

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI
VAZOSPAZM MODELİNDE SERTRALİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veysel KIYAK

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa Namık ÖZTANIR**

Malatya-2017

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA SONRASI
VAZOSPAZM MODELİNDE SERTRALİNİN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Veysel KIYAK

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mustafa Namık ÖZTANIR**

Malatya-2017

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgisinden üst düzeyde yararlandığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. M. Namık ÖZTANIR'a başta olmak üzere; uzmanlık eğitimim süresince bilgi, birikim ve deneyimlerini aktararak bu disiplinde yetişmemi sağlayan sayın hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Biyokimyasal ve immunolojik çalışmalarımı büyük bir özveriyle sonuçlandıran, istatistiki çalışmalarımı yapan Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Osman ÇİFTÇİ'ye, histopatolojik incelemeleri büyük bir titizlikle sonuçlandıran Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Aslı ÇETİN'e, tez çalışmalarımın her aşamasında desteğini gördüğüm Farmakoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Neşe BAŞAK'a, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma; benim bu günlere gelmemde büyük emek veren annem ve babama, asistanlığım süresince her türlü zorlukta yardımını ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım sevgili eşim Tülin KIYAK'a, bu zorlu eğitim sürecinde büyüdüğünü göremediğim canım çocuklarım Ömer ve Burak'a

Sonsuz teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	vi
TABLOLAR VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SUBARAKNOİD KANAMA.....	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Risk Faktörleri.....	4
2.1.4. Etiyolojik Faktörler	4
2.1.5. Klinik.....	4
2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı	7
2.1.7. Komplikasyonlar	8
2.2. SEREBRAL VAZOSPAZM (SVS).....	8
2.2.1. Tanım.....	8
2.2.2. Tarihçe.....	8
2.2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	9
2.2.4. Vazospazmın Patofizyolojisi.....	9
2.2.5. Klinik Özellikler.....	10
2.2.6. Tanı.....	10
2.2.7. Vazospazm Tedavisi.....	11
2.3. SERBEST RADİKAL REAKSİYONU, LİPİD PEROKSİDASYONU	11
2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri	11
2.3.2. Lipid Peroksidasyonu	11
2.3.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	11
2.4. SERTRALİN.....	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
3.1. ANESTEZİ.....	14
3.2. SUBARAKNOİD KANAMA MODELİ VE UYGULANMASI.....	15
3.3. DENEY GRUPLARI	15
3.4. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE HAZIRLANMASI	16

3.4.1. Sakrifikasyon İşlemi.....	16
3.4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması	16
3.4.3. Biyokimyasal İncelemeler.....	16
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	18
5. BULGULAR.....	19
5.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR.....	19
5.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR	24
5.3. İMMUNOLOJİK BULGULAR.....	28
6. TARTIŞMA	30
7. SONUÇ.....	36
8. ÖZET	37
9. SUMMARY.....	38
10. KAYNAKLAR	39

KISALTMALAR

AVM	: Arteriyo Venöz Malformasyonlar
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BDNF	: Beyinden Türetilen Nörotrofik Faktör
CAT	: Doku Katalaz Enzim
CMC	: Chemically modified curcumins
CRF	: Corticotropin releasing hormon
ET	: Endotelin
H-E	: Hematoksilen-Eozin
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSSG	: Glutasyon Disülfid
GSH	: Doku Redükte Glutasyon
IL-1β	: Interlökin 1 Beta
LP	: Lomber Ponksiyon
NO	: Nitrikoksit
PPD	: Purified Protein derivative
SAK	: Subaraknoid Kanama
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SVS	: Serebral vazospazm
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
TBARS	: Tiyobarbütirik Asit Reaktif Substans
TNF	: Tümör Nekrotizan Faktör
WFNS	: Dünya Nöroşirürji Federasyonu

TABLolar DİZİNİ

Tablo-1. Hunt-Hess Sınıflaması	6
Tablo-2. WFNS Sınıflaması	6
Tablo-3. Yaşargil SAK Sınıflandırması.....	7



RESİMLER DİZİNİ

- Resim 1:** Kontrol (A) ve Sertralin (B) grubu beyin dokusu normal histolojik görünümde izlendi. A,C:H-E; X20, B,D: H-E; X40. 20
- Resim 2:** SAK grubu: Piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyon (oklar) (A), mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar) (B), vasküler konjesyon (oklar) (C,D), nöron dejenerasyonu (E) gözlendi. A: H-E;x10, B: H-E;x20, C: H-E; 40, D: H-E; 20, E: H-E;X40. 21
- Resim 3:** SAK + Sertralin grubu: Piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyonda azalma (oklar) (A), az hemoraji (oklar) (B), mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma (oklar) (C), nöron dejenerasyonunda belirgin azalma (D) olduğu tespit edildi. A, B, C: H-E;x20, D: H-E; 40. 22
- Resim 4:** Kontrol (A) ve Sertralin (D) gruplarında normal histolojik görünümde Purkinje Hücreleri (oklar), SAK grubunda çok sayıda dejenere Purkinje hücreleri (oklar) olduğu tespit edildi. SAK + Sertralin grubunda ise dejenere Purkinje hücrelerinde belirgin derecede azalma olduğu gözlendi (oklar). A, B, C, D: H-E; X40. 23

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Serum TBARS düzeyleri, aynı harfler arasında $p<0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.	24
Grafik 2: Serum GSH düzeyleri, aynı harfler arasında $p<0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.	25
Grafik 3: Serum SOD düzeyleri, aynı harfler arasında $p<0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.	26
Grafik 4: Serum CAT düzeyleri, aynı harfler arasında $p<0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.	27
Grafik 5: Serum GPX düzeyleri, aynı harfler arasında $p<0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.	27
Grafik 6: Serum IL-1 β düzeyleri, aynı harfler arasında $p<0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.	28
Grafik 7: Serum TNF- α düzeyleri, aynı harfler arasında $p<0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.	29

1. GİRİŞ

Beyinde subaraknoid mesafe içerisine genellikle arteriyel, nadiren de venöz nedenlere bağlı olarak meydana gelen kanamaya subaraknoid kanama (SAK) denilmektedir. Subaraknoid kanamanın görülme sıklığı her 100.000'lik nüfusta yılda 10 ila 16 arasında değişmekle birlikte, bu oranların yaş ilerledikçe arttığı bildirilmektedir. Subaraknoid kanamalar travma, anevrizma, vasküler malformasyonlar, kanama bozuklukları, beyin tümörleri, antikoagülan tedavi komplikasyonu olarak meydana gelebilmekte; vakaların %20 'sinde de herhangi bir neden bulunamamaktadır (1, 2). Genel olarak farklı populasyonlarda, farklı yaşam tarzı, genetik yapı ve çeşitli risk faktörlerinin bulunması nedeni ile insidansı hakkında fikir birliği gelişmemiştir. Ancak tüm inmelerin %5-10'unu oluşturduğu bilinmektedir (65).

Subaraknoid kanama insidansında coğrafi bölge, iklim, ırk gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmekle beraber, bu vakaların bir kısmının daha hastanelere ulaşmadan ölmeleri nedeniyle SAK'ın gerçek sıklığının belirlenmesi zordur. Anevrizmal SAK insidansı ABD'de yıllık 6-16/100.000 ve Finlandiya'da 15/100.000 iken bu oran Japonya'da 25/100.000'dir (25).

Bazı hastalar baş ağrısı gibi hafif bir klinik belirti ile başvurursa da hastaların %10-15'i hastaneye ulaşmadan kaybedilirken, herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurabilen SAK hastalarının %30' u takip eden bir yıl içinde kaybedilmektedir (67). Linn ve arkadaşlarının yaptıkları bir klinik çalışmada, ani ve şiddetli gelişen baş ağrısı şikayetiyle acil servise başvuran hastaların %25'inde SAK saptanmıştır (68). Serebral Vazospazm (SVS) SAK sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi olarak gösterilmektedir. Subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile vazospazmın şiddeti birbiri ile bağlantılıdır (66).

Tıp alanında meydana gelen tüm gelişmelere rağmen SAK sonrası oluşan vazospazm ve komplikasyonları halen kesin olarak tedavi edilememektedir. Mortalite ve morbiditenin kanamış anevrizma hastalarında en önemli sebebi vazospazmdır. Bu konuda henüz net bir tedavi geliştirilememiş olmasının bir nedeni de sebebin birden fazla olmasıdır. Vazospazm 1951'de ilk olarak radyolojik olarak gösterilmesinin ardından birçok çalışmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda SAK geçiren hastaların %70'inde radyolojik vazospazm görülmesine rağmen, %30-40'ında semptomatik serebral iskemi geliştiği görülmüştür (51).

Yapılan bu çalışmada da önemli bir sağlık sorunu olan SAK ve sonrasında meydana gelen serebral vazospazmın neden olduğu inme ve mortalite-morbiditenin önlenmesine yönelik olarak bir antidepresan olan sertralinin, oluşturulan deneysel SAK sonrası kullanımının etkinliğinin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SUBARAKNOİD KANAMA

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Arter ya da ven kaynaklı subaraknoid aralığa kan sızması tablosuna subaraknoid kanama (SAK) adı verilir. Subaraknoid aralık beyinin araknoid zarı ile bu zarın altındaki piamater arasındaki mesafeye verilen addır. Beyin, beyincik ve beyin sapı yüzeyindeki başlıca arterlerden kaynaklanmakla beraber daha nadir olarak da ven ve kapiller damarların farklı sebepler neticesinde kanaması ve bu kanın beyin omurilik sıvısına (BOS) karışması olayı esastır. SAK'ın en sık sebebi travma olup; travma harici meydana gelen SAK' a spontan SAK denir.

Subaraknoid kanama ilk olarak 1700'lü yıllarda Morgagni tarafından saptanmıştır. İlk anevrizma tarifini 1765 yılında Biumi yapmış, 1814 yılında da Blackall kanamış bir anevrizmayı bildirmiştir. Anevrizmaya yönelik ilk cerrahi girişim ise 1885 yılında Horsley tarafından kanamayı önlemek için her iki karotis arter bağlanarak yapılmıştır (3).

2.1.2. Epidemiyoloji

Spontan SAK'ın yıllık insidansının 10-16/100000 arası değiştiği bildirilmektedir (4). Subaraknoid kanamalar genellikle yetişkinlerde görülür ve 40-60 yaş grubunda sıklıktır. Subaraknoid kanama nedeni olarak arteriyovenöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken, sıklık giderek düşer; buna karşın anevrizmalar ilk sıraya geçerler. 20-70 yaş grubunda spontan subaraknoid kanamaların en önemli nedeni anevrizmalar olup, 40-50 yaş grubunda en yüksek değere ulaşırlar. Bu yaş grubunda anevrizmalar subaraknoid kanama nedeni olarak hipertansif arteriosklerotik kanamalardan 2 misli, AVM kanamalarından 25 misli fazladır. 70 yaşın üstünde belirgin neden arteriosklerozdur. Görülme oranı olarak kadın ve erkek cinsleri arasında

anlamli bir fark yoktur. 20 yaş altında kadınlarda, 70 yaşın üstünde ise erkeklerde kanama daha sıktır. Kadın erkek oranı: 3/2 dir (5). SAK' ların erkeklerde geç sonbaharda ve kadınlarda ise geç ilkbaharda daha fazla görüldüğü belirlenmiştir (6). Bunların yanı sıra zenci ırkta, beyaz ırka nazaran 2,1 kat daha fazla risk taşıdığını gösteren çalışmalar vardır (7).

2.1.3. Risk Faktörleri

Genetik faktörler: Olguların %5-20'sinde pozitif aile hikayesi vardır (8).

Nörofibromatozis Tip 1 hastalarında sakküler veya fuziform anevrizmaların eşlik edebilmesi bu görüşe örnek olarak verilebilir (9).

Oral kontraseptifler: Oral kontraseptif kullanan kadınların genel popülasyona oranla SAK geçirme riskinin 2- 6 kat arttığı bildirilmiştir (10).

Sigara: Sigaranın SAK riskini arttırdığı gösterilmiştir (11).

2.1.4. Etiyolojik Faktörler

SAK'ın en sık nedeni travma olup, spontan SAK'ın en sık nedeni ise intrakraniyal anevrizma rüptürüdür. Anevrizmaya bağlı kanamaları ise arteriovenöz malformasyon (AVM) kanamaları takip eder. Ayrıca dural sinüs trombozu, merkezi sinir sistemini tutan vaskülit, tümörler, orak hücreli anemi hastalığı gibi durumlar da SAK nedeni olabilmektedir (61).

2.1.5. Klinik

SAK öncesi öncü bulguların geliştiği bilinmektedir. Bu öncü bulgular baş ağrısı, bulantı, kusma, boyun ağrısı gibi şikayetler olup genellikle anevrizmanın genişlemesine, sızıntı şeklinde kanamalar olmasına bağlı olarak gelişmektedir (ikaz kanaması). Asıl kanama ise genellikle bir hafta kadar sonra meydana gelmektedir (12). Subaraknoid kanama genellikle akut başlangıçlıdır ve hastaların büyük bir kısmı ani ve şiddetli baş ağrısı ile başvururlar (12). Hastalar bu ağrıyı "hayatımda yaşadığım en şiddetli ağrı" ifadesi ile tanımlarlar. Kanama ile birlikte %30 hastada komaya kadar giden ani bilinç bozukluğu gelişebilir. Subaraknoid kanamanın asıl semptomları kusma, baş dönmesi, nöbet, papil ödem, konfüzyon, fokal nörolojik defisitler, hipertansiyon ve hafıza bozukluğudur. Kanamadan 6-24 saat sonra meningeal irritasyon bulgularından "Kernig ve Brudzinski" gelişebilir (13). %20-40 hastada oküler hemorajiler görülür. Retinal kanamalar daha çok intrakraniyal basınç artışı gösteren ve artmış mortalite ile birlikte olan Terson Sendromundan (vitreus içi hemoraji) ayırılmalıdır (14).

SAK'a neden olan anevrizmanın yerleşim yerine göre bazı spesifik bulgular gelişebilir. Nöbet, anterior sirkülasyon lezyonlarında sık olup en sık orta serebral arter anevrizmaları ile birlikte dir. Üçüncü kraniyal sinir paralizisi veya tek taraflı retroorbital ağrı posterior kommunikan arter anevrizmasına işaret edebilir. Karotikoftalmik arter anevrizmaları da tek taraflı görme kayıpları veya görme alanı defektleri oluşturabilir (13). İlk kanamadan sonra herhangi bir tedavi yapılmamış olan hastalarda mortalite ve morbiditenin esas nedeni yeniden kanamadır (rebleeding) (62).

Anevrizmaya bağlı gelişen SAK sonrası prognozu belirlemede bazı sınıflamalar yapılmıştır. Yaygın olarak kullanılanlar: Botterel, Hunt-Hess (Tablo-I), Yaşargil ve son olarak Dünya Nöroşirürji Federasyonu (WFNS) (Tablo-II, Tablo III) SAK sınıflandırmasıdır (15,16).

Tablo-1. Hunt-Hess Sınıflaması

Evre 0: Kanamamış anevrizma, nörolojik bozukluk yok

Evre 1: Asemptomatik, hafif baş ağrısı ve ense sertliği

Evre 2: Orta veya şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir felci

Evre 3: Uykuya eğilim, hafif fokal nörolojik defisit

Evre 4: Stupor, orta veya ciddi hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk

Evre 5: Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi

Tablo-2. WFNS Sınıflaması

Evre 1: Glasgow Koma Skalası (GKS) 15, Motor defisit yok

Evre 2: GKS 13-14, Motor defisit yok

Evre 3: GKS 13-14, Motor defisit var

Evre 4: GKS 7-12, Motor defisit var veya yok

Evre 5: GKS 3-6, Motor defisit var veya yok

Tablo-3. Yaşargil SAK Sınıflandırması

Evre 0a: Rüptüre olmamış anevrizma, nörolojik defisit yok

Evre 0b: Rüptüre olmamış anevrizma ve birlikte nörolojik defisit var

Evre 1a: Subaraknoid kanaması var, ancak nörolojik belirti yok.

Evre 1b: Uyanık, meningeal irritasyon bulgusu yok, nörolojik kayıp var

Evre 2a: Uyanık, subaraknoid kanamayı takiben baş ağrısı ve meningeal irritasyon bulgusu var.

Evre 2b: Ek olarak fokal nörolojik kayıp var.

Evre 3a: Uykuluyor, bilinç bulanık, çevreyle ilgisiz, huzursuz.

Evre 3b: Ek olarak fokal nörolojik defisit var.

Evre 4: Yarı komada, ağırlı uyaranlara yanıt var ancak sesli uyarana yok

Evre 5: Komada, pupiller ışığa yanıt vermez, ağırlı uyarana ekstansör yanıt var veya hiç yanıt yok

2.1.6. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Acil servise baş ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların %1'inde SAK saptandığından bu hastalar çok dikkatli değerlendirilmelidir (17). Daha önce bu şiddette baş ağrısı tarif etmeyen hastalarda tanı konması açısından bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) mutlaka çekilmeli ve SAK açısından değerlendirilmelidir.

Lomber ponksiyon (LP) kullanılan en eski yöntemdir. Ardışık üç tüpe alınan BOS örneklerinde santrifüj sonrası ksantokromi izlenmesi SAK için tanı koydurucudur. BOS’da ksantokromi 4 ila 6 saatte gelişir (18).

Dijital Subtraksiyon Anjiyografi (DSA), anevrizma görüntülenmesinde %40-70 oranında altın standarttır. Anjiyografide anevrizmanın varlığı, birden fazla ise sayısı, boynun genişliği, anevrizma duvarının şekli, domun büyüklüğü, yönü ve diğer vasküler yapılar ile olan ilişkisi değerlendirilebilir (19).

Üç Boyutlu Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi (3DCTA) de non invaziv bir yöntem olması yönüyle tanıda kullanılabilir (63).

SAK’ a eşlik eden birçok değişik semptom vardır. Migren, sinüzit, gerilim tipi baş ağrısı, hipertansiyon gibi baş ağrısının olduğu durumlar unutulmamalıdır. Yine servikal disk hernisi, menenjit gibi ense sertliğinin bulunduğu; akut psikoz gibi konfüzyon, letarji gibi durumlara neden olan madde kullanımı durumlarından ayırdedilmelidir.

2.1.7. Komplikasyonlar

SAK sonrasında en sık görülen komplikasyonlar; yeniden kanama, hipertansiyon, artmış kafa içi basıncı, intraserebral ve intraventriküler kanama, vazospazm, hidrosefali ve nöbettir. Ek olarak kardiyovasküler, gastrointestinal komplikasyonlar ve sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir (20).

2.2. SEREBRAL VAZOSPAZM (SVS)

2.2.1. Tanım

Serebral vazospazm, SAK’tan sonra büyük serebral arterlerde yavaş gelişen belirgin daralma ve beyinde iskemi ya da enfarkt gelişmesi sonucu geç başlayan nörolojik kayıp veya her ikisinin beraber olduğu patolojik olaylar zinciridir (21).

2.2.2. Tarihçe

19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren SAK sonrası çeşitli semptomların gelişmesinde serebral vazospazmın etkili olduğu düşünülmüştür. Kan yıkım ürünlerinin vazospazma yol açtığı ilk kez 1944’te Zucker tarafından gösterilmiş ve takiben 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider serebral vazospazmı ilk kez anjiyografik olarak göstermiştir (22).

İlk olarak Kosnik ve Hunt 1976 yılında, Giannota ve arkadaşları ise 1977 yılında vazospazm nedeniyle gelişen iskemik nörolojik defisitinin tedavisinde hipertansiyonun etkisini bildirmişlerdir. Kassel ve arkadaşları 1982 yılında standart hipervolemik ve hipertansif tedavinin vazospazma bağlı geç iskemi tedavisindeki olumlu etkilerini göstermişlerdir (23).

1980 yılında Fischer ve arkadaşları, bilgisayarlı beyin tomografisinde subaraknoid mesafedeki pıhtı kalınlığının vazospazm gelişme ihtimali ile yakından ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (24).

2.2.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Subaraknoid kanama insidansında coğrafi bölge, iklim, ırk gibi faktörlerin etkili olduğu bilinmekle beraber bu vakaların bir kısmının daha hastanelere ulaşmadan ölmeleri nedeniyle SAK'ın gerçek sıklığının belirlenmesi zordur. Anevrizmal SAK insidansı ABD'de yıllık 6-16/100.000 ve Finlandiya'da 15/100.000 iken bu oran Japonya'da 25/100.000'dir (25).

Serebral vazospazmı, erken vazospazm ve geç vazospazm olarak incelemek gerekir. Bu konudaki literatürün taranması sonucunda elde edilen bilgilere göre anjiyografik vazospazm sıklıkla SAK sonrası 3-5. günlerde başlar, arteriyel lümen daralması maksimum 5-14. günlerde görülür ve 2-4 hafta arasında yavaşça düzelir (26).

SAK sonrası yaklaşık yedinci günde yapılan anjiyografide arteriogramların %30 ile %70'inde anjiyografik vazospazmın saptandığı bildirilmiştir (27).

Ancak semptomatik vazospazm görülme zamanı anjiyografik vazospazma paralellik göstermesine rağmen olguların sadece %20-30'unda görülmektedir (28).

2.2.4. Vazospazmın Patofizyolojisi

Serebral vazospazm fizyopatolojisi günümüzde halen tam olarak aydınlatılmamış olup, bu patolojinin birçok etmene bağlı olduğu düşünülmektedir. Vazospazm oluşumunda rol aldığı düşünülen mekanizmalar aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir.

a) Kan Ürünlerinin Yıkımı

Kabul gören hipotezlerden biri, olayın ekstravaze olmuş eritrosit ve trombositlerin yıkımı sonucu ortaya çıkan spazmojenler tarafından tetiklendiğidir (29). Tanımlanmış spazmojenlerden bazıları serotonin, prostaglandinler (PG), katekolaminler, histamin, anjiotensin, oksihemoglobindir (30).

SAK sonrası azalmış endotelyal nitrikoksit (NO) ve artmış endotelin (ET) etkisinin vazospazm gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (31).

b) Uzamış Arteriyel Kontraksiyon

Uzamış arteriyel kontraksiyon halen vazospazm gelişiminde en çok kabul gören teorilerdendir. Vasküler düz kaslar yavaş, tonik ve uzun süreli kasılırlar (64).

c) İnflamatuvar Yanıt

SAK sonrası kan hücrelerinin kanamanın olduğu alana migrasyonu ve bu sayede bölgede inflamasyon olayı gelişir. Kanda bulunan granülositler, monositler ve lenfositler de inflamasyon sahasına toplanırlar. İnflamasyonda bazı substratları salgırlar. Bu substratlar TNF α , IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve IL-8'dir. Adı geçen substratların sentezi ve düzenlenmesi ise normalde hücre stoplazmasında inaktif halde bulunan ve bir transkripsiyon faktörü olan Nükleer Faktör kappaB (NF- κ B) tarafından düzenlenmektedir. İnaktif haldeki NF- κ B reaktif oksijen ürünleri ile aktifleşmekte ve vazospazm kaskadı başlamaktadır (32,33,34).

2.2.5. Klinik Özellikler

Klinik olarak vazospazm, SAK sonrası üçüncü-beşinci günler arasında görülmeye başlar; yedinci-onuncu günler arasında en şiddetli şekilde görülürken, şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzelir (26). Vazospazmın bilinen semptomları saatler, günler boyunca yavaş olarak gelişir. Şiddetlenen baş ağrısı, bilinçte bulanıklık, artan meningismus, düşük derecede ateş ve fokal nörolojik bulgular vazospazmın semptomlarıdır. İskemi tanısı diğer potansiyel nörolojik kötüleşme nedenleri dışlandıktan sonra konur. Serebral vazospazmın klinik etkilerini belirleyen en önemli faktör damar daralmasının boyutu ve serebral vazospazmın yaygınlığıdır (35).

2.2.6. Tanı

Ateş yükselmesi ve lökositoz genellikle ilk gelişen bulgulardır ve bu tabloya nörolojik durumda bozulmanın eklenmesi vazospazmın işareti olup kesin tanı invaziv bir yöntem olan serebral anjiyografi ile konur. Transkraniyal doppler ile tanı desteklenebilir (36).

2.2.7. Vazospazm Tedavisi

SAK sonrasında ortaya çıkan vazospazmı çözecek, beyini meydana gelebilecek iskemi ve enfarktlerden koruyacak ve vazospazma bağlı kötü gidişi durdurabilecek her yönü ile yeterli bir ilaç yoktur. Bununla birlikte genel olarak kabul görmüş ve kısmen etkinliği gösterilmiş tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Bunlardan güncel olarak en fazla kabul göreni 3H tedavisi olarak bilinen, hipervolemik, hipertansif, hemodilüsyonel tedavidir (23,37).

Yine yapılan çalışmaların ortak sonucu olarak; oral nimodipin kullanımının; her evredeki hastalarda vazospazma bağlı kötüleşmeyi belirgin olarak azalttığı, ancak nimodipin tedavisi ile anjiyografideki damar çapının etkilenmediği, ilacın yan etkilerinin ve komplikasyonlarının minimal olduğu ve son olarak tedavi maliyetinin ucuz olduğu gösterilmiştir (38).

2.3. SERBEST RADİKAL REAKSİYONU, LİPİD PEROKSİDASYONU

2.3.1. Serbest Oksijen Radikalleri

SAK sonrası hemen hemoliz başlar ve eritrositler tamamen lizise uğrayıncaya ve/veya fagosite edilinceye kadar devam eder. Yapılan çalışmalar bu maddeler arasında vazospazmda ana sorumlunun oksihemoglobin olduğunu göstermiştir (30,39).

2.3.2. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu sonucunda zar yapısı bozulduğu için geçirgenlik artar, transmembran proteinlerinde hasar oluşur (40). Lipid membranın destrüksiyonu hücrede iyon ve enzim dengesizliğine, bu da hücre içine Ca^{+2} akımına, hücre ödemi ve nekroz oluşmasına yol açar.

2.3.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücrelerde metabolik sürecin bir parçası olarak, sürekli serbest radikaller ve reaktif oksijen türleri meydana gelmektedir. Serbest oksijen radikallerinin hasar yapıcı özelliklerine karşın, hücrelerde doğal olarak oksidatif hasarı azaltmak veya sınırlamak için, enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri ya da kısaca antioksidanlar olarak adlandırılan çeşitli savunma mekanizmaları gelişmiştir (41,42,43).

Başlıca enzimatik antioksidanlar;

Katalaz (CAT): Hücrede sitozol ve peroksisomlarda yerleşir. Hidrojenperoksidi (H_2O_2) su ve moleküler oksijene çevirir. Ortamdaki hidrojenperoksit konsantrasyonunun çok fazla arttığı durumlarda belirgin olarak artmaktadır (43).

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit anyonunun moleküler oksijene ve daha az toksik hidrojen peroksitine dismutasyonunu katalizleyen SOD enzimi, oksijeni metabolize eden hücrelerde geniş oranda dağılır ve canlı hücreleri bu radikalın toksik etkilerinden korur (44).

Glutatyon Peroksidaz (GPx): GSH-Px enzimleri, H_2O_2 ve organik peroksitlerin detoksifikasyonunda rol oynar. Eritrosit membran bütünlüğü için önem arz etmektedir.

2.4. SERTRALİN

Antidepresanlar, depresif duygu durum bozukluklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (71). Hayvan çalışmalarındaki son kanıtlar, antidepresan ilaçların motor performansı geliştirdiğini, striyat nörotransmitter seviyesini normalleştirdiğini, nörotrofik faktörlerin seviyesini arttırdığını ve beyinde nörogeneze neden olabileceğini ortaya koymaktadır (72). Sertralin, seçici serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI) aittir ve hücre dışı serotonin seviyesi ile beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) düzeyini artırır. Ayrıca antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir (73,74).

Sıçanlarda SSRI'ların prefrontal korteks üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; sertralin, fluoksetin, sitalopram, paroksetin, fluvoksamin akut olarak uygulanmış ve fluoksetin, sitalopram, fluvoksamin, paroksetin ve sertralinin ekstrasellüler serotonin miktarını 2-4 kat arttırdığı fakat sadece fluoksetinin prefrontal kortekste akut olarak noradrenalin ve dopamini arttırdığı tespit edilmiştir (69). Sertralin güçlü bir serotonin geri alım engelleyicisidir. Yüksek affinite ile serotonin geri emilim bölgelerine bağlanır. Noradrenalin ve dopamin geri emilimi üzerindeki etkisi zayıftır (55). Sertralinin 21 gün süreyle verildiği bir çalışmada ise tekrarlayan dozlarda antidepresan verilmesinin beyin dopaminergic reseptörlerini uyardığı tespit edilmiştir (70).

Streste artan kortikotropin serbestleştirici hormon (CRF)'a bağlı olarak katekolamin düzeyinin arttığı, laboratuvar hayvanlarında deneysel olarak gösterilmiştir (56). Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır. Bu olay, stresin hastalıkların patojenezindeki rolünün serbest radikal üretimiyle ilgili olabileceğini

göstermesi bakımından önemlidir (57-58). Literatürde sertralinin beyinde oluşturulan oksidatif strese karşı antioksidan etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (59-60). Yine sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada sertralin kullanımı sonrası alınan kan değerlerinde, proinflatuvar parametrelerden olan TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir (75).

Ratlar üzerinde yapılan bir başka iskemi modeli çalışmasında SSRI grubu ilaç kullanılmış ve bu şekilde nörogenezin uyarıldığı tespit edilmiştir. Yapılan bu iskemik model çalışmasında SSRI' ların etkilerini, hipokampal dentat giyrusda nörogenezi tetikleyip ve mikroglial hücrelerin göçünü engellemek suretiyle inflamasyonu önlemesi şeklinde olduğu düşünülmüştür (50).

Yapılan bu çalışmalar ışığında sertralin kullanımının TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı düşüş sağlaması nedeniyle antioksidan, antiinflamatuvar özelliği olduğu düşünülerek; bu etkinin SAK esnasında artış gösteren ve doku harabiyetine sebep olan bu proinflatuvar ajanların, deneysel SAK modelinde de kullanılmasının etkinliği araştırıldı.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın bütünü İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvanları Etik Kurulu tarafından incelenerek, 15.01.2016 tarihindeki oturumda 2016/A-04 karar numarası ile onaylanmıştır. Ratlar İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edildi ve takibi yapıldı. Çalışmanın deneysel bölümü, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Preparatların hazırlanması ve histopatolojik incelemeleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, immunokimyasal ölçümler Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmada, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı ve ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 40 adet yetişkin Sprague-Dawley ırkı erkek rat kullanıldı. Deneysel süresince deneklerin tümü oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda kafeslerde tutuldu. Deneklere standart beslenme koşulları sağlandı. Denekler, her birinde on denek bulunan dört gruba randomize edilerek dağıtıldı. Çalışma İnönü Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretim ve Araştırma Merkezinde standart cerrahi aletler kullanılarak gerçekleştirildi.

3.1. ANESTEZİ

Deneysel hayvanlarının anestezisi, 12 saat önceden aç bırakılarak, spontan solunumda Ketamin Hidroklorür (60 mg/kg) (Alfamin %10) ve Xylazine Hidroklorür (10mg/kg) (Alfazyne %2) karışımının intraperitoneal enjeksiyonu ile sağlandı. Anestezi ratlar ağrıya yanıtız olacak ve deneysel sırasında spontan solunumlarına devam edecek şekilde ayarlandı. Gerektiğinde Xylazine ile ek doz anestezisi yapıldı. Çalışma sonrası ratlar normal oda ısısında bırakıldı.

3.2. SUBARAKNOİD KANAMA MODELİ VE UYGULANMASI

Anestezi sağlandıktan sonra, tüm ratlardan supine pozisyonda PPD enjektörü ile intrakardiyak 0,3 ml kan alındı. Daha sonra ratlar prone pozisyona alındı ve baş hiperfleksiyona getirilerek atlanto-oksipital mesafeden PPD enjektörü ile sisterna magnaya girildi. SAK ve SAK+Sertralin grubuna ratlardan alınan 0,3 ml kan enjekte edildi. Kanın sisternalara yayılması için ratlar 15 dk. süre ile Trandelenburg pozisyonuna alındı. Ratlar tamamen uyandıktan sonra kafeslerine alındı.

3.3. DENEY GRUPLARI

Bu çalışmada, kontrol grubu (SAK yapılmayan) (n=5), SAK yapılan (n=6), sadece Sertralin verilen (10 mg/kg) (n=6), SAK yapıp Sertralin verilen (10 mg/kg) (n=6) olmak üzere 4 ana grupta toplam 23 adet Spraque-Dawley ırkı erkek rat üzerinde çalışıldı. Çalışmamızda Lustral(sertralin) 50 mg'lık tablet kullanıldı. İlaç dozları Sertralin miktarları hesaplanıp, Chemically modified curcumins (CMC) içinde çözülerek hazırlandı.

1.Grup (Kontrol) (n=5)

Bu gruptaki ratlar hiçbir işlem uygulanmadan çalışmanın 14.gün sonunda sakrifiye edildiler. Kaybedilen 5 adet rat çalışmadan çıkarıldı.

2.Grup (SAK Oluşturulan) (n=6)

Bu gruptaki ratlar SAK oluşturulmasını takiben 14.gününün sakrifiye edildiler. Kaybedilen 4 adet rat çalışmadan çıkarıldı.

3.Grup (Sadece Sertralin verilen) (n=6)

Bu gruptaki ratlara sadece sertralin verilip 14.günde sonunda sakrifiye edildiler. Kaybedilen 4 adet rat çalışmadan çıkarıldı.

4.Grup (SAK +Sertralin verilen) (n=6)

Bu gruptaki ratlar, SAK oluşturulup Sertralin verilmesini takiben 14.günde sakrifiye edildiler. Kaybedilen 4 adet rat çalışmadan çıkarıldı.

3.4. DOKU ÖRNEKLERİNİN ALINMASI VE HAZIRLANMASI

3.4.1. Sakrifikasyon İşlemi

14 gün sonunda tüm deneklere, spontan solunumda Ketamin Hidroklorür (30 mg/kg) (Alfamin %10) ve Xylazine Hidroklorür (10mg/kg) (Alfazyne %2) karışımının intraperitoneal enjeksiyonu ile anestezi sağlandı. Sonrasında tüm ratlara torakotomi işlemi yapılarak kan alma işlemine geçildi. Tüm deneklerden sol ventriküle girilerek ortalama 5-8 cc kan alındı. Kan alınmasını takiben bilateral fronto-parieto-okspital kraniektomi yapıldı. Foramen magnum üzerinde kalan serebrum, serebellum ve beyin sapı anatomik bütünlüğü korunacak şekilde total çıkarıldı.

3.4.2. Doku Örneklerinin Hazırlanması

Beyin sapı ve beyin dokusundan alınan kesitler %10 formaldehit içerisine alınarak fikse edildi. Doku homojenatlarının hazırlanması amacıyla alınan örnekler alüminyum folyo içerisinde -30 °C'de saklandı.

3.4.3. Biyokimyasal İncelemeler

a)Doku Tiyobarbütirik asit reaktif substans (TBARS) Düzeylerinin Ölçümü

Doku TBARS düzeylerinin tayini spektrofotometrik olarak Ohkawa ve ark. tarafından önerilen metoda (45) göre yapıldı.

Prencip: Doku TBARS tayini; aerobik şartlar altında ve Ph:3,5'te, doku homojenatının kaynar su banyosunda bir saat inkubasyonu sonucu, lipid peroksidasyonunun sekonder ürünü olan malondialdehitin (MDA) tiyobarbütirik asit (TBA) ile oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümüne göre yapıldı.

b)Doku Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivitesi Ölçümü

Süperoksit dismutaz, oksidatif enerji üretimi sırasında oluşan toksik süperoksit radikallerinin (O_2); hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene dismutasyonunu hızlandırır. Dokulardaki SOD enzim aktivitesi Sun ve ark. (46) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

Prencip: Bu yöntemde SOD aktivitesi,ksantin/ksantin oksidaz sistemi ile üretilen süperoksitin nitroblue tetrazoliuma (NBT) indirgenmesi esasına dayanmaktadır.Oluşan süperoksit radikallerinin NBT'yi indirgemesi ile oluşan renkli formazon spektrofotometrik olarak ölçülür. Bu kompleks 560 nm'de maksimum absorbands verir. Enzimin olmadığı ortamlarda indirgenme meydana gelerek mavi-mor renk

oluşmaktadır. Ortamda SOD bulunduğunda ise indirgenme olmayıp mavi-mor renk oluşmaz ve enzim aktivitesine bağlı olarak daha açık bir renk oluşur.

c) Doku Glutasyon Peroksidaz (GPx) Aktivite Ölçümü

Glutasyon peroksidaz, redükte glutasyonu kullanarak H_2O_2 'nin suya dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Dokulardaki GPx aktivitelerinin tayini Beutler (47) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

Prensip: Glutasyon peroksidaz, H_2O_2 varlığında GSH'yi okside glutasyon disülfide (GSSG) dönüşmesini katalize eder. H_2O_2 'nin bulunduğu ortamda GPx'in oluşturduğu GSSG, glutasyon redüktaz ve NADPH yardımıyla tekrar GSH'a dönüştürülür. GPx aktivitesi, deney ortamındaki NADPH'nin $NADP^{+}$ 'ya çevrilmesi ile optik dansitede meydana gelen absorbans farkının 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile hesaplandı.

d) Doku Katalaz (CAT) Enzim Aktivitesinin Ölçümü

Katalaz, katalitik aktivitesiyle H_2O_2 'yi dekompoze ederek su ve oksijene dönüştürmektedir. Dokulardaki CAT enzim aktivitelerinin tayini Aebi (48) tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

Prensip: Hidrojen peroksit, 240 nm dalga boyunda maksimum absorbans göstermektedir. Deney ortamına ilave edilen H_2O_2 'nin CAT enzimi tarafından parçalanması, ultraviyole spektrumunda bir absorbans azalması olarak takip edilir. Absorbansta görülen bu azalma enzim aktivitesi ile doğru orantılıdır.

e) Doku Redükte Glutasyon (GSH) Ölçümü

Dokulardaki GSH aktiviteleri Ellman (49) tarafından ditiyonitrobenzoik asit geri çevirim metodu olarak tanımlanan yöntemle göre tayin edildi.

Prensip: 5,5'-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit) (DTNB), sülfhidril bileşikleri tarafından redükte edilerek bir disülfid bileşiği olan sarı renkli kompleks oluşturur. Bu sarı renkli bileşiğin optik dansitesi 412 nm dalga boyunda ölçülerek GSH aktivitesi saptanır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler, “SPSS for Windows 12.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Normallik testi yapıldıktan sonra tek yollu varyans analizi (One Way ANOVA) ile gruplar arası farklılıklar karşılaştırıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

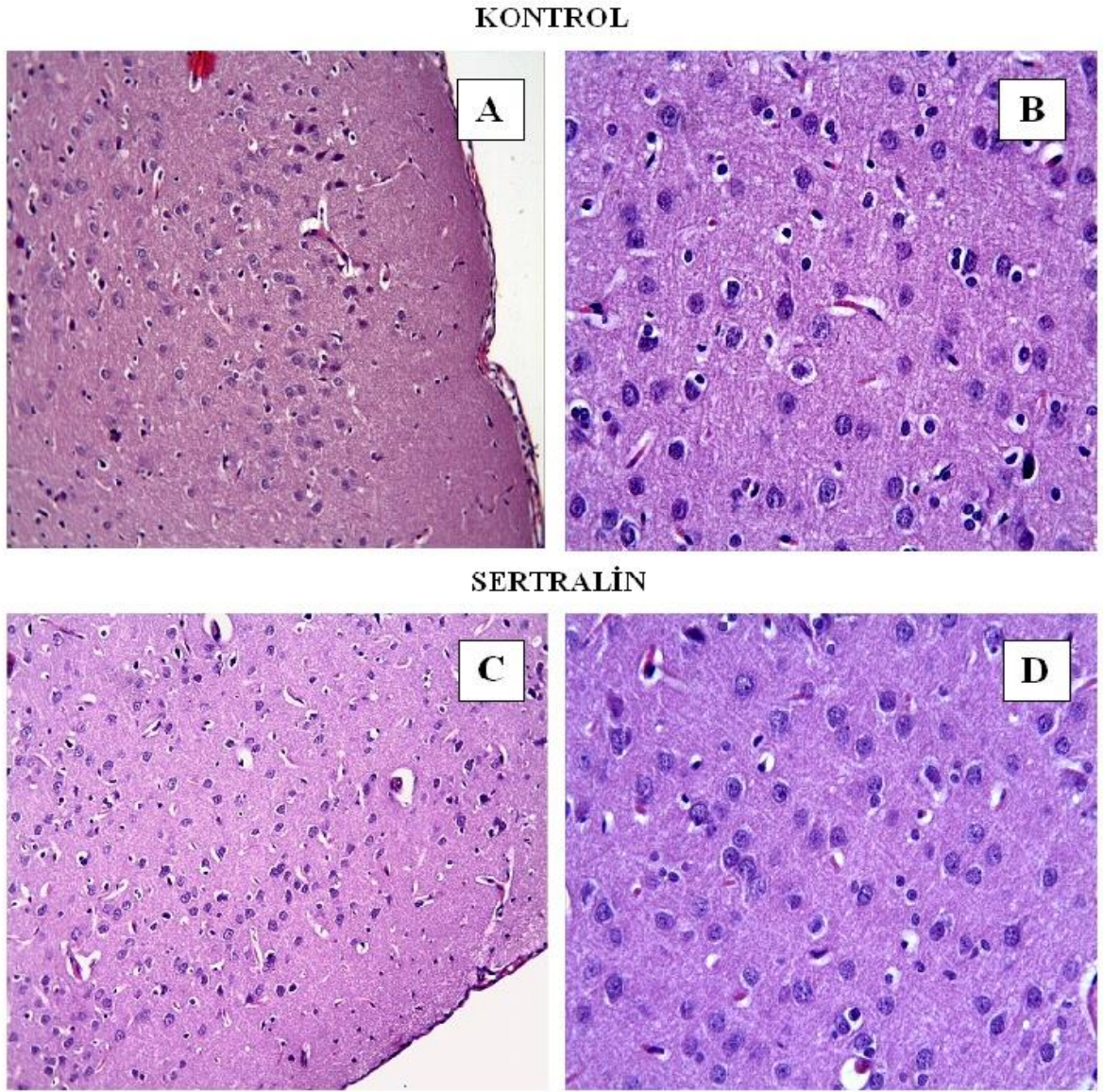
5.1. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Histopatolojik incelemeler

Deney süresi sonunda sıçanlar ketamin/ksilazin anestezisi altında sakrifiye edildi. Sakrifiye edilen ratlardan beyin doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri %10'luk formaldehit içerisinde 48 saat süre ile tespit edildi. Tespit işleminden sonra doku örneklerine histolojik doku takip prosedürü uygulandı ve parafin bloklar içerisine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan kesitler Hematoksilen-Eozin (HE) boya metodu ile boyandı ve Leica DFC 280 ışık mikroskobu Leica Q Win Görüntü Analiz Sistemi (Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK) ile incelenerek fotoğraflandı.

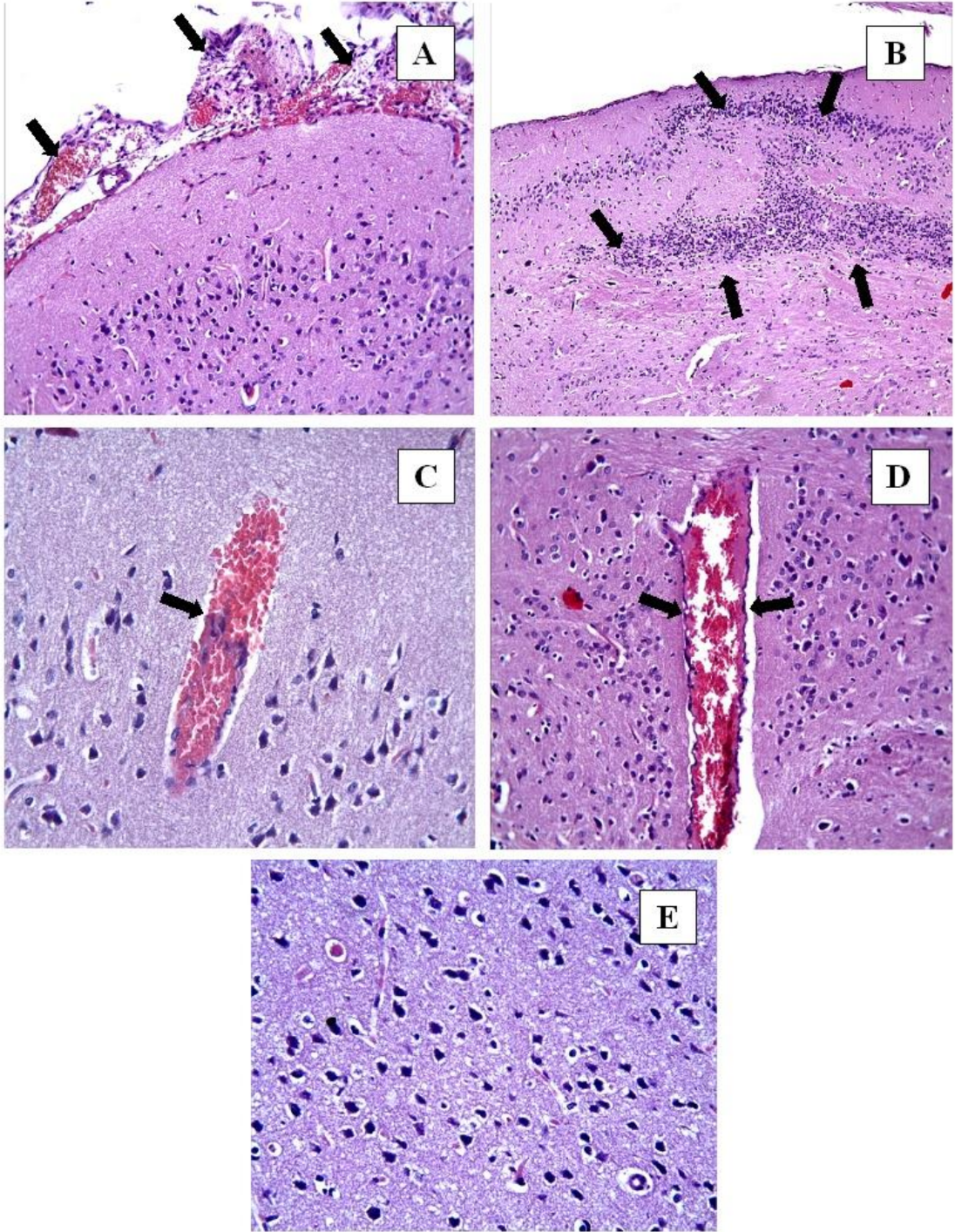
Kontrol grubunda beyin dokusu normal histolojik görünümde izlendi (Resim 1A). Beyin korteksinde bulunan nöronların normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi (Resim 1B). SAK grubunda ise beyin doku örneklerinde belirgin histopatolojik değişiklikler olduğu gözlemlendi. Bu histopatolojik değişiklikler piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyon (oklar, Resim 2A), mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar, Resim 2B), vasküler konjesyon (oklar, Resim 2C,D), nöron dejenerasyonu (Resim 2E) gözlemlendi. Ancak sertralin uygulamasının SAK modeli ile oluşturulan gruptaki histopatolojik hasarı azalttığı, bu olumsuz etkileri anlamlı derecede giderdiği tespit edildi. SAK+Sertralin grubunda ise piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyonda azalma (oklar, Resim 3A), az hemoraji (oklar, Resim 3B), mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma (oklar, Resim 3C), nöron dejenerasyonunda belirgin bir azalma (Resim 3D) olduğu tespit edildi. Sertralin grubunda ise beyin dokusu (Resim 1C) ve nöronlar (Resim 1D) normal histolojik görünümde izlendi.

Bütün gruplarda beyincik dokusu incelendiğinde ise kontrol (Resim 4A) ve sertralin (Resim 4D) gruplarında normal histolojik görünümde Purkinje hücreleri (oklar) olduğu tespit edildi. SAK grubunda belirgin dejenere Purkinje hücreleri (Resim 4B) olduğu, SAK+Sertralin grubunda dejenere Purkinje hücrelerinde önemli derecede azalma (Resim 4C) olduğu tespit edildi.



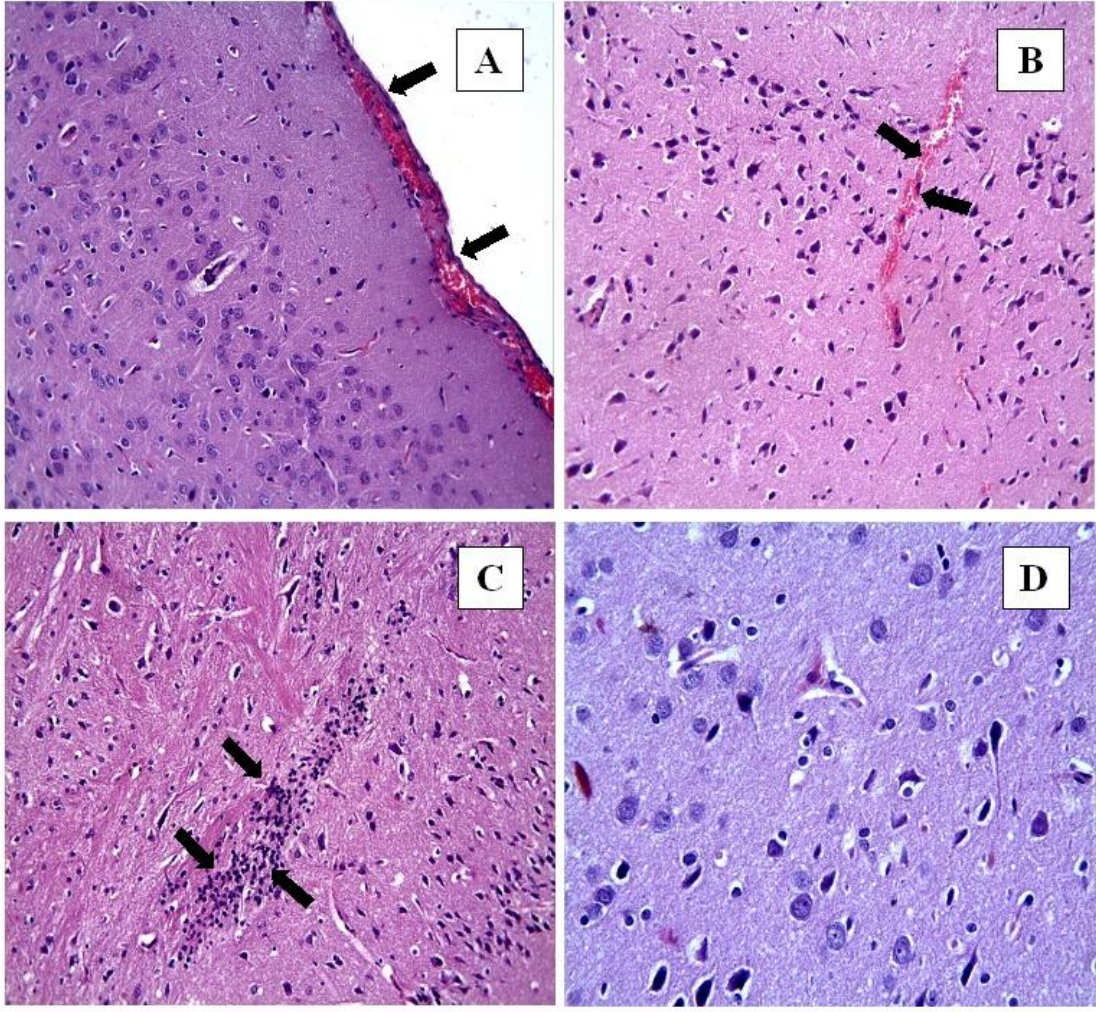
Resim 1: Kontrol (A) ve Sertralin (B) grubu beyin dokusu normal histolojik görünümde izlendi. A,C:H-E; X20, B,D: H-E; X40.

SAK

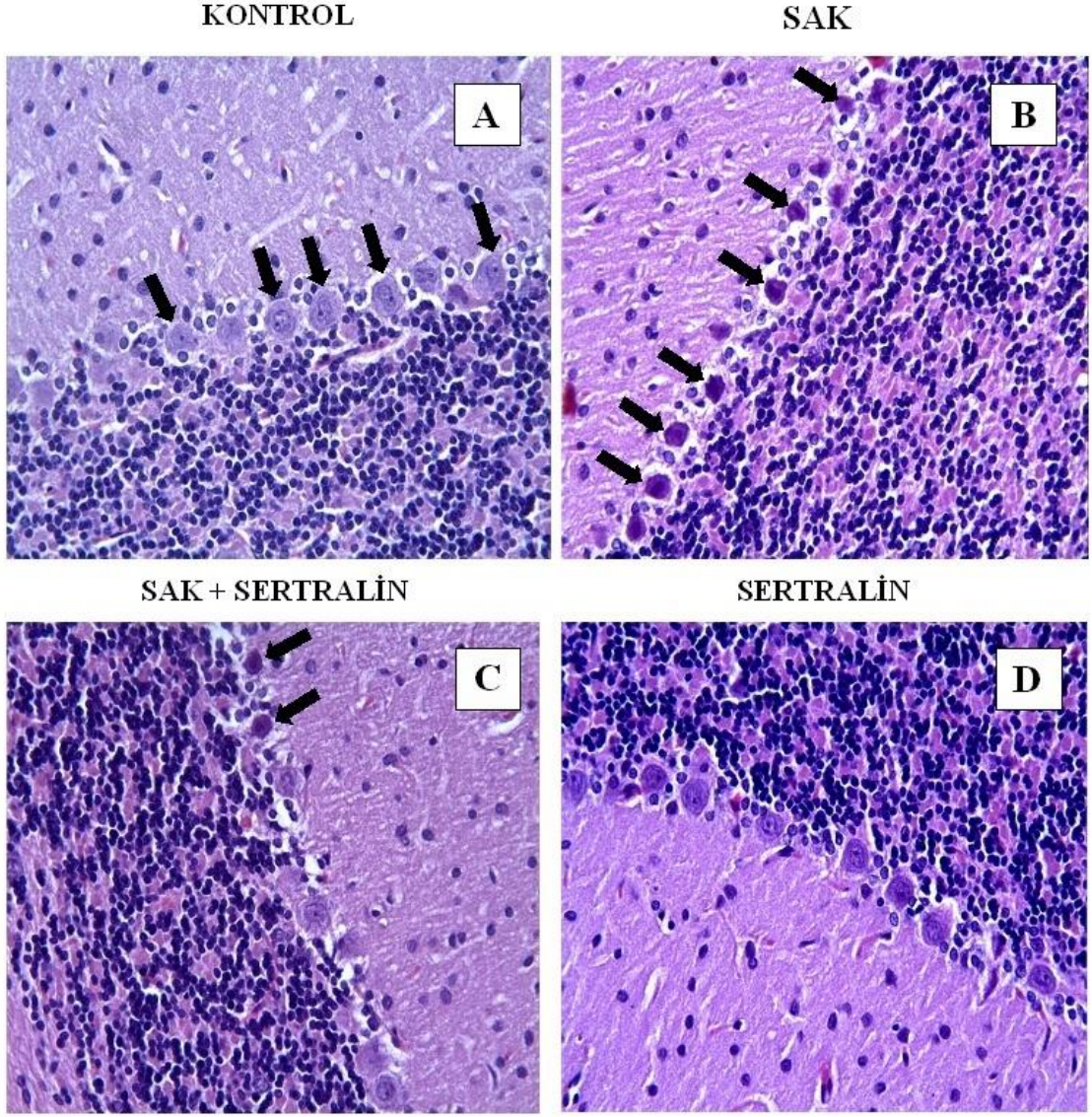


Resim 2: SAK grubu: Piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyon (oklar) (A), mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar) (B), vasküler konjesyon (oklar) (C,D), nöron dejenerasyonu (E) gözlemlendi. A: H-E;x10, B: H-E;x20, C: H-E; 40, D: H-E; 20, E: H-E;X40.

SAK + SERTRALİN



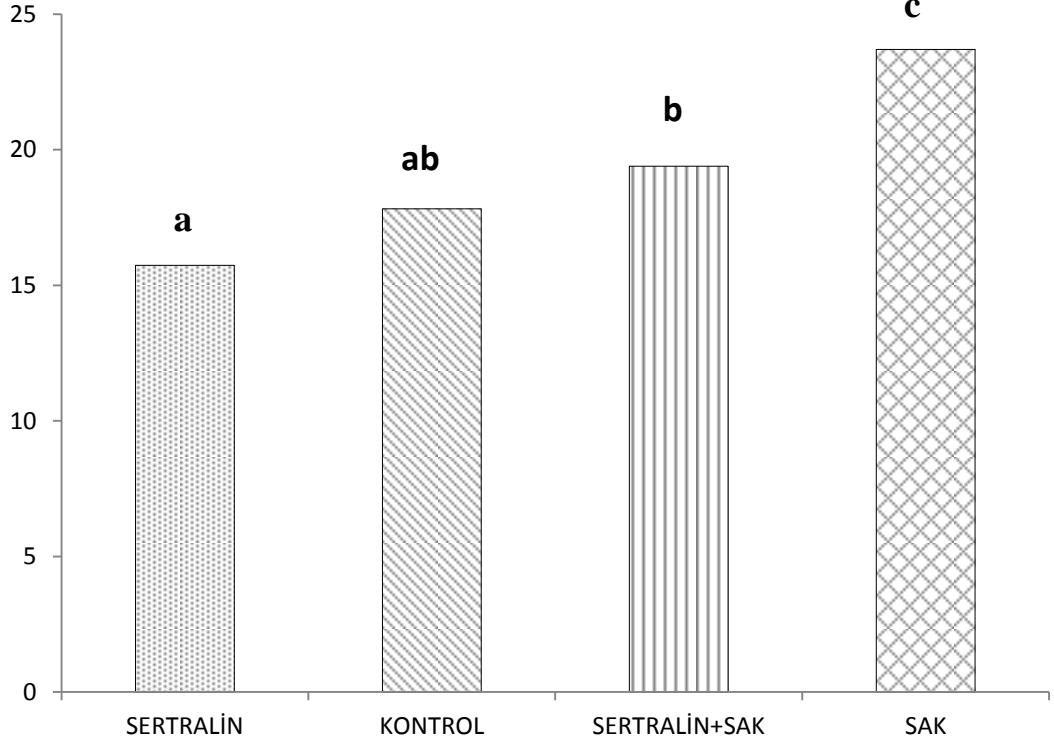
Resim 3: SAK + Sertralin grubu: Piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyonda azalma (oklar) (A), az hemoraji (oklar) (B), mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma (oklar) (C), nöron dejenerasyonunda belirgin azalma (D) olduğu tespit edildi. A, B, C: H-E;x20, D: H-E; 40.



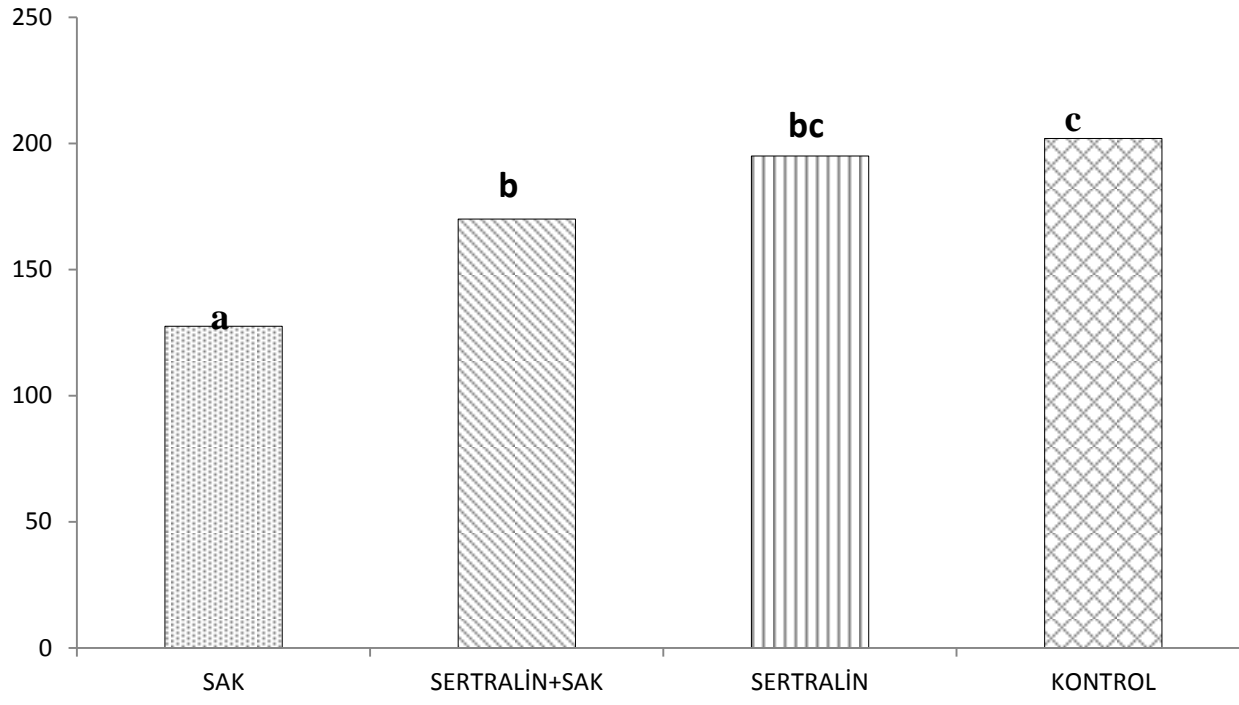
Resim 4: Kontrol (A) ve Sertralin (D) gruplarında normal histolojik görünümde Purkinje Hücreleri (oklar), SAK grubunda çok sayıda dejenere Purkinje hücreleri (oklar) olduğu tespit edildi. SAK + Sertralin grubunda ise dejenere Purkinje hücrelerinde belirgin derecede azalma olduğu gözlendi (oklar). A, B, C, D: H-E; X40.

5.2. BİYOKİMYASAL BULGULAR

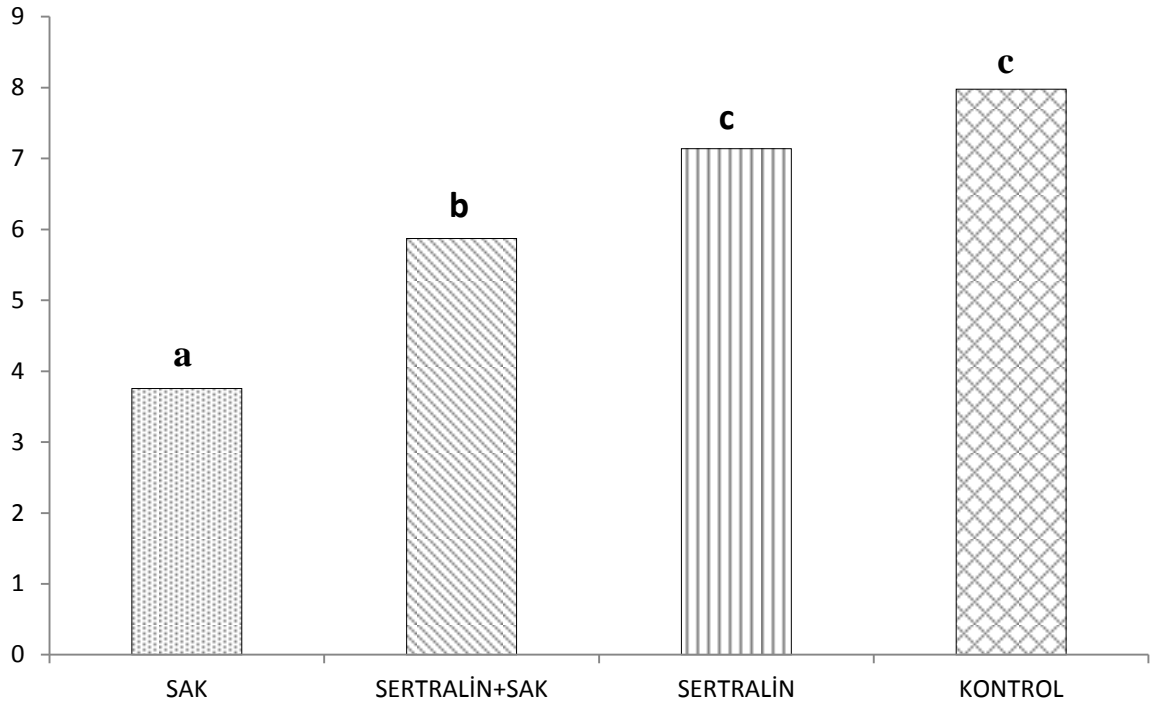
Gruplardaki tüm deneklerden sakrifiye edilmeden önce kandan örnekler alınarak TBARS, GSH, SOD, CAT, GPX serum düzeylerine bakıldı.



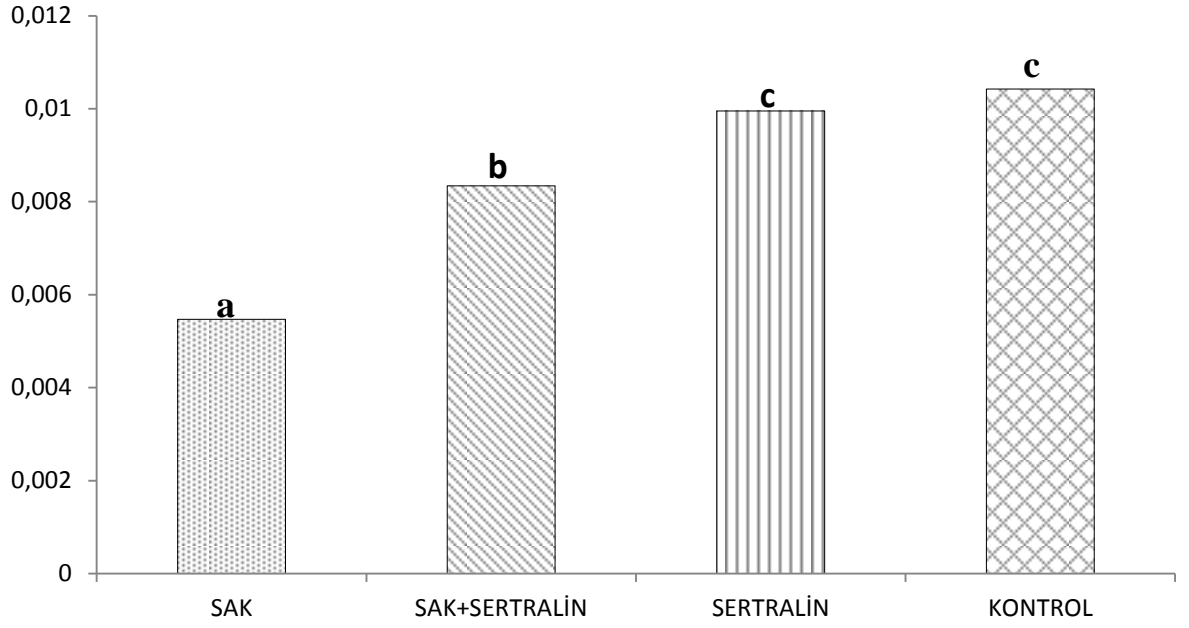
Grafik 1: Serum TBARS düzeyleri, aynı harfler arasında $p < 0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.



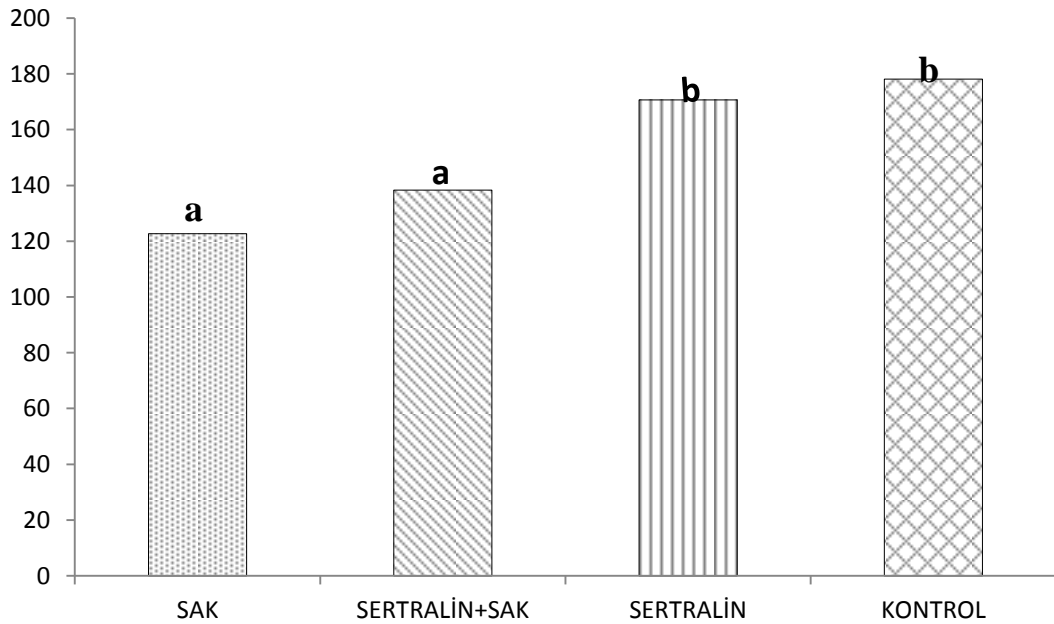
Grafik 2: Serum GSH düzeyleri, aynı harfler arasında $p < 0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.



Grafik 3: Serum SOD düzeyleri, aynı harfler arasında $p < 0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.



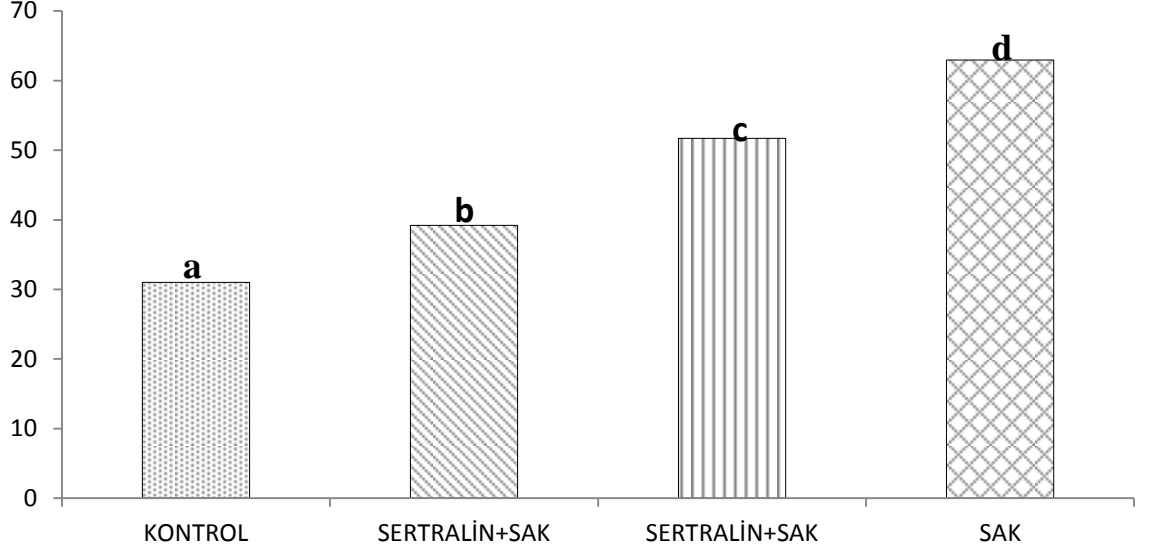
Grafik 4: Serum CAT düzeyleri, aynı harfler arasında $p < 0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.



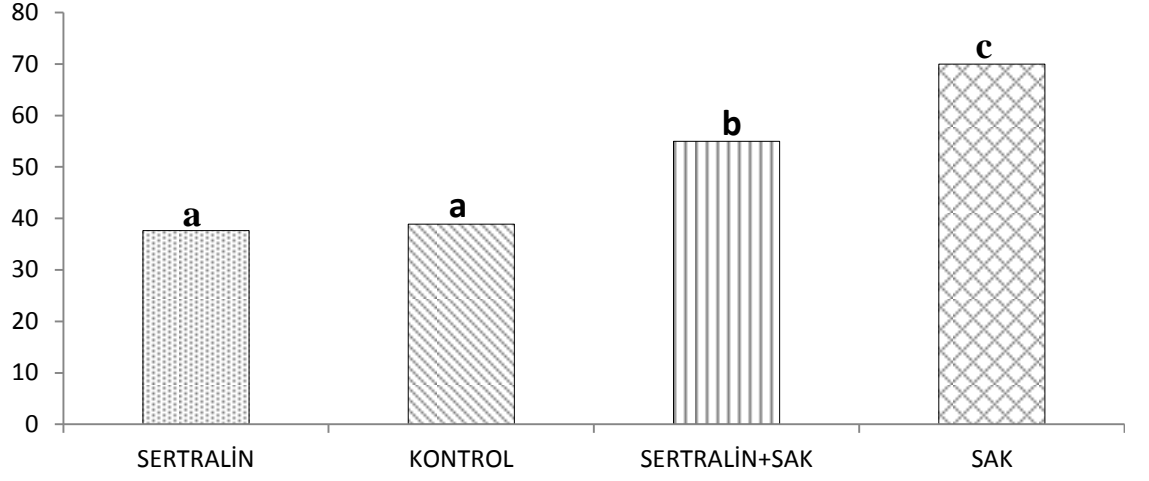
Grafik 5: Serum GPX düzeyleri, aynı harfler arasında $p < 0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

5.3. İMMUNOLOJİK BULGULAR

Gruplardaki tüm deneklerden sakrifiye edilmeden önce kandan örnekler alınarak TNF- α ve IL-1 β serum düzeylerine bakıldı.



Grafik 6: Serum IL-1 β düzeyleri, aynı harfler arasında $p < 0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.



Grafik 7: Serum TNF- α düzeyleri, aynı harfler arasında $p < 0.05$ 'e göre istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

6. TARTIŞMA

Tıp alanında meydana gelen tüm gelişmelere rağmen SAK sonrası oluşan vazospazm ve komplikasyonlarının tedavisi halen net olarak ortaya konabilmiş değildir. Mortalite ve morbiditenin kanamış anevrizma hastalarında en önemli sebebi vazospazmdir. Bu konuda henüz net bir tedavi geliştirilememiş olmasının en önemli nedeni vazospazm mekanizmalarının multifaktöryel olmasıdır. Vazospazm, 1951’de ilk kez radyolojik olarak gösterilmesinin ardından birçok çalışmaya konu olmuştur. Yapılan çalışmalarda SAK geçiren hastaların % 70’inde radyolojik vazospazm görülmesine rağmen ancak % 30-40’ında semptomatik serebral iskemi geliştiği görülmüştür (51).

1979 yılında Barry ve ark. ratlarda ilk kez deneysel vazospazm modelini bildirdiler. İdeal deneysel SAK modeli, öncelikli olarak insandaki anevrizma rüptürü sonrasında gelişen subaraknoid kanamaya yakın özellikler göstermeli, seçilen hayvan modeli uygulanacak tedaviye dayanıklı olmalı, ucuz olmalı ve çalışılması kolay bir model olmalıdır. Solomon ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada; SAK öncesi ve sonrasında serebral kan akımını incelemişler ve ratların SAK çalışmaları için uygun model olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada baziler arterde ortaya çıkan vazospazmın insandaki vazospazm ile benzer özellikleri gösterdiğini belirtmişlerdir (52). Bu çalışmada da ucuz ve kolay bulunur olması, ayrıca vazospazm oluşması sırasında insandaki vazospazma benzerliği nedeni ile ratlar seçildi.

Deneysel SAK oluşturma teknik olarak 3 başlık altında toplansa da, bu teknikler baz alınarak bir çok yöntem geliştirilmiştir:

1- Baziler arter veya büyük bir arterin delinmesi suretiyle etrafta kan toplanmasının sağlanması

2- Serebral majör bir arterin cerrahi olarak diseke edilmesi ve başka bir arterden alınan otolog kanın arter etrafına yerleştirilmesi

3- Subaraknoid boşluğa otolog arteriyel kanın enjekte edilmesi (53)

Çalışmalarda en fazla tercih edilen yöntem olması nedeniyle bu çalışmada da üçüncü yöntem kullanıldı.

SSRI'lar serotonerjik disfonksiyona bağlı geliştiği ortaya konmuş olan inme sonrası depresyonda yaygın olarak kullanılan ve etkinlikleri kanıtlanmış ajanlardır. Literatürden bir vaka bildiriminde; rüptüre olmuş anevrizma sonrası SAK oluşan hastada cerrahi sonrası vazospazm meydana gelmiş olup, buna bağlı olarak prefrontal korteks ve korona radiata enfarktı gelişmiştir. Cerrahi sonrasında meydana gelen patolojik gülmenin bu bölgenin enfarktına bağlı olduğu düşünülmüştür (54). Bu patoloji sertralin kullanımı sonrası geçmiş olduğundan sertralinin serotonerjik disfonksiyonu düzeltici etkisinin olduğu düşünülmüştür.

Serotonin beyin arterleri üzerinde kompleks etkilere sahip önemli bir monoamindir. SSRI' lar büyük beyin arterlerini daraltmakta, küçük beyin arterlerini de genişletmektedir (74). Bu özellik vazospazm olayında önemli role sahip olabilecekleri tezini güçlendirmektedir.

Sertralin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) grubuna ait bir farmakolojik ajandır. Hücre dışı serotonin seviyesini artırır, beyinden türetilen nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini artırır, antioksidan ve anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir (73,74).

Vazospazm ve buna bağlı meydana gelen değişiklikler, konuyla ilgili birçok teori olmasına rağmen henüz net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. SAK sonrası intrakraniyal basınç artışı ve dolayısı ile serebral perfüzyon basıncında düşme meydana gelir. Bunun neticesinde de beyin dokusunda beslenme bozukluğu oluşur. Daha sonra akut inflamasyon, serbest radikal oluşumu, antioksidan ajanların azalması, lipid peroksidasyonu gibi birçok sorunun ortaya çıkması, bu durumun ne kadar karmaşık olduğunun bir göstergesidir. Sadece serebral damarlarda meydana gelen değişiklikler söz konusu olmayıp, çok sayıda morfolojik ve biyokimyasal değişikliklerin olması değişik çalışmaların yapılmasına neden olmuştur.

Sertralinin literatürde ortaya konmuş etkilerinden yola çıkılarak, bu deneysel SAK modeli çalışmasında sertralin kullanımının etkinliği araştırıldı.

Yapılan bu deneysel çalışma sonrası alınan doku örneklerinde H-E boyama sonrası yapılan incelemelerde kontrol grubunda beyin dokusu normal histolojik görünümde izlendi (Resim 1A). Beyin korteksinde bulunan nöronların normal histolojik görünümde olduğu tespit edildi (Resim 1B). SAK grubunda ise beyin doku örneklerinde belirgin histopatolojik değişiklikler olduğu gözlemlendi. Bu histopatolojik değişiklikler piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyon (oklar) (Resim 2A), mononükleer hücre infiltrasyonu (oklar) (Resim 2B), vasküler konjesyon (oklar) (Resim 2C,D), nöron dejenerasyonu (Resim 2E) olarak belirlendi. Ancak Sertralin uygulamasının SAK modeli oluşturulan gruptaki histopatolojik hasarı azalttığı, bu olumsuz etkileri anlamlı derecede giderdiği tespit edildi. SAK + Sertralin grubunda ise piamater tabakasında hücre infiltrasyonu ve konjesyonda azalma (oklar) (Resim 3A), az hemoraji (oklar) (Resim 3B), mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma (oklar) (Resim 3C), nöron dejenerasyonunda belirgin bir azalma (Resim 3D) olduğu saptandı. Sertralin grubunda ise beyin dokusu (Resim 1C) ve nöronlar (Resim 1D) normal histolojik görünümde izlendi.

Bütün gruplarda beyincik dokusu incelendiğinde ise Kontrol (Resim 4A) ve Sertralin (Resim 4D) gruplarında normal histolojik görünümde Purkinje hücreleri (oklar) olduğu tespit edildi. SAK grubunda belirgin dejenere Purkinje hücreleri (Resim 4B) olduğu, SAK + Sertralin grubunda dejenere Purkinje hücrelerinde önemli derecede azalma (Resim 4C) olduğu tespit görüldü.

Yine gruplardaki tüm deneklerden sakrifiye edilmeden önce kandan örnekler alınarak TBARS, GSH, SOD, CAT, GPX, TNF- α ve IL-1 β serum düzeylerine bakıldı. SAK+sertralin grubunda, SAK grubuna göre TBARS, TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüş görülürken; GSH, SOD ve CAT düzeylerinde ise anlamlı derecede artış tespit edildi.

Tüm bu bilgiler ışığında yapılan bu çalışmada sertralinin, SAK sonrası meydana gelen akut inflamasyon parametrelerini azalttığı, antioksidan parametreleri ise arttırdığı tespit edildi. Ayrıca yapılan histolojik incelemelerde de dejenere Purkinje hücrelerinde ve mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma sağlayarak serebral doku hasarını sınırlayıp azalttığı görüldü. Elde edilen sonuçlar sertralinin, SAK sonrası meydana gelen olumsuz etkileri istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığını göstermektedir.

Mevcut literatür eşliğinde bu sonuçlar değerlendirildiğinde aşağıdaki mekanizmalar yoluyla sertralinin bu etkileri sağladığı düşünülmektedir:

1-Antioksidan etki mekanizması yoluyla

Oksidatif hasar ve serbest radikal üretimindeki artışın hayvan beyinde iskemi/reperfüzyondan sonra meydana geldiği kanıtlanmıştır. Farelerde yapılan bir çalışmada, iskemi/reperfüzyon modeli oluşturulmuş ve nitrit konsantrasyonunun artışı yanında CAT'ın, SOD 'ın ve redoks oranının azalması ile beraber oksidatif hasar ortaya çıktığı görülmüştür. Sertralin (5 ve 10 mg/kg) tedavisi lipid peroksidleri ve nitriti ciddi miktarda azaltmış; CAT ve SOD seviyelerini ise arttırmıştır. Ayrıca sertralin tedavisi redoks oranını düzelterek iskemik beyinde glutasyon sistemini de restore etmiştir. Bu da sertralinin antioksidan etkisi olabileceğini ve bunu nitrik oksit mekanizması üzerinden yapabileceğini düşündürmektedir (76). Yapılan bu çalışmada elde edilen antioksidan parametrelerdeki belirgin artış da bu verileri desteklemektedir. Ayrıca bu bulgular nörodejeneratif hastalıklarda sertralinin antioksidan etkisi olduğunu gösteren eski çalışmalarla da uyumludur. Görünen o ki sertralin iskemi reperfüzyon hasarında da antioksidan benzeri etki göstermektedir.

2-Antiinflamatuvar ve nöroprotektif etki mekanizması yoluyla

Yine sıçanlarda yapılan deneysel bir çalışmada alınan kan değerlerinde proinflamatuvar parametrelerden olan TNF alfa ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir (75). İnflamasyon yolaklarının geç dönem postiskemik hasarı artırıcı ve nörolojik tabloyu kötüleştirici etkileri bilinmektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, SSRI'ların nötrofil granülositleri ve mikrogial aktiviteyi inhibe ederek inflamasyonu azalttığını ortaya koymaktadır. Bu da iskeminin nöronal integrasyonu yıkıcı etkilerine karşı koruyucu etkilere sahiptir. Bir SSRI olan fluoksetin ile yapılan bir başka çalışmada ise orta serebral arter (MCA) oklüzyonu uygulanan ratlarda, ilacın postiskemik 9. saatte uygulanmasına rağmen daha az iskemik hasar oluşmasını sağladığı gösterilmiştir (77). Fluoksetin'in antiinflamatuvar etkilerinin geç dönem postiskemik inflamasyonu azaltarak nöral koruyucu etki göstermesi, sertralin gibi diğer SSRI'ların da benzer etkileri gösterebileceği tezini ortaya koymuştur.

3-Serebral kan akımı otoregülasyonunun restorasyonu yoluyla

İskemik süreçte en önemli belirleyici faktörler iskeminin süresi ve serebral kan akımının erken restorasyonudur. Literatüre göre, sellüler oksijen konsantrasyonuyla yakın ilişkili olarak salgılanan HIF 1'in (hipoksiyle uyarılabilir faktör) iskemi sonrası nöronal sağ kalımda önemli rol oynadığı görülmektedir (78). Yine hemoglobindeki hemin biliverdin, karbonmonoksit ve demire degradasyonunu düzenleyici bir enzim olarak çalışan hemooksijenazın (HO) indüklenebilir formu olan HO-1, bu süreçte rol

oynadığı düşünölen bir diğer önemli katalazdır. Burada ortaya çıkan karbonmonoksit damar düz kas uyarılmasında nitrik oksit senteziyle ilişkili yollardan farklı mekanizmalarla damar tonusunu etkilemektedir (78). Son yıllardaki çalışmalar HO-1'in serebral iskemik süreçler sonrası uyarılmasının, iskemiden etkilenen nöronların sağ kalımında önemli katkısı olduğunu göstermektedir. Literatürde fototrombotik kortikal iskemi oluşturulmuş fare modelinde SSRI türevleri olan fluoksetin ve sertralin ile postiskemik tedavi uygulandığında, serebral kan akımının otoregülasyonunda olumlu etkiler olduğu gözlenmiş ve infarkt alanlarında kontrol gruplarına göre belirgin fark izlenmiştir. Yine bu çalışmada HIF 1 ve HO-1 proteinlerinde ekspresyon artışı gösterilmiştir. Bu proteinlerin artışının gen ekspresyonu yoluyla oksijen homeostazisinde önemli rol oynayan VEGF(vasküler endotelial büyüme faktörü) aktivasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (79). Bunun dışında, SSRI' ların küçük beyin arterlerinin düz kas hücrelerindeki kalsiyum sinyal mekanizmalarıyla etkileşime girerek vazodilatasyona yol açmaları, serebral mikrosirkülasyonun erken düzelmesine katkıda bulunduğunu düşündürebilir. Postiskemik sertralin ve fluoksetin tedavisi serebral otoregülasyonun daha düşük ortalama kan basıncıyla sağlanacak şekilde kurulabilmesini sağlamaktadır.

SSRI'ların deneysel çalışmalarda kan beyin bariyerinin bütünlüğünün korunmasında da olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmalarda SSRI uygulanan gruplarda beyin ödemi şiddeti anlamlı derecede az olarak ortaya çıkmıştır (77).

4-Otonomik sinir sisteminin modülasyonu yoluyla

Elde edilen kanıtlar SSRI' lar ile kronik tedavi edilen olgularda dorsal rafe nükleuslarındaki somatodendritik 5-HT1A otoreseptörlerinde desensitizasyon olduğunu göstermektedir. Hayvan çalışmalarda SSRI' lar ile yapılan kronik tedavide, kaudat-putamen ve frontal kortekste beta adrenarjik upregülasyonun uyarıldığını göstermiştir. Bu da postsinaptik 5-HT1A reseptörlerince ortaya çıkarılan fizyolojik yanıtların duyarsızlaşmasına yol açar (80). Reseptör duyarlılığının değişmesinin, serebral hasar-iskemi süreçleri sonrası otoregülasyonun restorasyonunu olumlu etkileyen faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir.

5-Nöroplastisite yoluyla

Nörotrofinler, embriyogenezis ve organogeneziste katkıları olan proteinlerdir. Ayrıca nörotrofinler çevresel, emosyonel, davranışsal, fiziksel ve nörofizyolojik uyaranlara karşı ortaya çıkan morfolojik değişikliklerin otoregülasyonunu sağlarlar.

Tüm bu yapısal adaptasyona nöroplastisite adı verilir. Nörogenez (progenitör kök hücrelerden yeni nöronların oluşması) ventriküler subependim ve hipokampal dentat girusun subgranüler bölgesi gibi özellikli bölgelerde ortaya çıkmakta ve iskemik ya da travmatik süreçlerde beyin hasarının düzeltilmesinde rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında SSRI' ların nörogenezisi ve hipokampustan nörotrofinlerin salınmasını arttırdığı gösterilmiştir (74). Birçok çalışmada SSRI' lar ile indüklenmiş nörogenezisin postiskemik hasarı sınırlayıcı etkileri gösterilmiştir.



7. SONUÇ

Bu çalışmada ratlarda sisterna magnaya otolog kan enjeksiyonu ile deneysel subaraknoid kanama modeli oluşturuldu. Subaraknoid kanama sonrası meydana gelen vazospazm tedavisinde henüz etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Yapılan çalışmalar neticesinde proinflamatuvar ajanların arttığı; antioksidan ajanların ise azaldığı tespit edilmiştir. Bundan yola çıkarak, literatürde bu etkilere sahip olabileceği gösterilmiş olan sertralinin ratlarda deneysel subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm'da olumlu etkileri araştırılmıştır. Sakrifiye edilen ratlardan beyin dokusu ve serum örnekleri alındı. Hazırlanan preparatların mikroskop ile histopatolojik incelemesi yapıldı. Elde edilen sonuçlardan tedavi grubunda mononükleer hücre infiltrasyonunda, vasküler konjesyonda ve nöron dejenerasyonunda azalma saptandı. Yapılan biyokimyasal analizlerden TBARS ve immünolojik parametrelerden TNF- α ve IL-1 β sonuçları da histopatolojik inceleme sonuçları ile korelasyon göstermektedir. CAT, TBARS, GSH, GPX değerlerinde ise anlamlı artış tespit edildi. Tüm bu bulgular doğrultusunda, sertralin kullanımının oluşturulan deneysel SAK modelinde ortaya çıkan vazospazmın önlenmesinde olumlu etkilerinin olduğu ve bu konuda daha çok araştırma yapılması gerektiği söylenebilir. Özellikle sertralin ile aynı aileden gelen diğer SSRI bileşiklerinin incelenmesi, serebral oksijenizasyon homeostazisinde önemli rolü olduğu düşünülen VEGF ekspresyonu ile ilgili deneysel çalışmaların artırılması bu sürece katkıda bulunacaktır.

8. ÖZET

Subaraknoid kanama (SAK) sonrası gelişen vazospazm, etyolojisi ve sonuçları bakımından henüz net olarak aydınlatılamamış bir tablodur. SAK sonrası gelişen vazospazm ile ilgili birçok teori olup, bunlardan bir tanesi de proinflamatuvar ajanların artışı, antioksidan ajanların ise azalmasıdır. Sıçanlarda yapılmış deneysel çalışmalarda, sertralin kullanımı sonrası alınan kan değerlerinde proinflamatuvar parametrelerden olan TNF- α ve IL-1 β düzeylerinde anlamlı derecede azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu bilgilerden yola çıkılarak sertralinin deneysel SAK modelinde ortaya çıkan vazospazm tedavisindeki etkinliği araştırıldı.

Çalışmada, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı ve ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen erişkin Spraque-Dawley ırkı erkek rat kullanıldı. Kontrol grubu n=5, diğer gruplar ise n=6 olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. 1.grup kontrol grubu, grup 4 sertralin grubu olarak oluşturuldu. Grup 2 ve 3'e ise hayvanların sisterna magnalarına otolog arteriyel kan verilerek SAK meydana getirildi.

Daha sonra tüm hayvanlara geniş kraniektomi yapılarak beyin, beyincik ve beyin sapları total çıkarıldı. Ardından tüm hayvanların beyin dokusundan kesitler alınarak bunların 40X büyütmede fotoğrafları çekildi. Bu dokulardan mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve nöron dejenerasyonu incelemesi yapıldı. Elde edilen değerlere göre oluşturulan deneysel SAK modelinde sertralin kullanımının mononükleer hücre infiltrasyonu, vasküler konjesyon ve nöron dejenerasyonunu istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı tespit edildi. Ayrıca hayvan çalışmalarında SSRI' ların nörogenезisi ve hipokampustan nörotrofinlerin salınmasını arttırdığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular ışığında yapılan bu çalışma neticesinde Sertralin'in deneysel SAK modelinde oluşan vazospazmın çözülmesi üzerinde etkili olduğu kanısına varıldı.

9. SUMMARY

Vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH) is a view which has not yet been clarified in terms of etiology and results. There are many theories about vasospasm developing after SAH, one of which is the increase of proinflammatory agents and the decrease of antioxidant agents. In experimental studies performed in rats, blood levels after sertraline use were found to be significantly decreased in proinflammatory parameters, TNF- α and IL-1 β levels. From this information, the efficacy of sertraline in the treatment of vasospasm occurring in the experimental SAH model were investigated.

In the study, adult Sprague-Dawley race male rats weighing between 250-350 g were used, which have not been used previously in any study. The rats were divided into 4 groups as n = 5 in the control group and n = 6 in the other groups. Group 1 control group was comprised as group 4 sertraline group. In group 2 and 3, autologous arterial blood was given to the cisterna magna of the animals and the SAH was generated.

All animals were then subjected to extensive craniectomy and brain, cerebellum and brain stem were removed. Then, sections of brain tissue of all animals were taken and their 40X magnification photographs were taken. Mononuclear cell infiltration, vascular congestion and neuron degeneration were examined from these tissues. It was found that using of sertraline reduced statistical significance in mononuclear cell infiltration, vascular congestion, and neuron degeneration in the experimental SAH model according to the obtained values. It has also been shown in animal studies that the SSRI enhances the release of neurotrophins from hippocampus and the generation of neurogenesis. As a result of this study on all these findings, it was concluded that sertraline is effective on the dissolution of vasospasm occurring in the experimental SAH model.

10. KAYNAKLAR

1. Özdemir M, Kahiloğulları G, Cömert A, Çağlar YS, Elhan A, Sılav G, Uğur HC. Processus clinoides anterior ve posterior arası köprüleşme ve foramen caroticoclinoidale: anatomik çalışma. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2006; 59: 175-8.
2. Yaşargil M, Fox J. The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg Neurol; 1975;3: 7-14.
3. Yaşargil M. Microneurosurgery, Vol. II. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1984; 165-221.
4. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W: Guidelines for the management to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 1994; 25: 2315-2328
5. Hurtig HI, Reiwich M. Clinical aspect of cerebrovascular disease. In Golde sohn ES, Apple SH. (Eds). Neurology. Philadelphia: Lee febiger, 1977; 769-811.
6. Chyatte D, Chen TL, Bronstein K, Brass LM: Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. J Neurosurg 81:525-530, 1994
7. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. N Engl J Med. 1992;326:733–736.
8. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. (Review) Neurosurg 40:651-662,1997
9. Poli P, Peillon C, Lahda E, Watelet J, Testart J: Anévrysmes intracraniens multiples en rapport avec une maladie de Recklinghausen: A propos d'un cas. **J Mal Vasc**19:253-255, 1994.
10. Thorogood M, Mann. J, Murphy M, Vessey M: Fatal stroke and use of oral contraceptives: finding from a case-control study. Am. J. Epidemiol; 136:35-45,1992.
11. Morris K M, Shaw, Foy P M: Smoking and subarachnoid hemorrhage: case control study. Br J Neurosurg; 6: 429- 432,1992.
12. Mc Fadzen RM, Doyle D, Rampling R, Teasdale E, Teasdale G: Pituitary apoplexy and its effects on vision. Neurosurg 1991; 29: 669-75

13. McDonald RL, Weir B: Perioperative Management of Subarachnoid Hemorrhage. Youmans Fifth edition, Vol II, Philadelphia, Elsevier 1996; 1813-38.
14. M O McCarron, M J Alberts, P McCarron: A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:491-493.
15. Aksoy K, Palaoğlu S, Pamir N, Tuncer R(Ed): Temel nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği yayımları Cilt 1 2005; 441-457
16. Drake CG: Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scala. *J Neurosurg* 1988; 68:985-986
17. Bederson JB, Connolly ES, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringer MN, Duldner JE Jr, Harbaugh RE, Patel AB, Rosenwasser RH. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid menorrhage. A statement for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the Stroke Council. American Heart Association. *Stroke* 2009; 40:994-1025.
18. Binet EF, Angtuaca EJC. Radiology of intracranial aneurysm. In Wilkins RH, New York. 1985; 1341-54.
19. Uysal E, Yanbuluğlu B, Ertürk M, Kılınc BM, Başak M. Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 77-82
20. Kiriş T, Sencer A: Subaraknoid kanamanın komplikasyonları, in Aksoy K (ed): Temel Nöroşirürji. Ankara, TND Yayınları, 2005, cilt 1, pp 448-453.
21. Mayberg M: Cerebral Vasospasm. *Neurosurg Clin N Am* 9 (3):615-627,1998.
22. Ecker A, Riemenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8 (6): 660-667, 1951.
23. Kassel NF, Peerless SJ, Durward QJ: Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 11: 337-343, 1982
24. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6: 1-9, 1980

25. Pakarinen S: Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand* 43 (Suppl 29): 1-28, 1967.
26. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey RG Jr, Diringer M, Haley EC Jr, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP Jr, Feinberg W, Thies W: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement of healthcare professionals from a special writing group of Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 90: 2592-2605, 1990
27. Kassel NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16: 562-572, 1985
28. Haley EC Jr, Kassell NF, Torner JC: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: The North American experience. *Stroke* 23: 205-214, 1992.
29. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH: Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*, 56 (4): 633 – 654, 2005.
30. Weir BKA, McDonald RL, Stoodley M: Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir (Wien)* 72: 27-46, 1999
31. Alabadi JA, Torregrosa G, Miranda FJ, Salom JB, Centeno JM, Alborch E: Impairment of the modulatory role of nitric oxide on the endothelin-1-elicited contraction of cerebral arteries: A pathogenetic factor in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery* 41:245–253, 1997
32. Zhou ML, Shi JX, Hang CH, Cheng HL, Qi XP, Mao L, Chen KF, Yin HX. Potential contribution of nuclear factor-kappaB to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007 Feb 7
33. Gallia GL, Tamargo RJ. Leukocyte-endothelial cell interactions in chronic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 28 (7):750-8, 2006
34. Bowman G, Bonneau RH, Chinchilli VM, Tracey KJ, Cockroft KM. A novel inhibitor of inflammatory cytokine production (CNI-1493) reduces rodent posthemorrhagic vasospasm. *Neurocrit Care.* 5 (3):222-9, 2006
35. Barker FG, Heros RC: Clinical aspects of vasospasm. *Neurosurgery Clinics of North America* 1990, 1,2:277-287

36. Song JK, Elliott JP, Eskridge JM: Neuroradiologic diagnosis and treatment of vasospasm. *Neuroimaging Clin N Am* 7(4): 819-835, 1997.
37. Origitano TL, Wsachler TA, Reichman OH. Sustained increased CBF with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution (Triple-H therapy) after SAH. *Neurosurgery*, 1990; 27:729-740
38. Karinen P, Koivukangas P, Ohinmaa A, Koivukangas J, Ohman J: Costeffectiveness analysis of nimodipine treatment after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery* 1999; 45:780-785
39. Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH. Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1998; 88:557-561.
40. Tamer L, Polat G, Eskandari G, Ercan B, Atik U. Serbest radikaller. *Mersin Üniv. Tıp Fak Der*, 2000; 1 (1): 52-58.
41. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189: 41–54
42. Çiçek D. Exercise and oxidative stress. *Ana Kar Der* 2006; 6:141–142
43. Amorim AM, Gasques MD, Andreus J, Scharf M. The application of catalase for the elimination of hydrogen peroxide residues after bleaching of cotton fabrics. *An Acad Bras Cienc.* 2002; 74: 433-436
44. Cross CE., Halliwell, B., Borish ET., 1987. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med.* Oct; 107 (4): 526-45.
45. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 95 (2):351-8.
46. Sun Y, Oberley LW, Li Y. (1988). A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem.* 34 (3):497-500.
47. Beutler E. (1975). Red cell metabolism. In: *A Manual of Biochemical Methods.* Int J Mol Sci. 13(2): 1790–1803
48. Aebi H. (1984). Catalase in vitro assay methods. *Methods Enzymol.* 105:121-6.
49. Ellman G. (1959). Tissue sulphhydryl groups. *Arch Biochem Biophys.* 82(1):70-7.
50. *Brain and Behavior*, 2015; 5(10), e00373, doi: 10.1002/brb3.373
51. Liu-Deryke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 2006 Feb; 26(2):182-203

52. Solomon RA, Antunes JL, Chen RY, Bland L, Chien S. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: a new animal model. *Stroke* 1985, 16(1):58-64.
53. Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery* 2000; 46: 448-60
54. Hayato Takeuchi, Kazuhide Iwamoto, Mao Mukai, Tomoaki Fujita, Hitoshi Tsujino, and Yoshihiro Iwamoto Effective use of sertraline for pathological laughing after severe vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage; *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54,231-235,2014
55. Heimke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitor. *pharmacol ther* 2000; 85: 11-28; Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, et al. selective serotonin reuptake inhibitors: A review of its effects on intraocular pressure. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 293-310.
56. Dumlu K, Cimilli C. Erken yaşam stresörlerinin nörobiyolojik sonuçları. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2003; 14: 301-310.
57. Çelik G. İndometazin, selekoksib ve meloksikam'ın sıçanlarda mide ve karaciğer dokusu MDA, GSH, MPO ve eritrosit MDA, GSH ve NO seviyelerine etkisi; selekoksib, meloksikam ve ranitidin'in indometazin uyarımlı gastrik ülserlere antiülser etkileri. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Erzurum 2004
58. Chakraborti A, Gulati K, Ray A. Age related differences in stress-induced neurobehavioral responses in rats: modulation by antioxidants and nitrenergic agents. *Behav Brain Res* 2008; 194: 86-91.
59. Kumar P, Kumar A. Possible role of sertraline against 3-nitropropionic acid induced behavioral, oxidative stress and mitochondrial dysfunctions in rat brain. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry* 2009; 33: 100-108.
60. Özgöçmen S, Özyurt H, Söğüt S ve ark. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int* 2006; 26: 598-603.
61. Iwanaga H, Wakai S, Ochiai C, Narita J, Inoh S, Nagai M: Ruptured cerebral aneurysms missed by initial angiographic study. *Neurosurgery* 27:45-51, 1990
62. Salary M, Quigley MR, Wilberger JE Jr. Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. *J Neurosurg.* 2007 Jul;107(1):13-7

63. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemelä M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surgical Neurology* 2008; 70:8–29
64. Aihara Y, Jahromi BS, Yassari R, Nikitina E, Agbaje-Williams M, Macdonald RL. Molecular profile of vascular ion channels after experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 24 (1):75-83, 2004
65. Takahashi M, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage. *Contemporary Neurosurgery* 2006;Vol 28 No 15.
66. Kassell NF, Shaffrey ME, Shaffrey CL. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In Apuzzo MED, ad. *Brain Surgery: Complication Avoidance and management.* New York, Churchill Livingstone 1992;:847-56
67. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology* 2010;74:1494-1501
68. Linn FH, Wijdicks EF, van der Graaf Y, et al. Prospective study of sentinel headache in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet (London, England)* 1994;344:590-593
69. Bymaster, F.P., Zhang, W., Carter, P.A., Shaw, J., Chernet, E., Phebus, L., Wong, D.T., Perry, K.W., 2002, Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)*, 160(4):353-61p. Epub 2002 Jan 29.
70. Huzarska, M., Zielinski, M., Herman, Z.S., 2006, Repeated treatment with antidepressants enhances dopamine D1 receptor gene expression in the rat brain. *European Journal of Pharmacology*, 532, 208-213p.
71. SK Kulkarni, A Dhir *Eur J Pharmacol*, 569 (1) (2007), sayfa 77-83
72. Q. Peng, N. Masuda, M. Jiang, Q. Li, M. Zhao, CA Ross ve diğerleri. *Exp Neurol*, 210 (1) (2008), s. 154-163
73. W. Duan, Q. Peng, N. Masuda, E. Ford, E. Tryggestad, B. Ladenheim ve diğerleri. *Neurobiol Dis*, 30 (3) (2008), s. 312-322
74. P. Kumar, A. Kumar, *J Med Food*, 12 (3) (2009), s. 591-600
75. *Pharmacological Reports*; Cilt 69 Sayı 2, Nisan 2017 Sayfa 306-313; Jaskamal Singh Gill, Sumit Jamwal, Puneet Kumar, Rahul Deshmukh
76. *Pharmacology Division, University Institute of Pharmaceutical Sciences, UGC Centre of Advanced Study, Panjab University, Chandigarh 160014, India*

- 77.** Young JB, Singh TD, Rabinstein AA, Fugate JE, Neurocrit Care 2016 Apr; 24 (2):197-201. SSRI/SNRI Use is Not Associated with Increased Risk of Delayed Cerebral Ischemia After aSAH.
- 78.** Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. Timo Siepmann, Ana Isabel Penzlin, Jessica Kepplinger, Ben Min-Woo Illigens, Kerstin Weidner, Heinz Reichmann & Kristian Barlinn
- 79.** Fluoxetine and Sertraline Attenuate Postischemic Brain Injury in Mice. Tae Kyeong Shin, Mi Sun Kang, Ho Youn Lee, Moo Sang Seo, Si Geun Kim, Chi Dae Kim, and Won Suk Lee. Korean J Physiol Pharmacol Vol 13:257-263, June, 2009
- 80.** Richardson B. P. Serotonin and Nociception. Annals of the New York Academy of Sciences, 600: Pages 511-519. 2006.