

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİÇANLARDA CURCUMİNİN SUBARAKNOİD KANAMAYA**  
**BAĞLI OLUŞAN VAZOSPAZMA ETKİSİNİN VE BUNUN**  
**MEKANİZMALARININ İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**HASAN EMRE AYDIN**

**DANIŐMAN**  
**PROF. DR. FATMA SULTAN KILIÇ**

**EYLÜL 2013**



**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**  
**FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SIÇANLARDA CURCUMİNİN SUBARAKNOİD KANAMAYA**  
**BAĞLI OLUŞAN VAZOSPAZMA ETKİSİNİN VE BUNUN**  
**MEKANİZMALARININ İNCELENMESİ**

**DOKTORA TEZİ**

**HASAN EMRE AYDIN**

**DANIŐMAN**  
**PROF. DR. FATMA SULTAN KILIÇ**

**PROJE NO: 616690618-604-99-195**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Hasan Emre AYDIN'ın Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak hazırladığı ""Sıçanlarda Curcumin'in Subaraknoid Kanamaya bağlı oluşan vazospazma etkisinin ve bunun mekanizmalarının incelenmesi"" başlıklı bu alışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve ğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirerek "KABUL" edilmiştir.

17.09.2013

ye : Prof. Dr. Kevser EROL

ye : Prof. Dr. Fatma Sultan KILIÇ

ye : Prof. Dr. Başar SIRMAGÜL

ye : Prof. Dr. Cengiz BAYÇU

ye : Doç. Dr. Rana ARSLAN

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 20.09./2013 tarih ve ...976/...4508... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

  
Prof Dr. Kazım ÖZDAMAR  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Subaraknoid kanama sonrası vazospazm gelişimi, başarılı tedavi yöntemlerine rağmen intrakranial anevrizmalı hastalarda morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli komplikasyondur. Günümüze kadar yapılan deneysel ve klinik çalışmalara rağmen vazospazm patogenezi net olarak anlaşılamamış bir durumdur. Çalışmamızda amaç antioksidan etkinliği bilinen ve birçok hastalık tedavisinde güncel kullanımı olan curcuminin vazospazm üzerindeki etkilerini saptamaktır.

Bu çalışmada ağırlıkları 200 ile 250 gram arası 64 adet erişkin Sprague dawley cinsi dişi sıçan kullanılarak 8 adet grup oluşturuldu. Her birinde sekiz sıçan bulunan gruplar; cerrahi işlem uygulanmayan kontrol grubu (Grup 1), Subaraknoid Kanama (SAK) oluşturulan fakat medikal tedavi uygulanmayan grup (Grup 2), SAK + nimodipin grubu (Grup 3), SAK + nikorandil grubu (Grup 4), SAK + Sildenafil grubu (Grup 5), SAK + curcumin 150 mg/kg grubu (Grup 6), SAK + curcumin 300 mg/kg grubu (Grup 7) ve SAK + curcumin 600 mg/kg grubu (Grup 8) olmak üzere oluşturuldu. Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve Grup 8'deki sıçanlar genel anestezi baş fleksiyona getirilerek oksipito-atlantal mesafeden ponksiyon yapılarak subaraknoid mesafeye ulaşıldı ve kalpten alınan kan steril şartlarda mesafeye verildi. Tedavi sonrası birinci saatte sıçanların kalbinden 2 cc kan alındı. Sonrasında sıçanlara tekrar supin pozisyon verildi ve sıçanlara bilateral kraniektomi yapıldı. Serebrum, serebellum ve beyin sapı total olarak anatomik bütünlüğü korunacak şekilde çıkarıldı.

Alınan örneklerden apoptotik hücre sayısı, sitokin düzeyleri (IL-1 $\beta$ , IL-6 ve TNF $\alpha$ ) ve baziller arter çapları ölçüldü. Histopatolojik incelemelerinde Curcumin 300mg/kg kullanıldığında serebral vazodilatasyon yaptığı ve apoptozu önlediği saptanmıştır. IL-1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  yı azaltırken, IL-6 yı etkilememiştir. Curcuminin bu etkileri, Nimodipin, Nikorandil ve Sildenafil ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak sildenafil apoptozu önlememiştir. Bu nedenle, Curcumini genel olarak değerlendirdiğimizde; tüm sonuçlar açısından Nikorandil ve Nimodipinle benzer sonuçlar göstermesi bize iyon kanalları aracılı etki yapabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak; Curcuminin beyin damarlarında vazodilatatör etkilerinden dolayı SAK a bağlı vazospazm tedavisinde etkili bir ilaç olabileceği, yapılacak olan yeni çalışmalar ile güncel ilaç uygulamaları arasına girebileceğini söyleyebiliriz.

**Anahtar Kelimeler:** Curcumin, Nikorandil, Nimodipin, Sildenafil, Subaraknoid Kanama, Vazospazm

## SUMMARY

Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage (SAH) is the most important complication which effects mortality and morbidity of patients with intracranial aneurysm although effective treatment. Today, the mechanisms of vasospasm is not understood in spite of experimetal and clinical researches. The aim of our study to investigate the effect of curcumin which used in medical treatment of some illness and known antioxidant drug on vasospasm following SAH.

In this study, 200-250 gr weight and 64 rats were divided into 8 groups. Group 1, control group having no SAH; Group 2, having no treatment after SAH; Group 3, treatment with nimodipin after SAH; Group 4, treatment with nicorandil after SAH; Group 5, treatment with sildenafil sitrat after SAH; Group 6, treatment with curcumin 150 mg/kg after SAH; Group 7, treatment with curcumin 300 mg/kg after SAH, Group 8, treatment with curcumin 600 mg/kg after SAH. The experimental SAH was induced by injection of autologous blood taken from hearth into the cisterna magna to groups 2,3,4,5,6,7. After medical treatment, in the 1. hour, take blood for quantified the levels of  $TNF\alpha$ ,  $IL1\beta$  and  $IL6$ . Than, cerebrum and cerebellum excised totaly with craniectomy.

Basilar artery lümen diameter and apoptotic cell count performed with tissue samples. Histopathological findings showed that, in sufficent dose, curcumin dilated basilar artery beside antioxidant effect. Because of these properties, curcumin can be used for treatment of vasospasm as a new medical drug.

**Keywords:** Curcumin, Nicorandil, Nimodipine, Sildenafil citrate, subarachnoid hemorrhage, vasospasm

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	v
SUMMARY .....	vii
ŞEKİL DİZİNİ .....	ix
TABLO DİZİNİ .....	x
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Subaraknoid Kanama (SAK).....	2
2.2. Serebral Vazospazm.....	4
2.2.1. Hücresel hasar sonrası vazospazm gelişimi .....	8
2.2.2. İnterlökünler vazospazm üzerine etkisi.....	9
2.2.3. Endotelinin vazospazm üzerine etkisi .....	10
2.2.4. NO (Nitrik Oksit) vazospazm üzerine etkisi .....	10
2.3. Baziller Arter.....	11
2.3.1. Vazospazmda baziller arter duvarındaki değişiklikler .....	12
3. VAZOSPAZMI ÖNLEMEK AMACIYLA KULLANILAN İLAÇLAR.....	13
3.1. Nimodipin .....	13
3.2. Nikorandil .....	15
3.3. Sildenafil .....	15
3.4. Curcumin.....	16
4. DENEYSEL SAK MODELLERİ .....	18
4.1. Endovasküler SAK Modeli .....	18
4.2. Çift İnjektasyon Hemorajik SAK Modeli .....	18
4.3. Tek İnjektasyon Perkutan SAK Modeli .....	19
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	20
5.1. Deney Grupları.....	20
5.2. Sisterna Magna Ponksiyonu ve SAK Oluşturulması.....	21
5.3. Tedavi grupları ve İntraperitoneal Uygulama .....	22
5.4. Cerrahi İşlem.....	22
5.5. Histopatolojik İnceleme .....	24



5.5.1.	Baziller arter çap lümü .....	24
5.6.	Sitokin Düzeylerinin lümü .....	24
6.	BULGULAR .....	25
6.1.	İstatistiksel Analiz .....	25
6.2.	Sitokin Düzeyleri .....	25
6.3.	Makroskopik Bulgular .....	28
6.4.	Histolojik Bulgular .....	29
6.5.	Baziller Arter apı ve Apoptotik Hücre Sayıları .....	36
7.	TARTIŞMA .....	40
8.	SONUÇ .....	46
9.	KAYNAKLAR DİZİNİ .....	47
10.	EKLER DİZİNİ .....	54
10.1.	EK-1 Teşekkür .....	54
11.	ÖZGEÇMİŞ .....	55

## ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL 1. BİLGİSAYARLI BEYİN TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLEMESİNDE SİSTERNLERE YAYILAN YAYGIN SUBARAKNOİD KANAMA GÖRÜNÜMÜ .....	3
ŞEKİL 2. SIÇAN BAZİLLER ARTERİNİN VAZOSPAZM SONRASI ANJİOGRAFİK GÖRÜNTÜSÜ ....	5
ŞEKİL 3. SEMPATİK SİSTEMİN VAZOKONSTRUKSIYON ÜZERİNE ETKİSİ .....	7
ŞEKİL 4. HEMOGLOBİN YIKIM ÜRÜNLERİ .....	8
ŞEKİL 5. NO OLUŞUM MEKANİZMASI .....	11
ŞEKİL 6. BAZİLLER ARTER (WILLİS POLİGONU) .....	12
ŞEKİL 7. CURCUMİN KİMYASAL YAPISI .....	17
ŞEKİL 8. PERKUTAN SİSTERNA MAGNA İNJEKSİYONU .....	22
ŞEKİL 9. SEREBRUM VE SEREBELLUM .....	23
ŞEKİL 10. SUBARAKNOİD KANAMA .....	23
ŞEKİL 11. TNFA DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI .....	26
ŞEKİL 12. İL 1B KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI .....	27
ŞEKİL 13. İL 6 KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI .....	28
ŞEKİL 14. KONTROL GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	29
ŞEKİL 15. SAK GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	30
ŞEKİL 16. SAK+NİMODİPİN GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	31
ŞEKİL 17. SAK+NİKORANDİL GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	32
ŞEKİL 18. SAK+SİLDENAFİL GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	33
ŞEKİL 19. SAK+CURCUMİN 150MG/KG GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	34
ŞEKİL 20. SAK+CURCUMİN 300MG/KG GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	35
ŞEKİL 21. SAK+CURCUMİN 600MG/KG GRUBU MİKROSKOBİK İNCELEME .....	36
ŞEKİL 22. BAZİLLER ARTER ÇAP ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI .....	37
ŞEKİL 23. APOPTOTİK HÜCRE SAYILARININ KARŞILAŞTIRILMASI .....	39

## **TABLO DİZİNİ**

TABLO 1.DENEY ÇALIŞMA GRUPLARI .....	21
TABLO 2. TNFA KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI.....	26
TABLO 3. IL 1B KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI.....	27
TABLO 4. IL 6 KARŞILAŞTIRMA SONUÇLARI.....	28
TABLO 5. BAZİLLER ARTER ÇAP ÖLÇÜM KARŞILAŞTIRMALARI .....	37
TABLO 6. APOPTOTİK HÜCRE SAYILARI KARŞILAŞTIRMALARI .....	38

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

SAK	Subaraknoid Kanama
Ca <sup>++</sup>	Kalsiyum
Mg <sup>++</sup>	Magnezyum
K <sup>+</sup>	Potasyum
NO	Nitrik Oksid
NOS	Nitrik Oksid Sentetaz
Ach	Asetilkolin
ATP	Adenozintrifosfat
ADP	Adenozindifosfat
5HT <sub>2</sub>	Serotonin
DAG	Diçilgliserol
IP <sub>3</sub>	İnozitoltrifosfat
KBB	Kan-beyin bariyeri
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DSA	Distraction Serebral Anjiografi
LP	Lomber Ponksiyon
IL	İnterlökin
TNF	Tümör Nekroz Faktör
BOS	Beyin-omurilik sıvısı
SOD	Superoksid dismutaz
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl Transferase Biotin dUTP Nick End Labeling
ET-1	Endotelin 1

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid Kanamalar (SAK), akut başlangıçlı, serebral subaraknoid aralığa, araknoid ve pia mater arasına yayılan, genellikle arteriyel, nadiren venöz kaynaklı kanamalardır (59). En sık kafa travması sonrası görülürken, spontan SAK %75-80 rüptüre intrakranial anevrizmalara bağlı olarak ortaya çıkar (26,36). Mortalitesi mevcut tedavi uygulamalarına rağmen yüksek bir hastalıktır. Özellikle beraberinde ortaya çıkan vazospazm gibi patolojilerin mekanizmaları konu ile ilgili çok sayıda deneysel ve klinik çalışmalar olmasına rağmen halen anlaşılamamıştır.

Vazospazm serebral damarlardaki kasılma ve gevşeme faktörleri arasındaki dengenin bozulmasına bağlı ortaya çıkan patolojik bir durumdur (31). SAK sonrası serebral vazospazm hastaların %30-70 inde başarılı cerrahi veya endovasküler tedaviye rağmen görülür ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (17,61). Günümüze kadar vazospazm patogenezi ile ilgili çok sayıda hipotez ortaya koyulmuş, önlenmesinde etkili olduğu düşünülen ilaçlar deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. SAK sonrasında ortaya çıkan erken beyin hasarı ve serebral vazospazm, farklı deneysel hayvan modelleri üzerinde farklı ilaçlar ile çalışılmasına rağmen patofizyolojisi halen bilimsel olarak çözülememiş, mortaliteyi önemli oranda etkileyen durumlardır (13,25,70,77).

Çalışmamızdaki amaç, etki mekanizmaları bilinen ve santral sinir sistemi dışında da kullanılan vazodilatatör ilaçların yanı sıra, curcuminin iskemi veya çeşitli faktörlere bağlı gelişen vazokonstriksiyon ve beyin hasarı sonrası kan beyin bariyerindeki bozulma ile başlayan apoptoz ve inflamatuvar yolların aktifleşmesini engellemesi üzerindeki etkilerini saptamaktır (77).

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Subaraknoid Kanama (SAK)

Subaraknoid kanama birçok patolojik durum sonrasında ortaya çıkan, komplike bir klinik tablodur. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki teknolojik gelişmelere rağmen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Etiyolojik olarak travmatik ve spontan olmak üzere iki ana bölüme ayrılır (40,78). En sık kafa travması sonrası intrakranial arterler veya köprü venlerin yırtılması ile görülürken, spontan SAK %75-80 rüptüre intrakranial anevrizmalara bağlı olarak ortaya çıkar (26,36). Hastaların %14-22' sinde neden ortaya koyulmasa da etiyojide arteriovenöz malformasyonlar, hipertansiyon, vaskulitler, intrakranial tümörler, koagulasyon bozuklukları ve ilaçlar yer almaktadır (26). Aile hikâyesinin anevrizmal SAK etiyojisindeki yeri incelendiğinde yapılan genetik çalışmalarda SAK geçirenlerin 1. derece yakınlarının risk altında olduğu bilinmektedir (46,78).

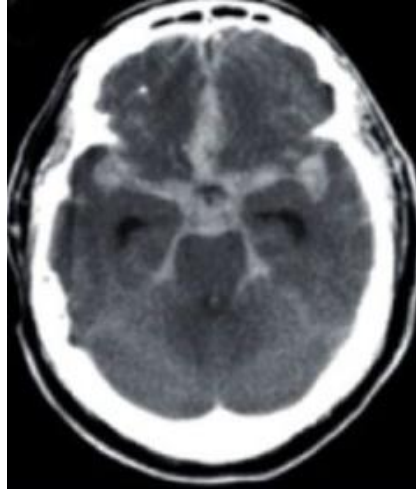
Ülkemizde SAK insidansı konusunda kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. SAK insidansı cinsiyet, ırk, mevsim ve bölgeye bağlı olarak önemli oranda değişmektedir. Hastalığın görülme ihtimali kadınlarda erkeklere göre 1,6 kat daha fazladır (8,29). Beyaz ırkta, Fin ve Japon toplumlarında sıklığı dünyanın diğer bölgelerine göre daha fazladır (29,70,78). Literatürde intrakranial anevrizmaya bağlı SAK görülme insidansı ortalama yıllık 100.000 kişilik bir nüfusta 6-8 olarak değişmektedir (26,29). Bu oranın yaş ilerledikçe arttığı, özellikle çoğu vakanın 60 yaş üstünde olduğu bilinmektedir (8,40,59). Tedavi edilmeyen SAK hastalarının mortalitesi ise %70'in üzerindedir (78). Hastaların kaybedilmesindeki ana neden serebral arterlerin uzun süreli vazokonstriksiyonudur (31).

Klinik bulgu olarak, anevrizmal SAK tanısı olan hastaların %97 sinde ani başlayan ve hayatında yaşamadığı kadar şiddetli baş ağrısı görülür. Diğer bir açıdan bakıldığında acil servise baş ağrısı şikâyeti ile başvuran hastaların %1 lik kısmında SAK görülür bu nedenle bu hastalar çok dikkatli değerlendirilmelidir (78). Ağrı ile birlikte acil servise başvuran hastaların çoğunda subaraknoid mesafede artan kan miktarı ile bağlantılı olarak bilinç kaybından ağır komaya kadar değişebilen bilinç

bozuklukları ortaya çıkabilir. Hastalarda genellikle kanamanın ilk saatlerinde ense sertliği, ateş yüksekliği, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bulantı ve kusma görülebilir (30).

Tanı başvuru anında çekilen bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) ile koyulur (Şekil 1). BBT normal olduğu şüpheli durumlarda lomber ponksiyon (LP) ile SAK kesin tanısı koyulur. Anevrizmaya bağlı spontan SAK tanısında anevrizma lokalizasyonunu saptamak amacıyla BBT anjiyografi, manyetik rezonans (MR) anjiyografi gibi yöntemler kullanılsa da altın standart invaziv bir yöntem olan dijital substraksiyon anjiyografidir (DSA) (30,78).

Spontan SAK sonrası hastaların %10-15'i medikal tedaviye ulaşmadan ölürken, ilk birkaç günde mortalite %10, ilk 30 günde mortalite ise yapılan serilerde % 46 ya ulaşmaktadır (29,30). İlk birkaç gün içerisinde ortaya çıkan mortalitenin esas nedeni yeniden kanamadır (30).



**Şekil 1. Bilgisayarlı beyin tomografi görüntülemesinde sisternlere yayılan yaygın subaraknoid kanama görünümü**

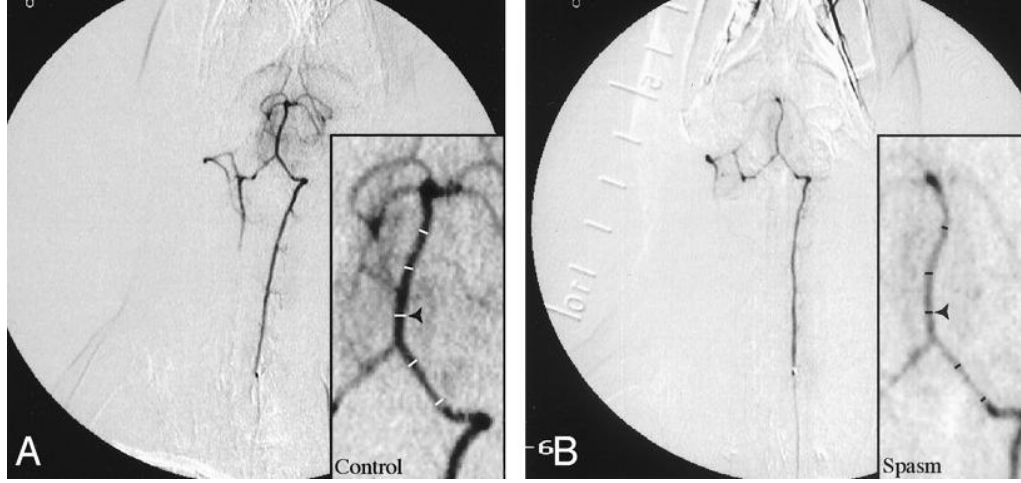
## 2.2. Serebral Vazospazm

Vazospazm, SAK sonrası beyin tabanındaki büyük kapasitans arterlerde fokal, segmental ve diffüz daralma olarak tanımlanır ve kandan serbest kalan maddelere karşı damar duvarının farmakolojik reaksiyonudur. Subaraknoid kanamanın mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonudur. Kasılma sadece serebral damarlarda görülür, periferik damarlar etkilenmez (17). Oluş mekanizması çok sayıda nedene bağlıdır (37,42). Esas olarak serebral damarlardaki kasılma ve gevşeme faktörleri arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıkar (31). Kronik ve genellikle geri dönüşü olmayan serebral vazospazm ilk olarak 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider tarafından tanımlanmıştır. SAK ile ilişkili olduğu ise 1965 yılında Allcock ve Drake tarafından bulunmuştur (15,17). Günümüze kadar süren süren yoğun araştırmalara rağmen nedeni hala açıklanamamıştır (31,70). SAK sonrası serebral vazospazm hastaların %30-70 inde görülür. Başarılı cerrahi veya endovasküler tedavi geçiren hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (17,61). Hastaneye ulaştırılan hastaların %7 si tedaviye rağmen vazospazma bağlı olarak kaybedilir. Serebral vazospazm gelişen hastaların yaklaşık yarısında serebral enfarkta bağlı olarak kalıcı nörolojik defisit gelişir (37,42). Tüm inme vakalarının %3-15 'i rüptüre anevrizmal kanamalara bağlı olarak ortaya çıkar (70). Geçerli bir farmakolojik tedavinin olmaması nedeniyle SAK patogenezini ortaya koymak ve vazospazmı sınırlamak amacıyla klinik ve deneysel çalışmalar halen devam etmektedir (78). Yıllardır süren yoğun araştırmalara rağmen nedeni hala açıklanamamıştır (31). Vazospazm gelişiminde rol oynayan önemli maddeler oksihemoglobin, endotelin, serbest oksijen radikalleri, nörovasküler nitrik oksid ve araziidonik asitlerdir (42).

Hastalarda geç dönemde ortaya çıkan nörolojik defisitlerin ana nedeni olan serebral vazospazm anjiyografik ve klinik olarak iki şekilde tanımlanır (59). Klinik tanımlama SAK sonrası oluşan serebral iskemiye bağlı olarak gelişen nörolojik kötüleşme iken, radyolojik olarak intrakranial arterlerin lümen çapında daralma olarak tanımlanır (30,78). (Şekil 2) Hastaların çoğunda anjiyografik vazospazm görülmesine rağmen etkilenen alandaki kollateral beslenme yollarından dolayı bu hastaların önemli bir kısmı asemptomatik seyreder (59,63). Ciddi arteriyel daralmalar dahi



asemptomatiktir (42). Radyolojik vazospazm hastaların %70'inde görülürken, semptomatik vazospazm yaklaşık %20-40 hastada görülür (70).



**Şekil 2. Sıçan baziller arterinin vazospazm sonrası anjiyografik görüntüsü (radyolojik vazospazm) (30)**

Serebral vazospazm gelişiminde dört önemli bölge etkilidir. Her bir bölgede bulunan maddeler vazospazm patagonezinde temel rol oynamaktadır. Bu bölgeler ve bulunan maddeler şunlardır. Subaraknoid aralıkta oksihemoglobin trombositler,  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  (magnezyum); damar düz kasında nitrik oksid sentetaz,  $Ca^{++}$  ve  $K^{+}$  (potasyum) kanalları; damar endotelinde nitrik oksid (NO), Endotelin 1 (ET-1), serbest oksijen radikalleri, araşidonik asitler; adventisyal sinirlerde adrenerjik innervasyon, karbonmonoksit ve kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP) bulunmaktadır (42).

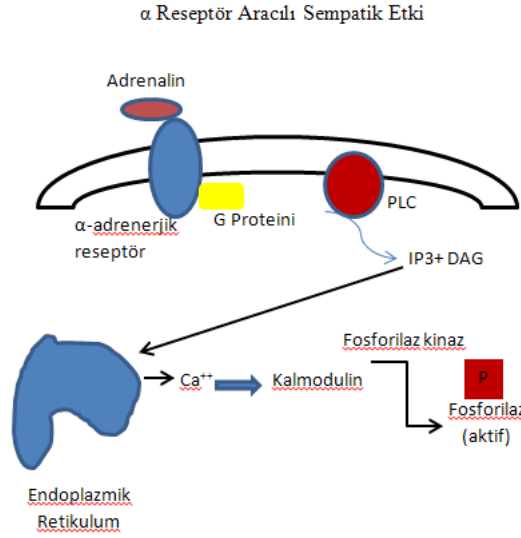
Endotel kaynaklı vazodilatatör ajanlar; NO, asetilkolin (Ach), bradikinin, adenzindifosfat (ADP), adenzintrifosfat (ATP), histamin, vazopressin, substance P, neurokinin A, neurokinin B olarak sıralanır. Endotel kaynaklı vazokonstriktör ajanlar ise; serotonin, noradrenalin, tromboxan A2, endotelin 1 ve endotelin 3 olarak sıralanır.

Serebral vazospazm akut ve kronik olmak üzere iki dönemde ortaya çıkar. Akut yani erken dönem kanamadan 3-4 saat sonra görülür. Kronik faz ise 3-5. günlerde başlar ve 14. güne kadar sürer (46).

Erken dönemde bölgedeki trombositlerden salınan serotonin (5-HT<sub>2</sub>) güçlü vazokonstriktör etkisi ile birlikte stres ve korkuyla artan sempatik aktivitenin de vazopsazma katkısı olduğu bildirilmiştir. 5 HT serebral kan beyin bariyerini (KBB) geçemediği için normalde serebral dolaşım üzerine sistemik etkinliği küçük çaptadır (78). SAK sonrası gelişen KBB yıkımı ile birlikte serebral dokuya geçen Serotonin, 5HT-2A reseptörleri üzerinden damar duvarında vazokonstriksiyon, trombositlerde agregasyon yapar. 5 HT<sub>2A</sub> Gq proteini ile kenetli reseptördür. Agonist reseptöre bağlandığı zaman aktif hale gelen alfa GTP kompleksi hücre membranının diğer tarafında bulunan fosfolipaz C enzimini uyarır. Fosfolipaz C enzimi ikincil haberciler olan diaçilgliserol (DAG) ve inozitoltrifosfatı (IP<sub>3</sub>) sentezini uyarır. IP<sub>3</sub> sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) salınımını arttırarak kalmodulini aktif hale getirir ve sonuçta miyozin vazokonstriktör etkiye neden olur (17,39). Ca<sup>++</sup> kasılmanın başlangıç fazı için çok önemlidir (17).

Sempatik etki ise stres ve korkuyla ortaya çıkar. Hastalığa bağlı anksiyete olayı tetikler ve bir kısır döngü haline gelir. Damar duvarında bulunan sempatik sinir lifleri iyi tanımlanmıştır. Sinir liflerin uyarılması vazokonstruksiyon ile ciddi anlamda ilişkilidir. Adrenalin, noradrenalin gibi katekoleminlerin ortama salınmasıyla damar düz kasındaki  $\alpha 1$  reseptörlerle kenetli Gq proteini uyarılır ve benzer şekilde hücre içi depolardan Ca<sup>++</sup> salınımı artarak vazokonstriktör etki oluşur (42)(Şekil 3).

Adrenerjik innervasyonun fazla olduğu bölgelerde vazospazmın daha sık görüldüğü saptanmıştır. Vazospazm üzerindeki mekanizmaları bilinmesine rağmen adrenerjik antagonistler klinik vazospazm tedavisinde etkili ilaçlar değildir. Benzer şekilde eikozonoidlerin de vasküler dengede etkili oldukları bilinmesine rağmen indometazin SAK sonrası vazospazm gelişimi önlemede etkili bulunamamıştır (17).

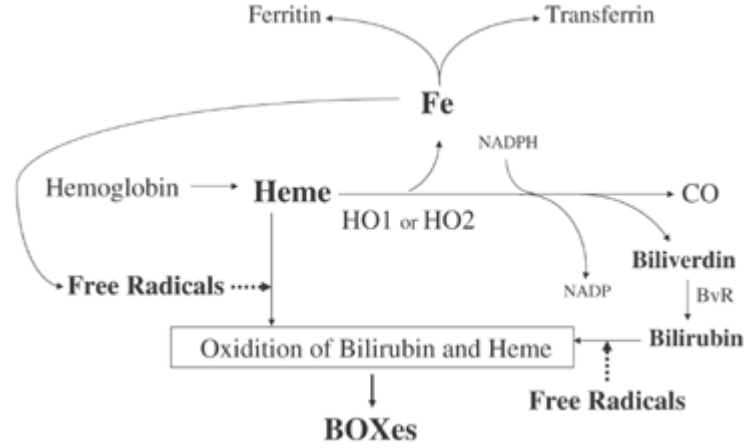


**Şekil 3.Sempatik sistemin vazokonstriksiyon üzerine etkisi (42)**

Geç dönemde ise ortamdaki pıhtılaşmış kandan kaynaklanan eritrosit ve hemoglobin yıkım ürünlerinden açığa çıkan oksihemoglobin, methemoglobin, trombin, bilirubin ve endotelin gibi proteinler vazospazma neden olmaktadır (19,24,25,42,61). SAK sonrası vazospazm gelişimindeki esas kaynak kanın kendisidir (17). Özellikle oksihemoglobinin methemoglobine oksidasyonu serebral vazospazm gelişiminde önemli rol oynamaktadır (25). Eritrositler olmadan kanın sistem içine enjekte edilmesinin arterlerde anjiyografik veya yapısal olarak daralma yapmadığı, parçalanmış eritrositlerden salınan oksihemoglobinin sürekli bir vazokonstriksiyona neden olduğu bilinmektedir (42). Açığa çıkan oksihemoglobin vazokonstriktör endotelin üretimini artırırken vazodilatatör nitrik oksidi inhibe eder (47,61). NO' in esas inhibitörü oksihemoglobinin oksidasyonu sonrasında ortaya çıkan serbest oksijen radikali olan superoksittir (42). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda endotelin antagonisti ilaçların radyolojik vazospazmı belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (47).

Bilirubin ise hem yıkımının son ürünüdür, trombin ve oksihemoglobine benzer şekilde vazokonstriktör etki gösterir. Üç madde vazospazm üzerine etkilerini saptamak amacıyla deneysel SAK modellerinde sıklıkla kullanılmaktadır ve etkileri ile ilgili çok çeşitli hipotezler vardır (17). Hemoglobin ve bilirubinin vazospazm üzerindeki etkileri dakikalar veya saatler içinde ortaya çıkar (15). Subaraknoid mesafedeki perivasküler pıhtı miktarı ile serebral vazospazm şiddeti arasında ciddi bir ilişki saptanmıştır (3).

Pıhtının doku plazminojen aktivatörü (tPA), ürokinaz gibi fibrinolitik ajanlar kullanılarak eritilmesinin morbidite ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (52). (Şekil 4)



Şekil 4. Hemoglobin yıkım ürünleri (42)

Endotel normal şartlar altında damar düz kası gevşeten ve trombosit agregasyonunu inhibe eden  $PGI_2$  (prostosiklin) gibi maddeleri ortama salar. SAK sonrası bu maddelerin salımı bozulur ve trombosit agregasyonu ve damar düz kas kasılmasına neden olan adenosindifosfat (ADP), adozintrifosfat (ATP), serotonin ve trombin ortama salınır. Ayrıca ortama salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) damar tunika media tabakasındaki hücrelerin proliferasyonuna neden olur (42).

### 2.2.1. Hücresel hasar sonrası vazospazm gelişimi

SAK sonrası serebral vazospazm gelişiminde en önemli histolojik değişiklik apoptozisin indüklediği endotel hücre hasarıdır. Hemoglobin yıkım ürünü olan oksihemoglobinin sitotoksik etkisi ve oksihemoglobinin indüklediği apoptozis nöron hasarında önemli rol oynar (2).

Hemoglobin sitotoksitesi lipid peroksidasyonun artması, superoksidi de içeren serbest oksijen radikallerinin artmasıyla ilişkilidir (42). Oksihemoglobin IL  $1\beta$  gibi sitokinlerin salınımını arttırmasının yanısıra serbest demir ile birlikte lipid peroksidasyon aktivitesini arttırarak serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olur. Süreçte endotel hasarı gelişir ve intrasellüler  $Ca^{++}$  artışına bağlı olarak vazokonstriksiyon ortaya çıkar.

Hemoglobin, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu stimüle etmektedir. Hemoglobinin methemoglobine oksidasyonu sonucu ortama superoksid radikali salınır. Superoksid su ile reaksiyona girerek hidrojen peroksidi oluşturur, hidrojen peroksit ortamdaki demir ile etkileşime girerek toksik bir ajan olan hidroksil radikalini oluşturur (17). Hücresel düzeyde serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu, protein kırılması sonrası hücresel apoptozis, endotelial hasar ve KBB geçirgenliğini arttırarak nöronal hasar gelişmesine neden olur (52). Hücredeki lipid peroksidasyonu lipid peroksidazlar nedeniyle membran yapısının bozulmasına neden olur. Protein oksidasyonu enzimlerin fonksiyonlarını ve hücrelerin reseptörlerini etkiler. Serbest radikaller apoptotik kaskadı aktive eder ve hücreyi nekroza götür (6). Apoptozis serebral iskemi reperfüzyon sonrası hücre ölümüne neden olan en önemli faktördür (76).

Subaraknoid kanama sonrası artan superoksid anyon seviyesinin vazospazm gelişimi ile uyumlu olduğu bilinmektedir. Oksidatif stres düz kas hücrelerinde hipertrofi ve proliferasyonu stimüle etmekte ve p53 ile Sitokrom C salınımını arttırarak endotelial apoptozisi indüklemektedir. Bu durum serebral damarlardaki kontraktıl değişiklikler ile ilişkilidir (6,11,70).

### **2.2.2. İnterlökinler vazospazm üzerine etkisi**

Lenfositler tarafından salgılanan aktif maddelerdir. İmmun sistemin etkin olduğu fizyolojik olaylarda rol oynarlar. İltihabi yanıtta tüm savunma hücrelerinin olaya katılmasında ve aktive olmasında rol oynar. TNF  $\alpha$ , IL 1 $\alpha$ , IL 1 $\beta$ , IL6 ve IL 8 SAK sonrası ortama salınan sitokinlerdir (70). Subaraknoid mesafeye karışan kan inflamasyon sürecinin başlamasına neden olur. Sitokinler, nötrofilleri ve endotel hücrelerini uyararak inflamasyonu başlatırlar. TNF  $\alpha$  hipotalamusu uyararak vücut sıcaklığını artırır. IL1 ve IL6 akut faz proteini oluşumunu artırır ve ateş yüksekliğine yol açar. Fassbender ve ark tarafından yapılan bir çalışmada SAK sonrası IL1 $\beta$ , IL6 ve TNF  $\alpha$  salınımının karakteristik olduğu saptanmıştır. Diğer bir çalışmada SAK sonrası IL6 düzeyinin arttığı, TNF  $\alpha$  seviyesinin ise değişmeden kaldığı bildirilmiştir (32,40).

IL 1  $\beta$ , TNF  $\alpha$  ve IL 6, KBB geçirgenliğini arttırarak SAK sonrası vazojenik ödem gelişimine neden olur. Beyin dokusu içerisinde gelişen ödem kitle etkisi yaratarak nöronal hasarı daha da arttırır (53).

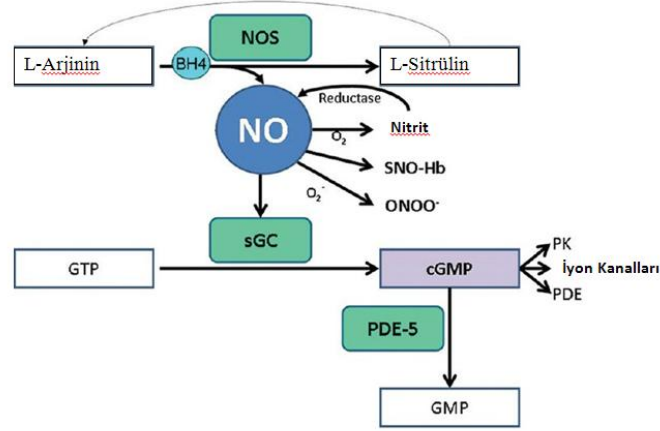
### **2.2.3. Endotelinin vazospazm üzerine etkisi**

Endotelin 1 (ET-1) en önemli vazokonstriktör peptittir. İnsanlarda ve hayvan deneylerinde beyin omurilik sıvısındaki artmış değerlerin vazospazm ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (61). Subaraknoid aralıktaki pıhtı kaynaklı oksihemoglobin endotelden ET-1 sekresyonunu arttırır, ayrıca astrositler iskemiye cevap olarak ET-1 sekresyonunu arttırır. ET-1 seviyesinin beyin omurilik sıvısında (BOS) ve plazmada yüksek oranda bulunması serebral vazospazmın dirençli olmasına neden olur (70).

### **2.2.4. NO (Nitrik Oksit) vazospazm üzerine etkisi**

Nitrik oksidin bölgesel iskemi reperfüzyon modellerinde kalp, karaciğer, beyin ve böbrek üzerinde belirgin hücre koruyucu etkisi vardır (69).

NO güçlü bir vazodilatatör olup endotel bağımlı gevşetici faktör olarak kabul edilir, serebral dolaşımda önemli bir modülatördür (2,78). En potent endojen vazodilatatördür (18). Arginin endotelial nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile sitriline dönüştürülürken ortaya çıkar (Şekil 5). NO lipofilik olmasından dolayı hücre içine rahatlıkla girer ve hücreiçi solubl guanilat siklazı aktive eder. Artan cGMP ise protein kinaz G yi aktive ederek miyozin hafif zincirinde defosforilasyon oluşur. Damar düz kasındaki cGMP miktarı NO ve fosfodiesteraz enzimine bağlıdır (2). Damarlarda ve düz kaslarda belirgin dilatasyon yapar, trombosit aggregasyon ve adezyonunu engeller (7).

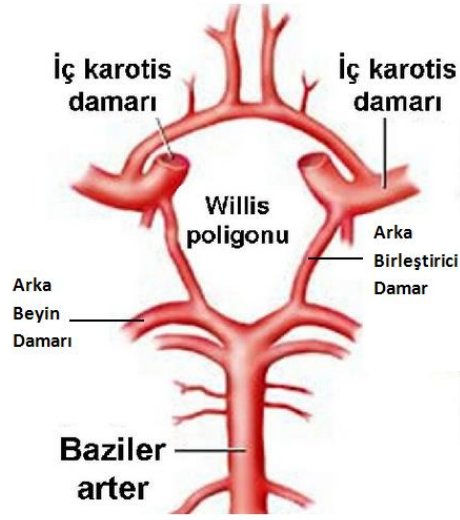


Şekil 5.NO oluşum mekanizması (2)

Kan yıkım ürünlerine karşı gelişen inflamatuvar yanıt sonucu ortamda bulunan nötrofiller, NO tüketimine neden olarak vazospazm gelişimine sebep olurlar (64). Vazodilatatör etkinin kaybolmasının yanında, NO yıkımına bağlı olarak ortaya çıkan nitrojen ürünleri toksiktir ve damar duvarına zarar verir (70). Vazospazmda vasküler tonusu düzenleyen endotel tarafından salgılanan endotelin ile NO arasındaki denge bozulmuştur. NO azalması trombosit agregasyonunu ve düz kas proliferasyonunu uyararak damar gevşemesini engeller (42).

### 2.3. Baziller Arter

Vertebral arterlerin medulla oblongata düzeyinde birleşimi sonucu oluşur (30,78). Baziller arter normal yerleşimi pontomeduller bileşmeden başlayıp ponsun üst sınırına kadar uzanır. Sisterna pontis içinde yer alan baziller arter ponsun ön yüzünde orta hatta bir oluk içerisinde seyredir. Varyasyonlar olmasına rağmen insanda ortalama uzunluğu 32 mm, genişliği 2,6-3,5 mm arasındadır (50). Baziller arter her iki posterior serebral artere ayrılarak sonlanır (78)(Şekil 6).



Şekil 6.Baziller arter (Willis Poligonu) (78)

### 2.3.1. Vazospazmda baziller arter duvarındaki değişiklikler

Arteriyel vazokonstriksiyon sonrası ortaya çıkan vazospazm damar duvarındaki çeşitli patolojiler ile birlikte görülmektedir. Damar duvarında dem, polimorf hücre infiltrasyonu, granülasyon dokusu oluŐumu ve düz kas hücre proliferasyonuna bağlı intimal kalınlaşma görülmektedir. Elektron mikroskop ile yapılan çalışmalarda endotel hücre tabakalarında vakuolizasyon ve sıkı bağlantılarda bozulma gibi değişiklikler görülmüştür (58,61).



### 3. VAZOSPAZMI ÖNLEMENİN AMACIYLA KULLANILAN İLAÇLAR

Amaç etkilenen serebral damarlarda dilatasyon yaparak serebral kan akımını arttırmaktır. Bu nedenle vazospazmı önlemek amacıyla yapılan deneysel çalışmalarda çeşitli teröpatik ajanlar kullanılmaktadır (7). Oral nimodipin kullanımı, lomber drenaj uygulaması, magnezyum sülfat intravenöz uygulanması ve balon anjioplasti ile intraarteriyel ilaç uygulaması vazospazmı önlemek için kullanılan tedavi yöntemleridir (14). Uygulanan tüm yeni tedavi yöntemlerine rağmen vazospazm tedavisinde güncel kullanılan ve halen en etkin yöntem 1982 yılında bildirilen hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyon yöntemidir (7).

#### 3.1. Nimodipin

Serebral damarlara selektif dihidropridin grubu bir kalsiyum kanal blokörüdür (39,41). SAK tanısı koyulan hastalar için klinik uygulamada olan tek ilaçtır ve balon anjioplasti gibi girişimsel işlemlerle birlikte kullanılması tedavi etkinliğini artırır (4,71,74). Yüksek selektif olması nedeniyle düşük dozlarda sistemik kan basıncında majör düşme yapmadan serebral damarlarda dilatasyon yapar ve serebral vazospazmı engeller (17,67). Uygulama sonrası geçici hipotansiyon ve bradikardiye neden olsa da intraarteriyel nimodipin uygulaması SAK sonrası semptomatik vazospazm tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir (14,65). Lokal uygulamada düşük dozlarda bile güçlü vazodilatatör etki göstermektedir. Yüksek doz nimodipin kullanımının damar dilatasyonunu arttırmadığı yapılan doz bağımlı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir bu nedenle hipotansiyon sonucu gelişebilecek serebral perfüzyon basıncının düşmesini engellemek amacıyla yüksek doz nimodipin kullanımından kaçınılmalıdır (67). Ayrıca profilaktik olarak uygulanması geç dönem serebral enfarkt oluşumuna bağlı gelişen sekonder hasarı engeller. Amerikan İnme Birliğinin son yayınında yoğun bakıma alınan hastalara hemen oral nimodipin tedavisinin başlanması önerilmektedir (74).

Nimodipinin SAK sonrası vazospazm gelişen hastalarda bölgesel kan akımını arttırdığı bilinmektedir (65). Nimodipin uygulaması sonrası arterial kan akımının 30 dakika içerisinde %50 arttığı ve uygulamadan 2 saat sonra normal seviyelere geldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12).

Damar düz kasına etki eden iki tip voltaj bağımlı kalsiyum kanalı vardır. İlki yavaş inaktivasyon gösteren L tipi kanallar, diğeri ise hızlı inaktive olan N tipi kalsiyum kanallarıdır. Bu kanallar NO tarafından uyarılır ve sarkoplazmik retikuluma  $Ca^{++}$  geri alımını sağlar. Sonuçta hücre içi serbest  $Ca^{++}$  miktarını azaltarak vazodilatatör etki gösterirler (12,42).

Nimodipin voltaj bağımlı L tipi yavaş kalsiyum kanallarını bloke eder (41). Düz kas hücresi ve nöronlara  $Ca^{++}$  girişini engeller (74). Subaraknoid kanamayı izleyen vazospazma bağı morbidite ve mortaliteyi azaltır. Ayrıca bazı çalışmalarda kanın serebral ekstrasvazasyonu sonucu oluşan tromboembolik olayları ve serebral yıkımı azalttığını göstermektedir. Bu etki serebral damarların genişlemesi ile nöronların oksijen ihtiyacının azalması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (39).

Yapılan çalışmalar sonucunda  $Ca^{++}$ 'un serebral vazospazmda önemli bir aracı mediatör olduğu bilinmektedir. Bu nedenle kalsiyum kanal blokörleri her ne kadar radyolojik vazospazmı etkilemese de klinik vazospazm gelişiminin önlenmesinde etkili ilaçlardır.

Vazodilatasyonun yanında nöroprotektif özelliğinden dolayı ortamdaki kan yıkım ürünlerinin nöronal hasar oluşturmaya ve iskemik beyin dokusu içerisine  $Ca^{++}$  girişine engel olur (5,17). Hücrelerin yaşamlarını sürdürebilmesi için  $Ca^{++}$  'un hücre içinde optimal seviyelerde olması gerekmektedir. Hücre içi  $Ca^{++}$  dengesinin bozulması hücre ölümünü hızlandırmaktadır. Değişik serilerde nimodipin veya intravenöz kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalarda iskemik serebrovasküler hasar gelişme ihtimalinin azaldığı ve hastalığın prognozunun daha iyi olduğu saptanmıştır. Nöroprotektif etki birkaç olası hipotez ile açıklanabilir. Bu hipotezler; iskemik hücreler içine  $Ca^{++}$  girişini engelleyerek iskeminin ilerlemesini durdurması, antiagregan etki ve kollateral leptomeningeal arterlerin dilatasyonudur (30).

### 3.2. Nikorandil

ATP bağımlı potasyum kanallarını açılmasını ve NO salınımını sağlayan bir ilaçtır (28,41,69). Anjina ve akut kalp yetmezliği tedavisinde kullanılsa da güncel tedavi yaklaşımları içerisinde iskemi reperfüzyon hasarlarında kullanımı söz konusudur. Subaraknoid kanamaya bağlı kronik vazospazm ve arter daralmasını çözer (41). Myokardı iskemiden koruduğu ve enfarkt sahasını azalttığı bilinmektedir (69). Düz kas gevşemesindeki etkisi iki mekanizma ile açıklanabilir (16,28).

Öncelikle damar düz kasındaki potasyum kanallarının açılması, voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını kapatarak hücre membranının hiperpolarize olmasını sağlar ve vazodilatasyona neden olur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ATP bağımlı  $K^+$  kanallarının bimakalim, kromakalim gibi ilaçlarla aktivasyonunun vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (42).

Diğer mekanizma nikorandilin NO donörü olması ile ilgilidir. Sitoplazmik guanilat siklazı aktive ederek hücre içi cGMP seviyesini artırır. Böylelikle artmış cGMP sayesinde hücre içi  $Ca^{++}$  seviyesinin azalmasına ve damar düz kasında gevşemeye neden olur (69).

Ortamdaki oksihemoglobin serebral arter düz kasında bulunan voltaj bağımlı  $K^+$  kanallarını tirozin kinaz aracılığıyla suprese eder. Kalsiyumla aktive olan  $K^+$  kanallarının suprese olması çeşitli mekanizmalar aracılığıyla membran depolarizasyonunu engelleyebilir.  $Ca^{++}$  geçiş sıklığında azalma voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanal dansitesinde artışa ve vazokonstruksiyona neden olur (61). Bu nedenle küçük çaplı arterlerde SAK tedavisi amacıyla voltaj bağımlı  $Ca^{++}$  kanallarını ve  $K^+$  kanallarını hedef almak en etkili yoldur.

### 3.3. Sildenafil

Selektif olarak fosfodiesteraz tip V enzimini inhibe eden periferik vazodilatatör bir ajandır. Anjina, erektil disfonksiyon, pulmoner hipertansiyon, Reynould fenomeni ve vertebrobaziller yetmezlik tedavisinde kullanılır (10,38). Kan düzeyi uygulama

sonrası 30-120 dakika arasında plazma pik konsantrasyonlarına ulaşır. Ortalama yarı ömrü 4 saattir. Serebral damarlar üzerindeki etkisini 45 dakika içerisinde gösterdiği bilinmektedir (10). Sildenafil kullanımına bağlı SAK literatürde rapor edilse de serebral kan akımını arttırdığından dolayı, SAK sonrası vazospazm gelişimine bağlı nöronal hasarı engeller (38).

Sildenafil, fosfodiesteraz tip V enzimini bloke ederek cGMP parçalanmasını engeller ve bu sayede NO etkinliğini artırarak damarda dilatasyon yapar (38,41). Nimodipine benzer şekilde sistemik kan basıncında değişiklik yapmadan vazodilatasyon yapar (9).

Serebral arterlerin endotel hücrelerindeki guanozin trifosfat, guanilat siklaz etkisi ile guanozinmonofosfata (cGMP) dönüşür. cGMP' nin hücre içi birikimi damar düz kasında gevşemeye neden olur. Fosfodiesteraz tipV enzimi cGMP yi hidrolize eder ve vazokonstruksiyona neden olur. Bu nedenle fosfodiesteraz tip V inhibitörleri vazospazmın önlenmesinde önemli ilaçlardır (38,49,58).

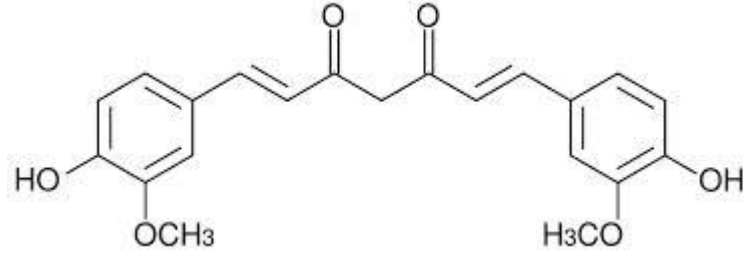
Yapılan çalışmalarda, sildenafil sitratın endotelial apoptozis sürecinde etkili olmadığı fakat spastik serebral damarlarda belirgin vazodilatasyon yaptığı gösterilmiştir (2,58,70). İskemik inme sonrası sildenafil uygulamasının anjiogenezi arttırdığı ve selektif olarak intraserebral kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (10).

### **3.4. Curcumin**

Zerdeçal *Curcuma longa L.* (tumeric) ailesine ait sarıçiçekli bir bitkidir. Hindistan ve Çin başta olmak üzere Asya' nın tropik bölgelerinde yetişir. Zerdeçal baharatının en aktif bileşeni antioksidan bir madde olan tetrahidrokurkuminlerdir (1). Hindistan ve Çin tıbbında büyük öneme sahip zerdeçal eski yıllarda nezle, öksürük ve sinüzit gibi hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır (18).

Curcumin[1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1.6-heptadien-3.5-dione] (diferuloyl methane) polifenol yapıdadır ve kimyasal molekül formülü  $C_{22}H_{20}O_6$  olup zerdeçalın %3-5' ini oluşturan toz formda bir maddedir (18,44,76)(Şekil 7). Curcumin

15 dakikada plazma pik düzeylerine ulaşır ve yarılanma ömrü 45 dakikadır (53). 1842 yılında Vogel ve Pelletier tarafından yaklaşık bin yıldır bilinen zerdeçal isimli sarıçiçekli bitkinin köklerinden izole edilmiştir (32). Günümüze kadar curcumin ile ilgili yaklaşık 4000 çalışma yapılmış ve bu çalışmalarda curcuminin antibakteriyel, antiinflamatuvar, hipoglisemik, antioksidan ve antifungal etkinliği kanıtlanmıştır (1,18,32,72). Bu etkilerinden dolayı curcumin kanser, nörolojik hastalıklar, metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer ve karaciğer hastalıkları ile çeşitli inflamatuvar hastalıklarda tedavi edici olarak kullanılmaktadır (73).



Şekil 7. Curcumin kimyasal yapısı (18)

Curcumin NFκB nin potent inhibitörüdür. Proinflamuar transkripsiyon faktörü NFκB aktivasyonunu engellenmesiyle artmış KBB geçirgenliği ile ilişkili IL1β, IL6 ve TNFα salınımını azaltır. Bu sayede SAK sonrası sekonder nöronal hasara neden olan beyin ödemi gelişimi azalır (53,73).

Curcuminin, sempatik blokaj ve NO aracılığıyla büyük arterlerde damar içi basıncı azalttığı ve bu etkiyi vazodilatasyon yaparak gösterdiği bilinmektedir (20).

Superoksid dismutaz (SOD) ve katalaz enziminin aktivitesini arttırarak antioksidan etki gösteren curcuminin KBB bütünlüğünü koruyarak beyin dokusunu iskemiden koruduğu deneysel iskemi reperfüzyon modellerinde gösterilmiştir (21,44,75). Sadece antioksidan etki değil, trombosit adezyonunu engelleyerek de beyin dokusunu iskemiye karşı koruduğu bilinmektedir (75). Mitokondrial Bcl-2 salınımını arttırarak apoptozisi baskıladığı bilinmektedir. Nöron koruyucu etki apoptozisin baskılanması ile ilişkilidir (76).

Curcuminin, epilepsi ve Parkinson hastalığında da etkinliği kanıtlanmıştır, ayrıca Alzheimer Hastalığının tedavisinde amiloid düzeylerini azaltarak ve plak oluşumunu engelleyerek önemli rol oynamaktadır (32).

Curcumin ayrıca lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan lipid peroksid radikallerinin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar (33). Serbest radikal oluşumunu engeller. Sıçanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada makrofajlarda superoksid anyonlarının, hidrojen peroksitin ve nitrit radikallerinin üretimini baskıladığı gösterilmiştir. Ayrıca beyin zarında prooksidan olan homosistein ve hidrojen peroksit üretimini önemli bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (32).

Mevcut etkileri kanıtlandıkça curcuminin birçok ülkede kapsül, tablet, krem formları üretilmiş ve tıp, beslenme ve kozmetik alanında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (32).

#### **4. DENEYSEL SAK MODELLERİ**

Deneysel subaraknoid kanama modellerinde sıçanların kullanımı yaklaşık 30 yıllık bir geçmişe sahiptir. Tek hemoraji modeli, çift hemoraji modeli ve son zamanlarda endovasküler deney modeli kullanılmaktadır (31).

##### **4.1. Endovasküler SAK Modeli**

Endovasküler olarak yapılan modelde, internal karotis arteri perforé edilir. Sistem içi injeksiyon modellerine göre mortalitesi daha yüksektir. Kolay uygulanabilir olması ve mortalitesinin düşük olması nedeniyle sisterna magna injeksiyonu sıklıkla kullanılmaktadır (62).

##### **4.2. Çift İnjesiyon Hemorajik SAK Modeli**

Double hemoraji modeli ilk kanın sisterna magna'ya enjekte edilmesinden 24 saat sonra takip eden ikinci bir kan enjekte edilmesi ile olur. Genellikle SAK sonrası gecikmiş vazospazm ve buna bağlı gelişen iskemi modelidir (23,62). Zaman içerisinde model modifiye edilmiştir.

### **4.3. Tek İnjeksiyon Perkutan SAK Modeli**

Çift injeksiyon yerine minimal invaziv yöntemler kullanılarak tek katater ile sisterna magna injeksiyonu yapılmış ve bu sayede deney modeline bağlı olarak gelişen mortalitenin daha düşük olduğu saptanmıştır (23).

Çalışmamızda akut dönemi değerlendirmek amacıyla perkutan tek hemoraji modeli ile sıçanlarda SAK oluşturulmuştur. Otolog kanın sistem içine injeksiyonu deneysel SAK oluşturmak için başarılı bir hayvan modelidir. Yapılan anjiyografik çalışmalarda sistem içine kan pıhtısının yerleştirilmesinden sonra vazospazm görülmesi insanlardakine benzer sürelerde gerçekleşmektedir (17). Otolog kanın sisternal injeksiyonu özellikle baziller arter ve anterior spinal arterlerde kasılmaya neden olmaktadır (34).

Deneysel Subaraknoid kanama sonrası serebral damar çapını değiştiğini gösteren çalışmalar olsa da kollaterallerden dolayı bölgesel kan akımının azalmasının eşlik ettiği çalışma nadirdir (63).

Bu çalışmamızda, curcuminin bilinen özelliklerini göz önünde tutarak, SAK' daki etkinliğini baziller arter çapı, apoptoz ve akut faz reaktanları üzerinde değerlendirmek ve bu etkilerini nikorandil, nimodipin, sildenafil ile karşılaştırmak istedik.

## **5. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışmanın deneysel bölümü Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi TICAM Deney Hayvanları Laboratuvarı'nda, preparatların hazırlanması, baziller arter çap ölçümleri ve histopatolojik incelemeleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda, immunokimyasal ölçümler Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmanın deney etik kurul onayı 27.02.2013 tarihinde Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından 318 numaralı karar ile verilmiştir.

Bu çalışmada ağırlıkları 200 ile 250 gram arası 64 adet erişkin Sprague Dawley cinsi dişi sıçan kullanıldı. Sıçanların tamamı çalışma süresince 22 °C sıcaklıkta kafeslerde korunup, aynı miktarda standart hayvan yemi ile beslendi.

### **5.1. Deney Grupları**

Her birinde sekiz sıçan bulunan gruplar; cerrahi işlem uygulanmayan kontrol grubu (Grup 1), SAK oluşturulan fakat medikal tedavi uygulanmayan grup (Grup 2), SAK + nimodipin grubu (Grup 3), SAK + nikorandil grubu (Grup 4), SAK + Sildenafil grubu (Grup 5), SAK + curcumin 150 mg/kg grubu (Grup 6), SAK + curcumin 300 mg/kg grubu (Grup 7) ve SAK + curcumin 600 mg/kg grubu (Grup 8) olmak üzere rastlantısal olarak ayrıldı (Tablo 1).



**Tablo 1. Deney Çalışma Grupları**

	<b>SAK</b>	<b>Tedavi</b>	<b>İlaç Dozu</b>
Grup I (SHAM)	-	Serum Fizyolojik	-
Grup II (SAK)	+	Serum Fizyolojik	-
Grup III	+	Nimodipin	0,05 mg/kg
Grup IV	+	Nikorandil	10 mg/kg
Grup V	+	Sildenafil	5 mg/kg
Grup VI	+	Curcumin	150 mg/kg
Grup VII	+	Curcumin	300 mg/kg
Grup VIII	+	Curcumin	600 mg/kg

## **5.2. Sisterna Magna Ponksiyonu ve SAK Oluşturulması**

Oniki saatlik açlık sonrasında tüm sıçanlara genel anestezi sağlamak amacıyla Ketamin Hidroklorür (Ketalar flakon, Eczacıbaşı) 60 mg/kg ve Xylazin (Rhompun % 2 enjektabl flakon, Bayer) 12 mg /kg intramuskuler (im) olarak uygulandı.

Grup 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve Grup 8'deki sıçanlar genel anestezi sonrası iniondan alt servikal bölgeye kadar traş edildi. Polyvinyl pyrolidone iod kompleksi (Batticon %10, Adeka İlaç Sanayi) ile saha temizliği yapıldı. Baş fleksiyona getirilerek oksipito-atlantal mesafeden 23G kanül ile ponksiyon yapılarak subaraknoid mesafeye ulaşıldı. Ksifoid çıkıntının sol tarafı referans nokta alınarak 30 derecelik bir açıyla göğüs boşluğunda ilerlenerek kalpten alınan 0,1 ml nonheparinize otolog arteryel kan steril şartlarda subaraknoid mesafeye verildi (Şekil 8). Bu işlemden sonra denekler 15 dakika süre ile 30 derece trendelenburg pozisyonunda tutularak kanın bazal sistemlere doğru yayılması ve pıhtı formasyonu gelişmesi sağlandı. Bu süre zarfında solunum güçlüğü açısından denekler izlendi ve gerekli müdahale yapıldı.



**Şekil 8. Perkutan sisterna magna injeksiyonu**

### **5.3. Tedavi grupları ve İntraperitoneal Uygulama**

Toz halindeki ilaçlar (nimodipin, nikorandil, sildenafil ve curcumin) serum fizyolojik ile 0,06 mg/1mg oranında dilüe edilmiş DMSO ile mekanik olarak karıştırılarak sıvı form oluşturuldu. SAK oluşturulduğunda nimodipin 0,05 mg/kg olacak şekilde, nikorandil 10 mg/kg olacak şekilde, sildenafil 5 mg/kg olacak şekilde, curcumin 150 mg/kg, 300 mg/kg, 600 mg/kg olacak şekilde tek doz halinde intraperitoneal olarak uygulandı.

Grup 2 sıçanlara DMSO serum fizyolojik ile 0,06mg/1mg oranında dilüe edilerek, SAK oluşturulduğu anda 1 mg/kg olacak şekilde tek doz halinde intraperitoneal olarak uygulandı.

### **5.4. Cerrahi İşlem**

Tedaviden sonra birinci saatte tüm sıçanlardan IL1 $\beta$ , IL6 ve TNF $\alpha$  düzeylerini ölçmek amacıyla kalpten 2 cc kan alındı. Sonrasında sıçanlara supine pozisyon verildi ve flaster yardımıyla sıçanlar operasyon masasına fikse edildi. Genel anestezi uygulandıktan sonra Polyvinyl pyrolidone iod kompleksi (Batticon) ile saha temizliği

yapıldı. Sıçanlara bilateral fronto-parieto-okspital kraniektomi yapıldı. Foramen magnum üzerinde kalan serebrum, serebellum ve beyin sapı total olarak anatomik bütünlüğü korunacak şekilde çıkarıldı (Şekil 9). Makroskopik olarak, SAK yapılan tüm sıçanlarda beyin sapı bazal yüzeyinde vertebral arterler ve baziller arter çevresinde yaygın subaraknoid kanama izlendi (Şekil 10).



**Şekil 9. Serebrum ve serebellum (Normal görünüm)**



**Şekil 10. Subaraknoid kanama**

## **5.5. Histopatolojik İnceleme**

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda alınan tüm doku örnekleri %10 formaldehit solüsyonu içerisinde 24 saat boyunca fikse edildi. Tüm örneklerin beyin, beyin sapı ve baziller arter düzeylerinden enine kesit alınarak doku takibine alındı. Burada yaklaşık 16 saat bekletildikten sonra örnekler parafin bloklara gömüldü. Her bir bloktan 5 mikrometre kalınlığında doku kesiti alındı. Bu kesitler hemotoksilen eozin (HE) ile boyandı.

Beyin, beyin sapı ve baziller arter düzeylerinden enine kesit alınarak hazırlanan doku örneklerinde sinir hücrelerinde apoptoz gösteren hücre bulunup bulunmadığı TUNEL yöntemi (TUNEL; Terminal deoxynucleotidyl Transferase Biotin - dUTP Nick End Labeling) ile saptandı. TUNEL yöntemi için histolojik olarak alınacak parçalar TUNEL kitiyle boyandı ve ışık mikroskopik olarak hücreler değerlendirildi. Tüm gruplarda her deneğe ait TUNEL yöntemi ile boyanan dört kesitten mikroskop ve bilgisayar yardımıyla apoptotik hücre sayımı grupları bilmeyen tarafsız bir gözlemci tarafından yapıldı.

### **5.5.1. Baziller arter çap ölçümü**

Her sıçandan elde edilen kesitler ışık mikroskopu ile değerlendirildi. Ölçüm için alınan seri kesitler arasında en uygun görüntülemeye sahip olan kesit seçildi. Preparatlar incelenerek baziller arter çapları Olympus BX 51 (Japon) bilgisayar destekli mikroskop sistemi kullanılarak, BAB Bs200pro programında değerlendirilerek fotoğrafları çekilmiş ve baziller arter çapları, görüntü işleme ve analiz sisteminde grupları bilmeyen tarafsız bir gözlemci tarafından ölçüldü. Her deneğe ait dört kesitten damar lümeninde uzanan 10 ölçüm yapılarak bunların standart sapmaları ve ortalamaları hesaplandı.

## **5.6. Sitokin Düzeylerinin Ölçümü**

Subaraknoid kanama sonrası akut dönemde gelişen serebral vazospazma yanıt olarak ortama salınan inflamatuvar sitokinlerin düzeylerini belirlemek amacıyla

sıçanlardan sakrifiye edilmeden önce kan alındı. Alınan kan örneğinden Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda TNF $\alpha$ , IL 1 $\beta$  ve IL 6 düzeyleri ELISA (eBioscience, Bender MedSystems, Vienna, Austria) yöntemiyle çalışıldı.

## **6. BULGULAR**

### **6.1. İstatistiksel Analiz**

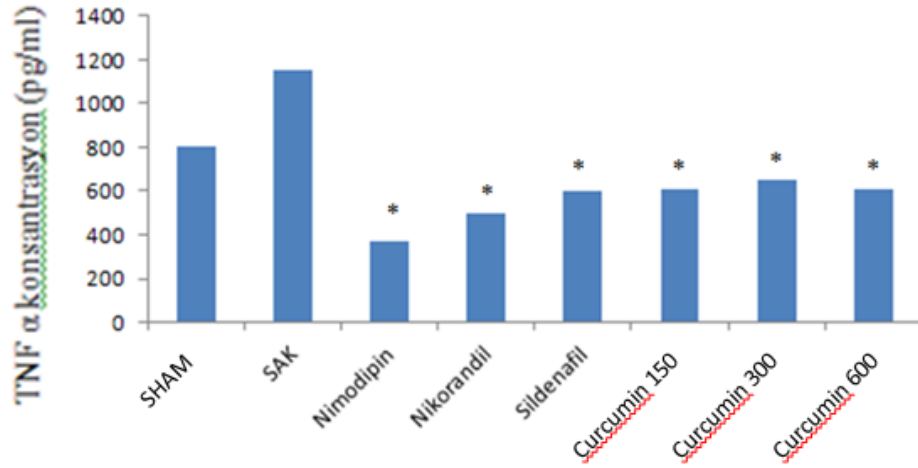
Analizlerin uygulanmasında Sigmatat 3,5 ve IBM SPSS Statistics 21 paket programından yararlanılmıştır. Tanımlayıcı veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verilmiştir. Apoptotik hücre sayısı, baziller arter çap ölçümleri, IL1 beta, IL 6 ve TNF alfa düzeylerinin karşılaştırılmasında veriler normal dağılım göstermediğinden dolayı Kruskal Wallis One Way Analiz testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırma testi olarak sitokin düzeyleri ve baziller arter çap ölçümünde Dunn's methodu, apoptotik hücre sayılarının karşılaştırılmasında ise Tukey testi kullanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için  $p < 0.001$  değeri anlamlı kabul edilmiştir.

### **6.2. Sitokin Düzeyleri**

Tüm sıçanlardan sakrifiye edilmeden önce alınan kan örneklerinden IL 1 $\beta$ , TNF  $\alpha$  ve IL 6 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. SAK ve tedavi sonrası tüm grupların sitokinlerin düzeyleri ölçüldü. SAK sonrası IL 6 düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmazken, TNF  $\alpha$  ve IL 1 $\beta$  düzeyleri normal dağılıma uymadığından dolayı Kruskal Wallis Oneway Analiz testi uygulandı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p < 0,001$ )(Tablo 2,4,6). Grupların sonuçları kendi aralarında Dunn's methodu ile karşılaştırıldı. SAK grubuna göre nimodipine, nikorandil, sildenafil, curcumin 150 mg/kg ve curcumin 300 mg/kg grupları arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,001$ )(Şekil 11,12,13).

**Tablo 2. TNF $\alpha$  karşılaştırma sonuçları (Kruskal Wallis One Way), (P= <0.001)**

Grup	Median	25%	75%	İlaç	P= <0.001
1	800	777,500	825,000	Kontrol	
2	1150	945	1265	SAK	
3	370	175	1092,500	Nimodipin	
4	495	450	600	Nikorandil	
5	600	500	615	Sildenafil	
6	610	550	680	Curcumin 150	
7	650	580	725	Curcumin 300	
8	605	600	620	Curcumin 600	

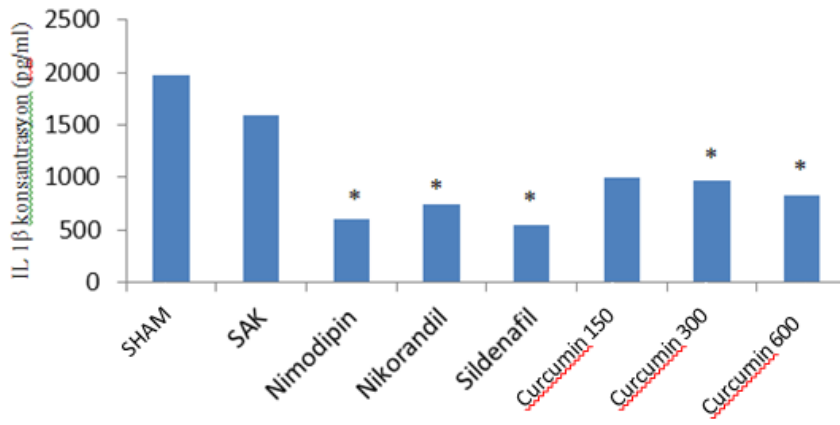


**Şekil 11. TNF $\alpha$  düzeylerinin karşılaştırılması,**

**\* p<0.001, SAK ile karşılaştırıldığında**

**Tablo 3. IL 1 $\beta$  karşılaştırma sonuçları (Kruskal Wallis One Way), (P= <0.001)**

Grup	Median	25%	75%	İlaç	P= <0.001
1	1970	1600	1985	Yok	
2	1590	1490	1936,250	Çözücü(DMSO)	
3	600	287,500	950	Nimodipin	
4	750	650	830	Nikorandil	
5	542,500	412,500	820	Sildenafil	
6	992,500	942,500	1222,500	Curcumin 150	
7	970	770	1002,500	Curcumin 300	
8	830	525	970	Curcumin 600	

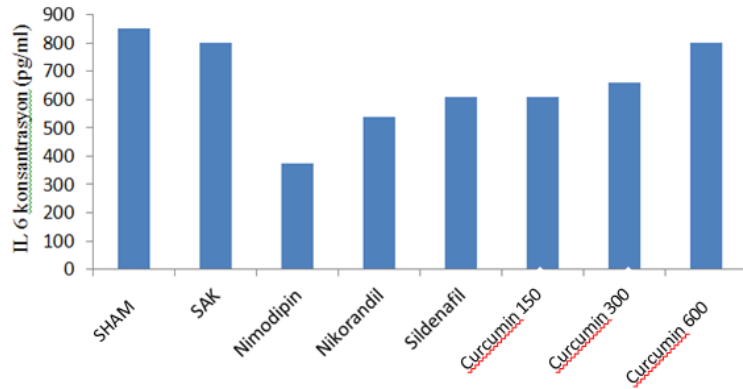


**Şekil 12. IL 1 $\beta$  karşılaştırma sonuçları,**

**\* p<0.001, SAK ile karşılaştırıldığında**

**Tablo 4. IL 6 karşılaştırma sonuçları (Kruskal Wallis One Way), (P= 0.060)**

Grup	Median	25%	75%	İlaç	P= 0.060
1	850	750	990	Kontrol	
2	800	670	850	SAK	
3	375	250	1000	Nimodipin	
4	540	450	740	Nikorandil	
5	610	545	725	Sildenafil	
6	610	590	715	Curcumin 150	
7	660	590	700	Curcumin 300	
8	800	670	850	Curcumin 600	



**Şekil 13. IL 6 karşılaştırma sonuçları**

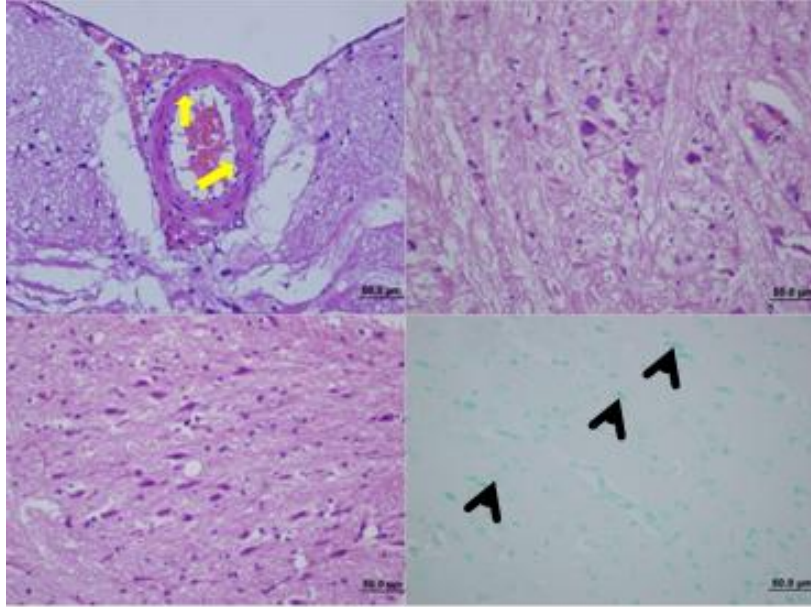
### 6.3. Makroskobik Bulgular

Makroskobik olarak sisterna magnaya otolog kan injeksiyonu ile subaraknoid kanama oluşturulan gruplarda kraniyektomi sonrası beyin ventral yüzeyinde subaraknoid kanama izlendi.



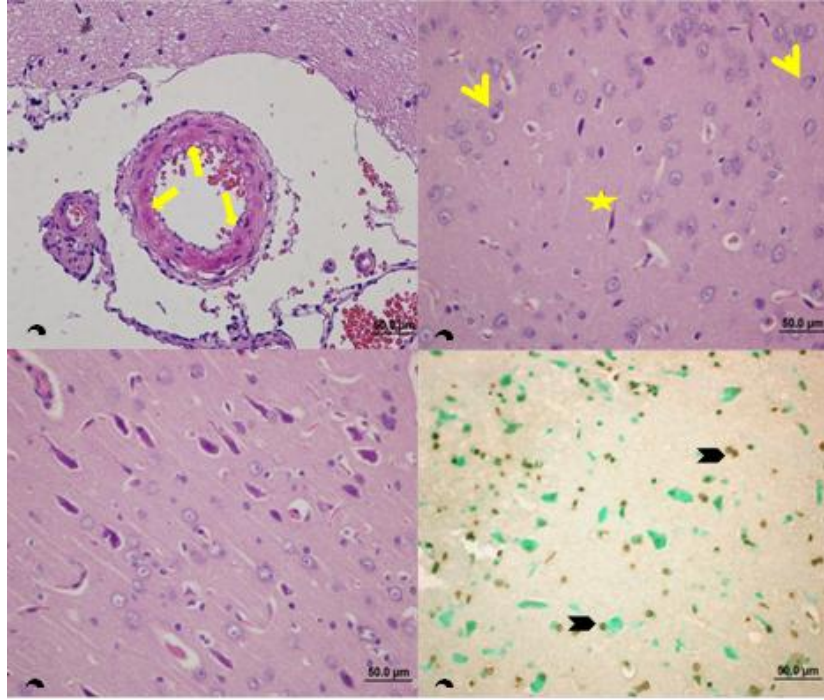
#### 6.4. Histolojik Bulgular

Beyin sapı ve baziller arter çevresinden mikroskopik inceleme amacıyla kesitler alındı. Işık mikroskop incelemesinde; kontrol grubundaki sıçanların beyin dokusu incelendiğinde sağlıklı baziller arter yapısı, nöron gövdesi ve nöroglia hücreleri gözlemlendi (Şekil 14 A-C). Apoptotik hücrelerde oluşan DNA kırıklarının belirlenmesinde uygulanan TUNEL yöntemi ile kontrol grubu beyin dokusunda negatif reaksiyon izlendi (Şekil 14 D).



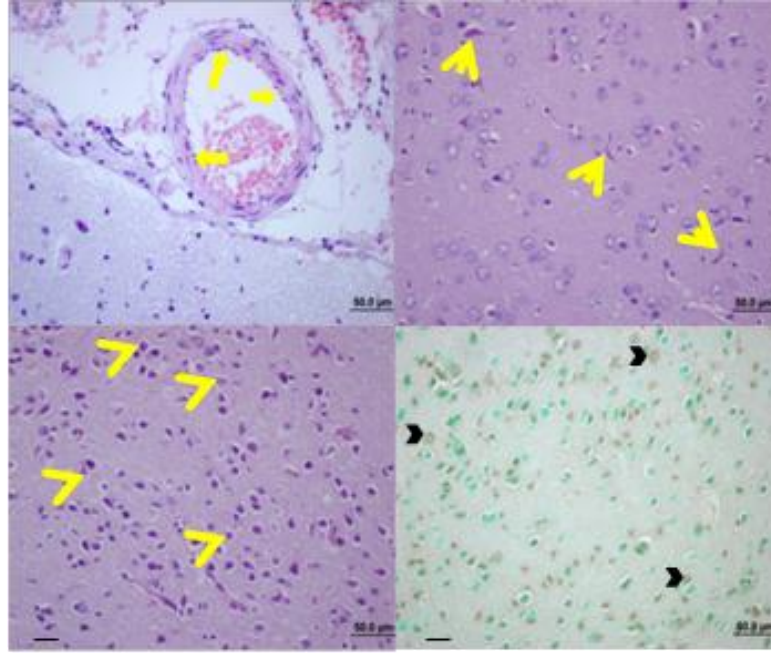
Şekil 14. Kontrol grubu mikroskopik inceleme

SAK + grubunda baziller arterin vazokonstrüksiyonundan kaynaklı endotelinde distorsiyon, lamina elastika internada belirgin ondülasyon gözlemlendi. Nöron gövdelerinden çıkan uzantılarda kıvrılma, sinir destek ve sinir hücrelerinde apoptozise giden süreçte hücre büzülmesi ve küçülmesi saptandı (Şekil 15 A-C). Aynı zamanda bu grupta TUNEL pozitif reaksiyon veren çok sayıda nöron gövdesi ve nöroglia hücresi belirlendi (Şekil 15 D).



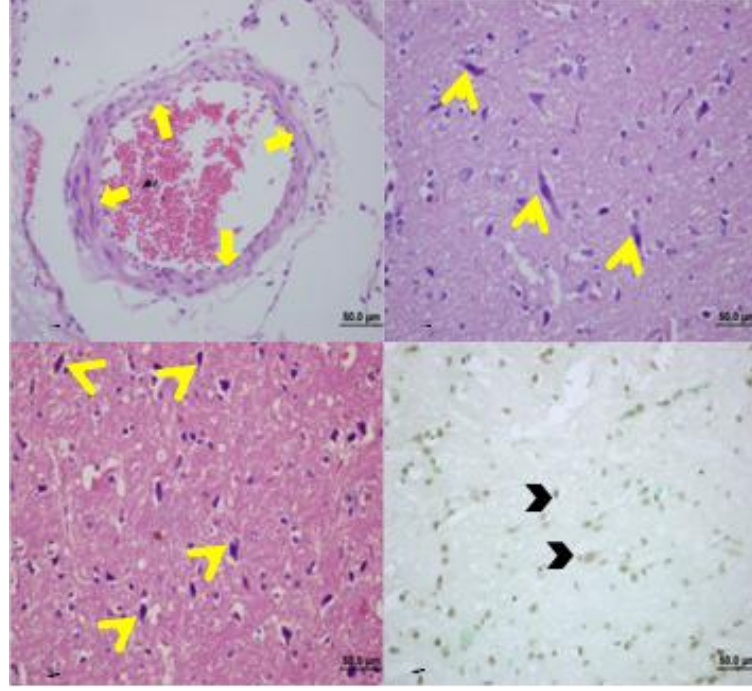
Şekil 15. SAK grubu mikroskopik inceleme

SAK+ Nimodipine grubunda baziller arterde lamina elastika internanın kimi bölgelerinde kıvrımlar gözlenebilir de genel anlamda arter lümeninde dilatasyon mevcuttur (Şekil 16A). Nöron gövdelerinde ve nöroglia hücrelerinde küçülme, büzüşme ve eozinofilik sitoplazma saptandı (Şekil 16B-C). TUNEL reaksiyonuna bakıldığında SAK grubundaki kadar şiddetli olmasa da TUNEL pozitif reaksiyon veren hücreler bulunmaktadır (Şekil 16D).



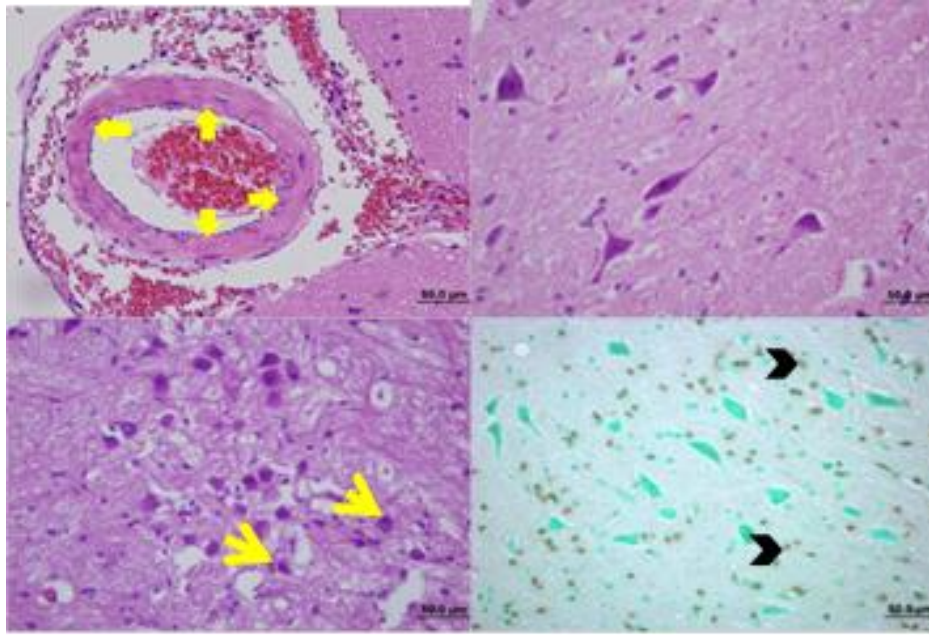
Şekil 16. SAK+Nimodipin grubu mikroskopik inceleme

SAK+ Nikorandil grubunda baziller arterde dilatasyon, lamina elastika interna ondülasyonunda azalma gözlenirken nöron gövdelerinde küçülme ve büzüşme ile TUNEL pozitif reaksiyon veren hücreler mevcuttur (Şekil 17 A-D).



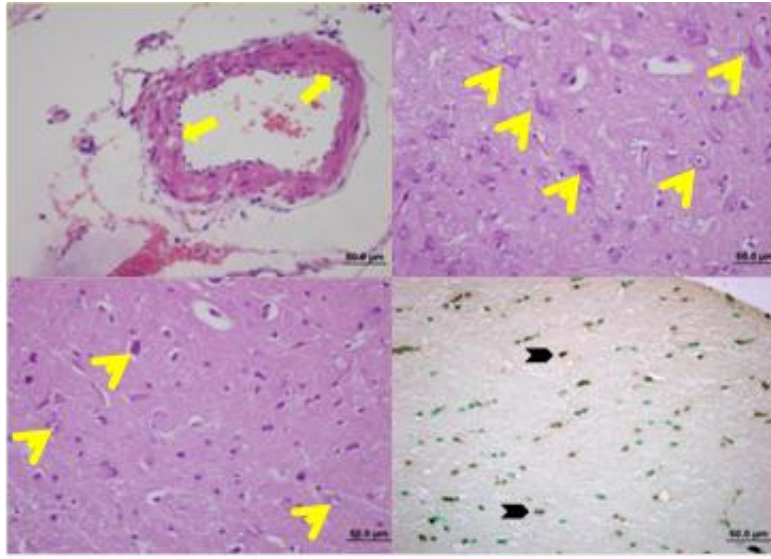
Şekil 17. SAK+Nikorandil grubu mikroskobik inceleme

SAK+Sildenafil grubunda ise baziller arter lamina elastika internasında kıvrılmalar bulunsa da dilatasyon mevcuttur (Şekil 18A). Kimi nöron gövdelerinde çekirdekler piknotik hale gelip hücrenin bir kutbuna itilerek nekrotik hale gelmeye başlasa da, sağlıklı nöron gövdeleri ve uzantıları da saptandı (Şekil 18B-C). Bu grupta TUNEL pozitif reaksiyon özellikle nöroglia hücrelerinde gözlenmektedir (Şekil 18D).



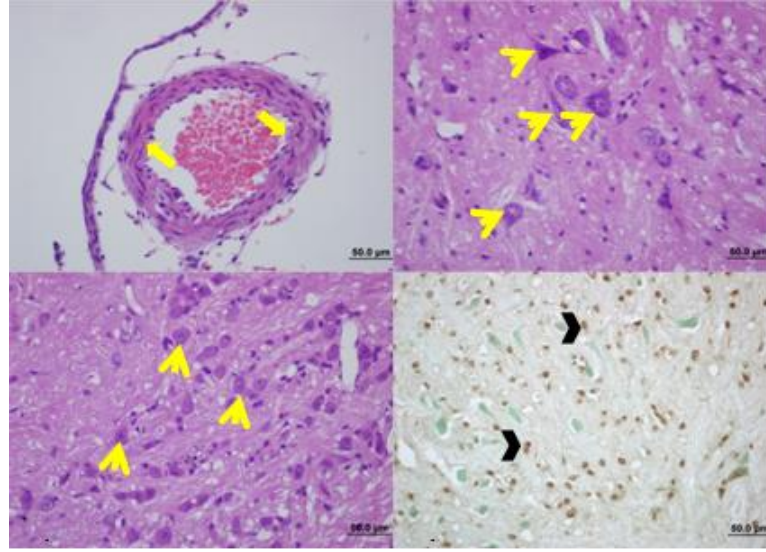
**Şekil 18. SAK+Sildenafil grubu mikroskopik inceleme**

SAK+ Curcumin 150 grubunda baziller arter lümenin bir miktar dilate olmasına paralel lamina elastika internadaki ondülasyon miktarı azalmıştır. Büyük oranda sağlıklı nöron gövdesi ve nöroglia hücreleri gözlenmekle beraber TUNEL pozitif reaksiyon veren hücre sayısı SAK grubuna göre daha az sayıda saptandı (Şekil 19A-D).



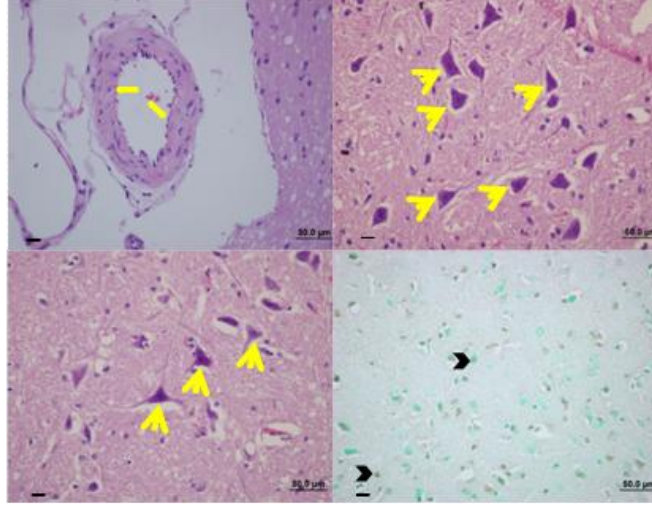
Şekil 19. SAK+Curcumin 150mg/kg grubu mikroskopik inceleme

SAK+ Curcumin 300 grubunda baziller arterdeki dilatasyon miktarı artmış ve lamina elastika internada ondülasyon gözlenmemektedir. Nöron gövdelerindeki nissl cisimcikleri ve uzantıları sağlıklı ve belirgin iken TUNEL pozitif reaksiyon veren hücre sayısı SAK grubuna göre daha az sayıda saptandı (Şekil 20A-D). Ancak SAK+Curcumin 150 grubuna kıyasla anlamlı bir fark gözlenmedi.



Şekil 20. SAK+Curcumin 300mg/kg grubu mikroskopik inceleme

SAK+ Curcumin 600 grubunda baziller arter lümeninde artan dilatasyona bağlı olarak lamina elastika internada ondülasyon gözlenmemektedir (Şekil 21 A-C). Diğer deney grupları ile karşılaştırıldığında en az TUNEL pozitif reaksiyon veren hücreler bu grupta bulunmaktadır (Şekil 21D). Fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamıştır.



Şekil 21. SAK+Curcumin 600mg/kg grubu mikroskopik inceleme

### 6.5. Baziller Arter Çapı ve Apoptotik Hücre Sayıları

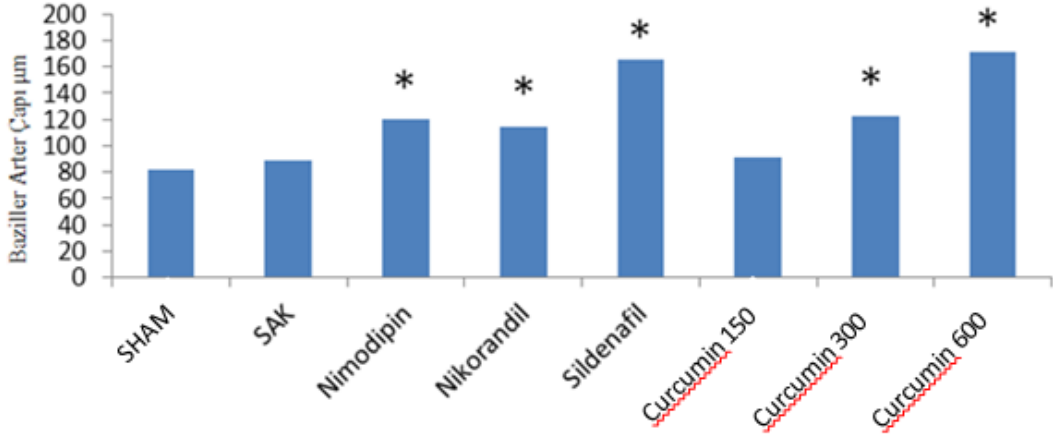
Tüm sıçanlarda baziller arter çapları, bu bölgeden alınan kesitlerdeki apoptotik hücre sayıları ve akut faz reaktanlarının düzeyleri ölçüldü.

Gruplardaki sıçanların baziller arter çap ölçüm değerleri sonuçlarının normal dağılıma uymadığı görüldü ve uygulanan Kruskal Wallis Oneway Analiz testi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0,001$ )(Tablo 5). Grupların sonuçları kendi aralarında Dunn's methodu ile karşılaştırıldı. SAK grubu ile nimodipin, nikorandil, sildenafil ve curcumin 300mg/kg grubunda anlamlı farklılık görüldü ( $p < 0,001$ )(Şekil 22). Curcumin farklı dozlarda uygulandığı gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Curcuminin damar çapı üzerindeki etkisinin dozdan bağımsız olduğu en iyi etkiyi 300mg/kg dozunda gösterdiği görüldü.



**Tablo 5. Baziller Arter Çap Ölçüm Karşılaştırmaları (Kruskal Wallis One Way) (P= <0.001)**

Grup	Median	25%	75%	İlaç	P= <0.001
1	82,210	64,540	94,217	Kontrol	
2	89,315	78,740	104,030	SAK	
3	119,870	98,933	137,337	Nimodipin	
4	114,620	102,208	144,543	Nikorandil	
5	165,060	88,660	195,580	Sildenafil	
6	91,615	61,490	142,665	Curcumin 150	
7	123,155	101,120	150,790	Curcumin 300	
8	171,470	51,640	232,395	Curcumin 600	



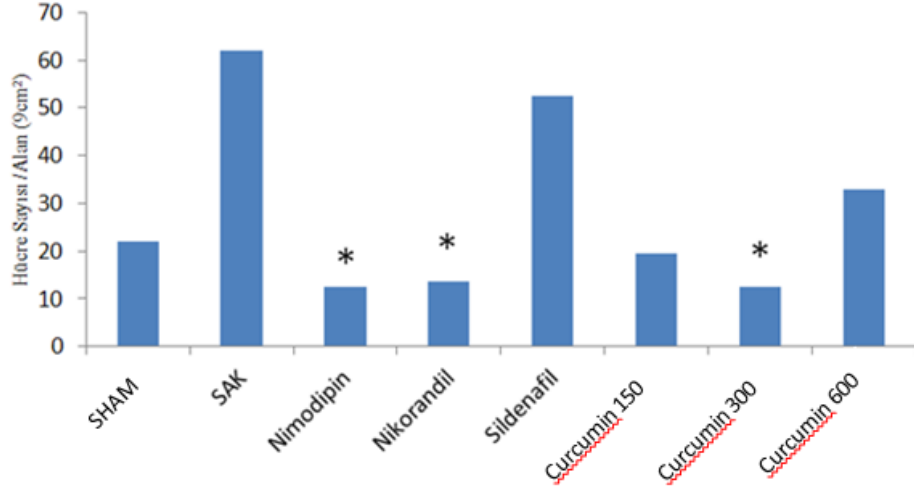
**Şekil 22. Baziller arter çap ölçümlerinin Karşılaştırma Sonuçları,**

**\* p<0.001, SAK ile karşılaştırıldığında**

Apoptotik hücre sayıları normal dağılıma uymadığından dolayı Kruskal Wallis Oneway Analiz testi kullanıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ )(Tablo 6). Grupların sonuçları kendi aralarında Tukey testi ile karşılaştırıldı. Curcuminin 300 mg dozunda kullanıldığı tedavi grubunda apoptotik hücre sayısını SAK grubu ile karşılaştırıldığında azalttığı görüldü ( $p<0,001$ ). Curcumin 300mg/kg uygulanan grup nimodipin ve nikorandil grubu ile karşılaştırıldığında benzer şekilde apoptotik hücre sayısını azalttığı, sildenafilin apoptoziste etkili olmadığı görüldü (Şekil 23).

**Tablo 6. Apoptotik hücre sayıları Karşılaştırmaları (Kruskal Wallis One Way) (P= <0.001)**

Grup	Median	25%	75%	İlaç	P= <0.001
1	22	20	25	Kontrol	
2	62	47	73	SAK	
3	12,500	11	19	Nimodipin	
4	13,500	10	16	Nikorandil	
5	52,500	36	63	Sildenafil	
6	19,500	17	24	Curcumin 150	
7	12,500	8	15	Curcumin 300	
8	33	27	40	Curcumin 600	



Şekil 23. Apoptotik hücre sayılarının karşılaştırılması (40x büyütme),

\*  $p < 0.001$ , SAK ile karşılaştırıldığında

## 7. TARTIŞMA

Vazospazm, subaraknoid kanama sonrası ortaya çıkan ve mekanizması halen anlaşılammış komplike bir durumdur. Subaraknoid mesafede artan kanın inflamatuvar süreci başlattığı bilinmektedir. İnflamatuvar sürecin başlaması sitokin düzeylerinin artışı, apoptozisin artması ve damar lümen çapının daralması ile vazospazm gelişimine neden olur. Son yıllara kadar bu konu ile ilgili çok sayıda hipotez ortaya konmuş, farklı ilaç grupları kullanılarak denekler (sıçan, tavşan ve köpek) üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Sıçanlarda sisterna magnaya nonheparinize otolog kan injeksiyonu ile oluşturulan deney modeli kolay uygulanabilirliği, klinik uygulamalara yakın ve güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle vazospazm gelişimini önlemek amacıyla yapılan nörofarmakolojik çalışmalarda en sık tercih edilen yöntemdir (57).

Çalışmamızda farklı dozlarda curcuminin deneysel SAK sonrası vazospazm gelişimine etkisini araştırmak amacıyla mekanizmaları bilinen ilaç grupları ile karşılaştırılarak serum sitokin düzeyleri, apoptozis ve damar lümen çapı ölçülmüş ve tedavi yanıtı araştırılmıştır.

Interlökinler ve TNF $\alpha$ , subaraknoid mesafeye karışan kanın etkisiyle başlayan inflamatuvar sürece yanıt olarak ortaya çıkan akut faz reaktanlarıdır (22). IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  ve IL10 inflamatuvar cevaba karşılık 12 saat içinde serumda pik konsantrasyonlara ulaşan akut faz reaktanlarıdır (4, 41). Bu inflamatuvar sürecin başlaması SAK sonrası vazospazm gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda sakrifikasyon öncesi tüm gruplardaki sıçanlardan alınan serum örneklerinden IL1 $\beta$ , IL6 ve TNF $\alpha$  değerleri ölçülmüştür. IL6 düzeylerinde SAK grubu ve SAK sonrası tedavi gruplarında artış gözlenmemiştir.

IL1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  düzeyleri SAK sonrası tedavi grupları ile karşılaştırıldığında; SAK grubuna göre Nimodipin, Nikorandil, Sildenafil ve Curcumin 300mg gruplarında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,001). Vazospazm tedavisinde yaygın olarak kullanılan nimodipinin yanında curcumin 300mg dozunda uygulanan tedavide nimodipine benzer sonuçlar vermiştir.

Sitokinlerin vazospazmdaki rolü net olarak bilinmemesine rağmen konu ile ilgili çok sayıda farklı görüş belirten deneysel çalışma mevcuttur. Zhou ve ark tarafından yapılan bir çalışmada bizim bulgularımıza benzer şekilde SAK sonrası IL1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  düzeylerinin arttığını belirtilmiş, IL 6 düzeylerinde artış saptanmamıştır (24,40). Ancak Nam ve ark tarafından yaptıkları diğer bir çalışmada semptomatik vazospazm gelişen hastalarda monositlerden salınan sitokin düzeylerini ölçmüşler ve IL 1 $\beta$  seviyesinin yükseldiği fakat TNF $\alpha$  düzeylerinin değişmediğini gözlemişlerdir (50). Diğer bir çalışmada ise benzer şekilde IL 1 $\beta$  düzeyinin SAK sonrası geçici olarak yükseldiğini fakat TNF $\alpha$  düzeyinin değişmeden kaldığı saptanmıştır(32).

Hastaların nörolojik durumlarının değerlendirmeye alındığı iki çalışmada SAK tanısı ile takip edilen hastaların BOS örneklerinde sitokinlerin nörolojik kötüleşmeye bağlı olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (25). TNF $\alpha$ 'nın spontan SAK nedeni olan anevrizma rüptüre olmasından sonra yükselen majör sitokin olduğu bilinmektedir. BOS ölçümlerinde TNF $\alpha$  yüksek değerleri nörolojik kötüleşme ile koorele bulunmuş fakat eş zamanlı serum TNF $\alpha$  düzeylerinin yüksek olmadığı saptanmıştır (4). Kikuchi ve ark ise vazospazmda sitokinlerinin rolünün halen bilinmediğini belirterek BOS sitokin konsantrasyonlarını çalışmışlar, IL6 ve IL 8 düzeylerinde artış olduğu halde, IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  düzeylerinde artış olmadığını göstermişlerdir (40).

Serum ve BOS (Beyin Omurilik Sıvısı) örneklerinin birlikte incelendiği bir çalışmada sitokinlerin KBB (Kan Beyin Bariyeri) geçememesinden dolayı serum ve BOS değerlerinin ters ilişkili bulunduğunu göstermişlerdir (46).

Subaraknoid kanama ve vazospazm gelişimi sonrası sitokin düzeylerinin incelendiği tüm çalışmalar değerlendirildiğinde sonuçların birbirinden farklı olduğu görülmüştür. Özellikle BOS veya serum ölçümlerinde eş zamanlı ölçümler de dahil birbirine paralel sonuçlar bulunamamıştır. Çalışmalarda saptanan en önemli bulgu SAK sonrası subaraknoid mesafedeki kan miktarı ile ilişkili olarak nörolojik kötüleşmeye bağlı sitokin düzeylerinde artış olmasıdır (25).

Çalışmamızda tedavi gruplarına nimodipin, sildenafil, nikorandil ve curcumin uygulaması sonrası hipotezimize ve literatüre uygun şekilde curcuminin de uygun dozlarda serum sitokin düzeylerini özellikle IL1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  düzeylerini düşürdüğü ve inflamatuvar yanıt gelişimini azalttığı saptandı. Ayrıca belirgin vazodilatatör etkisi olan sildenafilin akut dönemde sitokinleri azalttığı da bildirilmiştir (2,9,32).

*Curcuma longa L.* (tumeric) ailesine ait sarıçiçekli bir bitki olan zerdeçalın aktif maddesi olan curcumin polifenol yapıda toz formda bir maddedir (18,44,76). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar curcuminin intraperitoneal uygulama sonrası pik plazma konsantrasyonlarına 15 dakikada ulaştığını ve beyin üzerindeki etkilerinin uygulamadan 1 saat sonra ortaya çıktığını göstermiştir (53).

Çalışmamızda Curcumin 300 mg/kg grubunda SAK ve kontrol grubuna göre damar çapında belirgin dilatasyon olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). Ayrıca apoptozis üzerine etkilerine bakıldığında Curcumin 300 mg/kg grubunda Nimodipin ve Nikorandil grupları ile aynı şekilde apoptozisin azaldığı saptanmıştır ( $p < 0,001$ ). Günümüze kadar yapılan birçok çalışmada Superoksid dismutaz (SOD) ve katalaz enziminin aktivitesini artırarak antioksidan etki gösteren curcuminin KBB bütünlüğünü koruyarak beyin dokusunu iskemiden koruduğu da deneysel iskemi reperfüzyon modellerinde gösterilmiştir (21, 44, 75).

Deneysel beyin iskemi-reperfüzyon çalışmalarında curcumin intraperitoneal 30-300mg/kg dozlarında kullanılmış ve tüm dozlarda etkinliği kanıtlanmıştır (75). Acil servise SAK ön tanısı ile başvuran hastaların tedavisinin tanı koyulur koyulmaz başladığını göz önüne alarak, çalışmamızda curcumini deneysel SAK sonrası intraperitoneal olarak üç farklı dozda (150-300-600 mg/kg) uyguladık. Apoptozis ve damar çapı üzerine etki SAK grubu ile karşılaştırıldığında curcumin 300 mg/kg dozunda uygulanmasında anlamlı sonuçlar bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Etki, doz bağımlı olarak artsada çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tüm parametreler incelendiğinde curcuminin en etkin dozunun 300 mg/kg olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda SAK sonrası ortamdaki pıhtıyı yok ederek inflamatuvar yanıt oluşmasını engelleyen curcumin grubunda, IL1 $\beta$  ve TNF $\alpha$  düzeylerinin SAK grubuna göre daha

düşük olduğunu, IL6 düzeyinin değişmediğini saptadık. Bu bulgular literatür ile kıyaslandığında yapılan çalışmalarda ilaveten curcuminin IL6 salınımını da azalttığı ve bu sayede SAK sonrası sekonder nöronal hasara neden olan beyin ödemi gelişimini azalttığı gösterilmiştir (53,73).

Son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda curcuminin moleküler düzeyde proinflamatuvar sitokin üretimini baskılayarak inflamatuvar cevabı azalttığı saptanmıştır (32). Ayrıca curcuminin 150 mg/kg dozunda kullanıldığı çalışmada beyin dokusundaki pıhtıyı ve kanama boyutunu önemli oranda küçülttüğü gösterilmiştir (53,56).

Yapılan başka çalışmalarda da curcuminin özellikle büyük arterlerde vazoaaktif etkileri gösterilmiştir. Koroner arterler, sıçan aortu ve baziller arter üzerinde yapılan çalışmalarda bu damarlarda vazodilatasyon yaparak damar içi basıncı azalttığı gösterilmiştir (20). Biz de çalışmamızda curcuminin damar üzerindeki etkilerini curcumin 300 mg/kg dozunda uyguladığımız grup ile nimodipin, sildenafil ve nikorandil gruplarına göre anlamlı farklılık saptanmamış, SAK grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Curcumin 300mg/kg dozunda uygulanmasının damar duvar çapını etkileri bilinen nimodipine, nikorandil ve sildenafil kadar dilate ettiği görülmüştür.

Nimodipin serebral damarlara selektif dihidropridin grubu bir kalsiyum kanal blokörüdür (39,41). SAK tanısı koyulan hastalar için klinik uygulamada olan tek ilaçtır. Nimodipin uygulaması sonrası arterial kan akımının 30 dakika içerisinde %50 arttığı ve uygulamadan 2 saat sonra normal seviyelere geldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (12). Vazodilatasyonun yanında nöroprotektif özelliğinden dolayı ortamdaki kan yıkım ürünlerinin nöronal hasar oluşturmaya ve iskemik beyin dokusu içerisine Ca girişine engel olur (5,17).

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nimodipinin apoptotik hücre sayısını SAK grubuna göre azalttığını ve damar dilatasyonu sağladığını saptadık ( $p<0,001$ ). Nimodipin, IL6 düzeyini etkilemezken TNF $\alpha$  ve IL 1 $\beta$  düzeylerini düşürmektedir.

Sildenafil, nimodipine benzer şekilde kan basıncını etkilemeden periferik vazodilatasyon yapar (9). Bu, SAK sonrası vazospazm gelişimini önlemede hipotansiyona bağlı serebral perfüzyonu düşürmediğinden dolayı önemlidir. Çalışmamızda, bulgularımız sildenafilin vazodilatator etkisinin nimodipine göre daha fazla olduğu görülmüş fakat SAK grubu ile karşılaştırıldığında nimodipin, sildenafil ve nikorandil arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu açıdan etkinliği kanıtlanmış bir ilaç olan nimodipinin yanı sıra; sildenafil, belirgin vazodilatator etkinliğinden dolayı serebral SAK tedavisinde klinik kullanımı gündeme gelebilir.

Sildenafilin anjiyografik olarak da vazospazm gelişimini engellediği yapılan deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca köpek baziller arterinin izole edildiği bir çalışmada belirgin vazospazm çözücü etkisi olduğu gösterilmiştir (47).

Tadalafil ve UK-114 gibi fosfodiesteraz tip V inhibitörlerinin sildenafil ile kıyaslandığı bir çalışmada da spastik orta serebral arter üzerinde sadece sildenafilin vazodilatator etkisi olduğu gösterilmiştir (45). Fosfodiesteraz tip V inhibitörleri arasında sildenafilin serebral arterler üzerindeki etkisinin daha fazla olduğunun göstergesidir. Ayrıca papaverin gibi nonspesifik fosfodiesteraz inhibitörleri ile kıyaslandığında sildenafilin etkinliği daha fazla olduğu saptanmıştır (2).

Başka bir çalışmada da sildenafilin 45 dakika içerisinde baziller arterde dilatasyon yaptığı gösterilmiştir. SAK sonrası vazospazm gelişimi akut başlangıçlı bir durum olduğundan hızlı etkili bir ilaç olan sildenafilin erken dönemde etkinliği yüksektir (10). Atalay ve ark tarafından yapılan çalışmada SAK sonrası vazospazm gelişen serebral damar ile normal serebral damar karşılaştırılmış, sildenafil sitratın belirgin şekilde etkin olduğu kanıtlanmıştır (2). Çalışmamızda damar çapı üzerine etki incelendiğinde sildenafilin belirgin damar dilatasyonu yaptığı fakat literatür ile uyumlu olarak apoptozis üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür.

Nikorandilin beyin damarları üzerindeki gevşetici etkisi doz bağımlıdır ve doz arttıkça hiperpolarizasyon ve sonucunda gevşeme ortaya çıkar. Tedavi amacıyla uygulanan yüksek doz nikorandil (20 µg/kg dakika) ile beyin damarlarındaki kasılmanın



anjiografik olarak gerilediği de gözlenmiştir (28,34). Nimodipin ve sildenafille benzer şekilde nikorandil de SAK grubu ile kıyaslandığında apoptotik hücre sayısını azalttığı ve damar dilatasyonunu arttırdığı saptanmıştır ( $p<0,001$ ). ATP bağımlı potasyum kanallarını açılmasını ve NO salınımını sağlayan bir ilaç olan ve kardiyak kullanımı yaygın olan nikorandilin sadece kalpte değil beyin damarlarında da dilatasyon yaptığı çalışmamızda gösterilmiştir.

## 8. SONUÇ

Antioksidan özelliği bilinen ve çok sayıda çalışma yapılan Curcuminin uygun doz aralığında kullanıldığında serebral damarlarda dilatasyon da yaptığı saptanmıştır. Ayrıca periferik vazodilatatör ilaçlardan Sildenafil'in, potasyum kanal açıcı Nikorandil'in serebral damarlarda da dilatasyon yaptığı ortaya koyulmuş, Nimodipin'in yanısıra bu ilaçlarında vazospazm tedavisinde kullanımı söz konusu olabilir. Halen mekanizması net olarak anlaşılamamış vazospazmın medikal tedavisi ile ilgili daha ileri çalışmalara da ihtiyaç vardır.

## 9. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Akpolat, M., Tarladaçalışır, Y.T., Uz, H.Y., Metin, M.S. ve Kızılay, G., 2010, Kanser tedavisinde Curcuminin yeri, Yeni Tıp Dergisi, 27, 142-147 s.
2. Altınors, N., Celasun, B., Ozen, O., Cekinmez, M., Caner, H. and Atalay, B., 2006, Systemic Administration of phosphodiesterase V inhibitör, Sildenafil Citrate, for attenuation of cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage, Neurosurgery, 59,5, 1102-1108 p.
3. Armin, S.S., Colohan, A.R.T. and Zhang J.H., 2008, Vasospasm in traumatic brain injury, Acta Neurochir Suppl, 104, 13, 421-425 p.
4. Athar, K.M. and Levine, M.J., 2012, Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Neurotherapeutics, 9, 37-43 p.
5. Auer, L., 1984, Acute operation and preventive nimodipine improve outcome in patients with ruptured cerebral aneurysms, Neurosurgery, 15, 57-66 p.
6. Ayer, R.E. and Zhang, H.J., 2008, Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm, Acta Neurochir Suppl, 104, 33-41 p.
7. Bilginer, B., Onal, B.M., Narin, F., Soylemezoglu, F., Ziyal, I.M. and Ozgen, T., 2009, The effects of intravenous cilostazol and nimodipine on cerebrovascular vasospasm after subarachnoid hemorrhage in an experimental rabbit model, Turkish Neurosurgery, 19, 4, 374-379 p.
8. Binatlı, Ö.A., Uluğ, E., Özhan, İ., Bardakçı, S. ve Özdamar, N., 2008, Spontan subaraknoid kanamalar: 273 olguluk retrospektif çalışma, Türk Serebrovasküler Hastalıklar Dergisi, 14, 2, 33-39 s.
9. Bombarda, G., Sabino, J.P.J., Silva, C., Fazan, R., Salgado, C.M. and Salgado, H.C., 2011, Clinics, 66, 8, 1407-1411 p.
10. Bozgeyik, Z., Berilgen, S., Ozdemir, H., Tekatas, A. and Ogur, E., 2008, Evaluation of the effects of Sildenafil on vertebral artery blood flow in patients with vertebro-basilar insufficiency, Korean J Radiol, 9, 477-480 p.
11. Brekke, F.J., Gokina, N.I. and Osol, G., 2002, Vascular smooth muscle cell stress as a determinant of cerebral artery myogenic tone, Am J Physiol Circ Physiol, 283, 2210-2216 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

12. Cabrales, P., Zanini, G.M., Meays, D., Frangos, J.A. and Carvalho, J.M., 2010, Murine cerebral malaria is associated with a vasospasm like microcirculatory dysfunction, and survival upon rescue treatment is markedly increased by Nimodipine, *The American Journal of Pathology*, 176, 3, 1306- 1315 p.
13. Cai, J., Sun, Y., Yuan, F., Chen, L., He, C., Bao, Y., Chen, Z., Lou, M., Xia, W., Yang, G. and Ling, F., 2012, A novel intravital method to evaluate cerebral vasospasm in rat models of subarachnoid hemorrhage: A study with Synchrotron Radiation Angiography, *Plos One*, doi:10.1371/journal.pone.0033366.
14. Cho, W., Kang, H., Kim, J.E., Kwon, O., Oh, C.W., Son, Y.J. and Kwon, B.J., 2011, *Interventional Neuroradiology*, 17, 169-178 p.
15. Clark, J.F. and Geithman, P.G., 2005, Vascular smooth muscle function: The physiology and pathology of vasoconstriction, 12, 35-45 p.
16. Cogolludo, A.L., Vizcaino, F.P., Fajardo, S., Ibarra, M. and Tamargo, J., 1999, Effects of nicorandil as compared to mixtures of sodium nitroprusside and levcromakalim in isolated rat aorta, *British Journal of Pharmacology*, 126, 1025-133 p.
17. Cook, A.D., 1995, Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage, *Pharmac Ther*, 66, 259-284 p.
18. Çoban, Ö.E, Patır, B., 2010, Antioksidan etkili bazı bitki ve baharatların gıdalarda kullanımı, *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 5, 2, 7-19 s.
19. Çokluk, C., Şenel, A., Tümkaya, L., İyigün, Ö., Önder, A., Çelik, F. ve Rakunt, C., 2000, Deneysel Subaraknoid Kanamada Oktreotid Asetat'ın Serebral Vazospazma Etkisi, *Türk Nöroşürji Dergisi*, 10, 16-25 s.
20. Dewar, A.M., Clark, A.R., Singer, J.A. and Frame, D.M., 2011, Curcumin mediates both dilation and construction of peripheral arterioles via adrenergic receptors, *J Invest Dermatol*, 131, 8, 1754-1760 p.
21. Disilvestro, R.A, Joseph, E., Zhao, S. and Bomser, J., 2012, Diverse effects of a low dose supplement of lipidates curcumin in healthy middle aged people, *Nutrition Journal*, 26, 11, 79-87 p
22. Dumont, A.S., Dumont, R.J., Chow, M.M., Lin, C.I., Calisaneller, T., Ley, K.F., Kassel, N.F. and Lee, K.S., 2003, Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation, *Neurosurgery*, 53, 1, 123-135 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

23. Dusick, R.J., Evans, C.B., Laiwalla, A., Krahl, S. and Gonzales, N.R., 2013, A minimally invasive rat model of subarachnoid hemorrhage and delayed ischemic injury, *Surg Neurol Int*, 2, 99-104 p.
24. Erdemoğlu, A.K. ve Çomoğlu, S., 1998, Subaraknoid Kanama ve vazospazm, *Van Tıp Dergisi*, 5, 2, 111-113 s.
25. Erdi, F.M., Guney, O., Kiyici, A. and Esen, H. 2011, The effects of Alpha Lipoik Acid on Cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit, *Turkish Neurosurgery*, 21,4, 527-533 p.
26. Fassbender, K., Hodapp, B., Rossol, S., Bertsch, T., Schmeck, J., Schutt, S., Fritzing, M., Horn, P., Vajkoczy, P., Kreisel, S., Brunner, Z., Schmiedek, P. and Hennerici, M., 2001, Inflammatory cytokines in subarachnoid hemorrhage, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 70, 4, 534-537 p.
27. Fassbender, K., Hodapp, B., Rossol, S., Bertsch, T., Schmeck, J., Schutt, S., Fritzing, M., Horn, P., Vajkoczy, P., Wendel, M., Ragoschke, A., Kuehl, S., Brunner, J., Schurrer, L., Schmiedec, P. and Hennerici, M., 2000, Endotelin 1 in subarachnoid hemorrhage: An acute phase reactant produced by cerebrospinal fluid leukocytes, *Stroke*, 31, 12, 2971-2975 p.
28. Ghaleh, B., Rande, J., Hittinger, L., Giudicelli, J. and Berdaux, A., 1995, Comparisons of the effects of nicorandil, pinacidil, nicardipine and nitroglycerin on coronary vessels in the conscious dog: role of endothelium, *British Journal of Pharmacology*, 114, 496-502 p.
29. Gijn, J.V. and Rinkel, J.E., 2001, Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management, *Brain*, 124, 249-278 p.
30. Greenberg, M.S., 2010, *Handbook of Neurosurgery*, Thieme Medical Publishers, New York, 1053 p
31. Gules, I., Satoh, M., Clower, B.R., Nanda, A. and Zhang, J.H., 2002, Comparison of three rat models of Cerebral vasospasm, *Am J Physiol Circ Physiol*, 283, 2551-2559 p.
32. Gupta, S.C., Patchva, S., Koh, W. and Aggrawal, B.B., 2012, Discovery of curcumin, a component of the golden spice, and its miraculous biological activities, *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39, 3, 283-299 p.
33. Hall, D.E., Vaishnav, A.R. and Ayman, M.G., 2010, antioxidant therapies for traumatic brain injury, *Neurotherapeutics*, 7, 1, 51-68 p.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

34. Harder, D.R., Dernbach, P. and Waters, A., 1987, Possible cellular mechanism for cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in the dog, *J Clin Invest*, 80, 875-880 p.
35. Hirashima, Y., Nakamura, S., Endo, S., Kuwayama, N., Naruse, Y. and Takaku, A., 1997, Elevation of platelet activating factor, inflammatory cytokines, and coagulation factors in the internal jugular vein of patients with subarachnoid hemorrhage, *Neurochem Res*, 22, 10, 1249-1255 p.
36. İsmailoğlu, Ö., Albayrak, B. ve Çetinalp, E., Travmatik Subaraknoid Kanamalarda Nimodipinin Etkisi, *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg*, 2,4, 200-204 s.
37. Jung, S.C., Lange, B., Zimmermann, M. and Seifert, V., 2013, CSF and Serum biomarkers focusing on cerebral vasospasm and ischemia after subarachnoid hemorrhage, *Stroke Research and Treatment*, doi:10.1155/2013/560305.
38. Kanchan, K.M., Singh, S.K., Khosla, K.V., Mohindra, S. and Salunke, P., 2012, Safety and efficacy of sildenafil citrate in reversal of cerebral vasospasm: A feasibility study, *Surg Neurol Int*, doi:10.4103/2152-7806.
39. Katzung, G.B., 1995, *Temel ve Klinik Farmakoloji*, Barış Kitabevi, İstanbul, 240-242,352 s.
40. Kaura, V. and Bonner, S., 2012, Subarachnoid haemorrhage: Early clinical indicators and biomarkers, *Trends in Anesthesia and Critical Care*, 2, 42-47 p
41. Kayaalp, O.S., 1998, Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, Hacettepe Taş Kitapçılık, Ankara, 466-468, 485-486, 564 s.
42. Khurana, V.G. and Besser, M., 1997, Pathophysiological basis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage, *J Clin Neuroscience*, 4, 2, 122-131 p.
43. Kikuchi, T., Okuda, Y., Kaito, N. and Abe, T., 1995, Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage, *Neurol Res*, 17, 2, 106-108 p.
44. Kuo, C., Lu, C., Wen, L., Cherng, C., Wong, C., Borel, C.O., Ju, D., Chen, C. and Wu, C. 2011, Neuroprotective effect of curcumin in an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage, *Anesthesiology*, 115,6, 1229-1238 p.
45. Kruse, C., Gupta, S., Nilsson, E., Kruse, L. and Edvinsson, L., 2011, Differential vasoactive effects of sildenafil and tadalafil on cerebral arteries –relevant to migraine?, *BMC Pharmacology*, 11, 42- 43 p.
46. Ladner, R.T, Zuckerman, L.S. and Mocco, J., 2013, Genetics of cerebral vasospasm, *Neurology Research International*, doi: 10.1155/2013/291895.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

47. Laskowitz, D.T. and Kolls, B.J., 2010, Neuroprotection in subarachnoid hemorrhage, *Stroke*, 41, 10, 79-84 p.
48. Liu, X. and Rhoney, D.H., 2006, Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management, *Pharmacotherapy*, 26, 2, 182-203 p.
49. Maharaj, H.C., Toole, D., Lynch, T., Carney, J., Jarman, J., Higgins, D.B., Morrison, J.J. and Laffley, J.G., 2009, Effects and mechanisms of action of sildenafil citrate in human corionic arteries, *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7, 34-44 p.
50. Mamatha, H., Antony, S.D. and Sumalatha, S., 2012, Human cadaveric study of the morphology of the basilar artery, *Singapore Med J*, 53, 11, 760-763 p.
51. Mathiesen, T., Andersson, B., Loftenius, A. and Holst, H., 1993, Increased Interleukin 6 levels in cerebrospinal fluid following subarachnoid hemorrhage, *J Neurosurg*, 78, 4, 562-567 p.
52. Mehta, V., Russin, J., Spirtos, A., Shuhan, H., Adamczyk, P., Amar, P.A. and Mack, J.W., 2013, Matrix metalloproteinases in cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *Neurology Research International*, doi: 10.1155/2013/943761.
53. Melanie, D., King, B.S., Jay, M., Wade, M.F., Meiler, E.S., Alleyne, C.H. and Dhandapani, M.K., 2011, Curcumin attenuates hematoma size and neurological injury following intracerebral hemorrhage in mice, *J Neurosurg*, 115, 1, 116-123 p.
54. Mizoi, K., Yoshimoto, T., Fujiwara, S., Sugawara, T., Takahashi, A. and Kosku, K., 1991, Prevention of vasospasm by clot removal and intrathecal bolus injection of tissue type plasminogen activator, *Neurosurgery*, 28, 807-813 p.
55. Nam, D.H., Kim, J.S., Hong, S.C., Lee, W.H., Lee, J.I., Shin, H.J., Park, K., Eoh, W., Han, D.H. And Kim, J.H., 2001, Expression of Interleukin 1 beta in lipopolysaccharide stimulated monocytes derived from patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage correlated with cerebral vasospasm, *Neurosci Lett*, 312, 1, 41-44 p.
56. Nemmar, A., Subramanian, D. and Badreldin, A.H., 2012, Protective effect of curcumin on pulmonary and cardiovascular effects induced by repeated exposure to diesel exhaust particles in mice, *Plos One*, doi:10.1371/journal.pone.0039554.
57. Önal, M.B., Özgen, T., Ziyal, İ., 2011, Mikronöroşürjide laboratuvardan pratiğe, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 46 s.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

58. Özcan, A.T. ve Meral, H.,2012, Sildenafil Kullanımını takiben gelişen geçici iskemik atak, Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi, 18, 1, 23-24 s.
59. Özdemir, M., Bozkurt, M., Kahiloğulları, G., Uğur, H.Ç. ve Egemen, N., 2011, Subaraknoid Kanama ve Komplikasyonlarının Tedavisi, Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, 64, 1, 52-55 s.
60. Park, S., Yamaguchi, M., Zhou, C., Calwert, J.W., Tang, J. and Zhang, H., 2004, Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage, Stroke, 35, 2412-2417 p.
61. Pluta, M.R., Schwartz, H.J., Dreier, J., Vajkoczy, P., Macdonald, L.R., Nishizawa, S., Kiris, T., Leroux, P. And Zhang, J.H., 2009, Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new World of thought, Neurol Res, 31, 2, 151-158 p.
62. Raslan, F., Weibenberger, C.A., Westermaier, T., Saker, S., Kleinschnitz, C. and Lee, J., 2012, A modified double injection model of cisterna magna for the study of delayed cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in rats, Experimental and translational Stroke Medicine, 4, 1, 23-29 p.
63. Roux, S., Clozel, M., Wolfgang, R., Sprecher, U. and Clozel, P.J., Comparative evaluation of acute cerebral vasospasm by the microsphere and the angiography techniques, 1994, Journal of Neuroscience Methods, 59, 245-252 p.
64. Rubinstein, A.A. and Wijdicks, E., 2005, Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage: current treatment options, Neurolog, 7, 99-103 p.
65. Ryu, C., Koh, J., Yu, S. and Kim, E., 2011, Vasogenic edema of the basal ganglia after intraarterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm, J Korean Neurosurg Soc, 49, 112-115 p.
66. Sanchez, M.A., Guerrero, M.A., Rey, J., Valladares, M.M. and Cabezas, F.M., 2012, A new percutaneous model of Subarachnoid haemorrhage in rats, Journal of Neuroscience Methods, 211, 88-93 p.
67. Seker, F., Hesser, J., Eva, N., Groden, G., Brocman, M.A., Schubert, R. and Brocman, C., 2013, Dose-response relationship of locally applied nimodipine in an ex vivo model of cerebral vasospasm, Neuroradiology, 55, 71-76 p.
68. Serkombe, R., Dinh, Y.R. and Gomis, P., 2002, Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage, Jpn J Pharmacolog, 88, 227-249 p.



## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

69. Shimizu, S., Saito, M., Kinoshita, Y., Ohmasa, F., Dimitriadis, F., Shomori, K., Hayashi, A. and Satoh, K., 2011, Nicorandil ameliorates ischemia-reperfusion injury in the rat kidney, *British Journal of Pharmacology*, 163, 272-282 p.
70. Siasios, I., Kapsalaki, E.Z. and Fountas, K.N., 2013, Cerebral vasospasm Pharmacological treatment: An update, *Neurology Research International* 1, doi:10.1155/2013/571328.
71. Soppi, V., Karamanakos, P.N., Koivisto, T., Kurki, M.I., Vannien, R., Jaaskelainen, J.E. and Rinne, J., 2012, A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage, *World Neurosurg*, 78, 1, 101-109 p.
72. Stankovic, I., 2004, Curcumin, Chemical and Technical Assessment (CTA), 61 st JECFA.
73. Tapia, E., Soto, V., Karla, M. O., Guillermo, Z., Eduardo, M., Magdelana, C., Zazueta, C. and Jose, P., 2012, Curcumin induces Nrf2 nuclear translocation and prevents glomerular hypertension, hyperfiltration, oxidant stress, and the decrease in antioxidant enzymes in 5/6 nephrectomized rats, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, doi: 10.1155/2012/269039.
74. Zapatero, D.C. and Hantson, P., 2011, Pharmacological treatment of delayed cerebral ischemia and vasospasm in subarachnoid hemorrhage, *Annals of Intensive Care*, 24, 1, 12-20 p.
75. Zhang, L., Gu, Z., Qin, Z. and Liang, Z., 2008, Effect of curcumin on the adhesion of platelets to brain microvascular endothelial cells in vitro, *Acta Pharmacol Sin*, 29, 7, 800-807 p.
76. Zhao, J., Yu, S., Zheng, W., Feng, G., Luo, G., Wang, L. and Zhao, Y., 2009, Curcumin improves outcomes and attenuates focal cerebral ischemic injury via antiapoptotic mechanisms in rats, *Neurochem Res*, 35, 374-379 p.
77. Zhuang, Z., Zhou, M., You, M., Zhu, L., Ma, C., Sun, X. and Shi, J., 2012, Hydrogen-rich saline alleviates early brain injury via reducing oxidative stress and brain edema following experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits, *BMC Neuroscience*, 13, 47 p.
78. Zileli, M. and Korfali, E., 2010, Temel Nöroşirürji, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, Ankara, 803 s
79. Zubhow, A.Y., Ogihan, K., Bernanke, D.H., Parent, A.D. and Zhang, J., 2000, Apoptosis of Endothelial cells in vessels attached by cerebral vasospasm, *Surg Neurology*, 53, 206-216 p.

## **10. EKLER DİZİNİ**

### **10.1. EK-1 Teşekkür**

Doktora eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimleriyle her türlü desteği sunan başta Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Kevser Erol' a, bilgi ve tecrübeleri ile öğrenimim süresince destek olan ve tezimin yürütülmesinde, her aşamasında yardımlarını esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Fatma Sultan Kılıç' a,

Deneyimlerinden ve bilgilerinden yararlandığım Sayın Öğretim Görevlisi Bilgin Kaygısız' a,

Projemizin histopatolojik çalışmalarında değerli katkıları olan Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalı hocalarından Sayın Prof. Dr. Cengiz Bayçu' ya ve verilerin elde edilmesi ve değerlendirilmesinde desteklerinden dolayı Araştırma Görevlisi Dr. Nuriye Ezgi Bektur ve Araştırma Görevlisi Dr. Erhan Şahin' e,

Çalışmamızın istatistiksel verilerinin hazırlanmasında ve değerlendirilmesinde destek olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Görevlileri Sayın Ahmet Musmul ve Özge Bolluk' a desteklerinden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Emre Aydın

## 11. ÖZGEÇMİŞ

### I - KİŞİSEL BİLGİLER:

Ad-Soyad: Hasan Emre Aydın

Doğum Yeri ve Yılı: İzmir, 27/09/1980

Milliyet: Türk

Medeni Hali: Evli

Askerlik Hizmeti: Yapıldı (2012)

Yabancı Dil-Derece: İngilizce, 77 (1999)

Yazışma Adresi: Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji ABD, 26480  
ESKİŞEHİR

Telefon: 0 (222) 2392979 / 3500

0 (533) 6374707

E-mail: dremreaydin@gmail.com

### II - İŞ DENEYİMİ:

- 2008 - : Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji ABD, Araştırma Görevlisi, devam ediyor
- 2006 - 2008: Kütahya İl Sağlık Müdürlüğü, Doktor

### III - ÖĞRENİM:

- 1987-1992: Isparta Ülkü İlköğretim Okulu
- 1992-1995: Isparta Anadolu Ticaret Meslek Lisesi
- 1995-1998: Kütahya Lisesi
- 1998-2005: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Denizli

### IV - EĞİTİM VE SERTİFİKA PROGRAMLARI:

- İngilizce Yeterlilik, Dokuz Eylül Üniversitesi Yabancı Diller Yüksek Okulu (1999)
- Deneysel Hayvan Çalışmaları Temel Eğitimi, Osmangazi Üniversitesi Tıbbi-Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi, Eskişehir (2007)

- Türk Nöroşirürji Derneği, Perkutan Ağrı Cerrahisi Girişimleri, Kadavra Çalıştayı, Denizli (2010)
- Türk Nöroşirürji Derneği, Temel Nöroşirürji Öğretim ve Eğitim Kursu, Nörovasküler Cerrahi, Eskişehir (2011)
- EANS (European Association of Neurosurgical Societies) Eğitim Kursu (Head Injury & Functional Neurosurgery, Avignon, France, 2011)
- Nöroşirürji Yoğun Bakım Temel Eğitim Kursu, Neuro Critical Care Learning Centre, Depuy Institute, İstanbul (2012)
- Visiting Neurosurgeon, Profesör Juha Hernesniemi, World Academy of Neurological Surgeons (HUCH Neurosurgery, Helsinki/Finland, Haziran 2012)
- Dr. Mehmet Zileli İleri Spinal Cerrahi Kursu 11-12. Kurs, İzmir (2011-2012)
- EANS (European Association of Neurosurgical Societies) Eğitim Kursu (Spine and Peripheral Nerves, Leeds, UK, 2012)
- Türk Nöroşirürji Derneği, Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Yaz Okulu 1. Kursu, Konya, 2012)

## **V – BİLİMSEL PROJE VE ÖDÜLLER**

- Glioblastoma Olgularının Tümör Örneklerinde Prognostik Ve Prediktif Moleküler Belirteçler, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri, Yardımcı Araştırmacı, 2010
- Ratlarda Oluşturulan Deneysel Spontan ve Travmatik Subaraknoid Kanama sonrası gelişen vazospazmın lokal tedavisinde Nimodipin, Papaverin ve Anethol Etkilerinin Karşılaştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri, Yardımcı Araştırmacı, 2013
- Sıçanlarda Curcumin'in Subaraknoid Kanamaya (SAK) bağlı oluşan vazospazm ve anksiyeteye etkisinin ve bunun mekanizmalarının incelenmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri, Yardımcı Araştırmacı, 2013
- Comparison of the effects of dural grafts in the repair of the spinal dura defects, oral presentation. WFNS 2013 Kongre Seyahat Bursu, Türk Nöroşirürji Derneği, 2013

## **VI - ÜYE OLUNAN KURULUŞLAR:**

- EANS (European Association of Neurosurgical Societies, 2010)
- AANS (American Association of Neurosurgical Societies, 2012)
- AO Spine (2011)

## **VII - BİLİMSEL YAYINLAR**

### **1. Yayın:**

#### **A. Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan araştırma, derleme, olgu sunumu**

1. Özbek Z, Aydın HE, Arık D, Arslantaş A. Supratentorial Primer Malign Melanom: Bir Olgu Sunumu. Türk Nöroşirürji Dergisi 2012; 22(2):159-162
2. Özkara E, Aydın HE, Arslantaş A. Posttravmatik Epilepsi. Osmangazi Tıp Dergisi 2012; 34(1)

#### **B. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan araştırma, derleme, olgu sunumu**

1. Aydın HE, Özkara E, Özbek Z, Arslantaş A. Anterior Communicating artery aneurysms and an unusual variations of anterior communicating artery detected by 3-D CT Angiography. Turkish Journal of Cerebrovascular Diseases, 2013

### **2. Kitaplar:**

#### **A. Alanında Yurtiçinde Yayımlanan Kitap Bölümleri**

1. Özbek Z, Aydın HE, Arslantaş D. Minimal İnvaziv Omurga Cerrahisi ve Tarihsel Gelişimi: Minimal İnvaziv Omurga Cerrahisi Güncel Yaklaşımlar. 2012
2. Özbek Z, Aydın HE, Arslantaş A. Vertebro-Kifoplasti ve Osteoporotik Kırıklarda Uygulamalar: Minimal İnvaziv Omurga Cerrahisi Güncel Yaklaşımlar. 2012

### **3. Bildiriler:**

#### **A. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Sözlü Bildiriler**

1. Aydın HE, Ozkara E, Atasoy MA, Burukoğlu D. Comparison of Methylprednisolone and Propolis Mechanism of Action on Experimental Spinal Cord Trauma. EANS Training Course, Leeds, UK, 2012

#### **B. Uluslararası Bilimsel Toplantılarda Sunulan Poster Bildiriler**

1. Aydın HE, Ozbek Z, Aydın N, Vural M, Arslantas A, Atasoy MA. The relationship between the amount of subarachnoid hemorrhage and long term development of cerebral infarction and cerebral vasospasm, A Clinical Study. 12th International Conference on Neurovascular Events after Subarachnoid hemorrhage, July 10-12, 2013, Lucerne-SWITZERLAND.
2. Aydın HE, Dinc O, Ozbek Z, Vural M, Arslantas A, Canaz F, Aydın N. Spinal extradural hydatid cysts and Surgical Treatment: Case report. 2nd Middle East Spine Meeting, May 16-19,2013, Izmir-TURKEY
3. Aydın HE, Dinc O, Ozbek Z, Aydın N, Vural M, Arslantas A. The patient Who Diagnosed Ankylosing Spondylitis wit Odontoid type 2 fracture. 2nd Middle East Spine Meeting, May 16-19,2013, Izmir-TURKEY
4. Ozbek Z, Dinc O, Aydın HE, Vural M, Arslantas. Subaxial Cervical spine traumas and management of Surgery: A case report. 2nd Middle East Spine Meeting, May 16-19,2013, Izmir-TURKEY
5. Aydın HE, Özbek Z, Atasoy MA. Thorocal Spinal Subdural Hematoma. 3th International Levantine Forum, Izmir-TURKEY, 15-18 November 2012
6. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. Spinal Cervical Surgery: Planning Before Operation with one case. 3th International Levantine Forum, Izmir-TURKEY, 15-18 November 2012
7. Delen E, Aydın HE, Özbek Z, Vural M, Atasoy MA. Spontaneous Regression of a Cervical Disk Herniation. 3th International Levantine Forum, Izmir-TURKEY, 15-18 November 2012

8. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. Rare Observation of Sellar Menengioma Causing Acromegaly. 9th Asian Congress of Neurological Surgeons, İstanbul-TURKEY, 2-5 September 2012
9. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. A case of the Metastatic Brain Tumor of Overian Clear Cell Carcinoma. 9th Asian Congress of Neurological Surgeons, İstanbul-TURKEY, 2-5 September 2012
10. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. Different Clinical Presentation and Anatomic Localization of Schwannoma. 9th Asian Congress of Neurological Surgeons, İstanbul-TURKEY, 2-5 September 2012
11. Aydın HE, Özbek Z, Çiftçi E, Arslantaş A. Primary Ewing's Sarcoma of Spine mimicking nevre Sheath Tumor. World Forum for Spine Research Helsinki-FINLAND, 2012
12. Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. C6-7 Fracture Dislocation. 1st Middle East Spine Meeting, İstanbul-TURKEY, 7-9 December 2011
13. Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. Odontoid type 2 Fracture. 1st Middle East Spine Meeting, İstanbul-TURKEY, 7-9 December 2011
14. Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. Pyogenic Spondylitis of the Odontoid Process; A rare presentation of Staphylococcus Aureus Infection. 1st Middle East Spine Meeting, İstanbul-TURKEY, 7-9 December 2011
15. Aydın HE, Vural M, Ozkara E, Arslantaş A. Sporadic Cervical Spinal Hemangioblastoma. 27th Annual Meeting of the CSRS-ES, 08-11 June 2011
16. Aydın HE, Delen E, Arslantaş A. Ekstrude Disk Herniasyonu: Nükleoplasti Komplikasyonu. 9th International Turkish Spine Congress, İstanbul-TURKEY, 27-30 April 2011
17. Aydın HE, Kokoglu Ç, Zehir S, Dinç O, Arslantaş A. Spinal cerrahide Nörolojik Muayenenin Önemi: Olgu Sunumu. 9th International Turkish Spine Congress, İstanbul-TURKEY, 27-30 April 2011
18. Mumcu Ç, Ozkara E, Delen E, Aydın HE, Arslantaş A. Abcess Formation After Elective Lumbar Discectomy: A retained Surgical Sponge. World Spine V, Santorini-GREECE, 10-14 May 2010

19. Delen E, Ozkara E, Aydın HE, Arslantaş Surgery on Foramen Magnum Meningioma Using by Suboccipital Posterolateral Approach. World Spine V, 10-14 May 2010
20. Arslantas A, Delen E, Ozkara E, Aydın HE. Fronto-orbital Fibroz Dysplasia. 1st Middle East Neurosurgical Symposia, Istanbul-TURKEY, 8-11 April 2010
21. Delen E, Ozkara E, Aydın HE, Çiftçi U, Arslantas A. Huge Dumbbell Schwannoma of the upper Cervical Region. 1st Middle East Neurosurgical Symposia, Istanbul-TURKEY, 8-11 April 2010

**C. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Sözlü Bildiriler**

1. Servikal Travmalar Paneli, Medeniyet Üniversitesi, İstanbul, TND Spinal ve Periferik Sinir Cerrahisi Öğretim ve Eğitim Grubu, Üst Servikal travma Olgu Sunumları, 21 Aralık 2012

**D. Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan Poster Bildiriler**

1. Aydın HE, Özbek Z, Durmaz R. Baziller arter anomalisinde erken tanının önemi. Türk Nöroşirürji Derneği 27. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 12-16 Nisan 2013
2. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Atasoy MA. Olgu eşliğinde yara yeri enfeksiyonunda yönetim. Türk Nöroşirürji Derneği 27. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 12-16 Nisan 2013
3. Aydın HE, Özbek Z, Vural M, Cosan TE. Prematürelde görülen posthemorajik hidrosefali ve tedavi yönetimi. Türk Nöroşirürji Derneği 27. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 12-16 Nisan 2013
4. Özbek Z, Aydın HE, Vural M. Ventriküloperitoneal şant sonrası İyatrojenik fokal kalvarial kalınlaşma (hiperostozis). Türk Nöroşirürji Derneği 27. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 12-16 Nisan 2013
5. Aydın HE, Özbek Z, Vural M, Arslantaş A. Ankilozan Spondilitli dislokasyon fraktürü olan hastada cerrahi zorluklar. Türk Nöroşirürji Derneği 27. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 12-16 Nisan 2013



6. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Atasoy MA. Nörofibromatozis tanılı hastada klinik takip. Türk Nöroşirürji Derneği 27. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 12-16 Nisan 2013
7. Aydın HE, Özbek Z, Vural M, Atasoy MA. Serebral kanama olmaksızın Ortaya çıkan Venöz Anjiom: Olgu sunumu. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
8. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Arslantaş A. Supratentorial primer malign melanom. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
9. Özbek Z, Aydın HE, Aydın N, Vural M, Cosan TE. Lumboperitoneal şant sonrasında gelişen akut appendisit. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
10. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Atasoy MA. Rastlantısal Saptanan Superfisial Temporal Arter Anevrizması. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
11. Özbek Z, Aydın HE, Vural M, Cosan TE. Soliter diffüz Nörofibroma. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
12. Özbek Z, Aydın HE, Durmaz R. Spontan regresyon gösteren kronik subdural hematom. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
13. Aydın HE, Bakırcı ÖF, Özbek Z, Durmaz R. Olgu Eşliğinde Tarlov kistinde tanı ve tedavi Yönetimi. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
14. Özbek Z, Aydın HE, Aydın N, Vural M, Arslantaş A. Radyoloji değil hasta odaklı tedavinin Önemi: Olgu sunumu. Türk Nöroşirürji Derneği 26. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 20-24 Nisan 2012
15. Arslantas D, Koç F, Ünsal A, Aydın HE, Arslantas A. Alpu ilçe merkezinde yaşayan yaşlılarda bel ağrısı sıklığı ve yaşam kalitesi. Türk Nöroşirürji Derneği 25. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 22-26 Nisan 2011
16. Arslantas D, Ünsal A, Koç F, Aydın HE, Arslantas A. Erişkinlerde baş ağrısı sıklığı ve yaşam kalitesi. Türk Nöroşirürji Derneği 25. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 22-26 Nisan 2011

17. Aydın HE, Vural M, Delen E, Zehir S, Cosan TE. Oksipital Kemiği tutan Anevrizmal Kemik Kisti. Türk Nöroşirürji Derneği 25. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 22-26 Nisan 2011
18. Aydın HE, Delen E, Aydın N, Özkara E, Arslantaş A. Myositis Ossificans Tanılı Hastada Servikal Travma. Türk Nöroşirürji Derneği 25. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 22-26 Nisan 2011
19. Aydın HE, Dinç O, Aydın N, Vural M, Cosan TE. Spinal Candida Enfeksiyonu. Türk Nöroşirürji Derneği 25. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 22-26 Nisan 2011
20. Aydın HE, Hancıoğlu İE, Kökoğlu Ç, Vural M, Arslantaş A. Frontal kemiği destrukte eden intradiploik yerleşimli Epidermoid Kist. Türk Nöroşirürji Derneği 25. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 22-26 Nisan 2011
21. Delen E, Özkara E, Aydın HE, Durmaz R. Vaskulit tanısıyla takip edilen hastada Serebral Anevrizma. Türk Nöroşirürji Derneği 25. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 22-26 Nisan 2011
22. Aydın HE, Özkara E, Vural M, Cosan TE. Spontan regrese olan Lomber Disk Hernisi. Türk Nöroşirürji Derneği 24. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 14-18 Mayıs 2012
23. Aydın HE, Özkara E, Vural M, Cosan TE. Spinal Tüberküloz Vakası. Türk Nöroşirürji Derneği 24. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye, 14-18 Mayıs 2010
24. Aydın HE, Özkara E, Vural M, Cosan TE. Semptomatik torakal ligamentum flavum kalsifikasyonu. Türk Nöroşirürji Derneği 24. Bilimsel Kongresi, Antalya/Türkiye