAK'ın mortalite oranı Pakarinen serisinde (28) % 40.6 olarak bildirilirken SAK dan yaşayanların 6 ay sonra % 50 - 75 'inin nörolojik defisit olmadan önceki hayatlarına dönebildiğini bildirmektedir. ABD'de her yıl yaklaşık 30000 kişi SAK geçirirken bunların % 25' i ölmekte ve diğer % 50 sinde önemli morbidite görülmektedir (1).

Hop ve arkadaşları yaptıkları çalışmada SAK geçirdikten sonra hayatta kalan hastaların yaklaşık % 33' ünün yaşamlarını başkalarının bakımına muhtaç halde devam ettirebildiklerini tespit etmişlerdir (29).

2.2. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları

2.2.1 Hipertansiyon

Anevrizmal SAK'lı hastaların yaklaşık %16'sında hipertansiyon da bulunmaktadır (30). Hasta anevrizma kanamasından önce hipertansiyon hastası olabileceği gibi ağrı ve strese bağlı sempatik sistemin uyarılması sonucu da yükselmiş arteryal kan basıncı saptanabilir (30). Bunların yanında yüksek intrakranial basınç (İKB) ve düşük serebral perfüzyon basıncına yanıt olarak da sistemik arter basıncı yüksek bulunabilir. Bu duruma bradikardi de eşlik edebilir (Cushing yanıtı). Vagal refleks sonucu gelişen bradikardi diyastol sonu dolum basıncını artırıp serebral perfüzyon basıncını yükseltmek amacıyla oluşur (30,31).

2.2.2 İntrakranial Basınç Artışı

İntrakranial basınç (İKB) SAK sonrasında artış gösterebilmektedir (30). Anevrizmal SAK geçiren hastalarda sürekli İKB monitorizasyonu ile yapılan bir çalışmada (32) yeniden kanama ile uyumlu klinik bozulmayla birlikte, İKB'nin de yükseldiği tespit edilmiştir.

SAK ve İKB ilişkisi bazı deneysel modellerde de araştırılmıştır. Trojanowski (33) kedilerde oluşturduğu deneysel SAK modelinde abdominal aortadan bir polietilen kateter aracılığıyla perikiazmatik sisternaya kan vererek kateterden geçen kan akımı ve basıncını İKB ile birlikte kaydetmiştir. Sonuç olarak kanamanın bifazik olduğu, ilk aşamada (yaklaşık iki dakika) hızlı kanamanın İKB' ta ciddi bir yükselmeye neden olduğu ve subaraknoid bölgeye olan kan akımını yavaşlattığı, ikinci aşamada ise kan akım hızının çok düştüğü ve çok az kanamaya yol açtığı, bu dönemde İKB'in 50-110 mmHg civarında bir plato çizdiğini saptamıştır.

McCormick ve arkadaşları (34) da Trojanowski'nin (33) modeline benzer bir modeli köpeklerde uygulayarak femoral arterden girip suprasellar bölgeye verilen kanın akım hızını ve hacmini ölçmüşler, eş zamanlı olarak ta sisterna magna, suprasellar sisternada ve ventrikülde BOS basıncını kaydetmişlerdir. Bu araştırmada kanamanın serebral perfüzyon basıncının en düşük olduğu düzeyde değil de, birkaç dakika sonra serebral perfüzyonun tekrar yükselip başlangıç değerine ulaştığında durduğu tespit edilmiştir (34).

Bu deneylerden elde edilen bilgiler kanamanın başlangıçta hızlı ve görece yoğun olduğu, sonradan yavaşlayarak fibrin tıkaçı oluştuğu ve bunun da kanamayı durdurduğu şeklinde yorumlanabilir (30). Kan akımını başlangıçta azaltan nedenler ise sağlam sisternal yapı, fibrin tıkaç oluşumu ve İKB yükselmesidir (30).

2.2.3 İntraserebral, İntraventriküler ve Subdural Kanama

Subaraknoid kanama seyrinde intraserebral, intraventriküler ve subdural kanama görülebilmektedir (30). Anevrizma rüptürü sonucu oluşan SAK'ların yaklaşık %20'sinde intraserebral kanama da görülmektedir (30,31). Anevrizmanın lokalizasyonuna bağlı olarak da intraserebral kanama görülme sıklığı değişebilmektedir. Özellikle sylvian fissür yerleşimli orta serebral arter anevrizmaları ve interhemisferik fissürde bulunan distal anterior serebral arter anevrizmaları en fazla intraserebral kanamaya yol açan anevrizmalardır (30,31). Distal anterior serebral sakküler anevrizmalarının tüm anevrizmalara oranı Yaşargil'in serisinde %3.4 olarak tespit edilmiştir (3).

Benoit ve arkadaşlarının serisine göre intraserebral hematoma neden olan anevrizma lokalizasyonu orta serebral arter için %54, anterior serebral arter için %25, internal karotid arter için %15, perikalozal arter için %5 ve vertebrobasiler arterler için %1 olarak saptanmıştır. Bu serideki hastaların %48'i hastaneye başvurduklarında herniasyon tablosunda olup, %38'i ölümlle sonuçlanmıştır (35).

İntraserebral hematomun ventriküle açılması, subaraknoid kanın ventriküle geçmesi ya da bir anevrizmanın doğrudan ventrikül içine kanaması ile intraventriküler kanama oluşabilmektedir (30). En fazla intraventriküler kanamaya yol açan

anevrizmalar anterior komünikan arter anevrizmalarıdır (30,31). 133 hastadan oluşan bir otopsi serisinde Inagawa ve Hirano %40 oranında intraventriküler kanama saptamışlardır (36). Anevrizmal subaraknoid kanamaya eşlik eden ventrikül içi kanama kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (30).

Subaraknoid kanama seyrinde % 1-2 oranında subdural hematoma görülebilmektedir (30,37). Özellikle anevrizma domunun araknoide yapışık olduğu durumlarda, domun yırtılmasıyla ya da anevrizma kanaması sonucu oluşan bir intraserebral hematoma korteksi yırtması sonucu subdural hematoma gelişebilir (30). Subdural hematoma yol açmış anevrizma rüptürlerinin dağılımı %43 internal karotid arter, %22 orta serebral arter, %22 anterior serebral arter, %4 vertebrobasiller ve %9 da diğer lokalizasyonlar şeklinde saptanmıştır (30,37).

2.2.4 Yeniden Kanama

SAK'lı hastalarda yeniden kanama görülebilmektedir (30). Yeniden kanama riski uluslararası ortak bir çalışmanın sonuçlarına göre genel olarak %9 olarak tespit edilmiştir (30). Bu risk ilk 24 saat içerisinde en yüksek olup (%4) ikinci günün sonundan itibaren azalarak günde %1.5 düzeylerine inmektedir. İlk 14 günün sonunda toplam yeniden kanama riski %19 olarak saptanmıştır (30). Kanamadan 6-12 ay sonrasında ise risk yıllık %3 düzeyine iner (1,30).

2.2.5 Serebral Vazospazm

Ayrı başlık altında incelenecektir.

2.2.6 Hidrosefali

Anevrizmal subaraknoid kanama sonrası akut ve kronik dönemde hidrosefali görülebilmektedir (30). İntraventriküler kanama ve buna eşlik eden akut hidrosefali, durumu ağır hastalarda ya da yüksek Fisher derecesine sahip olanlarda özellikle de ilk 24 saatte sıklıkla görülebilir (30). Yine anterior komünikan arter veya baziler tepe anevrizmalarına bağlı SAK sonrası hidrosefali daha sıklıkla görülür. Eksternal ventrikül drenajının, özellikle de hastanın bilinç düzeyinin kötü olduğu durumlarda en

uygun tedavi şekli olduğu savunulmaktadır (30,31,38). Buna karşın anevrizma kapatılmamışsa ventrikül drenajının intramural basıncı dūřürerek yeniden kanamayı kolaylaştırabileceği bilinmektedir (30). SAK sonrası hastaların ortalama %20' sinde geç veya kronik hidrosefali geliştiği bilinmektedir (1,30,31).

İntraventriküler kanamanın, akut hidrosefalinin, hastanın klinik tablosunun ağır olmasının, hipertansiyonun, alkolizmin, kadın cinsiyetinin, büyük anevrizma boyutunun ve menenjit gibi araya giren bazı enfeksiyonların kronik hidrosefali gelişiminde etken faktörler olduğu bildirmiştir (30,38,39).

2.2.7 Nöbet

Özellikle yoğun subaraknoid kanama ve intraserebral hematomu olanlarda daha fazla olmak üzere SAK hastalarının %4-15'inde nöbet görülebilir (30). Geçirilecek bir nöbet SAK'lı hastalarda kliniği çok olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle SAK'lı hastalara profilaktik antikonvülsif tedavi başlanması gerektiği savunulmaktadır (30). Ameliyat sonrası dönemde antikonvülsif tedavinin ne kadar sürdürüleceği konusunda ise fikir birliği yoktur (30).

2.2.8 Diğer Komplikasyonlar

Solunum bozuklukları, kardiyovasküler komplikasyonlar, EKG değişiklikleri, sıvı-elektrolit bozuklukları, tromboembolik komplikasyonlar, nöropsikolojik bozukluklar, Terson sendromu olarak sıralanabilir.

2.3 Serebral Vazospazm

Serebral vazospazm, subaraknoid kanamadan günler sonra ortaya çıkan, değişken şiddette ve reversibl olabilen serebral arterlerin daralmasıdır. Vazospazma neden olabilecek miktarda subaraknoid kanama genellikle sakküler bir anevrizmanın rüptürüne bağlı gelişmekle birlikte anevrizma dışında diğer nedenlere bağlı olan kanamalardan sonra da vazospazm oluşabilir (41-46).

Subaraknoid kanama sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır (30,42). Klinik olarak diğer iskemik inmelere farkı, ortaya çıkmasının öngörülebilirliği, önlenebilirliği ve tedavi edilebilirliğidir (30).

Sadece intradural serebral arterleri etkileyen vazospazm özellikle beyin sapı düzeyindeki büyük arterleri etkileme eğilimindedir (42,43).

Geçmiş yıllarda SAK sonrası hayatta kalan hastalarda görülen en sık görülen komplikasyon yeniden kanamalar iken özellikle son 25 yıldır erken cerrahi girişimler ve diğer tedaviler ile bu durum değişmiş ve serebral vazospazm SAK sonrası ölüm ve ciddi morbiditenin en önemli sebebi haline gelmiştir (42).

Vazospazmın klinikte kullanılan iki tanımı bulunmaktadır. Bunlar anjiyografik vazospazm ve klinik vazospazmdır (30). Anjiyografik vazospazm radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmayı ifade eder. Genellikle fokal oluşmakla birlikte difüz bir şekilde de oluşabilir. Genellikle kanamadan sonraki 3. günde başlamakta, 6-8. günlerde maksimum düzeye çıkmakta ve genellikle 14. günden itibaren çözülmektedir (1,30,42). Deneysel olarak oluşturulan SAK sonrasında vazospazm bulguları ise daha erken örneğin 48. saatte ortaya çıkabilmektedir (41).

Klinik veya diğer adıyla semptomatik vazospazm ise son yıllarda daha çok tercih edilen terim olan gecikmiş iskemik nörolojik defisit ile eş anlamlı olarak kullanılır ve serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu bir sendromdur. Bu tanıya ulaşabilmek için hastada nörolojik kötüleşme yaratabilecek diğer nedenlerin de örneğin yeniden kanama veya hidrosefali, hipoksi ve diğer metabolik nedenlerinde dışlanması gerekmektedir. Klinik vazospazmın zaman aralığı da anjiyografik vazospazm ile paralellik göstermektedir. Ancak bazı vakalarda radyolojik vazospazmdan hafifçe daha uzun sürebilmektedir (31).

Klinik vazospazm geri dönebilen uzamış iskemik nörolojik defisitten serebral enfarkt oluşumuna kadar değişebilir. SAK sonrasında hastaların %70'inde radyolojik vazospazm görülürken bunların %20-30'unda iskemik nörolojik defisitler ortaya çıkmaktadır (31,42,43).

Anjiyografik vazospazm, gecikmiş iskemik vazospazmdan yaklaşık iki kat fazla görülür. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla serebral otonöregülasyon mekanizmalarının kişiler arasında farklılıklar göstermesidir. Vazospazmın dağılımı ve şiddeti subaraknoid kanın lokalizasyonu ve kalınlığına bağlıdır (47).

Serebral vazospazm, Willis poligonundan çıkan büyük çaplı arterlerden birinin beslediği alanda fokal veya global serebral kan akımının azalmasına bağlıdır. Çok sayıda araştırmacı serebral vazospazmdaki kliniğin ortaya çıkışını; serebral kan akımındaki azalmaya, serebral mikrosirkülasyondaki bozulmaya ve distal mikroembolilere bağlayarak açıklamıştır (48,49,50).

Semptomatik vazospazmın klinik bulgularının ortaya çıkması bir takım faktörlere bağlıdır. Bunlar etkilenen arterin lokalizasyonu, etkilenme şiddeti, hastanın yaşı, hipertansiyon, hipotansiyon gibi faktörlerin varlığı, kollateral sirkülasyonun durumu gibi faktörlerdir. Nörolojik bulguların başlangıcında sıklıkla ateş yüksekliği, menenjit bulguları ve nonspesifik bir apatik tablo vardır. Anterior sistem etkilenmişse daha çok hemiparezi, hemihipoestezi, görme bozuklukları, disfazi ve bilinçte dalgalanmalar klinik tabloya hakimdir. Posterior sirkülasyon tutulmuşsa dizartri, diplopi, vertigo, ataksi ve solunum değişiklikleri ön plandadır (51).

Semptomatik vakaların yaklaşık %50'sinde kalıcı serebral enfarkt gelişir (42,43). Geri kalan hasta grubunda anjiyografik vazospazma rağmen defisitsiz tam düzelme mümkündür.

Vazospazmın ortaya çıkışının geç olması ve göreceli olarak ortaya çıkışının tahmin edilebilir olması, diğer iskemi türlerinden farklı olarak bir tedavi penceresi sunmaktadır (30). Her ne kadar serebral vazospazm, subaraknoid kanama geçiren insanların mortalite ve morbiditelerinin yüksek olmasında halen çok önemli bir etken olsa da son 20 yılda vazospazm hakkındaki bilgilerin artması ve onu kontrol edebilme yeteneğimizin ilerlemesi vazospazma bağlı mortalite ve morbidite oranını azaltmıştır.

2.3.1 Subaraknoid Kanama Sonrası Vazospazm İnsidansı ve Zaman Aralığı

Subaraknoid kanama geçiren hastaların %40-70' inde anjiyografik vazospazm saptanırken, yaklaşık %30 hastada ise klinik vazospazm gözlenmektedir. Klinik vazospazm gösteren hastaların yaklaşık yarısında ise morbidite ve mortalite oluşmaktadır (42,43).

Vazospazm, başlangıç kanamasından sonraki ilk üçüncü günden sonra gelişmeye başlar ve 4. ile 12. günler arasında gelişme olasılığı ve şiddeti artar. İkinci hafta içerisinde şiddetli bir pik yapar ve genellikle üçüncü veya dördüncü haftalarda sonlanır. Üçüncü gün kadar erken, 21. gün kadar geç dönemde de ortaya çıkabilir (30,42,48,49).

2.3.2 Risk Faktörleri

BBT' de görülen kanamanın miktarı ve lokalizasyonu ile anjiyografik vazospazm riski ve dağılımı arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir. Fisher derecelendirme sistemi (Tablo-4) bu amaçla kullanılmaktadır (26).

Hastaların kanamadan sonraki ilk 48 saat içerisinde opere edilmesi ve damar çevresindeki pıhtıların temizlenmesi ile vazospazmın görülme sıklığının azaltılabileceği iddia edilmiştir (52). Ancak Torner ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada cerrahi olarak pıhtının temizlenmesinin sadece az sayıda hastada iyi sonuç verdiğini ve birçok seride erken cerrahi ile birlikte pıhtı temizlenmesinin aslında vazospazm üzerine önemli bir etkisinin olmadığını bildirmişlerdir (53). Buna göre vazospazmın görüldüğü 4-14. günler arasında yapılan cerrahi girişimlerde mortalite ve morbidite oranları artmaktadır. Geç yapılan cerrahi girişimler sonrası morbidite ve mortalite oranları ise daha düşüktür. Ancak geç yapılan cerrahi ile birlikte yeniden kanama riski ve vazospazm geliştiğinde agresif medikal tedavinin uygulanamaması gibi nedenlerle mortalite ve morbidite yine artmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında erken ve geç cerrahi arasında toplam mortalite ve morbidite açısından belirgin fark olmadığı ortaya çıkmaktadır (53). Deruty ve arkadaşları ise 468 olgudan oluşan serilerinden elde ettikleri deneyim doğrultusunda sistematik olarak erken ya da geç cerrahi uygulamanın iyi sonuç alınması açısından farklı olmadığını ve bu ikisi arasında hastanın kliniğine ve risk faktörlerine göre cerrahi zamanlamaya karar verilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Yine aynı seride erken ve geç cerrahi uygulanan hastalar arasında yeniden kanama ve vazospazm gelişmesi arasında da belirgin farklılık bulunmamıştır (54).

2.3.3 Anevrizmatik olmayan subaraknoid kanamalar ve vazospazm

1- Travmatik Subaraknoid Kanama: Spontan SAK'dan daha sık görülmelerine rağmen travmatik subaraknoid kanamalarda serebral vazospazm daha az sıklıkta görülmektedir. Özellikle ciddi travmatik subaraknoid kanamalı hastalarda başvuru

anındaki kötü nörolojik tablo bu hastalarda gelişebilecek vazospazmın tanısını güçleştirmekte ve bu nedenle insidansı tam olarak bilinmemektedir (55). Travmatik SAK'da görülebilen vazospazmın şiddeti bazal sisternlerdeki pıhtının kalınlığı ile ilişkilidir ve oluşma zamanı anevrizmal kanama sonrası gelişen vazospazma benzer (55).

2- Arteriovenöz Malformasyonlar (AVM): AVM kanamaları genelde sisternal hemorajiye yol açmadığından vazospazm sık görülmez (56). Fakat yapılan çalışmalarda intraventriküler hemorajiye yol açmış AVM'lerde de vazospazm görülebileceği gösterilmiştir (57).

3- Beyin tümörleri: Beyin tümörlerinin cerrahisi sırasında subaraknoid alanda belirlenebilen kanama olmasa bile vazospazm gelişebileceği bildirilmiştir (58).

4- Kanamamış İntrakranial anevrizmalar: Kanamamış anevrizmalarda cerrahi sırasında vazospazm gözlenebileceği bildirilmişse de vazospazmın, vasküler diseksiyon sırasında ya da subaraknoid mesafeye kaçan cerrahi kanamalar sonucu oluştuğu düşünülmektedir (59,60).

2.3.4 Etyoloji ve Patogenez

Yıllardır süren birçok deneysel ve klinik araştırma ve gözlemlere rağmen vazospazmın kesin etyopatogenezi halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (30). Günümüzde kabul edilen görüş vazospazmın etyopatogenezinin multifaktöriyel olduğudur (21,30).

Vazospazm ile ilgili teoriler kabaca iki ana başlık halinde toplanabilir:

- A) Yapısal teoriler:** Bu teoriler daha çok vazospazmın arter duvarındaki morfolojik değişiklikler ve hücresel değişikliklerle ilgili olduğunu savunmaktadır. Spazmojenler ve düz kas hücrelerindeki kontraksiyonlar bu teorilerde yer almaz (61-70).
- B) Vazokonstriktör teoriler:** Vazospazmın yapısal teorilerden daha çok endotelyum ve vasküler düz kas hücreleri arasındaki etkileşimle, düz kasların kontraksiyonu sonucu oluştuğunu savunan mekanizmalar bu başlık altında toplanabilir (71-104).

A) Yapısal teoriler:

1- Proliferatif vaskülopati: Vazospastik arterlerin duvarları normal arterlere göre daha kalındır. Bu teori, arter duvarlarındaki bu kalınlaşmanın nedenini subaraknoid hemoraji sonrası yaralanma reaksiyonuna yanıt ile ilişkili olarak erken dönemde damar duvarına inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve/veya duvardaki normal hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu ile açıklamaktadır (61). Kronik vazospazm döneminde ise damar duvarında, özellikle intimal tabakadaki kalınlaşma damar lümenindeki daralmadan sorumlu tutulmuştur (61).

2- İmmün vaskülopati: Damar duvarı değişiklikleri ile ilişkili olarak kompleman kaskad reaksiyonlarını, humoral immüniteyi ve hücre sel immüniteyi içeren olası immün mekanizmaları proliferatif vaskülopatinin sebebi olarak gören ve kısmen altta incelenen inflamasyonla birlikte vazospazm gelişimini irdeleyen teoriler bu başlık altında incelenebilir (62-65).

3- Damar Duvarı inflamasyonu: Gerek serum gerekse BOS sitokinleri ve hücreler arası adezyon moleküllerinin vazospazm gelişimindeki rollerini ve bunlara karşı geliştirilen inflamasyon önleyicilerin deneysel modellerde etkinliğini savunan bazı teoriler bu başlık altında incelenebilir (66,67).

4. Ekstraselüler Kontraksiyon: Arter duvarı fibrozisi, tunika media myofibroblastlarının yeniden düzenlenmesi ve hücre iskeleti, ekstraselüler matriks değişikliklerinin vazospazm gelişimine etkilerini inceleyen teoriler bu başlık altında incelenebilir. Bu teoriler ile kronik vazospazm kısmen açıklanabilmektedir (68,69,70).

B- Vazokonstriktör teoriler:

1-Düz Kas Kasılması: Birçok nöronal, hümorale ve metabolik yol, ilgili reseptörleri aracılığıyla serebral damarlarda düz kas hücre kasılmasını düzenlemektedir (71).

Damar düz kas hücrelerinin kasılmasını sağlayan esas öge hücre içi kalsiyum aktivitesidir ve kalsiyum bağımlı yolların varlığını gerektirir (72, 73). Hücre içindeki Ca^{++} , hem aktin filament üzerinden direkt olarak düz kas kasılması oluşturmada hem de indirekt olarak calmodulin'e bağlanarak oluşan Ca^{++} -calmodulin kompleksi, myozin light chain kinazı (MLCK) aktive etmekte, böylece aktive olan MLCK, myozin hafif zinciri fosforilasyon yoluyla 20-kadmiyum myozin light chain (MLC20)'e dönüştürmekte, bu da ATPaz'ın önemli rol oynadığı ATP bağımlı aktin-myozin etkileşimine ve kontraksiyona neden olmaktadır (74-80).

2- Serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu

İlk kez 1972 yılında Misra ve Fridovich (81) tarafından oksihemoglobinin oksidasyonunun subaraknoid boşlukta methemoglobin ve superoksit anyon radikalleri oluşturduğu ve bunların da lipid peroksidasyonuna yol açtığı gösterilmiştir.

Serbest radikaller bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren ve diğer molekülleri redükte veya okside edebilen moleküllerdir. Günümüzde Reaktif oksijen türevleri (ROS) terimi hem süperoksit (O_2^-), hidroksil radikalleri ($OH\cdot$) gibi oksijen radikallerini ve aynı zamanda oksijenin radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi türevlerini kolektif olarak içerisinde barındıran bir terim olarak kullanılmaktadır. ROS hücre lipidleri, proteinler ve nükleik asit ile reaksiyona girerek bu yapıları hasarlandırmaktadır (82-89). Vazospazm ile ilişkili olarak özellikle ($OH\cdot$) radikali ile ilgili ortaya çıkabilen lipid peroksidasyonu dikkati çekmektedir. Hidroksil radikali ve lipid peroksidlerin ortak özellikleri her ikisinin de güçlü vazospastik olmalarıdır (52,82). Lipid peroksidasyonu tüm membranda gerçekleşir ve bu şekilde membranın

fonksiyonu bozulurak, hücre içine aşırı miktarda Ca^{++} girer. Bu mekanizmalar vazokonstriktör etkili endotelin gibi endotel kökenli konstriktör faktörlerin sekresyonunu uyarır, endojen vazodilatör etkili nitrik oksit gibi endotel kökenli relaksan faktörlerin yapımı ve salınmasını inhibe eder. Bunun yanında lipid peroksidasyonu, doğrudan düz kas kasılması oluşturarak ve sitotoksik etkiyle damar duvarında yapısal değişikliklerin oluşmasına aracılık eder veya eikosanoidler, immün kompleksler ve sitokinler üzerinden inflamatuvar yanıt oluşturarak vazospazm gelişmesine yol açar (81-89).

Serbest radikallerin ve lipid peroksidasyonun etkileri birçok deneysel modelde incelenmiştir. Köpek sisterna magnasına araknoid asitten elde edilen lipid peroksid enjekte ederek deneysel olarak arteriyel vazospazm oluşturulmuştur (83).

1989 yılında yapılan deneysel çalışmalarda o zamanki adı U74006F olan bir nonglukokortikoid aminosteroid olan tirilazadın vazospazmı geri çevirmedeki başarısı gösterilmiştir. Bu etkinin lipid peroksidasyon inhibisyonu ile hücre membranının stabilize edilmesi ve serbest hidroksil radikallerinin azaltılması ile oluştuğu ortaya konulmuştur (86,87,88).

Lipid peroksitler bir kere ortaya çıktıktan sonra kendileri de spazmojen olarak davranmakta ve arterial yapıları ve endoteli hasarlandırmaktadırlar (82). Bir araşidonik asit hidroperoksidi ve lipid peroksid prekürsörü olan (15-HPETE) ile yapılan deneysel çalışmalar ile bu durum kanıtlanmıştır (83). Ek olarak ROS ve hidroksil radikali protein kinaz C (PKC)'yi direkt aktive ederek ve indirekt olarak membran fosfolipidlerinin metabolizmasını değiştirerek peroksidatif hasarın oluşmasına ve vasospazma yol açabilmektedir (83). Ayrıca süperoksit radikali nitrik oksidi inaktive ederek vazospazma yatkınlık oluşturmaktadır (82). Serebral vazospazmlı hastalardan elde edilen BOS örneklerinde artmış düzeyde lipid peroksidler elde edilmiş olması da serbest radikallerin vazospazmdaki rolüne destek olarak gösterilmektedir (52).

3- Eikosanoidler: Araşidonik asitler poliansature yağ asitleridir ve membran fosfolipidlerinin yapısal komponentleridirler (84). Fosfolipaz A₂ tarafından membrandan ayrıldıklarında siklooksijenaz, lipooksijenaz ve sitokrom P450 aracılığı

ile birçok biyolojik olarak aktif metabolizma ürünü oluşturabilirler (84). Siklooksijenaz yolu ile prostosiklinleri (PG I₂), tromboksanları (TxA₂) ve primer prostoglandinler olan PGE₂, PGD₂, PGF_{2α} yı oluşturabilir (84). PGF_{2α}, PGE₂, TxA₂ vazokonstriksiyona PG I₂ ise vazodilasyona sebep olur. Serebral vazospazmın vazokonstriktör prostoglandinler ve TxA₂ ile vazodilatör PG I₂ arasındaki dengesizliğe bağlı olarak gelişebileceği düşünülmüştür (84). PGI₂' nin vazodilatör etkisinin azalması, hasara uğramış endotel duvarına plateletlerin tutunarak vazokonstrüksiyon yapıcı prostaglandinleri ve tromboksan A₂' yi salmasının vazospazmı sonuçlandığı savunulmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde SAK' dan sonra vazospastik damarlarda PGI₂ sentezinin azaldığı, prostaglandin E₂ sentezinin ise arttığı gösterilmiştir (89). Bunların serebral vazospazm gelişimindeki kesin rolleri ise halen tam olarak bilinmemektedir.

4-Nitrik Oksit: Nitrik Oksit (NO) yarı ömrü çok kısa olan bir serbest radikal gazdır (84). İlk kez Furchgott ve arkadaşları tarafından damar endotelinden salgılanan ve vazodilatasyon yapan bir madde olarak tanımlanmıştır (90).

NO üretimi NO, NO sentaz ve L-arjinin metilasyonu arasındaki bir negatif feed back ile düzenlenmektedir (84). Asimetrik dimetilarjinin L-arjinin rezidülerinin metilasyonu sırasında sentezlenmekte ve endojen NOS inhibitörü olarak rol almaktadır (84). Çok sayıdaki araştırmalara rağmen NO'nun vazospazmdaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Membranlardan kolayca diffüze olan ve endotel hücrelerinden düzenli olarak salgılanan endojen bir mediatördür. Bunların dışında perivasküler sinirler, parankimal nöronlar ve astrositlerden de salgılandığı bilinmektedir. NO, birçok biyolojik sistemi kontrol eder. Ayrıca birçok sellüler molekül ile de etkileşim halindedir. Demir, tioller, oksijen, superoksid anyonları ile olan reaksiyonları sonucunda guanilat siklazi aktive eder veya fosforilasyon ile sinyal oluşumuna yol açar. Süperoksid anyonlar ile reaksiyona girer ve peroksinitritler oluşur, bu reaksiyon fizyolojik koşullarda hem süperoksid anyonun hem de NO' nun biyolojik varlığını düzenler. NO sitotoksik efektör bir molekül ve doku hasarında mediator molekül olmanın yanı sıra hem antioksidan hem de sitoprotektif etki gösteren bir moleküldür. Lipolitik aktivitesinin yanı sıra özellikle hidrojen peroksit ile ilgili prooksidatif

reaksiyonları önleyerek antioksidan özellik de gösterir. NO' nun bu etkisi düşük dozlarda ortaya çıkarken, yüksek dozlarda toksik etkili olabilmektedir (85,91,92).

Bilinen en önemli etkisi vazodilatasyon olmasına rağmen NO'nun bu etkiye ek olarak plateletlerin agregasyonunu inhibe ettiği, lökositlerin damar endoteline yapışmasını ve migrasyonunu önlediği, düz kas proliferasyonunu önlediği, düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonunu azalttığı, trombozu ve atherosklerozisi önlediği bilinmektedir. Nitrik oksit, serebral arterlerde substans P, arginin-vazopressin, adenosin trifosfat ve adenosin difosfat gibi vazodilatatör maddelerin relaksasyon yapıcı etkisini düzenlerken, norepinefrin, 5-hidroksitriptamin gibi bazı vazokonstrüktör ajanların etkisini de parsiyel olarak önlemektedir (93).

Subaraknoid kanama sonrasında NO' nun vazodilatatör etki yapmasını sağlayan kaskad sistemi bozulur (94,95,96). Bu sistemin çalışmamasının ana nedeni oksihemoglobin (OksiHb)'dir (97). Eritrosit yıkılımı ile oluşan OksiHb ve redükte Hb, üzerinde taşıdığı oksijeni vererek NO/Hb ile etkileşime girer ve Nitrozohemoglobin oluşur (HbNO). HbNO, methemoglobin ve nitrat iyonu oluşturmak üzere yıkılır; MetHb, methemoglobin redüktaz ile tekrar hemoglobine dönüşürken, nitrat idrar ile atılır (98). Ayrıca SAK'ta oluşan lipid radikalleri (Peroksil ve Alkoksil radikali) de, NO ile bağlanıp lipidperoksil-NO oluşturur. Bu maddeler antioksidandır. Süperoksit anyon radikali ile NO birleşerek peroksinitrit anyonu oluşabilir ve serbest radikal oluşumunu artırarak lipid peroksidasyonunu artırır (99).

5- Endotelin: Endotelin (ET) 21 aminoasitli bir peptid olarak Yanagisawa ve arkadaşları (100) tarafından tanımlanmıştır. Güçlü vazokonstriktör özellikler taşıyan doğal bir madde olup, bazı fikir ayrılıkları olmasına rağmen genel kanı vazospazm gelişiminde önemli role sahip olduğu şeklindedir (84).

Endotelinin şu an itibariyle dört izoformu tanımlanmış olup bunlar arasında ET-1 vazokonstriksiyon gelişiminde en önemli role sahiptir (84). Primer olarak endotelden sentezlenir. Ayrıca astrositler ve nöronlar tarafından da oluşturulur. Endotelinler de olduğu gibi endotelin reseptörleri de farklılıklar göstermektedir ve ETA, ETB adı verilen iki tipi tespit edilmiştir. Endotelinler bu reseptörler aracılığı ile hem düz kas

hem de endotelial hücrelere etkimektedirler. ET1 ve ET2, ETA ve ETB reseptörlerinin her ikisine de bağlanabildiği halde, ET3 etkilerini ETB üzerinden gösterir (72,101,102,103).

ET-1'in vazospazm patogenezindeki rolü ve ET reseptör antagonistlerinin bazı faydalı etkileri hayvan modellerinde gösterilmiştir (84). İnsanlarda non-selektif ET reseptör antagonisti TAK-044 ile yapılan çalışmalar bu ilacın gecikmiş tip iskemik nörolojik defisit üzerine iyileştirici etkileri olduğunu göstermiştir (102).

6- Nörojenik faktörler: Serebral arterler sempatik, parasempatik, duysal inervasyona sahiptirler (84). Bu sinirler özellikle tunika adventisiya ve dış tunika media tabakasında yer alır (89). Nörojenik faktörlerin vazospazm da rol oynayabileceği Yaşargil tarafından tanımlanmıştır (104). SAK sonrası vasküler inervasyon damarın direkt kanla teması neticesi zayıflamaktadır. Bu duruma sıklıkla denervasyon adı verilmektedir (84). Denervasyon neticesinde oluşan vazokonstriktör nörotransmitterlere karşı gelişen hipersensivite neticesinde vazospazm geliştiğine dair ilk hipotezler yaygın olarak kabul görmemiştir. Üstelik deneysel modellerde oluşturulan sempatik denervasyonun vazospazmı engelleyebileceği bildirilmektedir (84). Serebral arterleri innerve eden nöronlar monosinaptik olarak nucleus tractus solitarius projesinde olurlar. Subaraknoid mesafedeki kan bir sinyal doğurur. Bu sinyal serebral arterleri inerve eden afferent sinir lifleri ile nucleus tractus solitarius taşınır. Bu afferent sinirlerin ganglionlarından, anterior sirkülasyonu taşıyanlar, trigeminal gangliondadır. Posterior sirkülasyondaki ise üst iki spinal gangliondadır. Bu yolla medulla oblongatanın A1 ve A2 bölgesine ulaşır. A2 bölgesi, nucleus tractus solitariusun bir kısmıdır. A2' den kalkan uyanlar, hipotalamustaki paraventriküler ve supraoptik nucleus ile median eminense gelirler. Paraventriküler supraoptik nucleus bölgesinden vazopressin salgınır. Bu madde akut vazospazm başlangıcında önemlidir. Fakat mekanizma, vazospazm kronik sürecini açıklayamamaktadır (104).

Yukarıda özetlendiği şekilde vazospazm etyopatogenezinde bugüne kadar pek çok teoriden bahsedilmişse de bunlardan hiçbiri tek başına vazospazmın etyopatogenezinin açıklayamamaktadır. Günümüzde serebral vazospazm; subaraknoid mesafedeki kan ve kan ürünlerinin başlattığı bir reaksiyonla oksihemoglobin, kalsiyum, serbest radikaller ve lipid peroksidasyonu, nitrik oksit,

endotelin, artmış inflamasyon, endotelial faktörlerden proliferasyon ve apoptozun birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir fenomen olarak kabul edilmektedir.

2.3.5 Vazospazmda gelişen yapısal arterial değişiklikler

Subaraknoid kanama ve serebral vazospazm arterial duvar yapısının tüm katmanlarını etkiler. Tunika adventisiya, media ve intimada bazı morfolojik değişiklikler gelişmektedir (84, 105-107). Bunlardan günümüzde vazospazm etyopatogenezi açısından özellikle hücrel proliferasyon ve endotelial apoptoz üzerinde durulmaktadır. Hücrel proliferasyonun subaraknoid bölgedeki pıhtı üzerinde agrege olan trombositlerden salınan bazı maddeler aracılığıyla geliştiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (84).

SAK sonrası 7. ve 10. günler arasında serebral vazospazm en şiddetli hale gelmektedir. Yine bu dönemde vasküler duvarda hücrel proliferasyon ve yeniden şekil alma ile birlikte vasküler komplians önemli derecede azalmaktadır. Meydana gelen komplians azalması vazospazma katkıda bulunan önemli bir fenomendir. Teorik olarak damar duvarındaki % 3' lük kalınlaşma damar kompliansında %33' lük bir azalmaya neden olmaktadır (108). Bazı deneysel çalışmalarda arterial histopatolojik ve apoptotik değişikliklerin SAK sonrası 48. saatten itibaren görülmeye başladığı bildirilmektedir (41).

2.3.6 Endotelial Apoptoz

Serebral vazospazm seyrinde gelişen endotelial apoptoz ilk olarak Zubkov ve arkadaşları tarafından (107) gösterilmiştir. Zhou ve arkadaşları (109), Cahill ve ark.'ları (110) yaptıkları çalışmalarda aslında tümör supresör gen olarak görev alan bir transkripsiyon faktörü olan p53'ün hem apoptoz hem de vazospazm esnasında

gelişen hücrel proliferasyonda rol aldığını göstermişlerdir. Endotelial apoptoz sonrası görülen endotel hasarı vazospazmda endotel kökenli vazorelaksasyonun kaybının yanı sıra vasküler düz kas hücrelerinin spazmojenlere direkt temasını da artırarak hücrel proliferasyonun artmasında önemli rol almaktadır (110). Ancak hücrel proliferasyon ve takip eden duvar kalınlaşmasının serebral vazospazm patogenezindeki rolü halen tam olarak açıklanamamıştır. Pluta ve ark'ları (111) ve Mathiesen ve ark.'ları (112) endotelial proliferasyonun da bir sınırı olduğunu ve vazospazm maksimal evreye ulaştığında artık duvar kalınlaşmasının olmadığını bildirmişlerdir.

2.3.7 Vazospazmın Klinik Belirtileri

Vazospazm esnasında klinik tabloda görülen bulgular majör bulgular ve minör bulgular olarak ikiye ayrılabilir. Bilincin kötüleşmesi, motor defisitlerin ortaya çıkması veya afazi gibi bulgular majör bulguları teşkil ederken başağrısında artma, subfebril ateş gibi bulgular ise minör bulgular olarak ortaya çıkabilmektedir (30). Anevrizmal subaraknoid kanamanın daha önce sözü edilen birçok komplikasyonları bulunmaktadır. SAK'lı hastada gelişen nörolojik kötüleşmenin bu komplikasyonlara bağlı olabileceği göz önüne alınarak özellikle yeniden kanama, hidrosefali, artmış beyin ödemi, enfarkt, konvülziyon, kardiyak komplikasyonlar, hipoksi veya hipotansiyon, sistemik sepsis, bakteriyel menenjit gibi nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir. Serebral vazospazm klinik olarak dördüncü günde başlar 7-8. günler arasında en şiddetli hale gelir ve şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzelme eğilimi taşır (30, 89, 112-116).

2.3.8 Serebral vazospazmda tanı yöntemleri

Serebral vazospazmdan klinik olarak kuşku edilen hastalarda tanıya yönelik olarak başlıca BBT, transkraniyel doppler ultrasonografi (TKD) ve anjiyografi yapılabilir (30).

Transkraniyel Doppler Ultrasonografi (TKD): Aaslid ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntem ile ortalama kan akım hızı ölçülerek bulunan değerin damar çapına ters orantılı olduğu prensibinden hareketle dolaylı olarak vazospazm tespit edilebilmektedir (117). TKD ile serebral damarların incelemesinde 120cm/saniye üzeri değerlerin tespit edilmesi serebral vazospazmın göstergesidir (30). TKD noninvaziv olması, yatak başında uygulanabilmesi nedeniyle sıklıkta kullanılmaktadır.

Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT): Vazospazm neticesinde gelişen serebral iskeminin tespitinde kullanılmaktadır. Serebrovasküler kan akımını değerlendirir.

MRG: Özellikle difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı MRG ile serebral iskeminin değerlendirilmesinin yanı sıra MR anjiyografi ile de vazospazm saptanabilir.

Serebral Anjiyografi: Serebral vazospazmın değerlendirilmesinde altın standart tetkik halen serebral anjiyografidir. Anjiyografi ile vazospazm tanısı konulabileceği gibi işlem sırasında endovasküler tedavi olanakları sunmaktadır (30). Yaşargil vazospazmı; anjiyografik bulgulara göre lokal, multisegmental veya diffüz olarak sınıflandırmıştır (113).

2.3.9 Serebral Vazospazmda Önleyici ve Tedavi Edici Yöntemler

Günümüzde serebral vazospazmın tam olarak efektif bir tedavisi halen bulunmamaktadır. Mevcut yöntemler ise vazospazmı önleyici ve tedavi edici yöntemler olarak iki ana başlık altında incelenebilir.

1- Vazospazmı Önleyici Yöntemler:

Sıvı Yönetimi: Serebral vazospazmı önleyici tedaviler ameliyat öncesi dönemden itibaren başlamalıdır. Özellikle hipertansiyon tespit edilen hastalarda tansiyon değerleri kontrollü olarak düşürülmeli ve serebral perfüzyon basıncında oluşabilecek azalmalar engellenmelidir (30). SAK sonrası hipovolemi, anemi ve hipotansiyon serebral iskeminin oluşmasını artırabilmektedir. Antifibrinolitik ajanlar ise yeniden kanama insidansını azaltırken vazospazm riskini artırabilmektedirler. Cerrahi sonrası sistemik kan basıncı hafif hipertansif aralıkta (120-160 mm Hg) tutulmalıdır (118).

Subaraknoid pıhtı temizlenmesi ve lizisi: Anevrizma cerrahisinde subaraknoid pıhtının özel bir gayretle temizlenmesinin semptomatik vazospazm görülme sıklığını azaltabileceği bildirilmektedir (30,93,119). Anevrizma klipajı sonrasında fibrinolitik ajanların (Rekombinant doku plazminojen aktivatörü, ürokinaz) subaraknoid aralığa uygulanmasının damarların etrafındaki pıhtının lizisini artırarak vazospazm riskini azalttığı savunulmaktadır (120). Ayrıca direkt ventriküler ya da lomber bölgeden sürekli ya da aralıklı BOS drenajının vazospazmı engellemede başarılı sonuçları olduğu bilinmektedir (30).

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Nimodipin kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalarda SAK hastalarında profilaktik nimodipin kullanımının vazospazm üzerine faydalı etkileri olduğu bildirilmektedir (30). İkinci jenerasyon bir kalsiyum kanal blokerleri olan nimodipin vazospazma bağlı mortaliteyi klinik ve istatistiksel olarak belirgin biçimde azaltabilmektedir (121,122). Birkaç çalışmada hemoraji sonrası ilk 96 saatte başlanan nimodipin tedavisinin serebral vazospazmı önlemede etkili bulunması, nimodipinin bir çok klinikte vazospazmın rutin tedavi protokolüne girmesini sağlamıştır (121,123). Klinik başarı elde edilse de yapılan çalışmalarda nimodipinin anjiyografik vazospazmı önlemediği bildirilmiştir. Diğer bir kalsiyum kanal blokeri olan nicardipin de bazı kliniklerce vazospazm tedavisinde kullanılmaktadır. Nicardipin ile yapılan çalışmalarda nimodipinin aksine anjiyografik vazospazmı düzeltme gözlenmiştir (124,125).

Tirilazad Mesylate: İlk kez Volmer ve ark.ları, deneysel vazospazm modelinde o zamanki adı U74006F olan 21 aminoasitli bir steroidin vazospazmı geri çevirmedeki başarısını gösterdiler (87). Bu etkinin lipid peroksidasyon inhibisyonu ile hücre membranının stabilize edilmesi ve serbest hidroksil radikallerinin azaltılması ile oluştuğu ortaya konuldu (89,126). Lanzino ve arkadaşları ise yaptıkları çok merkezli çift-kör, randomize çalışmada Tirilazad Mesylate'nin yüksek gradeli SAK olgularında mortalite oranında belirgin azalma sağladığını buna karşın, nörolojik defisitler üzerine iyileştirici etkisinin olmadığını tespit ettiler (127).

Tedavide kullanılan diğer ajanlar: Nizofenone (nöroprotektan) , vazodilatatör kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), yüksek doz metilprednizolon, nicaraven (Hidrosil radikal antagonisti), milrinon, yavaş salımlı papaverin tabletleri, ebselen (nöroprotektan) , çeşitli ET-1 antagonistleri (BQ-123, BQ-485,BQ-610) ve profilaktik balon anjioplastinin bazı faydalı etkileri ortaya konmuş olmasına rağmen yaygın klinik kullanıma geçen bir önleyici tedavi halen bulunamamıştır.

2-Vazospazmda Tedavi Edici Yöntemler:

3H tedavisi: 3H (Hipertansiyon, Hipervolemi, Hemodilüsyon) tedavisinin yaygın olarak kullanıma girmesi 1970'li yılların sonlarına doğru gerçekleşmiştir (114). Etkilenen arterin çapının daralması sonucunda serebral vasküler direnç artar ve bölgesel serebral kan akımının bozulmasıyla serebral infarkta kadar giden bir süreç başlar (89,114).

Günümüzde 3H tedavisi ile intravasküler hacmin artırılarak, yeterli doku perfüzyonunun sağlanmasının iskemik defisitini geri çevrilmesinde etkili olduğu bilinmektedir (49,124,128). Vazospazm tedavisinde yaygın kullanılan bir tedavi olmasına rağmen semptomatik vazospazmın tedavisindeki etkisi klinik çalışmalarla gösterilememiştir. Bu tedavide hemodilüsyonu sağlamak amacı ile hematokrit düzeyleri 30-35' in altında olmamalı, hemoglobinin ise 10 g/dl 'nin üstünde tutulmalı; hipervolemi için santral venöz basınç 8-10 mm Hg arasında olmalı; hipertansiyonu sağlamak için sistolik kan basıncı 140 mm Hg' nin üstünde tutulmalıdır. Vazospazmlı hastalarda yapılan çalışmada 3H tedavisi ile birlikte kardiyak performansın

dobutaminle arttırılmasının, oluşan nörolojik defisiti % 78 oranında geri çevirdiği gösterilmiştir (128). Bu tedavinin uygulanabilmesi için SAK'a neden olan anevrizmanın cerrahi olarak kliplenmesi veya endovasküler yol ile koillenmesi gerekmektedir (114). 3H tedavisi tamamen güvenli ya da risksiz bir tedavi yöntemi değildir. Hastaların %10-20'sinde ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bunlardan en sık görüleni pulmoner ödemdir. Kranial komplikasyonları ise serebral ödem, İKB artışı, hemorajik enfarkt gelişimi ve anevrizmanın dolaşım dışına alınmadığı durumlarda yeniden kanamadır (114).

Perkütan Translüminal Balon Anjioplasti: Teknolojik gelişimin seyrinde mikrobalon kataterlerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi daralan damar segmentinin mekanik olarak genişletilmesi fikrini doğurdu. Rossenwasser ve arkadaşları (129), klinik vazospazm gelişen 93 hastayı, semptomların başlamasından itibaren ilk iki saat içinde ve sonrasında balon anjioplasti uygulananlar olmak üzere iki gruba ayırdı. Her iki grup hastada balon anjioplasti yapılmasının erken döneminde %90 oranında anjiografik düzelme görülmesine rağmen, ilk grubun %70'i, ikinci grubun %40'i sağlanan klinik düzelmeyi uzun süre devam ettirebildi. Profilaktik balon anjioplasti uygulanan (Fisher Grade 3) hastaların hiç birinde klinik vazospazm gelişmezken %77 oranında iyi sonuç elde edildi (130). Ana arterdeki anjiografik düzelmeye rağmen geç dönem sonuçlardaki kötüleşmenin arterioller ve perforanlarda da vazospazm gelişmesi nedeniyle olabileceği ileri sürüldü (131). Balon anjioplastinin distal ve keskin açılı damarlarda kullanımı sınırlıdır. Emboli ve damar yırtılması (mortalitesi %4) gibi komplikasyonları bulunmaktadır (130).

İntraarteriyel Papaverin: Papaverin düz kaslarda gevşemeye yol açan, kısa etkili bir opium alkaloididir. Sawada ve arkadaşları (132), intraarteriyel papaverin infuzyonu uyguladıkları klinik vazospazmlı hastalarda anjiografik olarak vazospastik arterlerde %80 oranında genişleme ve hastaların nörolojik defisitlerinde ise %44 oranında iyileşme sağladıklarını bildirmişlerdir. Klinik ve anjiografik düzelme başka klinik çalışmalar ile de doğrulanmıştır (133). Buna karşılık, klinik vazospazmlı 31 hastanın alındığı çok merkezli çalışmada, üçüncü aydaki Glaskow sonuç skoru (GOS) sonuçları değerlendirildiğinde bireysel çalışmalardaki başarılı sonuçların aksine istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (134). Papaverin infuzyonu uygulaması sırasında yaklaşık % 5 oranında intrakranial basınç artmasına bağlı

geçici nörolojik defisit oluşabilmektedir (132,133). Papaverin, endovasküler girişimler esnasında oluşan vazospazmda intraarteryel olarak ve anevrizma ameliyatlarında topikal olarak sıkça kullanılmaktadır. Çalışmalarda intraarteryel papaverin uygulamasının vazospazmı geri çevirdiği ancak bu etkinin geçici olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (132,133,134).

2.4. Alfa Lipoik Asit

Alfa-Lipoik Asit (ALA; 1,2- dithiolan-3-pentanoik asit; 6,8-dithio-oktanoik asit) mikroorganizmalardan insanlara kadar bütün organizmalarda enerji metabolizmasında kofaktör olarak gerekli olan ve son zamanlarda antioksidan özellikleri ortaya konulan bir moleküldür (135,136).

2.4.1 Alfa Lipoik Asidin Tarihçesi

ALA vücutta doğal olarak üretilmesine rağmen ALA ile ilk çalışmalar 1930'lu yıllara dayanmaktadır. İlk olarak 1937'de, bazı bakterilerin gelişimleri için patates ekstraktında bulunan bir maddeye gereksinim duydukları ortaya konulmuş ve bu maddeye "potato growth factor" denilmiştir. 1951'de tonlarca karaciğerden birkaç miligram olarak izole edilmiş ve alfa lipoik asit olarak adlandırılmıştır (136,137).

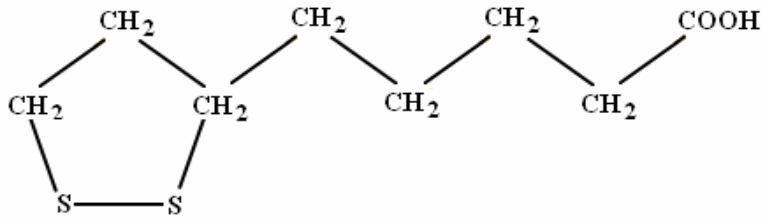
2.4.2 Alfa Lipoik Asidin Genel Özellikleri ve Kaynakları

ALA bakterilerden insanlara kadar birçok organizmada sentezlenmektedir. İnsanlarda karaciğer ve diğer dokular tarafından sentezlenerek, doğal bir kofaktör olarak görev yapmaktadır (138). ALA predominant olarak beyin, böbrek, karaciğer, ince barsak ve iskelet kaslarında bulunmaktadır. Memeli dokuları 5-25 nmol/g ALA içermekle birlikte, bunun hemen hemen tümü proteine bağlı formda bulunup, dışarıdan verilmediği sürece hücrede sadece çok az serbest ALA bulunmaktadır (139). Çeşitli sebze ve meyveler ile hayvansal dokular farklı düzeylerde lipoillizin formunda ALA içerirler. Ispanak başta olmak üzere brokoli, domates, bezelye, Brüksel lahanası ve pirinç; ALA içeren bitkisel kaynaklardır. Kalp, karaciğer ve böbrek gibi yüksek metabolik aktiviteye sahip hayvansal dokular da ALA bakımından zengin kaynaklardır (138,139).

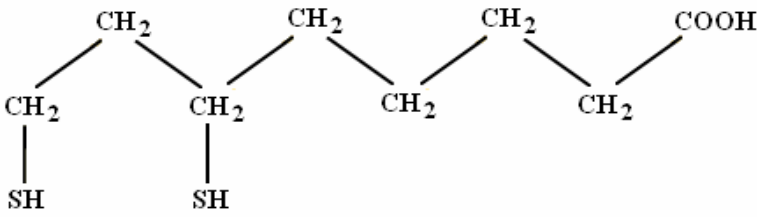
2.4.3 Alfa Lipoik Asidin Yapısı ve formları

ALA yapısında iki sülfür atomu ve bir karboksilik asit grubu bulunan beşli bir halka içermektedir. ALA kendi orjinal okside formunda ya da dihidrolipoik asit (DHHLA) şeklinde redükte formda bulunabilir. ALA diyetten hızla emilir, transport sonucu hücreler tarafından alınarak, beyin dahil birçok dokuda redükte formu olan DHHLA'ya indirgenir (137,139). ALA; DHHLA'ya indirgendiği zaman molekülün uç kısmındaki atomların oluşturduğu dithiolan halkası kırılır ve sülfür atomları sülfhidril (-SH) grupları şekline dönüşür (Şekil 1).

Şekil 1: ALA ve DHHLA'nın moleküler yapıları (137)



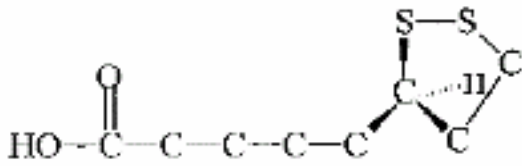
α -Lipoik Asit (α -LA)



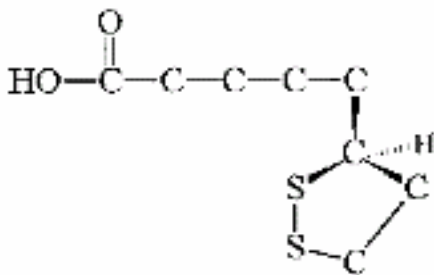
Dihidrolipoik Asit (DHHLA)

Alfa lipoik asidin R- alfa lipoik asit ve S-alfa-lipoik asit olarak iki enantiyomeri vardır. Bu iki form aynı sayı ve pozisyonda atom içerir, fakat moleküllerinde atomlarının farklı düzenlenmelerine sahiptirler. Hem R hem de S formları izomerdirler. Deneysel araştırmalarda kullanılan sentetik lipoik asit bu iki enantiyomerin yarı yarıya karışımından oluşmaktadır (136).

Şekil 2: Alfa Lipoik Asidin R ve S formlarının Kimyasal Yapıları (136)



R- Lipoik Asit



S- Lipoik Asit

2.4.4. ALA'nın DHLA'ya indirgenmesi

Mitokondri bulunan çoğu hücrede, ALA dihidrolipoamid dehidrogenaz (E3 enzimi - mitokondriyal a-ketoasit dehidrogenaz kompleksi- E.C.1.8.1.4) tarafından NADH-bağımlı bir reaksiyon ile DHLA'ya indirgenir (136,140).

Mitokondri bulunmayan hücrelerde ise indirgenme NADPH-bağımlı olarak glutatyon redüktaz (140) ve thioredoksin redüktazlar (140,141) tarafından gerçekleştirilir. Ayrıca sentetik olarak NaBH_4 ile de indirgenme oluşabilir. ALA'nın antioksidan özelliklerine büyük ölçüde indirgenmiş formu olan DHLA'nın katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir (136,140,141). Lipoik asidin bu iki formu oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları ile birbirine dönüşebilmektedir (140).

2.4.5 Alfa Lipoik Asidin Fonksiyonları

ALA'nın vücutta iki şekilde fonksiyon yaptığı düşünülmektedir. Bunlardan ilki, metabolik proseslerde koenzim olarak görev alması; ikincisi ise suplementasyon yoluyla ulaşılan dozlarda antioksidan özellikler göstermesidir. Lipoik asit; a-ketoglutarat dehidrogenaz, dallı zincir a-ketoasit dehidrogenaz, pirüvat dehidrogenaz multienzim kompleksleri için kofaktör olarak rol oynar ve enerji metabolizmasında çok önemli bir yere sahiptir (135,137). ALA'nın karboksilik grubu pirüvat dehidrogenaz komplekslerinin dihidrolipoil transasetilaz subünitine (E_2) spesifik lizin ϵ -amino grubuna amid bağı ile kovalent olarak bağlanır. ALA ayrıca glisin dekarboksilaz kompleksinin H proteinine de bağlanır ve glisinin reversible oksidasyonunu katalize eden glisin cleavage sistemin de bir bileşenidir (135,136,137).

2.4.6 Alfa Lipoik Asidin Antioksidan Özellikleri

Bir bileşiğin antioksidan potansiyeli değerlendirilirken bazı kriterler göz önünde bulundurulmaktadır:

- a) Serbest radikalleri temizleme spesifitesi
- b) Diğer antioksidanlarla etkileşimi
- c) Metallerle şelat yapma yeteneği
- d) Absorbsiyonu, biyolojik yararlılığı ve hücre konsantrasyonu
- e) Gen ekspresyonuna etkileri
- f) Molekülün membran veya akuöz fazda lokalize olması
- g) Oksidatif hasarı onarma yeteneği (135,136).

Bir maddenin iyi bir antioksidan olması için bu özelliklerin tümüne sahip olması gerekmez. Örneğin Vitamin E vücutta iyi bir antioksidan olarak düşünülmesine rağmen sadece membran ya da lipid fazda etkisini gösterip özellikle lipid peroksil radikallerini nötralize ederken, akuöz fazdaki radikallere karşı çok az ya da hiç etki göstermemektedir (135). İdeal bir antioksidan ise yukarıdaki kriterlerin tümünü sağlamalıdır. Lipoik asit/dihidrolipoik asit redoks çifti, diğer antioksidanlarda bulunmayan bazı özelliklere sahiptir. Lipoik asit **“ideal”**, **“eşsiz”** ve **“evrensel antioksidan”** olarak tanımlanmaktadır.

Bunun nedenleri:

1. Hızla absorbe edilmesi: Diyet ya da dışarıdan alınan ALA hızlı bir şekilde absorbe edilir. Birçok dokuya dağılır ve **kan-beyin bariyerini de geçer** (136, 143).

2. Redükte ve okside formlarının antioksidan etkiye sahip olması: ALA hücre içerisinde DHLA'ya indirgenir ve antioksidan yeteneklerine büyük ölçüde indirgenmiş formunun katkıda bulunduğu ileri sürülmektedir. Çogu antioksidan bileşik sadece indirgenmiş formda buldukları zaman antioksidan olarak rol oynamasına rağmen

(örn: redükte glutatyon), ALA'nın hem okside hem de redükte formu kuvvetli antioksidanlar olarak rol oynarlar (136).

3. Hem sıvı, hem de lipid fazda çözünmesi: ALA, amfifilik özellik gösterip hem sıvı hem de lipid fazda çözünebilmektedir. Bu özelliği oldukça önemlidir. Çünkü suda çözünen antioksidan bileşikler (örn: Vit C) hücre içinde, yağda çözünen antioksidanlar (örn: Vit E) ise hücre membranında bulunurken; ALA ve DHLA hem hücre içinde hem de membran düzeyinde etki göstererek çift koruma sağlamaktadır (136,138,143).

4. Glutatyon düzeylerini artırması: ALA, hücrelerde başlıca endojen antioksidan olan glutatyon üretimini stimüle etmektedir. Glutatyon, tiyol grubunun önemli bir üyesidir ve primer hücre içi antioksidanıdır. Ayrıca önemli bir serbest radikal deaktivatörüdür. Ağır metalleri ayırmada, oksidatif stresin yüksek düzeylerde seyrettiği zamanlarda glutatyon hızla tükendiğinden dolayı eksikliği ortaya çıkar. Bu eksiklik aynı zamanda düşük protein alımı, diyabetes mellitus, karaciğer hastalıkları, katarakt, HIV(insan immün yetmezlik virüsü) enfeksiyonu, respiratuar distres sendromu, kanser ve idiyopatik pulmoner fibrozis ile birlikte (144).

5. Diğer antioksidanlarla etkileşimi: ALA; vitamin C, vitamin E, glutatyon ve koenzim Q 'u da kapsayan çeşitli antioksidanları aktif durumlarına dönüştürüp yeniden oluşturma yeteneğine sahiptir (137, 139,144).

6. Serbest metal iyonlarıyla şelat yapması: ALA; geçiş metal iyonlarıyla şelat yapma yeteneğine sahiptir. Arsenik, kadmiyum, kurşun, civa gibi toksik metallerle çözünmeyen kompleksler oluşturduğu ortaya konulmuştur. ALA ve DHLA'nın şelasyon yaptığı geçiş metalleri: Pb⁺², Cu⁺², Zn⁺², Mn⁺², Cd⁺², Co⁺², Hg⁺², Fe⁺³/Fe⁺², Ni⁺² (145,136).

7. Serbest radikalleri nötralize etmesi: ALA ve DHLA; OH[·], O₂^{·-}, LOO[·], NO[·] ve HOCl'i içeren çeşitli radikallere karşı antioksidan olarak rol oynarlar. Ayrıca O₂ ve H₂O₂ ile de etkileşime girdikleri bilinmektedir. Böylelikle daha önce sözü edilen ROS tanımı içerisinde yer alan türevlerin hemen hepsine karşı nötralize edici etkileri olduğu söylenebilir (145) DHLA mükemmel bir indirgeyici ajandır ve serbest radikale

bağlı patolojilere karşı insanlardaki antioksidan defans mekanizmalarını potansiyalize edici etkilere sahiptir (146).

8.Normal gen ekspresyonunu artırması

9. Birçok hastalıkta teropotik olarak kullanılabilme potansiyeline sahip olması:

ALA'nın; klinik olarak mantar zehirlenmesi ve metal toksisitesinin tedavisinde kullanılmasının yanı sıra; yukarıda bahsedilen önemli etkileri ile iskemi-reperfüzyon hasarı, diyabet, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, nörodejenerasyon ve radyasyon hasarı gibi çeşitli oksidatif stres modellerinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur (136).

2.4.7 Alfa Lipoik Asidin Biyosentezi

Lipoik asit yaygın olarak birçok bitki ve hayvan dokularında olduğu gibi pek çok prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizmalarda da bulunmaktadır. İnsanlarda sentez yeri karaciğer ve diğer dokulardır. Ökaryotlarda lipoik asitin biyosentez yolu mitokondride bulunur. Bitkilerde biyosentez yolunun plastidlerde bulunduğu düşünülmektedir (147,148,149).

Lipoik asit mitokondride oktanoik asit ve bir sülfür kaynağından sentezlenmektedir. Lipoik asitteki sekiz karbon birimi oktanoik asitten sağlanmaktadır ve iki karbonlu sülfür bandlarının eklenmesi ile lipoik asit oluşmaktadır. Mitokondriyal β -oksidasyon reaksiyonunun lipoik asit metabolizmasında major rol oynadığı bulunmuş ve 12 metaboliti saptanmıştır. Lipoik aside bağlı dehidrogenazlar hakkında elde edilebilir geniş bilgiler olmasına rağmen bu koenzimin biyosentezinde yer alan enzimler hakkında çok az şey bilinmektedir (149).

2.4.8 Alfa Lipoik Asidin Taşınması

Lipoik asit oral alındığında veya intravenöz kullanıldığında hızla absorbe edilir ve hücre içine girerek burada daha aktif formu olan dihidrolipoik aside indirgenir. Lipoik asidin reuptake'i, perfüze rat karaciğeri ve izole hepatositlerde çalışılmıştır. İki ayrı transport mekanizması bildirilmiştir:

1-Taşıyıcılı uptake: 75' μ m den daha küçük bir taşıyıcıdır.

2-Pasif difüzyon: Daha yüksek konsantrasyondan geçiş olur (150).

2.4.9 Alfa Lipoik Asidin Metabolizması

Lipoik asit oral verildiğinde % 93' den fazlası barsaktan emilir, karaciğerde metabolizmayla % 20-30 ilk geçiş etkisine uğrar. ALA emilmesini takiben 1,2 ditiyolen halkasının indirgenmesiyle DHLA formuna indirgenir, sonradan S-metilasyona uğrayabilir. ALA ve DHLA her ikisi de aynı zamanda β - oksidasyona uğrarlar. Hem ratlarda hem de insanlarda ALA idrarla atılır, ana metaboliti 4,6 bismetilmerkaptiheksanoik asittir. Ratlarda oral verilen radyoaktif ALA'nın yaklaşık % 80'i idrarda bulunmuştur (151).

İnsanlarda tek kullanımında rasemik lipoik asidin biyoyararlanımı oldukça yüksek bulunmuştur. Lipoik asit 50-600 mg arasında kullanıldığında doz orantılı olarak Tmax'a 0,5-1 saatte ulaşır. 200 mg lipoik asidin akuoz solusyonda ortalama biyoyararlanımı tahminen R- lipoik asit için % 38 ve S-lipoik asit için % 28' dir. Lipoik asidin nispeten düşük biyoyararlanımı yüksek ilk geçiş etkisine bağlanabilir. Bulgular lipoik asidin karaciğerde metabolizmasının oldukça geniş olduğunu göstermektedir (149,151).

Lipoik asidin β -oksidasyonu aynı zamanda insanlarda da meydana gelir. Gönüllülerde tek doz 1 gr R-lipoik asit kullanılmasından sonra 3-ketolipoik asit ve bisnorlipoik asit plazmada tespit edilmiştir(151). Alfa lipoik asidin insanlardaki primer metabolik yolu S-metilasyon β -oksidasyondur. Major sirkülasyon metabolitleri ise S-metilasyon β -oksidasyon ürünleri olan 4,6-bismetiltiyohexanoik asit ve 2,4-bismetiltiyobutanoik asittir. Bunların konjuge formları idrarda major atılım ürünü olarak bulunmaktadır (149).

ALA' nın 600 mg oral dozunu takiben plazma konsantrasyonu tipik olarak 10-24 μ M arasında olmaktadır. ALA' in yararlı etkileri 10 μ M konsantrasyonda tespit edilmiş ve maksimal etki 300 μ M' de gözlenmiştir (152).

2.4.10 Lipoik Asidin Yan Etkileri

Yüksek dozlarda bile ciddi yan etkiler gözlenmemiştir. Minör yan etkiler ise deri reaksiyonları, bulantı-kusma gibi gastrointestinal etkiler ve hipoglisemiye içerir. Bununla beraber bu yan etkiler yalnız intravenöz infüzyonla hergün 1200 mg veya daha yüksek dozda alanların küçük bir yüzdesinde gözlenmiştir. Gebelikde kullanımı ile ilgili bilgilerimiz ise kısıtlıdır.

Bilimsel araştırmalar ve klinik kullanımda 30 yılı aşkın bir zaman boyunca lipoik asit ciddi bir yan etkiye sebep olmamıştır. LD 50, köpeklerde yaklaşık olarak 400-500 mg/kg oral dozdan sonradır (69). Ratlarda LD 50, yaklaşık 400-500 mg/kg' dır (137). Tavşanlar ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu izni alınarak (2008/13), Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezinde yapılmıştır.

Deneysel toplam 21 adet erkek, 2.0-3.0 kg. ağırlığında Yeni-Zelanda tipi tavşan üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Tavşanlara 35mg/kg Ketamin Hidroklorür (Ketalar flakon, Eczacıbaşı, İstanbul) ve Xylazine (Rompun flakon, Bayer Türk, İstanbul) 5mg/kg im. kombinasyonu ile anestezi uygulanmış ve deney boyunca tavşanlar spontan solunumlarına devam etmişlerdir. Denekler kulak arterinden takılan bir kateter ile arterial yoldan monitorize edilmiş ve işlem boyunca kan gazı örnekleri alınmıştır. Deneklerin nabız ve kan basınçları SAK oluşturulmadan önce ve sonra ölçülerek kaydedilmiştir. Deneklerin vücut sıcaklığı rektal yoldan ölçülerek 37 ± 0.5 C° arasında tutulmuştur.

Tablo 6: Deneklerin fizyolojik parametreleri

| Grup | Sayı | pH | PCO ₂ (mmHg) | PO ₂ (mmHg) | OAKB* (mmHg) | Nabız Atım/dk |
|------|------|-------------|----------------------------|---------------------------|-----------------|------------------|
| 1 | 7 | 7.45 ± 0.02 | 35.5 ± 1.1 | 95 ± 2.3 | 102 ± 1.6 | 165 ± 5.4 |
| 2 | 7 | 7.46 ± 0.01 | 36.4 ± 1.3 | 92 ± 2.7 | 98 ± 2.4 | 172 ± 4.6 |
| 3 | 7 | 7.45 ± 0.02 | 35 ± 1.2 | 93 ± 2.4 | 101 ± 3.3 | 164 ± 3.2 |

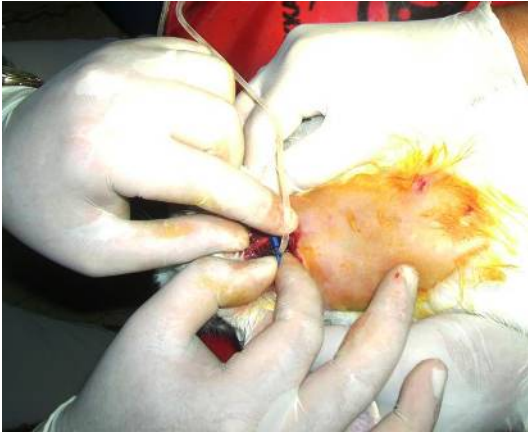
* OAKB: Ortalama Arterial Kan Basıncı

Tablodaki bilgiler ortalama ± SS şeklinde verilmiş olup gruplar arası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0.05).

3.1. Serebral Vazospazm Modeli

Tavşanların kafası prone pozisyonda sabitlenerek aseptik teknik ile nuchal insizyon uygulanıp dermal ve subdermal doku ve fasya geçildi. Paravertebral adale diseke edilerek atlantookspital membran ortaya konuldu. Atlantookspital membran diseke edilerek 25 gauge'lik bir iğne dura ve araknoid membranları geçip sisterna magnaya yerleştirildi. 1.0 mL/kg BOS çekilerek kulak arterinden elde edilen eşit hacimde taze non-heparinize otolog kan 2 dakika içerisinde sisterna magnaya enjekte edildi (Şekil 3). İğne çekildi ve nuchal adale ve cilt –altı, cilt primer suture edilerek kapatıldı. Enjekte edilen kanın baziller arter etrafında dağılımın sağlanması amacıyla denekler 15 dakika başaşağı pozisyonda bekletildi. Anestezi etkileri geçtikten sonra ve vital bulguları stabil hale gelince denekler kafeslerine alındı.

Şekil 3: Tavşanlarda Sisterna Magna Ponksiyonu



3.2 Gruplar

21 tavşan randomize olarak her biri 7 tavşan içeren 3 gruba ayrıldı: grup1 (kontrol), grup 2 (SAK grubu), grup 3 (SAK+ALA).

Grup 1 (Kontrol grubu, n=7) shame grubu olup bu gruba SAK uygulanmadı. Anestezi uygulandıktan sonra sisterna magnaya yukarıda bahsedildiği şekilde girilerek 1mL/kg BOS çekilip yerine 1mL/kg serum fizyolojik (SF %0.9 NaCl) verildi.

Grup 2 (SAK grubu, n=7) SAK protokolü yukarıda bahsedildiği şekilde uygulandı. Herhangi bir tedavi verilmedi.

Grup3 (SAK+ALA grubu) SAK protokolü uygulanıp tavşanlara ALA (Thioctacid T®, Baxter Oncology GmbH, Halle/ Westph, Almanya) tedavisi verildi. ALA 100mg/kg/gün intraperitoneal (ip) olarak uygulanıp tedaviye SAK oluşturulmadan hemen önce başlandı. 72 saat boyunca günde bir kez tedaviye devam edildi. Denekler bu dozu iyi tolere etti ve önemli bir yan etki ortaya çıkmadı.

3.3 Doku Hazırlanması

Hayvanlar SAK oluşturulduktan 72 saat sonra yüksek doz genel anestezi ile öldürüldü. Her hayvana aşağıda bahsedilen şekilde transkardiyak perfüzyon uygulandı. Toraks açıldı ve aortaya sol ventrikülden geçen bir kanul yerleştirildi. Sağ atrium apendiksi açıldı ve inen aorta kleplendi. Vasküler sistem 120cm H₂O basıncı altında 300ml SF ile perfüze edildi. Perfüzyon sonrasında beyin ve beyin sapı çıkartılıp her bir beyin sapı koronal planda ikiye ayrıldı. Anterior kısım, baziller arteri içeren kısım ve posterior kısım; beyinsapı dokusu elde edilecek kısım olarak ayrıldı.

3.4 Biyokimyasal Prosedürler

Tavşanlardan dekapitasyonla alınan beyinsapı dokularının posterior kısımları tartıldı ve heparin içeren +4°C' de PBS (fosfat tamponlu salin) ile üzerlerindeki kan ve pıhtılar uzaklaştırıldı. Daha sonra kurutma kağıdı üzerinde bekletilerek fazla suyu emdirildikten sonra kapaklı ependorf tüplerde çalışma süresine kadar -80°C' de saklandı.

3.4.1 Doku Örneklerinin Hazırlanması

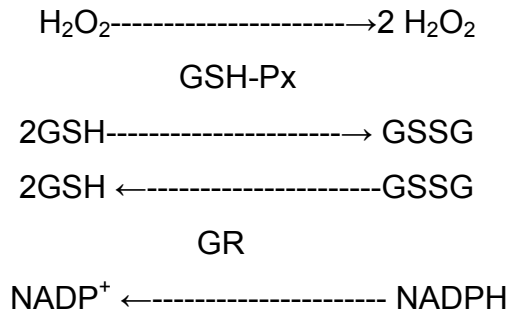
Beyin doku örnekleri çözüldükten sonra hassas terazide yaş ağırlıkları ölçülüp kaydedildi. Daha sonra her 1g yaş doku için 9 ml %1,15' lik KCl çözeltisi içinde Microson® marka ultrasonik homojenizatör ile 1 dakika süre ile buz üzerinde homojenize edildi. Bu homojenatlar MDA analizi için kullanıldı. Kalan dokulardan her 1 g yaş doku için 5 ml Tris tampon (5 mM EDTA ve 1mM DTT içeren pH 7,5 Tris tampon) kullanılarak aynı homojenizatörle elde edilen homojenatlar +4°C' de 20.000 g' de 20 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra süpernatantlar glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve süperoksit dismutaz (SOD) analizleri için ayrıldı. Bradford (153) yöntemiyle tavşan beyin doku örneklerinin protein düzeyleri ölçülüp, SOD ve GSH-Px aktivite değerleri U/mg protein olarak verildi.

3.4.2 Doku malondialdehit (MDA) Konsantrasyonları

Bu çalışmada Ohkawa ve arkadaşları (154) tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı. Temel prensip lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerin tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girerek tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler olarak adlandırılan ve 532 nm' de maksimum absorbanans veren pembe renkli bir ürün vermesine dayanmaktadır. Bu sırada 1,1,3,3 tetraetoksipropandan değişik konsantrasyonlarda standartlar hazırlanarak örneklerle birlikte çalışılarak standartlara karşı absorbanans eğrileri çizildi. Tavşan beyin dokusu örneklerinin absorbananslarına göre konsantrasyonlarının tayini bu eğriye göre yapıldı. MDA konsantrasyonları nmol/g yaş doku olarak verildi.

3.4.3 Doku Glutasyon Peroksidaz Aktivitesi

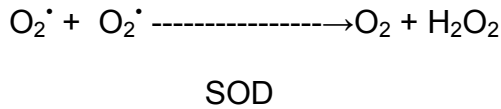
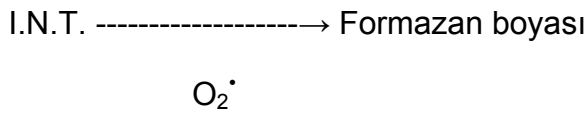
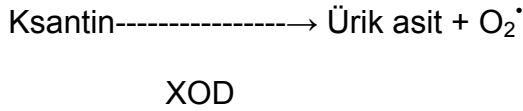
Bu çalışmada Paglia ve Valentine (155) yönteminin adaptasyonu ile hazırlanmış Glutasyon peroksidaz çalışma kiti (Northwest Life Science Specialities, USA) kullanıldı. Testin prensibi şu şekildedir: Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), redükte glutasyonu okside glutatyona dönüştürürken hidrojen peroksidin redüksiyonunu katalize eder. Okside glutasyon (GSSG) daha sonra glutasyon redüktaz (GR) ile NADPH varlığında redükte glutatyona (GSH) çevrilir. NADPH da bu reaksiyon sırasında NADP⁺ ye çevrilir ve bu dönüşüm 340 nm' deki absorbansta azalmaya yol açar. Örnekteki GSH-Px düzeyi sınırlıdır ve 340 nm' deki absorban azalması direkt olarak GSH-Px konsantrasyonu ile orantılıdır. 1 U GSH-Px aktivitesi, 25°C' de ve pH 7.0' de 1 dakikada 1 µmol redükte glutasyonun okside glutatyona dönüşümünü kataliz etmek için gereken enzim miktarı olarak ifade edilir.



Örneklerin GSH-Px aktiviteleri mg cinsinden doku protein konsantrasyonlarına oranlanarak verildi (U/ mg protein).

3.4.4 Doku SOD Aktivitesi

Bu çalışmada RANSOD (Randox, UK) marka süperoksit dismutaz çalışma kiti kullanıldı. Testin prensibi şu şekildedir: Reaktifin içinde bulunan ksantine önce ksantin oksidaz (XOD) enzimi süperoksit radikali oluşturmak üzere etki eder. Daha sonra oluşan süperoksit radikali, 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorid (I.N.T.) ile kırmızı formazan boyası oluşturmak üzere reaksiyona girer. Süperoksit dismutaz ise süperoksit radikalini H_2O_2 ve moleküler oksijene dönüştürerek etki eden bir antioksidan enzimdir. Örnekteki süperoksit dismutaz enzimi süperoksit radikal düzeyini azaltacağından kırmızı formazan boyası oluşumunu inhibe edecektir. Dolayısıyla süperoksit dismutaz enzim aktivitesi reaksiyondaki inhibisyonun derecesi ile ölçülür. 1 U SOD aktivitesi bu çalışma şartlarında I.N.T.'nin redüksiyonundaki %50'lik inhibisyona yol açan enzim miktarı olarak ifade edilir.



Örneklerin SOD aktiviteleri mg cinsinden doku protein konsantrasyonlarına oranlanarak verildi (U/ mg protein).

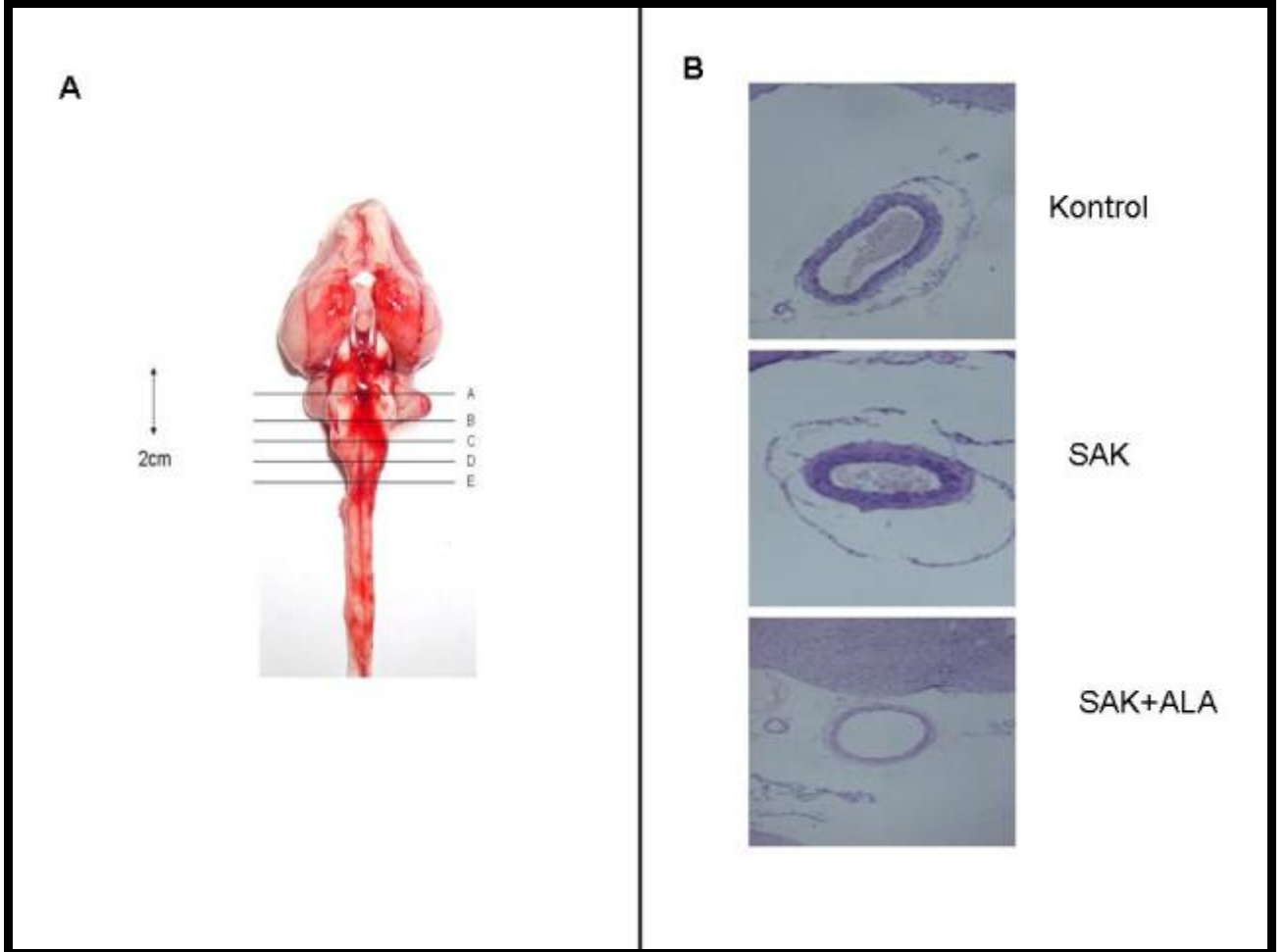
3.5 Histolojik Morfometrik ve İmmunhistokimyasal Analizler

% 10 luk formol içerisinde tespit edilen basiller arterlerin her biri 2 mm kalınlıkta 5 eşit parçaya bölüdükten sonra rutin takip işlemi için Ototeknikon cihazına alındı.

Takip işlemi tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldükten sonra, Hematoksilen-Eosin ve İmmunhistokimyasal Apoptoz boyaları uygulamak için 0.5 µm kalınlıkta kesitler alındı (Şekil 4). Tüm incelemeler aynı patolog tarafından yapıldı.

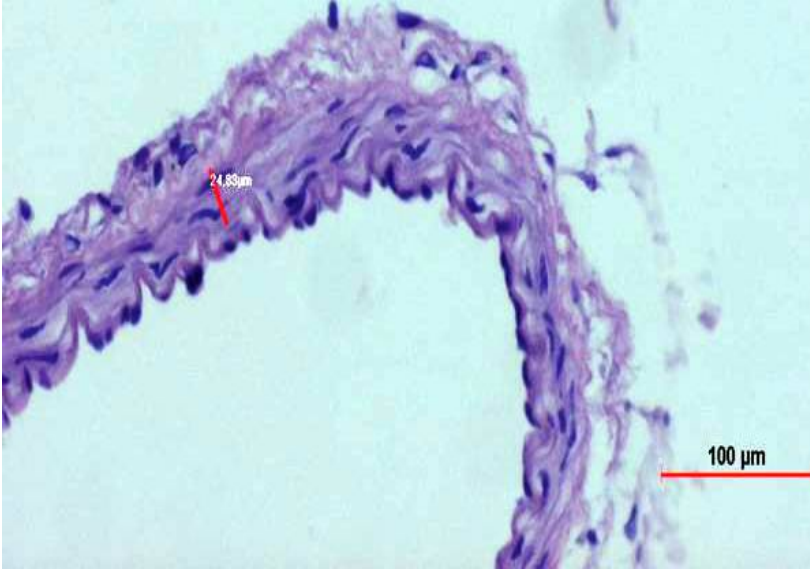
Hematoksilen-Eosin boyalı kesitlerden luminal alan ve damar duvar kalınlıklarının hesaplanması BAB-Bs200 ProP Görüntülü Analiz Cihazı (Ankara-Türkiye) yardımıyla yapıldı. Luminal alan hesaplamaları; internal elastik lamina hariç tutulacak şekilde lümen sınırı esas alınarak yapıldı. Bu hesaplama yapılırken her bir arterden alınan 5 kesitinde luminal alanı hesaplandı. Her bir arterin ortalama \pm SEM değerleri final değeri olarak not edildi. Duvar kalınlığı ölçümleri; her bir arterde luminal sınır ve eksternal muskuler sınır arasındaki mesafe ölçülerek yapıldı (Şekil 5,6,7). Her arterde 4 kadrandan ölçüm yapıp bunların ortalamaları alınarak ortalama \pm SEM değerleri final değeri olarak not edildi.

Şekil 4: Histopatolojik İncelemeler



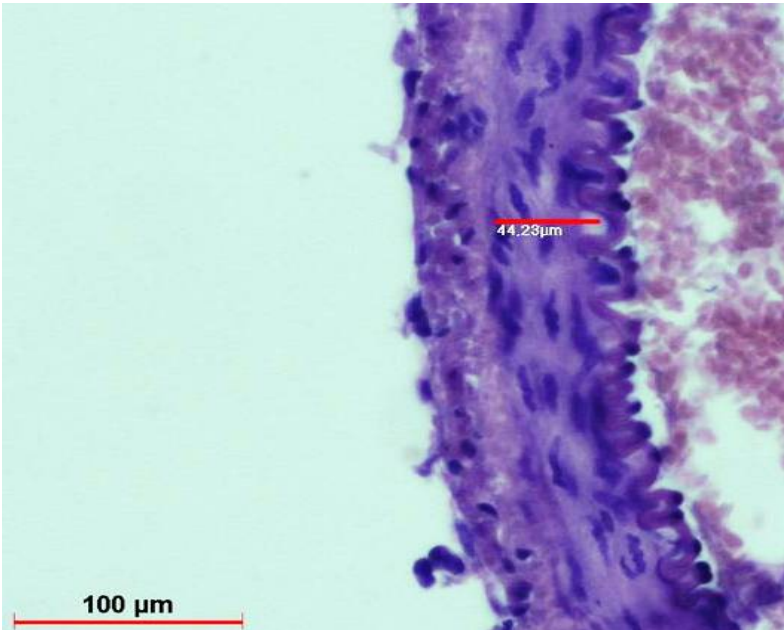
A: SAK grubuna ait bir tavşan beyin dokusunun makroskobik görünümü. Bazal görüntüde oluşan yoğun hemorajik görünüme dikkat ediniz. A-E arasında 2mm'lik kesit yerleri görülmektedir. **B:** Aynı bölgeden alınan 0.5 μm 'lik kesitlerde 3 gruba ait baziller arter histolojik fotomikrografları (H&E, x40).

Şekil 5: Duvar kalınlığı ölçümleri



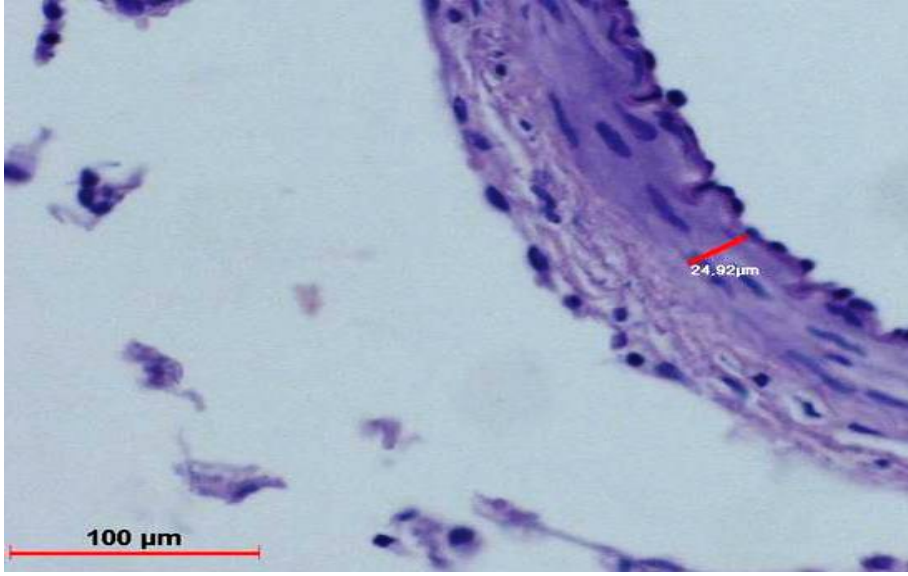
Kontrol grubuna ait bir tavşandan elde edilen baziller arter kesitinin histolojik fotomikrografında (H&E) baziller arter duvar kalınlığı ölçümleri görülmektedir (Bar=100µm).

Şekil 6: Duvar kalınlığı ölçümleri



SAK grubuna ait bir tavşandan elde edilen baziller arter kesitinin histolojik fotomikrografında (H&E) baziller arter duvar kalınlığı ölçümleri görülmektedir (Bar=100µm).

Şekil 7: Duvar kalınlığı ölçümleri



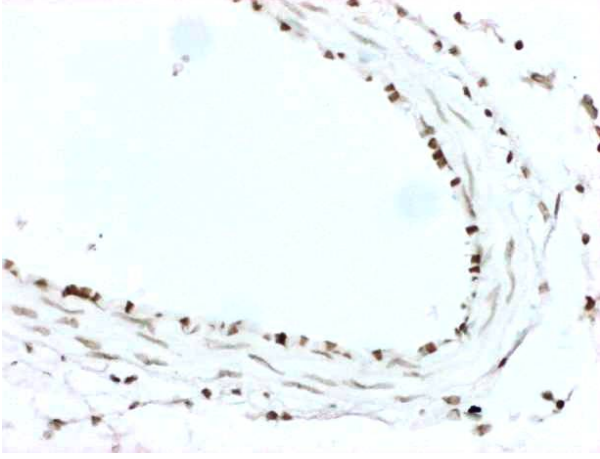
ALA grubuna ait bir tavşandan elde edilen baziller arter kesitinin histolojik fotomikrografında (H&E) baziller arter duvar kalınlığı ölçümleri görülmektedir (Bar=100µm).

3.6 İmmunhistokimyasal İncelemeler

Baziller arter kesitlerinde immunhistokimyasal olarak apoptoz boyama yapmak için ApopTag® peroksidaz insitu apoptosis tespit kiti (Chemicon International, Apoptosis Detection Kit, S7101, USA) kullanıldı. Parafin bloklara gömülü örnekler elde edildikten sonra alkol solusyonları içerisinde rehidrate edildi. Dokular öncelikle proteinase-K ile (20 mg/ml) oda sıcaklığında 15 dakika muamele edildi. Bu işlem dokuların geçirgenliğini arttırmak için uygulandı. Daha sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı. Endojen peroksidaz aktivitesi %3 H₂O₂ ile 5 dakika bloklandı. 75 mL equilibration buffer ile kesit yüzeyleri muamele edildi. TdT enzimi; örneklerdeki boyanacak yerlerdeki reseptörleri belirgin hale getirmek için uygulandı. Antidigoksin peroksidaz konjugate ile 30 dakika işleme tutulduktan sonra renklendirme yapmak

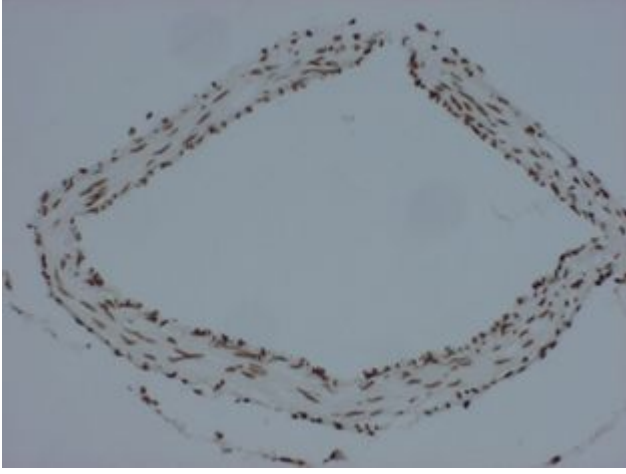
için peroksidaz substrat ile 3-6 dakika tutuldu. Sonra hematoksilin ile zıt boyama yapılarak, PBS ile yıkandı. İncelemek için hazır hale gelen preparatlarda endotel nüvelerindeki boyanmaya bakıldı (Şekil 8,9,10). Boyanan hücrelerin sayısının, tüm endotel hücre sayısına oranına bakılarak yüzde olarak sonuçlar tespit edildi.

Şekil 8: İmmunhistokimyasal incelemeler



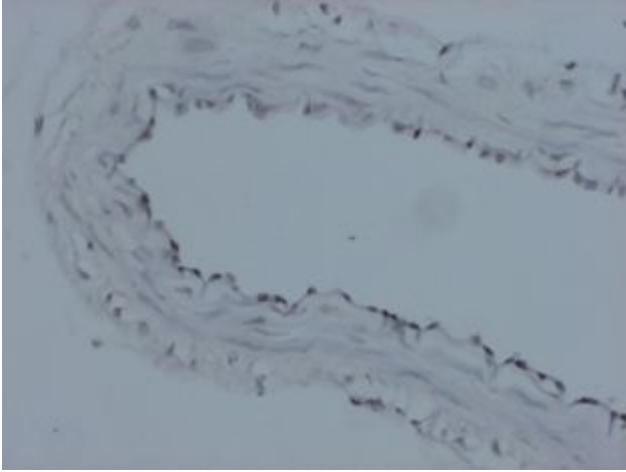
Kontrol grubuna ait bir tavşandan elde edilen baziller arter kesitinin immunhistokimyasal boyanması sonucu elde edilen fotomikrografta apoptotik endotel hücrelerinin çekirdeklerindeki boyanma görülmektedir. (TUNEL; Orjinal Büyütme x200)

Şekil 9: İmmunhistokimyasal incelemeler



SAK grubuna ait bir tavşandan elde edilen baziller arter kesitinin immunhistokimyasal boyanması sonucu elde edilen fotomikrografta apoptotik endotel hücrelerinin çekirdeklerindeki boyanma görülmektedir. (TUNEL; Orjinal Büyütme x200)

Şekil 10: İmmunhistokimyasal incelemeler



ALA grubuna ait bir tavşandan elde edilen baziller arter kesitinin immunhistokimyasal boyanması sonucu elde edilen fotomikrografta apoptotik endotel hücrelerinin çekirdeklerindeki boyanma görülmektedir. (TUNEL; Orjinal Büyütme x200)

3.7 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır (Windows için SPSS, version 11.0; SPSS, Chicago).

Tüm veriler ortalama \pm SEM olarak belirtilmiştir. Üç grup arasında ölçülen parametrelerin farklılıkları One-way analysis of variance (ANOVA)'yı takiben post-hoc Tukey çoklu karşılaştırma metodu ile test edilmiştir. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen deneklerin tümü çalışma boyunca yaşamlarını sürdürmüşlerdir. SAK grubuna ait tavşanların hipoaktif ve letarjik oldukları; kontrol ve ALA grubuna ait tavşanların ise normoaktif oldukları tespit edilmiştir.

4.1. Biyokimyasal Sonuçlar

Doku MDA, SOD ve GSH-Px enzim aktiviteleri ölçüm sonuçları Tablo 7’de görülmektedir. SAK sonrasında doku MDA düzeyleri anlamlı şekilde artmış ($p<0.01$) ve SOD ve GSH-Px düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azalmıştır ($p<0.01$). ALA (100 mg/kg/gün ip) tedavisi artan MDA değerlerini anlamlı şekilde azaltarak ($p<0.01$) ve azalan SOD, GSH-Px değerlerini artırarak ($p<0.01$) biyokimyasal olarak koruyucu etki gösterebilmiştir. Doku MDA değeri ve SOD enzim aktiviteleri açısından kontrol ve SAK+ALA grupları arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Doku GSH-Px aktivitesi ise kontrol ve SAK+ALA grupları arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$).

Tablo 7: Deney gruplarına ait tavşanların doku antioksidan durum değerleri

| Grup no | N | MDA (nmol/g) | SOD (U/mg) | GSH-Px (U/mg) |
|---------|---|------------------|---------------|-----------------|
| 1 | 7 | 61.40 ± 16.60 | 1.64 ± 0.2 | 1.77 ± 0.33 |
| 2 | 7 | 94.83 ± 3.69 *,£ | 0.9 ± 0.1 *,£ | 0.71 ± 0.28 *,£ |
| 3 | 7 | 68.07±16.35 | 1.52±0.32 | 3.06±0.43 |

Tabloda doku MDA konsantrasyonları yaş doku gram başına, SOD ve GSH-Px enzim aktiviteleri ise mg/protein olarak ölçülmüştür. Değerler ortalama±SEM olarak verilmiştir.

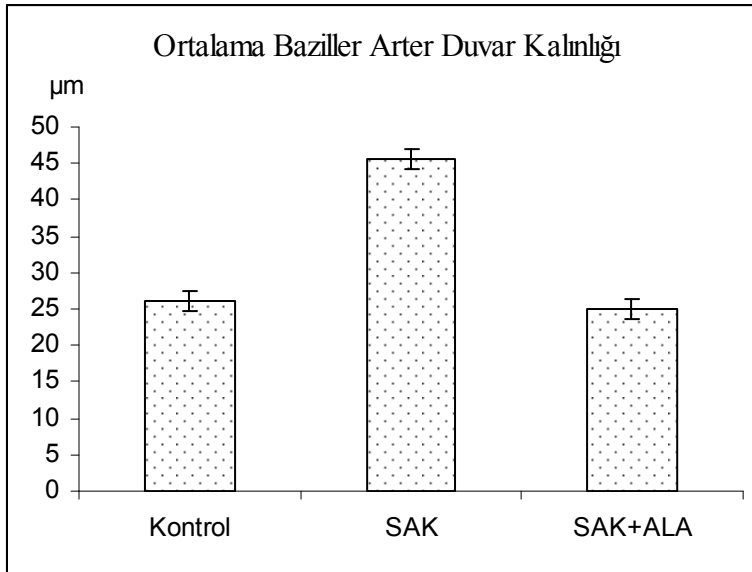
* $p<0.01$ kontrol grubu ile kıyaslandığında oluşan istatistiksel anlamlı farklılığı simgelemektedir.

£ $p<0.01$ SAK+ALA ile kıyaslandığında oluşan istatistiksel anlamlı farklılığı simgelemektedir.

4.2 Arter Duvar Kalınlığı Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubunda ortalama baziller arter duvar kalınlığı $26.0202 \pm 2.2187 \mu\text{m}$, SAK grubunda ortalama baziller arter duvar kalınlığı $45.6237 \pm 1.7416 \mu\text{m}$, ve SAK+ ALA grubunda ise $25,0503 \pm 1.3583 \mu\text{m}$ olarak ölçülmüştür (Şekil 11). SAK sonrası ortalama baziller arter duvar kalınlığı diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış ($p < 0.01$), ALA tedavisi ile bu artış anlamlı şekilde engellenmiştir ($p < 0.01$). SAK+ALA ile kontrol grubu arasında ortalama duvar kalınlığı ölçüm değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Şekil 11: Gruplara ait ortalama baziller arter duvar kalınlığı ölçüm sonuçları

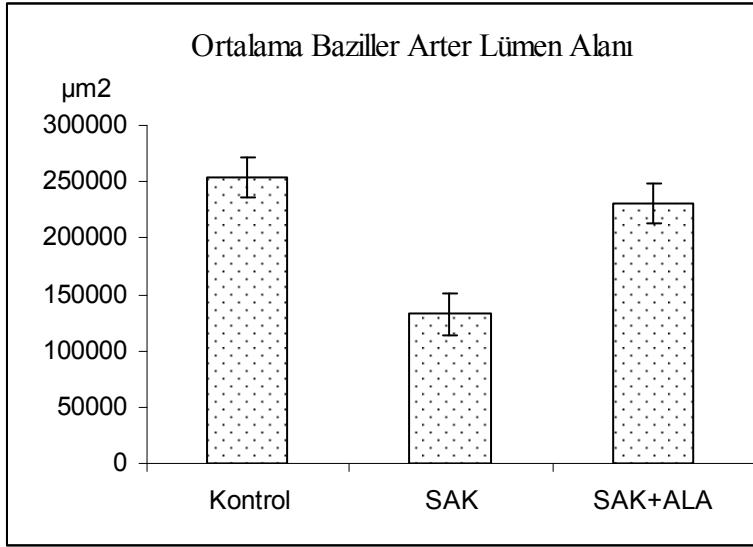


Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

4.3 Arter Luminal Alan Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubunda ortalama baziller arter luminal alanı $254266.3850 \pm 21293.9824 \mu\text{m}^2$, SAK grubunda ortalama baziller arter luminal alanı $132265.9689 \pm 6927.8878 \mu\text{m}^2$, SAK+ALA grubunda ise ortalama baziller arter luminal alanı $229949.37 \pm 17818.7722 \mu\text{m}^2$ olarak ölçülmüştür (Şekil 12). Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

Şekil 12: Gruplara ait ortalama baziller arter lümen alanı ölçüm sonuçları.

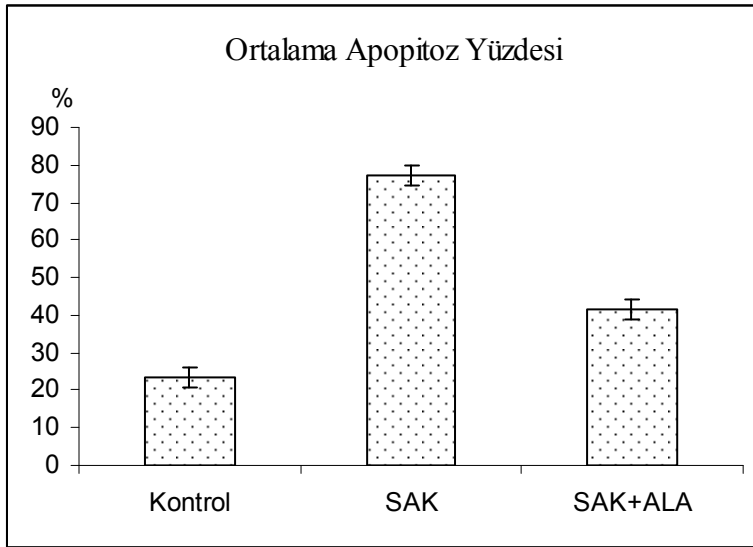


Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

4.4 Apoptoz Yüzdesi Ölçüm Sonuçları

Kontrol grubunda ortalama apoptoz yüzdesi 23.56 ± 3.68 , SAK grubunda ortalama apoptoz yüzdesi 77.29 ± 6.45 , SAK+ALA grubunda ise 41.50 ± 2.78 olarak ölçülmüştür (Şekil 13). Gruplar arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

Şekil 13: Gruplara ait ortalama apoptoz yüzdesi sonuçları.



Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

5.TARTIŞMA

Bu çalışma ile literatürde ilk kez deneysel subaraknoid kanama modelinde ALA'nın vazospazm üzerine koruyucu etkileri incelenmiştir.

Literatür incelendiğinde günümüze dek birçok farklı hayvan modelinde SAK-vazospazm oluşturulduğu ve tüm bu farklı modellerde esas olarak üç ana tekniğin kullanıldığı görülmektedir. Bunlar arterin direkt ponksiyonu ile SAK oluşturulması, arterin cerrahi olarak ekspozite edilerek farklı bir yerden alınan otolog kanın arter etrafına verilmesi, farklı bir yerden alınan otolog kanın subaraknoid aralığa verilerek arter etrafında birikmesinin sağlanması olarak özetlenebilir (156). Tüm bu sayılan farklı yöntemlerin birtakım avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz metod tavşanlarda sisterna magna ponksiyonu ile kulak arterinden alınan otolog kanın subaraknoid aralığa verilmesi ve baziller arter etrafında birikmesinin sağlanmasıdır. Literatürde bu yöntem ile yapılan çalışmalarda %31-55 arasında vazospazm başarısı sağlandığı bildirilmektedir (157). Bizim çalışmamızda da literatürdeki veriler ile uyumlu şekilde %47'lik bir vazospastik sonuç alınmıştır. SAK-vazospazm modelleri arasında günümüzde primatlarda oluşturulan modellerin daha başarılı olduğu bildirilmektedir (156). Ancak primatların kullanılmasını engelleyen etik kurul yasaları ve maliyet sorunları nedeniyle tavşan ve sıçan modelleri halen tüm dünyada bu tip deneysel çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Tavşan modellerinde farklı teknikler ile oluşturulan vazospazmın SAK sonrası 48. saatte ortaya çıktığı (41) ve 72. saatte maksimum seviyeye ulaştığı bilinmektedir (158,159). Bu nedenle çalışmamızda denekler 72.saat sonunda sakrifiye edilerek gerekli incelemeler için örnekler alınmıştır.

Vazospazm üzerine etkilerini incelediğimiz ALA'nın literatürde daha önce deneysel olarak oluşturulan travmatik beyin hasarında (160), tardif diskinezide (161), serebral iskemide (162), Alzheimer hastalığında (163) bizim de çalışmamızda kullanmış olduğumuz 100mg/kg dozunda nöroprotektif etkileri olduğu gösterilmiştir.

SAK sonrası ortaya çıkan vazospazmın kesin etyopatogenezi, bu konuda yürütülen geniş klinik ve deneysel çalışmalara rağmen halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Son zamanlarda serbest radikallerin aşırı üretimi sonucunda oluşan oksidatif stres ve takip eden lipid peroksidasyonun vazospazmı tetiklediğini ve oluşan vazospazmı artırıcı yönde etkileri olduğu farklı otörlerce benimsenmektedir (164-167).

SAK sonrasında oluşan aşırı serbest radikal üretimin kaynağı olarak gösterilebilecek birçok farklı mekanizma olmasına rağmen olayın esas kaynağının subaraknoid mesafede serbest hale geçen hemoglobinin otooksidasyona uğraması ve bu esnada ortama serbest radikallerin salınması olduğu düşünülmektedir (41).

SAK sonrasında serbest radikallerin oluşumunu sağlayan enzimlerde indüklenme ve SOD ve GSH-Px gibi hücre içi antioksidan sistemlerde ise inhibisyon ortaya çıkmaktadır (168). Oluşan bu patolojik süreç sonucunda ise serebral doku oksidatif strese karşı savunmasız hale gelmektedir.

Bizim çalışmamızda da literatürdeki bilgiler ile uyumlu olarak SAK sonrasında serbest radikal üretiminde ve lipid peroksidasyonunda artış meydana gelmiştir. Artan lipid peroksidasyonunun sonucunda SAK sonrasında ölçülen MDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde bir artış meydana gelmiştir. Yine SAK sonrasında hücre içi antioksidan enzimler olan SOD ve GSH-Px düzeylerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana gelmiştir.

ALA tedavisi daha önce bahsedilen antioksidan etkileri ile MDA düzeylerinde görülen artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde engellemiştir.

Yine antioksidan etki mekanizmaları ile ALA, hücre içi antioksidan sistemin önemli birer üyesi olan SOD ve GSH-Px düzeylerinde SAK sonrası görülen azalmayı engellemiştir.

Vazospazmda gözlenen arterial histopatolojik değişiklikler ve endotelial apoptozun vazospazm üzerine etkilerinden daha önce bahsedilmiştir. Endotel bağımlı vazodilatasyonun kaybı, damar düz kas hücrelerinin spazmojenlere direkt teması, hücrel proliferasyon sonucunda oluşan duvar kalınlaşması ve bunu takip eden damar kompliansındaki azalma; vazospazmın ortaya çıkmasını ve şiddetlenmesini sağlayabilmektedir (84,110,167,169).

Çalışmamızda SAK sonrasında baziller arter duvar kalınlığında artış ve lümen alanı ortalama ölçüm değerlerinde ise azalma meydana gelmiştir. ALA tedavisi sonrasında histopatolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelmeye sağlanabilmiştir. SAK+ALA grubunda baziller arter duvar kalınlığı ve lümen alanı ortalama değerleri kontrol grubuna benzer olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda etkileri incelen ALA: hızla absorbe edilmesi; kan-beyin bariyerini geçmesi (136, 143); redükte ve okside formlarının antioksidan etkiye sahip olması (136); hem sıvı, hem de lipid fazda çözünmesi (136,138,143); glutatyon düzeylerini artırması (144); diğer antioksidanlarla etkileşime girip onları da aktive edebilmesi (137, 139,144); serbest metal iyonlarıyla şelat yapması (145,136); serbest radikalleri nötralize edici etkileri olması (146) nedeniyle **“ideal”, “eşsiz” ve “evrensel antioksidan”** olarak tanımlanmaktadır.

Literatürde antioksidanların vazospazm üzerine etkileri geçmişten günümüze kadar birçok farklı araştırmaya konu olmuş ve bunlardan trilazad (127), ebselen (170), resveratrol (171), N-Asetilsistein (167), selenyum (172), meksiletin (41) v.b. antioksidanların klinik ve deneysel olarak faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir.

Nöroprotektif etkilerinden daha önce bahsedilen ALA ayrıca iyi bilinen bazı antiapoptotik etkilere de sahiptir (173,174,175). Şen O. ve arkadaşları (41) ayrıca Cahill J. ve arkadaşları (110) yaptıkları çalışmalarda endotelial apoptozu önlemenin vazospazm gelişimini azalttığını ve ayrıca endotelial apoptozun vazospazm gelişiminde önemli bir basamak olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada ALA; SAK sonrasında belirgin şekilde artış gösteren ve apoptoz görülen endotel hücrelerinin yüzdesini ifade eden apoptotik endeksi istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaltmış ve kontrol grubuna yakın değerlere geriletmiştir. SAK+ALA grubunda endotelial bütünlüğün korunduğu ve damar duvarında SAK sonrası görülen histopatolojik değişikliklerin engellendiği göze çarpmaktadır.

Ayrıca çalışmamıza konu olan ALA'nın da aralarında bulunduğu antioksidanlar glutasyon seviyelerinde artışa yol açarak immün sistem üzerinde düzenleyici bazı etkilere neden olabilmektedirler (176). İmmün vaskülopati ve artmış damar duvarı inflamasyonunun vazospazm etyopatogenezinde aldıkları rol göz önüne alındığında (62-67) antioksidanların bu etkileri daha da önemli hale gelmektedir.

6.SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler göz önüne alınarak: antioksidan; nöroprotektif; immünomodulatör; apoptozu düzenleyici etkileri bilinen ve periferik nöropatiden, serebral iskemiye kadar birçok farklı hastalıkta faydalı etkileri olduğu ortaya çıkartılan Alfa-Lipoik Asit'in serebral vazospazmı çoğul ve kompleks etki mekanizmaları ile engelleyici ve azaltıcı etkileri olduğu söylenebilir. ALA bu etkileri ile kesin etyopatogenezi ve tedavisi tam olarak açığa çıkartılamamış olan serebral vazospazmda potansiyel bir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmakta ve daha ileri deneysel ve klinik araştırmaları hak etmektedir.

7.ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile ALA'nın tavşanlarda oluşturulan subaraknoid kanama modelinde vazospazm üzerine etkileri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Yirmibir adet erkek, Yeni-Zelanda tipi tavşan randomize olarak her biri 7 tavşandan oluşan 3 gruba ayrılmıştır: grup 1 (kontrol), grup 2 (SAK), grup 3 (SAK+ALA). ALA tedavisi (100mg/kg/gün ip) olarak verilmiş ve tedaviye SAK oluşturulmadan hemen önce başlanarak tedavi 72 saat sürdürülmüştür. Yetmiş iki saatin sonunda denekler sakrifiye edilerek elde edilen beyin sapı dokularında doku MDA, SOD, GSH-Px düzeyleri ölçülmüş ayrıca elde edilen baziller arter kesitlerinde arter duvar kalınlığı, arter lümen alanı ve immünohistokimyasal olarak da endotelial apopitoz yüzdeleri tespit edilmiştir.

Bulgular: Tavşanlarda oluşturulan vazospazm modelinde ALA tedavisi istatistiksel olarak anlamlı şekilde vazospazm gelişimini engellemiştir. SAK sonrasında artış gösteren MDA düzeyleri tedavi ile azalmış, SOD ve GSH-Px'de görülen azalma ise engellenmiştir. Histopatolojik olarak ALA, SAK sonrası ortaya çıkan arter duvar kalınlaşmasını ve arter lümen alanındaki daralmayı engellemiştir.

İmmünohistokimyasal olarak ALA, SAK sonrasında görülen endotelial apopitozu azaltmaktadır.

Sonuç: ALA tavşanlarda oluşturulan SAK modelinde vazospazm gelişimini engellemektedir. ALA'nın SAK sonrasında nöroprotektif ve apopitozu düzenleyici etkileri olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir. ALA, SAK sonrası görülen serebral vazospazmda potansiyel bir tedavi edici ve engelleyici ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik uygulamaya geçilebilmesine yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Subaraknoid Kanama, Alfa Lipoik Asit, Tavşan, Vazospazm

8. ABSTRACT

The effects of alpha lipoic acid on lipid peroxidation, antioxidant status and endothelial apoptosis in experimental subarachnoid hemorrhage and vasospasm

Objective: This study investigated the ability of ALA to prevent cerebral vasospasm in a rabbit model of SAH.

Material-Methods: Twenty-one, male New Zealand white rabbits were randomly divided into 3 groups of 7 rabbits each: group 1 (control), group 2 (SAH only), group 3 (SAH + ALA treatment). ALA (100 mg/kg, single dose, IP) was administered just before SAH and continued until 72 hours after SAH in group 3.

Animals were killed 72 hours after SAH. Tissue MDA levels, SOD, and GSH-Px activities were measured, and basilar artery cross-sectional areas, arterial wall thickness, and endothelial apoptosis in a cross section of basillary artery were determined.

Results: ALA treatment was found to be effective against developing a cerebral vasospasm following a SAH in rabbits. It could significantly reduce elevated MDA levels and increase the level of tissue GSH-Px and SOD enzymatic activities. ALA treatment was found to be effective in increasing the luminal area and reducing wall thickness of the basilar artery. ALA markedly reduced apoptotic index and protects the endothelial integrity.

Conclusion: ALA treatment might be beneficial in preventing cerebral vasospasm after SAH, thus showing potential for clinical implications. Further studies needed to decide acceptability of ALA for clinic utilization.

Keywords: Subarachnoid Hemorrhage, Alpha Lipoic Acid, Rabbit, Vasospasm

9. KAYNAKLAR

1. Weir B, Macdonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In: Wilkins RH, Rengechary SS, editors. Neurosurgery. New York: McGraw Hill, 1996: 2191-2214.
2. Linn FH, Rinkel GS, Algra A, Van Gijns. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of compitorised tomography: A meta anlysis. Stroke 1996; 27: 625-9.
3. Yasargil MG: Microneurosurgery: Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain, Diagnostic Studies, General Operatiye Techniques and Pathological Considerations of the Intracranial Aneurysms. Vol I, New York: Georg Thieme, Stuttgart, 1984: 279-349
4. Yasargil MG: Microneurosurgery: AVM of the Brain, Clinical Considerations, General and Special Operatiye Techniques, Surgical Results, Nonoperated Cases, Cavernous and Venous Angiomas, Neuroanesthesia. Vol III-B, New York: Georg Thieme, Stuttgart, 1988:13-24
5. Hurtig HI, Reiwich M. Clinical aspect of cerebrovascular disease. In Golde Sohn ES, Apple SH, editors. Neurology. Philadelphia: Lee febiger, 1977: 769-811.
6. Nakagawa K, Aoyagi M, Maehara T, Tamaki M, Inaji M, Kawano Y, et al. Clinical and serial angiographic study in patients with subarachnoid hemorrhage of unknown etiology with special reference to the clot distribution of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage] No Shinkei Geka. 2009 ; 37(8):771-8.
7. Inagawa T. What are the actual incidance and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol 1997;47: 47-53.
8. Akdemir H. Subaraknoid Kanama. In: Aksoy K, editor. Temel Nöroşirürji. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2005: 441-8.
9. Chayette D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM. Seasonal fluctation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to chancing climatic conditions. J Neurosurg 1994;81:525-30.
10. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. Neurosurg 1997; 40:651-62.
11. Bromberg JEC, Rinkel GJE, Algra A, Greebe P, vanDuyn CM, Hasan D, et al. Subarachnoid hemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid hemorrhage. BMJ 1995;311: 288-89.
12. Kawachi I, Coldichz GA, Stamfer MJ. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. JAMA 1993; 269: 232-36.
13. Thorogud M, Mann J, Murphy M, Vessey M. Fatal stroke and use of oral contraseptives: finding from a case-control study. Am J Epidemiol 1992; 136:35-45.

14. Juvale S. Minor leak before rupture of an intracranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *Neurosurg* 1992; 30: 7 – 11.
15. Mayer PL, Awad I. Subarachnoid hemorrhage and choir singing. *J Neurosurg* 1994; 81: 159 – 60.
16. Leablanc R. The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1987; 66: 35-39.
17. Bassi P, Bandera R, Loireo M. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: A cooperative study. *Acta neurol Scand* 1991; 84:277-78.
18. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1999; 30: 2268-71.
19. Wietholter S, Steube D, Stotz HP. Terson syndrome: a frequently missed ophthalmologic complication in subarachnoid hemorrhage. *Zentralbl Neurochir* 1998; 59:166-70.
20. Hyland HH, Barnett HJM. The pathogenesis of cranial nerve palsies associated with intracranial aneurysms. *Proc Roy Soc Med* 1954; 47: 141 -46.
21. Caplan LR, Baquis GD, Pessin MS, Dalton J, Adelman LS, De Witt LD, et al. Dissection of the intracranial vertebral artery. *Neurology* 1988; 38: 868-77.
22. Duff GP. Lumbar puncture in spontaneous Subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:365-72.
23. Uysal E, Yanbuloğlu B, Ertürk M, Kılınç M.B, Başak M. Akut subaraknoid kanamalı olgularda serebral anevrizma tanısında spiral BT anjiyografi. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11:77-82
24. Botterell EH, Loughheed WM, Scott JW, Vandewater SL. Hypothermia, and interruption of carotid and circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *J. Neurosurg* 1956; 13:1-42.
25. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related the time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1984; 60:1163-66.
26. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computer tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6:1-9.
27. Kumral K. Serebrovasküler hastalıklar. Bornova, İzmir: Ege Üniversitesi Matbaası, 1975: 109-124.
28. Pakarinen S. Incidence, etiology, end prognosis primary subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand. Suppl* 1967; 29: 1-128.
29. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke* 1997; 28: 660-64.

30. Kırış T, Sencer A. Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları. In: Aksoy K, editor. Temel Nöroşirürji. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, 2005: 448-56.
31. Weir B, Findlay JM: Subarachnoid Hemorrhage. In: Carter LP, Spetzler R, editors. Neurovascular Surgery, New York: McGraw-Hill, 1997:557-581.
32. Nornes H, Magnaes B. Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. J Neurosurg 1972; 36:537-47.
33. Trojanowski T. Experimental Subarachnoid hemorrhage Part 1: New approach to subarachnoid blood injection in cats. Acta Neurochir 1982; 62:171-75.
34. McCormick PW, McCormick J, Zimmermann R. The pathophysiology of acute SAH. BNI 1991;18: 138-141.
35. Benoit BG, Cochrane DD, Durity F, Ferguson GG, Fewer D, Hunter KM, Khan MI. Clinical-radiological correlates in intracerebral hematomas due to aneurysmal rupture. Can J Neurol Sci 1982; 9: 409-14.
36. Inagawa T, Hirano A. Ruptured Intracranial aneurysms: an autopsy study of 133 patients. Surg Neurol 1990; 33:117-23.
37. Fox JL. Intracranial aneurysms. New York: Springer Verlag, 1983:199-203.
38. Graf CJ, Nibbelink DW. Cooperative Study of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage: report on a randomized treatment study. III Intracranial Surgery. Stroke 1974; 5:559-601.
39. Le Roux PD, Winn HR. The poor grade aneurysm patient. In: Salzman M editor, Current Techniques in Neurosurgery. Philadelphia : Current Medicine 1993: 1010-1028.
40. Hamilton MG, Williams FC. Perioperative management of subarachnoid hemorrhage. In: Carter LP, Spetzler R editors, Neurovascular Surgery. New York: McGraw-Hill, 1995:603-624.
41. Sen O, Caner H, Aydin MV, Ozen O, Atalay B, Altınors N, Bavbek M. The effect of mexiletine on the level of lipid peroxidation and apoptosis of endothelium following experimental subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2006;28(8):859-63.
42. Findlay MS. Cerebral vasospasm. In Winn RH editor, Youmans Neurological Surgery, Vol II chapter 2004; 109: 1839-67.
43. Rubinstein AA, Wijdijs E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; Current treatment options. Neurology 2005; 7: 99-107.
44. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients Presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2005; 98: 633-54.
45. Khurana GV, Benarroch EE, Katosic SZ. Cerebral blood flow and metabolism. In: Winn RH, editor. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia: Elsevier 2004; 467-94.

46. Le Roux PD, Winn HR. Surgical decision making for the treatment of cerebral aneurysms. In; Winn HR, editor. Youmans Neurological Surgery. Philadelphia. Saunders 2003 ; 1793-812.
47. Soleski NJ, Haley CE, Kassell N. Medical complications of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: A report of the cooperative study. Crit Care Med 1995; 6:1007-17.
48. Kassell NF, Shaffrey ME, Shaffrey CL. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In. Apuzzo ME, editor. Brain Surgery : Complication Avoidance and management. New York , Churchill Livingstone 1992;.847-56.
49. Kassell NF, Pearlless SJ, Durward QS, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficit from vazospasm with intra vascular volume expansion and induced arterial hypertansion. Neurosurgery 1982; 11: 337-43.
50. Liszczak TM, Varsos VG, Black P. Cerebral arterial constriction after experimantal subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. J Neurosurg 1983; 58: 18-26.
51. Rinkel GS, Wijdicks EF, Vermulan M, Hasan D, Brouwes PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Ann Neurol 1991; 29: 463-8.
52. Suzuki J, Yoshimoto T. Early operation for the ruptured intracranial aneurysms-- especially the cases operated within 48 hours after the last subarachnoid hemorrhage. No Shinkei Geka. 1976; 4(2):135-41.
53. Torner JC, Kassell NF, Haley EC Jr. The timing of surgery and vasospasm. Neurosurg Clin N Am. 1990 ;1(2): 335-47.
54. Deruty R, Mottolese C, Pelissou-Guyotat I, Soustiel JF. Management of the ruptured intracranial aneurysm-early surgery, late surgery, or modulated surgery? Personal experience based upon 468 patients admitted in two periods (1972-1984 and 1985-1989). Acta Neurochir (Wien). 1991;113(1-2):1-10.
55. Fukuda T, Hasue M, Ito H. Does traumatic subarachnoid hemorrhage caused by diffuse brain injury cause delayed ischemic brain damage? Comparison with subarachnoid hemorrhage caused by ruptured intracranial aneurysms. Neurosurgery 1998; 43:1040-49.
56. Sasaki T, Mayanagi Y, Yano K. Surg Neurol 1981; 16:183-87.
57. Yanaka K, Hyodo A, Tsuchida Y. Symptomatic cerebral vasospasm after intraventricular hemorrhage from ruptured arteriovenous malformation. Surg Neurol 1992; 38: 63-67
58. LeRoux PD, Haglund MM, Mayberg MR, Winn HR. Symptomatic cerebral vasospasm following tumor resection: Report of two cases. Surg Neurol 1991; 36:25-31.

59. Bloomfield SM, Sonntag VKH. Delayed cerebral vasospasm after uncomplicated operation on an unruptured aneurysm. Case report. *Neurosurgery* 1985; 17:792-96.
60. Raynor RB, Messner HD. Severe vasospasm with an unruptured aneurysm: Case report. *Neurosurgery* 1980; 6: 92-95.
61. Alksne JF, Banson PJ. A comparison of intimal proliferation in experimental subarachnoid hemorrhage and atherosclerosis. *Angiology* 1976; 27: 712-20.
62. Kasuya H, Weir BKA, Shen Y. Insulin like growth factor -1 in the arterial wall after exposure to periarterial blood. *Neurosurgery* 1994; 35: 99-105.
63. Handa Y, Kabuto M, Kobayashi H. The correlation between immunological reaction in the arterial wall and the time course of the development of cerebral vasospasm in a primate model. *Neurosurgery* 1991; 28: 542-49.
64. Mathiesen T, Fuchs D, Wachter H, von Holst H. Increased CSF neopterin levels in subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1990; 73: 69-71.
65. Peterson JW, Kwun BD, Hackett JD, Zervas NT. The role of inflammation in experimental vasospasm. *J Neurosurg* 1990; 72: 767-774.
66. Mathiesen T, Andersson B, Loftenius A, von Holst H: Increased interleukin-6 levels in CSF following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1993; 78:562-567.
67. Polin RS, Bavbek M, Shafiq ME. Detection of soluble E-selectin, ICAM-1, VCAM-1 and L-Selectin in the CSF of patients after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998; 89: 559-567.
68. Kasuya H, Weir B, Shen Y. Procollagen types 1 and 3 and transforming growth factor – beta gene expression in the arterial wall after exposure of periarterial blood. *Neurosurgery* 1993; 33: 716-22.
69. Yamamoto Y, Bernanke DH, Smith RR. Accelerated non-muscle contraction after subarachnoid hemorrhage. CSF testing in a culture model. *Neurosurgery* 1990; 27:921-28.
70. Macdonald RL, Weir BKA, Young JD, Grace MGA: Cytoskeletal and extracellular matrix proteins in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in monkeys. *J Neurosurg* 1992; 76: 81-90.
71. Armstead WM, Leffler CW. Neurohumoral regulation of cerebral circulation. *Exp Biol Med* 1992; 199: 149-57.
72. Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2000; 46: 517-30.
73. Mayberg M. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 1998; 9: 615-27.
74. Harada T, Mayberg M. Inhibition of delayed arterial narrowing by iron-chelating deferoxamine. *J Neurosurg* 1992; 77: 763-67.
75. Kim I, Leinweber BD, Morgalla M, Butler WE, Seto M. Thin and thick filament regulation of contractility in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2000; 46: 440-47.

76. Sun H, Kanamaru K, Ito M, Suzuki H, Kojima T, Waga S, et al. MLC phosphorylation and contractile proteins in canine two hemorrhage model of SAH. *Stroke* 1998; 29: 2149-54.
77. Doi M, Ksuya H, Weir B, Cook DA, Ogawa A. Reduced expression of calponin in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139: 77.
78. Kim I, Leinweber BD, Morgalla M, Butler WE, Seto M. Thin and thick filament regulation of contractility in experimental cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2000; 46:440-47.
79. Winder SJ, Allen BG. Regulation of smooth muscle actin-myosin interaction and force by calponin. *Acta Physiol Scand* 1998; 164: 415-26.
80. Sobey CG. Cerebrovascular dysfunction after subarachnoid hemorrhage: novel mechanisms and directions for therapy. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2001; 28(11):926-9.
81. Misra HP, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autooxidation of hemoglobin. *J Biol Chem* 1972; 247(21): 6960-62.
82. Cook DA, Vollrath B: Free radicals and intracellular events associated with cerebrovascular spasm. *Cardiovasc Res* 1995; 30: 493-500.
83. Sasaki T, Wakai S, Asano T, Watanabe T, Kiring T, Sano K: The effect of a lipid peroxide of arachidonic acid on the canine basilar artery. An experimental study on cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1981; 54(3): 357-65.
84. Koliass AG, Sen J, Belli A. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *J Neurosci Res* 2009;87: 1-11.
85. Vollmer DG, Hongo K, Ogawa H. A study of effectiveness of the iron chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1991; 28: 27-32.
86. Steinke DE, Weir BK, Findlay JM, Tanabe T, Grace M, Krushelnycky BW. A trial of the 21-aminosteroid U74006F in a primate model of chronic cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 1989; 24(2):179-86.
87. Vollmer DG, Kassell NF, Hongo K, Ogawa H, Tsukahara T. Effect of the nonglucocorticoid 21-aminosteroid U74006F experimental cerebral vasospasm *Surg Neurol*. 1989; 31(3):190-4.
88. Zuccarello M, Marsch JT, Schmitt G, Woodward J, Anderson DK. Effect of the 21-aminosteroid U-74006F on cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1989; 71(1):98-104.
89. Weir B, Macdonald RL, Stoodley M: Etiology of vasospasm. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1999; 72: 27-46.
90. Furchgott RF, Cherry PD, Zawadzki JV, Jothianandan D. Endothelial cells as mediators of vasodilation of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1984;6 : 336-43.
91. Gluidot N, Ribiere C, Jaubert AM. Endogenous nitric oxide is implicated in the regulation of lypolysis through antioxidant related effect. *Am J Physiol Cell Physiol* 2000; 279: 1603-10.

92. Pluta RM, Oldfield EH, Boock RJ. Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusion of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurgery* 1997; 87:746-51.
93. Noda K, Oka M, Ma FH, Kitazawa S, Ukai Y, Toda Y. Release of endothelial nitric oxide in coronary arteries by celiprolol, a beta(1) adrenoceptor antagonist: possible clinical relevance. *Eur J Pharmacol* 2001; 415:209-16.
94. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: Role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev* 1998; 78: 53-97.
95. Edwards DH, Byrne JV, Griffith TM. The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor activity in intrathecal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1992 ;76: 830-37.
96. Faraci FM, Brian JE. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke* 1994; 25 (3): 692-703.
97. Macdonald RL, Weir BKA. : A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1991; 22: 971-82
98. Stoodley M, Weihl CC, Zhang ZD. Effect of adenovirus mediated nitric oxide synthase gene transfer on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage . *Neurosurgery* 2000; 46: 1193-1202.
99. Fukuo K, Inoue T, Morimoto S. Nitric oxide mediates cytotoxicity and basic fibroblast growth factor release in cultured vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1995; 95: 669-76.
100. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature*. 1988; 31: 411-15.
101. Nishizawa S, Yamamoto S, Tokoyama T, Uemura K: Dysfunction of NO induces protein kinase C activation resulting in vasospasm after SAH. *Neurol Res* 1997; 19: 558-62.
102. Shaw MD, Vermeulen M, Murray GD, Pickard JD, Bell BA, Tesdale GM. Efficacy and safety of the endothelin receptor antagonist TAK-044 in treating subarachnoid haemorrhage: a report by the Steering Committee on behalf of the UK/Netherlands/Eire TAK-044 Subarachnoid Haemorrhage Study Group *J Neurosurg* 2000; 93:992-997.
103. Giannotta SL, McGillicuddy JE, Kint GW. Diagnosis and treatment of cerebral vasospasm. *Surg Neurol* 1977; 8: 286-90.
104. Peerless SJ, Yaşargil MG. Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *J Neurosurg* 1971; 35: 148-54.
105. Ohta S, Nishihara J, Oka Y, Todo H, Kumon Y, Sasaki S. Possible mechanism to induce protein kinase C-dependent arterial smooth muscle contraction after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; 137: 217-225.
106. Sasaki T, Asano T, Sano K. Cerebral vasospasm and free radical reactions. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1980; 20: 145-153.

107. Zubkov AY, Nanda A, Zhang JH. Signal transduction pathways in cerebral vasospasm. *Pathophysiology* 2003; 9: 47-61.
108. Cecil BO, Mckee A, Para A, Haglund MM, Solan A. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 427-38.
109. 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; 25: 572–82.
110. Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 1868–74.
111. Pluta RM, Zauner A, Morgan JK, Muraszko KM, Oldfield EH. Is vasospasm related to proliferative arteriopathy? *J Neurosurg* 1992; 77:740–48.
112. Mathiesen T. Vasospasm and delayed ischaemic deficit. In: Palmer J, editor. *Annual of neurosurgery*. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1996; 428–432.
113. Yaşargil MG. Clinical considerations, surgery of the intracranial aneurysms and results. *Microneurosurgery*. New-York, Thieme Stratton Inc. 1990; 17-18.
114. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2003 Oct;2(10):614-621.
115. Fisher CM, Robertson H, Ojeman RTG. Cerebral vasospasm with ruptured cerebral aneurysm: the clinical manifestation. *Neurosurgery* 1977; 1: 245-58.
116. Treggiari –Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 2001; 48: 249-61.
117. Aaslid R, Huber P, Nornes H. Evaluation of cerebrovascular spasm with TCD. *J Neurosurg* 1984; 60: 37-41.
118. Kassell NF, Torner JC, Adams HP Jr: Antifibrinolytic therapy in the acute period following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1984; 61: 225-30.
119. Mizukami M, Kawase T, Usami T, Tazawa T. Prevention of vasospasm by early operation with removal of subarachnoid blood. *Neurosurgery* 1982; 10: 301-07.
120. Seifert V, Eisert WG, Stolke D, Goetz C. Efficacy of single intracisternal bolus injection of recombinant tissue plasminogen activator to prevent delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 1989; 25: 990-98.
121. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg* 1996; 84(3): 404-14.

122. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid hemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ* 1989;11: 636-42.
123. Robinson MJ, Teasdale GM. Calcium antagonist in management of subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1990; 2: 205-26.
124. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of Cooperative Aneurysmal Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 537-47.
125. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC. A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage. Angiography and TCD results. A report of Cooperative Aneurysmal Study. *J Neurosurg* 1993; 78: 537-47.
126. Asona T, Sasaki T, Koide T, Takakura K, Sano K. Experimental evaluation of the beneficial effect of an antioxidant on cerebral vasospasm. *Neurol Res* 1984; 6(1-2): 49-53.
127. Lanzino G, Kassell NF. Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high dose trilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A cooperative study in North America. *J Neurosurg* 1999; 90: 1018-24.
128. Levy ML, Rabb CH, Zelman V, Giannotta SL. Cardiac performance enhancement from dobutamine in patients refractory to hypervolemic therapy for cerebral vasospasm. *J Neurosurg* 1993; 79(4): 494-99.
129. Rosenwasser RH, Armonda RA, Thomas JE, Benitez RP, Gannon PM, Harrop J. Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery* 1999; 44(5): 56-62.
130. Muizelaar JP, Zwienerberg M, Rudisill NA, Hecht ST. The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with Fisher Grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *J Neurosurg* 1999; 91(1): 51-58.
131. Zubkov AY, Lewi AI, Scalzo D, Bermanke DH, Harkey HL. Morphological changes after percutaneous transluminal angioplasty. *Surg Neurol* 1996; 84(3): 503-507.
132. Sawada M, Hashimoto N, Tsukahara T, Nishi S, Kaku Y, Yoshimura S. Effectiveness of intraarterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 1997; 139(8): 706-11.
133. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intraarterial papaverine. *J Neurosurg* 1992; 77(6): 848-52.
134. Polin RS, Hansen CA, German P, Chaddock JB, Kassell NF. Intraarterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1998; 42(6): 1256-64.
135. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem.* 2002; 40: 463-70.
136. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med.* 1995; 19: 227-50.

137. Packer L. Alpha lipoic acid: a metabolic antioxidant which regulates NF-signal transduction and protects against oxidative injury. *Drug Metab Rev.* 1998; 30: 245-75.
138. Evans J, Goldfine ID. Alpha- lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technology&Therapeutics.* 2000; 2: 401-13.
139. Packer L, Kraemer K, Rimbach G. Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complications. *Nutrition* 2001; 17: 888-95.
140. Jones W, Li X, Qu ZC, Perriott L, Whitesell RR, May JM. Uptake, recycling and antioxidant actions of lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 2002; 33: 83-93.
141. Arner ESJ, Nordberg J, Holmgren A. Efficient reduction of lipoamid and lipoic acid by mammalian thioredoxin reductase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996; 225: 268-74.
142. Navari-Izzo F, Quartacci MF, Sgherri C. Lipoic acid: a unique antioxidant in the detoxification of activated oxygen species. *Plant Physiol. Biochem.* 2002; 40: 463-470.
143. Moini H, Packer L, Saris NL. Antioxidant and prooxidant activities of lipoic acid and dihydrolipoic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2002; 182: 84-90.
144. Busse E, Zimmer G, Schopohl B, Kornhuber B. Influence of alpha-lipoic acid on intracellular glutathione in vitro and in vivo. *Arzneimittel-Forschung.* 1992; 42: 829-31.
145. Biewenga GP, Haenen GRMM, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmac.* 1997; 29: 315-331.
146. Kagan VE, Shvedova A, Serbinova E, Khan S, Swanson C, Powell R, Packer L. Dihydrolipoic acid -a universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxy, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem Pharmacol.* 1992; 44: 1637-49.
147. Yasuno R, Wada H. The biosynthetic pathway for lipoic acid is present in plastids and mitochondria in arabisopsis Thaliana. *FEBS Lett.* 2002; 517:110-14.
148. Herbert AA, Guest JR. Lipoic acid content of Escherichia coli and other microorganisms. *Arch Microbiol* 1975; 106: 259-66.
149. Busby RW, Schelvis JPM, Yu DS, Babcock GT, Marletta MA. Lipoic acid biosynthesis: Lip A is an Iron- Sulfur protein. *J. Am.Chem. Soc.* 1999; 121: 4706-4707.
150. Peinado J, Sies H, Akerboom TP. Hepatic lipoate uptake. *Arch. Biochem. Biophys.* 1989; 273: 389-95.
151. Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Safety evaluation of alpha lipoic acid (ALA). *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2006; 46: 29-41.
152. Kramer K. Nutra ceutials in Heath and Disease Prevention. Marcel Dekker Incorporated, 2001; 8:113.

153. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72: 248-54.
154. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.
155. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-169.
156. Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery*. 2000; 46(2):448-60.
157. Belen D, Besalti O, Yiğitkanlı K, Kösemehmetoğlu K, Simşek S, Bolay H. Leflunomide prevents vasospasm secondary to subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007; 149(10):1041-7.
158. McGirt MJ, Pradilla G, Legnani FG, Thai QA, Recinos PF, Tamargo RJ, Clatterbuck RE. Systemic administration of simvastatin after the onset of experimental subarachnoid hemorrhage attenuates cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 2006; 58(5): 945-51.
159. Vorkapic P, Bevan JA, Bevan RD. Two indices of functional damage of the artery wall parallel the time course of irreversible narrowing in experimental vasospasm in the rabbit. *Blood Vessels* 1991; 28: 179–82.
160. Toklu HZ, Hakan T, Biber N, Solakoğlu S, Oğünç AV, Sener G. The protective effect of alpha lipoic acid against traumatic brain injury in rats. *Free Radic Res*. 2009; 43(7):658-67.
161. Thaakur S, Himabindhu G. Effect of alpha lipoic acid on the tardive dyskinesia and oxidative stress induced by haloperidol in rats. *J Neural Transm*. 2009; 116(7):807-14.
162. Clark WM, Rinker LG, Lessov NS, Lowery SL, Cipolla MJ. Efficacy of antioxidant therapies in transient focal ischemia in mice. *Stroke*. 2001; 32(4):1000-4.
163. Siedlak SL, Casadesus G, Webber KM, Pappolla MA, Atwood CS, Smith MA, et al. Chronic antioxidant therapy reduces oxidative stress in a mouse model of Alzheimer's disease. *Free Radic Res*. 2009; 43(2):156-64.
164. Cavallini L, Alexandre A. Oral N-acetylcysteine increases the production of anti-HIV chemokines in peripheral blood mononuclear cells. *Life Sci* 2000; 67:147-54.
165. Cook DA, Vollrath B. Free radicals and intracellular events associated with cerebrovascular spasm. *Cardiovasc Res* 1995;30:493-500.
166. Arthur AS, Fergus AH, Lanzino G. Systemic administration of the iron chelator deferiprone attenuates subarachnoid hemorrhage induced cerebral vasospasm in the rabbit. *Neurosurgery* 1990; 41: 1385-92.
167. Güney O, Erdi F, Esen H, Kiyici A, Kocaogullar Y. N-acetylcysteine prevents vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 2009 Aug 6. [Epub ahead of print]

168. Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2008;104:33-41
169. Borel CO, McKee A, Parra A. Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003;34: 427-33.
170. Handa Y, Kaneko M, Takeuchi H, Tsuchida A, Kobayashi H, Kubota T. Effect of an antioxidant, ebselen, on development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates *Surg Neurol.* 2000; 53(4):323-9.
171. Karaoglan A, Akdemir O, Barut S, Kokturk S, Uzun H, Tasyurekli M, Colak A. The effects of resveratrol on vasospasm after experimental subarachnoidal hemorrhage in rats. *Surg Neurol.* 2008; 70(4):337-43.
172. Kocaogullar Y, Ilik K, Esen H, Koc O, Guney O. Preventive Effects of Intraperitoneal Selenium on Cerebral Vasospasm In Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2009 Sep 23. [Epub ahead of print]
173. Meng X, Li ZM, Zhou YJ, Cao YL, Zhang J. Effect of the antioxidant alpha-lipoic acid on apoptosis in human umbilical vein endothelial cells induced by high glucose. *Clin Exp Med.* 2008; 8(1):43-9.
174. Melli G, Taiana M, Camozzi F, Triolo D, Podini P, Quattrini A, Taroni F, et al. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. *Exp Neurol.* 2008; 214(2): 276-84.
175. Tharakan B, Hunter FA, Smythe WR, Childs EW. Alpha-lipoic acid attenuates hemorrhagic shock-induced apoptotic signaling and vascular hyperpermeability. *Shock.* 2008;30(5): 571-7.
176. San-Miguel B, Alvarez M, Culebras JM. N-acetyl-cysteine protects liver from apoptotic death in an animal model of fulminant hepatic failure. *Apoptosis* 2006;11: 1945-57.

10.TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nün (BAP) desteği ile yapılmıştır. (Proje No: 09102007)

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan; mesleki ve kişisel gelişimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof.Dr. Ertuğ Özkal'a, Prof.Dr. Alper Baysefer'e, Prof.Dr. M.Erkan Üstün'e, Doç.Dr. Yalçın Kocaoğulları'na, Doç.Dr.Erdal Kalkan'a, Yr.Doç.Dr.N.Ş.Liva Cengiz'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı planlamam, uygulamam ve sonuçlandırmamda; ayrıca tüm ihtisas dönemim boyunca her konuda benden zaman, bilgi, beceri ve desteğini esirgemeyen tez hocam Doç.Dr. Önder Güney'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada histopatolojik ve immunhistokimyasal incelemeleri büyük bir titizlikle yapan Yr.Doç.Dr.H.Hasan Esen'e, biyokimyasal incelemeleri yapan Yr.Doç.Dr. Aysel Kıyıcı'ya, istatistiksel değerlendirmelerde büyük emeği olan Dr.Lütfi Saltuk Demir'e ve diğer değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Maddi manevi desteklerini benden hiç bir zaman esirgemeyen anneme ve babama şükranlarımı sunarım.

Ayrıca desteğini ve sevgisini benden hiç bir zaman esirgemeyen sevgili eşime ve biricik kızımıza yürek dolusu sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. M. Fatih Erdi

Konya, 2009