

**T.C.**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**DENEYSEL SUBARAKNOİD KANAMA MODELİNDE**  
**VALPROİK ASİDİN SEREBRAL VAZOSPAZM ÜZERİNE ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Celal Özbek ÇAKIR**  
**NOROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Ayhan KOÇAK**

## TEŐEKKÜR

Nöroşirürji ihtisasım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemedен her türlü desteği sağlayan sayın Doç. Dr. Süleyman Rüőtü ÇAYLI, Doç. Dr. Ayhan KOÇAK, Doç. Dr. Selami Çağatay ÖNAL, Doç. Dr. Özkan ATEŞ ve Yrd. Doç. Dr. Arif ALADAĒ'a teőekkür ve őükranlarımı sunarım.

Tez konusunu seçmemde ve manipölasyonlardaki yardımları nedeniyle tez hocam Doç. Dr. Ayhan KOÇAK'a, patoloji konusunda ve tezimin tamamlanmasında her türlü desteği veren sevgili ablam Yrd. Doç. Dr. Latife BEYAZ ve eői Yrd. Doç. Dr. Feyzullah BEYAZ ve Prof. Dr. Fuat Aydın'a, tez süresince verdikleri destek nedeni ile Dr. Akif DURAK, Dr. Tuncay ATEŞ, Dr. Cengiz GÖLÇEK ve Dr. Gökhan REŐİTOĒLU ve diğer tüm çalışma arkadaşlarıma, tez çalıőmam süresince her zaman yanımda olan sevgili eőime teőekkürlerimi borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER .....	2
İÇİNDEKİLER .....	3-4
KISALTMALAR.....	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	6-8
2. GENEL BİLGİLER.....	9-23
2.1. Tanım	
2.1.1. Subarachnoid Kanama	
2.1.2. Serebral İskemi	
2.1.3. Serebral Vazospazm	
2.2. Epidemiyoloji	
2.2.1. Subaraknoid Kanama Sonrası Vazospazm İnsidansı ve Zaman Aralığı	
2.2.2. Risk Faktörleri	
2.3. Patoloji	
2.4. Etimoloji ve Patogenez	
2.4.1. Etiyoloji	
2.4.2. Patogenez	
2.4.2.1. Proliferatif, İmmun ve İnflamatuvar mekanizmalar	
2.4.2.2. Serbest Radikaller	
2.4.2.3. Eikazonoidler ve Vazospazm	
2.4.2.4. Endotel ve vazospazm	
2.4.2.5. Hipotalamik hasar ve denervasyon hipersensitivitesi	
2.4.3. Vazospazmın Önlenmesi ve Serebral Koruma	
2.4.3.1. Sıvı Kontrolü	
2.4.3.2. Subaraknoid Kanın Temizlenmesi	
2.4.3.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri	
2.4.3.4. Diğer Önleyici Tedaviler	
2.5. Valproik Asit	
3. MATERYAL ve METOD.....	23-26

3.1. Deney GruplarıI	
3.2. Cerrahi İşlem	
3.2.1. Anestezi	
3.2.2. Sisterna Manga Ponksiyonu Subarachnoid Kanama Oluşturulması	
3.2.3. Subarachnoid Kanama ve Tedavi gruplarına İntraperitoneal Uygulama	
3.2.4. Perfüzyon, dekapitasyon ve Doku Orneklemesi	
3.3. Histopatolojik İnceleme	
3.3.1. Damar Yüzey Alanı Hesaplaması	
3.4. İstatiksel Analiz	
4. BULGULAR.....	27-30
5. TARTIŞMA.....	31-34
6. SONUÇ.....	35
7. ÖZET.....	36
8. SUMMARY.....	37
9. KAYNAKLAR.....	38-44

## KISALTMALAR

ADH	Atrial diüretik hormon
AMPA	Alfa-metil propionik asid
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
c-AMP	Siklik Adenozin 3'-5' Monofosfat
DSA	Dijital substraksiyon anjiyografisi
EEG	Elektroensefalogram
ET	Endotelin
GABA	Gama-amino bütirik asid
GSH	Redükte Glutasyon
MAO	Monoaminoaksidaz
MDA	Malondialdehid
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NMDA	N-metil-D-aspartat antagonisti
ROT	Reaktif Oksijen Türevleri
SAK	Subaraknoid Kanama
SOD	Süperoksid Dismütaz
VPA	Valproik asid

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kranial ya da spinal bölgede pia mater ile araknoid zar arasındaki beyin omurilik sıvısının bulunduğu subaraknoid boşlukta çeşitli nedenlere bağlı olarak oluşan kanamalar subaraknoid kanama (SAK) olarak isimlendirilmektedir (1,2,3). Farklı yollar ile ortaya çıkabilen subaraknoid kanamanın en sık nedeni anevrizma rüptürü iken %30 ila %50 oranlarında bir mortalite ile seyreden bu patoloji nisbeten sık görülen bir durumdur (4). Ülkemizde, yaklaşık her yıl 7000 kişinin anevrizmal subaraknoid kanama nedeni ile tedaviye ihtiyaç duyduğu göz önüne alınırsa; nöroşirürjiyenler açısından subaraknoid kanama ve beraberinde getirdiği problemler oldukça iyi bilinmesi gereken patolojilerdir (5).

Subaraknoid kanamayı takiben ortaya çıkan vazospazma bağlı gelişen serebral iskemi, subaraknoid kanamadan sonra gelişen morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden birisidir. Her ne kadar serebral vazospazmın patogenezi henüz tam olarak anlaşılamamış olsa da, yapılan çok sayıda araştırma sonucunda elde edilen bulgular subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazmın multifaktöriyel ve komplike bir süreç olduğunu ortaya koymaktadır (6).

Vazospazmın multifaktöriyel olmasına bağlı olarak bu konuda yapılan çalışmalarda ortaya çok sayıda hipotez konulmuş ve vazospazmın gelişiminde etkili olduğu düşünülen bu süreçlere yönelik değişik tedavi yöntemleri de bu çalışmalar doğrultusunda denenmiştir.

Bununla birlikte, bu hipotezlere dayalı araştırmalardan ortaya çıkan sonuçlar, subaraknoid kanama sonrası açığa çıkan bazı eksitatör ve inhibitör kimyasalların hücre hasarında ve nöronal korumada rol aldıklarını ortaya koymuştur (6,7,8,9).

Subaraknoid kanama sonrası, glutamat ve aspartat kontrolsüz olarak salınmaktadır. Nöronların glutamata maruz kalmasını takiben dakikalar içerisinde glutamat, N-metil-D-aspartat antagonisti (NMDA) ve Alfa-metil propionik asid (AMPA) reseptörlerini aktive eder, bunun sonucunda da kalsiyum, sodyum ve suyun hasarlı bölgedeki hücelere girişine neden olur. Artan hücre içi kalsiyum, hücresel oksidatif stresin artışına neden olarak hücre hasarına neden olur. Aynı zamanda, artan hücre içi kalsiyum lipaz, proteaz ve endonükleaz gibi enzimlerin aktive olmasına neden olarak DNA, hücre proteinleri ve lipidlerin hasar görmesine bağlı olarak hücre ölümünü meydana getirir. Bunun yanında, hücre hasarını en aza indiren endojen koruyucu mekanizmalar bulunmaktadır, bunlara en iyi örnek olarak ise GABA erjik nöronal transmisyon gibi inhibitör nöronal siklusların aktivasyonunu gösterebiliriz (7,10,11,12).

Son dönemde yapılan çalışmalarda, iskemiye takiben gelişen beyin hasarı ve oto koruyucu mekanizmalar açısından serebral iskemi ve epilepsi arasında birçok benzerliğin olduğu gösterilmiştir (13). Bu bulgular doğrultusunda, epileptik nöbete bağlı gelişen beyin hasarını en aza indirmede kullanılan ilaçların aynı zamanda iskemik hasarı da en aza indirmede kullanılabileceği düşüncesiyle çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu araştırmalarda çok sayıda antiepileptik ilaç denenmiştir (13,14,15). Antiepileptik ilaç olarak kullanılan valproik asid değişik mekanizmalarla etki gösteren bir ilaç olup, sodyum kanal blokeri olarak etki eder ve primer afferent nöronlarda T tip kalsiyum kanallarının sayısını azaltır. Bununla birlikte yüksek konsantrasyonlarda uygulanan ilacın, tüm beyinde valproik aside (VPA) bağlı Gama-amino bütirik asid (GABA) seviyelerini yükselttiği gözlenmiştir. Diğer taraftan, VPA'in glutamat sekresyonunu azalttığı bilinmekle birlikte, bu maddenin hücelerde anti-

apoptotik bcl ailesine ait reseptör sayısının artmasına neden olarak apoptotik hücre ölümünü azalttığı da tespit edilmiştir (14).

Tüm bu verilerin ışığında, çalışmamızın amacı subaraknoid kanamayı takiben posterior sirkülasyonda ortaya çıkan vazospazma bağlı olarak serebral damar duvarında gelişen yapısal değişikliklerin valproik asid ile geri dönebilirliğini incelemektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. TANIM**

#### **2.1.1. SUBARAKNOİD KANAMA (SAK)**

İntra kraniyal kanamaya bağlı ölümler, santral sinir sistemine bağlı hastalıkların neden olduğu ölümlerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Kanama, beyin parankiminden ziyade daha çok subaraknoid aralığa olmuş ise şekillenen bu klinik tabloya subaraknoid kanama (SAK) adı verilmektedir (1,2,4,5,16,17,18,19). Tüm strokların yaklaşık %4'ünü oluşturan subaraknoid kanamanın etiyolojisinde, intra kraniyal anevrizma rüptürü %80'lik oran ile en büyük kısmı oluşturmaktadır. Arterio-venöz malformasyonlar, tümörler, infeksiyonlar, vaskülit vb sistemik hastalıklar, subaraknoid kanamanın diğer nedenleri arasında sayılan faktörlerdir (20).

Araştırmalar sonucunda subaraknoid kanamanın oluşumunda bazı risk faktörlerinin olduğu kabul edilmektedir. Bu risk faktörleri içerisinde, hipertansiyon, tütün ürünleri ve alkol kullanımı ile intrakraniyal basıncın artmasına neden olabilecek aktiviteler (atlama, defekasyon, ıkınma vb) sayılabilir.

Subaraknoid kanamanın insidansı ve prevalansı ile ilgili çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Ancak bu çalışmaların sonucunda ortak bir sonuca ulaşmak mümkün

olmamıştır. Bunun nedeni ise farklı populasyonlarda, farklı yaşam tarzı, genetik yapı ve risk faktörlerinin bulunması gösterilmiştir(2,4,16,19).

Subaraknoid kanama geçiren hastalar geniş bir klinik spektrumu ile karşımıza çıkmaktadırlar. Nörolojik muayenesinde baş ağrısı dışında hiçbir patoloji bulunmayan hastaların yanında koma tablosunda acil servise getirilen hastalar da olabilmektedir. Subaraknoid kanama geçiren hastaların anamnezlerinde, bu hastaların yaklaşık %50'de bazı öncü bulguların ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu bulgular genellikle anevrizma domundan olan hafif sızıntılara veya domun genişlemesi sonucunda meydana gelebilecek nöronal yapıların basısına bağlı olabilmektedir (21,22). Domun genişlemesiyle, örneğin; özellikle posterior sirkülasyon anevrizmalarında 3. cü kranial sinir felci ve görme alanı defektleri ile karşılaşılabilir.

Anevrizmanın hafif sızdırması durumunda ise baş ağrısı, bulantı, fotofobi gibi şikayetler ortaya çıkabilmektedir. Asıl kanama, genellikle bu gibi öncü şikayetlerden yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkmaktadır ve bu aradaki dönemde hastalar migren, sinüzit, menenjit vb. gibi tanılar ile büyük oranda atlanmaktadır.

Subaraknoid kanama ile başvuran bir hastanın en önemli şikayeti ani ortaya çıkan, zonklayıcı tarzda ve dayanılması güç baş ağrısıdır. Hastaların büyük bir kısmında ağrı ile birlikte kanamanın miktarına göre kısa süreli şuur kaybından komaya kadar değişebilen bilinç bozukluğu ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %90'da genellikle kanamanın ilk 6 saati içinde ense sertliği, Kerning ve Brudzinski gibi meninks irritasyon belirtileri ortaya çıkar. Bu bulgular üç günden iki haftaya kadar devam edebilir (23).

Konvülziyonlar, kranial sinir bulguları, motor ve sensoriyel bulgular subaraknoid kanamanın görülebilecek diğer bulgularıdır. Bunların yanında sıvı-elektrolit dengesizlikleri, sempatik sistem deşarjı sonucunda gelişen subendokardiyal iskemi nedeni ile meydana gelen EKG değişiklikleri vb. sistemik problemler ortaya çıkabilir. Retina ve vitreusa olan

intraoküler hemorajiler oluşabilir ve bu durumda subaraknoid kanama için oldukça karakteristik olan subhyaloid kanamalar meydana gelir (1).

Subaraknoid kanamanın tanısında altın anahtar hastanın subaraknoid kanama geçiriyor olabileceğinden şüphelenmektir. Lomber ponksiyon kullanılan en eski yöntemdir. Ardışık üç tüpe alınan BOS örneklerinde santrifüj sonrası ksantokromi izlenir. BOS'da ksantokromi 4 ila 6 saatte gelişir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile erken dönemde subaraknoid kanama tanısı konulabilir, ancak acil kullanım zorluğu, işlemin uzun sürmesi ve subaraknoid kanama geçiren hastaların büyük kısmının klinik tablosunun stabil olmaması nedeni ile bu süreyi tolere edememeleri kısıtlayıcı faktörlerdir.

Bilgisayarlı tomografi (BT); tanı amacı ile kullanılan en önemli yöntemdir. Günümüzde birçok merkezde kolaylıkla bulunabilmesi, erken dönemde tanı konulmasında yardımcı olması, kanama ile beraber hidrosefali, intraserebral hematoma, subdural hematoma gibi intra kranial patolojileri de hızlı bir şekilde gösterebilmesi BT'nin önemini korumasında etkilidir (2).

Dijital substraksiyon anjiyografisi (DSA); kanamanın nedeninin anlaşılmasında en önemli yöntemdir. Bununla birlikte, sadece kanama nedeninin bulunmasında değil aynı zamanda birden fazla anevrizmanın da tespit edilmesinde, vasküler anatomisinin detaylı bir şekilde ortaya konmasında gereklidir.

### **2.1.2. SEREBRAL İSKEMİ**

İskemik serebrovasküler hastalık, serebral damarların bir veya bir kaçının çeşitli patolojiler sonucu tutulduğu ani başlangıçlı, fokal veya global nörolojik semptomlardır. Bu patolojiler, damar duvarının herhangi bir lezyonu, permeabilite değişikliği, damar lümeninin

emboli veya trombus ile tıkanması, kan viskozitesindeki artış, ateroskleroz, arterit vb. durumlar olabilir.

Normal olarak serebral kan akımı 50-100 ml/dk/100 g beyin dokusu olup, bu değer 15 ml'nin altına indiği zaman nöronal fonksiyonlarda azalma başlar. Azalma birkaç dakika veya saat içinde iskemik alanın kollateraller tarafından beslenmesi veya oklüzyona neden olan parçaların doğal fibrinolitik yollarla devre dışı bırakılması ile normale dönebilirse, yavaşlamış olan nöronal fonksiyonlar da normale dönebilir. Bu duruma geçici iskemik atak adı verilmektedir. Eğer serebral perfüzyon bu sürede regüle edilemez ve hipoperfüzyon devam ederse iskemik enfarkt, klinik strok ile sonlanır.

Yukarıda da belirtildiği gibi normal olarak ortalama 50-100 ml/dk/100 g beyin dokusu olan serebral kan akımı, 20-25 ml'nin altına indiğinde beyin işlevleri bozulmaya ve EEG (Elektroensefalogram) yavaşlamaya başlar. 15-20 ml olduğunda EEG düz çizer, 10 ml'nin altına indiğinde ise dönüşümsüz beyin hasarı oluşur. Burada ikinci önemli kavram "iskemik penumbra"dır. Bu bölge elektriksel olarak sessiz ancak iyon pompaları bozulmamış bölgedir. Yani kan akımı yeniden sağlanabilir veya çeşitli koruyucu metotlar ile uygun müdahalede bulunulabilirse bu bölge canlılığını tekrar kazanabilir. İskemik stroktaki tedavilerin hedefi de bu bölgenin canlılığını tekrar kazandırmaktır(24, 25, 26,27,28).

Subaraknoid kanamada hem anterior, hem de posterior sirkülasyonda meydana gelen değişiklikler nedeni ile iskemi ortaya çıkabilmektedir. Anevrizma rüptürü sonucu meydana gelen subaraknoid kanamada şekillenen iskemi nedenleri başlıca aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

a) Serebral vazospazm

b) Hipotansiyon

I-Santral: Nörojenik ve hümoralempatik deşarja bağlı

II-Sistemik: Kardiak veya iatrojenik sebeplere bağlı

- c) Hipovolemi: Kardiak outputun azalması, hipotalamik disfonksiona bağlı uygunsuz ADH (Atrial diüretik hormon) ve atrial natriüretik faktör salınımı.
- d) İntrakraniyal basınç artışı: Tekrar kanama, hematoma, hidrosefali, ödem vb.
- e) Metabolik bozukluklar: Sempatik deşarja bağlı artan stres hormonları nedeni ile glukoz toleransının azalması.

### **2.1.3. SEREBRAL VAZOSPAZM**

Serebral vazospazm, subaraknoid kanamadan günler sonra ortaya çıkan, değişken şiddette ve reversibl olabilen serebral arterlerin daralmasıdır. Vazospazma neden olabilecek miktarda subaraknoid kanama genellikle sakküler bir anevrizmanın rüptürüne bağlı gelişmekle birlikte travmatik vasküler malformasyonlar ve tümoral kanamalar da vazospazma neden olabilir (12,24,25,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37).

Vazospazm, genellikle subaraknoid kanamayı takiben üçüncü günden sonra gelişmeye başlar ve 4. ile 12. günler arasında gelişme olasılığı ve şiddeti artar. Sadece intradural serebral arterleri etkileyen vazospazm özellikle beyin sapı düzeyindeki büyük arterleri etkileme eğilimindedir.

Anjiyografik vazospazm, subaraknoid kanamayı takip eden majör serebral arterlerin anjiyografi ile gösterilebilen ve sık görülen daralmasıdır. Klinik vazospazm ise daha az sıklıkta görülen serebral iskemi veya nörolojik defisite neden olan bir daralmadır. Bu olay geri dönebilen uzamış iskemik nörolojik defisitten serebral enfarkt oluşumuna kadar değişebilir. Anjiyografik vazospazm, gecikmiş iskemik vazospazmdan yaklaşık iki kat fazla görülür. Bunun nedeni büyük bir olasılıkla serebral otoregülatuar mekanizmaların kişiler arasında farklılıklar göstermesidir. Bunlar arasında hastanın kan volümü, arteriel kan basıncı vb sebepler bulunur.

Vazopazmın dağılımı ve şiddeti subaraknoid kanın lokalizasyonu ve kalınlığına bağlıdır (30). Serebral vazospazm, Willis poligonundan çıkan çıkan büyük çaplı arterlerden birinin beslediği alanda fokal veya global serebral kan akımının azalmasına bağlıdır. Çok sayıda araştırmacı serebral vazospazmdaki kliniğin ortaya çıkışını; serebral kan akımındaki azalmaya, serebral mikrosirkülasyondaki bozulmaya ve distal mikroembolilere bağlayarak açıklamıştır. Crompton ve ark 1964'te vazospazm sonrası gelişen serebral enfarktın tomografik görünümü ile otopsi bulguları ve serebral büyük arterlerin dağılım alanındaki iskemik uyuma dikkat çekmişlerdir (31, 32,38).

Daha önce de bahsedildiği gibi semptomatik vazospazmın klinik bulgularının ortaya çıkması bir takım faktörlere bağlıdır. Bunlar etkilenen arterin lokalizasyonu, etkilenme şiddeti, hastanın yaşı, hipertansiyon, hipotansiyon gibi faktörlerin varlığı, kollateral sirkülasyonun durumu gibi faktörlerdir. Nörolojik bulguların başlangıcında sıklıkla ateş yüksekliği, meninjit bulguları ve nonspesifik bir apatik tablo vardır. Anterior sistem etkilenmişse daha çok hemiparezi, hemihipoestezi, görme bozuklukları, disfazi ve bilinçte dalgalanmalar klinik tabloya hakimdir. Posterior sirkülasyon tutulmuşsa dizartri, diplopi, vertigo, ataksi ve solunum değişiklikleri ön plandadır (39).

Semptomatik vakaların yaklaşık %50'sinde kalıcı serebral enfarkt gelişir. Geri kalan hasta grubunda anjiyografik vazospazma rağmen defisitsiz tam düzelme mümkündür. Vazopazmın ortaya çıkışının geç olması ve göreceli olarak ortaya çıkışının tahmin edilebilir olması, diğer iskemi türlerinden farklı olarak bir tedavi penceresi sunmaktadır. Her ne kadar serebral vazospazm, subaraknoid kanama geçiren insanların mortalite ve morbiditelerinin yüksek olmasında halen çok önemli bir etken olsa da son 20 yılda vazospazm hakkındaki bilgilerimizin artması ve onu kontrol edebilme yeteneğimizin ilerlemesi vazospazma bağlı mortalite ve morbiditesini azaltmıştır.

## **2.2. EPİDEMİYOLOJİ**

### **2.2.1. Subaraknoid Kanama Sonrası Vazospazm İnsidansı ve Zaman Aralığı;**

Bu konudaki literatürlerin taranması sonucunda elde edilen bilgilere göre subaraknoid kanama sonrası anjiyografik vazospazm insidansı kabaca %50, ortalama %20-80 arasındadır. Vazospazm, başlangıç kanamasından sonraki ilk hafta içinde ortaya çıkar, ikinci hafta içerisinde şiddetli bir pik yapar ve genellikle üçüncü veya dördüncü haftalarda sonlanır (5,12,31,32,33,40,41,42).

### **2.2.2. Risk Faktörleri;**

Yapılan bazı çalışmaların sonuçları, bilgisayarlı tomografi (BT) de görülen kanamanın miktarı ve lokalizasyonu ile anjiyografik vazospazm riski ve dağılımı arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Fisher derecelendirme sistemi (31) ve modifikasyonu bu amaçla kullanılmaktadır. Bu sisteme göre BT’de subaraknoid kanama 4 gruba ayrılır.

Grup I: Kan görülmemekte (çok az riskli)

Grup II: 1mm den az kalınlıkta ince kan tabakası

GrupIII: 1mm den kalın kan tabakası (orta derece yüksek)

GrupIV: İntra serebral veya intra ventriküler klot

Bu konu ile ilgili olarak erken cerrahi ile subaraknoid mesafedeki kanın temizlenmesinin anjiyografik vazospazm riskini azaltacağı söylenir. Risk faktörleri aynı zamanda semptomatik vazospazm için de belirlenmiştir. Kötü klinik durum, 35 den küçük yaş ve sigara içilmesi vb. bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (3).

## **2.3. PATOLOJİ**

### **2.3.1. Vazospazmda Arteriyel Duvar Değişiklikleri;**

Hayvanlardaki deneysel subaraknoid kanamadan sonra ve anjiyografik vazospazmın görüldüğü insanlarda yapılan biopsilerde patolojik bir takım arteriyel duvar değişiklikleri görülmüştür. Elektron mikroskopik inceleme ile yapılan çalışmalarda endotel hücre tabakalarında vakuolizasyon, interendoteliyal sıkı bağlantılarda bozulma ve endoteliyal dökülme ve luminal mikrotrombozis gibi değişiklikler görülmüştür. Tunika intima, altta kalan internal elastik lamina gibi mediya katmanının kontraksiyonuna neden olmuştur (36,37,43). Daha önceki çalışmalarda ödem, polimorf hücre infiltrasyonu, granülasyon dokusu oluşumu, düz kas hücrelerinin migrasyonu veya proliferasyonuna bağlı fibroplazi ve kollejenizasyona bağlı intimal kalınlaşma belirlenmiştir.

Hem deneysel hem de insandaki vazospastik damarların özelliği belirgin kalınlaşmış media tabakası ve subaraknoid kanamadan sonra damar duvarında yangısal veya hipertrofik reaksiyonel sekonder değişikliklerdir. Bu nedenle damar duvarı kalınlığı primer olarak vasküler kontraksiyon ve duvar alanında artış, adventisyanın enflamatuvar infiltrasyonuna bağlıdır (30,31). Vazospazma tunika mediada değişik miktarda myonekroz eşlik eder. Serebral arterlerde eksternal elastik lamina bulunmaz ancak subaraknoid kanamadan sonra adventisya genellikle fibrin ve eritrositlere bağlı olarak gelişen granülasyonla sekonder kalınlaşmıştır (44).

## **2.4. ETİYOLOJİ ve PATOGENEZ**

### **2.4.1. Etiyoloji;**

Geçmiş dönemlerde subaraknoid mesafedeki kan kalıntılarında salınan bir takım kimyasalların spazmojenler oldukları düşünülmüştür. Ancak 1980 ve 1990'lı yıllarda yapılan



araştırmalarda kırmızı kan hücreleri, bunların hemolizi sonucu ortaya çıkan hemoglobin ve özellikle de oksihemoglobinin vazospazmdan primer olarak sorumlu olduğu düşünölmektedir.

#### **2.4.2. Patogenez;**

Deneysel hayvan çalışmalarında yıllar içerisinde patogenez ile ilgili birçok teori elde edilmiştir (45, 46, 47). Bunların sonucunda vazospazmın kompleks ve multifaktöryel bir patogenezi olduğu, tek bir mekanizma veya hipotez ile de açıklanamayacağı ortaya çıkmıştır.

##### **2.4.2.1.Proliferatif, İmmun ve Enflamatuvar Mekanizmalar:**

Vazospastik arter duvarının normal arter duvarı ile kıyaslandığında daha kalın olduğu bulgusu, subaraknoid kanama ile bağlantılı olarak vazospazmda damar duvarına yangısal hücre infiltrasyonu veya miğrasyonu olduğu ve arter duvarının yapısında bulunan hücrelerin proliferere oldukları düşüncesini geliştirmiştir (48). Son çalışmalar, vazokonstrüksiyonun tek başına belirgin arter duvarı kalınlaşmasına neden olduğunu göstermektedir, ancak bu durum genel duvar alanında çok az değişikliğe neden olur.

İmmun mekanizmalar da vazospazmda rol almaktadır. Albin ve arkadaşları geliştirdikleri teorilerinde bunu öne sürmüşlerdir. Buna kanıtı olarak da subaraknoid kanama geçirmiş ve vazospazm bulunan hastaların serumlarında C3 immün kompleks miktarının yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (28).

Vazospazmda non-immun enflamatuvar süreçlerin de rolü olduğu düşünölmüş ve periarteriyel enflamasyon, sitokinler ve intrasellöler adezyon molekülleri incelenmiştir.

##### **2.4.2.2. Serbest Radikaller:**

Serbest radikal, dış yörüngesinde çiftlenmemiş yani serbest bir elektron bulunduran atom veya molekül demektir (21). Bu tek elektron çiftlenme eğiliminde olduğu için serbest radikaller ileri derecede reaktiftirler. Serbest radikal reaksiyonları normal biyolojik olaylar

sürecinde geniş bir spektrum içinde yer alır ve birçok hücrel enzim ve elektron transport sistemi katalizör fonksiyonu görerek sınırlı miktarda serbest radikal oluştururlar. Fizyolojik şartlar altında ara ürün olarak sınırlı miktarlarda meydana gelen bu radikaller biyolojik korunma mekanizmaları ile ortamdan uzaklaştırılırlar. Ancak bazı patolojik durumlarda serbest radikallerin aşırı miktarda üretilmesi istenmeyen etkilere yol açar.

İnsan vücudunda pek çok serbest radikal bulunmaktadır. Bunlar molekül yapılarına göre oksijen merkezli (süperoksit radikali), sülfür merkezli (glutasyon radikali), karbon merkezli (CCl<sub>3</sub>) gibi isimlendirilirler. En sık görülen oksijen merkezli radikallerdir (22).

Serbest oksijen radikalleri birçok hastalığın fizyopatolojisinde rol almaktadır. Son yıllarda, ileri derecede reaktif olan bu moleküllerin, serebral iskemi, kafa travması gibi serebral hasara neden olan durumlardan sonra gelişen nöronal zedelenmede önemli rollerinin olduğu belirlenmiştir.

Oksijen merkezli serbest radikaller;

- Süperoksit Radikali (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>); Oksijen molekülünün bir elektron kabul etmesi ile oluşur. Bu radikal en hızlı ve en kolay oluşan radikaldir ve diğer radikalleri oluşturduğu için önemlidir. Oksijen toksisitesinin ana faktörüdür. Oluşumuna etki eden faktörler çevresel faktörler (yüksek enerjili elektromanyetik dalgalar vb.) ve enzimatik ve non-enzimatik reaksiyonlar (katekolaminler, hemoglobinin ootoksidasyonu vb.) diye ayrılabilir (49).
- Hidrojen Peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); Oksijen molekülüne iki elektron eklenmesi ile oluşur. Ortamda su bulunduğunda süperoksit dismutasyona uğrayarak hidrojen peroksiti oluşturur. Normalde mitokondrial süperoksid dismutaz (SOD) enzimi ile süperoksit radikal konsantrasyonu minimal düzeyde tutulmaya çalışılır ve oluşan radikalın sitoplazmaya geçişi engellenmeye çalışılır (21). Ancak bu radikal yüksek konsantrasyonlara ulaştığında hücreyi penetre ederek içeri girer. ATP seviyesini azaltır,

hücre membranını, DNA, Ca<sup>++</sup> rezervlerini ve mitokondri gibi hedef organelleri tahrip ederek hücrenin saniyeler içinde parçalanmasına neden olur (50).

- Hidroksil Radikali (OH); Oksijen molekülüne üç adet elektron eklenmesi ile hidroksil radikali oluşur. Hidroksil radikali en aktif olandır ve oluşması için ortamda katalizör olarak demir (Fe) ve bakır (Cu) gibi transizyonel metallerin bulunması gerekir. Bu metallerin varlığında meydana gelen fenton reaksiyonları ile hidroksil radikali oluşur (20). Hidroksil radikali hücre içindeki hemen tüm moleküllerle reaksiyona girebilir.

Reaktif oksijen türevleri (ROT) aerobik canlılar için gerekli birçok reaksiyonda yer alırlar ve bunlar endojen antioksidan sistemlerle ortadan kaldırılırlar. Normalde ROT ile endojen antioksidan mekanizmalar arasında var olan denge ortadan kalkarsa oksidatif stres gelişir (1, 5). ROT biyolojik moleküllerle etkileşirler. Proteinleri hasara uğrattırlar, DNA'yı kırar ve lipid peroksidasyonunu başlatırlar (51).

Serbest radikallerin biyolojik hücresel kaynakları;

\*İndirgenmiş flavinler, tiyoller, epinefrin, antibiyotik gibi küçük moleküllerin oto oksidasyonu.

\*Ksantin oksidaz, siklooksigenaz, lipooksigenaz, aldehid oksidaz, amin oksidaz, flavin dehidrogenaz gibi enzimlerin katalitik siklusu.

\*Mitakondriyal elektron transport zinciri.

\*Peroksizomal oksidan enzimler.

\*Katekolaminler.

\*Granülosit aktivasyonu.

\*Vasküler endotel.

\*Demir, bakır gibi transizyonel metallere.

Serbest radikallerin biyolojik hedefleri ve toksik etkileri ptoteinler, nükleik asitler, DNA, karbonhidratlar, membran lipidleri ve lipid peroksidasyonu üzerine olmaktadır.

#### **2.4.2.3. Eikozanoidler ve Vazospazm:**

Eikozanoidler genellikle membran fosfolipidlerinden elde edilen bileşimlerdir. Subaraknoid kanama gibi belirgin stimuluslar fosfolipidlerin metabolize olmasına neden olarak prostoglandinler ve lökotrienlerin gelişmesine neden olurlar. Bazı prostoglandinlerin vazodilatasyon yapan ve prostoglandin E2, tromboksan A2 gibi daha çok vazokonstriksiyon yapan prostoglandin veya lökotrienlerin sonucunda geliştiği düşünülmektedir (51).

#### **2.4.2.4. Endotelin ve Vazospazm:**

Vasküler endotel damar düz kas tonusunu belirleyen en önemli faktörlerden birisidir. Vasküler endotel vazodilatör ve vazokonstriktör maddeler salgılar ve bunların neticesinde damar tonusunu vazodilatör ve vazokonstriktörler arasındaki denge belirler. Asetilkolin ve bradikinin damar endotelinden birçok maddenin salınımına neden olur. Bunlardan en önemlilerinden birisi EDRF (Endotel kökenli relaksasyon faktörü)'dir. Bu madde damar duvarındaki düz kaslarda vasküler relaksasyona neden olmaktadır. Periarteriyel kan pıhtısından salınan oksihemoglobinin normal EDRF ile etkileşerek bunun sonucunda uzamış vazokonstriksiyon geliştiği düşünülmektedir. Vasküler endotelden salınan en önemli vazokonstriktör madde Endotelin 1(ET<sub>1</sub>) ve ET<sub>2</sub> dir. Endotelin vasküler endotelden salınan bir peptittir ve son derece kuvvetli bir vazokonstriktördür (53).

#### **2.4.2.5. Hipotalamik Hasar ve Denervasyon Hipersensitivitesi:**

Serebral arterler subaraknoid kan ile karşılaşınca meydana gelen adrenerjik inervasyon kaybının denervasyon hipersensitivitesine yol açtığı, bunun da vazospazma neden olduğu düşünülmektedir. Subaraknoid kanamaya bağlı kafa içi basıncının artması sonucunda anterior

hipotalamusun hasarlanması ile sempatik hiperaktivite meydana gelir ve subendokardial iskemi ve benzer olaylar sonucunda kardiovasküler sistem de etkilenir ve EKG değişiklikleri meydana gelir.

### **2.4.3. VAZOSPAZMIN ÖNLENMESİ VE SEREBRAL KORUMA**

#### **2.4.3.1. Sıvı Kontrolü**

Vazospastik iskemiye önlemedeki en önemli metod, subaraknoid kanamadan sonraki hipovolemiden ve anemiden uygun hidrasyon ve eritrosit ile kaçınmak ve antihipertansif ve antifibrinolitik ilaçları mümkün olduğunca almamaktır. Sistemik kan basıncını hafif düzeyde hipertansif (130-160 mm Hg) tutmak önemlidir.

#### **2.2.3.2. Subaraknoid Kanın Temizlenmesi**

Klinik ve deneysel çalışmalar göstermiştir ki subaraknoid klotun cerrahi olarak temizlenmesi vazospazm riskini azaltmaktadır.

#### **2.4.3.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri**

Nimodipin dihidropiridin-sensitif (L-tip), kalsiyum kanallarını bloke ederek intrasellüler kalsiyum artışını engeller ve bu konuda yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı etkinliği gösterilmiştir (Anevrizmal subaraknoid kanamadan sonra) (54).

#### **2.4.3.4. Diğer Önleyici Tedaviler:**

Değişik çalışmalarda vazospazmda koruma amaçlı test edilen diğer ilaçlar yüksek doz metilprednizolon, vazodilatör kalsitonin ilişkili peptid, hidroksil radikali temizleyicileri, papaverin, nöroprotektif ebselen, bir grup ET-1inhibitörü ve proflaktik balon anjioplastidir (55, 56,57).

## 2.5. VALPROİK ASİD

Valproik asid değişik mekanizmalarla etki eden bir antiepileptik ilaçtır. Etki mekanizmalarından bir tanesi sodyum kanal blokajıdır ve ayrıca primer afferent nöronlarda T tip Ca kanallarını azalttığı görülmüştür.İlaçın yüksek konsantrasyonlarında tüm beyinde valproik aside bağlı GABA seviyelerini yükselttiği çeşitli çalışmalarda saptanmıştır. Bunların dışında valproik asidin, antiapoptotik bcl ailesinin regülasyonu ile apoptotik hücre ölümünü azalttığı gösterilmiştir (58).

Yapılan çalışmada kullandığımız sodyum valproat'ın (Depakin 400mg/4 ml-sanofi-synthelabo) oral ve IV. uygulanım sonrası biyoyararlılığı %100'e yakındır. Dağılım hacmi esas olarak kanla ve hareketli hücre dışı sıvılarla olan valproat beyne ve BOS a geçme özelliğine sahiptir. Sodyum valproat glukuronidasyon ve beta–oksidasyon yoluyla metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla atılır (59).

### **3. MATERİYAL ve METOD**

#### **3.1. DENEY GRUPLARI**

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Araştırmamızda, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı ve ağırlıkları 2,4-3,3 kg arasında değişen 24 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Deney düzeninde kontrol grubu (K) 6, subaraknoid kanama grubu (SAK) 9 ve SAK+valproik asid grubu (SAK+VPA) 9 olmak üzere 3 grup oluşturuldu. Kontrol Grubundaki hayvanlara subaraknoid kanama oluşturmaksızın sisterna magna ponksiyonu yapıldı ve 48 saatin sonunda sakrifiye edildiler. Subaraknoid Kanama Grubundaki hayvanlara sisterna magna ponksiyonu ile otolog arteriyel kan verildi ve 48 saatin sonunda sakrifiye edildiler. Tedavi Grubundaki hayvanlara sisterna magna ponksiyonu yapıp otolog arteriyel kan verildi ve subaraknoid kanama oluşturulmasını takiben 48 saat boyunca 12 saatte bir intra peritoneal Valproik asid uygulandı ve 48 saatin sonunda sakrifiye edildiler.

Deney süresince denekler standart hayvan yemi ile beslenip yeterince su verildi. Tüm deneysel protokoller İnönü Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Komitesi tarafından onaylandı.

Tüm hayvanların sakrifikasyonu aynı laboratuvarında yapıldı. Tüm gruplardaki tavşanların baziller arter lümen alanlarının hesaplanması Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji AB laboratuvarında yapıldı.

## **3.2. CERRAHİ İŞLEM**

### **3.2.1. Anestezi:**

Cerrahi işlem öncesi deneklere intra peritoneal yoldan 35 mg/kg ketamin-hidroklorid (Ketalar %5 lik solüsyon, Parke-Davis/Eczacıbaşı, İstanbul) ve 1,5 mg/kg xylazine (Rompun %2 lik solüsyon, Bayer, İstanbul) verilerek anestezi sağlandı. Çalışma esnasında oksijen stürasyonu, kalp atım hızı, sistolik, diyastolik ve arteryel kan basıncı devamlı olarak monitörize edildi.

### **3.2.2. Sisterna Magna Ponksiyonu ve Subaraknoid Kanama Oluşturulması:**

Tüm gruplardaki denekler anestezi sonrası yan yatar pozisyonda konumlandı. Baş hiperfleksiyona getirilip atlanto-oksipital bölgeden 23 G kelebek seti ile sisterna mangaya girilerek ponksiyon işlemi yapıldı. Tüm deneklerden yaklaşık 3-4 cc. BOS boşaltıldı. Subaraknoid ve tedavi gruplarındaki deneklere BOS boşaltılmasını takiben kulak arterinden alınan non heparinize 2,5-3 cc otolog kan sisterna magnaya verilerek posterior sirkülasyonda subaraknoid kanama oluşturuldu. Baziller arter etrafında klot formasyonunun oluşabilmesi için hayvanlar 10 dakika süreyle başları aşağıya sarkıtılarak tutuldu. Bu uygulama sonrasında solunum düzensizliği ve pupil genişlemesi gözlenen ya da nöbet geçiren bazı deneklere solunumları düzenli ve yeterli oluncaya dek mekanik solunum desteği sağlandı.

### **3.2.3. Subaraknoid Kanama ve Tedavi Gruplarına İntraperitoneal Uygulama:**

Subaraknoid kanama grubundaki deneklere 12 saatte bir intraperitoneal %0.9'luk salin solüsyonu, tedavi grubundakilere de yine 48 saat boyunca 12 saatte bir intraperitoneal olarak 100 mg/kg valproik asid uygulandı.



### **3.2.4. Perfüzyon-Dekapitasyon-Doku Örneklerinin Alınması:**

Tüm deneklere sisterna magna ponksiyonundan 48 saat sonra yeniden anestezi yapıldı ve torakotomi uygulandı. Sol ventrikülden aortaya iletilen kateter yolu ile 1000 cc %0,9'luk NaCl solüsyonu 150 cm H<sub>2</sub>O basıncında verildi. Sağ atriyum açılarak verilen serum fizyolojik geri alındı. Berrak serum elde edilinceye kadar perfüzyona devam edildi. Bundan sonra dekapitasyon ile denekler sakrifiye edildi. Skalp açılarak kalvaryum ortaya konuldu. Beyin ve beyin sapı bir bütün olarak zedelenmeden çıkartıldı.

### **3. 3. Histopatolojik işlem:**

Her 3 gruba ait tavşanlardan alınan beyinler %10'luk formaldehit tespit solüsyonunda 5 gün süre ile tutuldu. Dokular daha sonra dereceli alkoller, metil benzoat ve benzolden geçirilerek parafinde bloklandı. Bloklardan mikrotom yardımı ile alınan 5 mikronluk kesitlere Hematoksilen – Eozin boyama yöntemi uygulandı.

#### **3.3.1. Damar lümeni kesit alanlarının hesaplanması**

Beyin kesitleri araştırma mikroskobu (Olympus BX51) ile incelendi ve basiller arterin geçtiği alanlar belirlendi. Daha sonra, Leica DMD 108 model dijital görüntüleme sistemleri ile her gruptaki tavşanların basiller arterlerinin lumen çapları karşılıklı 2 farklı noktadan ölçüldü. Her 2 ölçümün ortalaması alınarak her basiller arter için tek bir lumen çapı belirlendi. Her bir damar bir daire kabul edilerek basiller arter lumen yüzey alanlarının belirlenmesi için alan:  $\pi.r^2$  formülü kullanıldı (Tablo. 1)

**Tablo 1:** Her 3 gruba ait hayvanların basiller arter lumen yüzey alanları ve ortalama değerleri.

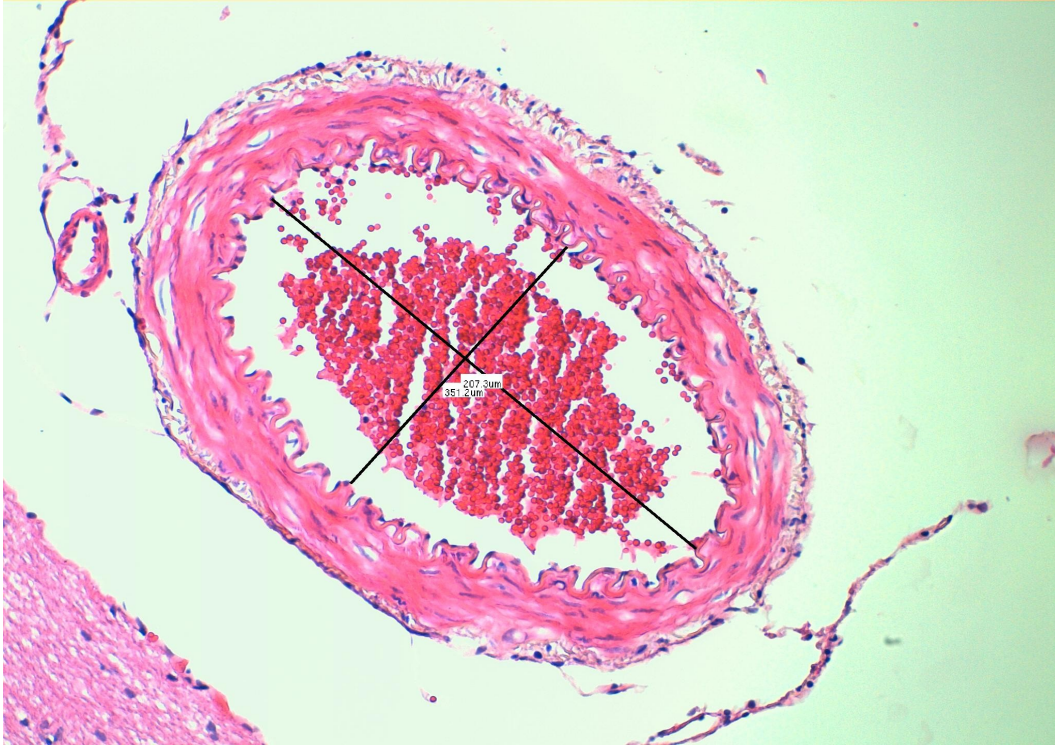
Kontrol grubu (n=6):	SAK (n=9)	SAK-Valproik asit (n=9)
1. 83222 $\mu\text{m}^2$	1. 30557 $\mu\text{m}^2$	1. 27568 $\mu\text{m}^2$
2. 77003 $\mu\text{m}^2$	2. 32796 $\mu\text{m}^2$	2. 44055 $\mu\text{m}^2$
3. 61192 $\mu\text{m}^2$	3. 60196 $\mu\text{m}^2$	3. 41216 $\mu\text{m}^2$
4. 62317 $\mu\text{m}^2$	4. 24595 $\mu\text{m}^2$	4. 37135 $\mu\text{m}^2$
5. 56118 $\mu\text{m}^2$	5. 35547 $\mu\text{m}^2$	5. 39846 $\mu\text{m}^2$
6. 39.177 $\mu\text{m}^2$	6. 41094 $\mu\text{m}^2$	6. 82313 $\mu\text{m}^2$
	7. 36964 $\mu\text{m}^2$	7. 24.983 $\mu\text{m}^2$
	8. 39317 $\mu\text{m}^2$	8. 31967 $\mu\text{m}^2$
	9. 44092 $\mu\text{m}^2$	9. 62192 $\mu\text{m}^2$
Ortalama: 63171 $\mu\text{m}^2$	38350 $\mu\text{m}^2$	43475 $\mu\text{m}^2$

### 3.4. İstatiksel Analiz:

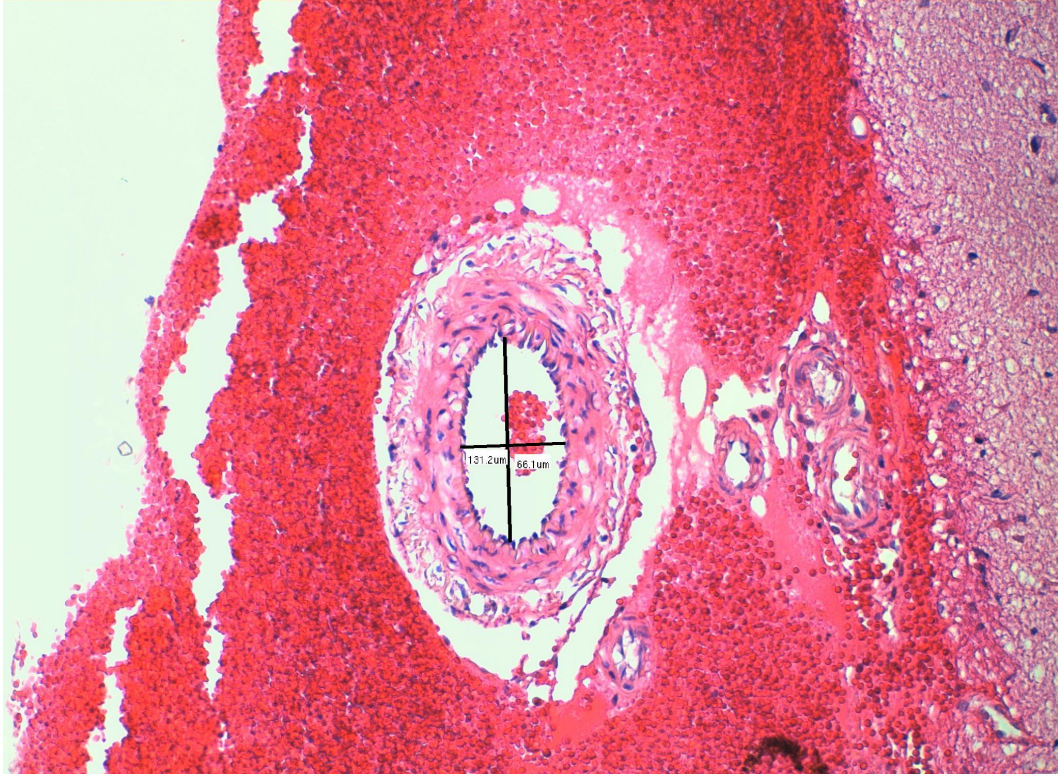
Veriler ortalama değerler $\pm$ SEM olarak gösterildi. Gruplar arasındaki istatistiksel analiz one-way ANOVayı takiben Tukey çoklu karşılaştırma metodu ile yapıldı ve  $p<0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

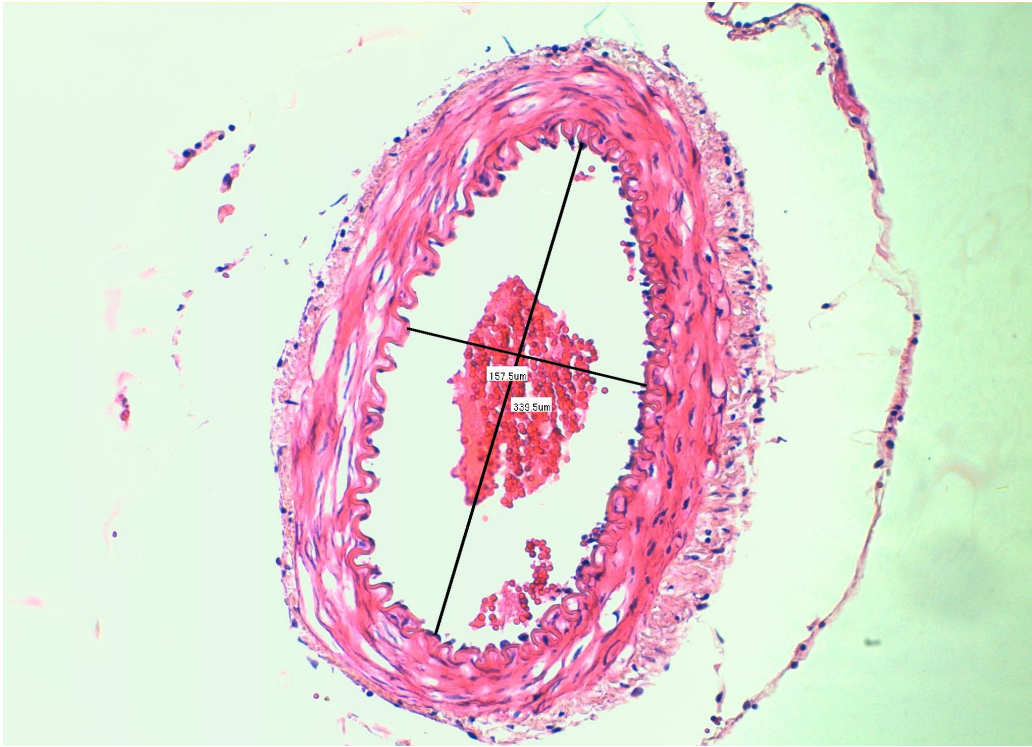
Tüm gruplara ait hayvanların baziller arterlerinin makroskopik incelemeleri sonucunda, SAK ve SAK+VPA grubundaki hayvanların baziller arterlerinin çevresinde klot oluşumu gözlenirken K grubundaki hayvanların baziller arter çevresinde klot oluşumuna rastlanılmadı (Şekil 1, 2 ve 3).



Şekil 1. Kontrol grubuna ait bir tavşanın baziller arterinin görünümü. H-E X200



**Şekil 2.** SAK grubuna ait bir tavşanın baziller arterinin görünümü. H-E X200



**Şekil 3.** Tedavi grubuna ait bir tavşanın baziller arterinin görünümü. H-E X200

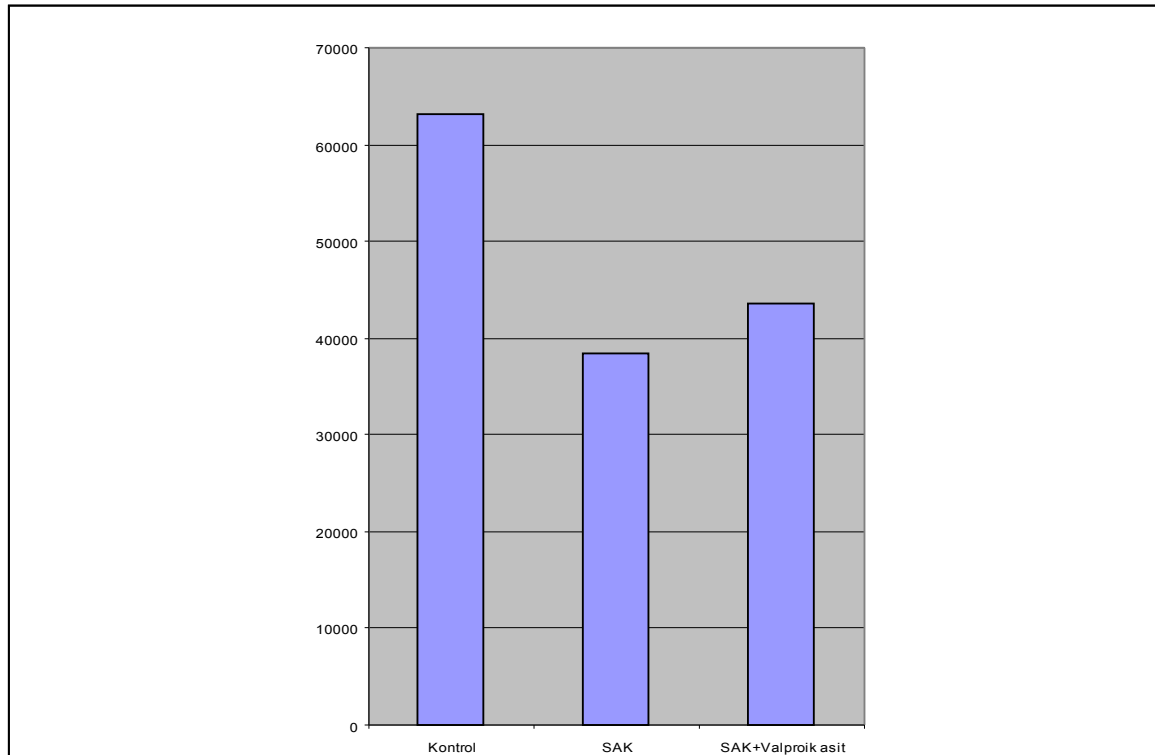
Her üç grubdaki hayvanların baziller arterlerinin lumen yüzey alanları hesaplandı ve her 3 grup için ortalamaları alındı. K grubunun ortalaması  $63171 \pm 6386 \mu\text{m}^2$ , SAK grubunun ortalaması  $38350 \pm 3352 \mu\text{m}^2$  ve SAK+VPA grubunun ortalaması  $43475 \pm 6060 \mu\text{m}^2$  olarak belirlendi (Tablo 2). İstatiksel olarak gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olduğu bulundu ( $p < 0.05$ ). Ayrıca, grafiksel dağılımda da her 3 grup arasındaki fark belirgin şekilde gözlenmektedir (Tablo 3).

**Tablo 2: Damar lumen alanı ortalamalarının gruplar arası dağılımı**

	Kontrol (n=6)	SAK (n=9)	SAK+Valproik asit (n=9)
Damar lumen alanı ( $\mu\text{m}^2$ )	$63171 \pm 6386^a$	$38350 \pm 3352^b$	$43475 \pm 6060^b$

**n=hayvan sayısı**

**Tablo 3: Damar lümen alanı ortalamalarının grafiksel dağılımı**



**Tablo 4:**Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel değerleri

K-SAK Karşılaştırması	P=0.003
K-SAK+VPA Karşılaştırması	P=0.008
SAK-SAK+VPA Karşılaştırmaı	P=0.03

## 5. TARTIŞMA

Her ne kadar yarım yüzyıldan fazla zamandır subaraknoid kanama kökenli serebral vazospazm bilinmekteyse de, intrakraniyal anevrizm rüptürü olan hastalarda bu durum halen karmaşık ve multifaktöriyel bir problem olma özelliğini korumaktadır. Son zamanlarda intrakraniyal anevrizmaların cerrahi ve endovasküler tedavisinde çok ciddi gelişmeler sağlanmıştır. Buna karşın bu patolojik sürece bağlı mortalite ve morbiditenin halen çok yüksek olması, subaraknoid kanama sonrasında vazospazm sürecinin aşılmasının en önemli problemlerin başında geldiğini göstermektedir.

Çok sayıdaki araştırmalara rağmen, subaraknoid kanama kökenli vazospazmın patogenezi halen gizemini korumakta olup, uygun tedavi halen tam olarak bulunamamıştır (12,20,32,42,44). Sonuç olarak vazospazmın gelişim sürecindeki mekanizmaları ortaya koymak ve bunlara uygun tedavi metodlarını geliştirerek bu tehlikeli kısır döngü sürecini bir yerden kırmak vasküler nöroşirürji açısından bir devrim devrim niteliğinde olacaktır.

Subaraknoid kanama sonrası serebral damar duvarındaki değişiklikler 1900'lü yılların ilk yarısından beri bilinmektedir. Şu ana kadar ki çalışmaların pek çoğunda meydana gelen değişikliklerin tedavisinden ziyade koruyucu, proflaktik tedavi önem kazanmıştır (10, 16, 24, 28).

Daha önce de tanımlandığı gibi serebral vazospazm spontan anevrizmal subaraknoid mesafedeki kan klotlarına karşı oluşan bir serebral arteriyel daralmadır. İdeal olan serebral vazospazmın patogenezi ve tedavisi konusundaki çalışmaların insan serebral arterlerinin

kullanılarak yapılmasıdır. İnsan damarlarının invivo deneylerde kullanılamaması ve postmortem vazospastik insan arterlerinin incelenmesinden sınırlı bilgi alınması nedeni ile hayvanlar üzerinde bazı deney modelleri geliştirilmiştir.

Subaraknoid kanama ve vazospazmın invitro çalışmaları, incelenecek arterin hayvanın ölümünden hemen sonra çıkarılmasını içermektedir. Sonrasında arter tespit edilir ve otolog kan da dahil çeşitli testlere tabi tutulur. Yalnız bu testlerin kısıtlamalarından birisi invitro deneyler arterlerin doğal çevrelerinden ayrılmasını gerektirdiğinden bu gibi çalışmalardan elde edilecek bilgi sınırlı olacaktır. Bu nedenle subaraknoid kanama ve vazospazm için invivo modeller geliştirilmiştir. Bir invivo modelde en azından yaşayan bir hayvanda damarı çevreleyen kan klotu bulunmalıdır. Bu kan klotu zaman içinde vazokonstrüksiyona neden olacaktır. Chan'ın modeli muhtemelen en popüler tavşan modelidir. Otolog kan, tavşanların sisterna mangasına enjekte edilmekte ve bu esnada tavşanın başı eğimli tutulmaktadır.

1992 yılında Kassell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tavşanlarda sisterna magna içine yine otolog kan verilerek deneysel subaraknoid kanama oluşturulmuş ve baziller arterin morfolojik değişiklikleri 6 gün içinde periyodik olarak incelenmiştir. Çalışma sonucunda hayvanların hiçbirisinde nörolojik defisit gelişmemiş, ilk iki gün içinde otopsi yapılan hayvanlarda baziller arter çevresinde kalın bir pıhtı olduğu, takip eden günlerde ise bu pıhtının aşamalı olarak rezorbe olduğu belirlenmiştir.

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

Günümüze kadar subaraknoid kanama ile ilgili birçok teori üretildiği ve bunlara yönelik birçok tedavi stratejilerinin deneylerde kullanıldığını çalışmamızın başında belirtmiştik Bu tedavi stratejilerinden birisi de antiepileptik ilaçların kullanılmasıdır. Bilindiği



gibi hasarlanmayı takiben gelişen beyin hasarı ve otoprotektif mekanizmalar açısından serebral iskemi ve epilepsi arasında birçok benzerlikler bulunmaktadır. Bu nedenle antiepileptik ilaçların aynı zamanda iskemide meydana gelen hasarı minimize etme amacı ile de kullanılabilme fikri bir takım deneylerde araştırılmıştır (13,14,15).

Antiepileptik ilaçların hareketleri genellikle nöbet başlangıcını ve yayılımını hedef alır. Bunu yaparlarken bunlar ayrıca iskemi ile bağlantılı nöronal hasara neden olan bazı toksik mekanizmaları da durdurabilirler. Böylelikle fenitoin, karbamazepin, topiramate gibi sodyum kanalını bloke eden ilaçlar eksitotoksik aminoasitlerin salınımını engellemektedirler (12).

Felbamate, gabapentin, levetiracetam gibi sodyum kanalları içinde aktif olan ilaçlar iskemik hücrelerin içerisine kalsiyum akışını inhibe ederek iskemik hasarı azaltabilirler. Bunu da glutamat sekresyonunu azaltarak yaparlar. NMDA veya AMPA gibi glutamat reseptörleri üzerinden aktive olan ilaçlar eksitotoksisiteyi azaltabilirler. Karbamazepin gibi antiepileptik ilaçların antiinflamatuvar etkileri bulunur ve valproik asid gibi ilaçların antiapoptotik özellikleri vardır ve bu nedenle potansiyel nöroprotektif olarak kullanılabilirler.

Valproik asid değişik mekanizmalarla hareket eden bir antiepileptik ilaçtır. Sodyum kanallarını bloke ederek etki eder ayrıca primer afferent nöronlarda T tip kalsiyum kanallarını azalttığı gösterilmiştir. Yüksek ilaç konsantrasyonlarında tüm beyinde VPA'ye bağlı GABA seviyelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Son olarak VPA'nin hücrelerde antiapoptotik bcl reseptör sayısının arttırması ile apoptotik hücre ölümünü azalttığı görülmüştür. Bunların sonucunda VPA'nin iskemik beyinde GABA'nin koruyucu etkilerini artırdığı, aynı zamanda da glutamat sekresyonunu azalttığı gösterilmiştir.

Yaptığımız bu çalışmada ki ilk amacımız oluşturulan subaraknoid kanama modeli ile arter duvarında değişikliklerin olduğunu gözlemlemektir. Burada vazospazm nedeni ile SAK grubunun damar lümen alanının K grubundan daha küçük olmasını bekliyorduk. İstatiksel

hesaplamaların sonucunda bulduğumuz değerlerin beklentilerimiz ile uyumlu olduğunu en küçük arter lümen alanının SAK grubunda olduğunu bununla birlikte en büyük arter lümen alanının K grubunda olduğunu gördük.

Çalışmayı planlarken beklediğimiz ikinci amaç valproik asidin vazospazmı önleyebileceğini göstermekti. Daha önce bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar valproik asidin eksitator amino asid stimülasyonunu baskılaması, sodyum kanallarını bloke etmesi ve T tip kalsiyum kanallarını azaltmasını vazospazma karşı koruyucu ve nöroprotektif özellikleri olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda sisterna magna ponksiyonu ile oluşturulan deneysel subaraknoid kanama modelinde baziller arter lümen alanına bakılmış ve dışarıdan verilen valproik asidin baziller arterdeki vazokonstriksiyon üzerine olan etkisinin elde edilen lümen alanları değerleri arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olma nedeni ile olumlu olduğu gözlenmiştir.

Ancak hayvan sayısının az olması, çalışma süresinin kısa olması ve VPA dozunun düşük olması bu çalışmanın kısıtlamaları olup daha sonraki dönemde daha geniş hayvan sayısı ve daha geniş zaman diliminde, daha yüksek dozlarla çalışma yapılarak istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar bulunabileceği ve bu ajanın subaraknoid kanaması olan hastalarda hem antiepileptik hem de vazospazm önleyici olarak aynı zaman dilimi içinde tek seferde iki önemli fonksiyonu göstermesi açısından çok daha efektif çalışmalar yapılmalıdır.

## 6. SONUÇ

Subaraknoid kanamaya bağlı gelişen vazospazmı önlemek için halen efektif bir tedavi metodu belirlenememiştir. Etkin tedaviyi oluşturabilmek için doğru ajanı, doğru hedefte, doğru zamanda,doğru dozda kullanmak gerekmektedir. Subaraknoid kanama sonrası görülen komplikasyonlardan birisi de nöbettir. Bu nedenle SAK sonrası hastalarda antiepileptik tedavi zaten verilmektedir. Daha önceki çalışmalarda bu ilaçların serebral nöroprotektif özelliklerinin de olduğu belirlenmiş olup aynı ilacın iki amaçla kullanılabilmesi ve özellikle bu amaçlardan birisinin vazospazm gibi yüksek mortalite ve morbiditeye karşı kullanılması çok efektif olarak kabul edildi. Bu anlamda hem antiepileptik hem antiapoptik özelliği olan valproik asidin deneysel SAK modelinde vazospazmı engellemede kullanılması çalışmanın bir ayağını ouşturmuştur. Çalışmada sisterna magna ponksiyonu ile otolog kan verilerek SAK yapılan deneğe 48 saat boyunca 12 saatte bir intraperitoneal olarak valproik asid verilmiştir. Yapılan incelemelerin sonucunda en büyük damar lümen alanının K grubunda olduğu,en küçük lümen alanının ise SAK grubunda olduğu gözlenmiş, VPA grubunun lümen alanlarının ise SAK grubu ile karşılaştırıldığında daha büyük olduğu ve her ii grup arasındaki bu sayısal farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü. Tüm bu bulguların ışığında Valproik asidin antiapoptotik özelliği de göz önüne alınarak bu ajanın deneysel SAK modelinde ortaya çıkan vazosapzmın önlenmesinde olumlu etkilerinin olduğu söylenebilir.

## 7. ÖZET

Bu çalışmada aynı zamanda antiepileptik bir ilaç olan Valproik asidin deneysel subaraknoid kanama modelinde meydana gelen vazospazmı engelleyici etkisini görmek istedik.

Bu çalışmada 24 adet erkek Yeni Zelanda tavşanı SAK, SAK+Tedavi ve kontrol gruplarına ayrılarak tüm gruplardaki deneklere sisterna magna ponksiyonu yapıldı.Kontrol grubu dışındaki deneklere ponksiyon sonrası otolog non heparinize kan verilerek SAK oluşturuldu.Tedavi grubuna 48 saat boyunca 12 saatte bir 100 mg/kg intra peritoneal Valproik asid verildi ve tüm denekler 48 saatin sonunda sakrifiye edildi.

Histopatolojik incelemeler ve baziller arter lümen alanlarının ölçümleri sonucunda en küçük arter lümen alanına SAK grubunda rastlanırken ,en büyük arter lümen alanına K grubunda rastlandı.SAK+VPA grubunun değerleri ise bu ikisinin arasında bulundu ve elde edilen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tüm bu bulgular ışığında biz çalışmamızda Valproik asidin deneysel SAK modelinde oluşan vazospazm üzerinde koruyucu olduğunu gördük.

## **8. SUMMARY**

In this study we wanted to demonstrate the preventive effect of Valproic acid on vasospasm caused by experimental subarachnoid hemorrhage.

To perform subarachnoid hemorrhage we punctured the cisterna magna of 24 New Zealand rabbits and infused autolog arterial blood in cisterna magna.

As we assessed the luminal areas of basillary arteries we demonstrated that the largest area was seen in control group, and the minimum area was seen in SAH group. The area of SAH+VPA group was between control and SAH group. The differences were significant.

As a result of these findings we concluded that Valproic acid prevents vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage.

## 9. KAYNAKLAR

1. Weir B, Macdonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In.Wilkins DH,Regechary SS,eds.Neurosurgery.2 nd ed. New York.1996; 26: 91- 211.
2. Linn FH, Rinkel GS, Algra A, van Gijns. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of compitorised tomography:A meta anlysis .Stroke 1996; 27: 625-9.
3. Pfohman M, Criddle LM. Epidemiology of intra cranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. J Neurologic surg 2001; 33: 39-40.
4. Hacıyakupoğlu S. Subaraknoid kanamanın medikal tedavisi. Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayını 1997; 16: 1-32.
5. Kassell NF, Torner JC ,Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kangable GL.The İnternational co- perative study on the timing of aneurysm surgery ,Part I: Overall Management results. J Neurosurg 1990; 23: 18-36.
6. Findlay MS. Cerebral Vasospasm. Youmans Neurological Surgery eds: Winn RH, Vol II Chapter 2004; 109: 1839-67.
7. Kamezaki T, Yanaka K, Nagase S. İncresed levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vazospazm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2002; 97: 1302-1305.

8. Van Gijn J, Wij dicks EFM. Medical management of subarachnoid hemorrhage. In: Adams HP , ed. Handbook of Cerebrovascular Diseases. New York: Marcel Dekker 1993; 64: 467-508.
9. Dumont A, Dumont R, Chow M, Linc L, CalisarellerT, Leg KF, Kassell NF. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage:Putative role of inflammation. Neurosurgery 2003; 3: 123-35.
10. Sobey CG, Faraci FM. Subarachnoid hemorrhage:What happens to the cerebral arteries? Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25: 867-876.
11. Youmans JR: Neurological Surgery, WB Saunders Co, Philedelphia 1990; 1644-1660
12. Findlay MS. Cerebral vasospasm Youmans Neurological Surgery eds: Winn RH,Vol II chapter 2004; 109:1839-67.
13. Ambrosio A.F, Silva AP, Araujo I, Malva JO, Carvalho AP, Carvalho CM. Neurotoxic/neuroprotective profile of carbamazepine, oxcarbazepine and two new putative antiepileptic drugs. Eur J Pharmacol 2000 ; 406:191-201.
14. Leker R, Neufeld MY. Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia.Brain Research Reviews 2003; 42: 187-203.
15. Ashton D, Williams R, Wynants J, Van J, Marrannes R, Clincke G. Altered Na(+)channel function as an in vitro model of the ischemic penumbra:action of lubeluzole and other neuroprotective drugs.Brain Res 1997;745: 210-221.
16. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. In: Winn HR, ed: Youmans Neurological Surgery 5 th. Ed. New York. NY; Saunders 2004; 1769-79.
17. Çobanoğlu S, Hamamcıoğlu MK.Subaraknoid Kanamanın Tanısı,Epidemiyolojisi ve Evrelemesi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;16: 10-14.

18. Koçak A. Subaraknoid Kanamalar. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 3(37):16-22.
19. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol 1997;47:47-53.
20. Vijay A, Santhenam R, Katusic ZS. Genetic Modification of cerebral arterial: Implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. Neurol Res 2006; 28: 759-68.
21. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mongoni A. Warning signs in Subarachnoid hemorrhage: A cooperative study. Data Neurol Scand 1991; 84:277-81.
22. Hauerberg J, Andersen BB, Eskesen V, Rosenom J, Schimidt K. Importance of recognition of warning leak as a sign of a ruptured intracranial aneurysm. Acta Neurol scand 1991; 83: 61-4.
23. Blackwood W. Vascular disease of central nervous system . In: Greenfield's Neuropathology. London: Edward Arnold 1971 ;71-137.
24. Rubinstein AA, Wijdikis E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; Current treatment options. Neurolog 2005; 7: 99-107.
25. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients Presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2005; 98:633-54.
26. Hanta J, Hayashi M, Takeuchi H, et al. Time course of the impairment of cerebral autoregulation during chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. Neurosurg 1992; 76: 493-501.
27. Kassam A, Horowitz M, Chag FY, Peters D. Altered Arterial Homeostasis and Cerebral aneurysms . Neurosurgery 2004; 78: 1999-212.



28. Khurana GV, Benarroch EE, Katosic SZ. Cerebral blood flow and metabolism. Youmans .In: Winn RH, ed. Chapter 86 Part II Philadelphia: Elsevier 2004; 467-94.
29. Le Roux PD, Winn HR. Surgical decision making for the treatment of cerebral aneurysms. In; Winn HR, ed. Yumans Neurological Surgery. 5 th ed. Philadelphia. Saunders: 2003 ; 1793-812.
30. Soleski NJ, Haley CE, Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: A report of the cooperative study. Crit Care Med 1995; 6:1007-17.
31. Kassell NF, Shaffrey ME, Shaffrey CL. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In Apuzzo MED, ad. Brain Surgery : Complication Avoidance and management. New York , Churchill Livingstone 1992; 847-56.
32. Kassell NF, Pearless SJ, Durward QS, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficit from vazospasm with intra vascular volume expansion and induced arterial hypertansion. Neurosurgery 1982; 11: 337-43.
33. Allcock JM. Arteriel spasm in subarachnoid haemorrhage :A clinical and Experimental study. Acta Radiol Diagn (Stockh) 1966; 5: 73-82.
34. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorhage: putative role of inflammation. Neurosurgery 2003; 53: 123-33.
35. Aydın MV, Caner H, Sen O, Ozen O, Atalay B, Cekinmez M, Altınors N. Effect of melatonin on cerebral vazospazm following experimental subarachnoid hemorrhage. Neurol Res 2005; 27: 77-82.
36. Rubinstein AA, Wijdicks E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; current treatment options. Neurolog 2005; 7 :99-103.

37. Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang H. Neurovascular Protection Reduces Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2412-2417.
38. Liszczak TM, Varsos VG, Black P. Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. *J Neurosurg* 1983; 58: 18-26.
39. Rinkel GS, Wijndicks EF, Vermulan M, Hasan D, Brouwes PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 463-8.
40. Conway LW, McDonald LW. Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1972; 37: 715-723.
41. Fisher CM, Kistler JP, Dawis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualised by computerised tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980; 6: 1-9.
42. Kassell NF, Helm G, Simmas N, Phillips CD, Coil WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg* 1992; 77: 848-52.
43. Zubhow AY, Ogihan K, Bernanke DH, Parent AD, Zhang J. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurology* 2000; 53: 206-6.
44. Zhang Z, Nagata I, Kikuchi H, Xue JH, Sakai N, Sakai H, Yanamoto H. Broad-Spectrum and Selective Serine Protease Inhibitors Prevent Expression of Platelet-Derived Growth Factor-BB and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1665-1672.
45. Shishido T, Suzuki R, Qian L, Hirakawa K. The role of superoxide anions in the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke* 1994; 25: 864-8.

46. Suzuki R, Masaoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77: 96-100.
47. Pluta RM, Oldfield EH, Boock RJ. Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 746-51.
48. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-834.
49. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 1982; 47: 412-426.
50. Murakami K, Kondo T, Epstein CJ, Chan PH. Over expression of CuZn-superoxide dismutase reduces hippocampal injury after global ischemia in transgenic mice. *Stroke* 1997; 28: 1797-1804.
51. Hinder RA. Oxygen-derived free radicals. *Arch Surg* 1991; 126: 104-105.
52. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 113-119.
53. Kazuya A, Alexander Y, Zubkov, Lan B, John H. Therapeutic effect of caspase inhibitors in the prevention of apoptosis and reversal of chronic cerebral vasospasm. *Journal of Clinical Neuroscience* 2002; 9(6): 672-677.
54. Wardas J. Neuroprotective role of adenosine in the CNS. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 313-26.
55. Chih-Lung Lin, Aaron S, Dumont, Calisaneller T, Kwan AL, Hwong SL, Lee KS. Monoclonal antibody against E selectin attenuates subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Surgical Neurology* 2005; 64: 201-206.

56. Ashwal S, Tone B, Tian HR, Cole DJ, Pearce WJ. Core and penumbral nitric oxide synthase activity during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1998; 29: 1037-1046.
57. Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery* 2000; 46: 448-60.
58. Leker RR, Neufeld MY. Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia. *Brain Research Reviews* 2003; 42: 187-203.
59. Vijay A, Santhanam R, Katusic ZS. Implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. *Neurol Res* 2006; 28: 759-68.