

Serebral Vazospazmda Tıbbi ve Endovasküler Tedavi

Çağatay Andıç¹, Feyyaz Baltacıoğlu²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iskemik kavramlarının, tanımı ve patofizyolojisi.
- Serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iskeminin medikal ve endovasküler tedavisinde konvansiyonel ve yenilikçi yaklaşımlar.

Andıç C, Baltacıoğlu F. Serebral vazospazmda tıbbi ve endovasküler tedavi. Trd Sem 2022;10(1):128-145.

Serebral vazospazm, anevrizmal subaraknoid kanama sonrası, vasküler duvar içindeki düz kas kontraksiyonu nedeniyle serebral arter çapının geçici olarak fokal veya yaygın daralması olarak tanımlanır. Anjiyografik vazospazm bulguları hastaların yaklaşık %30-%70 inde görülür ve maksimum pikini 5 ila 14. günler arasında yapar [1,2]. Vazospazm, arteriyel daralmanın radyolojik bir gözlemidir. Vazospazm gözlenen hastaların ise sadece %20-%25 inde klinik iskemik semptom ve bulgular açığa çıkmaktadır. Bu durumda, subaraknoid kanama sonrası gelişen iskeminin klinik bulgu ve belirtilerini tanımlamak için "semptomatik vazospazm" terimi yerine "gecikmiş serebral iskemik" terimini kullanmak daha sağlıklı olacaktır [3]. Gecikmiş serebral iskemik; anevrizma tedavisi sonrası hidrosefali, enfeksiyon, elektrolit imbalansı gibi başka sebeplere bağlı olmayan ve 1 saatten uzun süren fokal nörolojik defisit ve/veya Glaskow koma skorumunda en az 2 puan düşüş olarak tanımlanır [4].

Terimler ve tanımlardaki tutarsızlığın başlıca nedeni, vazospazmın radyografik kanıtlarının serebral iskeminin klinik özellikleriyle birleştirilmesidir. Buna karşın birden fazla faktör gecikmiş serebral iskemik katkıda bulunabilir. **Gecikmiş serebral iskemik, vazospazmın aslında potansiyel bir sonucudur. Gecikmiş serebral iskemik patogenezinde; erken beyin hasarı, kan-beyin bariyeri bozulması, mikrotromboz, kortikal yayılan depolarizasyonlar ve serebral otoregülasyonun bozulması gibi ile daha karmaşık faktörler de rol oynamaktadır [5-9].** Her ne kadar aralarında ki korelasyon mükemmel olmasa da subaraknoid kanama sonrası gecikmiş serebral iskeminin en önemli sebeplerinden biri vazospazm olarak kabul edilmektedir [10].

PATOFİZYOLOJİ

Kanama sonrası subaraknoid boşluğa salınan kan bozulma ürünleri ve hemoglobin, oksidatif

¹Department of Radiology, Baskent University, Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

²Department of Radiology, American Hospital, İstanbul, Turkey

✉ Çağatay Andıç • cagatayandic@gmail.com

stresi tetikler ve kalsiyum kanallarının doğru-
dan aktivasyonu yoluyla düz kas hücrelerinde
serbest radikal hasarına yol açar. Ayrıca bu
durum nitrik oksid yıkımına ve aynı zamanda
güçlü bir serebral vazokonstriktör olan endote-
lin 1 düzeylerinin artmasına neden olur ve eşlik
eden anjiyogenez, inflamasyon ve hücre dışı
matris yeniden şekillenmesi potansiyel olarak
damar daralmasını başlatabilir [6,11-15]. Bütün
bu teorilere rağmen vazospazm ve gecikmiş
serebral iskeminin kesin oluşum mekanizması
halen belirsizliğini korumaktadır.

TANI

Gecikmiş serebral iskemi tanısı nörolo-
jik muayeneye dayanır. Semptomlar sıklıkla
subakuttur ve dalgalanma gösterebilir. Bilinç
düzeyi intakt olan hastalarda herhangi bir
erken nörolojik defisiti aydınlatmak için sık
klinik muayene yaklaşımı kullanılabilir [16].
Bununla birlikte, yüksek dereceli kanamalarda
ve başlangıç Glaskow koma skoru düşük olan
veya sedatif ilaçlar alan hastalarda muayene
bulguları sınırlıdır ve radyolojik bulgulara
güvenmeyi gerektirir [17]. Vazospazmın tespi-
tinde ki primer invaziv olmayan yöntem, orta-
lama serebral kan akış hızı elevasyonlarının
ölçümünde kullanılan transkraniyal doppler
ultrasonografi olarak kabul edilmektedir. Fakat
transkraniyal doppler ultrasonografi kullanımı,
operatörün deneyimine, akustik pencerelerin
mevcudiyetine ve hasta işbirliğine bağlıdır ve
distal damarları görüntüleme potansiyeli sınır-
lıdır [18]. Serebral vazospazm ve/veya gecikmiş
serebral iskemi vakalarında damar çapı, akış
hızı ve bölgesel perfüzyonu değerlendirmek
için bilgisayarlı tomografi, BT anjiyografi, BT
perfüzyon, Xenon BT, tek foton emisyonlu bil-
gisayarlı tomografi, pozitron emisyon tomog-
rafisi, difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans
görüntüleme, manyetik rezonans anjiyografi,
arteriyel spin etiketli (ASL) perfüzyon ve gibi
birçok görüntüleme modalitesi son yıllarda rağ-
bet görmektedir [19-22]. Tüm bu görüntüleme
yöntemlerine rağmen vazospazm tanısında yük-
sek hassasiyet ve özgüllük oranları ve yansırı

eş zamanlı endovasküler tedavi üstünlüğüyle
anjiyografi halen altın standart olmaya devam
etmektedir [23].

TEDAVİ

Profilaktik ve terapötik vazospazm tedavi-
sinin temel amacı serebral kan akımı ve beyin
oksijen dağılımını artırarak iskemik nöronal
hasarın azaltılmasıdır. Tedavide hastanın kli-
nik tablosuna ve tanısız bulgulara dayalı olarak
aşamalı bir yaklaşım kullanılmalıdır. Tedavi
protokolleri başlıca medikal ve endovasküler
olarak iki grupta değerlendirilebilir.

MEDİKAL TEDAVİ

Hemodinamik Ögmentasyon (Hipervolemi, Hemodilüsyon ve Hipertansiyon)

Poiseuille yasasına göre, serebral kan akışını
optimize etmek için kontrol edilebilen değiş-
kenler, basınç gradyanı (tansiyon, volüm) ve
kan viskozitesidir (dilüsyon). Bu formül üçlü-H
tedavisinin (Hipervolemi, Hemodilüsyon ve
Hipertansiyon) temelini oluşturur [24]. Üçlü
H tedavisi, bir dönem vazospazm tedavisi-
nin temel dayanağı olmakla birlikte, klinik
uygulamadaki faydası son dönemde ortaya
çıkan kanıtlarla sorgulanmaktadır [25].
Hipervoleminin amacı serebral kan akımını
arttırmaktır, ancak yapılan çalışmalarda; hiper-
volemik tedavi veya övolemik tedavi ile tedavi
edilen hastalarda ortalama global serebral kan
akımı, minimal bölgesel serebral kan akımı,
semptomatik vazospazm veya fonksiyonel
sonuç açısından anlamlı farklılıklar saptan-
mamıştır [26]. Ayrıca hipervolemik tedavide
pulmoner ödem, miyokard enfarktüsü, pnö-
moni, hiponatremi ve hastane kaynaklı komp-
likasyonlarda artış mevcuttur [27]. Mevcut
kılavuzlar, hipovolemiden kaçınmak için aşırı
hacim yüklemesi olmaksızın izotonik kristal-
loid ve kolloid solüsyon ile daha övolemik bir

yaklaşımı doğru kaymıştır [25]. Benzer şekilde *hemodilüsyon* da, üçlü H tedavisinin tartışmalı bir bileşeni olmaya devam etmektedir. İzovolemik hemodilüsyon kan viskozitesini azaltarak global serebral kan akımını artırmasına rağmen, oksijen taşıma kapasitesi üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir [28]. Üçlü H tedavisinin indüklenmiş *hipertansiyon* bileşeni ise serebral kan akımını artırmada hipervolemi ve hemodilüsyondan daha etkilidir. Bu yaklaşım, ortalama arter basıncını yükseltmeyi ve böylece serebral perfüzyonu artırmayı amaçlar [29]. Vazospazm sırasında gelişen otoregülasyonun kaybı, serebral perfüzyon basıncını vazopresif ajanlarla artırılabilen sistemik kan basıncına daha da bağımlı hale getirir [30]. İndüklenmiş hipertansiyon tedavisinde kullanılan fenilefrin, norepinefrin veya dopamin gibi vazopressör ajanların serebral kan akımını ve nörolojik sonucu iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir [31,32]. Tek başına vasopressörlere yanıt vermeyen hastalarda ise tedaviye dobutamin veya milrinon gibi ajanlarla inotropik desteğin eklenmesinin de yararlı olduğu bildirilmektedir [25]. **Övolemi ve indüklenmiş hipertansif tedavi günümüz Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği tedavi kılavuzlarında; sınıf I, seviye B kanıt olarak önerilmektedir [33].**

Oral nimodipin profilaksisi

Kalsiyum akışını azaltarak vazodilatasyona yardımcı olan ve bir dihidropiridin kalsiyum kanal antagonisti olan nimodipin şu anda ABD Gıda ve İlaç Dairesi tarafından serebral vazospazm tedavisi için onaylanmış tek farmakolojik ajan olmaya devam etmektedir. Gecikmiş serebral iskemi için nimodipin profilaksisi, çoğu merkezde standart subaraknoid kanama tedavi protokolünün yerleşik bir parçasıdır. Vazospazm üzerinde doğrudan bir etkisi olmasa da, nimodipinin nörolojik sonuçları iyileştirdiği ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir [34]. Bu etkilerin altında yatan kesin mekanizma belirsizdir, ancak anjiyografik vazospazmı önemli ölçüde tersine çevirmese de, L-tipi kalsiyum kanalları yoluyla

kalsiyum akışını bloke etme yeteneği, kalsiyum aracılı eksitotoksisteye karşı direnç kazandırabildiği düşünülmektedir [35]. Lipofilik doğası ve kan beyin bariyerini geçme yeteneği nedeniyle serebral damar sistemi için göreceli seçiciliği, nimodipini diğer kalsiyum kanalı antagonistlerinden üstün kılmaktadır [36]. Ayrıca nimodipinin diğer kalsiyum kanalı antagonistleriyle karşılaştırıldığında endojen fibrinolitik aktiviteyi artırma yeteneğinin, gecikmiş serebral iskemi patofizyolojisinde önemli bir sebep olan mikrotromboz oluşumunu da azaltabileceği de öne sürülmektedir [37]. **Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği kılavuzlarında önerilen mevcut tedavi rejimi (Sınıf I; Kanıt Düzeyi A) 21 gün boyunca her 4 saatte bir verilen 60 mg oral nimodipindir [33].** Nimodipinin en önemli yan etkisi hipotansiyondur ve doz azaltılarak tedavi edilmesi önerilmektedir [38].

Statinler

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz inhibitörleri olarak işlev görür. Teorik olarak endotelial nitrik oksit sentezini artırarak serebral vazospazmı azalttığı ve vasküler direnci azaltarak vazodilatasyonu kolaylaştırdığı öne sürülmüştür [39]. Bununla birlikte çok merkezli randomize Simvastatin faz 3 (STASH) çalışmasında ve yapılan bir meta-analizde statin tedavisinin serebral vazospazm, gecikmiş serebral iskemi veya mortalite insidansında kısa ve uzun vadede önemli bir faydası bildirilmemiştir [40,41]. Serebral vazospazmın önlenmesinde statinlerin rolünü belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Magnezyum sülfat

Magnezyum sülfat, beyin-kan bariyerini geçme kabiliyetine sahiptir. Teorik olarak kalsiyum reseptörlerini antagonize etmesi ve bu sayede vazodilatasyona neden olması ve eksitotoksisteyi önlemesi beklenir [42]. Her ne kadar

erken dönem çalışmalarda magnezyum sülfatın klinik sonuçlarda ve gecikmiş serebral iskemide faydası olduğu bildirilse de; iki prospektif randomize çok merkezli faz-3 çalışmada, klinik sonuçlar, serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iske mi insidansında anlamlı bir farka yol açmadığı gösterilmiştir [43,44]. **Günümüzde subaraknoid kanama sonrası magnezyum sülfat kullanımı rutin uygulamada önerilmemektedir.**

Endotelin reseptör antagonistleri

Endotelin reseptör antagonistlerinin, vasküler düz kas hücreleri üzerindeki vazokonstriktif peptitlerin inhibisyonu yoluyla vazodilatasyona yardımcı olması teorik olarak beklense de prospektif randomize faz 3 CONSCIOUS-3 (Clazosentan to Overcome Neurological Ischemia and Infarct Occuring After Subarachnoid Hemorrhage) çalışması clazosentan kullanımının mortalite, vazospazma bağlı morbidite ve fonksiyonel sonuç üzerine belirgin bir etkisi gösterilemediği için durdurulmuştur [45].

Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin, antiinflamatuvar özelliklerinin yanı sıra övolemı yönetiminde sıvı kaybını önleme ve hiponatremiyi düzenlemede kullanım alanı mevcuttur. Yapılan bir metaanalizde gecikmiş serebral iske mi insidansında azalma bildirilse de uzun vadeli nörolojik sonuçlarda anlamlı bir fark saptanmamıştır [46]. Elektrolit yönetiminde potansiyel faydaları düşünülse de bunu destekleyecek prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Vazoaktif ajanlar

Milrinon: Milrinon, pozitif inotropik ve doğrudan vazodilatör aktiviteye sahip bipiridin metil karbonitril analogudur. Kalp ve damar kasında sıklık adeno zin monofosfata (cAMP) özgü fosfodiesteraz III izoenzimini seçici

olarak inhibe eder. Vazodilatasyon, düz kastaki cAMP seviyelerindeki artışa bağlı olarak meydana gelir, bu da sarkoplazmik retikulum kalsiyum alımını kolaylaştırır, kasılma için mevcut kalsiyum miktarını azaltır ve böylece vasküler tonus azalır [47]. Son dönem yapılan çalışmalar da dâhil olmak üzere İV milrinon infüzyonunun serebral vazospazm, gecikmiş serebral iske mi ve nörolojik sonuçları üzerinde pozitif etkili olduğu, yüksek dozlarda bile minimal yan etkiler gösterdiği izlenmiştir [48-50]. **İntravenöz, intraarteriyel ve intratekal uygulama alanına sahip olan milrinon, vazospazm ve gecikmiş serebral iske mi tedavisinde umut vadeden ajanlardan biridir.**

Silastazol: Vazoaktif ilaçlar arasında bir diğer umut vadeden ajan olan silastazol, etkisini fosfodiesteraz 3 inhibisyonu üzerinden gösterir. Bu sayede trombosit agregasyonunun inhibisyonuna, vazodilatasyona ve anti-inflamasyona neden olur [51]. **Son dönemde yayınlanan birçok randomize prospektif kontrollü çalışma ve meta-analizde silastazolün anjiyografik vazospazm, geç serebral iske mi, vazospazma bağlı yeni infarkt oluşumunu azalttığı gösterilmiştir [52-55].**

Sildefanil: Sildefanilin etki mekanizması fosfodiesteraz V enzimi inhibisyonu ve buna bağlı vasodilatasyona dayanmaktadır. Yapılan sınırlı sayıdaki çalışmaya göre anjiyografik vazospazmda düzelmeye yol açsa da serebral kan akımında belirgin bir artışa neden olmadığı gösterilmiştir [56].

Eikosapentenoik asit: Eikosapentenoik asit, vasküler düz kasta kalsiyum duyarlılığını inhibe ederek gecikmiş serebral iske mi gelişimini azaltması beklenir. Yapılan bir prospektif randomize çalışmada, serebral vazospazm ve geç serebral iske mi görülmesini azaltmakla birlikte, uzun vadeli klinik sonuçlarda anlamlı bir fark yaratmadığı gösterilmiştir [57].

Fasudil: Bir rho-kinaz inhibitörü ve vazodilatör olan fasudilin, protein fosforilasyonunu inhibe ederek vazospazma yol açan sinyal iletim yollarını etkilediğine inanılmaktadır. Yapılan bir meta analizde fasudil kullanımının serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iske mi insidansında azalmaya yol açtığı

bildirilmiştir [58]. Nimodipin ve fasudil kullanımını karşılaştıran bir prospektif çalışmada ise, serebral vazospazm insidansında anlamlı bir fark bulunamazken fasudil grubunda daha iyi klinik sonuçlar izlenmiştir [59].

Nitrik oksit donörleri (sodyum nitroprusid, nebivolol ve proantosiyanidin): Aracı bir vazodilatör olan Nitrik oksitin serebral damarlardaki yıkımı gecikmiş serebral iskeminin patofizyolojisinde ki faktörlerden biridir. Nitrik oksit ve nitrik oksit sentaz ile lipid peroksidasyon inhibisyonu ve serbest radikal oluşumunun engellenmesi ve bunun sonucunda antioksidan etkiler ve endotel bağımlı vazodilatasyon sağlanır [60]. Sodyum nitroprusid, proantosiyanidin ve nebivolol ile yapılan hayvan deneylerinde NO imbalansında düzelme, endotelial vazodilatasyon ve antioksidan etkiler gözlenmiştir [61-63]. Bununla birlikte vazopazmdaki etkinliğinin gösterilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hipertonik-Hiperonkotik Hidroksietil Nişasta: Endotelial hücre su depolanmasını azaltarak serebral vazopazmda mekanik daralmaya karşı etki göstermektedir. Yapılan bir hayvan çalışmasında erken ve agresif tedavinin, serebral kan akışını artırdığını, kafa içi basıncını ve nöronal hücre ölümünü azalttığını bildirilmektedir [64]. Etkinliğinin kanıtlanması için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Rosiglitazon: Vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek vazodilatasyona neden olur. Yapılan hayvan çalışmalarında, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunun inhibisyonuna yol açan caveolin-1'i artırarak vasküler duvar kalınlığını azalttığı gösterilmiştir [65]. Ayrıca, glutamat ve oksidatif stresi azalttığı ve anti-inflamatuvar ve nöroprotektif özellikleri olduğu düşünülmektedir [66]. Tedavide kullanımını için daha ileri klinik çalışmalar gereklidir.

Nöroprotektif Ajanlar

Eritropoietin: Eritropoietinin, deneysel hayvan modellerinde antiapoptotik, antioksidatif, anjiyojenik ve nörotrofik mekanizmalar

yoluyla nöroprotektif etki gösterdiği izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada yüksek doz eritropoietinin beyin oksijenlenmesini artırdığı ve gecikmiş serebral iskemi şiddetini azalttığı bildirilmektedir [67].

Antikoagülanlar: Heparin endotelin aracılı vazokonstriksiyon ve düz kas depolarizasyonu gibi gecikmiş serebral iskemi mekanizmalarının birçoğunu antagonize ederek etki gösterebilir [68]. Düşük doz intravenöz heparin, birincil kanamadan sonraki 48 saat içinde verildiğinde vazospazm için profilaktik bir ajan olarak faydalı olabilir ancak kanıt düzeyi zayıftır [69]. Enoksaparin de düz kas hücre proliferasyonunun seçici inhibisyonuna, serbest radikal üretiminde azalmaya ve endotelin aracılı vazokonstriksiyonun inhibisyonu yoluyla vazodilatasyona neden olur. Yapılan bir prospektif randomize çalışmada düşük dozda subkutan enoksaparin kullanılan tedavi grubunda, plasebo alan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha az iskemik defisit ve vazospazmla ilişkili enfarkt bildirilmiştir [70].

Subaraknoid Kan Volümü ve Yükünün Azaltılması (Lumbar sisternal drenaj, sisternal irrigasyon, intratekal fibrinolitik tedavi)

Bazal subaraknoid sisternlerdeki kan ve kan bozunma ürünleri vazospazm ve gecikmiş serebral iskemi patogeneğinde anahtar rol oynar ve subaraknoid kan volümü, serebral vazospazmın bağımsız prediktörlerinden biridir [71]. Subaraknoid pıhtı kalınlığı ile vazospazmın derecesi arasındaki bu korelasyon, subaraknoid boşluktan kan ve kan ürünlerinin hızlı tahliyesini sağlamaya yönelik; lumbar sisternal drenaj, sisternal irrigasyon, intratekal fibrinolitik tedavi gibi farklı tekniklerin araştırılmasına yol açmıştır. Literatürde subaraknoid kanama sonrası lumbar sisternal drenaj ile serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iskemi insidansında azalma ve nörolojik sonuçlarda iyileşme gösterilmiştir [72,73]. Ayrıca lomber sisternal drenajın bazal subaraknoid mesafedeki kanı, eksternal ventriküler drenajdan daha etkili bir şekilde temizlediği görülmektedir [74]. Benzer şekilde sisternal pıhtıların irrigasyonu ve lamina terminalis fenestrasyonunun da vazospazm insidansı ve mortaliteyi düşürdüğüne

dair çalışmalar mevcuttur [75,76]. Kan ürünlerini beyin omurilik sıvısından uzaklaştırmak için kullanılan diğer bir yöntem ise trombolitik tedavidir. Yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, anevrizma klipslenmesinden sonra intrasisternal tPA uygulanmasıyla şiddetli vazospazmda %56 rölatif risk azalması bulunmuştur [77]. Başka bir çalışmada da endovasküler koil embolizasyonundan sonra intratekal ürokinaz uygulamasının, plasebo kontrolüne kıyasla vazospazmda önemli bir azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [78]. Genel olarak, trombolitik tedavi gecikmiş serebral iskemi için orta düzeyde bir risk azalması göstermektedir [79].

Intratekal Tedavi

Farmakolojik ajanların intratekal uygulamasının en büyük yararı, sistemik toksisiteyi en aza indirirken, daha yüksek ilaç konsantrasyonlarını doğrudan spazmodik damarlara verme şansındır. Ancak yüksek ilaç konsantrasyonları potansiyel olarak nörotoksik etkilere neden olabilir. Hidrosefali ve enfeksiyon riski de intratekal tedavinin dezavantajları olarak görülmektedir.

Intratekal nikardipin: Intratekal uygulama, nikardipinin hepatik ilk geçiş metabolizmasını atlayarak vazospazm için uygun şekilde kullanım şansı tanımaktadır. Nikardipinin profilaktik kullanımının semptomatik vazospazm insidansını %26, anjiyografik vazospazm insidansını %20 azalttığı ve kanama sonrası ilk ayda iyi klinik sonucu %15 oranında arttırdığı gösterilmiştir [80]. Bunun yanısıra mevcut vazospazm esnasında eksternal ventriküler drenajdan, günde iki kez 4 mg/2 mL veya infüzyon pompası ile sürekli olarak günde 8 mg nikardipin infüzyonunun da anjiyografik vazospazmı azalttığı gösterilmiştir [81,82]. Benzer şekilde, anevrizma cerrahi klipsleme sırasında yerleştirilen uzatılmış nikardipin salınımlı implantlar da umut verici sonuçlar göstermektedir [83].

Intratekal nimodipin: Anevrizma klipslenmesi sırasında nimodipin ile intraoperatif

irrigasyon 1980'lerden beri yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir [84]. Refraktör Vazospazm sırasında intratekal lavaj yoluyla verilen nimodipin etkinliğini inceleyen prospektif bir çalışmada tedavi sonrası anjiyografik vazospazmda ve serebral perfüzyonda düzelme bildirilmektedir [85]. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda da intratekal nimodipin grubunda kontrol grubuna göre daha düşük gecikmiş serebral iskemi ve vazospazm oranları gösterilmiştir [86].

Intratekal milrinon: Lomber kateter yoluyla intratekal milrinon enjeksiyonu ve sisternal irrigasyonun vazospazma karşı önleyici etkisinin sistemik uygulamaya göre daha güvenli bir alternatif olduğu gösterilmektedir [87]. Yakın tarihli bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında intratekal milrinon enjeksiyonu yapılan hasta grubunda daha düşük oranda gecikmiş serebral iskemi rapor edilmiştir. Bununla birlikte 90 günlük fonksiyonel sonuçlar için belirgin bir fark bulunamamıştır [88]. Etkinliği doğrulamak için daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Stellat ganglion blokajı

Inferior servikal ve birinci torasik gangliyondan oluşan stellat gangliyonun %0,5 bupivakain ve 50 µg klonidin karışımı ile geçici kimyasal sempatektomisinin serebrovasküler direnci azaltarak serebral perfüzyonu iyileştirdiği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda dirençli vazospazm ve gecikmiş serebral iskemisi olan hastalarda ipsilateral stellat ganglion blokajı sonrası aynı taraf orta serebral arter hızlarında düzelme ve nörolojik defisitlerde iyileşme gözlenmiştir [89,90].

ENDOVASKÜLER TEDAVİ

Vazospazm tedavisinde genellikle medikal tedavi ilk adımdır. Ancak ne yazık ki çoğu hasta grubunda vazospazm genellikle

bu müdahalelere dirençlidir. Bu hastalar için erken endovasküler tedavi en iyi alternatif olarak görünmektedir [91]. Serebral vazospazmın endovasküler tedavisinde kullanılan yöntemler; intra arteriyel ilaç infüzyonu ile farmakolojik dilatasyon, balon anjiyoplasti ve geri alınabilir stent anjiyoplasti ile mekanik dilatasyon veya her ikisinin kombinasyonudur. **Vazodilatörlerin intra-arteriyel infüzyonu ile kimyasal anjiyoplasti ve perkütan transluminal balon anjiyoplasti kullanılarak mekanik dilatasyon, Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği tedavi kılavuzlarında Sınıf IIa, Kanıt Düzeyi B olarak mevcuttur [33].**

Kimyasal Anjiyoplasti

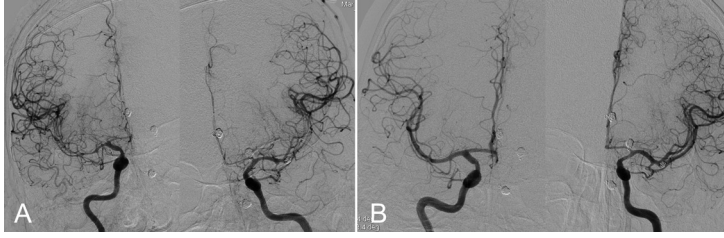
İntraarteriyel farmakolojik tedavideki temel hedef kullanılacak ilacı direkt olarak vazospastik arterlere, sistemik uygulamadakinin daha yüksek ilaç konsantrasyonlarında ulaştırmaktır. İntraarteriyel ilaç infüzyonu ile kimyasal anjiyoplasti, balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında, serebral arter sisteminde daha küçük ve distal damarlara penetrasyon ve daha iyi bir güvenlik profili avantajlarına sahiptir. Çoğu durumda ilaç uygulaması, internal karotid veya vertebral arterlere yerleştirilmiş bir tanısal kateter aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Fakat genel olarak mekanik anjiyoplastiden daha güvenli olsa da, vazodilatör etkinin kısa sürmesi nedeniyle tekrarlayan vazospazm atakları görülebilmektedir. Bu durumda sürekli infüzyon ve birden fazla seans tedavi gerekliliği ortaya çıkmaktadır [92,93]. Son dönemde yapılan bir meta-analiz intraarteriyel farmakolojik tedavinin iyi bir anjiyografik ve nörolojik yanıt oranlarına ve iyi klinik sonuçlara sahip olduğunu göstermektedir [94]. Papaverin, kalsiyum kanal blokörleri (nimodipin, nicardipin, verapamil) ve milrinon intrarteriyel tedavide kullanılan başlıca farmakolojik ajanlardır.

İntraarteriyel papaverin: İntraarteriyel papaverin infüzyonu ilk olarak 1992 yılında serebral vazospazm için bir tedavi modalitesi olarak tanımlanmıştır [95]. **Tarihsel öneme rağmen, etkisinin kısa süreli olması,**

intrakraniyel basınç artışı, beyin oksijenasyonunda azalma, yeni nörolojik defisitler, görme kaybı ve vazospazmın paradoksal kötüleşmesi gibi ciddi yan etkiler nedeniyle günümüzde rutin uygulamada kullanılmamaktadır [96-98].

Kalsiyum kanal blokörleri: Verapamil, nikardipin ve nimodipin dâhil olmak üzere kalsiyum kanal blokerleri, intraarteriyel vazodilatasyon için tercih edilen farmakolojik sınıftır. Kullanımı sınırlayan en önemli yan etki hipotansiyon ve taşikardi gibi hemodinamik değişikliklerdir. Üç ilaçla ilgili literatürde serebral vazospazm ve serebral enfarktüs insidansını azalttığı ve anevrizmal SAK sonrası klinik sonuçlarda iyileşme gösterdiğine dair birçok çalışma bildirilmiştir [99-104]. Bu grup içerisinde klinik ve anjiyografik iyileşme en yüksek oranda nimodipinde görülmektedir [94]. İntraarterial Nimodipin uygulaması; servikal internal karotid veya vertebral arterin 4/5F diyagnostik kateter ile selektif kateterizasyonu sonrası veya koaksiyel mikrokater sistemi yoluyla, standart yavaş infüzyon veya sürekli infüzyon şeklinde yapılabilir [92,103,105]. Standart intraarterial nimodipin uygulamasında; nimodipinin, serum fizyolojik ile %25 seyreltmesi sonrası 0,1 mg/dk yavaş infüzyon ile damar başına maksimum 3 mg doza kadar yaklaşık 30 dakikalık infüzyon şemasında verilmesi önerilmektedir [103].

İntraarterial milrinon: Güçlü vazodilatasyon ve pozitif inotropik etki kombinasyonuna sahip olan milrinon, serebral vazospazmın intrarteriyel tedavisinde kullanılan ve yüksek etkinliğe sahip umut vadeden bir vazodilatör ajandır. Fosfodiesteraz inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda hipokalemi, hipotansiyon ve taşikardi tedavi dozunu sınırlayıcı yan etkiler olmakla birlikte yapılan çalışmalar özellikle intra arteriyel kullanımda milrinonun oldukça iyi bir güvenlik profiline sahip olduğunu göstermektedir [48,49,106,107]. İntraarteriyel kalsiyum kanal blokörlerine karşı zayıf tolere edilebilirliği olan hastalarda da intrarteriyel milrinon tedavisi iyi bir alternatif sunmaktadır [108]. **Bunun yanı sıra özellikle refraktör vazospazmda, kalsiyum kanal blokörleri ve milrinonun birlikte kullanımının farklı etki**



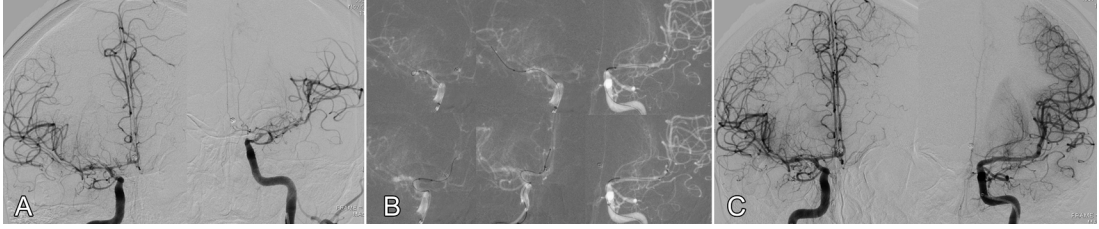
Resim 1. A-B. Subaraknoid kanama sonrası çok sayıda ki anevrizmasına yönelik endovasküler tedavi uygulanan hastada profilaktik oral nimodipin, lomber drenaj ve övolemik hipertansif medikal tedaviye rağmen kanama sonrası 8. günde klinik ve nörolojik durumunda gerileme tespit edilmiştir. Serebral anjiyografide (A), her iki orta serebral ve anterior serebral arterin proksimal ve distal segmentlerinde yaygın vazospazm izlenmektedir. Selektif intrarteriyel nimodipin ve milrinon infüzyonu sonrası anjiyografik vazospazmda belirgin düzelme izlenmektedir (B).

mekanizmaları nedeniyle sinerjik bir etkiye sahip olduğu ve tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği bildirilmiştir [109] (Resim 1).

Mekanik anjiyoplasti

Perkütan transluminal balon anjiyoplasti: Perkütan transluminal balon anjiyoplasti ile vazospastik damarların tedavisi ilk olarak 1984 yılında Zubkov ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır [110]. İnsanlarda serebral vazospazmda balon anjiyoplastiye verilen yanıt patofizyolojisi ve altında yatan mekanizma kesin olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte balon anjiyoplasti sonrası postmortem çalışmalarında, bağ dokusunda sıkışma, iç elastik laminada gerilme ve dilate edilen arterlerin düz kaslarında kompresyon ve gerilme gösterilmiştir [111,112]. Balon anjiyoplastinin uzun süreli etkilerinin altında yatan ana mekanizma, vazospastik arterlerin media tabakasındaki dejenerasyona uğramış kas ve proliferasyona uğramış kas dışı bileşenlerin gerilmesi ve dağılması ile ilgili gözükmemektedir. Bu fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler çoğunlukla transluminal balon anjiyoplasti sonrası 3 hafta etkilidir [113]. Balon anjiyoplasti ile vakaların yaklaşık %90'ında vazospastik arterlerde anjiyografik düzelme ve hastaların %65-%70'inde klinik iyileşme bildirilmektedir [114-117]. Balon anjiyoplasti kullanımı ağırlıklı olarak supraklinik internal karotid arter, orta serebral arterin M1 ve proksimal M2 segmentleri, anterior serebral arterin A1 segmentiyle, baziler

arter ve posterior serebral arterin P1 segmenti gibi damar çapı 1,5 ile 3,5 mm arasındaki proksimal damarlarla sınırlıdır. Daha küçük arterler ve distal damarlar artan komplikasyon riski nedeniyle balon anjiyoplasti yerine kimyasal anjiyoplasti ile tedavi edilmelidir [118]. Balon anjiyoplastiye bağlı spesifik komplikasyonlar arasında damar rüptürü, diseksiyon, reperfüzyona bağlı sekonder serebral hemoraji ve distal tromboemboli yer alır. Hoh ve Ogilvy tarafından yapılan bir derlemede, balon anjiyoplastinin yaklaşık %1'lik bir damar rüptür riski dahil olmak üzere, yaklaşık %5'lik bir majör komplikasyon riskine sahip olduğu bildirilmiştir [119]. Balon anjiyoplasti ile yüksek oranda anjiyografik vazospazm ve klinik sonuçlarda iyileşme gösterilse de, klinik iyileşme, büyük ölçüde prosedürün ideal zamanlamasına bağlı gibi görünmektedir. Gecikmiş serebral iske mi izlenen hastalar ne kadar erken ve agresif bir şekilde tedavi edilirse, iyileşme şansının o kadar iyi olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Rosenwasser ve arkadaşlarının çalışmasında semptomların gelişmesinden sonra 2 saatlik bir pencere içinde endovasküler tedavi uygulanan grubun, 2 saatlik bir pencereden sonra tedavi edilen gruba kıyasla önemli ölçüde daha iyi sonuçlar gösterdiği rapor edilmiştir [120]. Klinik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde; balon anjiyoplasti sırasında kullanılan compliant ve non-compliant balonlar arasında belirgin bir fark yoktur [121,122]. Vazospazm için *profilaktik* balon anjiyoplasti komplikasyon oranları nedeniyle önerilmemektedir [123]. **Intraarteriyel kimyasal anjiyoplastinin daha**



Resim 2. A-C. Subaraknoid kanama sonrası anterior kommunikan arter anevrizmasına yönelik endovasküler tedavi uygulanan hastada kanama sonrası 5. günde klinik ve nörolojik durumunda ani gerileme tespit edilmiştir. Serebral anjiyografide (A), her iki orta serebral ve anterior serebral arterin proksimal ve distal segmentlerinde yaygın vazospazm izlenmektedir. Her iki orta serebral ve anterior serebral arterdeki spazmotik segmentlere balon anjiyoplasti (B) ve eş zamanlı selektif intraarteriyel nimodipin infüzyonu sonrası vazospazmda belirgin düzelme izlenmektedir (C).

küçük ve distal damarlara penetrasyon ve daha iyi güvenlik profili avantajları, balon anjiyoplastinin ise anjiyografik vazospazm ve klinik sonuçlardaki yüksek başarı oranı ve uzun süreli vazodilatasyon etkisi nedeniyle, refraktör ve yaygın vazospazmda intraarteriyel vazodilatörlerle birlikte balon anjiyoplastinin kombine kullanımı ideal tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir [91,124] (Resim 2)

Geri alınabilir stent anjiyoplasti: Son yıllarda mekanik anjiyoplasti yöntemleri arasında kendi kendine genişleyebilen geri alınabilir stentlerin kullanımı balon anjiyoplastiye alternatif yeni bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır [125,126]. Tekniğin en önemli avantajları; mekanik dilatasyon sırasında serebral kan akımının korunması, balon anjiyoplastiye göre daha düşük endotel hasarı ve perforasyon riski, daha distal ve daha uzun damar segmentlerinin tedavi edilebilmesi ve nispeten daha kısa işlem süresidir. Geri alınabilir stent anjiyoplasti ile 24 saatten uzun süreli vazodilatör etki bildirilse de bazı durumlarda stentlerin düşük radyal kuvveti nedeniyle yetersiz damar dilatasyonu işlemin bir dezavantajı olarak gözükmektedir.

Sonuç olarak; anevrizmal subaraknoid kanama sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden olan vazospazm ve gecikmiş serebral iskeminin patofizyolojisinin anlaşılması gelişen bir süreçtir. Bu süreç içerisinde mevcut terapilerin çeşitliliği de artmaktadır. Profilaktif ve proaktif tedavide konservasyonel yöntemlerin yanı sıra, vazoaktif

ajanlardan özellikle silostazol, intravenöz ve intraarteriyel milrinon tedavisi, stellat ganglion blokajı ve endovasküler mekanik anjiyoplastide geri alınabilir stentlerin kullanımı gibi yeni ortaya çıkan stratejiler umut verici görünmekle birlikte daha yüksek düzeyde kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

- [1]. Dorsch NW, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage part I: incidence and effects. *J Clin Neurosci.* 1994; 1(1):19-26. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg.* 1978; 48(2):173-8. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth.* 2012; 109(3):315-29. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke.* 2010; 41(10):2391-5. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Veldeman M, Höllig A, Clusmann H, Stevanovic A, Rossaint R, Coburn M. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2016; 117(1):17-40. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(12):1343-53. [\[CrossRef\]](#)

- [7]. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2016; 20(1):277. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014; 10(1):44-58. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2012; 97(1):14-37. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004; 35(8):1862-6. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Ostrowski RP, Colohan AR, Zhang JH. Molecular mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006; 28(4):399-414. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther*. 2005; 105(1):23-56. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res*. 2009; 31(2):151-8. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *J Neurosurg*. 1995; 82(1):55-62. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Vikman P, Beg S, Khurana TS, Hansen-Schwartz J, Edvinsson L. Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat. *J Neurosurg*. 2006; 105(3):438-44. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. Mayer SA, Dennis LJ, Peery S et al. Quantification of lethargy in the neuro-ICU: the 60-second Test. *Neurology*. 2003; 61(4):543-5. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care*. 2007; 11(4):220. [\[CrossRef\]](#)
- [18]. Newell DW, Grady MS, Eskridge JM, Winn HR. Distribution of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: implications for diagnosis by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery*. 1990; 27(4):574-7. [\[CrossRef\]](#)
- [19]. Mills JN, Mehta V, Russin J, Amar AP, Rajamohan A, Mack WJ. Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int*. 2013; 2013:415960. [\[CrossRef\]](#)
- [20]. Greenberg ED, Gold R, Reichman M et al. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(10):1853-60. [\[CrossRef\]](#)
- [21]. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke*. 2009; 40(11):3493-8. [\[CrossRef\]](#)
- [22]. Labriffe M, Ter Minassian A, Pasco-Papon A, N'Guyen S, Aubé C. Feasibility and validity of monitoring subarachnoid hemorrhage by a noninvasive MRI imaging perfusion technique: Pulsed Arterial Spin Labeling (PASL). *J Neuroradiol*. 2015; 42(6):358-67. [\[CrossRef\]](#)
- [23]. Thiex R, Norbash AM, Frerichs KU. The safety of dedicated-team catheter-based diagnostic cerebral angiography in the era of advanced noninvasive imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010; 31(2):230-4. [\[CrossRef\]](#)
- [24]. Aaslid R. Hemodynamics of cerebrovascular spasm. *Acta Neurochir Suppl*. 1999; 72:47-57. [\[CrossRef\]](#)
- [25]. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill JI et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011; 15(2):211-40. [\[CrossRef\]](#)
- [26]. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2000; 31(2):383-91. [\[CrossRef\]](#)
- [27]. Deshaies EM, Boulos AS, Popp AJ. Peri-operative medical management of cerebral vasospasm. *Neurol Res*. 2009; 31(6):644-50. [\[CrossRef\]](#)
- [28]. Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E et al. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochir*. 2002; 144(7):703-12; discussion 712. [\[CrossRef\]](#)
- [29]. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care*. 2010; 14(1):R23. [\[CrossRef\]](#)
- [30]. Takeuchi H, Handa Y, Kobayashi H, Kawano H, Hayashi M. Impairment of cerebral autoregulation during the development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *Neurosurgery*. 1991; 28(1):41-8. [\[CrossRef\]](#)
- [31]. Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery*. 2003; 53(5):1044-51; discussion 1051. [\[CrossRef\]](#)
- [32]. Darby JM, Yonas H, Marks EC, Durham S, Snyder RW, Nemoto EM. Acute cerebral blood flow

- response to dopamine-induced hypertension after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1994; 80(5):857-64. [\[CrossRef\]](#)
- [33]. Connolly Jr ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012; 43(6):1711-37. [\[CrossRef\]](#)
- [34]. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J.* 1989; 298(6674):636-42. [\[CrossRef\]](#)
- [35]. Feigin VL, Rinkel GJ, Algra A, Vermeulen M, Van Gijn J. Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology.* 1998; 50(4):876-83. [\[CrossRef\]](#)
- [36]. Castaneres-Zapatero D, Hantson P. Pharmacological treatment of delayed cerebral ischemia and vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Ann Intensive Care.* 2011; 1(1):12. [\[CrossRef\]](#)
- [37]. Di Vergouwien MD, Vermeulen M, De Haan RJ, Levi M, Roos YB. Dihydropyridine calcium antagonists increase fibrinolytic activity: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27(7):1293-308. [\[CrossRef\]](#)
- [38]. MacKenzie M, Gorman SK, Doucette S, Green R. Incidence of and factors associated with manipulation of nimodipine dosage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Can J Hosp Pharm.* 2014; 67(5):358-65. [\[CrossRef\]](#)
- [39]. Liu J, Chen Q. Effect of statins treatment for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(5):7198-208
- [40]. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD, STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13(7):666-75. [\[CrossRef\]](#)
- [41]. Su SH, Xu W, Hai J, Wu YF, Yu F. Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2014; 4(1):4573. [\[CrossRef\]](#)
- [42]. Odom MJ, Zuckerman SL, Mocco J. The role of magnesium in the management of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int.* 2013; 2013:943914. [\[CrossRef\]](#)
- [43]. Mees SMD, Algra A, Vandertop WP et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2012; 380(9836):44-9. [\[CrossRef\]](#)
- [44]. Wong GK, Poon WS, Chan MT et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH) a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke.* 2010; 41(5):921-6. [\[CrossRef\]](#)
- [45]. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke.* 2012; 43(6):1463-9. [\[CrossRef\]](#)
- [46]. Mistry AM, Mistry EA, Ganesh Kumar NG, Froehler MT, Fusco MR, Chitale RV. Corticosteroids in the management of hyponatremia, hypovolemia, and vasospasm in subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42(3-4):263-71. [\[CrossRef\]](#)
- [47]. Honerjäger P. Pharmacology of bipyridine phosphodiesterase III inhibitors. *Am Heart J.* 1991; 121(6 Pt 2):1939-44. [\[CrossRef\]](#)
- [48]. Lannes M, Zeiler F, Guichon C, Teitelbaum J. The use of milrinone in patients with delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Can J Neurol Sci.* 2017; 44(2):152-60. [\[CrossRef\]](#)
- [49]. Bernier TD, Schontz MJ, Izzy S et al. Treatment of subarachnoid hemorrhage-associated delayed cerebral ischemia with milrinone: a review and proposal. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2021; 33(3):195-202. [\[CrossRef\]](#)
- [50]. Lakhal K, Hivert A, Alexandre PL et al. Intravenous milrinone for cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage: the MILRISPASM controlled before-after study. *Neurocrit Care.* 2021; 35(3):669-79. [\[CrossRef\]](#)
- [51]. Niu PP, Yang G, Xing YQ, Guo ZN, Yang Y. Effect of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2014; 336(1-2):146-51. [\[CrossRef\]](#)
- [52]. Senbokuya N, Kinouchi H, Kanemaru K et al. Effects of cilostazol on cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multicenter prospective, randomized, open-label blinded end point trial. *J Neurosurg.* 2013; 118(1):121-30. [\[CrossRef\]](#)
- [53]. Matsuda N, Naraoka M, Ohkuma H et al. Effect of cilostazol on cerebral vasospasm and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis.* 2016; 42(1-2):97-105. [\[CrossRef\]](#)
- [54]. Bohara S, Garg K, Singh Rajpal PM, Kasliwal M. Role of cilostazol in prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage—a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *World Neurosurg.* 2021; 150:161-70. [\[CrossRef\]](#)
- [55]. Li L, Fu X, Qiu H, Shi P. Effects of cilostazol treatment for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis of 14 studies. *J Clin Neurosci.* 2022; 99:190-203. [\[CrossRef\]](#)

- [56]. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016; 124(2):318-27. [\[CrossRef\]](#)
- [57]. Yoneda H, Shirao S, Nakagawara J, Ogasawara K, Tominaga T, Suzuki M. A prospective, multicenter, randomized study of the efficacy of eicosapentaenoic acid for cerebral vasospasm: the EVAS study. *World Neurosurg.* 2014; 81(2):309-15. [\[CrossRef\]](#)
- [58]. Liu GJ, Wang ZJ, Wang YF et al. Systematic assessment and meta-analysis of the efficacy and safety of fasudil in the treatment of cerebral vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012; 68(2):131-9. [\[CrossRef\]](#)
- [59]. Zhao J, Zhou D, Guo J et al. Efficacy and safety of fasudil in patients with subarachnoid hemorrhage: final results of a randomized trial of fasudil versus nimodipine. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2011; 51(10):679-83. [\[CrossRef\]](#)
- [60]. Siuta M, Zuckerman SL, Mocco J. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment. *Neurol Res Int.* 2013; 2013:972417. [\[CrossRef\]](#)
- [61]. Aladag MA, Turkoz Y, Parlakpınar H, Gul M. Nebivolol attenuates cerebral vasospasm both by increasing endothelial nitric oxide and by decreasing oxidative stress in an experimental subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2017; 31(4):439-45. [\[CrossRef\]](#)
- [62]. Yilmaz C, Cansever T, Kircelli A et al. The effects of proanthocyanidin on vasospasm after experimental subarachnoidal hemorrhage in rats. *Turk Neurosurg.* 2018; 28(4):667-74. [\[CrossRef\]](#)
- [63]. Lilla N, Hartmann J, Koehler S, Ernestus RI, Westermaier T. Early NO-donor treatment improves acute perfusion deficit and brain damage after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Neurol Sci.* 2016; 370:312-9. [\[CrossRef\]](#)
- [64]. Lilla N, Rinne C, Weiland J, Linsenmann T, Ernestus RI, Westermaier T. Early administration of Hypertonic-hyperoncotic hydroxyethyl starch (HyperHES) improves cerebral blood flow and outcome after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *World Neurosurg.* 2018; 116:e57-e65. [\[CrossRef\]](#)
- [65]. Cheng MF, Song JN, Li DD et al. The role of rosiglitazone in the proliferation of vascular smooth muscle cells after experimental subarachnoid hemorrhage. *Acta neurochir.* 2014; 156(11):2103-9. [\[CrossRef\]](#)
- [66]. Lin BF, Kuo CY, Wen LL et al. Rosiglitazone attenuates cerebral vasospasm and provides neuroprotection in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014; 21(2):316-31. [\[CrossRef\]](#)
- [67]. Helbok R, Shaker E, Beer R et al. High dose erythropoietin increases brain tissue oxygen tension in severe vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol.* 2012; 12(1):32. [\[CrossRef\]](#)
- [68]. Simard JM, Schreiber D, Aldrich EF et al. Unfractionated heparin: multitargeted therapy for delayed neurological deficits induced by subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010; 13(3):439-49. [\[CrossRef\]](#)
- [69]. Simard JM, Aldrich EF, Schreiber D, James RF, Polifka A, Beaty N. Low-dose intravenous heparin infusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary assessment. *J Neurosurg.* 2013; 119(6):1611-9. [\[CrossRef\]](#)
- [70]. Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, Adelwöhrer C, Holl K. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004; 106(2):97-103. [\[CrossRef\]](#)
- [71]. Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl.* 1999; 72:27-46. [\[CrossRef\]](#)
- [72]. Geng L, Ma F, Liu Y, Mu Y, Zou Z. Massive cerebrospinal fluid replacement reduces delayed cerebral vasospasm after embolization of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Med Sci Monit.* 2016; 22:2404-8. [\[CrossRef\]](#)
- [73]. Panni P, Fugate JE, Rabinstein AA, Lanzino G. Lumbar drainage and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *J Neurosurg Sci.* 2017; 61(6):665-72. [\[CrossRef\]](#)
- [74]. Klimo P, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004; 100(2):215-24. [\[CrossRef\]](#)
- [75]. Ota N, Matsukawa H, Kamiyama H et al. Preventing cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage with aggressive cisternal clot removal and nicardipine. *World Neurosurg.* 2017; 107:630-40. [\[CrossRef\]](#)
- [76]. de Aguiar PH, Barros I, Paiva BL, Simm RF. Removal of clots in subarachnoid space could reduce the vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013; 115:(91-3). [\[CrossRef\]](#)
- [77]. Findlay JM, Kassell NF, Weir BK et al. A randomized trial of intraoperative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm. *Neurosurgery.* 1995; 37(1):168-76; discussion 177. [\[CrossRef\]](#)
- [78]. Hamada JI, Kai Y, Morioka M et al. Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the

- cisterna magna: a prospective randomized study. *Stroke*. 2003; 34(11):2549-54. [\[CrossRef\]](#)
- [79]. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004; 54(2):326-34; discussion 334. [\[CrossRef\]](#)
- [80]. Shibuya M, Suzuki Y, Enomoto H, Okada T, Ogura K, Sugita K. Effects of prophylactic intrathecal administrations of nicardipine on vasospasm in patients with severe aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochir*. 1994; 131(1-2):19-25. [\[CrossRef\]](#)
- [81]. Ehtisham AA, Taylor S, Bayless L, Samuels OB, Klein MW, Janzen JM. Use of intrathecal nicardipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *South Med J*. 2009; 102(2):150-3. [\[CrossRef\]](#)
- [82]. Fujiwara K, Mikawa S, Ebina T. Continuous intrathecal administration of nicardipine using a portable infusion pump system for management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *No Shinkei Geka Neurol Surg*. 2001; 29(1):23-30
- [83]. Thomé C, Seiz M, Schubert GA et al. Nicardipine pellets for the prevention of cerebral vasospasm. In: *Early Brain Injury or Cerebral Vasospasm*. *Acta Neurochir Suppl*. Vienna: Springer. 2011; 110(2):(209-11). [\[CrossRef\]](#)
- [84]. Auer LM, Ito Z, Suzuki A, Ohta H. Prevention of symptomatic vasospasm by topically applied nimodipine. *Acta Neurochir*. 1982; 63(1-4):297-302. [\[CrossRef\]](#)
- [85]. Hänggi D, Beseoglu K, Turowski B, Steiger HJ. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008; 110(8):784-90. [\[CrossRef\]](#)
- [86]. Hänggi D, Eicker S, Beseoglu K, Behr J, Turowski B, Steiger HJ. A multimodal concept in patients after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a controlled single centre prospective randomized multimodal phase I/II trial on cerebral vasospasm. *Central European neurosurgery-Zentral blatt für neurochirurgie*. 2009; 70(02):61-7
- [87]. Sadamasa N, Yoshida K, Narumi O, Chin M, Yamagata S. Milrinone via lumbar subarachnoid catheter for vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014; 21(3):470-5. [\[CrossRef\]](#)
- [88]. Koyanagi M, Fukuda H, Lo B et al. Effect of intrathecal milrinone injection via lumbar catheter on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2018; 128(3):717-22. [\[CrossRef\]](#)
- [89]. Jain V, Rath GP, Dash HH, Bithal PK, Chouhan RS, Suri A. Stellate ganglion block for treatment of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage—a preliminary study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2011; 27(4):516-21. [\[CrossRef\]](#)
- [90]. Prabhakar H, Jain V, Rath GP, Bithal PK, Dash HH. Stellate ganglion block as alternative to intrathecal papaverine in relieving vasospasm due to subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg*. 2007; 104(5):1311-2. [\[CrossRef\]](#)
- [91]. Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J et al. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017; 27(8):3333-42. [\[CrossRef\]](#)
- [92]. Bele S, Proescholdt MA, Hochreiter A et al. Continuous intra-arterial nimodipine infusion in patients with severe refractory cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a feasibility study and outcome results. *Acta neurochir*. 2015; 157(12):2041-50. [\[CrossRef\]](#)
- [93]. Anderegggen L, Beck J, Z'Graggen WJ et al. Feasibility and safety of repeat instant endovascular interventions in patients with refractory cerebral vasospasms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017; 38(3):561-7. [\[CrossRef\]](#)
- [94]. Venkatraman A, Khawaja AM, Gupta S et al. Intra-arterial vasodilators for vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *J NeuroIntervent Surg*. 2018; 10(4):380-7. [\[CrossRef\]](#)
- [95]. Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg*. 1992; 77(6):848-52. [\[CrossRef\]](#)
- [96]. Stiefel MF, Spiotta AM, Udoetuk JD et al. Intra-arterial papaverine used to treat cerebral vasospasm reduces brain oxygen. *Neurocrit Care*. 2006; 4(2):113-8. [\[CrossRef\]](#)
- [97]. Platz J, Baráth K, Keller E, Valavanis A. Disruption of the blood-brain barrier by intra-arterial administration of papaverine: a technical note. *Neuroradiology*. 2008; 50(12):1035-9. [\[CrossRef\]](#)
- [98]. McGuinness B, Gandhi D. Endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am*. 2010; 21(2):281-90. [\[CrossRef\]](#)
- [99]. Stuart RM, Helbok R, Kurtz P et al. High-dose intra-arterial verapamil for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: prolonged effects on hemodynamic parameters and brain metabolism. *Neurosurgery*. 2011; 68(2):337-45; discussion 345. [\[CrossRef\]](#)

- [100].Feng L, Fitzsimmons BF, Young WL et al. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: safety and 2-year experience. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23(8):1284-90
- [101].Linfante I, Delgado-Mederos R, Andreone V, Gounis M, Hendricks L, Wakhloo AK. Angiographic and hemodynamic effect of high concentration of intra-arterial nicardipine in cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2008; 63(6):1080-6; discussion 1086. [\[CrossRef\]](#)
- [102].Tejada JG, Taylor RA, Ugurel MS, Hayakawa M, Lee SK, Chaloupka JC. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007; 28(5):844-8
- [103].Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004; 25(6):1067-76
- [104].Hänggi D, Turowski B, Beseoglu K, Yong M, Steiger HJ. Intra-arterial nimodipine for severe cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influence on clinical course and cerebral perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008; 29(6):1053-60. [\[CrossRef\]](#)
- [105].Musahl C, Henkes H, Vajda Z, Coburger J, Hopf N. Continuous local intra-arterial nimodipine administration in severe symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2011; 68(6):1541-7; discussion 1547. [\[CrossRef\]](#)
- [106].Fratelli AT, Cholley BP, Losser MR, Saint Maurice JP, Payen D. Milrinone for the treatment of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2008; 39(3):893-8. [\[CrossRef\]](#)
- [107].Romero CM, Morales D, Reccius A et al. Milrinone as a rescue therapy for symptomatic refractory cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2009; 11(2):165-71. [\[CrossRef\]](#)
- [108].Dabus G, Nogueira RG. Current options for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol.* 2013; 2(1):30-51. [\[CrossRef\]](#)
- [109].Duman E, Karakoç F, Pinar HU, Dogan R, Fırat A, Yıldırım E. Higher dose intra-arterial milrinone and intra-arterial combined milrinone-nimodipine infusion as a rescue therapy for refractory cerebral vasospasm. *Interv Neuroradiol.* 2017; 23(6):636-43. [\[CrossRef\]](#)
- [110].Zubkov YN, Nikiforov BM, Shustin VA. Balloon catheter technique for dilatation of constricted cerebral arteries after aneurysmal SAH. *Acta neurochir.* 1984; 70(1-2):65-79. [\[CrossRef\]](#)
- [111].Zubkov AY, Lewis AI, Scalzo D, Bernanke DH, Harkey HL. Morphological changes after percutaneous transluminal angioplasty. *Surg Neurol.* 1999; 51(4):399-403. [\[CrossRef\]](#)
- [112].Honma Y, Fujiwara T, Irie K, Ohkawa M, Nagao S. Morphological changes in human cerebral arteries after percutaneous transluminal angioplasty for vasospasm caused by subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1995; 36(6):1073-80; discussion 1080. [\[CrossRef\]](#)
- [113].Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Chen MH, Findlay JM. Long-term effects of in vivo angioplasty in normal and vasospastic canine carotid arteries: pharmacological and morphological analyses. *J Neurosurg.* 1999; 91(1):100-8. [\[CrossRef\]](#)
- [114].Higashida RT, Van Halbach VV, Dowd CF, Dormandy B, Bell J, Hieshima GB. Intravascular balloon dilatation therapy for intracranial arterial vasospasm: patient selection, technique, and clinical results. *Neurosurg Rev.* 1992; 15(2):89-95. [\[CrossRef\]](#)
- [115].Fujii Y, Takahashi A, Yoshimoto T. Effect of balloon angioplasty on high grade symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 1995; 18(1):7-13. [\[CrossRef\]](#)
- [116].Bejjani GK, Bank WO, Olan WJ, Sekhar LN. The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1998; 42(5):979-86; discussion 986. [\[CrossRef\]](#)
- [117].Chalouhi N, Tjoumakaris S, Thakkar V et al. Endovascular management of cerebral vasospasm following aneurysm rupture: outcomes and predictors in 116 patients. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014; 118:26-31. [\[CrossRef\]](#)
- [118].Eskridge JM, Song JK. A practical approach to the treatment of vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997; 18(9):1653-60
- [119].Hoh BL, Ogilvy CS. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: transluminal balloon angioplasty, intra-arterial papaverine, and intra-arterial nicardipine. *Neurosurgery Clinics of North America.* 2005; 16(3):501-16. [\[CrossRef\]](#)
- [120].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):975-9; discussion 979. [\[CrossRef\]](#)
- [121].Miley JT, Tariq N, Souslian FG et al. Comparison between angioplasty using compliant and non-compliant balloons for treatment of cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2011; 69(2):161-8. [\[CrossRef\]](#)

- [122].Patel AS, Griessenauer CJ, Gupta R et al. Safety and efficacy of noncompliant balloon angioplasty for the treatment of subarachnoid hemorrhage-induced vasospasm: a multicenter study. *World Neurosurg.* 2017; 98:189-97. [\[CrossRef\]](#)
- [123].Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N et al. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke.* 2008; 39(6):1759-65. [\[CrossRef\]](#)
- [124].Pandey AS, Elias AE, Chaudhary N, Thompson BG, Gemmete JJ. Endovascular treatment of cerebral vasospasm: vasodilators and angioplasty. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013; 23(4):593-604. [\[CrossRef\]](#)
- [125].Bhogal P, Loh Y, Brouwer P, Andersson T, Söderman M. Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. *J NeuroIntervent Surg.* 2017; 9(1):52-9. [\[CrossRef\]](#)
- [126].Kwon HJ, Lim JW, Koh HS et al. Stent-retriever angioplasty for recurrent post-subarachnoid hemorrhagic vasospasm—a single center experience with long-term follow-up. *Clin Neuroradiol.* 2019; 29(4):751-61. [\[CrossRef\]](#)

Serebral Vazospazmda Tıbbi ve Endovasküler Tedavi

Çağatay Andic, Feyyaz Baltacıoğlu

Sayfa 136

Gecikmiş serebral iskemi, vazospazmın aslında potansiyel bir sonucudur. Gecikmiş serebral iskemi patogeneğinde; erken beyin hasarı, kan-beyin bariyeri bozulması, mikrotromboz, kortikal yayılan depolarizasyonlar ve serebral otonöregülasyonun bozulması gibi ile daha karmaşık faktörler de rol oynamaktadır.

Sayfa 138

Övlemleri ve indüklenmiş hipertansif tedavi günümüz Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği tedavi kılavuzlarında; sınıf I, seviye B kanıt olarak önerilmektedir

Sayfa 138

Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği kılavuzlarında önerilen mevcut tedavi rejimi (Sınıf I; Kanıt Düzeyi A) 21 gün boyunca her 4 saatte bir verilen 60 mg oral nimodipindir.

Sayfa 139

Günümüzde subaraknoid kanama sonrası magnezyum sülfat kullanımı rutin uygulamada önerilmemektedir.

Sayfa 139

İntravenöz, intraarteriyel ve intratekal uygulama alanına sahip olan milrinon, vazospazm ve gecikmiş serebral iskemi tedavisinde umut vadeden ajanlardan biridir.

Sayfa 139

Son dönemde yayınlanan birçok randomize prospektif kontrollü çalışma ve meta-analizde silastozolün anjiyografik vazospazm, geç serebral iskemi, vazospazma bağlı yeni infarkt oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.

Sayfa 142

Vazodilatörlerin intra-arteriyel infüzyonu ile kimyasal anjiyoplasti ve perkütan transluminal balon anjiyoplasti kullanılarak mekanik dilatasyon, Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği tedavi kılavuzlarında Sınıf IIa, Kanıt Düzeyi B olarak mevcuttur.

Sayfa 142

Tarihsel önemine rağmen, etkisinin kısa süreli olması, intrakraniyel basınç artışı, beyin oksijenasyonunda azalma, yeni nörolojik defisitler, görme kaybı ve vazospazmın paradoksal kötüleşmesi gibi ciddi yan etkiler nedeniyle günümüzde rutin uygulamada kullanılmamaktadır.

Sayfa 142

Bunun yanı sıra özellikle refraktör vazospazmda, kalsiyum kanal blokörleri ve milrinonun birlikte kullanımının farklı etki mekanizmaları nedeniyle sinerjik bir etkiye sahip olduğu ve tedavi sonuçlarını olumlu etkilediği bildirilmiştir (Resim 1).

Sayfa 144

İntraarteriyel kimyasal anjiyoplastinin daha küçük ve distal damarlara penetrasyon ve daha iyi güvenlik profili avantajları, balon anjiyoplastinin ise anjiyografik vazospazm ve klinik sonuçlardaki yüksek başarı oranı ve uzun süreli vazodilatasyon etkisi nedeniyle, refraktör ve yaygın vazospazmda intraarteriyel vazodilatörlerle birlikte balon anjiyoplastinin kombine kullanımı ideal tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir (Resim 2).

Serebral Vazospazmda Tıbbi ve Endovasküler Tedavi

Cağatay Andıç, Feyyaz Baltacıoğlu

1. Serebral vazospazm ve gecikmiş serebral iskemi ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
 - a. Anjiyografik vazospazm bulguları hastaların yaklaşık %30-%70 inde görülür ve maksimum pikini 5 ila 14. günler arasında yapar.
 - b. Anjiyografik vazospazm gözlenen hastaların tamamında klinik iskemik semptom ve bulgular açığa çıkmaktadır.
 - c. Subaraknoid kanama sonrası gelişen iskeminin klinik bulgu ve belirtilerini tanımlamak için "semptomatik vazospazm" terimi yerine "gecikmiş serebral iskemi" terimini kullanmalıdır.
 - d. Gecikmiş serebral iskemi; anevrizma tedavisi sonrası hidrosefali, enfeksiyon, elektrolit imbalansı gibi başka sebeplere bağlı olmayan ve 1 saatten uzun süren fokal nörolojik defisit ve/veya Glaskow koma skorunda en az 2 puan düşüş olarak tanımlanır.
 - e. Subaraknoid kanama sonrası gecikmiş serebral iskeminin en önemli potansiyel sebeplerinden biri vazospazmdır.
2. Aşağıdaki yöntemlerden hangisi serebral vazospazmın tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir?
 - a. Transkraniyal doppler ultrasonografi.
 - b. BT anjiyografi ve BT perfüzyon
 - c. DSA (dijital çıkarma anjiyografi)
 - d. MR anjiyografi ve arteriyel spin etiketli (ASL) perfüzyon
 - e. Pozitron emisyon tomografisi
3. Vazospazm ve gecikmiş serebral iskemide medikal tedavi yaklaşımı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur.
 - a. Üçlü H tedavisinin (Hipervolemi, Hemodilüsyon ve Hipertansiyon) tüm bileşenleri halen tedavideki temel yaklaşımı oluşturmaktadır.
 - b. Oral nimodipin profilaksisi kılavuzlarda yer alan ve etkinliği kanıtlanmış temel tedavi protokolüdür.
 - c. Magnezyum sülfat, statin grubu ilaçlar ve endotelin reseptör antagonistleri vazospazm tedavisinde etkinlikleri ispatlanmış tercih edilen ajanlardır.
 - d. Vazoaktif ve nöroprotektif ajanların vazospazm tedavisinde yeri yoktur.
 - e. Subaraknoid kan volümü ve yükünün azaltılmasının tedavide etkinliği yoktur.

4. Vazopazm ve gecikmiş serebral iskeminin endovasküler tedavisinde kimyasal anjiyoplasti ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
- İntraarteriyel ilaç infüzyonu ile kimyasal anjiyoplasti, balon anjiyoplasti ile karşılaştırıldığında, serebral arter sisteminde daha küçük ve distal damarlara penetrasyon ve daha iyi bir güvenlik profili avantajlarına sahiptir.
 - Vazodilatörlerin intra-arteriyel infüzyonu ile kimyasal anjiyoplasti ve perkütan transluminal balon anjiyoplasti kullanılarak mekanik dilatasyon, Amerikan Kalp Derneği/Amerikan İnme Derneği tedavi kılavuzlarında Sınıf IIa, Kanıt Düzeyi B olarak mevcuttur.
 - Kalsiyum kanal blokerleri, intraarteriyel vazodilatasyon için tercih edilen farmakolojik sınıftır.
 - Refraktör vazospazmda, kalsiyum kanal blokörleri ve milrinonun farklı etki mekanizmaları ve sinerjik etki nedeniyle birlikte kullanımı önerilmektedir.
 - Günümüzde kimyasal anjiyoplasti için intraarteriyel papaverin uygulaması için ilk tercih edilmesi gereken seçenektir.
5. Vazopazm ve gecikmiş serebral iskeminin endovasküler tedavisinde mekanik anjiyoplasti ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?
- Balon anjiyoplasti kullanımı ağırlıklı olarak damar çapı 1,5 ile 3,5 mm arasındaki proksimal damarlarla sınırlıdır.
 - Balon anjiyoplastiye bağlı spesifik komplikasyonlar arasında damar rüptürü, diseksiyon, reperfüzyona bağlı sekonder serebral hemoraji ve distal tromboemboli yer alır.
 - Klinik sonuçlar açısından değerlendirildiğinde; balon anjiyoplasti sırasında kullanılan compliant ve non-compliant balonlar arasında belirgin bir fark yoktur.
 - Vazospazm için profilaktik olarak balon anjiyoplasti standart tedavi yaklaşımıdır.
 - Geri alınabilir stent anjiyoplastinin ile balon anjiyoplastiye göre daha düşük endotel hasarı ve perforasyon riski bildirilsede, yetersiz damar dilatasyonu işlemin bir dezavantajı olarak gözükmektedir.