

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA  
MODELİNDE GELİŞEN VAZOSPAZM  
ÜZERİNE HESPERİDİNİN ETKİSİ**

**Dr. Evren AYDOĞMUŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Şanser GÜL**

**ZONGULDAK 2014**

**T.C.  
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA  
MODELİNDE GELİŞEN VAZOSPAZM  
ÜZERİNE HESPERİDİNİN ETKİSİ**

**Dr. Evren AYDOĞMUŞ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Şanser GÜL**

**ZONGULDAK 2014**

## TEZ ONAY TUTANAĞI

**Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte:** Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

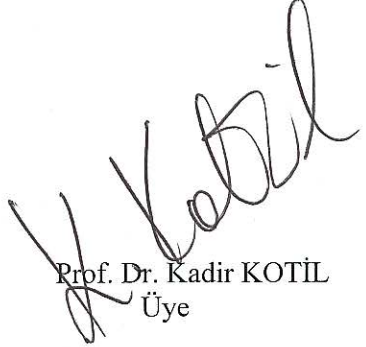
**Tez Başlığı** : Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Gelişen Vasospazm Üzerine  
Hesperidinin Etkisi

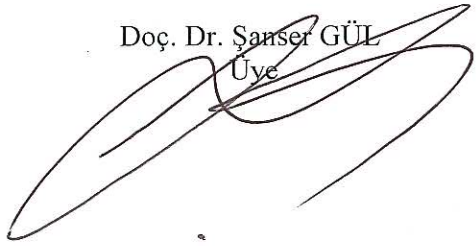
**Tez Yazarı** : Arş. Gör. Dr. Evren AYDOĞMUŞ

**Tez Savunma Tarihi** : 28/05/2014

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Şanser GÜL

  
Prof. Dr. Bektaş AÇIKGÖZ  
Jüri Başkanı

  
Prof. Dr. Kadir KOTİL  
Üye

  
Doç. Dr. Şanser GÜL  
Üye

UYGUNDUR

31/07/2014

  
Doç. Dr. Nejat DEMİRCAN  
Dekan

## ÖNSÖZ

Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, her yönü ile zorlu ve emek isteyen bu uzmanlık eğitimi sürecinde, ilk günden itibaren bana her türlü desteği sağlayan, bilgi, deneyim, hoşgörü ve içtenliğini hiçbir zaman esirgemeyen başta değerli hocalarım; Prof. Dr. Bektaş AÇIKGÖZ , Prof. Dr. Murat KALAYCI, Doç. Dr. Şanser GÜL, Yrd. Doç. Dr. Nurullah EDEBALI' ye, asistan eğitimimin son bölümünde birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN, Yrd. Doç. Dr. Aydemir KALE, Yrd. Doç. Dr. Çetin AKYOL'a, preperatların hazırlanması ve histopatolojik değerlendirmesinde katkıda bulunan Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Doç.Dr. Burak Bahadır'a, tezimin tamamlanmasında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Murat CAN'a ve sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde emeği geçen Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr.Çağatay Büyükuysal'a şükran ve teşekkürlerimi sunarım. Beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım; Uzm. Dr. Mazhar Müfit ÜNAL, Uzm. Dr.Hasan Ocak, Uzm. Dr. Hakan PAZARLI, Uzm. Dr. Emrah KESKİN, Dr. Hasan Ali AYDIN, Dr.Eren Görkem Gün'e, beraber çalışmaktan büyük mutluluk ve gurur duyduğum kliniğimizin tüm hemşire ve personel ekibine en içten teşekkürü bir borç bilirim. Kalbimden hiç ayırmadığım anneme, babama, canım ablama ve yaşama nedenim sevgili eşim Uzm. Dr. Sezen GÜLEÇ AYDOĞMUŞ'a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunmak isterim.

Dr. Evren AYDOĞMUŞ

ZONGULDAK, 2014

## ÖZET

**Aydoğmuş E., Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde Gelişen Vazospazm Üzerine Hesperidinin Etkisi, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi. Zonguldak, 2014.**

**Amaç:** Ratlarda deneysel subaraknoid kanama (SAK) oluşturup bu model üzerinden biyokimyasal ve histomorfometrik inceleme yaparak, hesperidinin serebral vazospazma karşı koruyucu etkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Çalışma 5 grup (G) ve her grupta 8 adet Wistar Albino cinsi rat olacak şekilde planlandı. G1: Herhangi bir girişim uygulanmadı; G2: Subaraknoid Kanama oluşturuldu; G3: Subaraknoid Kanama+ Serum fizyolojik verildi (100mg/kg); G4: Subaraknoid Kanama+ düşük doz Hesperidin verildi (50mg/kg); G5: Subaraknoid Kanama+ yüksek doz Hesperidin verildi (100mg/kg). Rat kuyruk arterinden alınan 0,15 cc otolog kan, kranioservikal bileşkeden sisterna magnaya enjekte edilerek subaraknoid kanama oluşturuldu. İlaç dozları; iki gün, günde iki doz şeklinde, toplam dört doz intraperitoneal olarak uygulandı. Denekler 48. saatin sonunda sakrifiye edildi.

**Bulgular:** Lipid peroksidasyonun son ürünü olan malonildialdehid düzeylerinde ilaç gruplarında (G4, G5) istatistikî olarak anlamlı derecede azalma tespit edilmedi. Baziller arterden hazırlanan ince kesitler morfolojik olarak incelendiğinde subaraknoid kanama gruplarında (G2, G3) lümende ileri derecede daralma ve damar duvarında kalınlaşma olduğu görüldü. Hesperidin uygulanan gruplarda (G4, G5) ise damar duvar kalınlığının diğer subaraknoid kanama gruplarına (G2 ve G3) göre belirgin olarak azaldığı, lümen çaplarının da belirgin olarak arttığı belirlendi.

**Sonuç:** Elde edilen bu bulgular hesperidinin malondialdehid ile ilişkili lipid peroksidasyonunu önleyici antioksidan etkinliğinin olmadığını, buna karşın damar duvar kalınlığının azalması ve lümen çapının artmasını sağlayarak serebral vazospazm'da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Hesperidin, Subaraknoid Kanama (SAK), Serebral vasküler spazm (SVS).

## ABSTRACT

**Aydoğmuş E., The effects of hesperidin on the development of the vasospasm of experimental subarachnoid hemorrhage model, Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery. Zonguldak, 2014.**

**Purpose:** To investigate the protective effects of hesperidin against cerebral vasospasm by establishing an experimental rat model of subarachnoid hemorrhage and performing biochemical and histomorphologic researchs on these models.

**Methods:** In this study, 5 groups and 8 wistar albino rats in each groups investigated. G1: not implemented any initiatives; G2: subarachnoid hemorrhage was created; G3: Subarachnoid hemorrhage was created and salina was given (100 mg/kg); G4; subarachnoid hemorrhage was created and low dose hesperidin was given (50 mg/kg); G5; subarachnoid hemorrhage was created and high dose hesperidin was given (100 mg/kg). Subarachnoid hemorrhage was created by injecting 0,15cc of autologous blood taken from the rat tail artery, to cisterna magna from craniocervical junction. Drugs are administered intraperitoneally as twice dose daily for totally 2 days. Rats were sacrificed at the end of 48 th hours.

**Findings:** No statistically significant decrease observed on malondialdehyde levels; which is the end product of lipid peroxidation; against the drug groups (G4 and G5). Thin sections prepared from the basilar artery were examined morphologicall and severe lumen narrowing and vessel wall thickening was observed in the subarachnoid hemorrhage groups (G2, G3). In hesperidin applied groups (G4, G5), it is determined that vessel wall thickness measurements were lesser than subarachnoid hemorrhage groups (G3, G4) and the lumen diameters were significantly higher than subarachnoid hemorrhage groups (G3, G4).

**Result:** These findings suggest that hesperidin has no effect on malondialdehyde associated lipid peroxidation activity, but on the other hand it thought be useful on subarachnoid hemorrhage therapy because of its beneficial effects on vessel wall thickness and lumen diameters.

**Keywords:** Hesperidin, Subarachnoid hemorrhage (SAH), Cerebral vascular Spasm (CVS).

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ .....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	viii
TABLO DİZİNİ .....	x
ŞEKİL DİZİNİ .....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Vazospazm Hakkında Genel Bilgiler.....	4
2.1.1. Vazospazmın Patogenezi .....	5
2.1.2. Vazospazm Oluşumunda Rol Oynayan Sistem ve Maddeler .....	8
2.1.3. Vazospazm Tipleri .....	9
2.1.4. Vazospazmı Tanımlama ve Saptamanın Metodları .....	10
2.2. Klinik Seyir ve Prognoz.....	11
2.3. İnceleme Yöntemleri.....	12
2.4. Klinik Derecelendirme.....	14
2.5. Diğer Komplikasyonlar.....	16
2.6. Vazospazm Tedavisi .....	16
2.7. Subaraknoid Kanamanın Deneysel Modelleri .....	18
2.8. Flavonoidler .....	20
2.8.1. Hesperidin .....	21
2.8.1.1. Hesperidin Yapısı ve Özellikleri.....	21
2.8.1.2. Hesperidin Etki Mekanizması.....	22
2.8.1.3. Hesperidin Antioksidan Aktivitesi.....	22
2.8.1.4. Hesperidin Klinikte Kullanımı.....	23
2.9. Malondialdehit (MDA) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) .....	23
3. MATERYAL VE METOD .....	25
3.1. Anestezi.....	25
3.2. Deney .....	25
3.3. Deney Grupları.....	25
3.4. Biyokimyasal Değerlendirme .....	28

3.5. Histopatolojik ve Morfometrik Değerlendirme .....	29
3.6. İstatistiksel Değerlendirme .....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları .....	31
4.2. Morfometrik Sonuçlar.....	34
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR .....	42
8. EKLER.....	56
Ek 1: Etik Kurul Onayı .....	56



## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

AE	: Aril esteraz
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
AMP	: Adenozin monofosfat
ATP	: Adenozin trifosfat
AVM	: Arteriovenöz malformasyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Ca	: Kalsiyum
DHLA	: Dihidrolipoik asit
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksi ribonükleik asit
EDRF	: Endotelyel türevli relakson faktör
Fe+2	: Ferro demir
Fe+3	: Ferric demir
FOXO <sub>3</sub>	: Forkhead box O <sub>3</sub> , transkripsiyon faktör ailesi
GCS	: Glasgow koma skoru
GİD	: Geçici iskemik defisit
GSH	: Redükte glutatyon
GSSG	: Okside glutatyon
H&E	: Hemotoksilen-eosin
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOCL	: Hipoklorik asit
KoQ10	: Koenzim Q10
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LP	: Lomber ponksiyon
MDA	: Malonildialdehid
Mg <sub>2+</sub>	: Magnezyum
MRG	: Manyetik Resonans Görüntüleme
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotid
Na-K ATPaz	: Sodyum-Potasyum adenin trifosfataz

NAS	: N-Asetilsistein
NMDA	: N-metil-D Aspartat
NO	: Nitrik oksit
O <sup>2-</sup>	: Süperoksit anyon radikali
OH -	: Hidroksil radikali
PG	: Prostaglandin
PON	: Paraoksanaz
ROT	: Reaktif oksijen türleri
SAK	: Subaraknoid kanama
SOD	: Süperoksit dismutaz
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences Program
SSS	: Santral sinir sistemi
SVS	: Serebral vasküler spazm
TAS	: Total antioksidan seviye
TBA	: Tiobarbitürik asit
TDK	: Transkranyal doppler
WFNS	: Dünya nöroşirürjiyenler Federasyonu SAK grade'lendirmesi

## TABLO DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Tablo 1:</b> Fisher sınıflama sistemi (BT'deki kan miktarı) .....	6
<b>Tablo 2:</b> Vazospazmda damar duvarındaki patolojik değişiklikler. ....	8
<b>Tablo 3:</b> Botterel SAK sınıflandırması.....	15
<b>Tablo 4:</b> Hunt ve Hess sınıflaması .....	15
<b>Tablo 5:</b> Yaşargil sınıflandırması .....	15
<b>Tablo 6:</b> WFNS Sınıflaması (Dünya Nöroşirurji Federasyonu Derecelendirmesi) ...	16
<b>Tablo 7:</b> TAS çalışma prosedürü.....	29
<b>Tablo 8:</b> Gruplarda MDA, TAS değişikliklerinin medyan (minimum- maksimum) ve Standart Sapma (SS) değerlendirilmesi. ....	31
<b>Tablo 9:</b> Gruplar arasındaki Baziller arter duvar kalınlığı ve lümen çapı arasındaki morfolojik dağılım .....	35

## ŞEKİL DİZİNİ

<b><u>Tablo</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
<b>Şekil 1:</b> Anevrizma oluşumundaki patolojik değişiklikler .....	4
<b>Şekil 2:</b> Subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazmın zamansal gidişi.....	5
<b>Şekil 3:</b> Hesperidinin yapısı .....	22
<b>Şekil 4:</b> Rat kuyruk arterinden otolog kan alınması.....	27
<b>Şekil 5:</b> Rat'ın atlantooksipital mebranı ortaya konup ponksiyone edilerek otolog kanın sisterna magna içine verilmesi .....	27
<b>Şekil 6:</b> G1 grubunda normal baziler arterin mikroskopik görünümü .....	32
<b>Şekil 7:</b> G2 (SAK) grubunda normale göre baziler arter duvar kalınlığının arttığını ve lümenin daraldığını gösteren mikroskopik görünüm. ....	32
<b>Şekil 8:</b> G3 (SAK+SF) grubunda normale göre baziler arter duvar kalınlığının arttığını ve lümenin daraldığını gösteren mikroskopik görünüm .....	33
<b>Şekil 9:</b> G4 (Düşük doz) grubunda, SAK grubuna göre baziler arter damar kalınlığının azaldığını ve lümen çapının belirgin olarak arttığını gösteren mikroskopik görünüm (H&E; X100). SAK+SF grubu ile karşılaştırıldığında ise, bu grupta damar kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, ancak lümen çapı belirgin olarak artmıştır. ....	33
<b>Şekil 10:</b> G5 (Yüksek doz) grubunda SAK grubuna göre baziler arter damar kalınlığının azaldığını ve lümen çapının belirgin olarak arttığını gösteren mikroskopik görünüm (H&E; X100). SAK+SF grubu ile karşılaştırıldığında ise, bu grupta damar kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, ancak lümen çapı belirgin olarak artmıştır. ....	34

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral vazospazm subaraknoid kanamadan günler sonra ortaya çıkan uzamış , ağır seyredilen ama geri döndürülebilir, serebral arterlerin patolojik daralmasıdır ve genellikle etkilenen arterin distalinde perfüzyonda azalma ile birlikte (1,2). İlk kez Ecker ve Reimenschneider tarafından 1951 yılında anjiyografik olarak gösterilmiştir. Serebral vazospazm anjiyografik (radyolojik) ve semptomatik (klinik) olarak iki grup altında incelenebilir. Anjiyografik vazospazm ana arter lümeninde bölgesel veya yaygın daralma olmasıdır. Semptomatik vazospazm ise serebral arterlerin daralması sonucu ortaya çıkan iskemiye bağlı görülen klinik tablodur . Anjiyografik vazospazm SAK sonrası 3. günde başlayıp 5-14. günlerde pik yapar ve 2-4 hafta içinde giderek azalır. Serebral vazospazm, olguların %50'sinden fazlasında anjiyografik olarak saptanabilirken ancak %30'unda semptomatik olarak gözlenir . Semptomatik vazospazm geri dönebilen hafif -orta şiddette işlev kaybıyla sonuçlanabildiği gibi iskemik enfarkta bağlı ağır nörolojik kayıplara (%7) ve mortaliteye (%7) sebep olabilmektedir.

Hesperidinin diyabet, iskemik reperfüzyon hasarı, katarakt oluşumu, HIV aktivasyonu, sinir rejenerasyonu ve radyasyon hasarı gibi oksidatif hasar modellerinin bir kısmında etkinliği gösterilmiştir (3-6).

Çalışmamızda günümüzde en sık kullanılan deneysel subaraknoid kanama modellerinden biri olan ratlarda otolog kanın sisterna magna'ya intrasisternal enjekte edilmesi yolu ile subaraknoid kanama oluşturuldu (7-10). Antioksidan özelliğe sahip bir bioflavonoid olan Hesperidinin, subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm üzerine olası etkinliğini, biyokimyasal veriler ve rat baziller arterlerinin histomorfometrik analizi yöntemi ile göstermek amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

Damar içindeki kanın çeşitli nedenlerle beyin veya spinal kordda, araknoid ile pia arasında bulunan subaraknoid mesafeye geçmesine subaraknoid kanama adı verilir (1,2). En sık travmaya sekonder olmakla birlikte altta yatan herhangi bir neden olmaksızın spontan olarak da gelişebilir.

Subaraknoid kanama geçiren hastaların yaklaşık %10-15'i herhangi bir tıbbi müdahale göremeden kaybedildiği için gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (11). Yapılan çalışmalara bakıldığında son 40 yıl içinde SAK insidansında gözle görülür bir değişiklik olmadığı anlaşılmaktadır. SAK'ın görülme sıklığı coğrafyadan coğrafyaya değişiklik göstermekte olup 11-16/100.000'dür (12, 13).

Subaraknoid kanamalar genellikle yetişkinlerde görülür ve 40-60 yaş grubunda siktir. Subaraknoid kanama nedeni olarak arteriyo venöz malformasyonlar (AVM) ilk 10 yaş grubunda birinci sırada iken, ilerliyen dekatlarda anevrizmalar ilk sıraya geçerler. 20-70 yaş grubunda spontan subaraknoid kanamaların en önemli nedeni, anevrizmalar olup 40-50 yaş grubunda en yüksek değere ulaşırlar (14). Bu yaş grubunda anevrizmalar subaraknoid kanama nedeni olarak hipertansif arteriosklerotik kanamalardan iki misli, arteriyo venöz malformasyonlar (AVM) kanamalarından 25 misli fazladır. 70 yaşın üstünde belirgin neden arteriosklerozdur. Görünüm oranı olarak kadın ve erkek cinsleri arasında anlamlı bir fark yoktur, 20 yaş altında kadınlarda, 70 yaşın üstünde ise erkeklerde kanama daha siktir. Kadın erkek oranı: 3/2 dir (14). Bazı çalışmalarda erkeklerde sonbahar , kadınlarda ise ilkbaharda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15, 16).

Subaraknoid kanama nedenleri şu şekilde sıralanabilir (17):

1. Travma: En sık SAK sebebidir. Kapalı kafa travması, elektrik yaralanması, ateşli silah yaralanmaları , penetran kafa travmaları , ısıya bağlı hasar, radyasyon, trafik kazaları
2. Vasküler: En sık non-travmatik SAK sebebidir. Anevrizma, rüptüre arteriyo venöz malformasyon, ateroskleroz, iskemik enfarkt, vaskülitler, hipertansiyon, antikoagülan tedavi
3. İdiopatik: Benign perimezensefalik SAK,
4. Enfeksiyonlar: Bakteriyel, viral, fungal menenjitler
5. Toksinler: Amfetamin, kokain, alkol, eter, morfin, nikotin

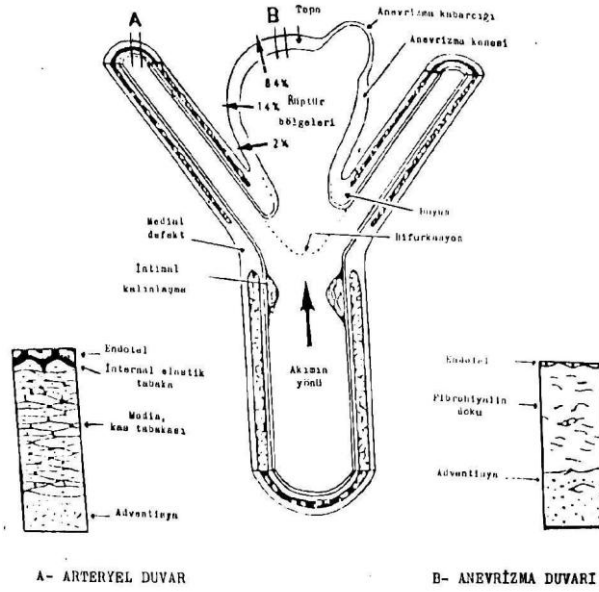
6. Neoplazmlar: Glioma, meningioma, hemanjiyoblastoma, sarkoma, hipofiz adenomu, ependimoma
7. Kan hastalıkları: Lösemi, hemofili, orak hücreli anemi, polistemi, trombositopenik purpura, disemine intravasküler koagülopati SAK'ın en sık sebebi kafa travmalarıdır. Nontravmatik SAK'ın en sık sebebi ise vasküler lezyonlardır.

Subaraknoid kanama , tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen günümüzde halen önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. SAK geçiren hastalarda ailevi predispozisyon önemli bir risk faktörü olup yapılan çalışmalarda SAK geçiren hastaların birinci ve ikinci derece yakınlarında SAK geçirme insidansının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (18, 19, 20). Polikistik böbrek hastalığı, Ehler Danlos ve Nörofibromatozis gibi hastalıklarda da SAK'ın önemli sebeplerinden olan anevrizma görülme sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olduğu literatürde bildirilmiştir (21, 22).

Alkol ve sigara kullanımı , hipertansiyon, antikoagulan ilaç kullanımı , uyuşturucu madde kullanımı SAK için risk faktörleri olarak kabul edilmekle birlikte tam olarak kanıtlanamamıştır (23, 24, 25).

SAK'ın en sık ve en belirgin belirtisi ani başlangıçlı , şiddetli ve yaygın baş ağrısıdır. Bunun dışında bilinç bozukluğu , bulantı ve kusma, baş dönmesi, çift görme ve halsizlik diğer sık görülen belirtilerdir (26). Nörolojik muayenede ise menenjizm bulguları, ense sertliği , görme kayıpları , görme alanı defekti , ekstraoküler kas güçsüzlüğü, disfaji, hemiparezi ve hipertansiyon en sık görülen bulgulardır (27).

SAK sonrasında en sık görülen komplikasyonlar yeniden kanama , hipertansiyon, artmış kafa içi basıncı , intraserebral ve intraventriküler kanama, vazospazm, hidrosefali ve nöbettir. Ek olarak kardiyovasküler, gastrointestinal komplikasyonlar ve sıvı elektrolit bozuklukları görülebilir (28). SAK sonrası yeniden kanama riski ilk 24 saat içerisinde %4 olup ilerleyen günlerde azalarak devam eder . Yeniden kanayan hastaların yarısından çoğu ölür . Yeniden kanama , geçmişte SAK sonrası mortalite ve morbiditeyi belirleyen en önemli etkenlerden biriyken anevrizma tedavisinde erken cerrahinin yaygınlaşmasıyla beraber günümüzde yerini vazospazma bırakmaya başlamıştır.



**Şekil 1:** Anevrizma oluşumundaki patolojik değişiklikler (30).

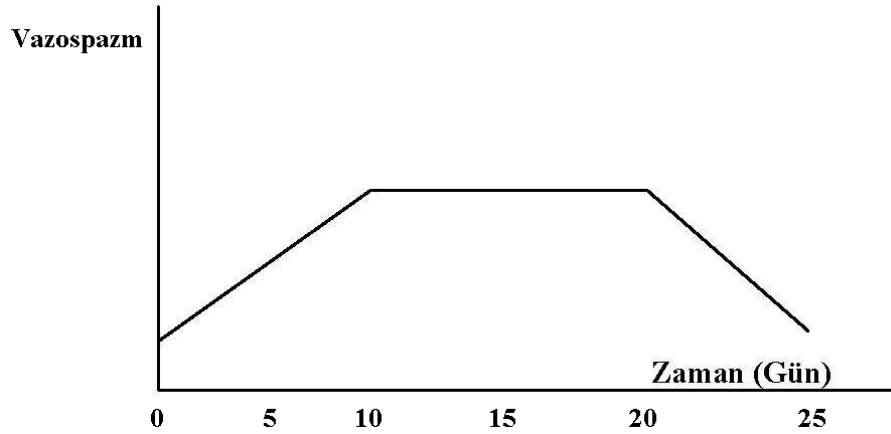
Bir anevrizmanın oluşumunda arter duvarında bir zayıflık ve bu zayıf noktayı iterek genişlemeye yol açan dinamik bir güç gerekir . Arter duvarında media tabakasındaki defekt bölgesinde kan basıncının ve türbülansının artışı ile zamanla internal elastik laminada dejenerasyon başlar . İntima tabakası damar duvarı içine doğru herniye olur ve lezyon giderek büyür . Büyüme devam ederken damar içi basıncın ve rejenerasyon olayının etkisi ile anevrizma duvarında kalın ve ince sahalar gelişir. Kan basıncındaki bir artışla ya da yıllar süren damar içi basıncın sürekli etkisi ile anevrizma duvarındaki bu ince sahalar basınca dayanamaz ve yırtılır (29). Şekil 1’de anevrizma oluşumundaki patolojik değişiklikler diagram halinde gösterilmektedir (30).

## 2.1. Vazospazm Hakkında Genel Bilgiler

Serebral vasküler spazm (SVS), beyin vasküler ağacının dar alması olarak tanımlanabilir (31). Kanama sonrası mortalite ve morbiditenin en önde gelen nedeni serebral vazospazmıdır . SVS (serebro vasküler spazm ) hakkındaki ilk bilgilerimiz Peabody’nin 1891 yılındaki çalışmalarına dayanır . Peabody spazmı damar düz kaslarının spazmotik kontraksiyonu şeklinde tarif etmiştir (31). SVS genel olarak anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanama sonrası meydana gelir . Fakat ciddi kafa travmasında % 5–10 oranında, meningeal enfeksiyon ve diğer serebrovasküler



hastalıklarda da görülebilir (31, 32). Serebral vazospazmın patogenezi net olarak anlaşılmamıştır. Deney hayvanlarında subaraknoid otolog kan enjeksiyonundan çok kısa süre sonra SVS görülmesine karşılık insanlarda SAK'dan sonraki ilk üç gün içinde çok nadir olarak spazm görülür . Genellikle spazm 3. gün başlar, 6–10. günde maksimal düzeye ulaşır. 3-10. gün arasında % 41, 10.günden sonra % 25, bir ay sonra % 6- 7 oranında SVS saptanmıştır (Şekil 2) (33, 34).



**Şekil 2:** Subaraknoid kanama sonrası görülen vazospazmın zamansal gidişi.

Serebral vazospazm klinik olarak SAK sonrası dördüncü günde başlar , yedi-sekizinci günler arasında en yüksek düzeyine çıkar ve şiddeti azalarak ikinci haftanın sonuna doğru düzeler. Klinik tablo majör ve minör bulgular olmak üzere ikiye ayrılır.

**1. Majör bulgular:** Bilincin kötüleşmesi , motor defisit ya da afazi gibi hemisferik belirti ve ulgularının (majör) ortaya çıkması doğrudan vazospazmın gelişimini düşündürür.

**2. Mimör bulgular :** Baş ağrısında artma , subfebril ateş gibi bulgular (minör) varlığında ise serebral vazospazmdan kuşulanılmalı ve hasta yakından izlenilmelidir.

### **2.1.1. Vazospazmın Patogenezi**

Subaraknoid kanama sonrası gelişen fokal serebral iskeminin başlıca nedeni serebral vazospazmdır. Klinik olarak diğer iskemik inmelere farkı , ortaya çıkmasının öngörülebilirliği, önlenilebilirliği ve tedavi edilebilirliğidir (35).

Anevrizma kanamasından sonra gelişen en korkutucu komplikasyon tekrar eden kanamayken, erken cerrahinin yaygın olarak uygulanıyor olması sayesinde bu

sorunun önemi azalmış ve vazospazm, subaraknoid kanamanın mortalite ve morbidite açısından en riskli komplikasyonu haline gelmiştir.

Vazospazm söz edildiğinde anjiyografik ve klinik vazospazmı ayırmak gerekir . Aşağıda tarafımızca değinildiği gibi, anjiyografik vazospazm radyolojik olarak serebral damar çapında meydana gelen daralmayı ifade eder. Klinik vazospazm ise son yıllarda daha çok tercih edilen terim olan geç iskemik defisit ile (GİD) eş anlamlı olarak kullanılır ve serebral damarların ilerleyici daralmasıyla birlikte gelişen iskemik belirti ve bulguların oluşturduğu sendromu tanımlar (35).

Serebral vazospazmın fizyopatolojisi kesin olmamakla birlikte subaraknoid mesafeye ulaşan kanın serebral vazospazmın gelişmesine neden olduğu konusunda kuşku yoktur . Deneysel çalışmalarda subaraknoid mesafeye enjekte edilen kanın vazospazma neden olduğu gösterilmiştir (35, 36, 44). Klinik çalışmalarda da anevrizma kanamasından hemen sonra elde edilen BT kesitlerinde saptanan kan miktarının, GİD gelişiminin en önemli göstergesi olduğu gösterilmiştir (35, 37).

Fisher ve ark. BT deki kan miktarını derecelendirmiş ve artan dereceler ölçüsünde vazospazm gelişme riskinin de arttığını ortaya koymuştur (35).

**Tablo 1:** Fisher sınıflama sistemi (BT'deki kan miktarı)

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

(Not: Vertikal tabaka interhemisferik fisür, insular sisterna, ambient sisternayı içeren vertikal, subaraknoid mesafeler içindeki kanı ifade eder).

Subaraknoid mesafeye ulaşan eritrositlerin hemolizi sonucu vazoaktif maddeler salınır. İn vitro ve in vivo çalışmaları bu maddeler arasında vazospazm gelişimindeki ana sorumlunun oksihemoglobin olduğunu göstermiştir . Oksihemoglobinin hangi mekanizmayla damar düz kasında kasılmaya neden olduğu kesin değildir.

Olasılıkla birden fazla mekanizmayla etki etmektedir. Oksihemoglobin endotel hücrelerden vazokonstriktör prostoglandinlerin salgılanmasına neden olur (31, 38, 39).

Araşidonic asit metabolizmasının ürünlerinden olan vazoaaktif prostoglandinlerden PGF2-alpha, PGD2, PGE2 ve tromboxan A 2 nin vazospazmda arttığı çeşitli deneysel modellerde gösterilmiştir (32, 40, 41). Serebral vazospazmın etyolojisinde serbest radikallerin etkisi de deneysel ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Oksihemoglobinin methemoglobine otooksidasyonu sırasında superoksit anion radikali ( $O_2^-$ ) ortaya çıkmaktadır. Buna ek olarak hemoglobinin yıkımı sırasında ortama yayılan demir birleşikleri Haber-Weiss reaksiyonunu katalize ederek en reaktif radikallerden hidroksil radikalinin (OH) ortaya çıkmasına neden olur. Serbest radikaller doymamış radikallerin peroksidasyonuna neden olarak lipid peroksidasyonuna neden olarak lipid peroksidasyonu zincirini başlatırlar ve bu da yukarıda söz edilen vazoaaktif prostoglandinlerin üretilmesine neden olurlar. SAK geçirmiş hastaların BOS incelemelerinde saptanan lipid peroksit düzeylerinin vazospazm ağırlığı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir (29, 42, 43).

Asano ve arkadaşları intrasisternal enjekte edilen lipid hidroperoksidin vazospazma yol açtığını ortaya koymuşlardır (31, 43). Serebral damarların tonusu büyük ölçüde vasküler endotelyum tarafından düzenlenir. Bu, endotel kaynaklı gevşemeye yol açan faktör (Nitrik Oksit) ve endotel kaynaklı kasılmaya yol açan faktör (Endotelin) arasındaki dengeyle sağlanır (44, 45). Oksihemoglobin doğrudan nitrik okside bağlanarak ya da oluşumuna neden olduğu superoksitanion radikalinin nitrik oksidi ortadan kaldırmasıyla vasküler tonusu vazokonstriksiyon yönünde etkiler. Bununla birlikte endotel hücrelerinden Endotelin salınmasında uyararak vazospazmı her iki yoldan tetikler. Yukarıda kısaca özetlenen faktörlerin etkisi ile damar duvar kaslarının uzun süreli kasılması vazospazma neden olur. Bu uzun süreli kontraksiyona ikincil olarak damarda hipertrofi, hiperplazi ve fibrozise de yol açar (Tablo 2) (38).

**Tablo 2:** Vazospazmı damar duvarındaki patolojik değişiklikler.

ZAMAN	DAMAR TABAKASI	PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
1-8 günler	adventisya	Artmış enflamatuvar hücreler (lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreler) ve konnektif doku
	media	Kas nekrozu ve elastika gevşekliği
	intima	Endotelial şişme ve vakolizasyon ile birlikte kalınlaşma , inter endotelial gergin bileşkelerin açılması
9-60. günler	intima	Düz kas hücrelerinin poliferasyon □ilerleyici intimal kalınlaşma

### 2.1.2. Vazospazm Oluşumunda Rol Oynayan Sistem ve Maddeler

Vazospazm için ileri sürülen mekanizmaları başlıklar halinde sıralayacak olursak;

1. Aşağıdakilerin sonucu olarak damar duvarı mediasındaki düz kasın kontraksiyonu ;

a) Hemorajik arteryel kan içindeki vazokonstriktörler (46).

b) BOS içine serbestlenen vazoaktif maddeler (47, 48).

c) Nervi Vazorum (Damar duvarı içindeki sinirler) yolu ile nöronal mekanizmalar

-Artmış vazokonstriktör tonus (olasılıkla denervasyon süpersensitivitesine bağlı)

-Vazodilatör tonus kaybı

-Vazodilatör innervasyon karşısında vazokonstriktörü baskın kılan zaman bağımlı

nispi dengesizlik (49).

d) Endotelial türevli relaksan faktör (EDRF) etkilenmesi: Vasküler endotelial, EDRF diye adlandırılan bir relaksan madde serbestleyerek pek çok farmakolojik ajan tarafından neden olunan vazodilatasyonda zorunlu bir rol oynar (50).

2. Proliferatif vaskülopati

3. İmmünoreaktif süreç

4. Enflamatuvar süreç

5. Mekanik faktörler

a) Araknoid liflerin gerilmesi

b) Kan pıhtısıyla doğrudan kompresyon

c) Trombosit agregasyonu (41).

Vazospazm patogeneğinde sözü edilen kan komponentleri (51).

1. Oksihemoglobin
2. Demir
3. Nor-epinefrin
4. Prostaglandinler örnek: PGF2-alpha, PGD2, PGE2 ve tromboxan A2
5. Serbest radikaller (46).

### 2.1.3. Vazospazm Tipleri

1. Klinik vazospazm
2. Radyografik vazospazm

**1. Klinik vazospazm:** Serebral arteriyel vazospazm fokal, segmental, diffüz, semptomatik veya asemptomatik olabilir. Geç fokal ya da diffüz iskemik nörolojik defisitler serebral arteriyel vazospazm ile birlikte gider . Vazospazm, genellikle SAK takiben 3. günden sonra gelişmeye başlar ve 4. ile 12. Günler arasında gelişme olasılığı ve şiddeti artar.

Vazospazm bilinen semptomları saatler , günler boyunca yavaş olarak gelişir . Şiddetlenen baş ağrısı, bilinçte bulanıklık, artan meningismus, düşük derecede ateş ve fokal nörolojik bulgular vazospazmın semptomlarıdır . Anterior serebral arter (ASA) dağılımında, orta serebral arter (MCA) dağılımında olduğundan daha yüksek vazospazm insidansı vardır. Belirtiler genellikle kademeli ortaya çıkar.

**2. Radyografik vazospazm:** Serebral anjiyografi ile belirlenen çoğunlukla kontrast doluşunun yavaşlaması ile gösterilen bir bulgudur . Daralma arteriyel düz kasın kontraksiyonuna damar duvarındaki morfolojik değişikliklere sekonderdir (52).

Tanı, aynı damar ya da damarları normal ölçüde gösteren önceki veya izleyen anjiyogramlar ile kuvvetlendirilir.

Anjiyografik olarak yalnızca büyük arterler gösterebildiği için tanı damar ların daralması ile sınırlıdır (52). Bu geç iskemik nörolojik defisit , anjiyogramda görülen vazospazmın gölgesi ile uyumlu olduğundan semptomatik vazospazm olarak isimlendirilir.

Radyografik serebral vazospazm, subaraknoid hemoraji sonrası 7. gün civarında gerçekleştirilen arteriyogramların % 30-70'inde tespit edilir. Halbu ki, semptomatik serebral vazospazm subaraknoid hemorajili hastaların sadece % 20-30'unda görülür (53).

Anjiografik vazospazm, geçmiş iskemik vazospazmdan yakl aşık iki kat fazla göülür. Bunun nedeni büyük olasılıkla serebral otheregülatör mekanizmaların kişiler arasında farklılık göstermesidir. Radyografik SVS, klinik defisit olmadan ortaya çıkabilir veya bunun terside olabilir. Klinik SVS, hemen daima SAK sonrası 12. güne kadar düzelir. Radyografik SVS gösterildiğinde, genellikle 3-4. hafta içinde yavaş bir şekilde düzelir. Bazı hastalar vazospazmın gelişimi için yüksek risk taşırlar . Bunlar arasında; skoru düşük hastalar , meninks irritasyonu şiddetli ol an olgular, bilgisayarlı tomografide şiddetli subaraknoid kanama gösterenler ile erken dönemde kortikal boyanma gösterenler sayılabilir (54, 55).

#### **2.1.4. Vazospazmı Tanımlama ve Saptamanın Metodları**

Nörolojik defisitler vazospastik arterlerle ile ilgilidir. Ancak serebral anjiografi transkranyal doppler ve klinik iskemi arasındaki korelasyon tam anlamıyla açık değildir. SVS'ın kesin tanısı anjiografi ile konulur (56, 57). Bunun yanında bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT), transkranyal doppler (TDK) de kullanılır. TDK gösterilen kan akım hızı , intrakranial nabız dalgasındaki değişiklikler vazospazmın saptanmasında kullanılabilir (58, 59).

Serebral vazospazmın görülme sıklığı literatürde farklılık göstermektedir . Bu durum hastayı kabul eden hastanenin özelliğine (acil hastaları kabul eden ya da geç refere hastalar yatıran ), tanı ve tedavi protokollerindeki (erken ya da geç cerrahi uygulanması, anjiografinin yapıış zamanı , transkranyal doppler kullanımı gibi faktörler) farklılıklara bağlıdır. Dorsch yaptığı literatür araştırmasında , 187 kaynakta 2. haftada anjiografi yapıldığında hastaların %67 sinde serebralvazospazm saptandığını, 297 kaynakta ise toplam 32188 SAK hastasından 10145'inde (%32) geç iskemik defisit geliştiğini belirt miştir (59). SAK sonrası ilk üç gün içinde hastaneye kabul edilen 3521 hastayı içeren prospektif bir çalışmada vazospazm sonucunda %7.2 hasta da ölüm, %6.3 hastada sakatlık gelişmiştir (13).

## 2.2. Klinik Seyir ve Prognoz

Anevrizma yırtılması sonucu kan , subaraknoid aralığa , ventriküllere, beyin dokusu içine veya subdural aralığa geçebilir.

Bir anevrizma yırtılması sonucu subaraknoidal aralığa hızla geçen kanın şiddetine göre, ağır ve ani bir klinik tablo ile mortalite riski artar . Olguların çoğunda anevrizma yırtılması sonucu kanama saniyeler içinde belirli bir süre devam eder ve durur. Bu duruş rüptür yerinde fibrin tıkaç ve anevrizmayı taşıyan damar bölgesinde vazospazm sonucu olur. Daha sonra SAK seyirinde iyi ve kötü yönde olasılıklar gelişebilir. Bunlar;

- 1-Yırtılan anevrizma duvarı fibrozise uğrar . Bu arada BOS içine karışan kan rezorbe olur ve hasta iyileşir.
- 2- Kanamayı durduran fibrin tıkaç ve vazospazm geri dönebilir ve yeniden kanama olabilir. Yeniden kanama kliniği ağırlaştırır ve mortalite oranını arttırır.
- 3- Vazospazm ciddi derecede olabilir . Böylece serebral dokuda ilgili damar alanında enfarkt gelişir. Bilinç bozulabilir, fokal nörolojik bulgular artar.
- 4- Sisterna duvarlarındaki yapışıklı klar yüzünden BOS ve kanın rezorbsiyonu engellenir ve ventriküller giderek dilate olur , kommunikan hidrosefali gelişir ve bunun sonucunda hastanın kliniği bozulur (60).

Anevrizma rüptürünün fizyopatolojisi kesin aydınlatılmış değildir . Anevrizma rüptürü sonrası subaraknoid aralığa geçen kan intakraniyal basıncın artmasına yol açar. Bu durum ise serebral perfüzyon basıncından ve ona bağlı olarak serebral kan akımında azalmaya neden olur . Subaraknoid kanama ve sonrası görülen bilinç de işikliği global serebral iskemiye bağlı olduğu düşünülür (61, 62).

Anevrizma rüptürüne bağlı SAK‘lı olgularda olay anında görülen hipertansiyon serebral iskemiye bağlı otonomik kontrol mekanizmaların tıravması sonucu olabilir . Anevrizma kesesinin genişlemesine yol açan transmural basınç, ortalama arter basıncı ile basınçta ani veya devamlılık gösteren yükselmeler, ya da kranyum içi basınçta azalmalar kesenin gerilmesi ve sonuçta rüptür yada yeniden kanamaya yol açabilir. Kanama sonrası serebral hemodinami iki farklı yönde gidiş gösterir ; Birinci olasılık; kranyum içi basınç arteryel diastolik basınç değerine dek ulaşır ve bu durum serebral kan akımından sıfıra değin azalmaya yol açar.

Daha sonra bunu kranyum içi basınçta giderek azalma ve serebral kan akımında yükselme takip eder . Hastaların kanama sonrası değişik bilinç düzeylerinde yaşantılarına devam etmesi bu şekilde açıklanabilir.

Birinci olasılık; Kranyum içi basınç arteriyel diastolik basınç değerine dek ulaşır ve bu durum serebral kan akımından sıfıra değin azalmaya yol açar . Daha sonra bunu kafa içi basınçta giderek azalma ve serebral kan akımında yükselme takip eder . Hastaların kanama sonrası değişik bilinç düzeylerinde yaşantılarına devam etmesi bu şekilde açıklanabilir.

İkinci olasılık; Kranyum içi basıncın devamlı yüksek gidişi ile serebral kan akımında ve fonksiyonel aktivitede yetersizlik olması durumudur. Kranyum içi basıncın devamlı akımında ve fonksiyonel aktivitede yetersizlik olması durumudur.

Kranyum içi basıncın devamlı yüksekliği sisternalarda oluşan trombüs tıkaçı ile beyin omurilik sıvısının dinamiğinde bozulmaya bağlıdır.

Kan akımında yetersizlik (No flow pattern) akut vazospazm ve kapiller endotelyum, nöronal hücreler, perivasküler astrositlerin şişmesi ile birliktedir (34, 63). Kısaca; SAK'da prognozu yönlendiren faktörler ; kanamanın yeri ve miktarı , eşlik eden vazospazm, akut hidrosefali ve hastanın klinik tablosudur.

Anevrizma rüptürüne bağlı SAK olguları 3 ay içinde % 50 dolayında mortalite gösterir. Atak sonu 24 saatten önce görülen akut ölüm % 25 oranındadır. Sebep çoğunlukla tolere edilemeyen kanamadır . Geç mortalitenin nedeni çoğunlukla tekrarlayan kanama, serebral enfarkt ve sistemik komplikasyonlardır (60).

SAK'da mortalite oranı 1. hafta % 65, 2. hafta % 12, 3. hafta % 5 ve bundan sonra % 1-6'dır. Uzun süreli izlemelerde ise 1. aydan sonra 10 yıllık sürede tekrar kanama % 1,5-3,5 arasında bundan sonraki sürede % 0.86'dır. Etyolojisi bilinmeyen SAK olgularında ilk kanamadan sonra hemen kanama enderdir. Prognoz iyidir (62, 64).

### **2.3. İnceleme Yöntemleri**

SAK kuşkusu taşıyan bir hastada başlangıçta yapılması gereken tanıya yönelik incelemeler şunlar olmalıdır . Tam kan sayımı, trombosit sayımı, protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı , kanama zamanı , serum glukozu , kanda üre tayini , Serum kreatinin tayini , Karaciğer fonksiyon testi , idrar tahlili , Akciğer grafisi , Kontrastsız bilgisayar tomografisi, Serebral pnanjiografi, Arteriyel kan gazı tayini,



Kontrastlı beyin tomografisi, Beyin omurilik incelmesi, Manyetik Rezonans incelemesi, Transkraniyal doppler, EKG, EEG vb (65, 66).

**1- Lomber Ponksiyon:** SAK kliniği olan hastalarda BOS incelemesi , BBT'nin kullanım alanına girmesine kadar tek tanı yöntemi olarak kalmıştır . SAK kuşkusu olan veya menenjial irritasyon bulguları gösteren hastalarda BOS incelemesi gerekir . Subaraknoid kanamalı hastada BOS rengi akut dönemde kırmızı , birkaç gün sonra ksantokromik görünümündedir . BOS'da kanın veya ksantokrominin görülmesi tanıyı doğrular. Subaraknoid aralığa geçen kanın hemolize olması ile hemoglobin türevlerinden oksihemoglobin kanamayı izleyen ilk saatlerden itibaren BOS'a karışır . Daha sonra bilirubin de BOS'a geçer.

SAK'lı hastadan alınan hemorajik BOS santrifüj edilecek olursa üstte kalan sıvının ksantokromik olduğu görülür . Travmatik ponksiyonla alınan hemorajik BOS'da ise santrifüj sonrası ksantokromi görülmez.

Ayrıca BOS 3 tüpe alındığında travmatik ponksiyonla renk giderek açılır ve sıvı koagülasyon gösterir, oysa spontan SAK'da sıvı hep aynı renktedir ve koagüle olmaz. BOS'da makroskopik kan 10-14.günlerden ksantokromi ise 20-30.günlerde kaybolur, yeniden kanama durumunda BOS'da tekrar taze kan belirir. Papilla ödemi olan ve intraserebral kanama veya hematoma kuşkusu taşıyan olgularda birkaç damla dışında BOS örneği alınmamalıdır . BOS'un alınması ile subaraknoid aralıkta basınç dinamiklerinin değişmesine bağlı olarak kafa içi basınç dinamikleri de değişime uğrayabilir ve bu durum herniasyona yol açar (67). Özellikle intraserebral hematoma olan olgularda bu durum ciddi tehlikeler doğurabilir (68).

BOS'da kırmızı seri hücreler yanında beyaz seri de artar ve protein değeri yükselir. BOS basıncı artar, glikoz değeri sapmaz.

**2- Bilgisayarlı Beyin Tomografi (BBT):** SAK'lı hastaların tetkikinde risk taşımayan emin ve hızlı bir yöntemdir . Son yıllarda önem kazanmıştır . Özellikle bilinç bozukluğu ve belirgin nörolojik defisitleri olan hastalarda olası bir intraserebral hematoma LP ile herniye olabileceği düşünüldüğünde BBT bu hastalarda ilk inceleme yöntemi olmaktadır (58, 66, 67, 69).

Şiddetli bir kanamada nöral yapıları çevreleyen subaraknoid aralık ve özellikle bazal sisternalar BBT'de hiperdens bir görünüm alır. BBT'nin pozitif bulgu vermesi subaraknoid aralığa geçen kanın miktarı ile orantılıdır . Hafif kanamalarda ve

teknik yönden yetersiz BBT'lerde SAK bulgusu saptanmaz . BBT'nin yetersiz kalabileceği bir başka durumda incelemenin kanamayı izleyen geç dönemde yapılmasıdır (68).

BT'de hiperdens görünüm belirgin olduğu bölge, kanamaya yol açan olası bir anevrizmanın lokalizasyonu hakkında da bilgi sağlayabilir . BBT gelişebilecek komplikasyonların izlenmesinde de önemli veriler sağlar . Yeni bir kanamanın , vazospazmın veya hidrosefalinin gelişip gelişmediği BBT ile izlenebilir (70, 71).

**3- Serebral Anjiografi:** SAK'da anjiografi kanamanın en sık nedenleri olan anevrizma ve AVM'lerin belirlenmesinde kesin tanı yöntemidir.

Etyolojinin saptanmasıyla cerrahi endikasyonun kesinleşmesi ancak anjiografi ile mümkün olur . Anjiografi ayrıca Vazospazmın ve hidrosefalinin gelişimini , varsa hematomun özelliklerini, multipl anevrizmaları, anevrizmanın boyutu, şekli ve yerini, tümör gibi diğer nedenleri de ortaya koyar (60).

Anjiografi bu katkıları ile SAK'da vazgeçilmez bir tanı yöntemidir . SAK nedeni merkezlere göre değişmek üzere olguların % 5-10'unda belirlenemez (teknik yetersizlik, vazospazm veya tromboz nedeni ile anevrizmanın dolmaması ). Bu nedenle başlangıçta patoloji saptanmamış olgularda 2-3 hafta sonra anjiografinin yinelenmesi uygun olur (60). SAK nedeni bilinen sistemik bir hastalık ise anjiografi yapılmaz. Anjiografinin negatif olduğu durumlar da diğer SAK nedenlerine yönelik araştırmalar derinleştirilir.

## 2.4. Klinik Derecelendirme

SAK'da hastanın klinik durumu prognozun değerlendirmesinde ve tedavinin planlanmasında büyük önem taşır . Bu nedenle hastaların klinik tabloların derecelendirilmesi amacı ile de işik sınıflamalar yapılmıştır.

Günümüzde yaygın olarak kullanılan derecelendirme sistemleri Botterel'in (1965) (Tablo 3) Hunt- Hess'in 1968 (Tablo 4) (34) ve M.G Yaşargil (Tablo 5) (34), WFNS (Tablo 6) sınıflandırmalardır.

**Tablo 3:** Botterel SAK sınıflandırması

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

**Tablo 4:** Hunt ve Hess sınıflaması

Grade 0: Rüptüre olmamış anevrizma
Grade 1: Asemptomatik veya minimal baş ağrısı ve hafif ense sertliği
Grade 1a: Akut meningeal reaksiyon yok, fakat nörolojik defisiti olanlar.
Grade 2: Baş ağrısı, ense sertliği var kranial sinir paralizisi dışında nörolojik defisit yok
Grade 3: Uykuya eğilim, konfüzyon veya hafif fokal defisit var.
Grade 4: Stupor orta veya ciddi derecede hemiparezi erken deserebrasyon rijiditesi ve vejetatif bozukluk var.
Grade 5: Deserebrasyon rijiditesi ve derin koma.

**Tablo 5:** Yaşargil sınıflandırması

<b>Evre 0</b>	
a: Kanamamış anevrizma (Check-Up)	b: Kanamamış anevrizma, FND (+)
<b>Evre 1</b>	
a: Şuur açık, SAK (+), MIB(-), FND(-)	b: Şuur açık, SAK (+), MIB(-), FND(+)
<b>Evre 2</b>	
a: Şuur açık, SAK (+), MIB(+), FND(-)	b: Şuur açık, SAK (+), MIB(+), FND(+)
<b>Evre 3</b>	
a: Şuur konfüze, dezoryante, SAK (+), MIB (+), FND (-)	b: Şuur konfüze, dezoryante, SAK (+), MIB(+), FND(+)
<b>Evre 4</b>	<b>Evre 5</b>
Koma, genel durumu stabil, pupilla ışık reaksiyonu var ve ağrıya lokalize eder.	Derin koma, genel durumu unstabil, pupilla ışık reaksiyonu yok, ağrıya ekstansör yanıtı.

MIB: Menengial irritasyon bulgusu.

FND: Fokal nörolojik defisit.

**Tablo 6:** WFNS Sınıflaması (Dünya Nöroşirurji Federasyonu Derecelendirmesi)

Grade	GCS Puanı	Majör Fokal Defisit (¥)
EVRE 0(‡):	15	yok
EVRE 1:	15	yok
EVRE 2:	13-14	yok
EVRE 3:	13-14	var
EVRE 4:	7-12	var ya da yok
EVRE 5:	3-6	var ya da yok

GCS: Glaskow Koma Sıkalası

¥ : Afazi ve/veya Hemiparazi ya da Hemipilaji

‡: İntakt Anevrizma

## 2.5. Diğer Komplikasyonlar

Anevrizma rüptüre olduktan sonra subaraknoid kanamayı durduran en önemli mekanizmalardan biri perianevrizmal kan pıhtısının meydana gelmesidir. Bu pıhtı oluşumu yalnız ilk kanamayı önlemekle kalmaz , yeniden kanama riskini önlemede de rol oynar . Eğer intrakranial koagülasyon sistem ve faktörleri ilk fibrinolitik aktivite belirli ve normal bir denge içinde ise pıhtı kolaylıkla gelişir ve kanama durur.

SAK'dan sonra BOS'da fibrinolitik aktivitenin arttığı bildirilmiştir . Fibrinolitik aktivite plasminojenden plazmini oluşturur ve buda protolitik bir enzim olarak perianevrizmal bölgedeki kan pıhtısını eritir ve yeniden kanamaya yol açabilir. Yeniden kanama riski ilk kanamadan sonra ilk hafta içinde en sık olur (72, 73).

SAK'da hidrosefali , kanamanın hemen ardından akut olarak ya da 1-3 hafta içinde daha geç dönemde gelişir. Akut hidrosefali gelişimi ventriküllerin içindeki kanın miktarı ile ilişkilidir. Geç dönemde ortaya çıkan hidrosefali ise kanın kendisinin ya da ürünlerinin subaraknoid aralıkta yaptığı yapışıklıklarla BOS dolanımında oluşturduğu blokaja bağlıdır. Yaklaşık % 10 olguda kominikan hidrosefali gelişir(73).

SAKdan sonra gelişebilen diğer komplikasyonlar kardiovasküler değişiklikler , hipertansiyon, elektrolit ve sıvı dengesizliği sayılabilir.

## 2.6. Vazospazm Tedavisi

Anevrizmal SAK olgularında son yıllarda giderek yaygınlaşan görüş erken cerrahi tedavi ve anevrizmanın kliplenmesi yönündedir (74-77). Erken cerrahi tedavi ile

kanayan damarın kliplenmesi, yeniden kanama riskini azaltmasının yanı sıra vazospazmın en büyük etkeni olan kanın temizlenmesine ve trombolitik ve anjiyoplastik tedavi gibi agresif medikal tedavi yöntemlerinin uygulanmasına olanak sağlamaktadır (78, 79).

Bugün için en geçerli medikal tedavi yöntemi ise 3H diye özetlenen Hipervolemik, Hipertansif, Hemodilüsyonel tedavidir (3H). Bu tedavide amaç intravasküler volüm, kardiyak atım ve sistemik kan basıncında yükselme sağlayarak serebral perfüzyon basıncını arttırmaktadır (51, 73).

İskemik alanlarda normalde var olan otopregülasyon mekanizmasının kaybolduğu ve serebral kan akımının pasif olarak sistemik kan basıncı değişikliklerinden etkilenir hale geldiği düşünülmektedir . Vasküler volüm artışı ve hemodilüsyon serebral mikrosirkülasyonda düzelmeye yol açar ancak bu tedavi postoperatif dönem için güvenli bir şekilde uygulanabilir (73).

Preoperatif dönemde anevrizma rüptürü riski taşır . Pratik uygulamada hematokrit % 30 ( $\pm 3$ ) düzeyinde düşürülür . Santral venöz basınç 8-12 mmhg düzeyinde tutulur. Pulmoner kapiller wedge basınç 15-18 mmhg'ya düzeltilir. Sistolik arteriyel kan basıncı kliplenmemiş anevrizma olgularında 130-150 mmhg, anevrizması kliplenmiş olgularda 150-170 mmhg düzeyinde tutulur . Kan basıncını tedavi öncesinin 20-40 mmhg üzerindeki değere çekecek inotropik ilaçlar kullanılır (80).

Kan basıncını düşürmek için seçici B<sub>1</sub> - blokerler, diüretiklere (bunlar volüm kontraksiyonuna ve vazospazm insidensinin yükselmesine yol açabilir ) yeğlenir. Bu tedavi en az 48-72 saat süreyle uygulanır . Nörolojik bulgulardaki değişiklikler transkraniyal doppler sonografi sonuçlarına göre takip edilir (81).

Vazospazm gelişmesini engellemek, serebral vazospazmın olumsuz etkilerini azaltmak için her yönü ile yeterli ilaç yoktur. Bugün için klinik uygulama da kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Nimodipin ve nikardipin bu alanda kullanılan iki ilaçtır. Ancak bu ilaçların serebral iskemiye önlediği klinik yararlılığı konusu tartışmalıdır (80).

Kalsiyum kanal blokerleri belki vazospazmı engelleyemezler ama , hücre membra stabilizasyonu sağlayarak kalsiyum dengesizliğinden doğan hücre zedelenmesini minime indirgeyerek iskemik defisit gelişim insidansını azaltırlar (81, 82).

Leptomeningeal damarlarda dilatasyona yol açarlarken , iskemik sahalara olan kollateral dolaşımı etkinleştirirler . Bunların dışında ayrıca sitoprotek tif etkileride söz konusudur (83, 84).

Nimodipin için önerilen uygulama SAK sonrası ilk 96 saat içinde başlanılmak koşulu ile ilk 7 gün intravenöz ve sonraki 15 gün olmak üzere 22 günlük tedavidir. Nikardipin için ise önerilen 14 günlük intravenöz uygulamadır.

Diğer tedavi seçeneklerini maddeler halinde sıralayacak olursak;

1. Sempatektomi
2. Adenil siklaz stimülatörleri
3. Adenil siklaz stimülatörleri ile fosfodiesteraz inhibitörlerinin birlikte kullanılması
4. cAMP
5. Guanil siklaz inhibitörleri
6. Direk düz kas gevşeticileri
7. Dopamin Beta hidroksilaz inhibitörleri
8. Kalsiyum antagonistleri (72).

Denenen bunca tedaviye rağmen SVS insidansı ve ciddiyetini azaltmada önemli bir yöntem bulunamamıştır (72).

SVS'yi önlemek için en doğru yol subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesidir. Bu nedenle anevrizmanın erken klipajı ve subaraknoid mesafenin yıkanması, ameliyattan sonra lomber ponksiyon ile subaraknoid mesafenin mümkün olduğu kadar temizlenmesi en emin yoldur . Ancak özellikle durumu kritik olan hastalarda ve operasyon yerine uzak bölgedeki pıhtıların temizlenmesi oldukça zordur. Perforan damarlar zedelenecek iskemiye yol açabilir (84).

## **2.7. Subaraknoid Kanamanın Deneysel Modelleri**

Vazospazm ilk kez insanlarda gözlenmesinden sonra çeşitli hayvan türlerinde de tespit edilmiştir. İnsanlarda in -vivo çalışmalar mümkün olmadığı gibi , post-mortem patolojik çalışmalardan da sınırlı bilgiler elde edilmektedir (85, 86).

Aynı şekilde deneysel in -vitro modellerde ise vazospazm'da, arterlerin buldukları ortamlardan alınması ve suni manipulasyonlar sonucu geliştirildiği için bu tür çalışmalardan da yeterli kadar bilgi elde edilememektedir . Bu sebeplerle SAK ve vazospazmın anlaşılması için hayvan modelleri geliştirilmiş olup , ideal modeller

üzerinde çalışılmaktadır (87). Bir in-vivo modelde bulunması gereken temel komponent, canlı bir hayvanda, damar etrafında kan pıhtısının oluşturulmasıdır.

Kan pıhtısı , devamlılık ve tekrar oluşturulabilme özelliklerine sahip bir vazokonstriksiyona yol açmalı ve bunun da günlerce devam etmesi ve gecikmiş vazokonstrüksiyona dönüşebilmesi gerekmektedir . Bunun yanı sıra , ideal bir modelde, deneyde kullanılacak hayvan mümkün olduğunca insanlara benzemeli ve oluşturulacak SAK mümkün olduğunca anevrizmal patlama sonucundakine benzer olmalıdır.

Elde edilen vazospazm belirlenebilmeli , oluşma zamanı ve rezolüsyonu insanlarınkine benzer olmalıdır . Fakat bu çalışmalar için uygun model hala oluşturulabilmiş değildir ve çalışmaları sınırlı kılan sadece insanlarınkine benzeyen modeli oluşturma zorluğu d eğil aynı zamanda pahalı oluşu , etik kurallar ve teknik zorluklardır (87, 88). 1928 yılında Begley, ilk kez bir hayvan modelinde , subaraknoid alana kan enjekte ettiğini bildirmiştir . Deney sonuçlarının insanlarınkine benzemesi amacıyla, Begley ve arkadaşları, köpeğin sisterna magnasına ve ventriküllerine otolog venöz kanı enjekte etmiş ve bunun sonucunda hayvanlarda klinik gidişatın değiştiği ve boyanmış histopatolojik spesimenlerde patolojik değişimleri n görüldüğü bildirilmiştir (87).

1961 yılında Loughheed ve Tom SAK 'ın deneysel modellerinde vazospazm oluşturmak amacıyla ilk kez köpekleri kullandıklarını yayınlamışlardır . Bu tarihten itibaren sıçanların, tavşanların, kedilerin, köpeklerin ve primatların kullanıldığı çeşitli hayvan modelleri açıklanmıştır.

Bu deneysel modelleri vazospazmın doğal seyrinin , patojenezinin, patolojisinin, teşhisinin ve tedavisinin ortaya çıkarılmasında kullanılmıştır (87).

Megyesi ve arkadaşlarının yakın zamanda yayınladığı bir yazıda , literatürde bulunan bütün deneysel SAK ve vazospazm modelleri gözden geçirilmiş ve 57 model arasında en çok kullanılan modelin köpek (canine) "çift-kanama" modeli olduğu bildirilmiştir (87).

48 Saat arayla köpeklerin bazal sisternalarına yapılan iki enjeksiyon sonucu oluşturulan arteriyal vazokonstrüksiyon , tek enjeksiyonlu modellere göre daha kuvvetli olduğu tespit edilmiştir (86, 87). İnsanda oluşan subaraknoid kanamaya benzerliği ve SAK sonrası gelişebilecek vazospazmın güvenilir bir şekilde tahmin edilebilmesi açısından en iyi vazospazm modelinin primat modellerin olduğu

bildirilmiştir. Bu modellerde kan pıhtısı cerrahi yöntemlerle maymun kafa tabanında büyük damarların çevresine yerleştirilmektedir (87, 89, 90).

Günümüzde ise en sık kullanılan model otolog kanın sisterna magnaya enjekte edildiği tavşan modelidir.

Tavşanlarda serebral anjiyografi sıçanlara oranla daha kolay yapılabilen ve vazospazm zamanı daha iyi belirlenebilmektedir (86-88). Diğer modellere nazaran maddi avantajları ve kolay uygulanışı açısından, deneysel rat SAK modelleri de sık olarak kullanılmaktadır (2, 91-93). Rat vazospazm modeli ilk kez Barry ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (86). Bu modelde transklival yaklaşımla baziller arter ponksiyonu ile SAK yaratılmıştır. Gelişen vazospazmın derecesi daha sonra direkt obzervasyonla gözlenmiştir.

Bu modelde vazospazmın post-op 2. günde maksimum olduğu ve 3. günden itibaren subaraknoid mesafeden kanın temizlenmesiyle paralel çözülmeye başladığı ortaya konulmuştur. Geliştirilen diğer rat vazospazm modellerinde, SAK, otolog kanın sisterna magnaya (1, 2) veya perikiazmatik sisternaya (93) direkt enjeksiyonla, internal karotis arter (91) veya anterior serebral arter (96) ponksiyonu ile oluşturulmuştur. Diğer hayvan SAK modelleriyle karşılaştırıldığında, rat modellerinde, hayvanın küçük olması, vazospazmın anjiyografi ile ortaya konmasını güçleştirmektedir. Ayrıca, ratlarda vazospazmın zaman süreci, diğer hayvanların aksine tam olarak karakterize edilememiştir (1, 93, 97).

## 2.8. Flavonoidler

Flavonoidler, bitkisel kaynaklı yiyeceklerde bulunan polifenolik bileşiklerdir. 4000' in üzerinde doğal flavonoid tanımlanmıştır ve sayıları da gün geçtikçe artmaktadır (98). Flavonoidler; flavonoller, flavonlar, katekinler, flavanonlar, antosiyanidler ve isoflavonoidler olmak üzere 6 alt sınıfa ayrılırlar (99). Doğada yaygın halde hemen hemen tüm bitki familyalarında bulunurlar. Meyve, sebze, tahıl, çay, kahve ve kırmızı şarap oldukça fazla miktarda flavonoid içerir. Bitkisel kaynaklı flavonoidlerin biyokimyasal ve farmakolojik aktiviteleri oldukça geniştir. Antioksidan, damar açıcı, anti-inflamatuar, antibakteriyel, immün-uyarıcı, antiallerjik ve antiviral etkileri bu aktiviteler arasındadır (100). Aynı zamanda, insanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar flavonoidlerin kardiyovasküler hastalık ve kanser hastalıklarına yakalanma riskini azalttığı belirlenmiştir (101). Flavonoidlerin bir diğer özelliği ise, geçiş metal



iyonu çelatorü olarak görev yapmasıdır. *In vivo* ve *in vitro* ortamlarda, geçiş metalleriyle katalizlenen serbest radikal oluşturma reaksiyonlarında önemli rol oynar . Bu durum, flavonoidlerin antioksidan etkisinden ileri gelmektedir (100).

Flavonoidlerin aşırı miktarda alımı , yan etkilere sebep olabilir. Bu durum , esansiyel geçiş elementlerinde ve bunlara bağımlı enzim aktivitelerinde azalmaya neden olur (100). Rutin ile 2002 yılında fare karaciğerinde yapılan bir çalışmada , çok yüksek dozda rutin alımının, demir içeren bir enzim olan katalaz enziminin demir içeriğini azalttığı belirlenmiştir (102).

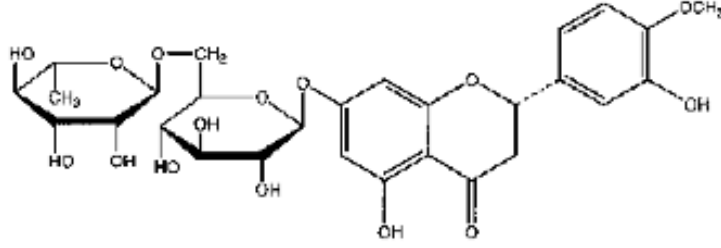
## **2.8.1. Hesperidin**

### **2.8.1.1. Hesperidin Yapısı ve Özellikleri**

Bir flavonoid olan hesperidin ; flavanon hesperitin ve disakkarit rutinozdan meydana gelmiştir. Hesperidin, portakal ve limonda en çok bulunan flavonoiddir. Bu meyvelerin kabukları ve zarları çok yüksek konsantrasyonda hesperidin içerirler. Bu nedenle posa içeren portakal suyunda, posa içermeyen portakal suyuna göre daha yüksek oranda hesperidin bulunur. Tatlı portakal (*Citrus sinensis*) ve tangelolar (greyfurt ile portakalın hibritleştirilmesiyle oluşur ) yüksek oranda besinsel hesperidin kaynağıdır. Hesperidin, turunçgil bioflavonoidi olarak sınıflandırılır (103).

Hesperidin, suda az çözünen katı bir maddedir. Ancak suda, aglikanı olan hesperetinden daha fazla çözüdür. Molekül formülü,  $C_{28}H_{34}O_{15}$  ' dir ve molekül ağırlığı 610.57 daltondur.

Hesperidindeki disakkarit olan rutinoz , ramnoz (6-deoksi-L-mannoz) ve glukoz şekerlerinden meydana gelir . Hesperidin ayrıca, 7-ramnoglukozid, hesperetin- 7- rutinozid ve (S)-7-[[6-0-(6-deoksi-alfa-L-mannopiranozil)-beta- D- glukopiranozil]oksi] -2,3 -dihidro- 5 -hidroksi-2-(3-hidroksi-4-metoksifenil)-4H-1-benzopiran-4-on adlarıyla da bilinir. Hesperidin kimyasal yapısı Şekil II.16' deki gibidir.



**Şekil 3:** Hesperidin yapısı

Hesperidin; damarsal yetersizliklerde ve hemoroid tedavisinde kullanılan diozmin adlı bir flavon glikozid ile kombine haldedir . Hesperidin, rutin ve diğer flavonoidler kapiler geçirgenliği azaltırlar ve anti -inflamatuvar etkiye sahiptirler . Bu maddeler; aslında vitamin değillerdir ve literatürde vitamin olarak yer almazlar ancak eski literatürde P vitamini olarak geçerler. *In vitro* çalışmaların birçoğunda flavonoidlerin, memeli enzim sistemlerini inhibe ettikleri ya da indükledikleri gösterilmiştir (103, 104).

### 2.8.1.2. Hesperidin Etki Mekanizması

Hesperidin, antioksidan, anti-inflamatuar, anti-allerjik, hipolipidemik, damar koruyucu ve anti-karsinojenik etkiye sahiptir. Hesperidin, anti-inflamatuar etkisinin, aglikanı olan hesperetinden kaynaklandığı düşünülmektedir . Hesperetinin, araşidonik asit metabolizması ile histamin salınımını etkilediği görülmüştür . Hesperetin, fosfolipaz A2, lipoksijenaz ve siklooksijenazı inhibe eder. Hesperetinin mast hücrelerden histamin salınımını engellemesi yönünde kanıtlar vardır ve bunlar hesperidin, anti -allerjik etkisi olarak sayılabilir . Hesperidin, hipolipidemik etkisinin de, hesperetinin lipit düşürme etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

### 2.8.1.3. Hesperidin Antioksidan Aktivitesi

Kan beyin bariyerini geçebilmesi, hücre içi antioksidan özellikteki enzim proteinlerini indüklemesi ve güçlü bir radikal temizleyici olması nedenleriyle de hücresel antioksidan savunma mekanizmalarına yardımcı olmaktadır (3, 4, 6, 105, 106). Hesperidin, protein kinaz B yi aktive ettiği ve fosforile FOXO3 seviyelerini düşürerek apoptozis üzerine de etkili olduğu bildirilmiştir (107).

#### 2.8.1.4. Hesperidinin Klinikte Kullanımı

Hesperidin ve sentetik türevi olan diosmin, kan akımını arttıran bir mekanizma ile varikoz venlerin semptomları üzerinde yararlı etkiler ortaya çıkartmışlardır; bu etkileri nedeniyle de klinikte Daflon® adlı ilacın da içeriğinde yer almaktadırlar. Hesperidinin, alt ekstremitelerde ortaya çıkan ödemin tedavisinde de etkinliği gösterilmiştir (5, 6).

Ayrıca, vasküler endotelial büyüme faktörü, IL-1 $\beta$ , IL-8, TNF-  $\alpha$  yapımını arttırdığına yönelik çalışmalar da mevcut olup, bu özelliği yönüyle de mast hücresi aracılı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceği düşünülmektedir (108).

#### 2.9. Malondialdehit (MDA) ve Total Antioksidan Seviye (TAS)

**Malondialdehit (MDA):** Malondialdehid (MDA), çoğunlukla oksidatif stres belirteci olarak kullanılmaktadır. Malondialdehid kanda ve idrarda ortaya çıkar, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik materyalde malondialdehid ölçülmesi lipid peroksit düzeylerinin indikatörü olarak kullanılır. Lipid peroksidasyonu, lipid hidroperoksitlerinin aldehit ve diğer karbonil bileşiklere dönüşmesiyle sona ermektedir. Bu bileşiklerden sonuncusu olan MDA, tiyobarbitürikasit testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksidasyonunun saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (109).

**Total Antioksidan Seviye (TAS):** Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden karışık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı indirgenme ayarını sürdürebilmesinde plazma çok önemlidir. Çünkü plazma, antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınımını ve dağıtımını gerçekleştirir (110).

Total antioksidan kapasiteye en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan seviyenin %85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark

kanda flavinoidler, bilirubin, GSH,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin,  $\text{urik asit}$  ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak, glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan seviyenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bundan dolayı kanın antioksidatif durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan seviye (TAS) ölçümü yaygınlaşmaktadır (110, 111, 112).

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma laboratuvarı, Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Kullanılan denekler Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Birimi'nden temin edilmiştir.

Çalışmada, her biri ağırlığı 200-250gr arasında olan 40 adet 4 aylık dişi Wistar-Albino ratlar kullanılmış olup, deneyde Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı cerrahi deney aletleri, monoküler mikroskop kullanılmıştır.

#### 3.1. Anestezi

Cerrahi uygulanacak ratlar bir gün önceden aç bırakılmıştır. İntraperitoneal yolla verilen 60 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar 50 mg/ml 10 ml flakon, Pfizer İlaçları Ltd. İstanbul) ve 10 mg/kg xylyasine hidroklorür (Rompun %2 solüsyon, 50 cc. flakon, Bayer-Türk İlaç Ltd. İstanbul) ile spontan solunumda genel anestezi sağlanmıştır.

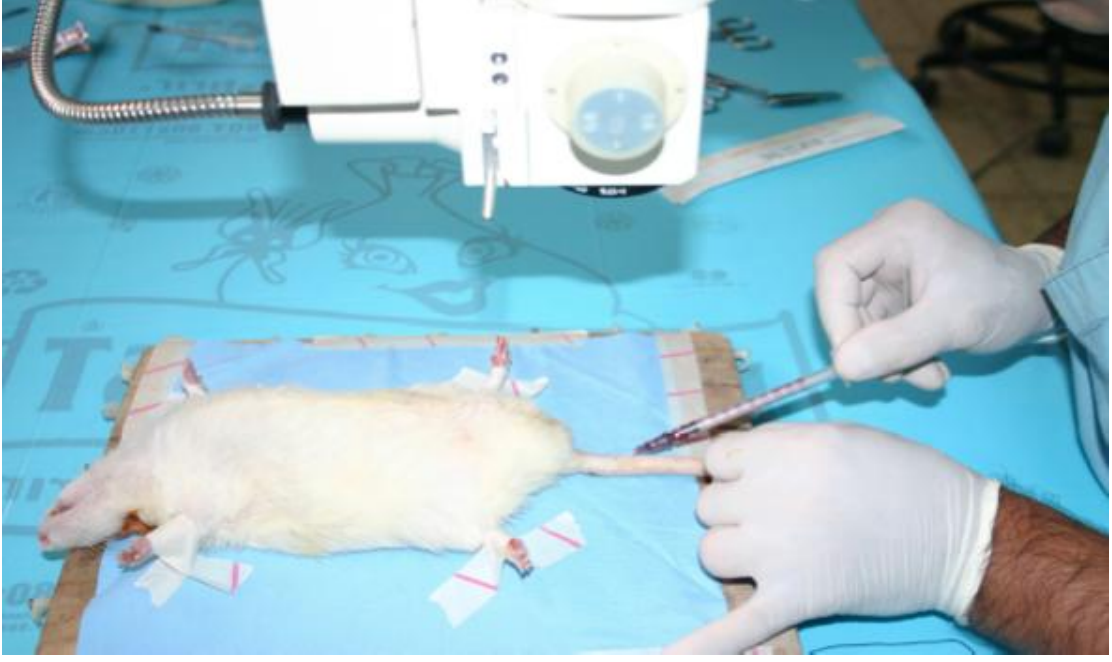
#### 3.2. Deney

Hayvanlar üzerindeki inceleme ve araştırmalar Şubat 2014'te Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Cerrahi, Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı 'nda yapıldı. İncelenen tüm ratlar, 12 saatlik bir süre boyunca gün ışığı/karanlık siklusunda ve yeterli miktarda sıvı ve besinlerin bulunduğu 22-25C lik sıcaklık ve uygun nem koşullarının sağlandığı bir ortamda tutuldu.

#### 3.3. Deney Grupları

Uygulanan farklı koşullar temel alınarak ratlar beş ayrı gruba ayrıldı : Grup 1 (G1; n:8), deneysel bir müdahale uygulanmadan yaşamaya bırakılan ratlar ; Grup 2 (G2; n:8), sadece SAK oluşturulan kontrol grubu; Grup 3 (G3; n:8), SAK oluşturulup fizyolojik salin uygulanan plasebo cerrahi grubu; Grup 4 (G4; n:8), SAK oluşturulup düşük doz Hesperidin tedavisi uygulanan ratlar; Grup 5 (n:8), SAK oluşturulup

yüksek doz Hesperidin tedavisi uygulanan ratlar. Deneysel model, daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu olacak şekilde oluşturuldu (132, 133). Araştırmada kullanılan ratlara, intraperitoneal ketamine (60mg/kg) ve xylazine (10mg/kg) ile anestezi uygulandı. Kuyruk arterinden insülin enjektörü ile 0.15 cc kan alındı (Şekil 4). Rat başları, burun aşağı bakar pozisyonda ve pariyetal kemiklerin superior planları öne doğru yaklaşık 30 derece açı yapacak şekilde sabitlendi. Posterior kranioservikal yaklaşımla suboksipital insizyon yapılarak oksipital kemik, atlasın arkusu ve atlantookspital membran ortaya kondu. Tüm gruplarda, ratların sisterna magnalarına insülin enjektörü ile uygun açıda perkütan olarak girildi ve 0.15cc BOS yavaşça boşaltıldı (Şekil 5). G2, G3, G4 ve G5 gruplarındaki ratların kuyruk arterlerinden alınan 0,15 cc kan uygun açılı insülin enjektörü ile sisterna magnaya yavaşça verildi. Daha sonra suboksipital cerrahi alandaki katlar usulüne uygun olarak kapatıldı. Girişimi takiben ratlar, bazal sisternalara kan akımını arttırmak amacıyla 5 dakika kadar baş aşağı pozisyona alındı. Subaraknoid kanamanın oluşmasının hemen ardından, G3 grubundaki ratlara günde tek doz 100mg/kg serum fizyolojik intraperitoneal, G4 grubundaki ratlara iki gün, günde iki kez 50mg/kg hesperidin, G5 grubundaki ratlara iki gün, günde iki kez 100mg/kg hesperidin intraperitoneal olarak verildi. Ratlar uygun koşullarda 48 saat canlı tutuldu. Tüm gruplardaki, deneklere anestezi ajan ketamin hydrochlorid fatal doz uygulandı ve takiben biokimyasal değerlendirme amaçlı ratlardan kan örnekleri ve sol frontal loblardan 0,5 cm çaplı serebral doku örnekleri alındı. Histolojik ve morfometrik çalışmalar için alınan pons ve baziler arterden oluşan serebral doku örnekleri 3 gün boyunca 10% paraformaldehidde fikse edilip parafine gömüldü. Biyokimyasal değerlendirmeleri yapmak amacıyla örnekler -80C de saklandı.



**Şekil 4:** Rat kuyruk arterinden otolog kan alınması



**Şekil 5:** Rat'ın atlantookspital mebranı ortaya konup ponksiyone edilerek otolog kanın sisterna magna içine verilmesi

### 3.4. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal veriler, beyin dokusunun MDA düzeyleri ve TAS ölçülerek elde edildi.

**Malondialdehid (MDA) Ölçümü:** Serum ve doku MDA düzeyleri yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) yöntemiyle Agilent 1200 markalı HPLC (Münih, Almanya) cihazında Immundiagnostik markalı MDA'nın ticari kitleri (Bensheim, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Çalışmanın prensibi derivasyon reaktifi ile yapılan örnek hazırlama işlemi sonucu MDA floresan bir ürüne çevrilmesine dayanır. Floresan ürüne çevrilen MDA içeren 20 µl reaksiyon karışımı 30°C'de reverse faz C18 kolon kullanılarak ayrıştırılması sonrası 515 nm eksitasyon ve 553 nm emisyonunda florometrik ölçümü yapılır. Yöntemin dedeksiyon limiti 0.15 µmol/L ve linearitesi 100 µmol/L'dir.

**TAS (Total Antioksidan Seviye) Ölçümü:** TAS ölçüm yöntemi Erel tarafından geliştirilen ve tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur(115). Serum ve doku total antioksidan seviye (TAS) Immun Diagnostic (Bensheim, Germany) firmasının ticari ImAnOx (TAS/TAC) kiti ile çalışıldı. Bu testin ölçüm prensibi bilinen miktarda ekzojen hidrojen peroksidin örneğe eklenmesi sonrası örnekteki antioksidanlar ile hidrojen peroksidin reaksiyonuna dayanır. Örnekteki antioksidanlar eklenen hidrojen peroksidin belirli bir kısmını uzaklaştırır, artan hidrojen peroksit enzimatik reaksiyon ile TMB'yi renkli bir bileşiğe dönüştürür. Oluşan renkli bileşik fotometrik yöntemle ölçülür.



**Tablo 7:** TAS çalışma prosedürü

	Örnek	Kalibratör	Kontrol
Örnek	10 µl		
Kalibratör		10 µl	
Kontrol			10 µl
Kuyucuklara pipetlenir.			
Reaktif 1	100 µl	100 µl	100 µl
37°C'de 10 dakika inkübe edilir.			
Reaktif 2a (Enzim İçerir)	100 µl	100 µl	100 µl
Reaktif 2b (Enzim İçermez)	100 µl	100 µl	100 µl
Oda ısısında 5 dakika inkübe edilir.			
Stop Solusyon	50 µl	50 µl	50 µl

ELISA okuyucu cihazında 450 nm'de enzim içeren örnekler ile enzim içermeyen örneklerin absorbanları alındı. Sonuçlar enzim içermeyen örneğin/kalibratörün optik dansitesinden enzim içeren örneğin/kalibratörün optik dansitesinin çıkarılması sonrası elde edilen delta optik dansite ( $\Delta OD$  örnek/kalibratör) kullanılarak hesaplandı.

### 3.5. Histopatolojik ve Morfometrik Değerlendirme

Histolojik incelemeler amacıyla, baziler arteri de içeren ponstan alınan parafine gömülü doku örnekleri, mikrotom ile 5 mikron kalınlığında kesildi. Lam üzerine alınan kesitler hematoksilen ve eozin (H&E) yardımıyla boyanarak ışık mikroskopunda incelendi. Morfometrik analizler, baziler arterin orta bölümlerinden elde edilen ve H&E ile boyanmış kesitler üzerinde aynı patolog tarafından yapıldı. Baziler arter duvar kalınlığı değeri ve ortalama baziler arter çapı Leica (DMLB-100S) mikroskop kullanılarak Leica, QWINPlus v.3.1.0 görüntü analizi yazılımı ile ölçüldü. Her baziler arter 4 noktada (saat 3, 6, 9 ve 12 yönlerinde) ölçülerek ortalama değerler elde edildi (116).

### **3.6. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Değişkenlerin 5 grup arasındaki karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. 5 grup arasında anlamlı farklılık çıkan değişkenlerin 2'li karşılaştırmaları için Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

Hücre membranlarında hasar oluşturan reaktif oksijen türevlerinin aracılık ettiği lipid peroksidasyonunun son ürünlerinden biri olan MDA ve total antioksidan seviye değerleri Tablo 8’ de karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak;

Gruplar, MDA değerleri açısından karşılaştırıldığında ( $p>0,05$ ) gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

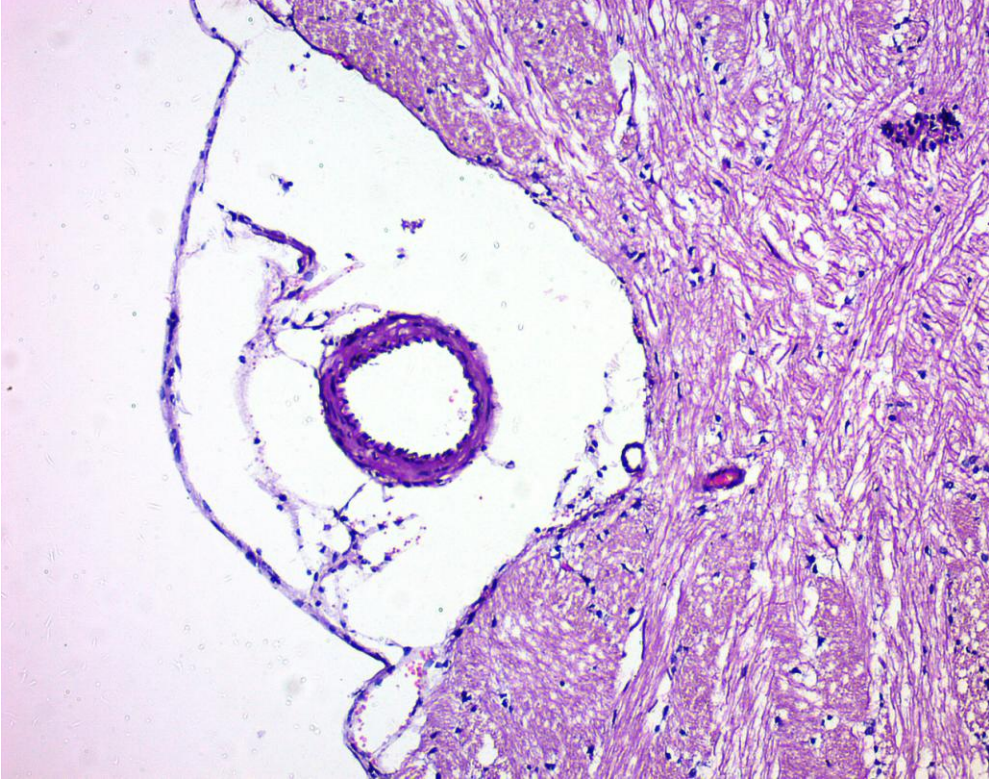
Gruplar, TAS değerleri açısından karşılaştırıldığında ( $p>0,05$ ) gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

**Tablo 8:** Gruplarda MDA, TAS değişikliklerinin medyan (minimum- maksimum) ve Standart Sapma (SS) değerlendirilmesi.

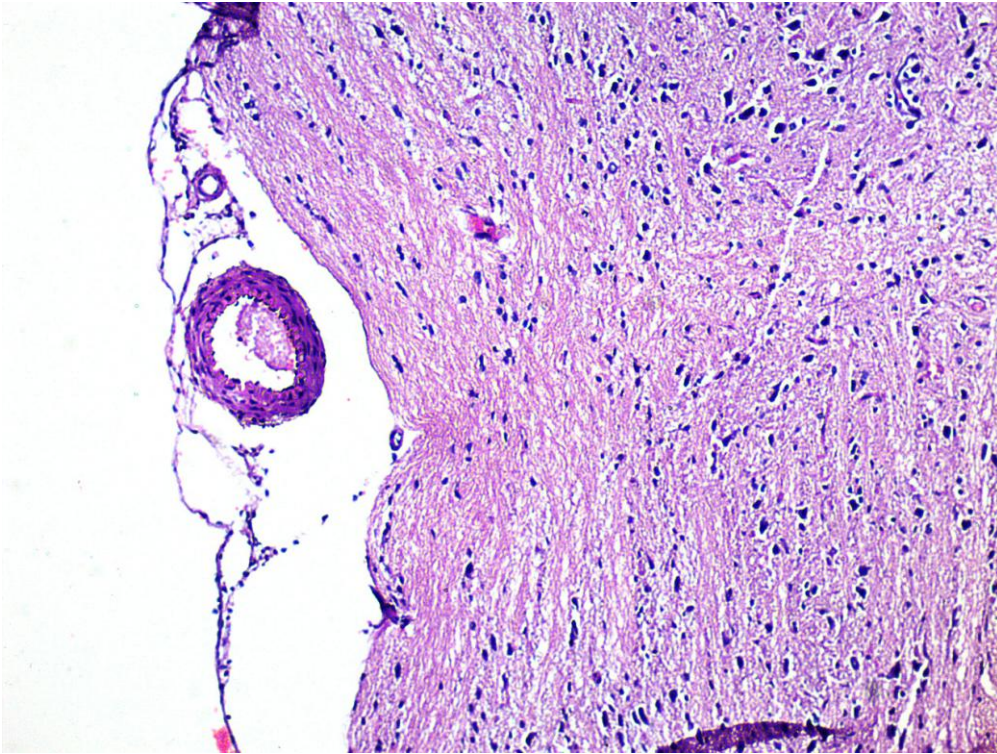
Gruplar	MDA(nMol/grdoku) Medyan (Min-Max) Ortalama $\pm$ SS	TAS( ) Medyan (Min-Max) Ortalama $\pm$ SS
Grup 1 (n:8)	0,415 (0,36-0,54) 0,416 $\pm$ 0,56	0,370 (0,30-0,73) 0,430 $\pm$ 0,155
Grup 2 (n:8)	0,600 (0,37-1,06) 0,626 $\pm$ 0,22	0,450 (0,27-0,57) 0,448 $\pm$ 0,097
Grup 3 (n:8)	0,560 (0,43-1,14) 0,618 $\pm$ 0,24	0,485(0,31-0,63) 0,476 $\pm$ 0,096
Grup 4 (n:8)	2,395(1,65-2,96) 2,360 $\pm$ 0,440	0,125 (0,06-0,22) 0,126 $\pm$ 0,062
Grup 5 (n:8)	2,115(1,74-3,73) 2,497 $\pm$ 0,825	0,255 (0,13-0,29) 0,245 $\pm$ 0,049

### 4.1. Histopatolojik Değerlendirme Sonuçları

Mikroskopik değerlendirmede G1 grubunda tek sıralı ve devamlılık gösteren endotel ile döşeli, ince bir internal elastik laminanın ve intima çevresinde konsantrik olarak yerleşmiş düz kas tabakalarının gözlemlendiği normal baziler arter histolojisi izlenmiştir (Şekil 6). G2 ve G3 grubunda endotel hücrelerinde yer yer şişme ve dökülme, bazı alanlarda internal elastik laminada ondülasyon artışı ile karakterize düzensiz görünüm, G1 grubuna kıyasla arter duvarlarında belirgin kalınlaşma ve buna eşlik eden lümen daralması dikkati çekmiştir (Şekil 6 ve 8). G4 ve G5 gruplarında arterlerin endotel hücrelerinde yer yer sisme ve dökülme ile bazı arterlerde distorsiyon izlenmiştir. G4 ve G5 gruplarında, G2 grubu ile kıyaslandığında, arter duvarlarının belirgin derecede incelendiği ve lümen çapının arttığı görülmüştür (Şekil 9 ve 10). G4 ve G5 gruplarında, G3 grubu ile karşılaştırıldığında, lümen çapının belirgin olarak arttığı görülmüştür. Buna karşın, G4 ve G5 gruplarında damar kalınlığı, G3 grubuna oranla azalmış olarak izlense de, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

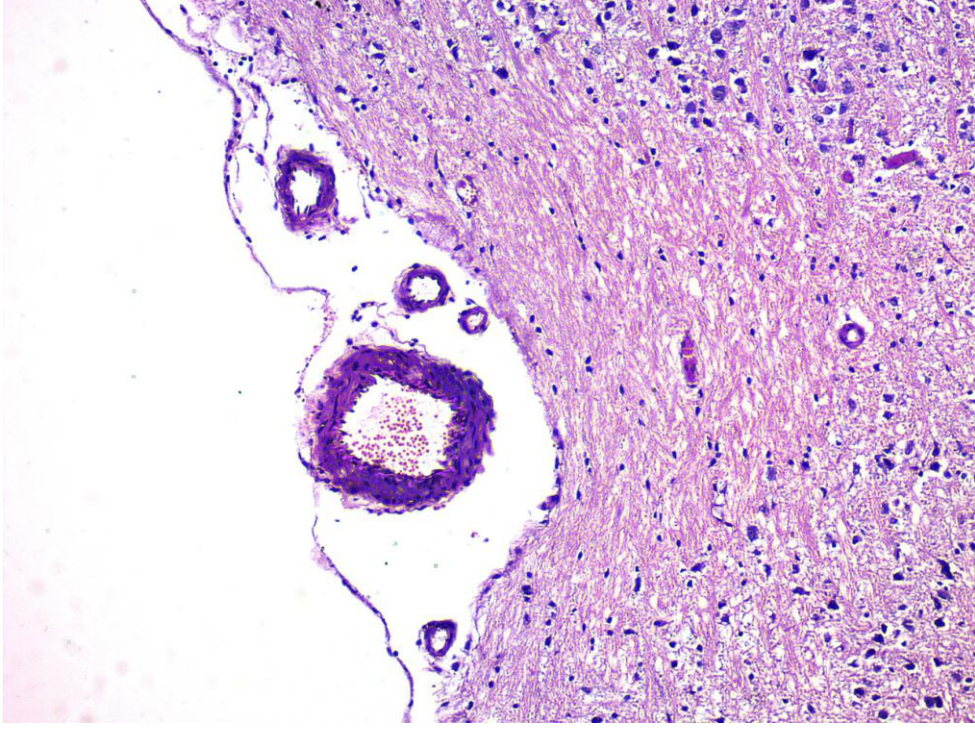


**Şekil 6:** G1 grubunda normal baziler arterin mikroskopik görünümü (H&E; X100).

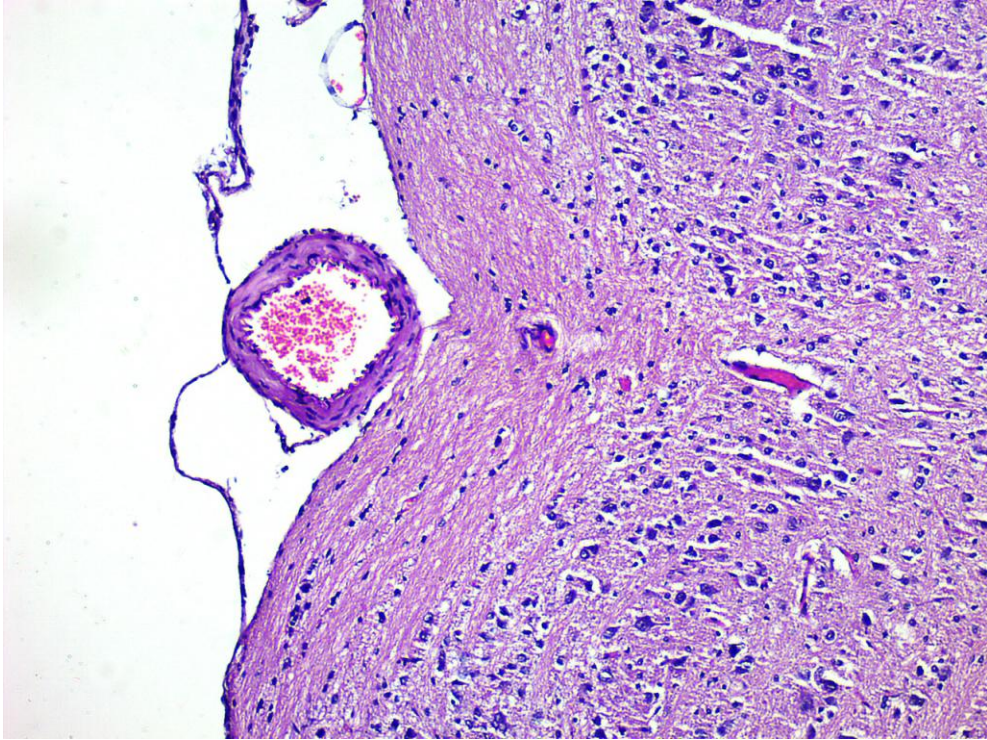


**Şekil 7:** G2 (SAK) grubunda normale göre baziler arter duvar kalınlığının arttığını ve lümenin daraldığını gösteren mikroskopik görünüm (H&E; X100).

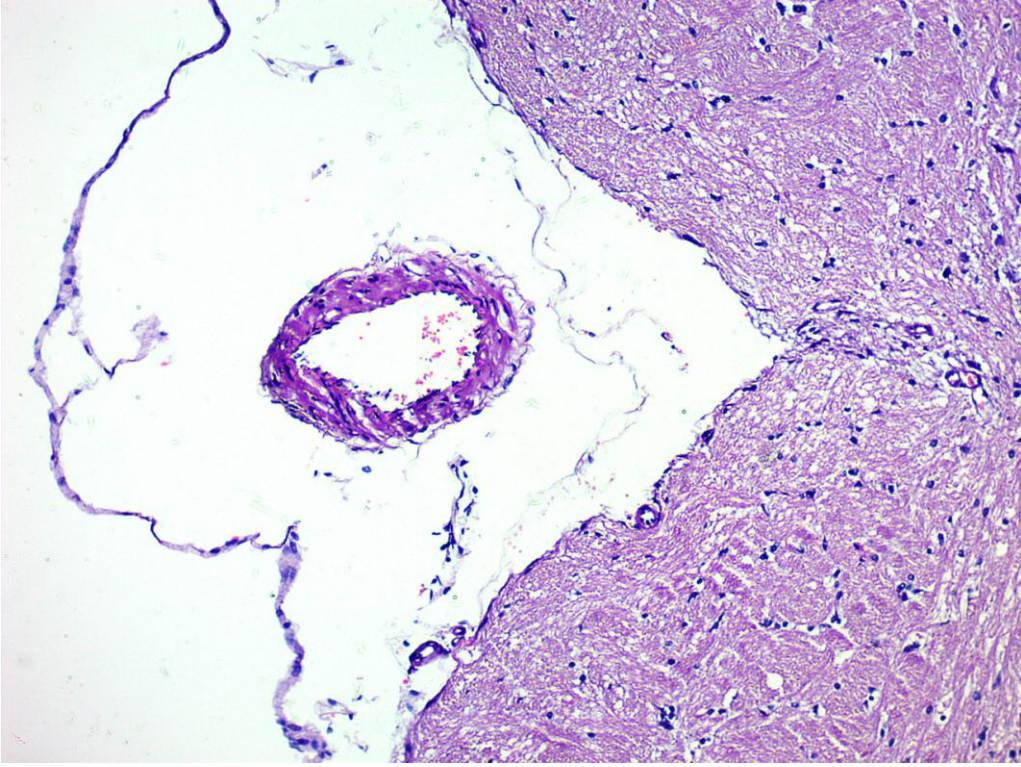




**Şekil 8:** G3 (SAK+SF) grubunda normale göre baziler arter duvar kalınlığının arttığını ve lümenin daraldığını gösteren mikroskopik görünüm (H&E; X100).



**Şekil 9:** G4 (Düşük doz) grubunda, SAK grubuna göre baziler arter damar kalınlığının azaldığını ve lümen çapının belirgin olarak arttığını gösteren mikroskopik görünüm (H&E; X100). SAK+SF grubu ile karşılaştırıldığında ise, bu grupta damar kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, ancak lümen çapı belirgin olarak artmıştır.



**Şekil 10:** G5 (Yüksek doz) grubunda SAK grubuna göre baziler arter damar kalınlığının azaldığını ve lümen çapının belirgin olarak arttığını gösteren mikroskopik görünüm (H&E; X100). SAK+SF grubu ile karşılaştırıldığında ise, bu grupta damar kalınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış, ancak lümen çapı belirgin olarak artmıştır.

#### 4.2. Morfometrik Sonuçlar

Baziler arterlerde damar duvar kalınlığı ve lümen genişliği ile ilişkili veriler Tablo 9'da verilmiştir. Grup 1 ile Grup 2, Grup 1 ile Grup 3, Grup 2 ile Grup 4 ve Grup 2 ile Grup 5 karşılaştırıldığında baziller arter duvar kalınlığı ve lümen çapı arasında anlamlı bir fark mevcuttur (Sırası ile  $p<0.0001$ ,  $p<0.0001$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.05$ ). Grup 3 ile Grup 4 ve Grup 3 ile Grup 5 arasında baziller arter damar duvar çapında anlamlı değişiklik yok iken lümen çapları arasında anlamlı bir fark mevcuttur ( $p<0.05$ ). Grup 4 ve Grup 5 arasındaki karşılaştırmada, baziller arter duvar kalınlığı ve lümen çapı arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 9:** Gruplar arasındaki Baziller arter duvar kalınlığı ve lümen çapı arasındaki morfolojik dağılım

<b>Gruplar</b>	<b>Duvar Kalınlığı(<math>\mu\text{m}</math>)</b>	<b>Lümen Çapı (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Grup 1 (n:8)</b>	24,62 $\pm$ 1,74	106,25 $\pm$ 4,84
<b>Grup 2 (n:8)</b>	32,51 $\pm$ 2,51	68,01 $\pm$ 3,21
<b>Grup 3 (n:8)</b>	30,01 $\pm$ 2,89	72,51 $\pm$ 3,35
<b>Grup 4 (n:8)</b>	26,62 $\pm$ 2,56	93,12 $\pm$ 5,02
<b>Grup 5 (n:8)</b>	27,01 $\pm$ 3,01	98,62 $\pm$ 5,56



## 5. TARTIŞMA

Serebral vazospazm, SAK sonrası gelişen patogenezi net olarak açıklanamamakla birlikte multifaktöryel olduğu kabul edilen , günümüz beyin cerrahisi pratiğinde en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir . Bu durum uygulanan tedavilerin birden çok faktörün hepsine karşı etkili olamamasına ya da istenmeyen zararlı etkilere bağlanmaktadır (117).

Subaraknoid kanama geçiren hastalarda asıl sorun , intrakranial arterlerdeki kalıcı vazospazm sonucu 3. ve 14. günler arasındaki subakut dönemde gelişen semptomatik beyin iskemisidir. Bir çok deneysel ve klinik çalışmaya rağmen etkin bir tedavisi ve önleme yöntemi bulunamamıştır (118). SAK sonrası ilk iki hafta içinde serebral vazospazm varlığı mortaliteyi 1,5 kattan 3 kata kadar arttırmaktadır (119).

Subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm deneysel nöroşirürjinin en önemli konularından birisidir. Fakat tam anlamıyla insan benzeri bir model yoktur ve araştırmalarda primat , köpek, tavşan, fare ve sıçan gibi hayvan modelleri kullanılmaktadır (120). Bu çalışmada hesper idinin serebral vazospazm üzerine etkisini araştırmak amacıyla rat deneysel SAK modeli kullanılmıştır.

Vazospazmın patogenezi ve tedavisi konusundaki en ideal çalışma yöntemi insan serebral arterlerinin kullanılarak yapılmasıdır . İnsan damarlarının in vivo deneylerde kullanılamaması ve postmortem vazospastik insan arterlerinin incelenmesinden sınırlı bilgi alınması nedeni ile hayvanlar üzerinde bazı deney modelleri geliştirilmiştir. Hayvanlarda yapılan in vitro çalışmalarda incelenecek arter dekapitasyon işleminden sonra derhal çıkarılmalı ve formolde tespit edilmelidir . Arter tespitinin ardından otolog kanda ortadan kaldırılacak şekilde çeşitli testlere tabi tutulmalıdır. Ancak bu çalışmaların en önemli kısıtlaması arterleri doğal çevrelerinden ayırmayı gerektirdiğinden elde edilecek bilgi de sınırlı olacaktır (121).

Deney hayvanlarında subaraknoid kanama oluşturabilmek için pek çok yöntem kullanılmıştır. Bunlar içerisinde en çok tercih edileni, rat kuyruk arterinden alınan kanın sisterna magnaya enjeksiyonuyla SAK oluşturulması yöntemidir; ayrıca baziller arterin rüptüre edilerek SAK oluşturulması gibi yöntemler de tarif edilmiştir (121).

Subaraknoid boşlukta bulunan intrakranial arterlerde periferik sistem arterlerinden farklı olarak adventisya tabakaları iyi gelişmemiştir ve vazovazorumları da bulunmamaktadır. Adventisyadan BOS yoluyla beslenen bu arterlerin kanamayla birlikte porlarına eritrosit infiltrasyonu görülmektedir . Bu nedenle insanlardaki SAK



ve vazospazma yakın bir durum sağlanabilmektedir. Ayrıca hayvanlarda kollateral akım iyi geliştiği için vazospazma bağlı nörolojik defisit nadir olarak ortaya çıkar . Baziller arteri kullanmanın bir diğer avantajı da hayvanlarda posterior sirkülasyonun iyi gelişmiş olmasıdır . Biz de çalışmamızda en çok tercih edilen ve günümüzde en çok kullanılan yöntem olan sisterna magna'ya otolog kan enjeksiyonu ile subaraknoid kanama modelini uyguladık (121).

DeneySEL vazospazmın değerlendirilmesinde anjiyografi , TCD ve histolojik ölçümler yaygın kullanılan yöntemler olup bölgesel serebral kan akımının ölçülmesi ve transkraniyal magnetik stimülasyon gibi yöntemler de bildirilmiştir (122-126). Biz çalışmamızda güvenilir, tarafsız ve kantitatif sonuçlar elde etmemize imkan sağlayan ölçümlerle değerlendirme yapmayı tercih ettik.

Multifaktöryel olduğu düşünülen serebral vazospazmın fizyopatolojisi günümüzde halen tam olarak aydınlatılamamıştır . Patogenezinin altında yatan mekanizmalar arasında endotel hasarı, subaraknoid mesafedeki kanın çözülmesi esnasında ortaya çıkan spazmotik ajanların yol açtığı düz kas kontraksiyonu , damar duvarının inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonları sayılabilir . Yapılan deneysel çalışmalarda subaraknoid mesafedeki kanın vazospazma neden olduğu ve BT'deki kan miktarının vazospazmla ilişkili olduğu bulunmuştur (127- 129).

Serebral vazospazm tedavisinde amaç etkilenen damarları doğrudan veya dolaylı olarak dilate etmek ve bunun sonucunda serebral kan akımını artırmaktır. Standart tedavi yöntemi olan hipervolemi, hemodilüsyon ve hipertansiyon serebral vazospazm için profilaktik olsa da vazospazmı önlememekte ve birçok hastada bu girişimlere karşı direnç gözlenmektedir . Bu yüzden, 3H tedavisi halen sorgulanmakta olup yeni çalışmalarda da yüksek komplikasyon oranları nedeni ile artık önerilmemektedir. 3H tedavisinden sonra gündeme kalsiyum kanal blokerleri gelmiş fakat bu ilaçların yaygın kullanımı etkilenen arterlerde vazodilatasyona yol açmaması ve hipotansif etkileri nedeniyle sınırlanmıştır . Vazodilatörler gecikmiş serebral vazospazmın tedavisinde önemli bir yere sahip olmakla birlikte , serebral vazospazmda yararlı olduğu düşünülen hipertansiyon etkisini ortadan kaldırması , serebral arteriyollerde dilatasyon sonucu serebral kan akımını artırarak çalma fenomenine yol açması gibi etkiler de gösterebilir (130).

Transluminal serebral anjiyoplasti ve vazodilatörlerin intraarteriyel enjeksiyonu rezistan vasospazm olgularında denenmiş , fakat hem işleme bağlı komplikasyonların

yüksek olması, hem de uzun dönemli izlemlerinde nörolojik sekel üzerine klasik üçlü tedaviden farklı etki göstermedikleri saptanmıştır (117).

Günümüze kadar subaraknoid kanama ile ilgili birçok teori üretildiği ve bunlara yönelik birçok tedavi stratejilerinin deneylerde kullanıldığını bilinmektedir. Bu tedavi stratejilerinden birisi de antioksidan özellikte ilaçların kullanılmasıdır.

SAK sonrasında oluşan aşırı serbest radikal üretimin kaynağı olarak gösterilebilecek birçok farklı mekanizma olmasına rağmen olayın esas kaynağının subaraknoid mesafede serbest hale geçen hemoglobinin otooksidasyona uğraması ve bu esnada ortama serbest radikallerin salınması olduğu düşünülmektedir (131). SAK sonrasında serbest radikallerin oluşumunu sağlayan enzimlerde indüklenme ve hücre içi antioksidan sistemlerde ise inhibisyon ortaya çıkmaktadır (132). Oluşan bu patolojik süreç sonucunda ise serebral doku oksidatif strese karşı savunmasız hale gelmektedir.

Hesperidinin, hücreiçi antioksidan aktivitede rol alan birçok enzimi indükleyerek etkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (6, 133, 134).

Fiziksel egzersizin yanında, besin takviyesi olarak hesperidin tüketiminin antioksidan özelliği ile biyokimyasal profile olumlu yönde etki ettiği de bildirilmiştir (135).

Çalışmayı planlarken beklediğimiz, hesperidinin, öncelikle antioksidan özelliğinin, ratlarda deneysel SAK modeli üzerindeki etkinliğini gözlemlemektir. Benzer bir çalışmada, Öztanır ve ark., ratlarda günlük 100mg/kg dozunda hesperidin uygulamasının, yaygın iskemik reperfüzyon hasarının beyin dokusunda ortaya çıkarttığı nörodejeneratif etkileri, güçlü antioksidan ve radikal temizleyici özellikleri sayesinde belirli oranda düzelttiğini göstermişlerdir (6, 136, 137).

Nörotoksisiteye neden olan birçok ajan ile ilgili yapılan çalışmalarda, hesperidinin hücreiçi sinyal kinaz yolları ve transkripsiyon faktörleri üzerinden apoptozisi düzenleyici ve serbest radikalleri düşürücü etkilerinin de var olduğu gösterilmiştir(107). Tamilselvam ve ark., insan nöroblastoma hücrelerinde rotenone tedavisine bağlı ortaya çıkan nöronal apoptozis üzerine hesperidinin etkilerini araştırmış ve hesperidinin; Bax, sitokrom c, kaspaz 3 ve 9 düzeylerini arttırmaya, mitokondrial fonksiyonun korunmasına yardımcı olarak antioksidan ve nöroprotektif etkiler ortaya çıkarttığını göstermişlerdir (136, 137, 138).

Çalışmamızda, hesperidinin antioksidan özelliğini ölçmek amacıyla gruplarda doku malondialdehid düzeyleri bakılmıştır. Naveen T. ve ark., 2005 yılında yaptıkları

çalışmalarında, rat karaciğer ve böbreğinde deneysel olarak oluşturulan oksidatif stres üzerine hesperidinin etkilerini araştırmış ve çalışma sonunda hesperidin uygulamasının gruplarda malondialdehid düzeylerini belirgin olarak azalttığını, dolayısıyla da oksidatif stres üzerine faydalı olduğunu göstermişlerdir (139). Bizim çalışmamız sonucunda; SAK sonrası MDA konsantrasyonlarını beklendiği gibi SAK gruplarında (G2, G3), normal gruba (G1) kıyasla yüksek bulduk. Ancak hesperidin gruplarında (G4,G5), MDA konsantrasyonlarında istatistiki olarak anlamlı düzeyde bir düşme tespit etmedik. SAK oluşturulan gruplarda (G2,G3), TAS değerlerinin normal gruba (G1) kıyasla arttığını saptadık. Ancak teker teker ve kendi aralarında ilaç grupları (G4,G5) karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir yükselme tespit etmedik. Bu sonucun, Naveen ve ark.nınkinden farklı olarak, çalışmamızda ajanın nöral doku üzerinde çalışılmış olması, gerek doz gerekse de uygulama yolu açısından farklılıklar içermesinden kaynaklabileceği düşünülmektedir. Literatürde hesperidinle ilgili, ratlardaki deneysel SAK modeliyle yapılan benzer bir çalışma mevcut olmadığından, diğer organ sistemleri üzerindeki belirgin antioksidan özelliği de gözönünde bulundurulduğunda (6, 133, 134, 139), ilacın farklı doz ve uygulama yollarıyla yeni çalışmalarda araştırılmasının da gerekliliği olduğu sonucuna varılmaktadır.

Çalışmamızın bir diğer amacı da, hesperidinin vazospazm tedavisi üzerindeki etkinliğini değerlendirmektir. Hesperidinin alt ekstremitelerde ortaya çıkan ödemin tedavisinde kullanıldığı; sentetik türevi olan diosminin de, kan akımını arttıran bir mekanizma ile varikoz venlerin semptomları üzerinde yararlı etkiler ortaya çıkarttığı ve bu özellikleri nedeniyle klinikte tedavi amacıyla kullanıldığı bilinmektedir (5,6).

Vazospazmın en belirgin göstergesi baziller arter lümen çapındaki daralma ve internal elastik laminadaki kısılmadır . Bunun dışında yine baziller arter duvar kalınlığının artması da vazospazmın kriterlerinde n biri kabul edilmektedir. Ancak tunika medya tabakasındaki değişiklikler denekten deneğe farklılık gösterdiği için güvenilir kabul edilmemektedir.

Şen O . ve arkadaşları ayrıca Cahill J . ve arkadaşları , yaptıkları çalışmalarda endotelial apoptozu önlemenin vazospazm gelişimini azalttığını ve a yrıca endotelial apoptozun vazospazm gelişiminde önemli bir basamak olduğ unu göstermişlerdir (131, 140).

Çalışmamızda SAK sonrasında baziller arter duvar kalınlığında artış ve lümen alanı ortalama ölçüm değerlerinde ise azalma meydana gelmiştir . Düşük ve yüksek hesperidin tedavisi sonrasında histopatolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı düzelme sağlanabilmiştir . SAK + düşük hesperidin ve SAK + yüksek hesperidin gruplarında , baziller arter duvar kalınlığı ve lümen alanı ortalama değerlerinin, kontrol grubuyla benzer olduğu tespit edilmiştir.

Literatürde periferik vazospazm tedavisi üzerine etkinliği birçok çalışmayla kanıtlanmış olan hesperidin, nöral doku üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar sınırlı sayıda kalmıştır. Bu nedenle çalışmamızda, bu ajanın deneysel SAK modelinde, nöral dokuda vazospazm üzerindeki etkilerini araştırdık. Ancak hayvan sayısının az olması , çalışma süresinin kısa olması bu çalışmanın kısıtlamaları olup daha sonraki dönemde daha geniş hayvan sayısı ve daha geniş zaman diliminde , daha farklı dozlarla çalışma yapılarak istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar bulunabileceği ne inanmaktayız. Bu ajanın subaraknoid kanaması olan hastalarda hem antioksidan hem de vazodilatör olarak aynı zaman dilimi içinde tek seferde iki önemli fonksiyonu göstermesi açısından çok daha efektif çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

## 6. SONUÇ

Hesperidin, daha önce varikoz ven ve alt ekstremite venöz ödem tedavileri üzerinde faydalı etkileri bildirilen bir ajan olmasına rağmen, deneysel SAK sonrası vazospazmda etkilerini irdeleyen herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

Bu özelliği ile bir ilk olan çalışmamız ile hesperidinin bu hastalık modelinde etkilerini araştırmak ve olası faydalı etkilerini ortaya koymak, kanıta dayalı tıp uygulamalarına bir örnek teşkil ederek, ileri çalışmalar ile de desteklenmesi halinde, yüksek düzeyde mortalitesi ve morbiditesi olan bu hastalığın tedavisinde klinik uygulamalara öncülük edecektir.

Yapılan incelemelerin sonucunda hesperidin gruplarının lümen çaplarının, SAK grubu ile karşılaştırıldığında daha geniş olduğu ve bu gruplar arasındaki bu sayısal farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü. Tüm bu bulguların ışığında hesperidinin, deneysel SAK modelinde ortaya çıkan vazospazmın önlenmesinde olumlu etkilerinin olduğu söylenebilir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1- Biller J, Godersky JC, Adams H. Management of Aneurysmal SAH. *Stroke*, 1988; 19: 1300-1305.
- 2- Heidrich R:SAH. In Vinken PJ and Bruyn GW (Eds). *Handbook of clinical neurology* North Holland Publishing Co, Netherlands. 1975: 68-204.
- 3- Shagirtha K, Pari L. Hesperetin, a citrus flavonone, protects potentially cadmium induced oxidative testicular dysfunction in rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2011 Oct;74(7):2105-11. doi: 10.1016/j.ecoenv.2011.06.002. Epub 2011 Jun 29.
- 4- Youdim KA, Dobbie MS, Kuhnle G, Proteggente AR, Abbott NJ, Rice-Evans C. Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: in vitro studies. *J Neurochem*. 2003 Apr;85(1):180-92.
- 5- Gaur V, Kumar A. Hesperidin pre-treatment attenuates NO-mediated cerebral ischemic reperfusion injury and memory dysfunction. *Pharmacol Rep*. 2010 Jul-Aug;62(4):635-48.
- 6- Oztanir MN, Ciftci O, Cetin A, Aladag MA. Hesperidin attenuates oxidative and neuronal damage caused by global cerebral ischemia/reperfusion in a C57BL/J6 mouse model. *Neurol Sci*. 2014 Mar 28.
- 7- Sharpe, P.C., McGrath, L.T. Effects of red wine consumptions on lipoprotein(a) and other risk factors for atherosclerosis, *Q.J.M.*, 88: 1995, 101-108.
- 8- Kumar A., Kaundal R.K., Iyer S., Sharma S.S. Effects of resveratrol on nerve functions, oxidative stress and DNA fragmentation in experimental diabetic neuropathy, *Life Sciences*, 80(13): 2007, 1236-1244.
- 9- Khalili MA, Sadeghian-Nodoushan F, Fesahat F, Mir-Esmaili SM, Anvari M, Hekmati-Moghadam SH. Mesenchymal stem cells improved the ultrastructural morphology of cerebral tissues after subarachnoid hemorrhage in rats. *Exp Neurol*. 2014 Mar;23(1):77-85. doi: 10.5607/en.2014.23.1.77. Epub 2014 Mar 27.

- 10- J Clin Gul S<sup>1</sup>, Bahadir B, Hanci V, Bektas S, Can M, Kalayci M, Acikgoz S, Acikgoz B. Effect of vardenafil on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosci*. 2010 Aug;17(8):1038-41.
- 11- Ingall TJ, Whisnant JP: Epidemiology of subarachnoid hemorrhage, in Yanagihara T, Piegras DG, Atkinson JLG (eds): *Subarachnoid hemorrhage*. New York, Marcel Dekker Inc, 1998, pp63-78.
- 12- Ingali IJ, Whisnant JP, Wiebers DO. Has there been a decline in SAH mortality. *Stroke*, 1989; 20: 718-721.
- 13- Pakarinen S: Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand* 43 (Suppl 29): 1-28, 1967.
- 14- Adams HP Jr, Gordon DL. Non aneurysmal SAH. *Ann Neurol*, 1991; 29: 461-465.
- 15- Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, Jane JA: Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why the older patients fare worse. *J Neurosurg* 85 (3):410-418,1996.
- 16- Vinall PE, Maislin G, Michele JJ, Deitch C, Simeone FA: Seasonal and latitudinal occurrence of cerebral vasospasm and subarachnoid hemorrhage in the northern hemisphere. *Epidemiology* 5 (3):302-308,1994.
- 17- MacDonald RL, Weir B: Perioperative Management of subarachnoid hemorrhage, in Winn HR (ed): *Youmans Neurological Surgery, Fifth Edition*. USA, Volume 2, pp 1813-1838
- 18- Bromberg JE, Rinkel GJ, Algra A, Greebe P, vanDuyn CM, Hasan D, Limburg M, ter Berg HW, Wijdicks EF, vanGijn J: Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *BMJ* 311(7000): 288-289, 1995.

- 19- De Braekeleer M, Pérusse L, Cantin L, Bouchard JM, Mathieu J: A study of inbreeding and kinship in intracranial aneurysms in the Saguenay Lac-Saint-Jean region (Quebec, Canada). *Ann Hum Genet* 60 (Pt 2):99-104,1996.
- 20- Gaist D, Vaeth M, Tsiropoulos I, Christensen K, Corder E, Olsen J, Sørensen HT: Risk of subarachnoid haemorrhage in first degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage: follow up study based on national registries in Denmark. *BMJ* 320 (7228):141-145, 2000.
- 21- Schievink WI, Torres VE, Piepgras DG, Wiebers DO: Saccular intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 3 (1): 88-95, 1992.
- 22- Schievink WI, Michels VV, Piepgras DG: Neurovascular manifestations of heritable connective tissue disorders. A review. *Stroke* 25 (4): 889-903, 1994.
- 23- Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, Tamargo RJ: Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 49(3): 607-612, 2001.
- 24- Thorogood M, Mann J, Murphy M, Vessey M: Fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from a case-control study. *Am J Epidemiol* 136 (1):35-45, 1992.
- 25- Brown E, Prager J, Lee HY, Ramsey RG: CNS complication of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *AJR Am J Roentgenol* 159 (1): 137-147, 1992.
- 26- Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Headache characteristics in subarachnoid hemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65(5): 791-793, 1998.
- 27- Waga S, Otsubo K, Handa H: Warning signs in intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 3(1): 15-20, 1975.
- 28- Kırış T, Sencer A: Subaraknoid kanamanın komplikasyonları, in Aksoy K (ed): *Temel Nöroşirürji*.Ankara, TND Yayınları, 2005, cilt 1, pp 448-453.



- 29- Suzuki J, Ohara H. Clinicopathological Study of Cerebral aneurysms. Origin, rupture, repair and growth. J Neurosurg, 1978; 48: 505-514.
- 30- Weir B: Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: An overview: Ed: Wilkins RH, Rengachary SS. Neurosurgery, Vol. 2, New York, McGraw-Hill 1985
- 31- Asano T. Oxyhemoglobin as the principal cause of cerebral vasospasm. A holistic view of its actions. Critical reviews in Neurosurgery 9 :1999
- 32- Chehnaizi BB, Giri S, Joy RM. Prostaglandins and vasoactive amines in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Stroke 20: 1989
- 33- Sekhar LN, Heros RC. Origin, growth and rupture of saccular aneurysms. A review. Neurosurgery, 1981; 8: 248-260.
- 34- Yaşargil MG. Microneurosurgery. George Thieme Verlag. Stuttgart:1984.
- 35- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM, Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computer tomographic scanning. Neurosurgery 6:1980
- 36- Zabramski JM, Spetzler RF, Bonstelle C: Chronic cerebral vasospasm: Effect of volume and timing of hemorrhage in a canine model. J Neurosurg 18: 1986
- 37- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computer tomographic scanning. Neurosurgery 6: 1980
- 38- Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH. Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and after subarachnoid hemorrhage J. Neurosurg 88: 1998
- 39- Weir B, Stoodley M, Macdonald R, Etiology of cerebral vasospasm. Acta Neurochir. 72: 1999
- 40- Maeda Y, Tani E, Miyamoto T. Prostaglandin metabolism in experimental cerebral vasospasm. J Neurosurg. 55: 1981
- 41- Nosko M, Schulz R, Weir B, Cook DA, Grace M. Effects of vasospasm on levels of prostacyclin and thromboxane A2 in cerebral arteries of the monkey. Neurosurgery 22: 1988

- 42- Sakaki S, Kuwabara H, Ohta S. Biological defence mechanism in the pathogenesis of prolonged cerebral vasospasm in the patients with ruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 17: 1986
- 43- Sasaki K, Tanishima T, Asano T, Mayanagi Y, Sano K: Significance of lipid peroxidation in the genesis of chronic vasospasm following rupture of an intracranial aneurysm *Acta Neurochirurg Suppl* 28: 1979
- 44- Ciurea AV, Palade C, Voinescu D, Nica DA. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - literature review. *J Med Life*. 2013 Jun 15;6(2):120-5. Epub 2013 Jun 25.
- 45- Siuta M, Zuckerman SL, Mocco J. Nitric oxide in cerebral vasospasm: theories, measurement, and treatment. *Neurol Res Int*. 2013;2013:972417. doi: 10.1155/2013/972417. Epub 2013 Jun 25.
- 46- Hanma Y, Clower BR, Haining JL. Comparison of intimal platelet accumulation in cerebral arteries in two experimental models of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 1989; 24: 487-490.
- 47- Allen GS, Gross CJ, French LA. Cerebral arterial spasm. Part 5, In vitro Contractile Activity of Vasoactive Agents including Human CSF on Human Basillar and Anterior Cerebral Artery. *J Neurosurg*, 1976; 44: 596-600.
- 48- Sasaki T, Asano T, Takakura K. Nature of the Vasoactive Substance in CSF from patients with Subarachnoid Hemorrhage. *J Neurosurg*, 1984; 60: 1186-1191.
- 49- Greenberg MS, Tsais, Shipley MT. Immuno-histochemical Demans of Alterations in Cerebrovascular Innervation after Experimental Subarachnoid Hemorrhage. In *AANS Abstracts*, 1987:319-320.
- 50- Nakagomi T, Kassell NF, Sasaki T. Effect of subarachnoid hemorrhage on endothelium-dependent vasodilatation. *J Neurosurg*. 1987; 66: 915-923.
- 51- Kassel NF, Peerles SZ, Durward QZ. Treatment of ischemic deficits from vasospasm with intravascular volume expansion and induced arteriel hypertension. *Neurosurgery*, 1983; 12: 658-661.

- 52- Wilkins RH. Cerebral vazospasm. *Contemp. Neurosurg* 1988;10:18-21
- 53- Kassel NF, Sasaki T, Colohan ART. Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*, 1985;16: 562-572.
- 54- Kassel NF, Toren JC, Haley C. The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery. *J Neurosurg*, 1970; 73: 18-36.
- 55- Bolonder HG, Kourtopoulos H, West KA. Retrospective analysis of 162 consecutive cases of ruptured intracranial aneurysms. Total mortality and early surgery. *Acto Neurochir*, 1984;70: 31-38.
- 56- Alksne JF, Bronson PZ. Prevention of experimental subarachnoid hemorrhage induced intracranial arterial vasonecrosis with phosphodiesterase inhibition phythalazinol. *Stroke*, 1979; 10: 638
- 57- Tani E, Yamagala S, Ho Y. Intracellular granules and vesicles in prolonged cerebral vasospasm. *J. Neurosurg*, 1978; 48: 179-189.
- 58- Weir B, Menon D, Overton T. Regional cerebral blood flow in patients with aneurysms. Estimation by Xenon 133. *Can J Neurol Sci*, 1978; 5: 301-305.
- 59- Powers NJ, Grublo RL, Baker RP. Regional cerebral blood flow and metabolism in reversible ischemia due to vasospasm. Determination by positron Emission Tomography, *J. Neurosurg*, 1985; 62: 539-546.
- 60- Kumral K. Serebrovasküler hastalıklar. Bornova, zmir: Ege niversitesi Matbaası, 1975.
- 61- Hizdra A, Vermeulen M, Van Gijn M, Van Crevel H. Respiratory arrest in Subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 1984; 34: 1501-1503
- 62- West HH, Mori RL, Eisenberg RL. Normal cerebral angiography in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage . *Neuro Tolun R* , Subaraknoid kanamanın teşhis vede erlendirilmesinde bilgisayarlı tomo rafinin de eri . *Nöroloji, Nöroşirurji, Psikiyatri Dergisi*,1986;1: 173-177.

- 63- Guy J, Mc Grath BJ, Borel JO. Preoperative management of aneurysmal SAH. Part I. Operative management *Anesth Analg*. 1995; 81: 1060-1072.
- 64- Nishioka H, Torner JC. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. A long-term prognostic study II. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology *Arch Neurol*, 1984; 41: 1147-1151.
- 65- Fogelholm M. Subarachnoid hemorrhage in middle Finland. Incidence, early prognosis and indications for neurosurgical treatment. *Stroke*, 1981; 12: 296-301.
- 66- Winn HR, Richardson AE, Jane SA. The long-term prognosis in untreated cerebral aneurysm. A 10 year evaluation of 364 patients. *Ann Neurol* 1, 1977; 1: 358-370.
- 67- Longstreth WT, Koepsell TD, Yerby MS, Van Bell G. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1985; 16: 377-384.
- 68- Duff GP. Lumbar puncture in spontaneous Subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Psychiatry*, 1990; 53: 365-372.
- 69- Philips LH, Whisnant JP, O'fallon WM, Sundt TM. The unchanged pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology*, 1980; 30: 1038-1040.
- 70- Bilge T, Kaya U, Tolun R. Subaraknoid kanamanın teşhis ve değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomo rafinin de eri . *Nöroloji, Nöroşirurji, Psikiyatri Dergisi*, 1986;1: 173-177.
- 71- Venmeulen M, Van Gijn M. The diagnosis of Subarachnoid hemorrhage. *J Neurol, Neurosurg. Psychiatry* 1990; 53: 365-372.
- 72- Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P. CRF and metabolism following SAH. *Acta Neurol Scand*, 1980; 82: 174-183.
- 73- Origitano TL, Wsachler TA, Reichman OH. Sustained increased CBF with prophylactic hypertensive hypervolemic hemodilution (Triple-Hetherapy) after SAH. *Neurosurgery*, 1990; 27: 729-740.

- 74- Haley EC, Kassell NF, Tomer JC: The international cooperative study on the timing of aneurysm surgery: the North American experience. *Stroke* 23 (2):205- 214,
- 75- Lin TK, Hsieh TC, Tsai HC, Lu YJ, Lin CL, Huang YC. Factors associated with poor outcome in patients with major intraoperative rupture of intracranial aneurysm. *Acta Neurol Taiwan*. 2013 Sep;22(3):106-11.
- 76- Zhang Q, Ma L, Liu Y, He M, Sun H, Wang X, Fang Y, Hui XH, You C. Timing of operation for poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2013 Aug 19;13(1):108.
- 77- Consoli A, Grazzini G, Renieri L, Rosi A, De Renzis A, Vignoli C, Nappini S, Ammannati F, Capaccioli L, Mangiafico S. Effects of hyper-early (<12 hours) endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms on clinical outcome. *Interv Neuroradiol*. 2013 Jun;19(2):195-202. Epub 2013 May 21.
- 78- Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS: Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 77 (6): 848-852, 1992.
- 79- Ohman J, Heiskanen O: Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysm: A prospective randomized study. *J Neurosurg* 70 (1): 55-60, 1989.
- 80- Rosenwasser RH, Delgado TE, Bucheit W A. Control of hypertension and prophylaxis against vasospasm in cases of SAH. A preliminary report. *Neurosurgery*. 1983;12: 658-661.
- 81- Siesjö Bk. Calcium and ischemic brain damage. *Eur Neurol*, 1986; 25: 45-56.
- 82- Adams HP Jr. Calcium antagonists in the management of patients with aneurysmal SAH. A review. *Angiology*, 1990; 41: 1010-1016.
- 83- Leblanc R. Clinical and experimental investigation of aneurysmal SAH. *Neurosurg*, 1991; 4: 63-70.
- 84- Soloman RA, Fink ME. Current strategies for the management of aneurysmal SAH. *Arch Neurol*. 1987;44: 769-774.

- 85- Lye RH, Paul KS, Forster CM, VVhalley ET, Dutton J. Effect of fibrin-fibrinogen degradation products on human basilar artery preparations. *J Neurosurg* 1982; 56: 339-343.
- 86- Barry KJ, Gogjian MA, Stein BM. Small animal model for investigation of subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Stroke* 1979;10: 538-541.
- 87- Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findally JM. *In vivo* animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery* 2000; 46(2): 448-461
- 88- Baker KF, Zervas NT, Pile-Spellman J. Angiographic evidence of basilar artery constriction in the rabbit: A new model of vasospasm. *Surg Neurol* 1987;27: 107-112.
- 89- Epinosa F, Weir B, Overton T, Castor W, Grace M, Boisvert D. A randomized placebo-controlled double-blind trial of nimodipin after SAH in monkeys: Part 1- Clinical and radiological findings. *J Neurosurg* 1984; 60: 1167-1175.
- 90- Epinosa F, Weir B, Shnitka T, Overton T, Boisvert D. A randomized placebo-controlled double-blind trial of nimodipin after SAH in monkeys: Part 2 -Clinical and radiological findings. *J Neurosurg* 1984; 60: 1176-1185.
- 91- Bederson JB, Germano DM, Guarino L. Cortical blood flow and cerebral perfusion pressure in a new noncraniotomy model of subarachnoid hemorrhage in the rat. *Stroke* 1995; 26: 1086-1091.
- 92- Cook DA. Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Pharmac. Ther* 1995; 66: 259-284.
- 93- Piepgras A, Thome C, Schmiedek P. Characterization of an anterior circulation rat subarachnoid hemorrhage model. *Stroke* 1995; 26: 2347-2352.
- 94- Solomon RA, Antunes JL, Chen RY, Bland L, Chein S. Decrease in cerebral blood flow in rats after experimental subarachnoid hemorrhage: A new animal model. *Stroke* 1985; 16: 58-64.
- 95- Delgado TJ, Brismar J, Svendgaard NA. Subarachnoid hemorrhage in the rat: Angiography and fluorescence microscopy of the major cerebral arteries. *Stroke* 1985;16: 595-602.

- 96- Veelken JA, Laing RJC, Jakubovvski J. The Sheffield model of subarachnoid hemorrhage in rats. *Stroke* 1995; 26: 1279-1284.
- 97- Cuevas P, Carceller F, Nieto I, Gimenez-Gallego G, Spasmolytic effect of acidic fibroblast growth factor in early cerebral vasospasm in the rat. *Surg Neurol* 1998; 49:176-180.
- 98- Hollman, P.C.H.; Katan, M.B.: "Absorption, Metabolism and Health Effects of Dietary Flavonoids in Man", *Biomed & Pharmacother*, 51 (1997) 305-310
- 99- Guardia, T.; Rotelli, A.E.; Juarez, A.O.; Pelzer, L.E.: "Anti-inflammatory Properties of Plant Flavonoids. Effects of Rutin, Quercetin and Hesperidin on Adjuvant Arthritis in Rat", *Il Farmaco*, 56 (2001) 683-687
- 100- Gao, Z.; Xu, H.; Chen, X.; Chen, H.: "Antioxidant Status and Mineral Contents in Tissues of Rutin and Baicalin Fed Rats", *Life Sciences*, 73 (2003) 1599-1607
- 101- Cirico, T.L.; Omaye, S.T.: "Additive or Synergetic Effects of Phenolic Compounds on Human Low Density Lipoprotein Oxidation", *Food and Chemical Toxicology*, 44 (2006) 510-516
- 102- Gao, Z.; Huang, K.; Xu, H.: "Effects of Rutin Supplementation on Antioxidant Status and Iron, Copper and Zinc Contents in Mouse Liver and Brain", *Biological Trace Element Research*, 88 (2002) 271-279
- 103- Erlund, I.; Meririnne, E.; Alfthan, G.; Aro, A.: "Plasma Kinetics and Urinary Excretion of the Flavanones Naringenin and Hesperetin in Humans After Ingestion of Orange Juice and Grapefruit Juice", *The Journal of Nutrition*, 131 (2001) 235-241
- 104- Hollman, P.C.H.; Katan, M.B.: "Absorption, Metabolism and Health Effects of Dietary Flavonoids in Man", *Biomed & Pharmacother*, 51 (1997) 305-310
- 105- Hwang SL<sup>1</sup>, Shih PH, Yen GC. Neuroprotective effects of citrus flavonoids. *J Agric Food Chem*. 2012 Feb 1;60(4):877-85. doi: 10.1021/jf204452y. Epub 2012 Jan 23.

- 106- Kamisli S<sup>1</sup>, Ciftci O, Kaya K, Cetin A, Kamisli O, Ozcan C. Hesperidin protects brain and sciatic nerve tissues against cisplatin-induced oxidative, histological and electromyographical side effects in rats. *Toxicol Ind Health*. 2013 Apr 3
- 107- Rong Z<sup>1</sup>, Pan R, Xu Y, Zhang C, Cao Y, Liu D. Hesperidin pretreatment protects hypoxia-ischemic brain injury in neonatal rat. *Neuroscience*. 2013 Dec 26;255:292-9. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.030. Epub 2013 Sep 25.
- 108- Choi IY, Kim SJ, Jeong HJ, Park SH, Song YS, Lee JH, Kang TH, Park JH, Hwang GS, Lee EJ, Hong SH, Kim HM, Um JY. Hesperidin inhibits expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and inflammatory cytokine production from mast cells. *Mol Cell Biochem*. 2007 Nov;305(1-2):153-61. Epub 2007 Jul 13.
- 109- ARLAP. Malondialdehit Analizi. [web.deu.edu.tr/arlab/arlab/calisma/protokoller/mda.pdf] 2009
- 110- Prior RL, Cao G. In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med*. 1999;27(11):1173-81.
- 111- Yao KJ, Reddy R, McElhinny GL. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophrenia Res*. 1998;32:1-8.
- 112- Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status : critical review and experimental data. *Free Radic Biol Med*. 2000;29:1106-1114.
- 113- Meng, X, Maliakal, P, Lu, H, Lee, M. J, Yang, C.S. Urinary and plasma levels of resveratrol and quercetin in humans, mice, and rats after ingestion of pure compounds and grape juice. *J Agric Food Chem.*, 52(4): 2004, 935-942.
- 114- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for Lipid peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Biochemistry* 95: 351-358, 1979.
- 115- Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*. 2004;37:112-9.
- 116- Yan J, Chen C, Lei J, et al. 2-Methoxyestradiol reduces cerebral vasospasm after 48 hours of experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Exp Neurol* 2006;202:348-56.



- 117- Jestaedt L, Pham M, Bartsch AJ, Kunze E, Roosen K, Solymosi L, Bendszus M: The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 62(3): 610-617, 2008.
- 118- Grasso G. An overview of new pharmacological treatments for cerebrovascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res Rev.* 44:49-63,
- 119- Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA: Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery* 48:249-262,2001.
- 120- Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med.* 130(8): 671–80, 1999.
- 121- Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery.* 46(2):448-61,2000.
- 122- Spitzweg C, Heufelder AE. More clues from fat mice: leptin acts as an opponent of the hypothalamic neuropeptide Y system. *Eur J Endocrinol.* 136: 590–1, 1997.
- 123- Segal RK, Landt M, Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes.* 45: 988–91, 1996.
- 124- Cusin I, Sainsbury A, Doyle P, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. The ob gene and insulin, a relationship leading to clues to the understanding of obesity. *Diabetes.* 44: 1467–70, 1995.
- 125- Bennet BD, Solar GP, Yuan JO, Thomas GR. A role for leptin and its cognate receptor in haematopoiesis. *Curr Biol.* 6: 1170–80, 1996.
- 126- Graham M. Lord, Giuseppe Matarese, Jane K. Howard, Richard J. Baker, Stephen R. Bloom and Robert I. Lechler. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature.* 394: 897–901, 1998.
- 127- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 6 (1): 1- 9, 1980.

- 128- Pluta RM, Afshar JK, Boock RJ, Oldfield EH: Temporal changes in perivascular concentrations of oxyhemoglobin, deoxyhemoglobin, and methemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 88 (3): 557-561, 1998.
- 129- Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zerwas T, Fisher CM: The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology* 33 (4): 424-436, 1983.
- 130- Lee FYJ, Li Y, Yang EK. Phenotypic abnormalities in macrophages from leptin-deficient obese mice. *Am J Physiol*. 276: 386–94, 1999.
- 131- Sen O, Caner H, Aydin MV, Ozen O, Atalay B, Altinors N, Bavbek M. The effect of mexiletine on the level of lipid peroxidation and apoptosis of endothelium following experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2006;28(8):859-63.
- 132- Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid hemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl* 2008;104:33-41
- 133- Hwang SL<sup>1</sup>, Shih PH, Yen GC. Neuroprotective effects of citrus flavonoids. *J Agric Food Chem*. 2012 Feb 1;60(4):877-85. doi: 10.1021/jf204452y. Epub 2012 Jan 23.
- 134- Kamisli S<sup>1</sup>, Ciftci O, Kaya K, Cetin A, Kamisli O, Ozcan C. Hesperidin protects brain and sciatic nerve tissues against cisplatin-induced oxidative, histological and electromyographical side effects in rats. *Toxicol Ind Health*. 2013 Apr 3
- 135- de Oliveira DM, Dourado GK, Cesar TB. Hesperidin associated with continuous and interval swimming improved biochemical and oxidative biomarkers in rats. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 May 24;10:27. doi: 10.1186/1550-2783-10-27. eCollection 2013.
- 136- Zeng LH, Zhang HD, Xu CJ, Bian YJ, Xu XJ, Xie QM, Zhang RH. Neuroprotective effects of flavonoids extracted from licorice on kainate-induced seizure in mice through their antioxidant properties. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2013 Nov;14(11):1004-12.

- 137- Zhang S, Qi Y, Xu Y, Han X, Peng J, Liu K, Sun CK. Protective effect of flavonoid-rich extract from *Rosa laevigata* Michx on cerebral ischemia-reperfusion injury through suppression of apoptosis and inflammation. *Neurochem Int.* 2013 Nov;63(5):522-32. doi: 10.1016/j.neuint.2013.08.008. Epub 2013 Sep 4.
- 138- Tamilselvam K<sup>1</sup>, Braidy N, Manivasagam T, Essa MM, Prasad NR, Karthikeyan S, Thenmozhi AJ, Selvaraju S, Guillemin GJ. Neuroprotective effects of hesperidin, a plant flavanone, on rotenone-induced oxidative stress and apoptosis in a cellular model for Parkinson's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;2013:102741. doi: 10.1155/2013/102741.
- 139- Naveen Tirkey,<sup>1</sup> Sangeeta Pilkhwal,<sup>1</sup> Anurag Kuhad,<sup>1</sup> and Kanwaljit Chopra. Hesperidin, a citrus bioflavonoid, decreases the oxidative stress produced by carbon tetrachloride in rat liver and kidney. *BMC Pharmacol.* 2005; 5: 2. Published online Jan 31, 2005.
- 140- Cahill J, Calvert JW, Solaroglu I, Zhang JH. Vasospasm and p53-induced apoptosis in an experimental model of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 1868–74.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.  
**BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu**



**TOPLANTI TARİHİ** : 08.05.2013  
**TOPLANTI NO** : 2013/04

2- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2013-08-08/05 Protokol no'lu "Ratlarda Deneysel Subaraknoid Kanamayı İzleyen Serebral Vazospazm Üzerine Hesperidin'in Nöroprotektif Etkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

**ASLI GİBİDİR**

*Emine Y. Sipahi*

**Prof. Dr. Emine YILMAZ SİPAHİ**  
**Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkan Vekili**