

T.C.  
NECMEŦİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL SUBARAKNOİD HEMORAJİDE WOGONİN'İN  
SEREBRAL VAZOSPAZMA YÖNELİK İYİLEŞTİRİCİ ÖZELLİKLERİ**

Dr. Muhammed Erkam YÜKSEK

UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2024**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

**RATLARDA DENEYSEL SUBARAKNOİD HEMORAJİDE WOGONİN'İN  
SEREBRAL VAZOSPAZMA YÖNELİK İYİLEŞTİRİCİ ÖZELLİKLERİ**

Dr. Muhammed Erkam YÜKSEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ahmet Önder GÜNEY

**KONYA, 2024**

## TEŞEKKÜR

Beyin ve Sinir Cerrahisi ihtisas eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her durumda sabır, sevgi ve hoşgörü ile bana destek olan değerli tez danışmanım, kıymetli hocam Prof. Dr. Ahmet Önder Güney'e saygı, hürmet ve teşekkürlerimi arz ederim.

İhtisas eğitimim boyunca destek, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Yalçın Kocaoğullar'a, Prof. Dr. Fatih Keskin'e, Prof. Dr. M. Fatih Erdi'ye, Doç. Dr. Bülent Kaya'ya, Doç. Dr. Densel Araç'a, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Kenan'a, Dr. Öğr. Üyesi Mahmut Sertdemir'e saygı ve teşekkürlerimi arz ederim.

Asistanlığım süresince, yoğun çalışma ortamında ve zorlu eğitim sürecimizde birlikte yol aldığımız değerli asistan arkadaşlarıma, Beyin Cerrahisi servis, yoğun bakım, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personellerine, çalışma fırsatı bulduğum tüm ekip arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın patolojik değerlendirme kısmındaki katkı ve emeklerinden dolayı Prof. Dr. Hacı Hasan Esen'e, biyokimyasal inceleme kısmındaki katkı ve emeklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Kılınç'a, istatistiksel analiz kısmındaki katkı ve emeklerinden dolayı Öğr. Görevlisi Mehmet Sinan İyisoy'a teşekkür ederim. Tez çalışmamın deneysel kısmını gerçekleştirdiğim Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezinde görevli olan PhD Vetiner Hekim Alparslan Özkürkçüler'e ilgi ve alakasından dolayı teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde emeği geçen, beni yetiştiren, her durumda sevgi ve şefkatle beni destekleyen sevgili annem Nesrin Yüksek'e ve sevgili babam Prof. Dr. Tahir Yüksek'e hürmet, saygı ve minnetlerimi sunarım.

Tanıştığımız günden bugüne hayatımı aydınlatan, uzun ve yorucu eğitim sürecim boyunca gösterdiği sabır, hoşgörü ve anlayışla benden desteğini esirgemeyen sevgili eşim, hayat arkadaşım Dr. Şeyma Betül Yüksek'e sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım.

Ve dünyalar tatlısı kızım Ahu Reyhan'a en içten sevgilerimle...

Aralık, 2024

Dr. Muhammed Erkam YÜKSEK

## ÖZET

### RATLARDA DENEYSEL SUBARAKNOİD HEMORAJİDE WOGONİN'İN SEREBRAL VAZOSPAZMA YÖNELİK İYİLEŞTİRİCİ ÖZELLİKLERİ

**Dr. Muhammed Erkam YÜKSEK**

#### UZMANLIK TEZİ

**KONYA, 2024**

**Amaç:** Bu çalışmada Wogonin'in subaraknoid kanama (SAK) sonrası görülen serebral vazospazm üzerine iyileştirici etkilerini incelemek amaçlanmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Wistar Albino cinsi 250-350 gram ağırlığında toplam 60 adet rat çalışmaya dahil edildi. Deney grupları, Grup 1 (kontrol, n=12), Grup 2 (Sham grubu, n=12), Grup 3 (SAK Grubu, n=12), Grup 4 (SAK+DMSO grubu, n=12), Grup 5 (SAK+Wogonin grubu, n=12) olacak şekilde randomize edildi. Subaraknoid kanama, sisterna magnaya çift enjeksiyon modeliyle gerçekleştirildi. Deneyin başlangıcından ratların sakrifikasyonuna kadar ilk gün 0, son gün 7 olacak şekilde günler numaralandırıldı. SAK indüksiyonu çift enjeksiyon modeli ile deneyin 0. ve 2. günlerinde uygulandı. Wogonin, çift enjeksiyon modeli ile SAK indüksiyonu tamamlandıktan hemen sonra intraperitoneal yolla 40 mg/kg dozunda uygulandı. Anestezi, cerrahi işlemlerin öncesinde 10 mg/kg xylazine ve 60 mg/kg ketamin ile sağlandı. Deneyin 7. günü intrakardiyak kan ve serebral doku örnekleri alınarak hayvanlar sakrifiye edildi. Elde edilen santral sinir sistemi dokusunda ve kanda interlökin 1 Beta (IL-1 $\beta$ ), interlökin 10 (IL-10), sinir büyüme faktörü (NGF), glial derived büyüme faktörü (GDNF) seviyeleri enzyme linked immunosorbent assay (ELİSA) yöntemiyle ve total antioksidan stres (TAS), total oksidan stres (TOS) seviyeleri spektrofotometri yöntemiyle çalışıldı. Baziller arter görülecek şekilde transvers kesilerek bloklanan doku örnekleri, Hematoksilen Eozin ile boyandı. Preparatların morfometrik olarak, görüntülü analiz programı eşliğinde ve ışık mikroskobu altında damar çapları ölçüldü. İmmünohistokimyasal Apoptoz boyama (TUNNEL Metodu) ile vasküler endoteldeki ekspresyon yüzdeleri tespit edildi. Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma istatistikleri verildi. Sayısal değişkenlerin analizinde ANOVA ve karma etki modellerinden (mixed effects models) faydalanıldı. Posthoc ikili karşılaştırmalarda Tukey Testi ya da Tukey düzeltmeli en küçük kare ortalama karşılaştırmaları yapıldı. Verilerin analizi R 4.4.1 (R Core Team, 2024) programı ile yapıldı. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Bu çalışmada yapılan histopatolojik incelemede apoptozisi gösteren ortalama TUNEL pozitif endotel hücre yüzdesinin SAK grubunda, Kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı miktarda yüksek olduğu görüldü. Wogonin tedavisi ile ortalama TUNEL pozitif hücre yüzdesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi. SAK grubu ortalama baziller arter çapı değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde azaldığı, Wogonin uygulanan grupta ise bu azalmanın olmadığı görüldü. Wogonin grubunda, inflamatuvar sitokin olan IL-1 $\beta$  düzeyinde SAK grubuna göre anlamlı azalma gözlemlendi. Wogonin tedavisi nöroprotektif etkileri gösteren NGF ve GDNF düzeylerinde SAK grubuna göre anlamlı artış sağlamıştır. Ayrıca SAK nedeniyle ortalama TOS düzeylerinde görülen artışın ve ortalama TAS düzeylerinde görülen azalmanın, Wogonin uygulanan grupta anlamlı şekilde düzeldiği görüldü.

**Sonuç:** Wogonin tedavisinin etkilerini araştıran bu deneysel çalışmada, Wogonin'in SAK sonrası artan endotelial apoptozisi azalttığı ve azalan baziller arter çapını artırdığı gözlemlendi. Ayrıca yapılan biyokimyasal incelemelerde Wogonin'in SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda antiinflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkileri olduğu gösterildi.

**Anahtar Kelimeler:** Subaraknoid Kanama, Vazospazm, Wogonin, Rat

## ABSTRACT

### THE AMELIORATING PROPERTIES OF WOGONIN AGAINST CEREBRAL VASOSPASM IN EXPERIMENTAL SUBARACHNOID HEMORRHAGE IN RATS

Dr. Muhammed Erkam YÜKSEK

SPECIALTY THESIS

KONYA, 2024

**Aim:** The aim of this study is to investigate the ameliorative effects of Wogonin on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH).

**Material and Method:** A total of 60 Wistar Albino rats weighing 250-350 grams were included in the study. The experimental groups were randomized as Group 1 (control, n=12), Group 2 (Sham group, n=12), Group 3 (SAH group, n=12), Group 4 (SAH+DMSO group, n=12), Group 5 (SAH+Wogonin group, n=12). Subarachnoid hemorrhage was performed with a double injection model into the cisterna magna. From the beginning of the experiment until the sacrifice of the rats, the days were numbered as 0 on the first day and 7 on the last day. SAH induction was performed on days 0 and 2 of the experiment with the double injection model. Wogonin was administered intraperitoneally at a dose of 40 mg/kg immediately after SAH induction was completed with the double injection model. Anesthesia was induced with 10 mg/kg xylazine and 60 mg/kg ketamine before surgical procedures. On the 7th day of the experiment, intracardiac blood and cerebral tissue samples were obtained and the animals were sacrificed. Interleukin 1 Beta (IL-1 $\beta$ ), interleukin 10 (IL-10), nerve growth factor (NGF), glial derived growth factor (GDNF) levels were determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method and total antioxidant stress (TAS), total oxidant stress (TOS) levels were determined by spectrophotometry method in the obtained central nervous system tissue and blood. The tissue samples were transversely cut and blocked to visualize the basilar artery and stained with Hematoxylin Eosin. The tissue specimens were transversely cut and blocked to visualize the basilar artery and stained with Hematoxylin Eosin. Vascular diameters of the preparations were measured morphometrically under a light microscope and with the help of an image analysis program. Immunohistochemical Apoptosis staining (TUNNEL Method) was used to determine the

expression percentages in the vascular endothelium. Mean and standard deviation statistics were given for numerical variables. ANOVA and mixed effects models were used in the analysis of numerical variables. Posthoc pairwise comparisons were performed using Tukey's test or least square mean comparisons with Tukey's correction. Data analysis was performed with R 4.4.1 (R Core Team, 2024).  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** In the histopathological examination performed in this study, the mean percentage of TUNEL positive endothelial cells indicating apoptosis was statistically significantly higher in the SAH group than in the control group. A statistically significant decrease in the mean TUNEL positive cell percentage was observed with wogonin treatment. Mean basilar artery diameter values in the SAH group were significantly decreased compared to the control group, whereas this decrease was not observed in the Wogonin-treated group. A significant decrease was observed in the level of inflammatory cytokine IL-1 $\beta$  in the Wogonin group compared to the SAH group. Wogonin treatment provided a significant increase in NGF and GDNF levels showing neuroprotective effects compared to the SAH group. In addition, the increase in mean TOS levels and decrease in mean TAS levels due to SAH were significantly improved in the Wogonin-treated group.

**Conclusion:** In this experimental study investigating the effects of Wogonin treatment, it was observed that Wogonin decreased endothelial apoptosis and increased basilar artery diameter after SAH. In addition, biochemical analyses showed that Wogonin had anti-inflammatory, neuroprotective and antioxidant effects on cerebral vasospasm after SAH.

**Keywords:** Subarachnoid Haemorrhage, Vasospasm, Wogonin, Rat

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLOLAR.....	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
FOTOĞRAFLAR LİSTESİ.....	xv
GRAFİKLER LİSTESİ.....	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Subaraknoid Kanama.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Etiyoloji.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji.....	3
2.1.4 Risk Faktörleri.....	4
2.1.5 Semptom ve Bulgular.....	6
2.1.6. Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.7 Klinik Evreleme ve Sınıflamalar.....	11
2.1.8 Klinik Seyir ve Prognoz.....	14
2.2 Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları.....	15
2.2.1 Hipertansiyon.....	15
2.2.2 İntrakranial Basınç Artışı.....	15
2.2.3 İntraserebral, İntraventriküler ve Subdural Kanama.....	15
2.2.4 Yeniden Kanama.....	16
2.2.5 Hidrosefali.....	16
2.2.6 Nöbet.....	17
2.2.7 Diğer Komplikasyonlar.....	17
2.2.8 Serebral Vazospazm.....	17
2.3 Serebral Vazospazm.....	17
2.3.1. Tanım.....	17

2.3.2. Tarihçe .....	18
2.3.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	19
2.3.4. Klinik Belirtiler ve Tanı.....	20
2.3.5. Etiyoloji ve Patogenez .....	21
2.3.6. Vazospazm Gelişen Arterlerde Yapısal Değişiklikler.....	28
2.3.7. Önlem ve Tedavi.....	29
2.4. Wogonin .....	32
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>33</b>
3.1.Deney Grupları .....	33
3.2. Bakım Koşulları .....	34
3.3.Çift Enjeksiyon Subaraknoid Kanama Modeli.....	36
3.4.Nörolojik Muayene .....	39
3.5. Doku Hazırlanması .....	42
3.6. Biyokimyasal Analizler.....	46
3.6.1. Kan Örneklerinin Saklanması .....	46
3.6.2. Beyin Doku Örneklerinin Saklanması .....	46
3.6.3. Laboratuvar analizleri.....	47
3.6.4. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu .....	47
3.6.5. Serum Parametrelerinin Ölçümü .....	47
3.6.6. Doku Parametrelerinin Ölçümü .....	49
3.7. Histolojik, Morfometrik ve İmmünohistokimyasal İnceleme.....	51
3.8. İmmünohistokimyasal İnceleme .....	51
3.9. İstatistiksel Analiz.....	52
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>53</b>
4.1.Nörolojik Muayene Bulguları .....	53
4.2.Histopatolojik Bulgular .....	54
4.3.Biyokimyasal Bulgular .....	63
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>78</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>88</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>89</b>

## TABLÖLÄR

**Tablo 1.** Subaraknoid Kanama Olgularında Semptömler

**Tablo 2.** Hunt-Hess SAK Sınıflaması

**Tablo 3.** Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması

**Tablo 4.** Modifiye Fisher Skalası

**Tablo 5.** Yaşargil Sınıflaması

**Tablo 6.** Bottorel SAK sınıflaması

**Tablo 7.** Modifiye Garcia Nöroloji Skalası

**Tablo 8.** Gruplara göre Morfometrik ölçüm ve TUNNEL Pozitif Hücre (Apoptotik indeks) ortalamaları, Baziller arter çapı morfometrik ölçüm ortalamalarının gruplara göre karşılaştırmalı analizi, Apoptoz yüzdesi ölçümlerinin gruplar arası karşılaştırmalı analizi

**Tablo 10.** Doku ve serum örneklerinde yapılan biyokimyasal inceleme sonuçlarının gruplara göre karşılaştırmalı analizi

**Tablo 11.** Serum GDNF ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

**Tablo 12.** Serum NGF ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

**Tablo 13.** Serum IL-1 $\beta$  ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

**Tablo 14.** Serum IL-10 ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

**Tablo 15.** Serum örneklerinde TAS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

**Tablo 16.** Beyin dokusu örneklerinde TAS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

**Tablo 17.** Serum örneklerinde TOS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

**Tablo 18.** Beyin dokusu örneklerinde TOS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** 4-5 mikronluk kesitlerde Kontrol grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)

**Şekil 2.** 4-5 mikronluk kesitlerde Sham grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)

**Şekil 3.** 4-5 mikronluk kesitlerde SAK grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)

**Şekil 4.** 4-5 mikronluk kesitlerde DMSO grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)

**Şekil 5.** 4-5 mikronluk kesitlerde Wogonin grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)

**Şekil 6.** Ratlardan elde edilen baziller arter kesitlerinin immunohistokimyasal boyanması (TUNEL) sonucu elde edilen fotomikrografta apoptotik endotel hücrelerinin çekirdeklerindeki boyanma görülmektedir (Kırmızı ok). (A: Kontrol, B: Sham, C: SAK, D: DMSO, E: Wogonin)

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
ATPaz	: Adenozin Trifosfataz
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BTA	: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
COX	: Siklooksijenaz
CYP	: Sitokrom P450
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSA	: Dijital Subtraksiyon Anjiyografi
EET	: Epoksi Eikosatrienoik Asit
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ET	: Endotelin
EVD	: Eksternal Ventriküler Drenaj
FLAIR	: Sıvı Baskılı İnverson Kurtarma (Fluid attenuated Inversion Recovery)
FND	: Fokal Nörolojik Defisit
GD	: Genel Durum
GDNF	: Glial Hücre Kaynaklı Nörotrofik Faktör
GKS	: Glaskow Koma Skalası
GRE	: Gradient Eko Sekansı
HbNO	: Nitrozo Hemoglobin
HETE	: Hidroksi Eikosatetraenoik Asit

HPETE	: Hidroksiperoksi Araşidonik Asit
IL	: İnterlökin
İKB	: İntrakraniyal Basınç
İVK	: İntraventriküler Kanama
LP	: Lomber Ponksiyon
LT	: Lökotrien
MetHb	: Methemoglobin
MİB	: Meningeal İrritasyon Bulgusu
MLCK	: Miyozin Hafif Zincir Kinaz
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRA	: Manyetik Rezonans Anjiyografi
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
PKC	: Protein Kinaz C
PGI	: Prostatiklin
PG	: Prostaglandin
ROS	: Reaktif Oksijen Türevleri
SAK	: Subaraknoid Kanama
SPECT	: Yalnız Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography)
SVO	: Serebrovasküler Olay
TAS	: Total Antioksidan Durum
TNF	: Tümör Nekroz Faktörü
TOS	: Total Oksidan Durum

TXA2 : Tromboksan A2  
USG : Ultrasonografi  
WFNS : Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu  
3H : Hipertansiyon, Hipervolemi, Hemodilüsyon

## FOTOĞRAFLAR LİSTESİ

**Fotoğraf 1.** Standart Kafesler

**Fotoğraf 2.** Kafeslerin Bulunduğu Ortam

**Fotoğraf 3.** Kimliklendirme (Kuyruk Boyama)

**Fotoğraf 4.** Cerrahi Prosedür Uygulanırken Kullanılan Stereotaksi Cihazı

**Fotoğraf 5.** Cerrahi alanın hazırlanması

**Fotoğraf 6.** Cilt İnsizyonu, Kas Diseksiyonu ve Atlantookspital Membranın Ortaya Konması

**Fotoğraf 7.** Atlantookspital membranın ponksiyonu

**Fotoğraf 8.** Sütürizasyon sonrası görüntü

**Fotoğraf 9.** Spontan Aktivite Testi

**Fotoğraf 10.** Dört Ekstremitenin Spontan Hareketi Testi

**Fotoğraf 11.** Ön Ayak Uzatma Testi

**Fotoğraf 12.** Tırmanma Testi

**Fotoğraf 13.** Vücut Propriyosepsiyonu Testi

**Fotoğraf 14.** Bıyık Stimülasyonu Testi

**Fotoğraf 15.** İntrakardiyak Kan Alma

**Fotoğraf 16.** Aort ve Vena Kavayı Klemleyerek Serum Fizyolojik ile Perfüzyon Uygulanması

**Fotoğraf 17.** Perfüzyon Uygulanan Ratın Göz Renginin, Perfüzyon Uygulanmamış Rata Göre Beyaz Renge Döndüğü Karşılaştırmalı Görüntü

**Fotoğraf 18.** Kafatasının Açılması

**Fotoğraf 19.** Normal Beyin Dokusu ve SAK Oluşturulmuş Beyin Dokusu

**Fotoğraf 20.** Histopatolojik İnceleme Amacıyla Formaldehit Solüsyonu İçine Konulan Doku Örnekleri

**Fotoğraf 21.** Santrifüj Sonrası Biyokimyasal İnceleme Amacıyla Hazırlanan Serum Örnekleri

## GRAFİKLER LİSTESİ

**Grafik 1.** Deney gruplarının Modifiye Garcia Nörolojik Skalasına göre günlük ortalama nörolojik muayene puanları

**Grafik 2.** Gruplara göre ortalama baziller arter çapı ölçüm sonuçları

**Grafik 3.** Gruplara göre ortalama Apoptoz yüzdesi ölçüm sonuçları

**Grafik 4.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama GDNF ölçüm sonuçları

**Grafik 5.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama NGF ölçüm sonuçları

**Grafik 6.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama IL-1 $\beta$  ölçüm sonuçları

**Grafik 7.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama IL-10 ölçüm sonuçları

**Grafik 8.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama TAS ölçüm sonuçları

**Grafik 9.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama TOS ölçüm sonuçları

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Subaraknoid Kanama, beyin, beyincik ve spinal kordun herhangi bir yerinde meydana gelen pia mater ile araknoid mater arasında farklı sebeplerle oluşan kanamalara denir. Nöroşirürji kliniklerinde SAK ve sonrasında gelişen problemlere sık rastlandığından, tanı, tedavi ve komplikasyonlar iyi bilinmelidir. Subaraknoid kanamalar travma sonrası veya spontan olarak gelişebilir. Anevrizma, spontan SAK'ta en yaygın nedeni oluşturmaktadır. Yaşargil'in mikroşirürjikal teknikleri nöroşirürji pratiğine kazandırmasıyla, anevrizma tanı ve tedavisindeki gelişmeler ivme kazanmıştır. SAK sonrasında serebral arterlerde fizyolojik sınırların dışında bir daralma görülmesine serebral vazospazm denir. Spontan SAK'ın ana komplikasyonlarından olan serebral vazospazmın periferindeki parankimde oksijenizasyon bozulu ve iskemik değişiklikler görülür. SAK mortalitesi ve morbiditesine serebral vazospazmın büyük etkisi tüm sağlık profesyonelleri tarafından iyi bilinmelidir. Multifaktöriyel etiyojisi olan serebral vazospazmın diğer serebral iskemi oluşturan nedenlerden farkı, önlenir, öngörülebilir ve tedavi edilebilir olmasıdır. Spontan SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda kesin etiopatogenezin ortaya konulamamış olması halen bu konuda kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Spontan SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda subaraknoid aralıktaki kan ürünleri serbest radikallerin salınımına neden olarak inflamasyon ve endotel hasarını artırabilir. Günümüzde kapsamlı ve kesin bir tedavi protokolü olmadığından serebral vazospazma yönelik ilgi ve araştırmalar artmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtın birçok hastalık patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. İnflamasyon ile tetiklenen yolların ve oksidatif streste rol oynayan serbest oksijen radikallerinin organizmanın yapısını oluşturan lipid, protein, DNA, karbonhidratlar gibi önemli bileşikleri etkilediği gösterilmiştir.

Wogonin, hem in vitro, hem de in vivo çalışmalarda mikroglyal hücrelerde de dahil olmak üzere güçlü antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiş bir flavonoiddir. Scutellaria baicalensis Georgi isimli ve geleneksel Çin tıbbında alerjik, inflamatuvar hastalıkların tedavisi için yaygın kullanılan bitkinin kökünde bulunmaktadır. Hayvanlarda yapılan birçok deneyde Wogonin'in inflamatuvar yanıtları hafiflettiği bulunmuştur. Hayvan beynindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için Wogonin ile alakalı daha çok deneysel araştırmaya ihtiyaç olması, artan kanıtlar nedeniyle Wogonin'in serebral vazospazmda antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif etkileri ile tedavi edici etkinliğinin olabileceği düşüncesi,

deneysel subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm üzerine etkilerinin literatürde daha önce çalışılmamış olması bu çalışmanın tarafımızca planlanmasına neden olmuştur.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Subaraknoid Kanama**

#### **2.1.1 Tanım**

Beyin omurilik sıvısı (BOS), araknoid mater ve pia mater arasındaki subaraknoid aralıkta yer alır. SAK, spinal veya kranial bölgede BOS ile kaplanmış subaraknoid aralığa sızan kanamalardır (Meurer vd., 2016). SAK birçok nedenle ortaya çıkabilir ve her yaşta görülebilmesi, hayatı tehdit eden akut bir serebrovasküler olay (SVO) olması nedeniyle önemlidir (Vijay vd., 2006).

#### **2.1.2 Etiyoloji**

Travmatik ve spontan olarak ikiye ayrılan SAK'ın en yaygın nedeni kafa travmasıdır (Vijay vd., 2006). Travmatik olmayan SAK, anevrizmal, anevrizmal olmayan ve perimezensefalik SAK olmak üzere üç ana başlıkta sınıflandırılabilir. Yaklaşık %80'i intrakranial anevrizmalara bağlı ortaya çıkan spontan SAK'ın intrakranial kitle, yüksek tansiyon, vasküler malformasyon, antikoagülan tedavi, venöz tromboz, gebelik gibi durumlarda da görülebildiği belirtilmiştir. (Lawton & Vates, 2017) Tüm SAK hastalarının yaklaşık %15-20 kadarında net etioloji belirtilmemiştir (Nakagawa vd., 2009).

#### **2.1.3 Epidemiyoloji**

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışma SAK yıllık insidansı ile ilgili 100.000'de 2-22,5 arasında farklı sonuçlar ortaya koymuştur (Connolly Jr vd., 2012; V. L. Feigin vd., 1998; Ingall vd., 2000; Labovitz vd., 2006). Yaklaşık %15 kadar SAK hastasının henüz hastaneye ulaşmadan hayatını kaybettiği bildirildiğinden, SAK insidansının yapılan çalışmalarda bildirilenden daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Schievink vd., 1995).

SAK, diğer ciddi hastalıklara nispetle sıklıkla 40-60 yaş gibi daha genç yaşlarda görülür (Inagawa, 1997). Spontan SAK birinci dekatta en sık arteriovenöz malformasyonlara bağlı görülürken ilerleyen yaşla birlikte en sık anevrizmalara bağlıdır. Yaşamın ilk dekadında kadınlarda erkeklerin 4 katı sıklıkta görülür. Erkek/kadın oranı beşinci dekatta

eşit, altıncı dekatta ise kadınlarda yaklaşık 10 kat fazla bulunmuştur (Linn vd., 1996). Spontan SAK sıklığında, ilkbahar ve sonbahar aylarında artış olduğu bildirilmiştir (Chyatte vd., 1994).

Kadınlarda, erkeklerden daha yaygın görülen anevrizmal SAK sıklığı yaşla birlikte artar ve özellikle 50'li yaşlarda en yüksek seviyelerdedir (de Rooij vd., 2007).

#### **2.1.4 Risk Faktörleri**

Spontan SAK risk faktörleri değiştirilemez ve değiştirilebilen risk faktörleri başlıklarıyla tanımlanmıştır.

#### **Değiştirilemez Risk Faktörleri**

##### ***Ailesel***

SAK görülme riski, SAK hastalarının birinci derece akrabalarında normal popülasyondan 7 kata kadar daha fazladır (Bromberg vd., 1995). İkinci derece yakınları ile normal popülasyon arasında spontan SAK riski açısından anlamlı farklılık bildirilmemiştir (Krischek & Inoue, 2006). %5-20 sinde ailesel yatkınlık olduğu bildirilen SAK hastalarının bir kısmı ailesel bağ dokusu hastalıklarına sahiptir (Schievink vd., 1995). Ehler Danlos Tip 4, Nörofibromatozis Tip 1, Osteogenezis İmperfekta ve Polikistik Böbrek Hastalığı gibi rahatsızlıklar bunlar arasında sayılmıştır (Bor vd., 2010; Caranci vd., 2013; Yan vd., 2015).

##### ***Yaş***

Yaşla birlikte artan anevrizmal SAK riski, 50'li yaşlarda zirveye ulaşmaktadır (Lawton & Vates, 2017).

##### ***Cinsiyet***

Anevrizmal SAK için kadın cinsiyetin 1.6 kat daha riskli olduğu bildirilmiştir (Linn vd., 1996).

## ***Irk***

Farklı coğrafyalarda görülen farklı görülme sıklıkları, ırk özelliklerinin de risk faktörleri arasında yer alabileceğini düşündürmektedir (Bederson vd., 2009; de Rooij vd., 2007; Ingall vd., 2000). Siyahilerde, beyazlardan daha sık görülmesi, Finlandiya ve Japonya da görülme sıklığının diğer ülkelere göre daha yüksek olması, Güney Amerika'da daha düşük sıklık bildiren çalışmalar bu görüşü desteklemektedir (Linn vd., 1996).

## ***Geçirilmiş SAK***

SAK geçirme riski, daha önce SAK geçirenlerde, geçirmeyenlere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (Ishibashi vd., 2009).

## ***Anevrizma Yerleşim Yeri ve Boyutu***

Posterior dolaşım anevrizmalarının kanamaya daha yatkın olduğu için SAK riskini artırdığı ve anterior dolaşım anevrizmalarının ise 55 yaşından önce kanamaya yatkınlığı bildirilmiştir (Ishibashi vd., 2009). Ayrıca büyük anevrizmaların SAK açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir (Bor vd., 2010; Ishibashi vd., 2009).

## **Değiştirilebilir Risk Faktörleri**

### ***Sigara***

SAK için en önemli risk faktörlerinden biri olan ve artan anevrizma rüptür riski ile ilişkili bulunan sigara kullanımının, SAK görülme yaşını düşürdüğü bildirilmiştir (Bonita, 1986; Bor vd., 2010; Lawton & Vates, 2017). Ayrıca içilen miktar ile risk artışı ilişkili bulunmuştur (Juvela vd., 1993; Kawachi vd., 1993).

### ***Alkol***

Kronik alkol kullanımının, anevrizma rüptür riskini ve hemorajik SVO riskini artırdığı bilinmektedir (Bor vd., 2010; Juvela vd., 1993; Lawton & Vates, 2017). Haftalık 150 miligram üzerinde alkol tüketimi olanlarda SAK riski %1,1 artmaktadır (Clarke, 2008).

## ***Hipertansiyon***

Primer intraserebral hemorajilerin temel risk faktörlerinden olan hipertansiyon, sigara kullanımı ve aşırı alkol tüketimi ile birlikte SAK'ın en önemli değiştirilebilir risk faktörlerindedir (V. Feigin vd., 2005; V. L. Feigin vd., 2002).

## ***İlaç Kullanımı***

Oral kontraseptif kullanımının SAK riskini 2 ila 6 kat artırdığı bildirilmektedir (Thorogood vd., 1992). Sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi, hipertansiyon gibi kokain ve amfetamin kullanımı da anevrizma rüptürü riskini ve SAK riskini artırır (Bor vd., 2010; Brown vd., 1992; Lawton & Vates, 2017). Bu gibi kullanımı kısıtlanmış, bağımlılık yapıcı ilaçların SAK riskini artırdığını gösteren çalışmalar olmasına rağmen, olguların birçoğunda aşırı alkol tüketimi, hipertansiyon ve sigara kullanımı gibi başka risk faktörleri de bulunduğu için bu risk faktörlerinin karşılaştırmalı kontrolüne yönelik daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### **2.1.5 Semptom ve Bulgular**

Baş ağrısı ile acil servise başvuran hastalar, acil servise başvuran tüm hastaların %2'sini oluşturmaktadır (Goldstein vd., 2006). Masif kafa içi basınç artışı sonrası beyin hasarına bağlı solunum arresti veya katekolamin etkisiyle kardiyak aritmiye bağlı arrest geçiren SAK olgularının %15 kadarı tedavi alamadan hayatını kaybetmektedir (S. A. Moore vd., 2014; Sehba vd., 2012).

Anevrizmal subaraknoid kanamada ani başlangıçlı, kısa sürede en yüksek şiddete ulaşan ve hastalar tarafından “Şimşek tarzında veya yaşadıklarımın en şiddetlisi” şeklinde tariflenen baş ağrısı mevcuttur (Lawton & Vates, 2017).

SAK hastalar sıklıkla kanamadan önceki günler veya haftalarda hafife alınan veya görmezden gelinen şiddetli bir baş ağrısının ortaya çıktığını belirtmektedir. Bu baş ağrısına sentinel baş ağrısı denir (de Falco, 2004). Tipik baş ağrısı olan hastaların %10-40'ında, 2 ay kadar öncesinde sentinel baş ağrısı başlamıştır (Lawton & Vates, 2017). Sentinel baş ağrısı olan hastaların %37'si hastaneye başvurmaktadır (Evans vd., 2009). Kronik baş ağrısı, sentinel baş ağrısı ve SAK'ın atlanmasına neden olabilir. SAK hastalarının %15-50'sine en sık migren olmak üzere başvuruda yanlış tanı konulmaktadır (VURALLI & BOLAY, 2018). Sentinel baş ağrısı tanımını iyi bilmek ve baş ağrısı ile başvuran hastalarda sentinel baş

ağrısına da ayırıcı tanıda yer vermek, SAK olan hastalarda yanlış tanı konulmasının önlenmesi açısından önemlidir. Sentinel baş ağrısında olduğu düşünülen sızıntı şeklinde kanama, bu baş ağrısında her zaman olmayabilir (Leblanc, 1987). Anevrizma duvar diseksiyonu, anevrizma içinde trombus oluşumu, anevrizmada çap artışı, bası etkisiyle lokal vazospazm, dura iritasyonu gibi nedenlerle de olabilen sentinel baş ağrısını tanımak mortalite ve morbiditenin düşürülmesi için oldukça önemlidir (Goldstein vd., 2006; Leblanc, 1987). Sentinel baş ağrısı tanısı yerine yanlış tanı konulan hastalarda mortalite ve morbidite 4 kat daha fazla bildirilmiştir (Lawton & Vates, 2017).

En sık semptom olan baş ağrısına ışıktan rahatsız olma, 6-24 saat içinde gelişebilen meninks irritasyon bulguları, derin komaya kadar bilinç bozuklukları, fokal duyuşal defisit, fokal nörolojik defisit eşlik edebilir (Lawton & Vates, 2017). En sık görülen ikinci semptom kusmadır (S. A. Moore vd., 2014). Yanlış teşhisten kaçınmak için yukarıda belirtilen uyarıcı semptom ve bulgularla gelen hastalarda öncelikle invaziv olmayan sonrasında gerekirse invaziv yöntemlerle SAK mutlaka ekarte edilmelidir (Leblanc, 1987). Ayrıca SAK olgularında, hipertermi, hipertansiyon, sıvı elektrolit bozuklukları, kardiyak aritmi ve kan şekeri düzensizlikleri görülebilir (Carpenter vd., 1991; Ciurea vd., 2013; Siyanaki vd., 2022).

Vitröz humor içinde kanama olması ile karakterize Terson Sendromu, SAK'lı olguların yaklaşık %4'ünde gelişir (Wiethölter vd., 1998). Anterior sirkülasyon anevrizmatik kanamaları sonrası görülen ve görme kaybı sıklıkla kendiliğinden düzelen Terson Sendromlu hastalar oftalmik komplikasyonlar açısından dikkatli takip edilmelidir (McCarron vd., 2004; Wiethölter vd., 1998).

Serebellar testlerde beceriksizlik, Horner Sendromu serebellum veya beyin sapı fonksiyon bozukluğuna neden olmuş vertebral arter diseksiyonuna işaret edebilir (Caplan vd., 1988). Kafa içi uzun seyri nedeniyle, SAK sonrası kafa içi basınç artışından daha sık etkilendiği için 6. kranial sinir paralizisine bağlı dışa bakış kısıtlılığı gelişebilir (Botterell vd., 1956; García vd., 2010; Macdonald, 2014). Posterior kominikan arter, karotis bifurkasyon, baziller bifurkasyon, superior serebellar arter, posterior serebral arter anevrizmalarında bası etkisine bağlı total veya kısmi 3. kranial sinir felci gelişebilir (Hyland & Barnett, 1954).

**Tablo 1. Subaraknoid Kanama Olgularında Semptomlar** (S. A. Moore vd., 2014)

<b>Semptom</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Baş Ağrısı	92-98
Sentinel Baş Ağrısı	15-60
Nörolojik Lateralizan Defisit	30-35
Kranial Sinir Arazı	10-20
Nöbet	4-26
Senkop	53
Bulantı/Kusma	77
Meninks İrritasyon Bulguları	35
Koma	16
Pulmoner Ödem	10
Troponin Artışı	20-40
Kardiyak Aritmi	8

### **2.1.6. Tanı Yöntemleri**

Baş ağrısı nedeniyle başvuran hastaların yalnızca %1'i anevrizmal subaraknoid kanamalardır (Goldstein vd., 2006; S. A. Moore vd., 2014). Bu düşük orana rağmen tanıda en önemli basamak SAK'tan şüphelenmektir. Mortalite ve morbiditeyi arttıran yanlış tanı oranının %19'lara çıktığı bildirilmiştir (Kowalski vd., 2004). Erken ve doğru tanı mortalite ve morbidite üzerinde etkili olduğundan, tanı yöntemlerini bilmek önem arz etmektedir.

### **Lomber Ponksiyon**

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) kullanılmaya başlanmadan önce SAK semptom ve bulguları olan hastalarda tanıda ilk sırada lomber ponksiyon yer almaktaydı. Günümüzde BBT ilk tercih yöntem olsa da, SAK semptom ve bulguları olan hastalarda BBT'de SAK görülmezse, kesin tanı koymak ve enfeksiyon gibi benzer semptomlara neden olan patolojileri ekarte etmek için lomber ponksiyon (LP) yapmak zorunludur.

BOS'un, SAK olgularında erken dönemde kırmızı, birkaç gün sonra ise ksantokromik görünümde olması tanı koydurur. Kan subaraknoid aralıkta hemolize uğrar ve BOS'ta 24 saatin sonunda hastaların neredeyse tamamında gelişen ksantokrominin nedeni

hemoglobun yıkım ürünleridir (Mark vd., 2015). LP sırasında travma geliştiği zaman da BOS kırmızı renkte görülebilir. SAK ile travmatize LP ayırımı santrifüj ile yapılabilir. SAK olgularında santrifüj sonrası üstte kalan kısımda ksantokromi görülürken, travmatize LP örneklerinde ksantokromi görülmez. Ayrıca birden fazla tüpe örnek alındığında SAK olgusunun BOS örneği rengi değişmezken, travmatize olmuş LP örneğinin rengi giderek normale döner (Akinci vd., 2013). Yalnız bu yöntemin güvenilir olmadığını bildirenler de olmuştur (Buruma vd., 1981). Eğer yeniden kanama olmazsa, BOS'ta kırmızı görünen kan 2. haftada, ksantokromi ise 1. ayda kaybolmaktadır (Buruma vd., 1981). SAK olgularında BOS örneğinde alyuvarlar gibi akyuvarlarda da artış olmaktadır. Yapılan biyokimyasal incelemelerde BOS'ta protein artışı da gözlenir.

İntraserebral yer kaplayıcı lezyon kuşkusu olan, papil ödemi gibi kafa içi basınç artışına işaret eden durumlarda serebral herniasyona neden olabileceğinden ve koagülasyon bozuklukları, kanama diyatezi olan olgularda LP kontrendikedir (Akinci vd., 2013).

### **Bilgisayarlı Beyin Tomografisi**

Bilinç değişiklikleri, nörolojik muayene bozuklukları olan olgularda ilk tercih olan BBT, SAK hastalığının tanısında invaziv olmayan hızlı ve güvenilir bir yöntemdir (Fisher vd., 1980a; Specogna, 2014). BBT'de akut kan, hiperdens gözlenir. Hiperdens görünümlü kan, SAK olgularında interhemisferik, silvian fissür, ambient, quadrigeminal, perimezensefalik sistemlerde, bazal sistemlerde görülür (Benoit vd., 1982; Specogna, 2014)

BBT subaraknoid aralıklardaki kanın lokalizasyonu, miktarı ve ne kadar zamandır olduğu hakkında bilgi verir (Specogna, 2014; Uysal vd., 2005). Eğer kanamanın geç dönemlerinde yapıyorsa veya kanama miktarı az ise BBT'de SAK saptanmayabilir. Teknolojik gelişmelerle beraber, Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi (BTA) kullanıma girmiştir. İstenilen düzlem ve açıda oluşturulabilen 3 boyutlu BTA, anevrizma boyutu, boynu ve lokalizasyonu ile alakalı serebral anjiyografiye göre cerrahi girişim için daha önemli bilgiler sağlar (Uysal vd., 2005). Kafa tabanındaki kemik yapıların 2 milimetreden küçük anevrizmalardan ayırımının yapılamaması, kollateral akımı gösterememesi, ince arteriyel yapıları göstermemesi ise BTA dezavantajlarıdır (Uysal vd., 2005).

## **Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)**

MRG ile SAK tanısı daha erken dönemde konulabilir (da Rocha vd., 2006). T2 ağırlıklı gradient eko sekansı (GRE) ve Sıvı Baskılı İnversiyon Kurtarma (FLAIR) sekansları ile MRG BBT'den daha yüksek hassasiyete sahiptir (Specogna, 2014). SAK olgularının sıklıkla stabil durumda olmaması nedeniyle, çekim süresinin uzunluğu ve acil kullanımdaki zorluk dezavantaj olmuştur. X ışınları olmadan ve kontrast verilmeden damarsal yapıları inceleme imkânı sunan manyetik rezonans anjiyografi (MRA) intrakraniyal anevrizma tanısı ve tedavisinde önemli bilgiler sağlar. Oldukça ince kesitlerin alınabilmesi, üç boyutlu görüntülemelerin sağlanabilmesi gibi avantajları olmasına rağmen çekim süresinin uzunluğu sinyal void ve hareket artefaktları dezavantajlarıdır (Uysal vd., 2005). Kâr zarar oranı gözetildiğinde, radyasyon ve kontrast madde kullanımına rağmen kısa sürmesi, harekete bağlı artefakt sorununun daha az olması, monitörize hastalarda uygulanabilmesi, trombüs, kalsifikasyon ve kemiklerin net görülebilmesi nedeniyle BTA sıklıkla MRA'ya tercih edilmektedir (Marshall vd., 2010; Uysal vd., 2005).

## **Serebral Anjiyografi**

Spontan SAK'a en sık neden olan anevrizmalar ve serebral vasküler patolojilerin kesin tanısı serebral anjiyografi ile konur (Uysal vd., 2005; Verma vd., 2013). Ayrıca serebral vazospazmı gösterebildiğinden, komplikasyon takibinde de kullanılabilen anjiyografi ile kollateral dolaşım, anevrizma şekil ve yapısı, komşu yapılarla ilişkisi gibi cerrahiye yol gösterici birçok bilgi elde edilir.

Kemik ve yumuşak dokular nedeniyle vasküler yapıların ayrıntılı görüntülenmesi engellenebilir. Ayrıntılı görüntülemeyi engelleyen yumuşak dokuların ve kemiklerin silinmesiyle, kontrast madde içeren vasküler yapıların daha iyi değerlendirilmesini sağlayan yönteme DSA denir (Harrington vd., 1982). Spontan SAK olgularında altın standart olan DSA ile anevrizma görülmezse, DSA 1 ay sonra tekrar edilir (Marshall vd., 2010). İnvaziv olmayan anjiyografi tekniklerinde neden saptanmayan hastalarda yapılan bir çalışma sonucunda olguların %10-15'inde DSA ile vasküler lezyon bulunmuştur (Almandoz vd., 2013). Anevrizmatik oluşumlarla ilgili tatmin edici bilgiler sağlanmasına ek olarak DSA, aynı seansta girişimsel müdahalenin de mümkün olması nedeniyle SAK morbidite ve mortalitesi üzerine olumlu etkiye sahiptir (Molyneux, 2002). Önemli avantajlarına rağmen invaziv serebral anjiyografinin kalıcı nörolojik hasar gelişmesi, kontrast nefropatisi, büyük vasküler

yapılarda yaralanmalar gibi ciddi komplikasyonları olduğunu da unutmamak gerekir (Dawkins vd., 2007; Molyneux, 2002).

Tüm bunlara rağmen Dijital Subtraksiyon Anjiyografisi (DSA), anevrizma tanısı ve özelliklerinin tanımlanması için altın standart olma özelliğini korumaktadır (Arias vd., 2015; Lawton & Vates, 2017; Verma vd., 2013).

### 2.1.7 Klinik Evreleme ve Sınıflamalar

Klinik evreleme ve sınıflama, SAK olgularında genel durumu, hastalığın prognozunu ve tedavi planını belirlemek için önemlidir. Bu sebepten yapılan birçok sınıflama mevcuttur. Yaygın kullanımı olan Hunt-Hess (Hunt & Hess, 1968) (Tablo 1), Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (Teasdale vd., 1988) (Tablo 2), Modifiye Fisher (Claassen vd., 2001) (Tablo 3), Yaşargil (Cetin & Mesut, 2019) (Tablo 4) ve Botterel (Botterell vd., 1956) (Tablo 5) sınıflamalarından aşağıda bahsedilmiştir.

**Tablo 2. Hunt-Hess SAK Sınıflaması (Hunt & Hess, 1968)**

EVRE 0	Rüptür gelişmemiş anevrizma
EVRE 1	Semptom yok veya hafif baş ağrısı ve ense sertliği
EVRE 2	Orta şiddette ve ağır baş ağrısı, ense sertliği, kranial sinir paralizisi
EVRE 3	Uykuya meyilli, hafif fokal nörolojik defisit
EVRE 4	Stupor, belirgin nörolojik defisit veya hemiparezi, rijidite, vejetatif bozukluk
EVRE 5	Derin koma ve deserebrasyon rijiditesi

**Tablo 3. Dünya Nörolojik Cerrahlar Federasyonu (WFNS) Sınıflaması** (Teasdale vd., 1988)

EVRE 1	Glaskow Koma Skalası (GKS) 15	Motor kayıp yok
EVRE 2	GKS 13-14	Motor kayıp yok
EVRE 3	GKS 13-14	Motor kayıp var
EVRE 4	GKS 7-12	Motor kayıp var veya yok
EVRE 5	GKS 3-6	Motor kayıp var veya yok

**Tablo 4. Modifiye Fisher Skalası** (Claassen vd., 2001)

EVRE	Bilgisayarlı Tomografide Görülen Kanın Miktarı
0	SAK yok, İntraventricüler kanama (İVK) yok
1	Fokal veya yaygın ince SAK, İVK yok
2	Fokal veya yaygın ince SAK, İVK var
3	Belirgin SAK*, İVK yok
4	Belirgin SAK, İVK var

\* Bir veya birden çok subaraknoid aralığın (sistern, fissür vb.) tamamen dolu olduğu görüntüler kastedilmiştir.

**Tablo 5. Yaşargil Sınıflaması** (Cetin & Mesut, 2019)

EVRE 0 a: Kanamamış anevrizma

0 b: Kanamamış anevrizma, Fokal nörolojik defisit (FND) var

---

EVRE 1 a: Bilinç açık, SAK var, Meningeal irritasyon bulgusu (MİB) ve FND yok

1 b: Bilinç açık, SAK ve FND var, MİB yok

---

EVRE 2 a: Bilinç açık, SAK ve MİB var, FND yok

2 b: Bilinç açık, SAK, MİB ve FND var

---

EVRE 3 a: Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu mevcut, SAK ve MİB var, FND yok

3 b: Konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu mevcut; SAK, MİB ve FND var

---

EVRE 4 : Şuuru kapalı, genel durumu (GD) stabil, Işığa pupil cevabı var, ağrıyı lokalize eder

EVRE 5 : Derin koma, GD stabil değil, ışığa pupil cevabı yok, ağrıya ekstansör yanıt var

---

**Tablo 6. Botterel SAK sınıflaması** (Botterell vd., 1956)

EVRE 1	Bilinç açık, MİB var
EVRE 2	Letarjik, nörolojik kayıp yok
EVRE 3	Letarjik, nörolojik kayıp ve bazen intraserebral hematoma var
EVRE 4	Bilinç kapalı, nörolojik kayıp mevcut
EVRE 5	Derin koma ve ağrılı uyarana ekstansör yanıt mevcut

### 2.1.8 Klinik Seyir ve Prognoz

%15'i henüz hastaneye ulaşmadan, %25'i hastaneye ulaştıktan sonra hayatını kaybeden SAK olgularını yönetebilmek için SAK'ın klinik seyir ve prognozunu iyi bilmek gerekmektedir (Ciurea vd., 2013; Cook, 1995; Lawton & Vates, 2017). 3 ay içinde yarısı kadarında mortalite geliştiği bildirilen SAK olgularında, rüptürün ilk 24 saatinde bu oranın %25 civarında olduğu bildirilmiştir (Sabri vd., 2012).

Spontan SAK, kanın beyindeki hayati yerlere geçmesi nedeniyle dalgalı klinik seyir gösterebilen, ciddi morbiditeye neden olan, mortal seyredabilen bir patolojidir (Ciurea vd., 2013; Sabri vd., 2012).

Anevrizma rüptürü sonrası oluşan kanamada, anevrizma fibrozise uğradıktan sonra BOS içine karışan kanın zamanla emilmesi ile iyileşme görülebilir. Fibrin tıkaçtan kaçak olması nedeniyle yeniden kanama olabilir. Yeniden kanama mortalite ve morbiditeyi artırır (Inagawa, 1997; Lawton & Vates, 2017). Vazospazm nedeniyle beyin parankiminde enfarkt gelişebilir. Buna bilinç bozukluğu ve fokal nörolojik kayıplar eşlik eder. Subaraknoid aralıklarda kan elemanları ve çeşitli inflamatuvar süreçler nedeniyle yapışıklıklar gelişebilir. Bu yüzden kan ve BOS emilimi engellenerek kommunike hidrosefali gelişebilir (Kırış, 2005). Kanamanın tekrar etmesi, kronik serebral yetmezlik, sistemik komplikasyonlar ve infarkt gibi sorunların geç mortaliteye neden olduğu bildirilmiştir (Lawton & Vates, 2017; Özdemir vd., 2011).

Uygun tedavi alamayanlarda yeniden kanama riski 1 ay boyunca yüksektir. Yeniden kanama riski ilk 24 saat için %4-14 olarak bildirilmektedir (Lawton & Vates, 2017; Özdemir vd., 2011). Yüksek Hunt-Hess skoru, anevrizmanın büyüklüğü, kan basıncının 160 mmHg üzerinde olması ve konvülsiyon, yeniden kanama riski ile ilişkili bulunmuştur ve erken cerrahi ile tekrar rüptürün önlenmesi amaçlanmıştır. (Ciurea vd., 2013; Kırış, 2005; Osgood, 2021; Rosen & Macdonald, 2005; Siyanaki vd., 2022)

SAK sonrası hayatta kalan hastaların üçte biri yaşamına başkaları tarafından bakıma ihtiyaç duyarak devam etmektedir (Hop vd., 1997). Bazı çalışmalarda ömür boyu bakıma muhtaç ve kalıcı nörolojik zafiyeti olan olguların, SAK sonrası sağ kalanların yarısından fazlasını oluşturduğu belirtilmektedir (Connolly Jr vd., 2012; Lawton & Vates, 2017).

## **2.2 Subaraknoid Kanamanın Komplikasyonları**

SAK sonrası gelişen komplikasyonlar bu hastalığın prognozunu kötü etkilemektedir. SAK sonrası takip edilen hastalarda ölüm, kötü fonksiyonel sonuçlar, uzamış yoğun bakım ve hastane yatışı gibi durumların düzeltilmesi, doğru komplikasyon yönetiminin yapılması ile ilişkilidir (Macdonald, 2014).

### **2.2.1 Hipertansiyon**

Hipertansiyon, SAK hastalarının %16'sında bildirilmektedir (Kırış, 2005). Şiddetli baş ağrısı, önceden olan esansiyel hipertansiyon veya kafa içi basınç artışı nedeniyle bradikardinin eşlik ettiği Cushing triadı, bu hipertansiyonun nedeni olabilir (Özdemir vd., 2011). Cushing yanıtına bağlı veya şiddetli ağrıya bağlı gelişen hipertansiyon, SAK'ta kontrol edilmesi gereken bir komplikasyondur.

### **2.2.2 İntrakranial Basınç Artışı**

BOS'un araknoid villuslardan emilimine karşı artan direnç, iskemiye bağlı beyin ödemi, ventrikül içi hemoraji, intraserebral kanama, hidrosefali ve serebral vazospazm intrakranial basınç (İKB) artışından sorumlu tutulmuştur (Özdemir vd., 2011).

Cushing triadında yer alan İKB artışı, serebral perfüzyon basıncının bozulmasına neden olur. İntrakranial basınç monitörizasyonu ile ölçülebilen İKB artışı yeniden kanamayla ilişkili bulunmuştur (Nornes & Magnæes, 1972).

### **2.2.3 İntraserebral, İntraventriküler ve Subdural Kanama**

Ventrikül içi kanama, subdural kanama, intraserebral kanama SAK olgularında birlikte görülebilir (Kırış, 2005) Anevrizma lokalizasyonuna göre parankim içine kanama sıklığı farklılık göstermekle beraber, anevrizmatik SAK olgularının beşte biri kadarında intraserebral kanama görülmektedir (Weir, 1998) İntraserebral kanamaya en sık, silvian fissürde olan orta serebral arter ve interhemisferik fissür yerleşimli anterior serebral arterin distal kısım anevrizma rüptürleri neden olur (Kırış, 2005; Weir, 1998).

SAK olgularında kötü prognoz belirteci olan ventrikül içi kanama, anevrizmanın doğrudan ventriküle rüptüre olması, parankim içi hematoma ventriküle açılması veya

SAK'ın ventriküle açılması ile oluşabilir (Kırış, 2005). Anterior serebral arter anevrizmalarının, ventrikül içi kanamaya diğer anevrizmalardan daha sık neden olduğu bildirilmektedir (Kırış, 2005; Weir, 1998).

Anevrizma domunun araknoid matere yapışık olduğu durumlarda subdural kanamaların, SAK olgularında görülebildiği bildirilmiştir (Kırış, 2005). Böylece anevrizma rüptürü ile birlikte kortekste de bir yırtılma meydana gelmektedir ve subdural hematom SAK hastalarının %2'sinde görülebilir (Fox & White, 1983).

#### **2.2.4 Yeniden Kanama**

Çok uluslu çalışmalarla %9 olarak bildirilen tekrar kanama riski, ilk gün içinde en yüksek düzeyde olup 48 saatin sonundan itibaren azalmaktadır (Kırış, 2005). SAK sonrası 2. haftanın sonunda tekrar kanama riski %14-19 olarak bildirilmiştir. Kanamanın 1. yılı sonunda ise yıllık riskin %3 seviyesinde olduğu bildirilmiştir (Claassen & Park, 2022; M. F. Erdi, 2009).

Büyük anevrizma, kadın cinsiyet, hipertansiyon ve ileri yaş gibi parametreler yeniden kanama ile ilişkili bulunmuştur (Gjerris vd., 1987). Antifibrinolitik kullanımının ise yeniden kanama riskini azalttığını bildiren yayınlar mevcuttur (Özdemir vd., 2011).

#### **2.2.5 Hidrosefali**

BOS'un ventrikül içindeki veya subaraknoid aralıktaki dolaşımında engellenme sonucu oluştuğu öne sürülen hidrosefali SAK sonrası hem erken dönemde hem de geç dönemlerde görülebilmektedir. Yüksek Fisher gradesi olan hastalarda ventrikül içi kanama ve akut hidrosefali özellikle ilk gün olmak üzere daha sık görülmektedir (Claassen & Park, 2022; Kırış, 2005). SAK sonrası bilinç bozukluğu olan hidrosefali komplikasyonu gelişmiş olgularda en uygun tedavi seçeneğinin eksternal ventriküler drenaj (EVD) olduğu belirtilmektedir (GRAF & NIBBELINK, 1974; Kırış, 2005). Fakat EVD sonrası intraventriküler basınç azalması ve devamında intrakranial basınçta azalmanın olması ile yeniden kanama riskinin arttığı da bildirilmiştir (Kırış, 2005).

Geç dönemde ortaya çıkan hidrosefali, her beş SAK hastasından birinde görülmektedir (Claassen & Park, 2022; Lawton & Vates, 2017; Weir, 1998). Ağır klinik tablo, alkolizm, kadın cinsiyet, menenjit, anevrizma çapı ve ventrikül içi kanama gibi

nedenlerin geç dönemde gelişen hidrosefali ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (GRAF & NIBBELINK, 1974).

### **2.2.6 Nöbet**

SAK olgularında %15'e kadar nöbet bildirilmiştir. Fikir birliği olmamasına rağmen nöbetin SAK prognozunu olumsuz yönde etkileyebileceği görüşünden dolayı profilaktik serebral vazospazmın hapileptik kullanımını savunanlar olmuştur (Kırış, 2005). Antikonvülzan kullanımının ne süre ile olacağı konusunda da kesin bir deklarasyon bulunmamaktadır (Kırış, 2005).

### **2.2.7 Diğer Komplikasyonlar**

SAK sonrası takip edilen hastalarda solunum yolu güvenliğinin sağlanması, nöbet tedavisi ve kardiyovasküler fonksiyonun normalleştirilmesi tanısal çalışmalar nedeniyle ihmal edilmemelidir. Spontan SAK sonrası gelişen, elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, tromboz, emboli, psikiyatrik patolojiler, solunum problemleri, sıvı elektrolit düzensizlikleri gibi prognozu kötü etkileyen pek çok komplikasyon bildirilmiştir. İntrakranial basıncın aşırı artması ile vitröz içi kanama ile karakterize olan Terson Sendromu da bu komplikasyonlardan biridir (McCarron vd., 2004).

### **2.2.8 Serebral Vazospazm**

Serebral vazospazm komplikasyonu bir sonraki başlıkta ayrıntılı işlenmektedir.

## **2.3 Serebral Vazospazm**

### **2.3.1. Tanım**

Serebral arterlerin SAK sonrası meydana gelen reversible ve değişken derecede olabilen daralması durumuna serebral vazospazm denir (O. Sen vd., 2006). Genellikle sakküler bir anevrizma rüptürü sonrası oluşan subaraknoid kanamada serebral vazospazm gelişmektedir (Rabinstein & Wijdicks, 2005). Serebral vazospazm diğer iskemik inmelere farklı kliniğe sahip olan SAK sonrası fokal serebral iskemiye neden olur (Harrod vd., 2005). Daha çok

beyin sapındaki büyük arterleri etkileme yönelimi olan serebral vazospazm intradural serebral arterler dışındaki arterleri etkilemez (Ciurea et al., 2013; Savvina et al., 2021).

Son yıllarda SAK tedavisindeki gelişmeler nedeniyle yeniden kanama komplikasyonu azaltıldığından, SAK sonrası hayatta kalan hastalarda mortalite ve kalıcı nörolojik hasarın en önemli nedeni serebral vazospazm olmuştur (Mayberg, 1998; Viderman vd., 2023a).

Serebral vazospazm anjiyografik ve klinik olarak iki farklı başlıkta tanımlanır. Serebral arter çapında radyolojik olarak görülen azalmayı ifade eden anjiyografik vazospazm genellikle fokal olmasına rağmen diffüz de olabilmektedir (Kırış, 2005).

Vazospazm bulguları genellikle kanamanın 3. veya 4. gününde başlayıp, 7. ve 8. günlerinde en yüksek dereceye ulaşmakta ve sıklıkla 2. haftanın sonunda azalmaya başlamaktadır (Kırış, 2005; Viderman vd., 2023b). Vazospazm bulgularının deneysel SAK modellerinde daha erken ortaya çıktığını bildiren çalışmalar vardır (O. Sen vd., 2006).

Semptomatik veya klinik vazospazm terimleri gecikmiş iskemik nörolojik defisit anlamında kullanılır. SAK sonrası hastada iskemik belirti ve bulgulara işaret eden nörolojik durumda gerileme varlığında, hidrosefali, hipoksi ve yeniden kanama gibi diğer nedenlerin dışlanması ile klinik vazospazm tanısı konulabilir (Ciurea vd., 2013; Grossen vd., 2022). Klinik vazospazmın süresi anjiyografik vazospazma benzemektedir fakat bazı çalışmalarda daha uzun sürebileceği bildirilmiştir (Chan vd., 2021a; Mayberg, 1998; Rabinstein & Wijidicks, 2005; Viderman vd., 2023b). Vazospazm yaygınlığı ve derecesinin kanamanın yeri ve miktarı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Serebral vazospazmın öngörülebilir ve önlenebilir olması diğer inme türlerinden farklı olarak tedavi ve önlem için hekimlere bir fırsat oluşturmaktadır (Kırış, 2005). Son yıllarda serebral vazospazm hakkında daha çok bilgi elde etmek amacıyla yapılan çalışmalar, bu komplikasyonun yönetimine önemli katkılar sağlasa da, serebral vazospazm halen SAK olgularında mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir.

### **2.3.2. Tarihçe**

Anevrizma rüptürü sonrası gelişen subaraknoid hemorajinin serebral vazospazm ile ilişkisi ilk kez 1949 yılında Robertson ve ark. tarafından bildirilmiştir (Yasargil vd., 1978). Ecker ve ark. 1951'de anjiyografik vazospazm tabirini literatüre kazandırmıştır (Ecker &

Riemenschneider, 1951). 1980'de Fisher ve ark. kan miktarı ve kanamanın yerine göre bir dereceleme yaparak artan kanama şiddetinin vazospazmı artırdığını bildirmiştir (Fisher vd., 1980b). Bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin nörolojik defisit riskini azalttığını bildiren ilk kontrollü çalışma 1983'te yapılmıştır (Seifert vd., 1988). Allen ve ark. tarafından 1985'te nimodipinin nörolojik defisit riskini azaltma etkisinin vazospazmı önlemesinden ziyade, nöroprotektif özelliklerine bağlı olduğu bildirilmiştir (Philippon vd., 1986; Wilkins, 1988). İntravasküler alandaki kan hacmi artışı ve hipertansiyonun serebral vazospazma etkisini değerlendirmek için yaptıkları klinik araştırmalar sonucunda Kassel ve ark. 1988'de hipertansiyon, hipervolemi, hemodilüsyon (3H) tedavisinin semptomatik klinik serebral vazospazma bağlı iskemide etkili olduğunu bildirmişlerdir (Schoch vd., 2007). SAK sonrası oluşan serebral vazospazmda inflamasyonun da indükleyici nedenlerden olduğu 1990 yılında Peterson ve ark. tarafından bildirilmiş, antiinflamatuvar etki ile vazospazmın önlenileceği tartışılmıştır (Peterson vd., 1990). 1995'te bir tedavi metodu olarak perkütan transluminal anjioplastinin etkili olduğu Fujii ve ark. tarafından bildirilmiştir (Fujii vd., 1995).

### **2.3.3. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri**

Radyolojik vazospazm SAK olgularının %70 kadarında görülürken, klinik vazospazm hastaları %20-30'unda görülmektedir (Ciurea vd., 2013; Harrod vd., 2005; Savvina vd., 2021). Serebral kompanzasyon kabiliyetinin kişiler arasında farklılık göstermesi buna neden olabilir. Etkilenen arterin yeri, hastanın yaşı, arteriyel kan basıncı düzensizlikleri ve kollateral dolaşımın özellikleri bu farklılıklara neden olmakta ve kliniğin ortaya çıkmasını etkilemektedir (Kassell vd., 1985). Mortalite ve morbiditenin klinik vazospazm gelişen SAK hastalarında %50'ye yakın oranda görüldüğü bildirilmiştir (Chan vd., 2021a). Serebral vazospazm gelişme riski SAK sonrası 7. günde şiddetli bir pik yapar ve genellikle 21. güne kadar bu risk azalarak kaybolur (Grossen vd., 2022). SAK sonrası dördüncü günde başlayan vazospazmın dördüncü haftaya kadar gelişebildiği gözlenmiştir (Kassell vd., 1985; Snider vd., 2022).

Subaraknoid aralıktaki kanın miktarı, hasta yaşı, sigara tüketimi ve hiperglisemi ile serebral vazospazm arasındaki ilişki bilinmektedir (Fisher vd., 1980a). Fisher tarafından tanımlanıp modifiye edilen kriterlere göre (Tablo 3) kanama miktarı ve yayılımının vazospazmı ve vazospazm nedenli iskemiye öngörmede etkili olduğu gösterilmiştir (Kramer

vd., 2008). Kadın cinsiyet, genç yaşta olmak ve kanamış anevrizmanın yeri, tanımlanan diğer risk faktörlerindedir (Inagawa, 2016). Vazospazm gelişme riski Japonlar'da diğer ırklardan daha yüksek bulunmuştur (Mocco vd., 2006). Anterior serebral arterin distal yerleşimli anevrizmalarından meydana gelen SAK olgularında diğer lokalizasyonlardan kaynaklanan SAK olgularına göre klinik vazospazm riskinde anlamlı artış olduğu gösterilmiştir (Abla vd., 2014). Rüptüre olmuş anevrizmanın cerrahi müdahale ile klemplenmesinin, endovasküler koil ile yapılan tedaviye göre vazospazm gelişimi açısından daha riskli olduğu bildirilmiştir (Rabinstein vd., 2003). Anevrizmanın cerrahi sırasında rüptüre olması ile vazospazm gelişmesi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Sheth vd., 2014). Yapılan çalışmalarda kokain gibi maddelerin vazospazm gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (Takayama vd., 2018).

#### **2.3.4. Klinik Belirtiler ve Tanı**

Serebral vazospazm semptomları sıklıkla kademeli olarak meydana gelir. Baş ağrısının şiddetlenmesi, ajitasyon, deliryum veya hafif uykuya meyil görülmesi serebral vazospazmın erken belirtileri olabilir. Serebral vazospazm gelişen hastalarda bilinçte ciddi gerileme, motor kuvvet kaybı veya konuşma ve lisan bozuklukları gibi bulgular da olabilir (Kırış, 2005). Hastaların nörolojik durumunda meydana gelen kötüleşmenin, anevrizma rüptürü nedeniyle gelişen subaraknoid kanamanın diğer komplikasyonlarına bağlı da olabileceği göz ardı edilmemelidir. Örneğin, anevrizma rüptürüne bağlı subaraknoid kanaması olan bir hastanın nörolojik durumu; serebral vazospazm haricinde beyin ödemi, iskemi-infarkt, hidrosefali, yeniden kanama, sepsis veya kardiyak komplikasyonlar nedeniyle de kötüleşebilir (Osgood, 2021). Serebral vazospazm gelişen hastalarda klinik belirtilerin 4. günde başladığı, 7. ve 8. günlerde şiddetinin arttığı, takip eden günlerde ise 21. günden 4. haftanın sonuna kadar klinik belirtilerin şiddetinde azalarak düzelme görüldüğü birçok çalışmada bildirilmiştir (Rumalla vd., 2021; J. Sen vd., 2003; Viderman vd., 2023b).

Klinikteki bozulma dizatri, diplopi, ataksi, nistagmus ve solunum düzensizlikleri ile birlikte ise, buna genellikle posterior dolaşımdaki bir vazospazm neden olmaktadır (Rinkel vd., 1991). Anterior dolaşımda meydana gelen vazospazm ise sıklıkla hemihipoestezi, hemiparezi, bilinç bozukluğu, görme bozuklukları ve disfazi gibi bulgular görülür (Rinkel vd., 1991). Semptomatik vazospazm oluşan hastaların yaklaşık %50'sinde mevcut bulgular

kalıcı olmaktadır. Buna karşın hastaların diğer yarısında anjiyografik vazospazm devam etmesine rağmen kalıcı nörolojik iyileşme görülmektedir (Ditz vd., 2020; Harrod vd., 2005).

SAK olgularında serebral vazospazm açısından şüphe uyandıran durumların varlığında BBT, difüzyon MRG, transkraniyal doppler ultrasonografi (USG) ve DSA tanı amacıyla yapılan başlıca radyolojik tetkiklerdir.

İskemik patolojilerin radyolojik bulguları, hematoma gibi yer kaplayan lezyonların varlığını saptamak veya akut hidrosafali, serebral herniasyon, şift gibi diğer nöroşirürjikal acil durumları saptamak açısından BBT ve difüzyon MRG önemlidir (García vd., 2010). Difüzyon ve perfüzyon ağırlıklı MRG serebral vazospazm nedeniyle görülen geç serebral iskemide erken tanı konulmasını sağlar (Rordorf vd., 1999). Ayrıca BTA veya MRA ile de vazospazm saptanabilir. Bunların yanı sıra, single photon emission computed tomography (SPECT) yöntemi ile de beyin dokusundaki kan akımı değerlendirilebilir.

Transkraniyal doppler USG ile ortalama kan akım hızı ölçülür. Damar çapının, ortalama kan akım hızıyla ters orantılı olması prensibine göre bu yöntemde vazospazm, dolaylı şekilde tespit edilebilir (Haley vd., 1993). Kan akım hızının 120 cm/sn üzerinde ölçülmesi serebral vazospazmı destekleyen bulgular arasında bildirilmiştir (Sharma vd., 2020). Kan akım hızının ardışık ölçümlerde artış göstermesi ve 200 cm/sn üzerinde saptanması serebral vazospazma kuvvetle işaret eden transkraniyal doppler USG bulgularıdır (Mastantuono vd., 2018). SAK'ın hangi sebeple geliştiğini ortaya koyabilen ve endovasküler yöntemler ile aynı seansta tedavi olanağı sağlayan DSA, serebral vasospazm tanısında kullanılan yöntemler içinde altın standarttır (Arias vd., 2015; Ditz vd., 2020). Hasta başında uygulanabilmesi, invaziv olmayan bir yöntem olması transkraniyal doppler USG'nin avantajlarıdır (Haley vd., 1993).

### **2.3.5. Etiyoloji ve Patogenez**

Etiyopatogenezi halen net şekilde tanımlanmamış olan serebral vazospazm gelişimi ile ilgili birçok farklı teori aydınlatılarak bu komplikasyonun çok faktörlü ve karmaşık bir patogeneze sahip olduğu anlaşılmıştır (Crocì vd., 2022). Son yıllarda ivme kazanan araştırmalar neticesinde serebral vazospazm'da rol oynayan önemli faktörler kanıtlanmıştır. Bu faktörlerin serebral vazospazm gelişmesinde ne ölçüde rol oynadığı ise halen tartışılmaktadır.

İntravasküler alandan çıkarak, subaraknoid aralığa geçen kanın eritrosit ve trombosit gibi elemanlarının yıkımı sonucu meydana gelen metabolitlerin spazmojen etkisi bu faktörlerden biridir (Viderman vd., 2023b). Serotonin, prostaglandinler, histamin, anjiyotensin, endotelin (ET), hemoglobin, nitrik oksit ve oksihemoglobin spazmojen etkisi olduğu gösterilmiş kan yıkım ürünleridir (Chehrazi vd., 1989; Zimmermann & Seifert, 1998).

Lenfosit veya trombosit gibi kan elemanlarının aksine eritrositlerin tek başına vazospazma neden olduğu gösterilmiştir (Viderman vd., 2023a). Eritrositlerin tek başına böyle bir spazmojen etkisinin olması, hemoglobinin bu patolojideki rolüne işaret etmektedir (Viderman vd., 2023b). Ancak çalışmalarda eritrositlerin hemoglobin haricinde birçok başka yıkım ürünleri olduğu ve bu mediatörlerin vazokonstrüksiyon açısından hemoglobinden daha potent olduğu gösterilmiştir (Chan vd., 2021b).

Tüm bunların sonucunda vazospazma neden olan mediatörün yalnızca hemoglobin olmadığı kanıtlanmıştır (Chan vd., 2021a). Hemoglobin yıkım metabolizması ile biliverdin oluşumu sırasında ortama ferritin salınır. Serbest demir ve hidrojen peroksit reaksiyonu sonucu hem, biliverdin ve bilirubin oksidasyonu gerçekleşir. Bu tepkimeler vazospazmı artırır (Pyne-Geithman vd., 2005). Özellikle arteriyel kandaki eritrositlerde bulunan oksijen yüklü hemoglobinin (oksihemoglobin), eritrosit yıkımı sonucunda BOS'a geçmesiyle potasyum kanallarını baskıladığı, membran depolarizasyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir. Böylece kalsiyum kanallarının açılmasıyla düz kas hücrelerinde içeriye doğru kalsiyum geçişine bağlı kasılma başlar. Oksihemoglobin bu yolla direkt olarak vazospazma neden olurken, araşidonik asit ve ET salınımına neden olarak dolaylı mekanizmalarla da spazmojen etki gösterir (Ishiguro vd., 2008).

### **Vasküler Düz Kas Kasılması**

Serebral damarlarda bulunan düz kasların kasılması, birçok nöronal, hümorale ve metabolik mekanizmanın, ilgili reseptörleri vasıtasıyla düzenlenmektedir (Savvina vd., 2021). Serebral vazospazm damar duvarındaki düz kasın uzun süren anormal kasılması olarak tanımlanabilir. Düz kastaki kasılmada hücre içindeki serbest kalsiyum düzeyi kritik rol oynar (Smetana vd., 2020). SAK nedeniyle ortamda yer alan kan ürünleri G-protein bağlı hücre zarındaki reseptörleri uyarak hücre içi kalsiyum akışını başlatır (Hu vd., 2023). Kalsiyum, hücre içinde doğrudan aktin filament yoluyla düz kasta kasılmaya neden olabilir (Savvina

vd., 2021). Ayrıca kalmoduline bağlanmak suretiyle oluşturduğu kalsiyum-kalmodulin kompleksi ile de miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) aktivasyonuna neden olarak miyozin hafif zincirinde fosforilasyona neden olur (Hu vd., 2023). Böylece aktive olan yolakların adenozin trifosfataz (ATPaz) enziminin çalıştığı adenozin trifosfat (ATP) bağımlı aktin miyozin kompleksine ve kontraksiyonuna neden olur ve dolaylı yoldan düz kas kasılmasına yol açar (Li vd., 2023).

### **Serbest Radikaller ve Lipid Peroksidasyonu**

Güncel çalışmalarla birlikte serebral vazospazm etiyolojisinde ve progresyonunda oksidatif stresin, diğer sebeplere göre daha etkili olduğu bildirilmektedir (Lucke-Wold vd., 2021). Üzerinde bir veya birden daha çok eşleşmemiş elektron bulunduran ve diğer moleküllerde oksidasyon ya da redüksiyon tepkimelerine neden olan moleküllere serbest radikal denir. Reaktif oksijen türevleri (ROS) ise süperoksit ve hidroksil gibi oksijen radikalleri ile radikal olmayan hidrojen peroksit gibi molekülleri de kapsayan bir terimdir. ROS hücrede bulunan lipid, protein ve nükleik asit yapıları ile tepkimeye girmek suretiyle bu moleküllerde hasara neden olur (Reynolds vd., 2021; Viderman vd., 2023b). Örneğin oksihemoglobinin subaraknoid aralıkta methemoglobin ve süperoksit anyon radikalleri oluşturduğu ve bu radikallerin ise lipid peroksidasyon tepkimelerine neden olduğu ilk kez 1970'lerin başlarında gösterilmiştir (Misra & Fridovich, 1972). Hidroksil radikalının neden olduğu lipid peroksidasyon reaksiyonu serebral vazospazmda önemli bulunmuştur (Tabarestani vd., 2023). Bunun nedeni hem hidroksil radikalının hem de lipid peroksitlerin güçlü düzeyde spazmojen özelliklerinin gösterilmesidir (Maruhashi & Higashi, 2021a).

Hücre zarı lipidden zengin bir yapıdadır. Normal fonksiyonunu sürdürmesi önemli ölçüde bu lipidlere bağlıdır. ROS nedeniyle oluşan lipid peroksidasyonu hücre zarının tamamını etkiler ve böylece membran fonksiyonunu bozarak hücre dışı ortamdaki hücre içine doğru aşırı kalsiyum geçişine yol açar. Vazokonstriksiyon etkisi olan ET ve endotel kökenli spazmojenlerin salınımı bu mekanizmalarla artırılır (Salvagno vd., 2024). Buna karşın aynı mekanizmaların nitrik oksit (NO) gibi endotelden köken alan vazodilatör moleküllerin sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir (Salvagno vd., 2024). Süperoksit gibi ROS tarafından NO düzeylerinde meydana getirilen azalma, serebral vazospazma olan yatkınlığı önemli ölçüde artırmaktadır (Leslie & Watkins, 1985).

Süperoksit, hidroksil, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen radikalleri protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ile doğrudan veya oksidatif hasara neden olarak membran fosfolipidleri üzerinden dolaylı olarak vazospazma neden olabilir (Kolias vd., 2009a). Ek olarak NO inhibisyonu ile de serbest oksijen radikallerinin vazospazm üzerindeki etkisi artar (Iqbal vd., 2016) Vazospazm olgularında antioksidan uygulanması ile vazospazmın gerilediğini gösteren çalışmalar serbest oksijen radikallerinin vazospazm üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır (Reynolds vd., 2021).

Hücre içine kalsiyum akışı ile sonuçlanan lipid peroksidasyonu ayrıca doğrudan düz kas kasılmasına da neden olur (H. Suzuki vd., 2020). Araşidonik asit hidroperoksidi ve lipid peroksit öncüsü olduğu bilinen 15-Hidroksiperoksi Araşidonik Asit (15-HPETE) ile yapılan deney modellerinde bu durum ispatlanmıştır (H. Suzuki vd., 2020). Lipid peroksitlerinin sitotoksik etkiyle damar duvarı yapısını bozarak eikosanoid, immun kompleks ve sitokinler yoluyla inflamatuvar reaksiyon başlatarak vazospazma neden olduğu da bildirilmiştir. Serebral vazospazm olgularında IL-1, IL-6, IL-8 ve Tümör Nekroz Faktörü (TNF) gibi sitokinlerin düzeylerinde anlamlı artış olduğu bilinmektedir (Schoch vd., 2007). Sitokin salınımı ve üretimini engelleyen ilaçların değerlendirildiği deneysel çalışma modellerinde vazospazmda düzelme gözlenmesi de bunu desteklemektedir (Bowman vd., 2006).

Ayrıca ROS direkt olarak PKC aktivasyonu yaparak da peroksidasyon hasarını artırabilir (H. Suzuki vd., 2020). Deneysel çalışmalarda hayvan sisterna magnasından lipid peroksitlerin enjekte edilmesi ile serebral arterlerde vazospazm oluştuğu gösterilmiştir (Sasaki vd., 1981). Deneysel çalışmalarda uygulanan antioksidan moleküller ile serebral vazospazmda iyileşmenin gözlenmesi ve lipid peroksitlerde azalmanın ortaya konması da bu bulguları desteklemiştir (Maruhashi & Higashi, 2021a). Serebral vazospazmı olan hastaların BOS incelemelerinde lipid peroksit seviyelerinde artış gözlenmesi de serbest radikallerin serebral vazospazm patogenezindeki rolünü göstermektedir (Maruhashi & Higashi, 2021a). Lipid peroksidasyon tepkimelerinin antioksidan mekanizmalar ile engellenerek lipid peroksitlerin azaltılmasıyla da hücre zarının stabilize olduğu ve serbest hidroksil radikallerinin azaldığı gözlenmiştir (Tural vd., 2021).

### **Araşidonik Asit ve Metabolitleri**

Çoklu doymamış bir yağ asidi olan araşidonik asit, membran fosfolipitlerinin yapısal bileşenidir. Fosfolipaz A ile mobil hale getirilerek siklooksijenaz (COX), lipooksijenaz ve

sitokrom P450 (CYP) yollarıyla biyoaktif moleküllere metabolize edilebilir. COX yolu ile prostasiklin (PGI) oluşumu gerçekleşir (Leslie & Watkins, 1985). Tromboksan A2 (TXA2) ve Prostaglandin (PG) E2, PGD2, PGF2 $\alpha$  gibi primer PG'ler damar düz kasında kasılmaya neden olurken, PGI2'nin ise kuvvetli bir vazodilatör olduğu bilinmektedir (Leslie & Watkins, 1985). Serbest oksijen radikalleri damar düz kasında bulunan kalsiyum kanallarını ve vazoaktif bileşenleri indükleyerek araşidonik asit yoluna etki eder ve damar düz kasında kontraksiyona neden olur (Karaavci, t.y.). İnflamasyona yol açan mekanizmaların tetiklenmesi vazokonstriksiyon yapan PG'ler ve TXA2 ile vazodilatasyon yapan PG'lerin arasında dengesizliğe neden olarak serebral vazospazm şiddet ve süresini artırır (Kolias vd., 2009a). Hasarlanmış endotele trombositlerin tutunarak vazokonstriktör PG'leri ve TXA2'yi salmasının vazospazm ile sonuçlandığı belirtilmektedir. Deneysel hayvan modellerinde SAK sonrası vazospazm gelişen PGI2 sentezinin azaldığı, PGE2 sentezinin arttığı gösterilmiştir. Bu moleküllerin serebral vazospazm üzerindeki kesin etkileri ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir (Hua vd., 2020; Khey vd., 2020).

Lipooksijenaz yoluyla lökotrienler (LT) ve hidroksieikosatetraenoik asit (HETE) türevleri üretilir (Leslie & Watkins, 1985). Yapılan çalışmalarda güçlü vazokonstriktör etkilerinin olmadığı gösterilmiş olan LT'ler ile ilgili köpeklerde yapılan bir başka deneysel çalışmada, LT antagonisti kullanımının serebral vazospazm etki ve şiddetini azalttığı gözlenmiştir (Cook, 1995; Kobayashi vd., 1992). LT'lerin SAK sonrası inflamatuvar yanıtta önemli rol oynadığını bildiren Sercombe ve ark.'na ilave olarak Cook'un çalışmasında HETE'lerin hem in vitro hem de in vivo olarak vazoaktif olduğu bildirilmiştir (Cook, 1995; Sercombe vd., 2002). Araşidonik asidin HETE ve epoksi eikosatrienoik asit (EET)'lere dönüşümü CYP yolu ile sağlanır. SAK sonrası serebral vazospazm gelişen hastaların BOS tetkiklerinde artan 20-HETE düzeyleri gözlenmesi ve deneysel modellerde 20-HETE sentezini inhibe eden ajanların kullanımı ile serebral vazospazmda iyileşme görülmesi CYP yolunun serebral vazospazmdaki önemini kanıtlamaktadır (Roman vd., 2006). Ayrıca araşidonik asitin PKC aktivasyonu ve oksihemoglobinin endotel hücreleri üzerindeki yıkıcı etkilerine doğrudan aracılık etme özellikleri de bulunmaktadır (Khan vd., 1995; Takenaka vd., 1993).

## Nitrik Oksit

Kısa yarı ömre sahip serbest radikal özellikli bir gaz olan NO, vasküler endotel kaynaklı vazodilatör bir madde olduğu ilk kez Furchgott ve ark. tarafından bildirilmiştir (RF, 1984). NO sentaz enzimi ve L-arjinin metilasyon reaksiyonu arasında meydana gelen bir geri bildirim ile düzenlenen NO üretimi endotel hücresinde düzenli olarak gerçekleşmektedir (Kolias vd., 2009a). Endojen bir mediatör olan NO, asimetrik dimetilarjinin L-arjinin rezidülerinin metile olması esnasında üretilmekte ve endojen NO sentaz inhibitörü olarak davranmaktadır (Kolias vd., 2009a). Literatürdeki birçok çalışmaya rağmen serebral vazospazmdaki rolü halen tartışmalı olan NO perivasküler sinir hücrelerinden, serebral parankim nöronlarından ve astrositlerden salındığı bilinen, membranlardan kolayca geçebilen bir mediyatördür. Hücre içindeki birçok molekül ile etkileşim halinde olan NO, demir, tiyoller, oksijen, süperoksitler ile olan tepkimeleri sonucunda guanilat siklaz aktivasyonuna neden olur veya fosforilasyon mekanizmaları ile sinyaller oluşturabilir. Süperoksit anyonları ile girdiği tepkime sonrasında, NO'nun biyolojik varlığını düzenleyen peroksinitritler meydana gelir. Sitotoksik ve doku hasarına yol açan etkilerine karşın NO molekülünün antioksidan ve sitoprotektif etkileri de mevcuttur. Antioksidan özelliği hidrojen peroksitin peroksidasyon reaksiyonlarını inhibe etmesi üzerinden ortaya çıkar. Yüksek dozlarda toksik etkileri olan NO molekülünün antioksidan ve sitoprotektif özelliği düşük dozlarda görülür (Gaudiot vd., 2000; Vollmer vd., 1991).

Normal koşullar sırasında NO molekülünün vazodilatasyon etkisine ilave olarak, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği, damar endoteline lökosit adezyonunu ve migrasyonunu engellediği, düz kas proliferasyonunu önlediği, lipoprotein oksidasyonlarını azalttığı, aterosklerotik süreçleri ve trombotik mekanizmaları önlediği bilinmektedir. NO serebral arterler üzerinde P maddesi, arjinin/vazopressin, ATP ve Adenozin Difosfat (ADP) gibi vazodilatör özelliği olan maddelerin bu etkilerini modüle ederken, noradrenalin gibi vazokonstriktör etkisi olan moleküller üzerinde ise kısmi inhibisyon yapmaktadır. SAK olduğunda, başlıca oksihemoglobin ve redükte olmuş hemoglobin gibi eritrosit yıkım ürünleri taşıdıkları oksijeni vermek suretiyle nitrozo hemoglobin (HbNO) bileşimini oluşturur. Böylece NO molekülünün vazodilatör etkilerini gerçekleştiren yollarda bozulma meydana gelir (Faraci & Heistad, 1998; Viderman vd., 2023b). HbNO bileşiminin yıkılması sonucunda methemoglobin (MetHb) ve nitrat iyonu meydana gelir. MetHb, methemoglobin redüktaz enzimiyle hemoglobine dönüşürken, nitrat molekülü renal yolla vücuttan atılır (Stoodley vd., 2000). Ayrıca NO süperoksit radikali ile birleşip peroksinitrit

anyonunu oluşturur. Bu durumda serbest radikal oluşumu hızlanarak lipid peroksidasyon tepkimelerinde artış meydana gelir (Stoodley vd., 2000).

### **Endotelin**

İlk kez Yanagisawa ve ark. tarafından 1988 yılında tanımlanan ET, 21 amino asitten oluşan bir peptiddir (Yanagisawa vd., 1988). Kuvvetli vazokonstriktör etkisi olduğu bilinen ET'nin vazospazmda ne denli etkili olduğu konusu halen tartışmalıdır (Viderman vd., 2023b). Farklı formları tanımlanan ET'ler içinde vazokonstriksiyon gelişimindeki etkisi en iyi bilineni ET-1'dir. (Kolias vd., 2009a).Başlıca endotel hücrelerinden sentezlenen ET-1'in astrosit ve nöronlarca sentezlenebildiği de gösterilmiştir (Hougaard vd., 2020). ET'ler ET A ve ET B olmak üzere iki ana reseptör üzerinden düz kas ve endotel hücrelerini etkileyebilmektedir (Dietrich & Dacey Jr, 2000; Shaw vd., 2000).Farklı ET tiplerinin, reseptörler ile ilişkisi farklılık göstermektedir (Shaw vd., 2000). Örneğin ET-1 ve ET-2, ET A ve ET B reseptörlerinin ikisine de bağlanabilir. Buna rağmen ET-3 ise yalnızca ET B reseptörü aracılığı ile etki göstermektedir (Kolias vd., 2009a; Lucke-Wold vd., 2021).Vazospazmda santral sinir sistemindeki ET-1 düzeyinde artışla birlikte, serebral arteriyel yapıların ET-1'e karşı duyarlılığında artış da bir o kadar önemlidir (Pluta vd., 2009). Hem deneysel hayvan modelleri ile hem de insanlarda ET reseptör antagonistleri ile yapılan çalışmalarda, ET-1'in vazospazm patogenezindeki önemli rolü ve antagonist ajanların gecikmiş tip iskemik nörolojik zafiyetler üzerinde iyileştirici etkileri bildirilmiştir (Juif vd., 2021; Kolias vd., 2009a; Shaw vd., 2000).

### **Nörojenik Faktörler**

Serebral arterlerin otonom (parasempatik/semptomatik) ve duyuşal innervasyonu bulunmaktadır (Kolias vd., 2009a). Başlıca adventisya ve dış tunika media tabakalarında yer alan bu innervasyonun serebral vazospazmdaki rolü Peerless ve Yaşargil tarafından tanımlanmıştır (Peerless & Yasargil, 1971). Subaraknoid aralıktaki kan ile doğrudan temas nedeniyle damar duvarındaki innervasyon zayıflar ve bu duruma denervasyon denir (Kolias vd., 2009a). SAK sonrası serebral arter innervasyonunda meydana gelen denervasyonun, vazokonstriktör nörotransmitterlere karşı bir hipersensitivite meydana getirdiğine yönelik hipotezler bildirilmiştir (Kolias vd., 2009a). Ayrıca semptomatik denervasyon ile de serebral vazospazmın önlenilebileceğini bildirenler olmuştur (Kolias vd., 2009a). SAK nedeniyle subaraknoid

mesafedeki kan ürünlerinin afferent sinyal oluşturup nükleus traktus solitariusa projekte olduğu bildirilmiştir (Peerless & Yasargil, 1971). Bu mekanizmanın hipotalamik supraoptik çekirdekten vasopressin salınımına neden olduğunu ve böylece vazospazmın başladığını tanımlayan çalışmalar olsa da bu çalışmalar devam eden serebral vazospazmı açıklamakta yetersiz görünmektedir (Peerless & Yasargil, 1971).

Vazospazm gelişimi ile ilgili bugüne kadar tanımlanan birçok teoriye rağmen, bu tanımlamalardan hiçbiri vazospazm etiyojisinde tek başına yeterli değildir. Serebral vazospazm subaraknoid aralığa karışan kan yıkım ürünleri tarafından başlatılan reaksiyon sonucu oksihemoglobin, kalsiyum, serbest radikaller, lipidlerin peroksidasyonu, nitrik oksit, endotelin, inflamatuvar reaksiyonda artış, damar endotelindeki değişiklikler ve programlı hücre ölümünün beraber meydana getirdiği çok faktörlü bir fenomendir.

### **2.3.6. Vazospazm Gelişen Arterlerde Yapısal Değişiklikler**

Arter duvarındaki tüm katmanların morfolojik yapısal özellikleri SAK ve serebral vazospazmdan etkilenir (Ohta vd., 1995; Zubkov vd., 2003). SAK sonrası serebral vazospazmda pik görülen 7. ve 10. günlerde serebral arterlerin duvarında gözlenen hücresel proliferasyon, remodelling ve vasküler kompliyans değişiklikleri, bu patolojilerin serebral vazospazm etiopatogenezinde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (Romoli vd., 2023). Bu nedenle serebral vazospazm etiopatogenezinde arter duvarındaki yapısal değişiklikler içinde hücresel proliferasyon ve endotelial apoptoz daha yaygın araştırılmıştır (Akturk vd., 2020). Damar duvarında % 3 kadar kalınlaşmanın, kompliansta %33 oranında azalmaya neden olduğu ve komplians azalmasının vazospazma katkıda bulunan önemli bir fenomen olduğu bildirilmiştir (Borel vd., 2003). Ayrıca subaraknoid aralıktaki hematoma agregre olan plateletlerden salgılanan moleküller tarafından hücresel proliferasyonun başladığını bildiren çalışmalar vardır (Kolias vd., 2009a; Sato vd., 2022). Bazı deneysel çalışmalarda hücresel proliferasyon ve apoptoz mekanizmalarının SAK gelişmesini takiben 48. saat itibariyle başladığını bildirilmiştir (O. Sen vd., 2006).

Endoteldeki apoptoz nedeniyle meydana gelen endotel zafiyeti, endotelial vazodilatasyon yeteneğinde kayba neden olur. Ek olarak endoteldeki apoptoz sonucu bariyer etkisinin kaybolması nedeniyle damar düz kas hücreleri spazmojen moleküllerle direkt olarak temas eder. Bu mekanizmaların hücresel proliferasyonda artışı desteklediği bildirilmiştir (Takayama vd., 2018). Hücresel proliferasyon ve damar kompliansında

azalmanın serebral vazospazm üzerindeki etkileri ile ilgili yapılmış birçok tanımlayıcı çalışmaya rağmen bu patolojik değişikliklerin, SAK sonrası görülen serebral vazospazm patogenezindeki kesin rolü halen tartışmalıdır.

### **2.3.7. Önlem ve Tedavi**

Serebral vazospazmın kesin tedavisi halen tartışmalıdır. Günümüzde önlem ve tedavi amacıyla uygulanan yöntemler hakkında çalışmalar devam etmektedir. Bu çalışmalarda temel olarak beyin parankiminde perfüzyonu artırmak için hemodinamik yöntemler ve spazm nedeniyle meydana gelen vasküler stenozu düzeltmek amaçlı endovasküler protokoller araştırılmıştır (Rabinstein & Wijdicks, 2005).

### **Medikal Yöntemler**

Serebral vazospazm tedavisinde uygulanan tedavi yöntemleri birbirini tamamlayıcı özelliktedir. Vazospazma yönelik standardize edilmiş ve kesinleşmiş tedavi hedefleri belirlemek, tedavi etkinliğini artırır. SAK olgularında hipovolemi, anemi ve hipotansiyon serebral vazospazmda iskemi gelişme riskinde veya gelişen iskemide artışa neden olabilir. Bu nedenle öncelikle hastanın sıvı dengesinin ne durumda olduğunu belirlemek gerekmektedir (Wijdicks, 2024).

Vazospazma karşı intravasküler direnci artırabilmek amacıyla hastaların hipovolemide olmadığından emin olmak için güncel literatüre uygun şekilde gerekirse santral venöz basınç veya pulmoner kapiller kama basıncı ölçümleri ile hidrasyon sağlanması önemlidir (Romenskaya vd., 2023). 3H tedavisi olarak bilinen hipertansiyon, hipervolemi ve hemodilüsyon tedavisi bu amaçla 1970'lerin sonlarında yaygınlaşmıştır (J. Sen vd., 2003). Ancak zamanla, serebral vazospazmı önlemek amacıyla uygulanan hidrasyon tedavisiyle ortaya çıkan hipervolemi durumunun, serebral vazospazmı önlemede veya tedavi etmede anlamlı etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Egge vd., 2001). Ayrıca aşırı hidrasyon nedeniyle hipervolemiye bağlı komplikasyonlar görülebilmektedir. 3H tedavisi, risksiz ve tamamen güvenli bir yöntem değildir. Beyin ödemi, intrakraniyal basınçta artış, hemorajik infarkt, yeniden anevrizma kanaması ve akciğer ödemi gibi komplikasyonların %10-20 oranında görülebildiği bildirilmiştir (J. Sen vd., 2003). Bu nedenle kalp yetmezliği gibi engelleyici komorbiditeleri olmayan hastalarda hipervolemi yerine, nötr bir sıvı dengesini sağlamak ve sürdürmek serebral vazospazmı önlemek ve tedavi etmek için

elzemdir (Lennihan vd., 2000). Güncel çalışmalar ortaya koymuştur ki, hemodinamik yöntemlerle serebral vazospazma karşı direnci artırmak amacıyla nötr bir sıvı dengesine ilave olarak hastaların normotansif aralıklarda takip edilmesi de önemlidir. Ayrıca hastalarda sağlanan hemodilüzyon ile de serebral kan akımında ve perfüzyonda anlamlı iyileşmeler bildiren çalışmalar vardır (Costa, 2023). Hipertansiyon gelişen hastalarda kan basıncı serebral perfüzyonda azalmaya neden olmayacak şekilde kademeli ve dikkatli bir şekilde düşürülerek, hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır (Kırış, 2005).

Spontan SAK geçiren hastalarda serebral vazospazmın medikal yöntemlerle önlenmesi ve tedavisi amacıyla beyin dokusuna daha seçici bir kalsiyum kanal blokörü olan nimodipin de önerilmektedir. İkinci jenerasyon kalsiyum kanal blokörü olan nimodipin vazospazma bağlı mortalite ve morbiditede anlamlı ölçüde klinik düzelme sağlamaktadır (Barker & Ogilvy, 1996; Siyanaki et al., 2022). Nimodipinin 21 gün süre ile her 4 saatte bir 60 mg olan günlük 6 dozda alınması, serebral vazospazm insidansında azalma, vazospazma bağlı sekonder iskemide iyileşme ve daha iyi fonksiyonel sonuçlarla ilişkili bulunmaktadır (Maruhashi & Higashi, 2021a). Nimodipin uygulanan olgularda anjiyografik vazospazm üzerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir (Rabinstein & Wijdicks, 2005). Nimodipinin iskemiye iyileştirici ve önleyici mekanizması halen net değildir (J. Lim vd., 2021). Örneğin nikardipin gibi anjiyografik vazospazm üzerinde anlamlı iyileştirici etkileri gösterilen ajanların serebral vazospazm fonksiyonel sonuçlarına olumlu etkilerinin olmadığı bilinmektedir (V. L. Feigin vd., 1998). Randomize kontrollü klinik çalışmalarda SAK olgularında profilaktik nimodipin verilmesi serebral vazospazm açısından faydalı bulunmuştur (Kırış, 2005). Tüm bu nedenlerle günümüzde nimodipin birçok klinikte serebral vazospazmın rutin tedavi protokolünde kullanılmaktadır.

Zamanla yapılan çeşitli çalışmalarda tirilazad mesilat, nizofenon, kalsitonin gen ilişkili peptid, metilprednizolon, hidroksil radikal antagonisti nicaraven, ebselen, milrinon, yavaş salınım gösteren papaverin, endotelin antagonistleri vb. maddelerin serebral vazospazm üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışmalarda incelenen tüm bu ajanların serebral vazospazm üzerine bazı faydalı etkileri gösterilmiş olmasına rağmen klinik kullanımı nimodipin kadar yaygınlaşan bir önlem veya tedavi bulunamamıştır (Akkaya vd., 2020; Gül vd., 2020; Lanzino & Kassell, 1999).

## Cerrahi ve Endovasküler Yöntemler

Anevrizma cerrahisi geçiren hastalarda subaraknoid aralıkta biriken kanın uzaklaştırılması veya lizisi ile semptomatik vazospazmın önlenebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (Noda vd., 2001). Benzer çalışmalarda anevrizma kliplenmesi sonrasında rekombinant doku plasminojen aktivatörü veya ürokinaz gibi fibrinolitik maddelerin sistemlerdeki perivasküler pıhtı lizisinde artışa neden olarak vazospazm riskini de azalttığı savunulmuştur (Seifert vd., 1989).

Uygulanan medikal tedavilere rağmen semptomatik vazospazmı olan vakalarda girişimsel yöntemler tercih edilebilir. Endovasküler anjioplasti veya arteriyel vazodilatör uygulama bu yöntemlerdendir. Mikrobalon kateterlerin geliştirilmesi spazm nedeniyle daralmış arter kısımlarının mekanik olarak genişletilmesi düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Fokal vazospazmı etkin şekilde tedavi edebilen balon anjioplastisi sonrası klinik açıdan anlamlı düzelme önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Newell vd., 1989). Klinik olarak vazospazm gelişen 93 hastanın incelendiği bir çalışmada semptom başlangıcından sonra 2 saat içinde (erken dönem) ve sonrasında anjioplasti uygulanan 2 hasta grubunda erken dönemde %90 anjiyografik düzelme bildirilmiştir (Rosenwasser vd., 1999). Klinik düzelme görülen hastalarda ise erken dönemde anjioplasti uygulananların %70'inde, diğer gruptaki klinik düzelme gösteren hastaların ise yalnızca %40'ında klinik düzelmenin uzun süre sürdürülebildiği bildirilmiştir (Muizelaar vd., 1999). Buna rağmen diğer yöntemlere göre etki süresinin görece olarak uzun olduğu bulunmuştur (Schacht vd., 2020). Etki süresinin de görece uzun olması bir diğer anjioplasti avantajı olarak belirtilebilir (Bejjani vd., 1998). Ancak her ne kadar teknolojik imkanlar gelişmiş olsa da, balon anjioplastinin distal ve keskin açı yapan arterlerde kullanımı oldukça kısıtlıdır. Bu damarlarda emboli veya mortalitesi %4 olarak bildirilen damar rüptürü gibi komplikasyonları olduğu belirtilmektedir (Muizelaar vd., 1999).

Eğer serebral vazospazmda arterlerin distal dallarında bir etkilenme söz konusu ise, selektif intraarteriyel vazodilatör infüzyon ile yapılan endovasküler tedavi, proksimal alanlarda etkili olan balon anjioplastiye göre daha faydalı bulunmuştur. Bu amaçla uygulanan ajanlar içinde en sık bildirilen papaverindir. Düz kaslarda gevşeme sağlayan kısa etkili opium alkaloidlerden olan papaverin ile ilgili bir çalışmada Sawada ve ark. intravasküler papaverin infüzyonu yaptıkları klinik vazospazm olgularında vazospazmda %80 kadar radyolojik düzelme ve hastaların nörolojik defisitlerinde %44 kadar düzelme sağlandığını bildirmiştir (Polin vd., 1998; Sawada vd., 1997). İntraarteriyel papaverin

uygulamasının klinik ve radyolojik olarak iyileşme sağladığını destekleyen tek merkezli çalışmalara rağmen, 3. aydaki Glaskow Sonuç Skorlarının değerlendirildiği 31 hastalık çok merkezli bir çalışmada istatistiksel açıdan anlamlı sonuçlara ulaşılamamıştır (Polin vd., 1998). Endovasküler müdahaleler sırasında oluşan vazospazmda veya anevrizma operasyonlarında topikal kullanımı olan papaverin ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda, kısa süre etkili olması ve yaklaşık %5 oranında kafa içi basınç artışına yol açarak geçici nörolojik defisitlere neden olduğunun bildirilmesi üzerine intraarteriyel vazodilatör uygulamaları ile ilgili daha başka seçeneklere yönelim artmıştır (Milburn vd., 1998). Bu çalışmalarda verapamil, nimodipin ve nikardipin gibi ajanların papaverine göre daha güvenli ve etkili bir alternatif olabileceği tartışılmıştır (Sultan vd., 2023).

#### **2.4. Wogonin**

Günümüzde kapsamlı ve kesin bir tedavi protokolü olmadığından serebral vazospazma yönelik ilgi ve araştırmalar artmaktadır.

Wogonin, hem *in vitro*, hem de *in vivo* çalışmalarda mikroglial hücrelerde de dahil olmak üzere güçlü antiinflamatuvar, antioksidan ve antiapoptotik etkinliği gösterilmiş bir flavonoiddir (H. Lee vd., 2003; Wen-Hsin vd., 2003). Wogonin, *Scutellaria baicalensis* Georgi isimli ve geleneksel Çin tıbbında alerjik, inflamatuvar hastalıkların tedavisi için yaygın kullanılan bitkinin kökünde bulunmaktadır (Wen-Hsin vd., 2003). Hayvanlarda yapılan deneylerde Wogonin'in inflamatuvar yanıtları hafiflettiği bulunmuştur (Y.-M. Lee vd., 2011a; Shao vd., 2022a; Umemoto vd., 2019).

Hayvan beynindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için Wogonin ile alakalı daha çok deneysel araştırmaya ihtiyaç olması, artan kanıtlar nedeniyle Wogonin'in serebral vazospazmda antiinflamatuvar, antioksidan, antiapoptotik ve nöroprotektif etkileri ile tedavi edici etkinliğinin olabileceği düşüncesi, deneysel subaraknoid kanama sonrası gelişen vazospazm üzerine etkilerinin literatürde daha önce çalışılmamış olması bu çalışmanın tarafımızca planlanmasına neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda, Wogonin'in ratlarda deneysel olarak kullanıldığı ve kullanılan dozlarının belirlendiği görülmüştür (Chen vd., 2012). Aynı zamanda Wogonin'in kan beyin bariyerini geçtiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Smetana vd., 2020).

Bu çalışmada Wogonin'in SAK sonrası görülen vazospazmda antioksidan durum, inflamatuvar durum, endotelial apoptoz üzerine iyileştirici etkileri incelenmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, 14.06.2023 tarih ve 2023-034 karar sayılı Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Onayı ve 23TU18028 proje no ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünün desteği alındıktan sonra, 08.07.2024-15.07.2024 tarih aralığında Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezinde uygulanmıştır. Deneyde kullanılan ratlar, aynı merkezden temin edilmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 60 adet, 250-350 gram ağırlığında Wistar Albino cinsi ratlar 5 gruba ayrıldı. Subaraknoid kanama, sisterna magnaya çift enjeksiyon modeliyle gerçekleştirildi. Araştırmanın deneysel aşamaları aynı merkezde gerçekleştirildi.

#### 3.1. Deney Grupları

1. Kontrol Grubu (n=12): Hiçbir işlem yapılmayan intakt kontrol grubu.
2. SHAM Grubu (n=12): Cerrahi stresi yaşatılan, herhangi bir SAK uygulaması yapılmayan grup.
3. SAK Grubu (n=12): Çift enjeksiyon modeliyle SAK oluşturulan grup.
4. SAK+Dimetil Sülfoksit (DMSO) Grubu (n=12): Çift enjeksiyon modeliyle SAK oluşturulduktan sonra Wogonin çözücüsü olan DMSO (3,8 g/kg ip) enjekte edilen grup.
5. SAK+Wogonin Grubu (n=12): Çift enjeksiyon modeliyle SAK oluşturulduktan sonra Wogonin (40 mg/ kg ip) + DMSO (3,8g/kg) enjekte edilen grup.

Deneyin başlangıcından ratların sakrifikasyonuna kadar ilk gün 0, son gün 7 olacak şekilde günler numaralandırıldı. Aşağıda anlatılan çift enjeksiyon modeli ile SAK induksiyonu tüm ratlarda deneyin 0. ve 2. günlerinde uygulandı. Yapılan cerrahi işlemlerin öncesinde ratlarda 10 mg/kg xylazine ve 60 mg/kg ketamin ile anestezi sağlandı (Struck vd., 2011). Deneyin 7. günü intrakardiyak kan ve doku örnekleri alınarak hayvanlar sakrifiye edildi (Güresir vd., 2015a).

### 3.2. Bakım Koşulları

Çalışmada deneklerin serbest dolaşabildiği ve davranış özelliklerini gösterebildiği standart boyutta kafesler kullanıldı. Her kafeste 4 rat barındırıldı. (Fotoğraf 1) Tüm kafeslere hayvanların istedikleri zaman suya ve yeme ulaşabilecekleri düzenekler kuruldu. Kafes temizliği ve bakımı her gün yapılarak hayvanların bu nedenle stres yaşamaları önlendi. Her kafese nemi absorbe eden ve mikroorganizmaların üremesini azaltan, hayvanların gaita, idrar ve amonyak ile temasını azaltan malzemeler kullanıldı. Deney boyunca kafeslerin bulunduğu ortam sıcaklığına dikkat edilerek ortam sıcaklığının 25 santigrad derecede tutulması sağlandı. Ayrıca aydınlık ve karanlık (gece ve gündüz) döngüsü de sağlanmıştır. Deney hayvanlarının barındırıldığı odanın nem oranı %45-65 arasında tutulmuştur. (Fotoğraf 2)

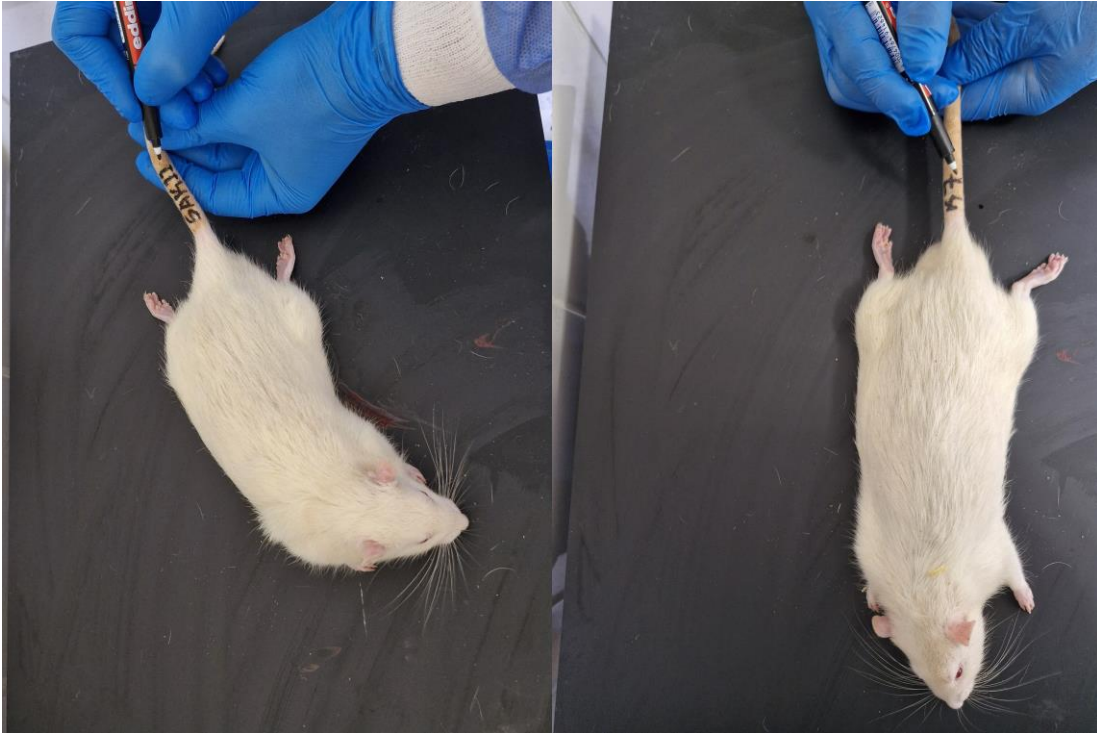
Deneyde kullanılan ratların kimliklendirilmesi, kuyruk boyama yöntemi ile yapılmıştır. Kuyruk boya riski nedeniyle her gün kontrol edilerek gerektiği takdirde yenilenmiştir. (Fotoğraf 3)



**Fotoğraf 1.** Standart Kafesler



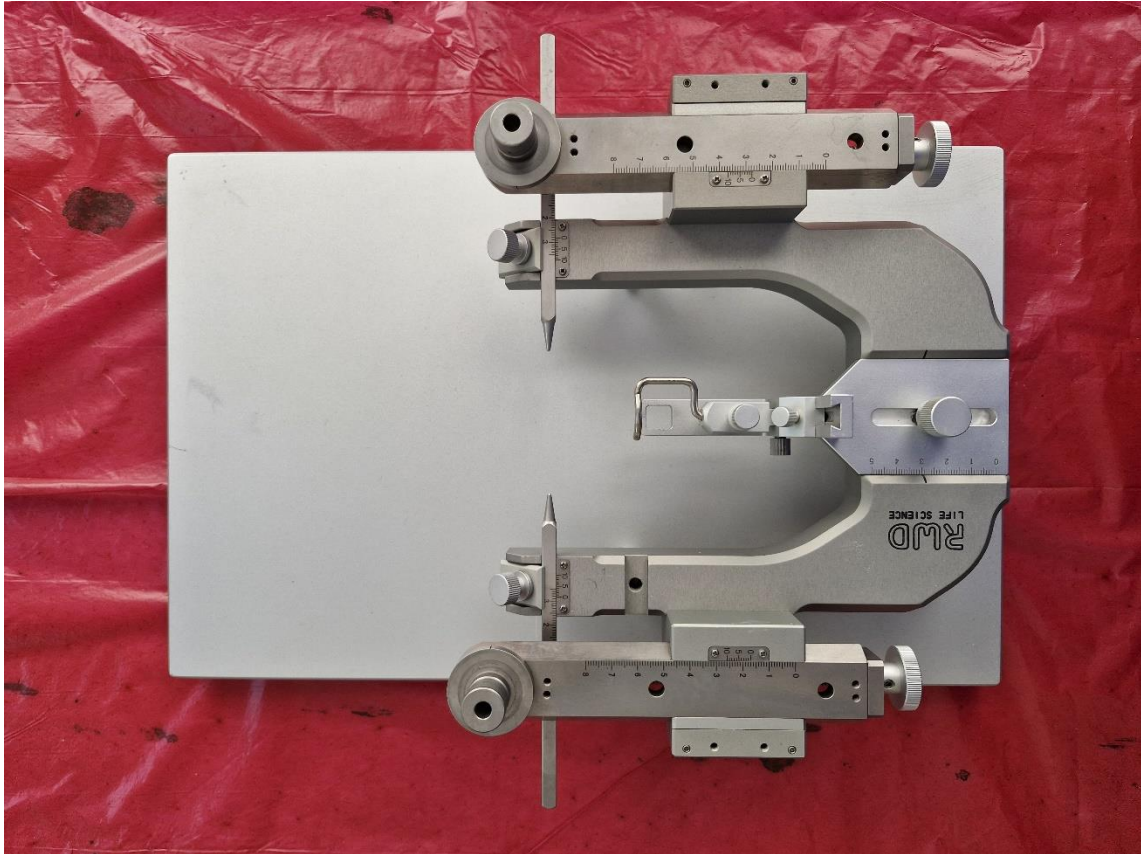
**Fotoğraf 2.** Kafeslerin Bulunduğu Ortam



**Fotoğraf 3.** Kimliklendirme (Kuyruk Boyama)

### 3.3.Çift Enjeksiyon Subaraknoid Kanama Modeli

Suboksipital bölgeyi ve C1 arkını kapsayan cilt insizyonu, kanamayı önlemek için akromio-trapezius kası orta hat boyunca kesilerek yapıldı. Sonrasında suboksipital bölge, atlantookspital membran ve C1 arkı adım adım açığa çıkarıldı. Atlanto-oksipital zarın dikkatlice açılmasından sonra sisterna magnaya tüp sokuldu (Güresir vd., 2013). Bu tüp kullanılarak 0,1 ml beyin omurilik sıvısı çekildi. Daha sonra kuyruk arterinden alınan 0,3 ml heparinize olmayan otolog arteriyel kan SAK'ı indüklemek için stereotaksi kullanılarak yerleştirilen suboksipital tüp yoluyla sisterna magnaya enjekte edildi (Güresir vd., 2012). Kafa içi basıncında ani artışa neden olmamak için enjeksiyon 2 dakika sürecek şekilde yapılmaldı (Raslan vd., 2012) . Uygulanan otolog kanın subaraknoid dağılımını sağlamak için hayvanlar baş aşağı pozisyona getirildi ve 5 dakika bu pozisyonda bekletildi (Widenka vd., 1999). İlk SAK indüklenmesinden 48 saat sonra 2. SAK için aynı cerrahi prosedür 0,2 ml otolog arteriyel kan 2 dakika süresince enjekte edilerek uygulandı (Takata vd., 2008). Deneysel SAK modelleri invaziv ve mortalite oranı yüksek modeller oldukları için deney gruplarındaki hayvan sayıları 12 olarak belirlendi.

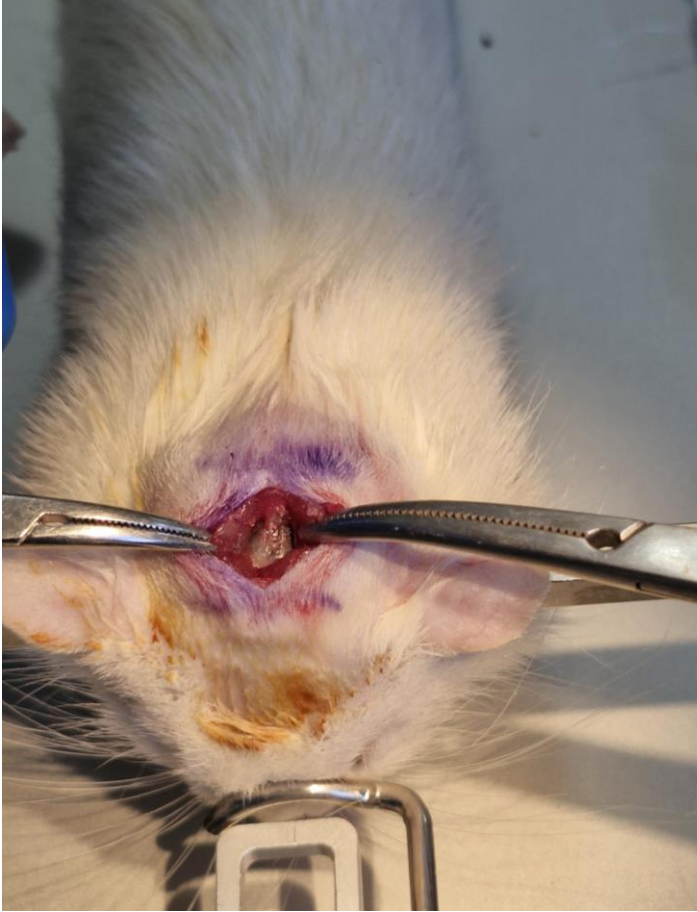


**Fotoğraf 4.** Cerrahi Prosedür Uygulanırken Kullanılan Stereotaksi Cihazı

İnsizyon hattını kaplayacak şekilde cerrahi alan traş edilerek stereotaksi cihazında sabitleme yapıldı (Fotoğraf 4,5). Tüm ratların baş ve boynuna uygun pozisyon verildikten sonra, povidon iyot ile sağlanan sterilitenin ardından inion ve C1'i kapsayan vertikal insizyon yapıldı. Kanama komplikasyonundan kaçınmak amacıyla insizyon ve diseksiyon boyunca tam orta hatta kalındı. Orta hattın yapılan küt diseksiyona devam edilerek atlantookspital membran ortaya kondu (Fotoğraf 6).

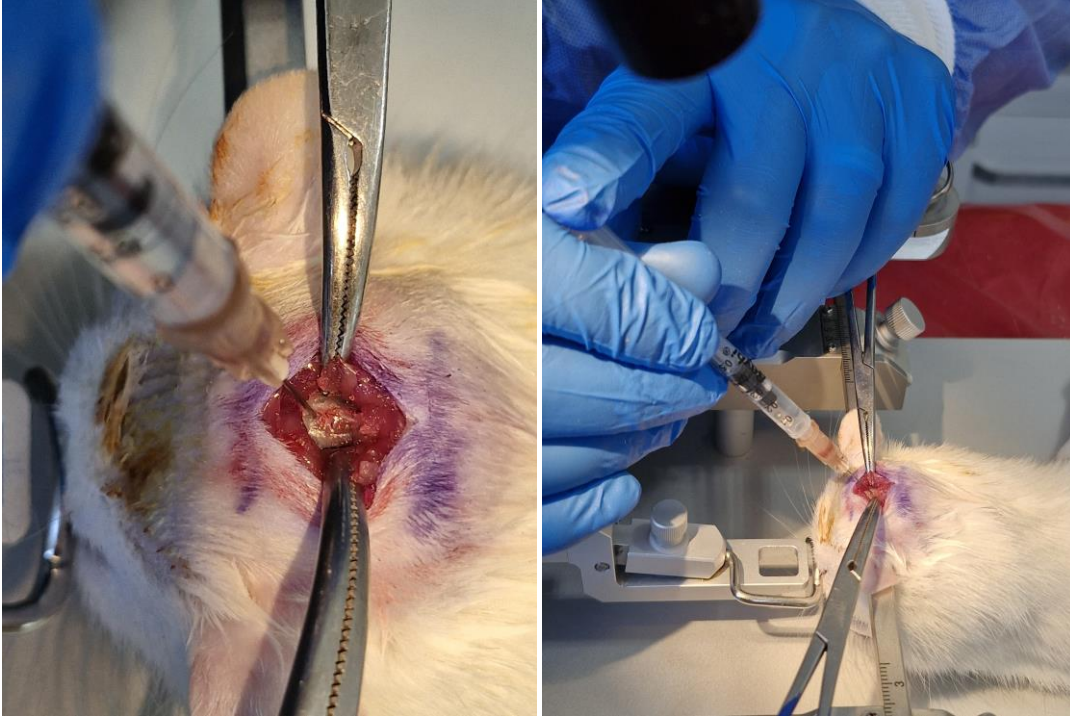


**Fotoğraf 5.** Cerrahi alanın hazırlanması



**Fotoğraf 6.** Cilt İnsizyonu, Kas Diseksiyonu ve Atlantookspital Membranın Ortaya Konması

Ardından BOS almak ve devamında otolog arteriyel kan enjeksiyonu yapmak üzere insülin enjektörü ile atlantookspital membrana ponksiyon uygulandı (Fotoğraf 7). BOS örneği alınıp, otolog kan enjeksiyonu yapılmasını takiben katmanlar anatomik planda kapatıldı (Fotoğraf 8).



**Fotoğraf 7.** Atlantookspital membranın ponksiyonu



**Fotoğraf 8.** Süturizasyon sonrası görüntü

### 3.4.Nörolojik Muayene

Nörolojik muayene, anestezi uygulanan günlerde anestezi öncesinde olmak üzere sakrifikasyona kadar tüm ratlara her gün uygulandı. Bulguların değerlendirilmesinde Modifiye Garcia Nörolojik Skalası (Tablo 7) kullanıldı (J. H. Garcia vd., 1995; H. Suzuki & Zhang, 2012) Bu skalaya ait parametreler Necmettin Erbakan Üniversitesi Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne ait davranış laboratuvarlarında kaydedilip değerlendirildi.

**Tablo 7.** Modifiye Garcia Nöroloji Skalası (J. H. Garcia vd., 1995; H. Suzuki & Zhang, 2012)

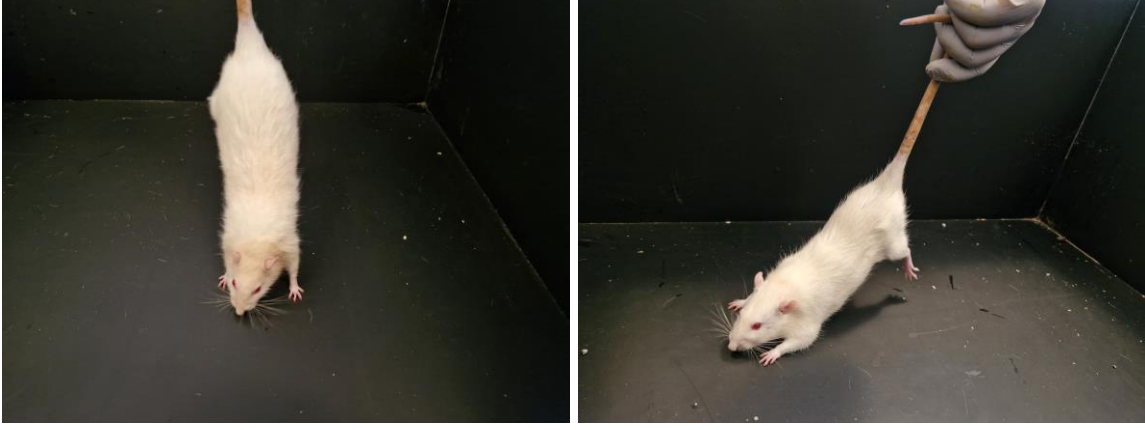
<b>MODİFİYE GARCIA NÖROLOJİK SKALASI</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Spontan Aktivite (Fotoğraf 9)	Herhangi bir kafes duvarına yaklaşmama	Kafesin bir duvarına yaklaşma	Kafesin iki duvarına yaklaşma	Kafesin en az üç duvarına yaklaşma
Dört Ekstremitte Spontan Hareketi (Fotoğraf 10)	Hareket yok	Sınırlı hareket	Tam ama yavaş hareket	SAK öncesi ile aynı
Ön Ayak Uzatma (Fotoğraf 11)	Uzatma yok	Hafif uzatma	Sınırlı uzatma	SAK öncesi ile aynı
Tırmanma (Fotoğraf 12)	Yamaçtan düşme	Başarısız tırmanma	Zayıf tırmanma	Normal tırmanma
Vücut Propriozeptiyonu (Fotoğraf 13)	-	Cevap yok	Zayıf cevap	Normal cevap
Bıyık Stimülasyonuna Tepki (Fotoğraf 14)	-	Cevap yok	Zayıf cevap	Normal cevap



**Fotoğraf 9.** Spontan Aktivite Testi



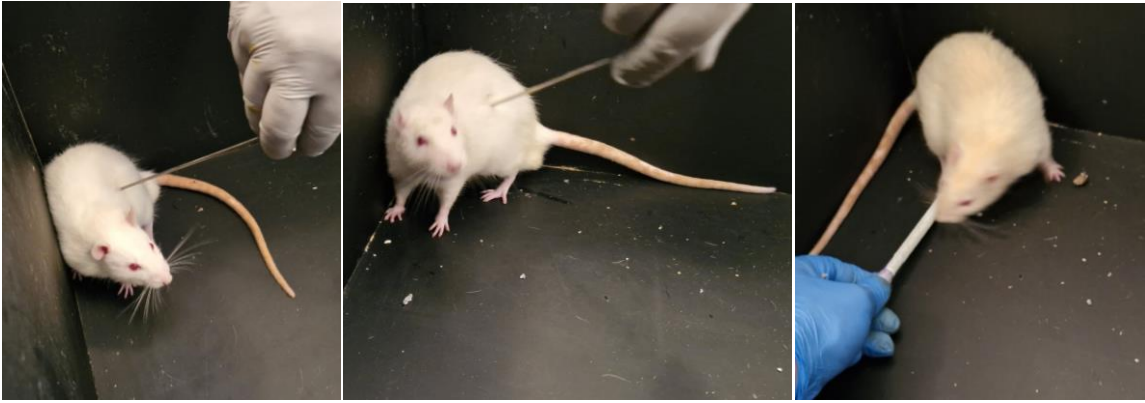
**Fotoğraf 10.** Dört Ekstremitenin Spontan Hareketi Testi



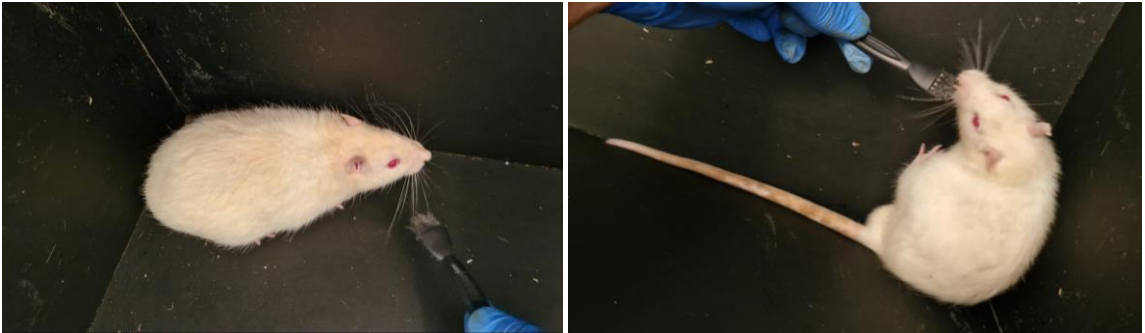
**Fotoğraf 11. Ön Ayak Uzatma Testi**



**Fotoğraf 12. Tırmanma Testi**



**Fotoğraf 13. Vücut Propriyosepsiyonu Testi**



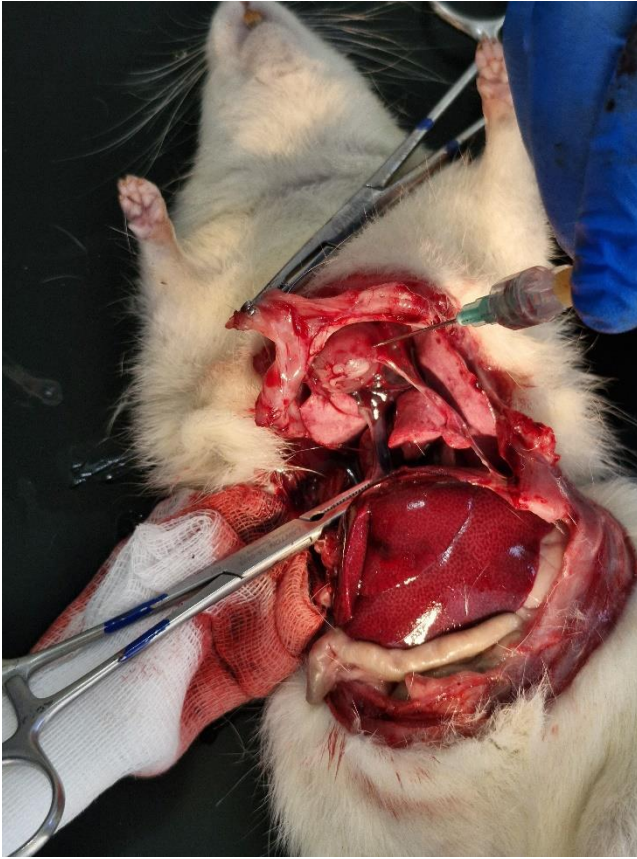
**Fotoğraf 14. Bıyık Stimülasyonu Testi**

### 3.5. Doku Hazırlanması

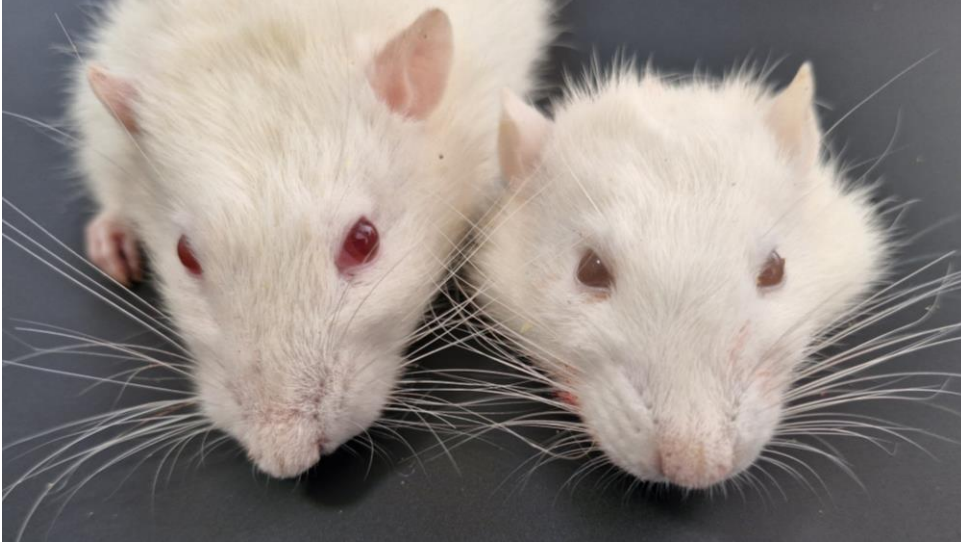
Ratlar deneyin 7. günü sakrifiye edildi. Sakrifikasyonda transkardiyak yaklaşım sonrası, vasküler sistem yoluyla perfüzyon yöntemi kullanıldı (Gage vd., 2012). Prosedüre önceki işlemlerle aynı anestezi ile ksifoid çıkıntı altından karın boşluğuna erişilerek başlandı. Karın boşluğuna ulaşılmasıyla insizyon her iki taraf koltuk altına uzatıldı. İşlem sırasında solunum fizyolojisi bozulduğu için hipoksinin sonuçları etkilememesi amacıyla hızlı hareket edildi. Kot kenarları boyunca diyafram kesildi ve ardından koltuk altı hizasından vertikal eksen boyunca kotlar makasla bilateral kesilerek göğüs kafesi yukarıya ekarte edildi. Atmaya devam eden kalp görüldü. Sol akciğerin arkasında inen aorta ve inferior vena kava klemlenerek perfüzyon için yapılacak infüzyonun daha aşağılara ulaşması önleildi. Böylece perfüzyon süresi kısaltılmış oldu. Biyokimyasal inceleme yapılması için her hayvandan 4 cc kan sol ventriküle enjektör iğnesi ile girilerek alındı (Fotoğraf 15). Sonrasında perfüze edilecek sıvı, enjektör iğnesine bağlandı. Solüsyon, fizyolojik basınç sınırını aşmayacak uygun yüksekliğe asıldı. Ardından sağ atriya kesi yapıp, yerçekimi etkisi kullanılarak perfüzyona başlandı (Fotoğraf 16). Sağ atriumdaki kesiden perfüzyon sıvısı akmaya başladığını ve rat gözlerinin beyazlaştığını görene kadar işleme devam edildi (Fotoğraf 17). Perfüzyon sonrasında serebrum, serebellum, beyin sapı ve baziler arter bütünlüğü korunarak çıkarıldı (Fotoğraf 18,19). Beyin çıkarma sırasında araknoid membranın zarar görmemesine dikkat edildi. Çıkarılan tüm dokular formalin solüsyonu içine alınıp 12 saat bekletildi (Fotoğraf 20). Formalin solüsyonuna alınmadan önce tüm beyin tabanları fotoğraf çekilerek kaydedildi. Tüm ratların serum örnekleri alınan kanın santrifüjü sonrası biyokimyasal inceleme amacıyla dondurulmak üzere uygun şekilde hazırlandı (Fotoğraf 21).



**Fotoğraf 15.** İtrakardiyak Kan Alma



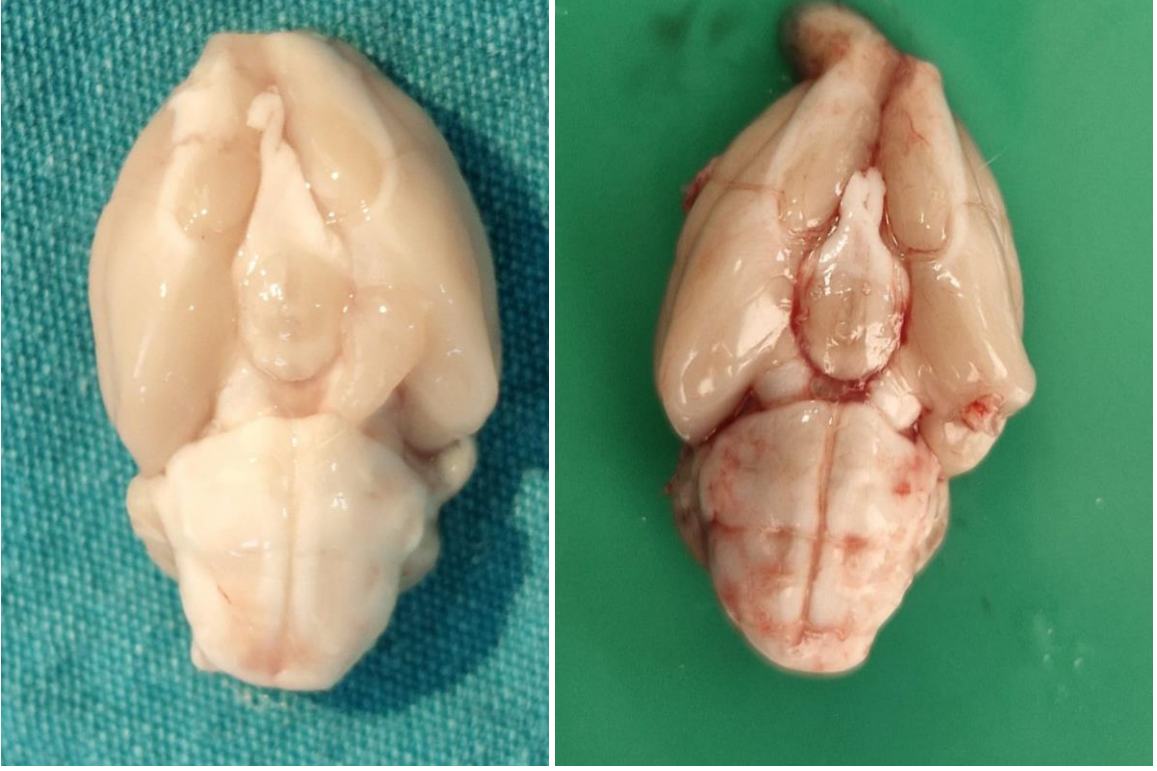
**Fotoğraf 16.** Aort ve Vena Kavayı Klempleyerek Serum Fizyolojik ile Perfüzyon Uygulanması



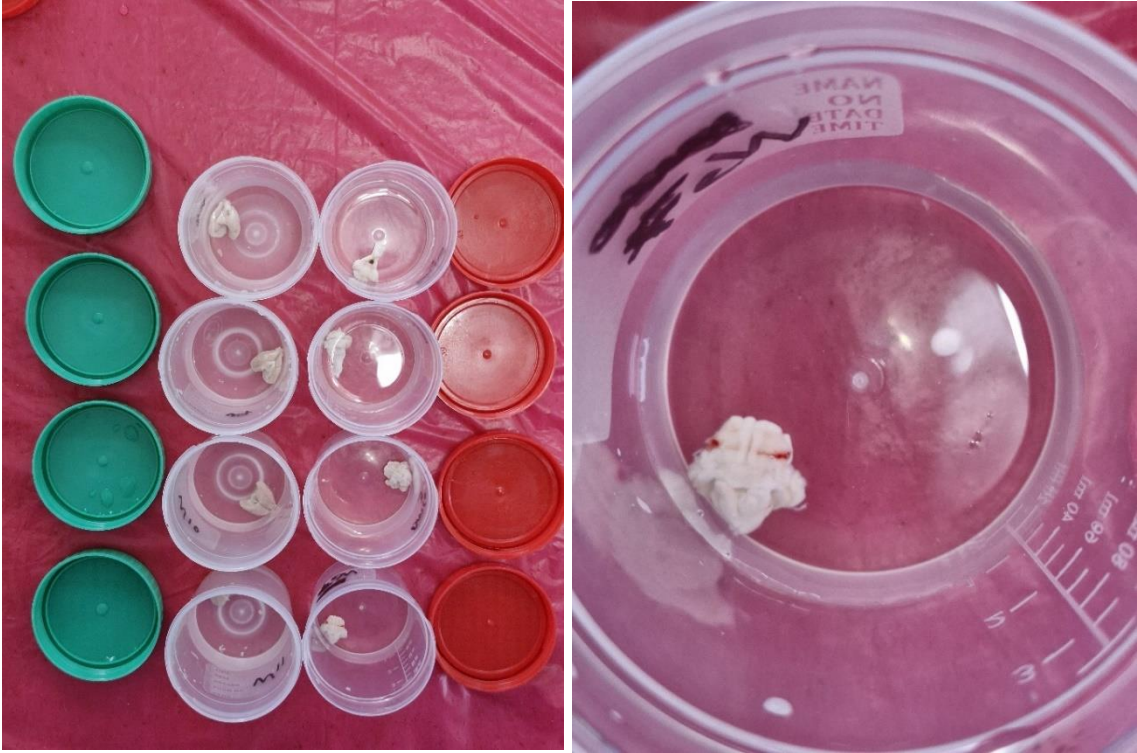
**Fotoğraf 17.** Perfüzyon Uygulanan Ratın Göz Renginin, Perfüzyon Uygulanmamış Rata Göre Beyaz Renge Döndüğü Karşılaştırmalı Görüntü



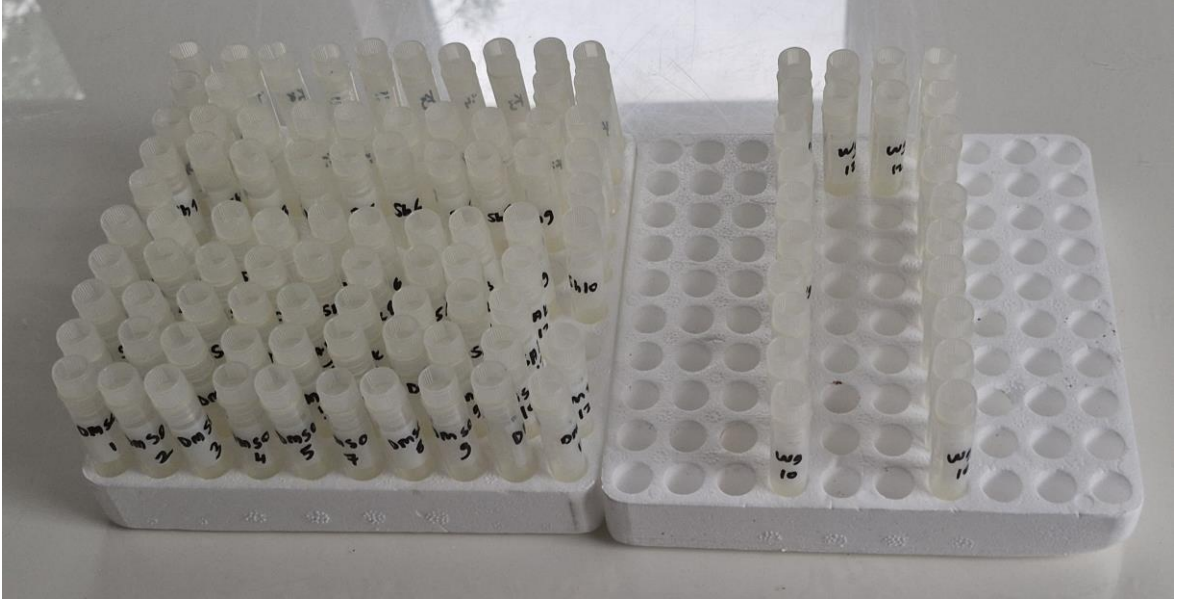
**Fotoğraf 18.** Kafatasının Açılması



**Fotoğraf 19.** Normal Beyin Dokusu ve SAK Oluşturulmuş Beyin Dokusu



**Fotoğraf 20.** Histopatolojik İnceleme Amacıyla Formaldehit Solüsyonu İçine Konulan Doku Örnekleri



**Fotoğraf 21.** Santrifüj Sonrası Biyokimyasal İnceleme Amacıyla Hazırlanan Serum Örnekleri

### **3.6. Biyokimyasal Analizler**

#### **3.6.1. Kan Örneklerinin Saklanması**

Rat kan örnekleri pıhtı aktivatör içeren jelli tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4 °C, 1.000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı.

Total oksidan seviye, total antioksidan seviye, IL-1 beta, IL-10, GDNF ve NGF analizleri çalışılncaya kadar serum örnekleri -80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklandı.

#### **3.6.2. Beyin Doku Örneklerinin Saklanması**

Rat beyin doku örnekleri soğuk %0,9 NaCl içerisine alındı. Doku örnekleri Total oksidan seviye, total antioksidan seviye, IL-1 beta, IL-10, GDNF, NGF ve doku protein analizleri çalışılncaya kadar New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında -80 °C' de saklandı.

### **3.6.3. Laboratuvar analizleri**

Çalışmaya katılanların serum ve beyin dokusu örneklerindeki testlerin analizleri Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

### **3.6.4. Doku Örneklerinin Homojenizasyonu**

Çözdürülen beyin doku örnekleri tartılarak 10 kat (w/v) soğuk fosfat tamponu (50 mM, pH: 7.4) içerisinde mekanik homojenizatör (Ika T10 basic ultra-turrax, Staufen, Almanya) ve ultrasonik homojenizatör (Bandelin Sonopuls, Berlin, Almanya) kullanılarak buz içerisinde homojenize edildi. Homojenatlar Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4°C ve 10.000 g hızda 10 dakika santrifüj edilerek süpernatantlar ayrıldı. Doku analizleri süpernatantlarda yapıldı.

### **3.6.5. Serum Parametrelerinin Ölçümü**

#### **Serum Total Antioksidan Seviye (TAS) Düzeyinin Ölçümü**

Serum TAS düzeyinin ölçümü için TAS (E-BC-K801-M, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti üretici talimatlarına uygun olarak kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TAS sonuçları “mmol Trolox Equivalent/L” olarak hesaplandı.

#### **Serum Total Oksidan Seviye (TOS) Düzeyinin Ölçümü**

Serum TOS düzeyinin ölçümü için TOS (E-BC-K802-M, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti üretici talimatlarına uygun olarak kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TOS sonuçları “µmol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> Equivalent/L” olarak hesaplandı.

### **Serum IL-1 beta Düzeyinin Ölçümü**

Serum IL-1 beta düzeyinin ölçümü için rat IL-1 beta ELISA (RE1074RF, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Rat IL-1 beta düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-1 beta sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

### **Serum IL-10 Düzeyinin Ölçümü**

Serum IL-10 düzeyinin ölçümü için rat IL-10 ELISA (RE3178R, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Rat IL-10 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-10 sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

### **Serum GDNF Düzeyinin Ölçümü**

Serum GDNF düzeyinin ölçümü için rat GDNF (RE1868R, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Serum GDNF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre GDNF sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

### **Serum NGF Düzeyinin Ölçümü**

Serum NGF düzeyinin ölçümü için rat NGF (RE1678R, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Serum NGF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate

yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre NGF sonuçları “pg/mL” olarak hesaplandı.

### **3.6.6. Doku Parametrelerinin Ölçümü**

#### **Doku Total Antioksidan Seviye (TAS) Düzeyinin Ölçümü**

Doku TAS düzeyinin ölçümü için TAS (E-BC-K801-M, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti üretici talimatlarına uygun olarak kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TAS sonuçları “mmol Trolox Equivalent/mg protein” olarak hesaplandı.

#### **Doku Total Oksidan Seviye (TOS) Düzeyinin Ölçümü**

Doku TOS düzeyinin ölçümü için TOS (E-BC-K802-M, Elabscience Biotechnology Co., Wuhan, Çin) kiti üretici talimatlarına uygun olarak kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre TOS sonuçları “ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/mg protein” olarak hesaplandı.

#### **Doku IL-1 beta Düzeyinin Ölçümü**

Doku IL-1 beta düzeyinin ölçümü için rat IL-1 beta ELISA (RE1074RF, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Rat IL-1 beta düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikroplate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikroplate absorban okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorban-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-1 beta sonuçları “pg/mg protein” olarak hesaplandı.

### **Doku IL-10 Düzeyinin Ölçümü**

Doku IL-10 düzeyinin ölçümü için rat IL-10 ELISA (RE3178R, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Rat IL-10 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre IL-10 sonuçları “pg/mg protein” olarak hesaplandı.

### **Doku GDNF Düzeyinin Ölçümü**

Doku GDNF düzeyinin ölçümü için rat GDNF (RE1868R, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Serum GDNF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre GDNF sonuçları “pg/mg protein” olarak hesaplandı.

### **Doku NGF Düzeyinin Ölçümü**

Doku NGF düzeyinin ölçümü için rat NGF (RE1678R, Reed Biotech Ltd, Wuhan, Çin) kiti kullanıldı. Serum NGF düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbands-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre NGF sonuçları “pg/mg protein” olarak hesaplandı.

### **Doku Protein Düzeyinin Ölçümü**

Kalp ve parotis doku protein düzeyleri Pierce bicinchoninic acid-BCA (Thermo Scientific, Illinois, ABD) kiti kullanılarak spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbands okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories,

Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorpsiyon-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre doku protein sonuçları “mg/mL” olarak hesaplandı.

### **3.7. Histolojik, Morfometrik ve İmmünohistokimyasal İnceleme**

% 10 luk formol içerisinde tespit edilen baziller arterlerin her biri 2 mm kalınlıkta 5 eşit parçaya bölündükten sonra rutin takip işlemi için Sakura, Tissue-Tek VIP 6AI cihazına alındı. Takip işlemi tamamlanan dokular parafin bloklara gömüldükten sonra, Hematoksilen-Eosin ve İmmünohistokimyasal Apoptoz boyaları uygulamak için 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Tüm incelemeler aynı patolog tarafından Olympus BX53 ışık mikroskobuna entegre Olympus SC50 fotoğraf makinesi ve buna bağlı Olympus cellSens Standard 1.18 (Build 16686) isimli görüntü analiz programı ile yapıldı (Şekil 1,2,3,4,5). Hematoksilen-Eosin boyalı kesitlerden luminal alan ve damar duvar kalınlıklarının hesaplanması BAB-Bs200 ProP Görüntülü Analiz Cihazı (Ankara-Türkiye) yardımıyla yapıldı. Luminal alan hesaplamaları; internal elastik lamina hariç tutulacak şekilde lümen sınırı esas alınarak yapıldı. Bu hesaplama yapılırken her bir arterden alınan 5 kesitin de luminal alanı hesaplandı. Her bir arterin ortalama  $\pm$ SEM değerleri final değeri olarak not edildi.

### **3.8. İmmünohistokimyasal İnceleme**

Baziller arter kesitlerinde immünohistokimyasal olarak apoptoz boyama yapmak için ApopTag® peroksidaz insitu apoptozis tespit kiti (Tunel In Situ Apoptosis Detection Kit, Elabscience) kullanıldı (Şekil 6). Parafin bloklara gömülü örnekler elde edildikten sonra alkol solüsyonları içerisinde rehidrate edildi. Dokular öncelikle proteinaz-K ile (20 mg/ml) oda sıcaklığında 15 dakika muamele edildi. Bu işlem dokuların geçirgenliğini artırmak için uygulandı. Daha sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler uygulandı. Endojen peroksidaz aktivitesi %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 5 dakika bloklandı. 75 mL equilibration buffer ile kesit yüzeyleri muamele edildi. TdT enzimi; örneklerdeki boyanacak yerlerdeki reseptörleri belirgin hale getirmek için uygulandı. Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu ile ikincil reaktif solüsyonu uygulandı. Renklendirme için DAB kromojeni uygulanıp zıt boyaması hematoksilen ile yapıldı.

### **3.9. İstatistiksel Analiz**

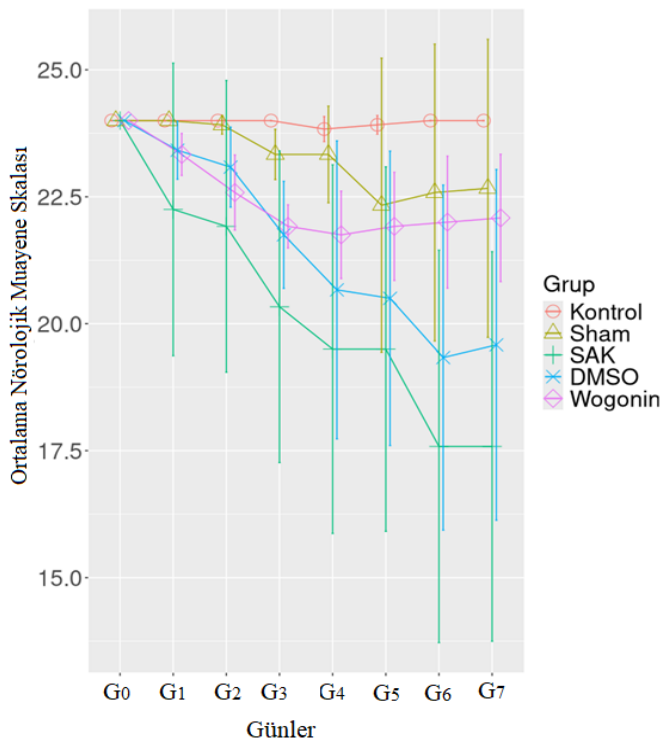
Sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma istatistikleri verildi. Sayısal değişkenlerin analizinde ANOVA ve karma etki modellerinden (mixed effects models) faydalanıldı. Post Hoc ikili karşılaştırmalarda Tukey Testi ya da Tukey düzeltmeli en küçük kare ortalama karşılaştırmaları yapıldı. Verilerin analizi R 4.4.1 (R Core Team, 2024) programıyla yapıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Bu çalışmaya kontrol ve çalışma gruplarında toplam 60 rat dahil edildi. Gereç ve yöntem kısmında açıklanan prosedürlere uyularak yapılan işlemler sonrasında deney hayvanları takibe alındı. Sham grubunda 1, SAK grubunda 3, DMSO grubunda 2 hayvan deney tamamlanmadan ex oldu.

### 4.1. Nörolojik Muayene Bulguları

Çalışmaya dahil edilen ratların nörolojik muayenesini değerlendirmek için Modifiye Garcia Nörolojik Muayene Skalası kullanıldı (J. H. Garcia vd., 1995; H. Suzuki & Zhang, 2012). Bu değerlendirme ile günlere göre elde edilen muayene sonuçları Grafik 1'de gösterilmektedir. SAK grubunun nörolojik muayene skorları deneyin 3. gününden itibaren kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. ( $p=0,037$ ) SAK grubu ratların nörolojik muayenesindeki bu kötüleşme, Wogonin grubunda görülmedi ve 6. gün itibarıyla Wogonin grubu ratların nörolojik skorları, SAK grubuna göre anlamlı düzeyde daha iyi bulundu. ( $p=0,006$ ) Wogonin grubu ratların nörolojik muayenelerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark gözlenmedi. ( $p>0,05$ )



**Grafik 1.** Deney gruplarının Modifiye Garcia Nörolojik Skalasına göre günlük ortalama nörolojik muayene puanları

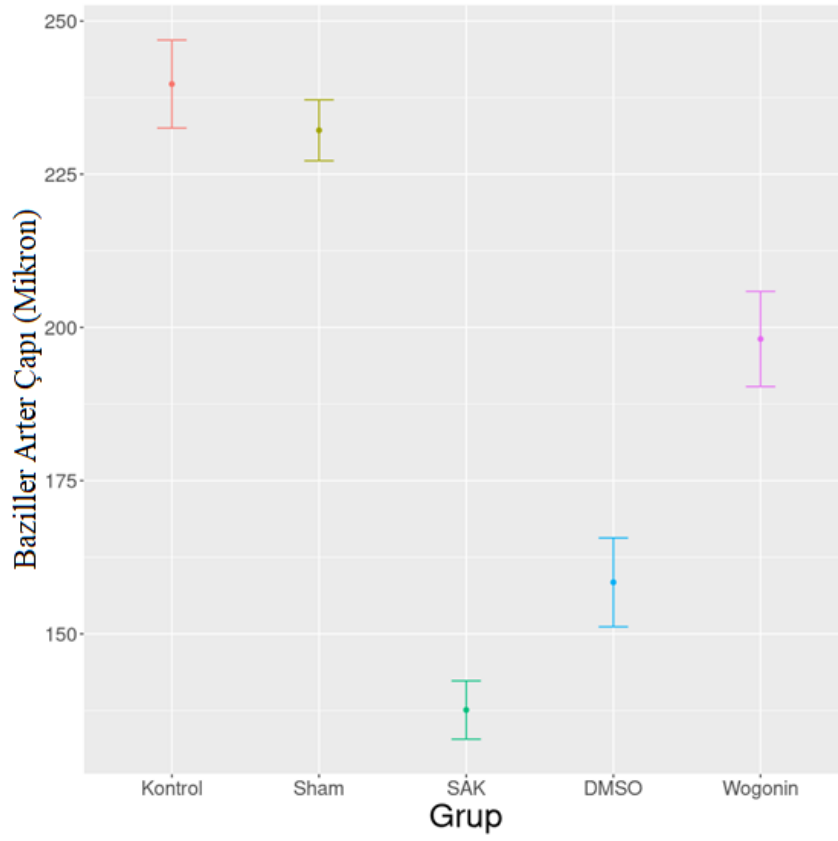
## 4.2.Histopatolojik Bulgular

SAK oluşturulan ratlarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde endotelial apoptoz artışı ve baziller arter çapında anlamlı azalma olduğu görüldü. ( $p<0,001$ ) Histopatolojik inceleme ve istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo 8, Grafik 2,3 ve resimlerde özetlenmektedir.

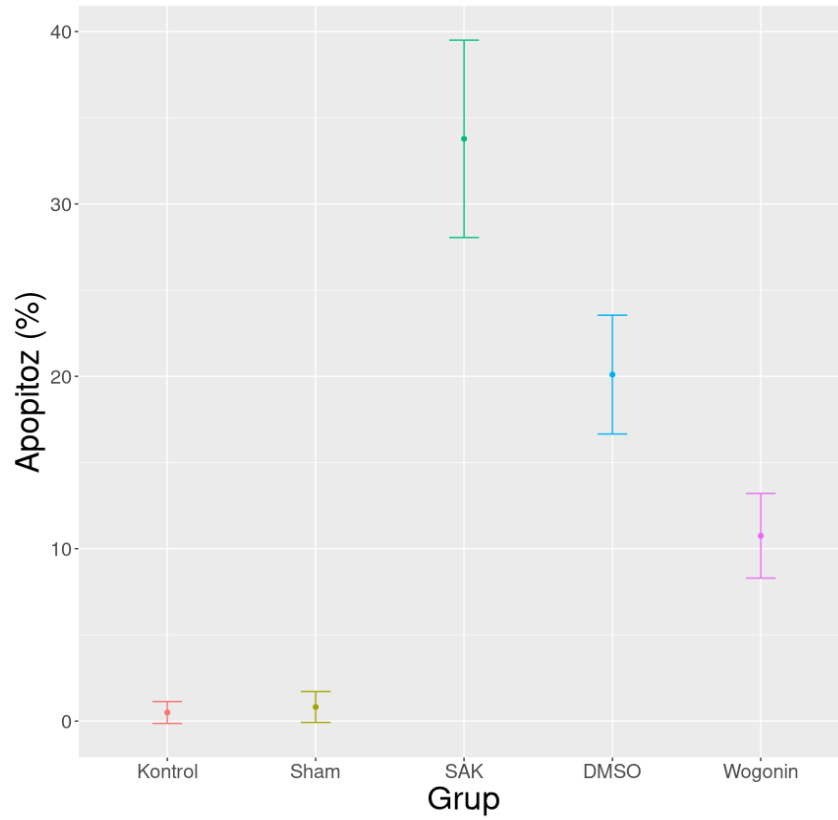
**Tablo 8.** Gruplara göre Morfometrik ölçüm, TUNNEL Pozitif Hücre (Apoptotik indeks) ortalamaları ve One-way analizi; her grubun yanında yer alan farklı harfler karşılaştırmalı istatistiksel analize göre anlamlı farklılığı göstermektedir.

	<b>Kontrol</b>	<b>Sham</b>	<b>SAK</b>	<b>DMSO</b>	<b>Wogonin</b>	
	N = 12	N = 11	N = 9	N = 10	N = 12	
	(Mean±SS)	(Mean±SS)	(Mean±SS)	(Mean±SS)	(Mean±SS)	<b>P*</b>
<b>Baziller</b>						<b>&lt;0.001</b>
<b>Arter Çapı (Mikron)</b>	239.72±11.29 <sub>d</sub>	232.17±7.39 <sub>d</sub>	137.58±6.19 <sub>a</sub>	158.41±10.13 <sub>b</sub>	198.12±12.21 <sub>c</sub>	
<b>Apoptoz Yüzdesi (%)</b>	0.50±1.00 <sub>a</sub>	0.82±1.33 <sub>a</sub>	33.78±7.45 <sub>d</sub>	20.10±4.82 <sub>c</sub>	10.75±3.86 <sub>b</sub>	<b>&lt;0.001</b>

\*Ortalamaların tek yönlü analizi (Eşit varyansların varsayılmaması)

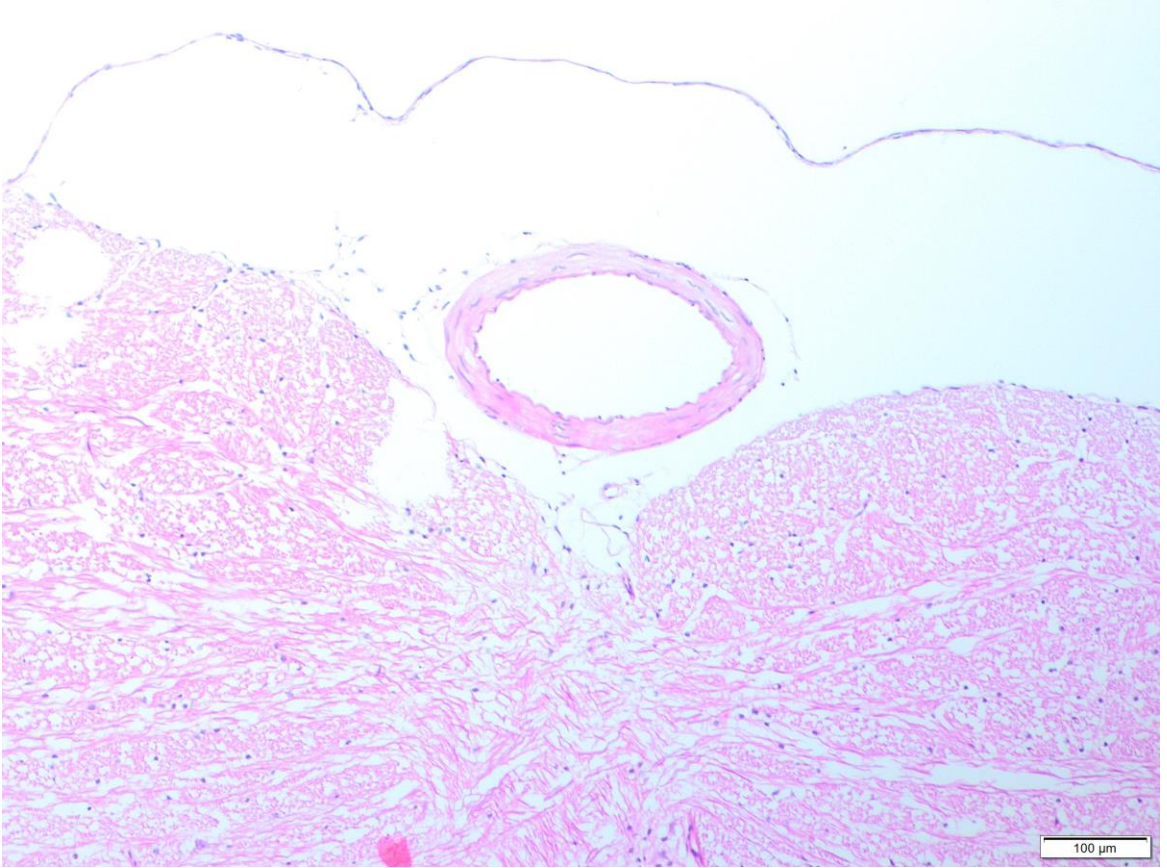
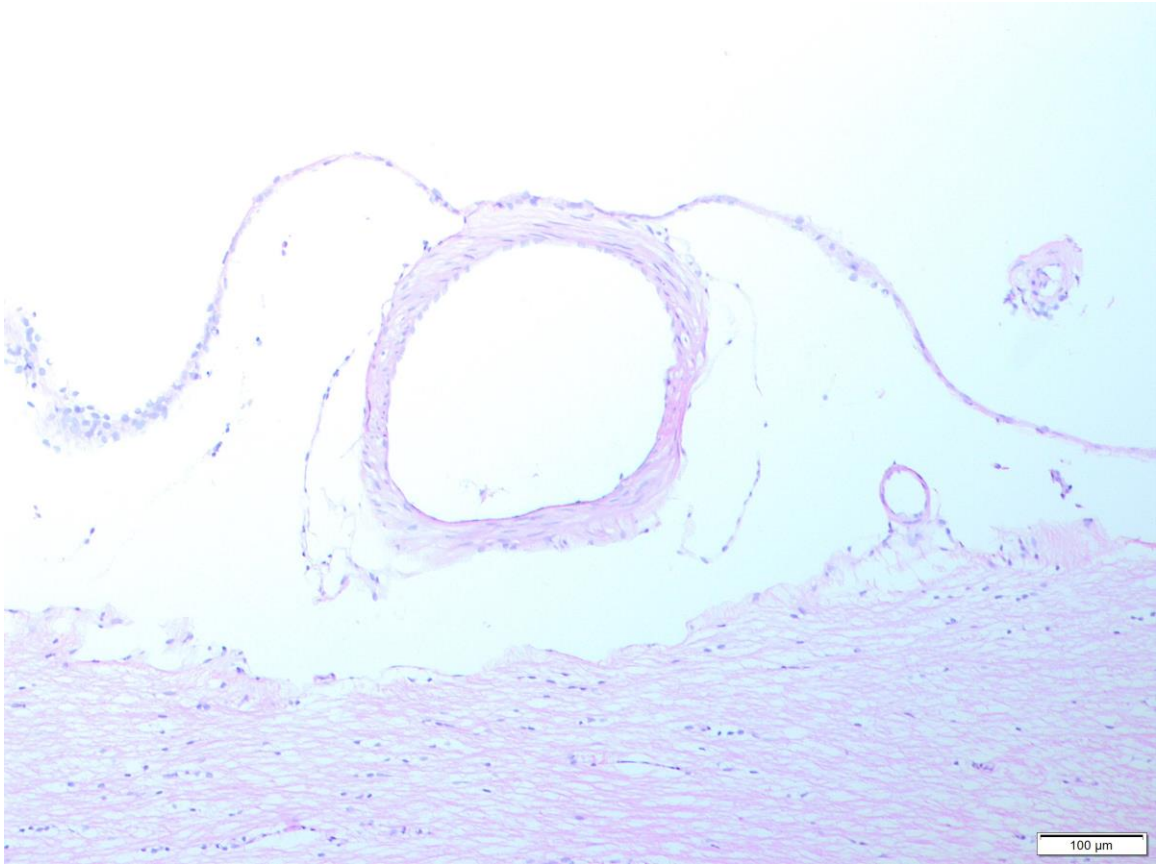


**Grafik 2.** Gruplara göre ortalama baziller arter çapı ölçüm sonuçları

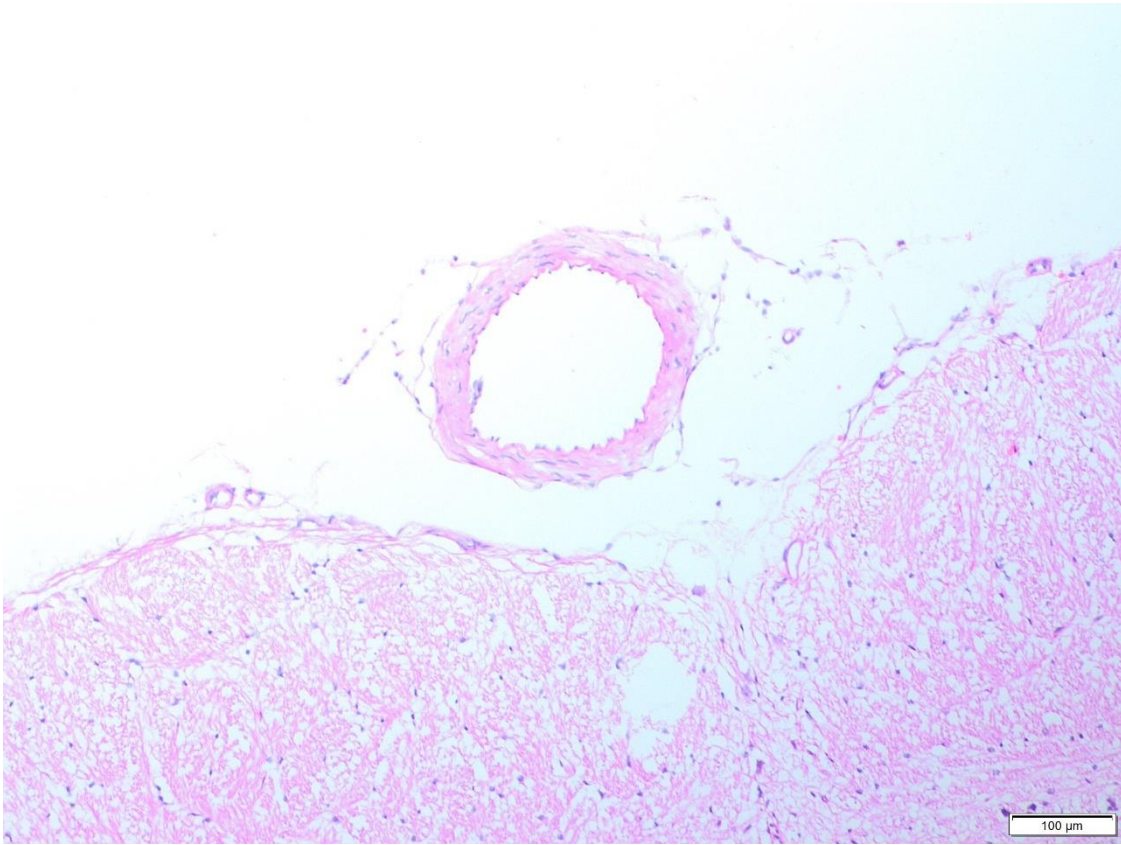
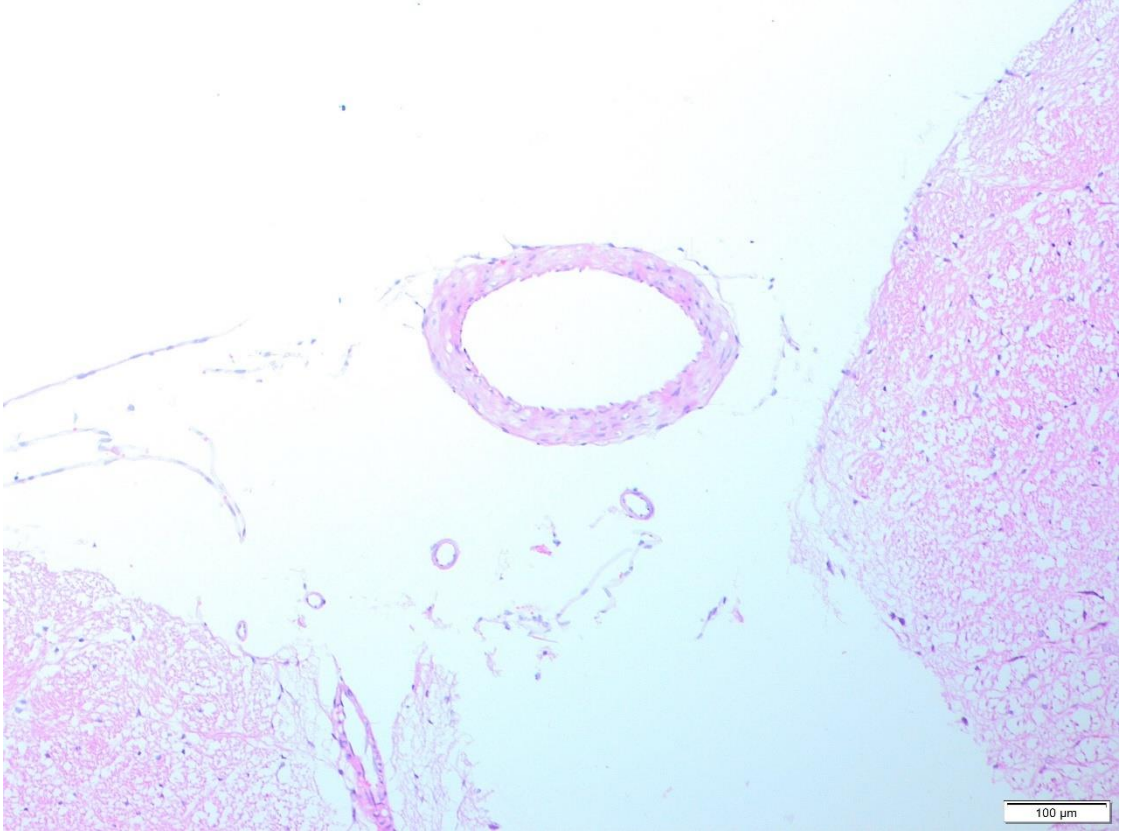


**Grafik 3.** Gruplara göre ortalama Apoptoz yüzdesi ölçüm sonuçları

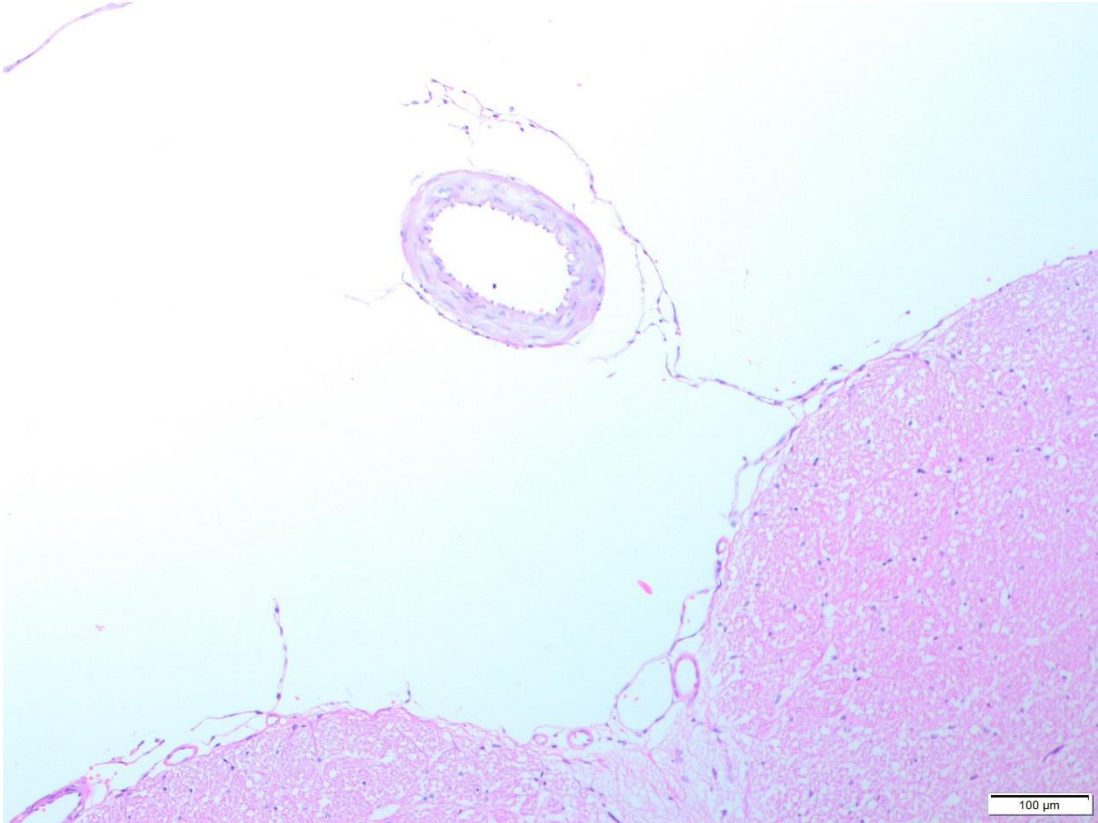
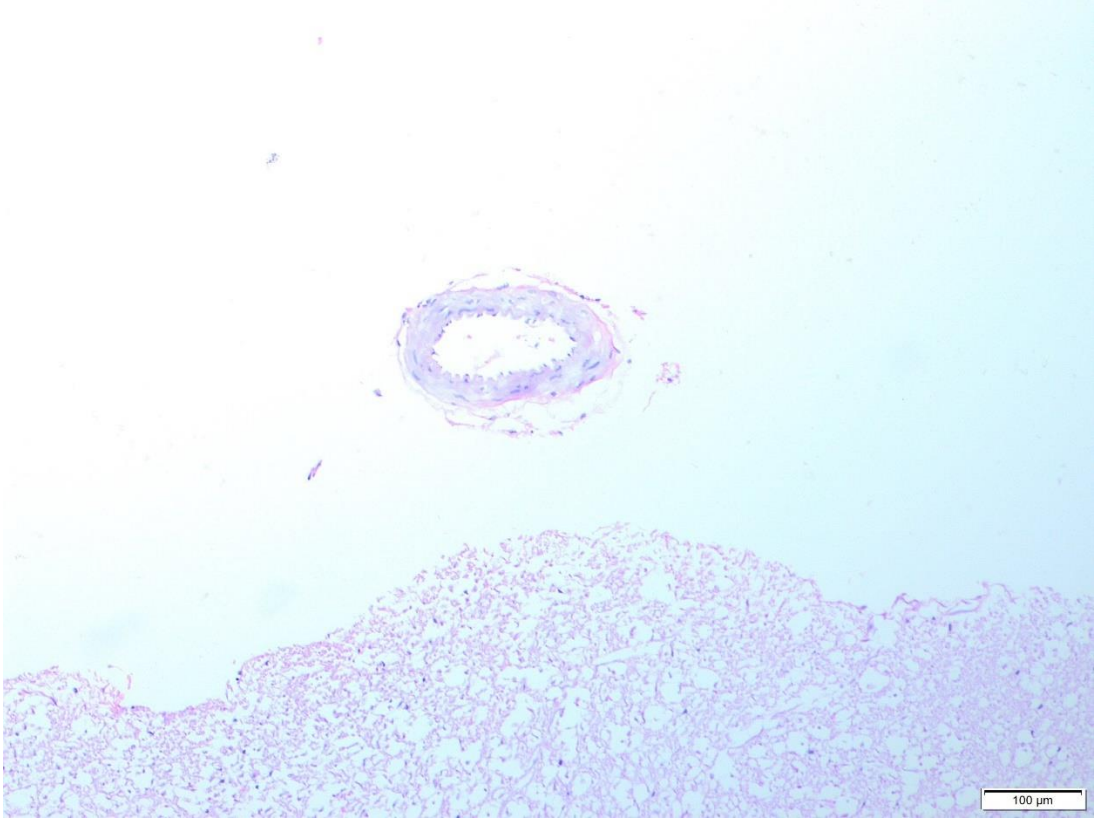
Yapılan istatistiksel değerlendirmeler, ortalama Tunel Pozitif endotel hücre yüzdelerinin (Apoptotik index) SAK ( $33.78\pm7.45$ ) ve DMSO ( $20.10\pm4.82$ ) grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde artmış olduğunu gösterdi. ( $p<0,001$ ) SAK sonrası Wogonin uygulanan ratlarda ise ortalama apoptoz yüzdesi ( $10.75\pm3.86$ ) SAK ve DMSO grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük bulundu. ( $p<0,001$ )



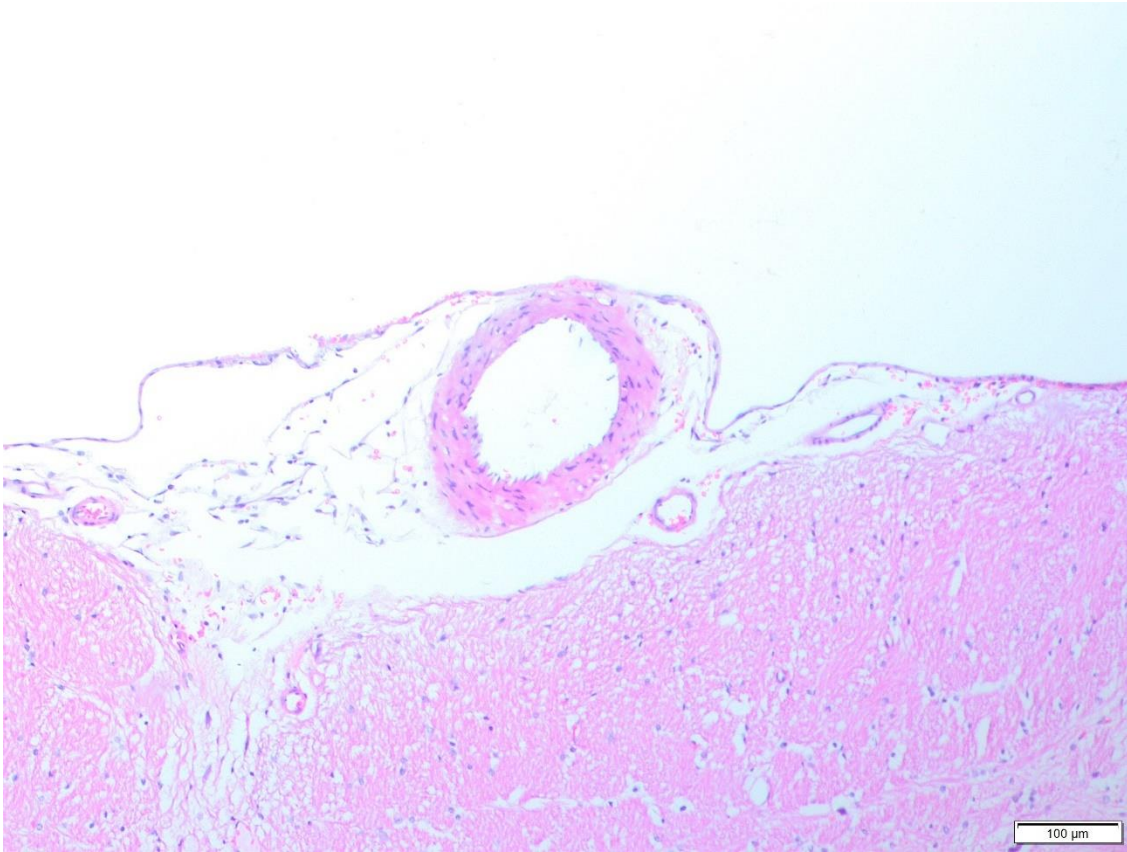
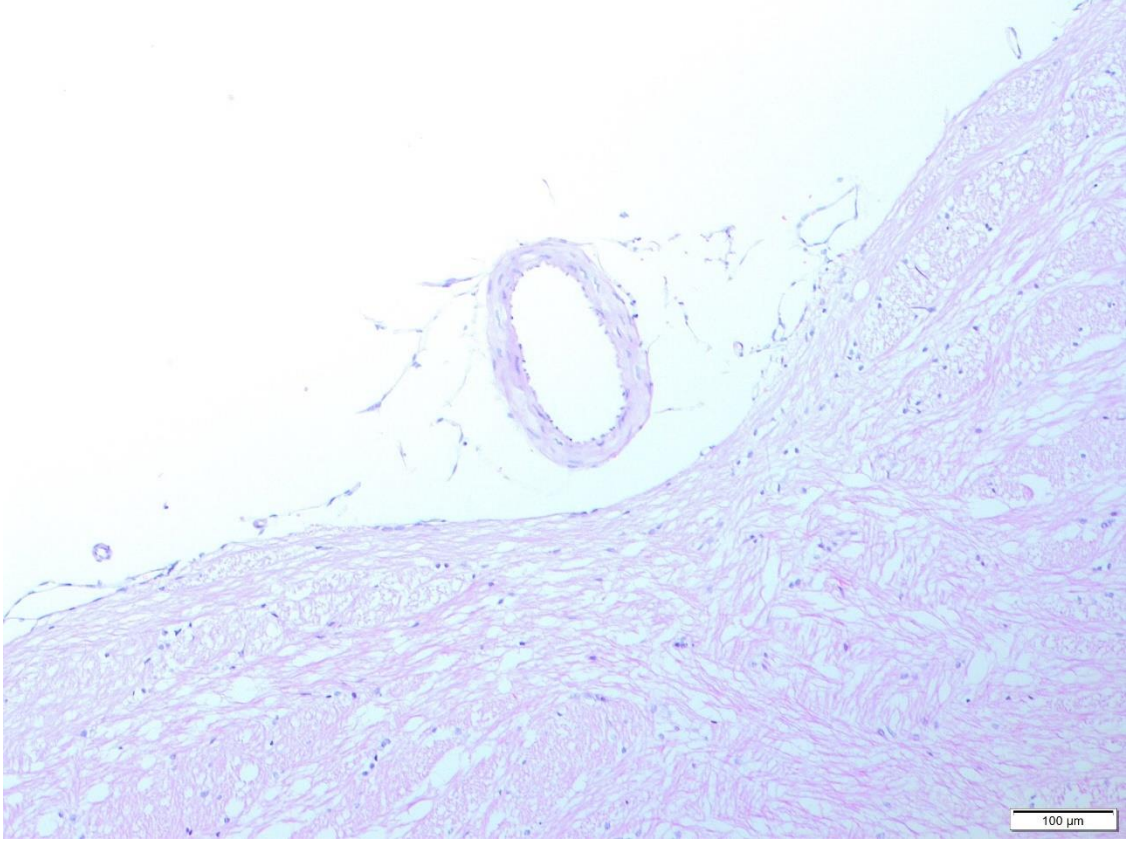
**Şekil 1.** 4-5 mikronluk kesitlerde Kontrol grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)



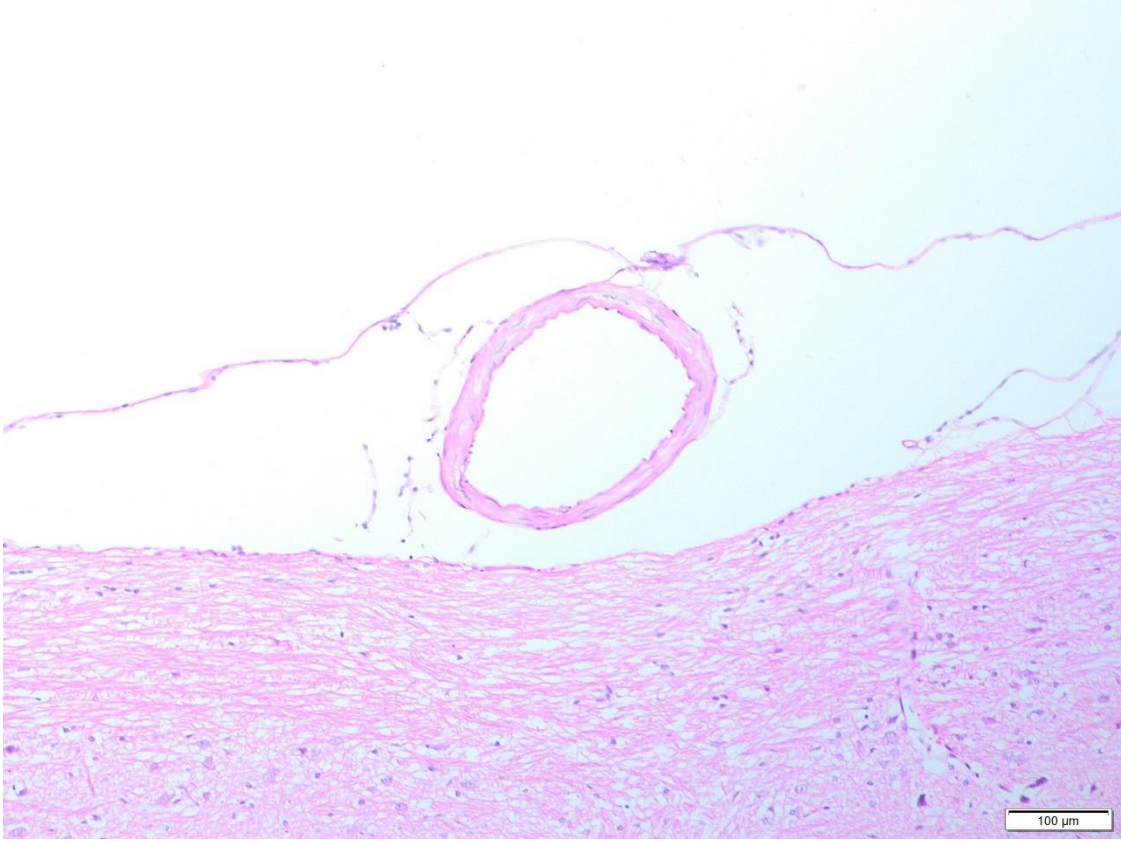
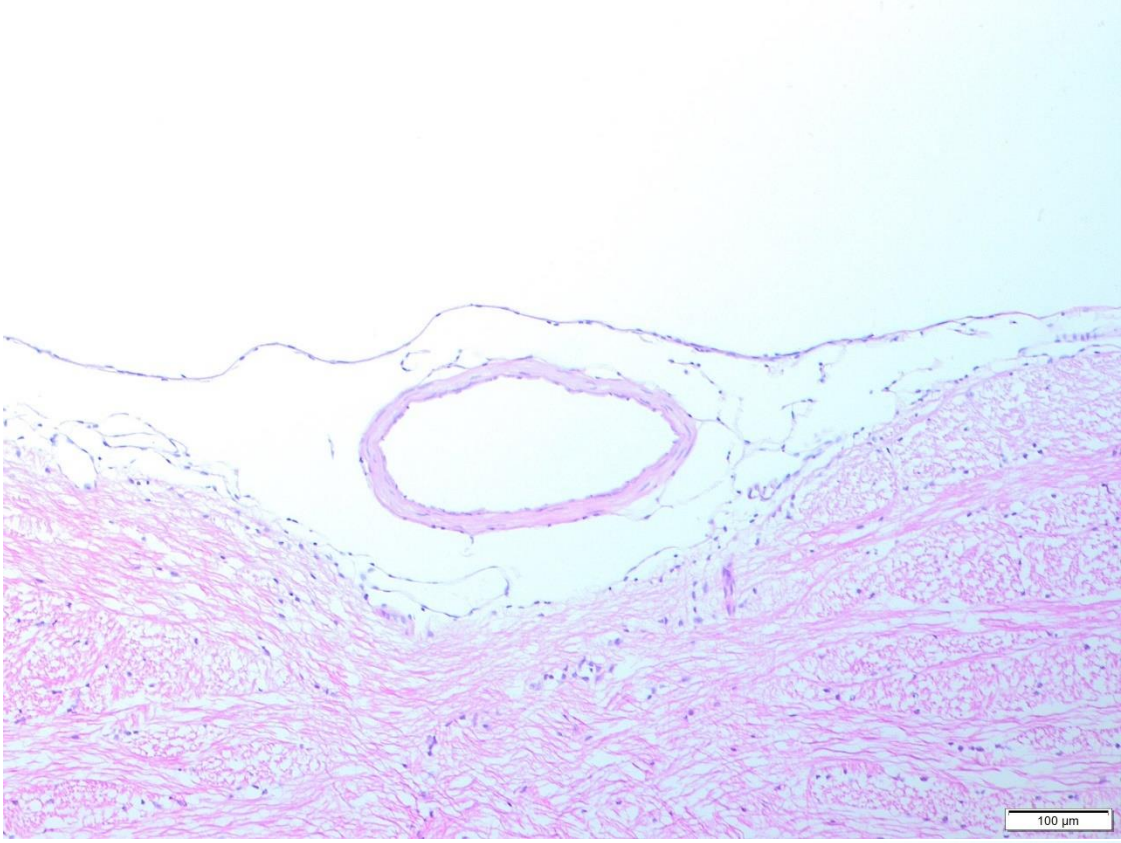
**Şekil 2.** 4-5 mikronluk kesitlerde Sham grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)



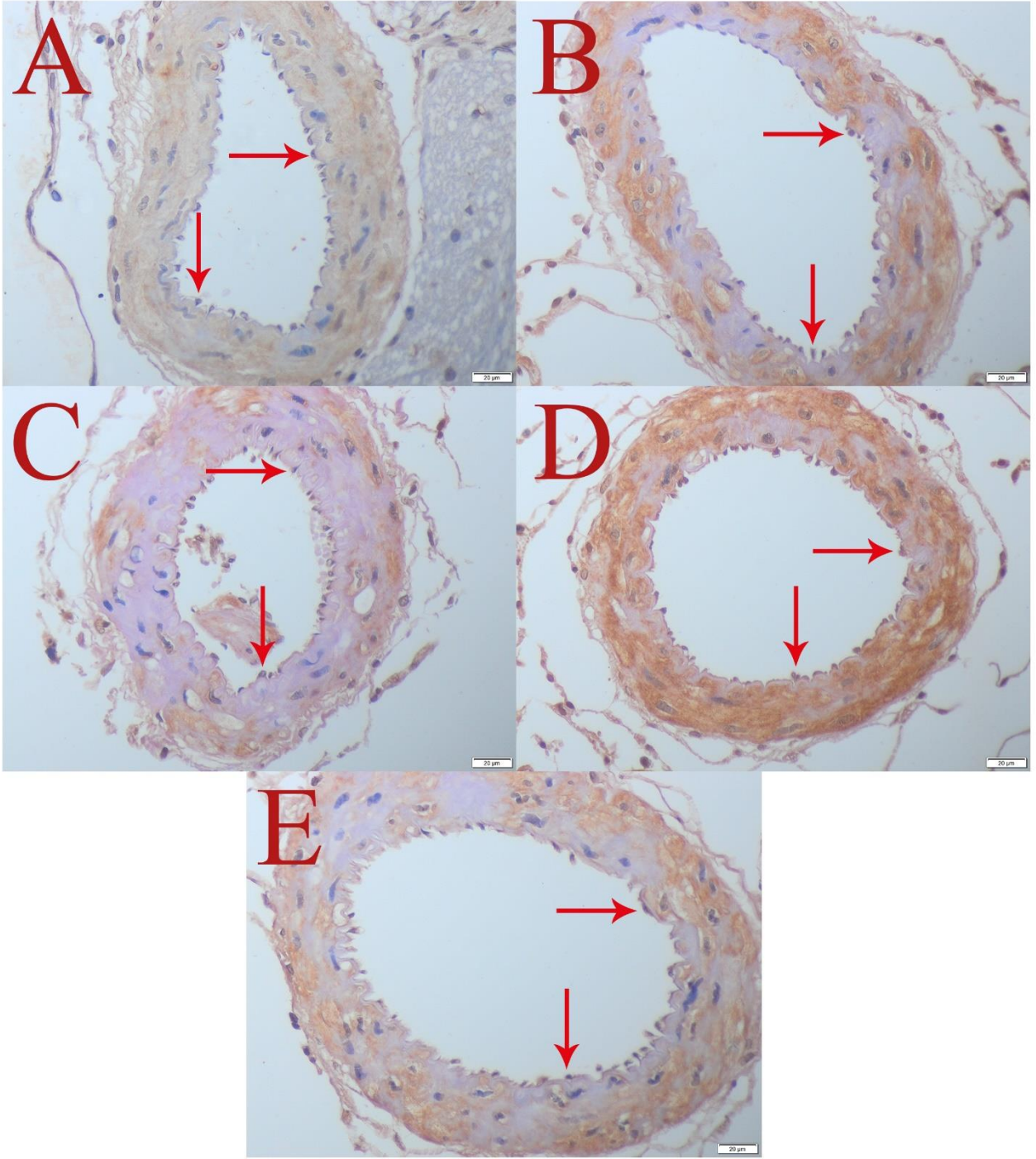
**Şekil 3.** 4-5 mikronluk kesitlerde SAK grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)



**Şekil 4.** 4-5 mikronluk kesitlerde DMSO grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)



**Şekil 5.** 4-5 mikronluk kesitlerde Wogonin grubundaki farklı ratların baziller arter histolojik fotomikrografları (Hematoksilen&Eozin)



**Şekil 6.** Ratlardan elde edilen baziller arter kesitlerinin immunohistokimyasal boyanması (TUNEL) sonucu elde edilen fotomikrografta apoptotik endotel hücrelerinin çekirdeklerindeki boyanma görülmektedir (Kırmızı ok). (A: Kontrol grubu, B: Sham grubu, C: SAK grubu, D: DMSO grubu, E: Wogonin grubu)

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

Ratların beyin dokusu ve serum GDNF, NGF, IL-1 $\beta$ , IL-10, TAS ve TOS düzeyleri deney modelindeki 5 grup arasında karşılaştırıldı. Ortalama değerler Tablo 9’da görüldüğü şekilde bulundu. Ortalama değerlerin yanına alt simge olarak eklenen harfler aynı ise Tukey CLD testine göre grupların benzer olduğunu, farklı ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunduğunu göstermektedir.

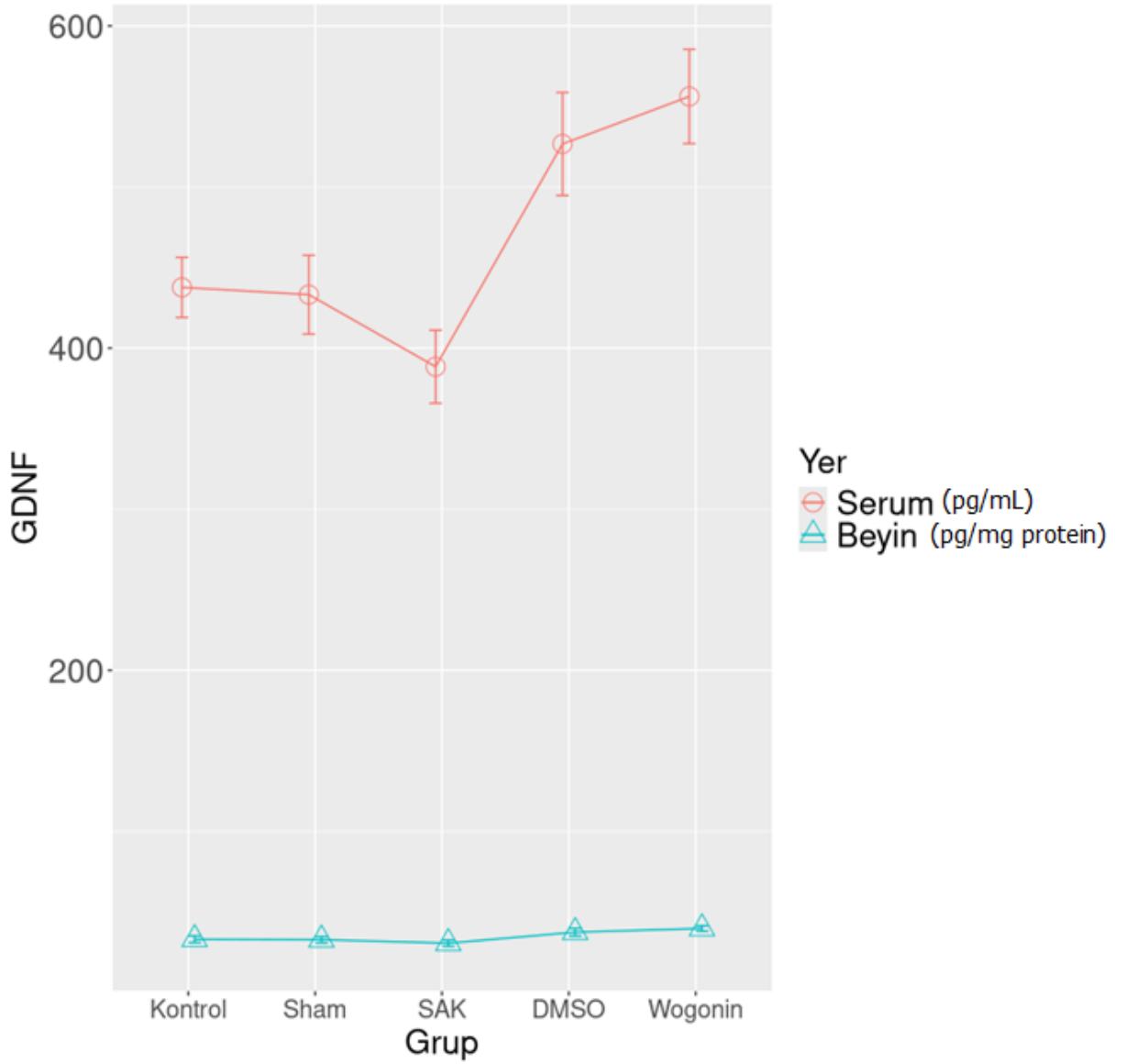
**Tablo 9.** Doku ve serum örneklerinde yapılan biyokimyasal inceleme sonuçlarının gruplara göre karşılaştırmalı analizi

	<b>Kontrol</b> N = 12 (Mean $\pm$ SS)	<b>Sham</b> N = 11 (Mean $\pm$ SS)	<b>SAK</b> N = 9 (Mean $\pm$ SS)	<b>DMSO</b> N = 10 (Mean $\pm$ SS)	<b>Wogonin, N =</b> 12 (Mean $\pm$ SS)
<b>GDNF<sub>Serum</sub></b>	437.67 $\pm$ 29.35 <sub>b</sub>	433.18 $\pm$ 36.44 <sub>b</sub>	388.44 $\pm$ 29.48 <sub>a</sub>	526.70 $\pm$ 44.66 <sub>c</sub>	556.17 $\pm$ 46.07 <sub>c</sub>
<b>GDNF<sub>Beyin</sub></b>	33.06 $\pm$ 3.28 <sub>a</sub>	32.77 $\pm$ 2.90 <sub>a</sub>	30.60 $\pm$ 2.52 <sub>a</sub>	37.46 $\pm$ 3.21 <sub>a</sub>	39.76 $\pm$ 2.64 <sub>a</sub>
<b>NGF<sub>Serum</sub></b>	286.17 $\pm$ 24.11 <sub>b</sub>	275.64 $\pm$ 23.42 <sub>b</sub>	235.78 $\pm$ 19.43 <sub>a</sub>	382.60 $\pm$ 25.47 <sub>c</sub>	390.83 $\pm$ 31.97 <sub>c</sub>
<b>NGF<sub>Beyin</sub></b>	25.88 $\pm$ 2.30 <sub>a</sub>	25.70 $\pm$ 1.64 <sub>a</sub>	21.32 $\pm$ 1.94 <sub>a</sub>	35.11 $\pm$ 2.90 <sub>a</sub>	34.81 $\pm$ 3.03 <sub>a</sub>
<b>IL-1<math>\beta</math><sub>Serum</sub></b>	57.95 $\pm$ 4.52 <sub>a</sub>	163.16 $\pm$ 14.16 <sub>d</sub>	171.57 $\pm$ 13.06 <sub>e</sub>	87.36 $\pm$ 4.15 <sub>c</sub>	76.80 $\pm$ 4.45 <sub>b</sub>
<b>IL-1<math>\beta</math><sub>Beyin</sub></b>	6.17 $\pm$ 0.47 <sub>a</sub>	17.81 $\pm$ 0.95 <sub>b</sub>	18.76 $\pm$ 1.05 <sub>b</sub>	9.66 $\pm$ 0.48 <sub>a</sub>	8.49 $\pm$ 0.40 <sub>a</sub>
<b>IL-10<sub>Serum</sub></b>	201.83 $\pm$ 9.81 <sub>b</sub>	183.55 $\pm$ 11.78 <sub>a</sub>	172.56 $\pm$ 13.71 <sub>a</sub>	274.80 $\pm$ 16.64 <sub>c</sub>	314.75 $\pm$ 16.59 <sub>d</sub>
<b>IL-10<sub>Beyin</sub></b>	18.61 $\pm$ 1.33 <sub>ab</sub>	17.02 $\pm$ 0.78 <sub>a</sub>	16.09 $\pm$ 0.95 <sub>a</sub>	24.43 $\pm$ 1.28 <sub>ab</sub>	28.75 $\pm$ 1.51 <sub>b</sub>
<b>TAS<sub>Serum</sub></b>	1.01 $\pm$ 0.05 <sub>c</sub>	0.83 $\pm$ 0.04 <sub>b</sub>	0.74 $\pm$ 0.03 <sub>a</sub>	0.85 $\pm$ 0.03 <sub>b</sub>	0.89 $\pm$ 0.05 <sub>b</sub>
<b>TAS<sub>Beyin</sub></b>	1.14 $\pm$ 0.05 <sub>d</sub>	0.98 $\pm$ 0.05 <sub>b</sub>	0.90 $\pm$ 0.05 <sub>a</sub>	0.99 $\pm$ 0.05 <sub>b</sub>	1.05 $\pm$ 0.06 <sub>c</sub>
<b>TOS<sub>Serum</sub></b>	35.29 $\pm$ 1.73 <sub>a</sub>	41.45 $\pm$ 2.35 <sub>b</sub>	61.57 $\pm$ 5.63 <sub>d</sub>	39.48 $\pm$ 3.18 <sub>b</sub>	46.19 $\pm$ 2.68 <sub>c</sub>
<b>TOS<sub>Beyin</sub></b>	16.30 $\pm$ 1.39 <sub>a</sub>	19.93 $\pm$ 1.93 <sub>b</sub>	29.14 $\pm$ 2.61 <sub>d</sub>	25.58 $\pm$ 1.99 <sub>c</sub>	21.12 $\pm$ 1.89 <sub>b</sub>

Beyin dokularında GDNF düzeyleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Serum örneklerinde yapılan incelemelerde ise ortalama GDNF değerleri SAK grubunda ( $388.44\pm 29.48$ ), kontrol ( $437.67\pm 29.35$ ) ve Sham ( $433.18\pm 36.44$ ) gruplarına göre anlamlı azalma olduğu görüldü (sırasıyla  $p=0,001$  ve  $p=0,003$ ). SAK+DMSO ve Wogonin gruplarında ise ortalama GDNF düzeylerinde tüm gruplara göre anlamlı yükseklik olduğu görüldü (Tablo 10). Ortalama GDNF değerleri Wogonin grubunda ( $556.17\pm 46.07$ ), SAK+DMSO ( $526.70\pm 44.66$ ) grubuna göre daha yüksek ölçüldü ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ( $p=1$ ) Her 5 grubun hem doku, hem de serum incelemelerindeki ortalama GDNF değerleri grafik 4’te gösterilmiştir. Gruplar arasında GDNF düzeylerinin karşılaştırılması tablo 9 ve 10’da gösterilmiştir. Grupların ifade edildiği harfler farklı ise Tukey Testi’ne göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.

**Tablo 10.** Serum GDNF ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

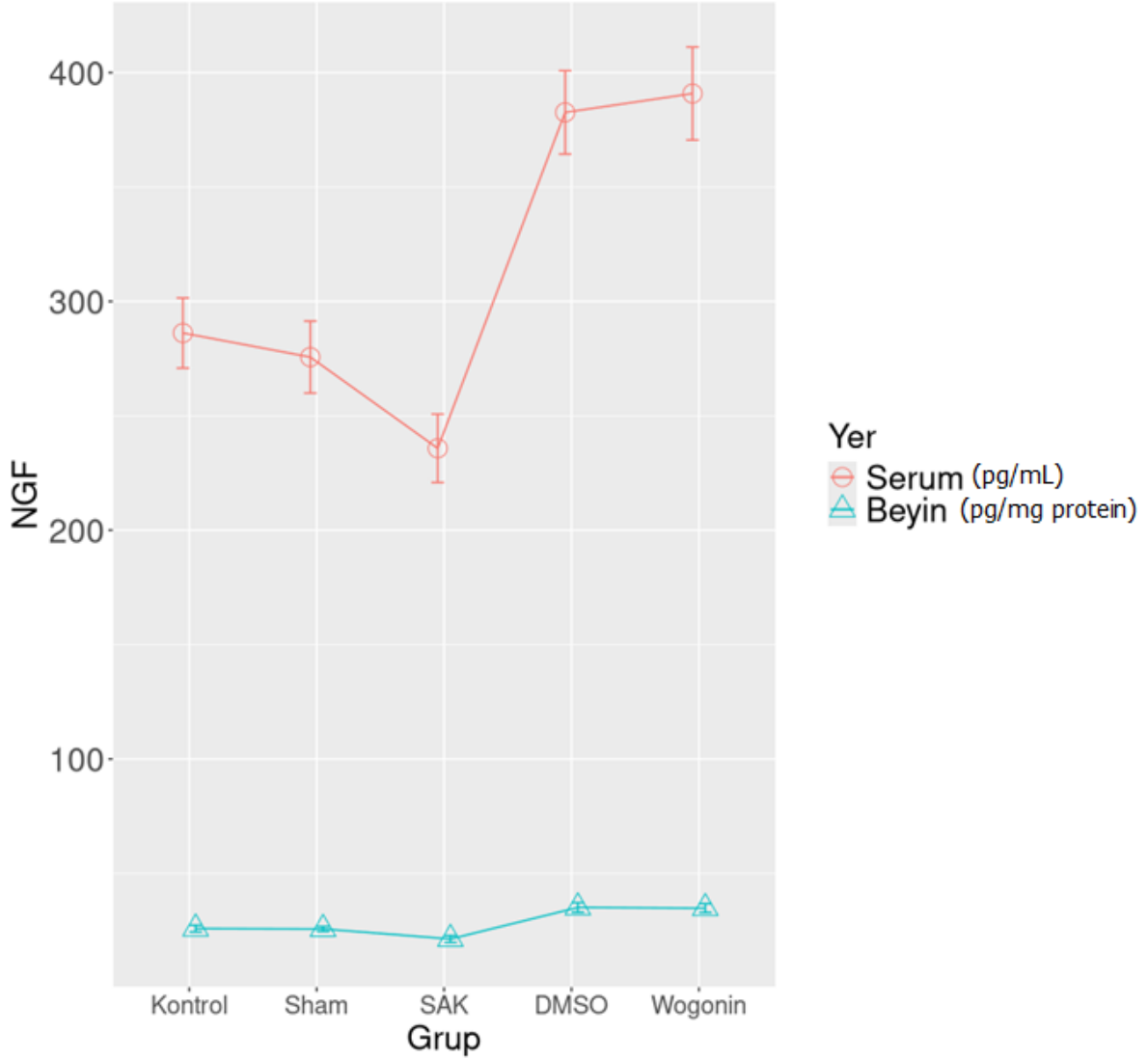
	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	4.485	11.269	97.872	0.398	0.995
Kontrol - SAK	49.222	11.904	97.872	4.135	0.001
Kontrol - DMSO	-89.033	11.559	97.872	-7.702	<0.001
Kontrol - Wogonin	-118.500	11.021	97.872	-10.752	<0.001
Sham - SAK	44.737	12.134	97.872	3.687	0.003
Sham - DMSO	-93.518	11.796	97.872	-7.928	<0.001
Sham - Wogonin	-122.985	11.269	97.872	-10.913	<0.001
SAK - DMSO	-138.256	12.404	97.872	-11.146	<0.001
SAK - Wogonin	-167.722	11.904	97.872	-14.089	<0.001
DMSO - Wogonin	-29.467	11.559	97.872	-2.549	0.088



**Grafik 4.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama GDNF ölçüm sonuçları

NGF düzeyleri beyin dokularında gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $p > 0,05$ ). Serum ölçümleri değerlendirildiğinde, ortalama NGF değerleri SAK grubunda ( $235.78 \pm 19.43$ ), kontrol ( $286.17 \pm 24.11$ ) ve Sham ( $275.64 \pm 23.42$ ) gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu. ( $p < 0,001$ ). DMSO ve Wogonin gruplarında ise ortalama NGF düzeylerinde tüm gruplara göre anlamlı artış olduğu görüldü. (Tablo 9) Ortalama NGF değerleri Wogonin grubunda ( $390.83 \pm 31.97$ ), DMSO ( $382.60 \pm 25.47$ ) grubuna göre daha yüksek ölçüldü ancak her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

( $p=0,827$ ) Her 5 grubun hem doku, hem de serum incelemelerinde NGF değerleri grafik 5'te gösterilmiştir. Gruplar arasında NGF düzeylerinin karşılaştırılması tablo 9 ve 11'de gösterilmiştir. Grupların ifade edildiği harfler farklı ise Tukey Testi'ne göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.



**Grafik 5.** Beyin dokusu ve serum rneklelerinde gruplara göre ortalama NGF lm sonuçları

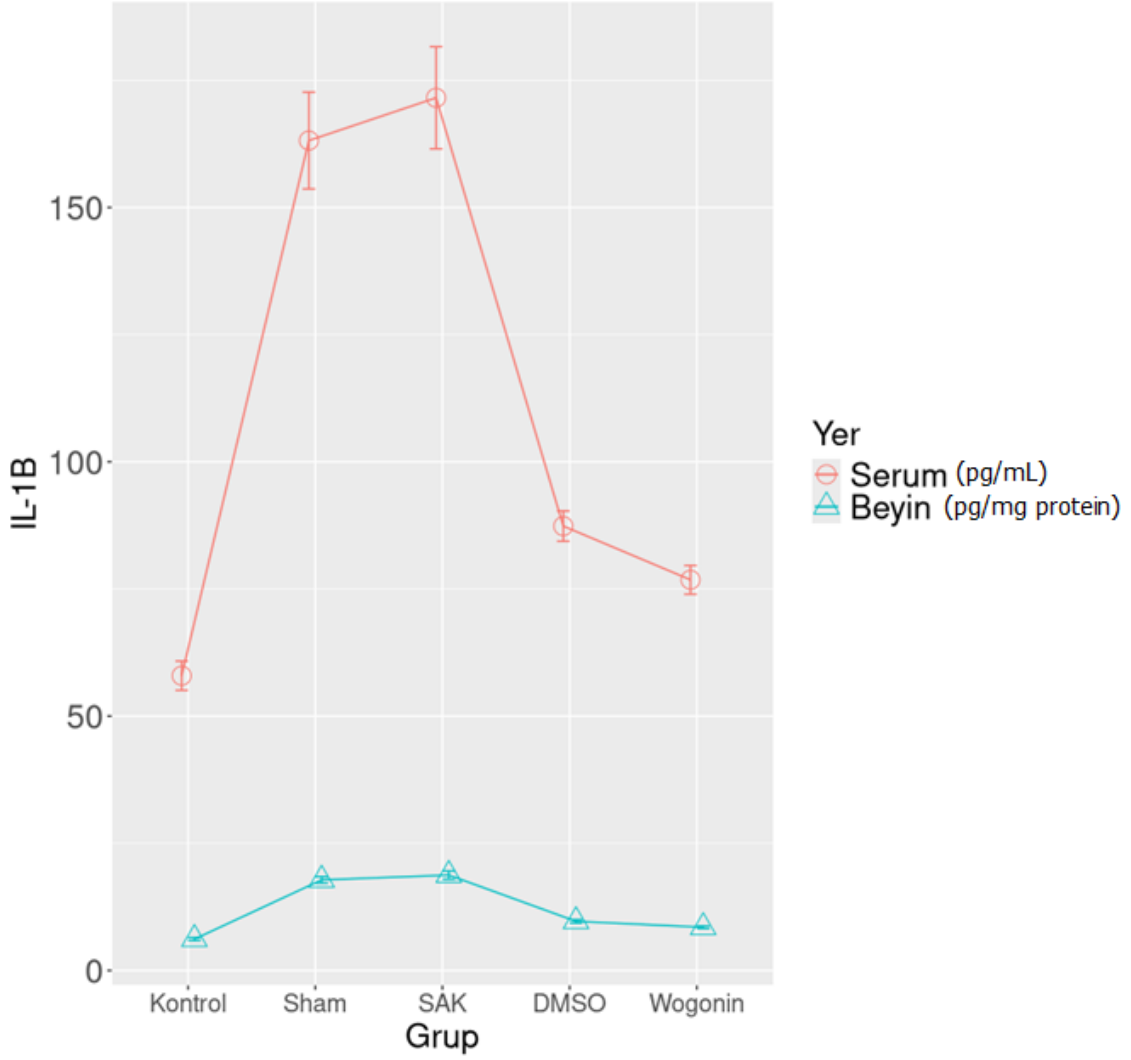
**Tablo 11.** Serum NGF ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	10.530	7.575	98.000	1.390	0.635
Kontrol - SAK	50.389	8.002	98.000	6.297	<0.001
Kontrol - DMSO	-96.433	7.770	98.000	-12.411	<0.001
Kontrol - Wogonin	-104.667	7.409	98.000	-14.128	<0.001
Sham - SAK	39.859	8.157	98.000	4.887	<0.001
Sham - DMSO	-106.964	7.929	98.000	-13.490	<0.001
Sham - Wogonin	-115.197	7.575	98.000	-15.207	<0.001
SAK - DMSO	-146.822	8.338	98.000	-17.609	<0.001
SAK - Wogonin	-155.056	8.002	98.000	-19.377	<0.001
DMSO - Wogonin	-8.233	7.770	98.000	-1.060	0.827

Beyin dokularında ortalama IL-1 $\beta$  düzeyleri incelendiğinde Sham (17.81 $\pm$ 0.95) ve SAK (18.76 $\pm$ 1.05) gruplarında diğer gruplara göre anlamlı artış olduğu gözlemlendi (Tablo 9). Diğer grupların ortalama doku IL-1 $\beta$  düzeylerinde kendi içinde anlamlı farklılık olmadığı görüldü (p>0,05). Serum örneklerinde yapılan incelemelerde ortalama IL-1 $\beta$  düzeyleri SHAM (163.16 $\pm$ 14.16) ve SAK (171.57 $\pm$ 13.06) gruplarında diğer gruplara göre anlamlı miktarda artmış bulundu (Tablo 9, 12). Ortalama IL-1 $\beta$  düzeylerinin en düşük ölçüldüğü grup Wogonin grubuydu (Serum: 76.80 $\pm$ 4,45, Doku: 8.49 $\pm$ 0.40) ve bu düşüklük ikili karşılaştırmalarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 9,12). Beyin dokusunda yapılan incelemelerde ortalama IL-1 $\beta$  düzeyleri Wogonin (8.49 $\pm$ 0.40), kontrol (6.17 $\pm$ 0.47) ve DMSO (9.66 $\pm$ 0.48) gruplarında anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 9). Grupların hem doku, hem de serum incelemelerinde IL-1 $\beta$  değerleri grafik 6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında IL-1 $\beta$  düzeylerinin karşılaştırılması tablo 9 ve 12'de gösterilmiştir. Grupların ifade edildiği harfler farklı ise Tukey Testi'ne göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.

**Tablo 12.** Serum IL-1 $\beta$  ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

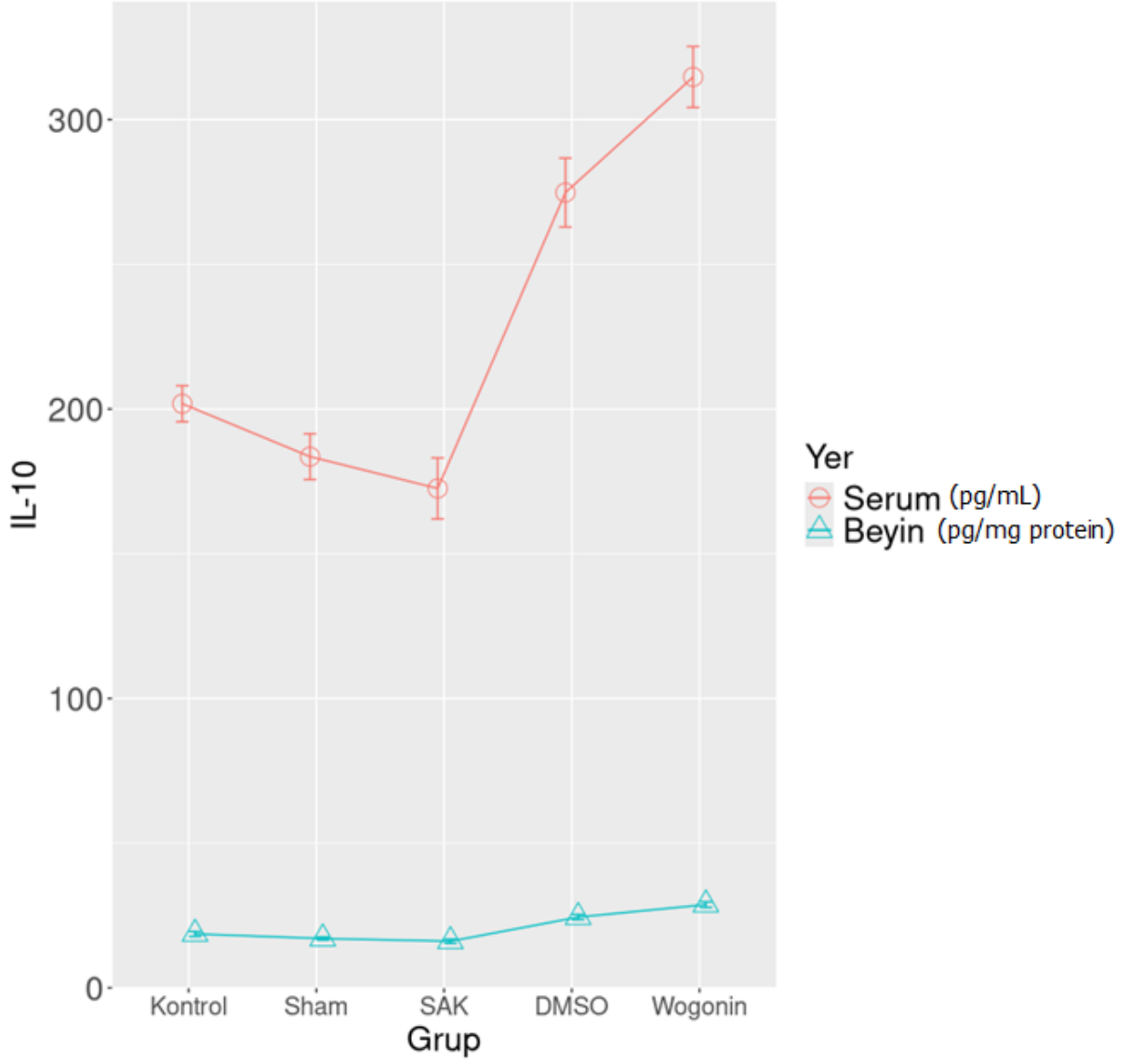
	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	-105.214	2.664	98.000	-39.498	<0.001
Kontrol - SAK	-113.617	2.814	98.000	-40.376	<0.001
Kontrol - DMSO	-29.410	2.732	98.000	-10.764	<0.001
Kontrol - Wogonin	-18.850	2.605	98.000	-7.236	<0.001
Sham - SAK	-8.403	2.868	98.000	-2.930	0.034
Sham - DMSO	75.804	2.788	98.000	27.187	<0.001
Sham - Wogonin	86.364	2.664	98.000	32.422	<0.001
SAK - DMSO	84.207	2.932	98.000	28.719	<0.001
SAK - Wogonin	94.767	2.814	98.000	33.678	<0.001
DMSO - Wogonin	10.560	2.732	98.000	3.865	0.002



**Grafik 6.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama IL-1 $\beta$  ölçüm sonuçları

Hem beyin dokusu hem de serum ortalama IL-10 düzeyleri Wagonin grubunda (Serum:  $314.75 \pm 16.59$ , Doku:  $28.75 \pm 1.51$ ) diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü (Tablo 9). Serum ortalama IL-10 düzeyleri en düşük SAK ( $172.56 \pm 13.71$ ) ve Sham ( $183.55 \pm 11.78$ ) gruplarında ölçüldü. Doku ortalama IL-10 düzeyleri en düşük SAK ( $16.09 \pm 0.95$ ) ve Sham ( $17.02 \pm 0.78$ ) grubunda ölçüldü. Serum IL-10 düzeylerinin DMSO grubunda ( $274.80 \pm 16.64$ ) SAK ve kontrol ( $201.83 \pm 9.81$ ) grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). Grupların doku ve serum incelemelerinde ölçülen IL-10 değerleri grafik 7’de gösterilmiştir. Gruplar arasında IL-10 düzeylerinin karşılaştırılması

tablo 9 ve 13'te gösterilmiştir. Grupların ifade edildiği harfler farklı ise Tukey Testi'ne göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.

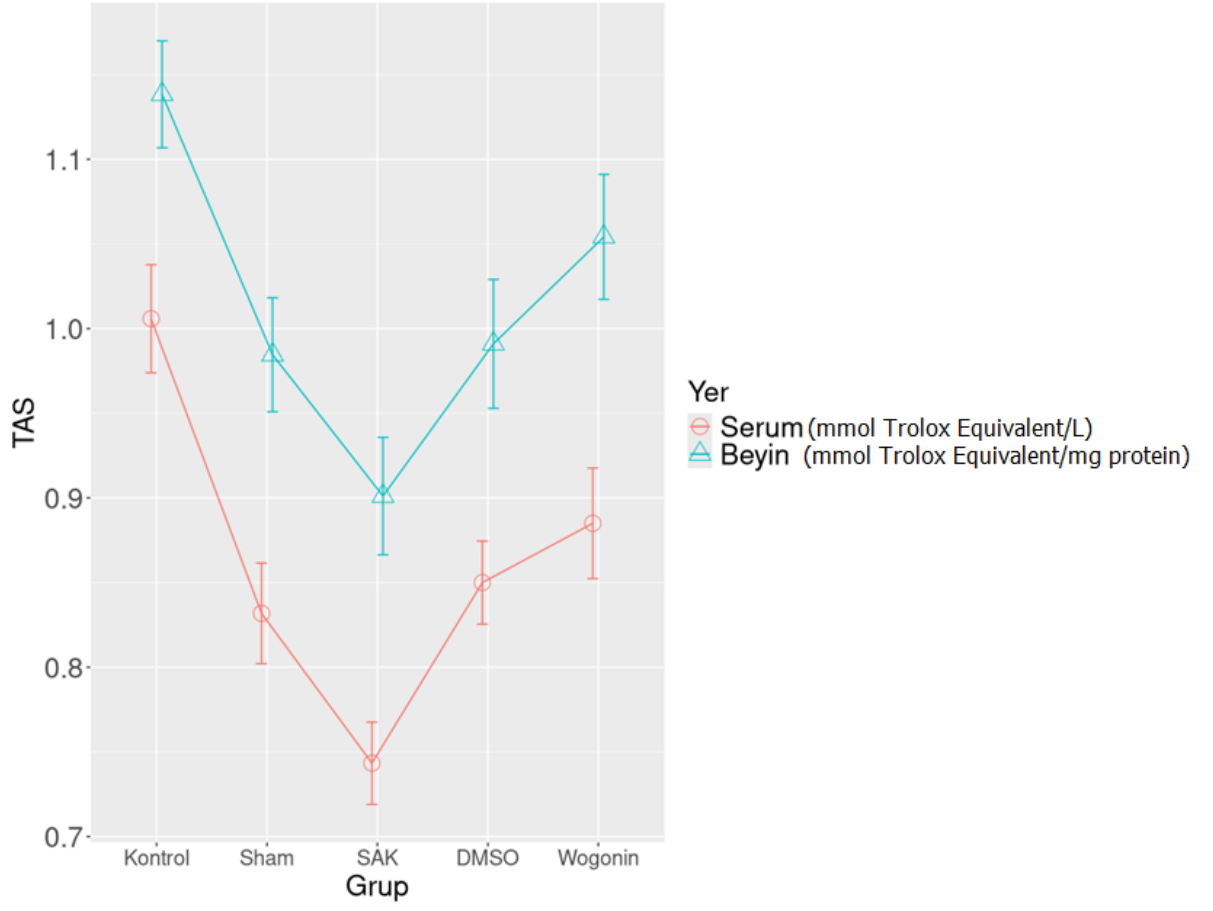


**Grafik 7.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama IL-10 ölçüm sonuçları

**Tablo 13.** Serum IL-10 ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	18.288	4.118	97.933	4.441	<0.001
Kontrol - SAK	29.278	4.351	97.933	6.730	<0.001
Kontrol - DMSO	-72.967	4.224	97.933	-17.273	<0.001
Kontrol - Wogonin	-112.917	4.028	97.933	-28.034	<0.001
Sham - SAK	10.990	4.434	97.933	2.478	0.104
Sham - DMSO	-91.255	4.311	97.933	-21.169	<0.001
Sham - Wogonin	-131.205	4.118	97.933	-31.859	<0.001
SAK - DMSO	-102.244	4.533	97.933	-22.555	<0.001
SAK - Wogonin	-142.194	4.351	97.933	-32.684	<0.001
DMSO - Wogonin	-39.950	4.224	97.933	-9.457	<0.001

Ortalama TAS düzeyleri SAK grubunda hem beyin hem de serum numunelerinde yapılan ölçümlerde diğer gruplara göre anlamlı düzeyde düşük ölçüldü (Tablo 9). Beyin dokusu ortalama TAS düzeyleri Wogonin uygulanan grupta ( $1.05\pm 0.06$ ), SAK ( $0.90\pm 0.05$ ) ve DMSO ( $0.99\pm 0.05$ ) gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0,001$  ve  $p=0,023$ ) Grupların hem doku, hem de serum incelemelerinde TAS değerleri grafik 8’de gösterilmiştir. Gruplar arasında TAS düzeylerinin karşılaştırılması tablo 9,14 ve 15’te gösterilmiştir. Grupların ifade edildiği harfler farklı ise Tukey Testi’ne göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.



**Grafik 8.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama TAS ölçüm sonuçları

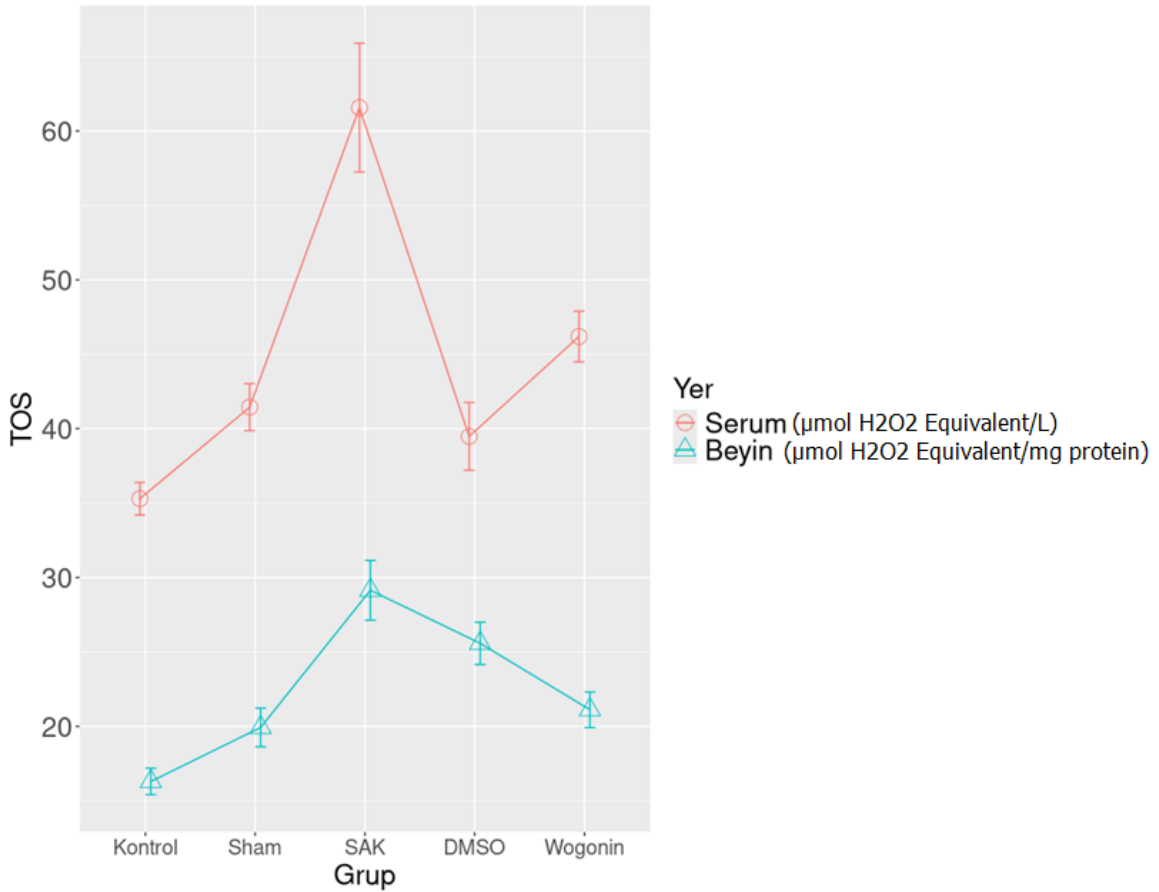
**Tablo 14.** Serum örneklerinde TAS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	0.174	0.020	98.000	8.680	<0.001
Kontrol - SAK	0.262	0.021	98.000	12.394	<0.001
Kontrol - DMSO	0.156	0.021	98.000	7.578	<0.001
Kontrol - Wogonin	0.121	0.020	98.000	6.163	<0.001
Sham - SAK	0.088	0.022	98.000	4.099	0.001
Sham - DMSO	-0.018	0.021	98.000	-0.866	0.908
Sham - Wogonin	-0.053	0.020	98.000	-2.653	0.069
SAK - DMSO	-0.107	0.022	98.000	-4.834	<0.001
SAK - Wogonin	-0.142	0.021	98.000	-6.689	<0.001
DMSO - Wogonin	-0.035	0.021	98.000	-1.702	0.438

**Tablo 15.** Beyin dokusu örneklerinde TAS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	0.154	0.020	98.000	7.671	<0.001
Kontrol - SAK	0.237	0.021	98.000	11.201	<0.001
Kontrol - DMSO	0.147	0.021	98.000	7.164	<0.001
Kontrol - Wogonin	0.084	0.020	98.000	4.293	<0.001
Sham - SAK	0.083	0.022	98.000	3.865	0.002
Sham - DMSO	-0.006	0.021	98.000	-0.308	0.998
Sham - Wogonin	-0.070	0.020	98.000	-3.473	0.007
SAK - DMSO	-0.090	0.022	98.000	-4.073	0.001
SAK - Wogonin	-0.153	0.021	98.000	-7.227	<0.001
DMSO - Wogonin	-0.063	0.021	98.000	-3.072	0.023

Grupların hem doku, hem de serum incelemelerinde TAS değerleri grafik 9’da gösterilmiştir. Beyin dokusunda en düşük TOS değerleri kontrol ( $16.30 \pm 1.39$ ) ve Sham ( $19.93 \pm 1.93$ ) grubundan sonra Wogonin grubunda ( $21.12 \pm 1.89$ ) ölçüldü. Wogonin grubundaki ratların beyin dokusunda yapılan ölçümlerde TOS değeri, SAK ( $29.14 \pm 2.61$ ) ve DMSO ( $25.58 \pm 1.99$ ) grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (Sırasıyla:  $p < 0,001$  ve  $p = 0,002$ ). Beyin dokusu ortalama TOS değerlerinde Wogonin grubu ile Sham grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü ( $p = 0,823$ ). Serum örneklerinde yapılan ikili karşılaştırmada ortalama TOS değerlerinin, Wogonin grubunda ( $46.19 \pm 2.68$ ), SAK grubuna ( $61.57 \pm 5.63$ ) göre anlamlı derecede daha düşük olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ). Gruplar arasında TAS düzeylerinin karşılaştırılması tablo 9, 16 ve 17’de gösterilmiştir. Grupların ifade edildiği harfler farklı ise Tukey Testi’ne göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.



**Grafik 9.** Beyin dokusu ve serum örneklerinde gruplara göre ortalama TOS ölçüm sonuçları

**Tablo 16.** Serum örneklerinde TOS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	-6.154	1.115	97.813	-5.517	<0.001
Kontrol - SAK	-26.275	1.178	97.813	-22.299	<0.001
Kontrol - DMSO	-4.188	1.144	97.813	-3.661	0.004
Kontrol - Wogonin	-10.900	1.091	97.813	-9.992	<0.001
Sham - SAK	-20.121	1.201	97.813	-16.753	<0.001
Sham - DMSO	1.965	1.168	97.813	1.683	0.449
Sham - Wogonin	-4.746	1.115	97.813	-4.255	<0.001
SAK - DMSO	22.087	1.228	97.813	17.990	<0.001
SAK - Wogonin	15.375	1.178	97.813	13.049	<0.001
DMSO - Wogonin	-6.712	1.144	97.813	-5.866	<0.001

**Tablo 17.** Beyin dokusu örneklerinde TOS ölçümlerinin gruplara göre ikili karşılaştırmaları

	estimate	SS	df	t.ratio	p.value
Kontrol - Sham	-3.627	1.115	97.813	-3.252	0.013
Kontrol - SAK	-12.844	1.178	97.813	-10.901	<0.001
Kontrol - DMSO	-9.280	1.144	97.813	-8.111	<0.001
Kontrol - Wogonin	-4.817	1.091	97.813	-4.415	<0.001
Sham - SAK	-9.217	1.201	97.813	-7.674	<0.001
Sham - DMSO	-5.653	1.168	97.813	-4.842	<0.001
Sham - Wogonin	-1.189	1.115	97.813	-1.066	0.823
SAK - DMSO	3.564	1.228	97.813	2.903	0.036
SAK - Wogonin	8.028	1.178	97.813	6.813	<0.001
DMSO - Wogonin	4.463	1.144	97.813	3.901	0.002

## 5. TARTIŞMA

SAK yüksek mortalite ve morbiditeye sahip tüm yaş gruplarını etkileyebilen akut hemorajik bir serebrovasküler olaydır. Serebral vazospazm, kafa tabanındaki büyük serebral arter çaplarında fokal veya diffüz daralma olarak tanımlanır. Spontan SAK sonrası gelişebilen mortalite ve morbiditeyi artırıcı en önemli komplikasyon serebral vazospazmdır (Connolly Jr vd., 2012). Mortalite ve morbidite artışından, kanamanın 4. ve 14. günlerinde gelişen vazospazm nedeni serebral iskemi sorumlu tutulur. 1951 yılında ilk tanımlandığından beri serebral vazospazm gelişme mekanizması, önlemi ve kesin tedavisi hakkında halen tartışmalar devam etmektedir. Şuur bulanıklığı, baş ağrısı şiddetinde artma, meninks irritasyon bulgularında artış, subfebril ateş ve nörolojik lateralizan kas gücü defisiti gibi çeşitli serebral vazospazm semptomları dakikalar içinde oluşabileceği gibi birkaç gün süren yavaş şekilde de gelişebilir (Mayberg, 1998).

SAK sonrasında görülen serebral vazospazm ile ilgili deneysel çalışmalar bütün dünyada artan bir kapsam ve hızla devam etmektedir. Gelişme mekanizmasının açıklanması, kesin tedavisi ve önlenmesi için en uygun yöntem insanların serebral arterlerinin çalışılmasıdır. Ancak kadavra çalışmalarındaki sonuçlar gerçek hastaların klinik yanıtlarını ve seyirlerini yeterli düzeyde yansıtamadığı için bu konudaki araştırmalar daha çok hayvanlarda yapılmıştır.

SAK modellemesinde sıçan, tavşan, fare ve köpek gibi birçok hayvan kullanılmasına rağmen halen insanlardaki klinik süreç ile tama yakın uyum sağlayacak bir denek bulunamamıştır. Hayvanlardaki anterior sirkülasyonun insan anatomisine göre daha fazla fark içermesi nedeniyle, daha iyi gelişmiş olan posterior sirkülasyon arterleri deneylerde sıklıkla araştırılmıştır (Megyesi vd., 2000). Bu bakımdan baziller arterin hayvan subaraknoid kanama modellerinde incelenmesi insanlarla karşılaştırılabilir sonuçlar elde etmek için daha anlamlı görülmüştür (Megyesi vd., 2000). Hayvan modellerinde insanlarınkine benzer şekilde subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazm oluşturmak, deneysel çalışmalarda tartışılan bir diğer önemli konudur. Rat, tavşan, köpek ve fare gibi hayvanlarda, subaraknoid aralıkta yer alan intrakranial arterlerde periferik dolaşımdan farklı olarak tunika adventisya tabakası insanlara benzer şekilde az gelişmiştir. Ayrıca bu hayvanların intrakraniyal arterlerinde vaso vazorum yokluğu ve kollateral dolaşım geliştirme kabiliyetinin yüksek olması nedeniyle SAK sonrası gelişen vazospazma bağlı nörolojik defisit nadir görülür. Bu durum insanlardaki SAK ve serebral vazospazma yakın bir klinik

gözlenmesine neden olur. Bu nedenle çalışmamızda Wogonin'in serebral vazospazmdaki etkisini araştırmak için SAK deneysel modeli ratlarda uygulandı.

Hayvanlarda subaraknoid kanama oluşturmak için farklı deneysel yöntemler geliştirilmiş ve uygulanmıştır. Bunlar içinde en sık uygulananlar; serebral arterlerden birinde hasar oluşturularak komşu yapılara yayılan kanama oluşturulması, ana arterlerden birinin cerrahi olarak gösterilmesini takiben etrafına hayvanın başka bir yerinden alınan otolog kanın uygulanması ve deney hayvanının herhangi bir yerinden alınan otolog kanın intrakranial subaraknoid aralığa enjekte edilmesidir (Megyesi vd., 2000). Sıklıkla uygulandığı bildirilen bu üç tekniğin de kendi içinde avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır (Megyesi vd., 2000). Kamp ve ark. tarafından yapılan meta analiz çalışmasında sisterna magnaya çift enjeksiyon yapılarak oluşturulan SAK modelinin mortalitesi, endovasküler perforasyon modeline göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (Kamp vd., 2017). Bunun nedeni endovasküler perforasyon modellerinde SAK şiddetinin araştırmacı tarafından kontrol edilememesi olabilir. Lee ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada endovasküler perforasyon modellerinde, sisterna magnaya otolog kan enjeksiyonu modellerine göre daha şiddetli SAK geliştiği bildirilmiştir (J.-Y. Lee vd., 2009). Bu nedenlerle ratlarda uygulanan deneysel subaraknoid kanama modelleri içinde günümüzde en sık kullanılan yöntem, rat kuyruk arterinden alınan otolog kan örneğinin, sisterna magnaya enjeksiyonudur.

Çift enjeksiyon modeli ile SAK uyguladığımız ratlarda mortalite oranı %13,8 bulunmuştur. Bu oran literatürle uyumludur. Farklı çalışmalarda çift enjeksiyon modeli ile SAK uygulanan ratlarda mortalite oranı %6,6 ile %50 arasında bulunmuştur (Güresir vd., 2013; Yang vd., 2018a). Çalışmamızda hayvanlardan biri ilk SAK indüksiyonundan hemen sonra ex olmuştur. Deney hayvanları üzerinde yapılan SAK çalışmalarında mortalitenin sıklıkla enjeksiyon esnasında veya enjeksiyondan kısa süre sonra olduğu bildirilmiştir (Güresir vd., 2013, 2015b; J.-Y. Lee vd., 2009). Çalışmamızda literatürde önerildiği gibi yavaş bir şekilde sisterna magna enjeksiyonu yapılması ve ikinci enjeksiyonda ilk enjeksiyona göre daha az miktarda kan enjekte edilmesi nedeniyle indüksiyona bağlı mortalite oranı azaltılmıştır (Yang vd., 2018b).

Çalışmada ratların nörolojik durumunu takip etmek amacıyla uygulanan Modifiye Garcia Skalasında (J. H. Garcia vd., 1995; H. Suzuki & Zhang, 2012) SAK grubunun skoru, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. Wogonin tedavisi alan grubun skoru,

SAK grubuna göre deneyin 6. günü itibariyle anlamlı derecede farklılık gösterdi. Nörolojik muayene skor puanlarıyla yaptığımız yoruma göre bu farklılık, Wogonin grubu ratların nörolojik muayene puanlarındaki yükselmeye bağlı değil, SAK grubu ratların nörolojik muayene puanlarında vazospazmın neden olduğu kötüleşme ile ortaya çıkmıştır. Bu durumda SAK grubu hayvanların nörolojik muayenelerinde kötüleşme görülürken, wogonin grubunda bu kötüleşmenin olmadığı istatistiksel olarak desteklendi.

SAK geçiren hastalarda gelişen serebral vazospazmı tedavi etmek amacıyla uygulanan hemodinamik güçlendirme tedavisi ve vasküler stenozu düzeltmek için uygulanan endovasküler tedavi, serebral perfüzyonu artırmak için birbirini tamamlayıcı prosedürlerdir. Kalp yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi sıvı replasmanına toleransı zayıf hastalar haricinde seçilmiş tüm hastalarda hipervolemi, hipertansiyon ve hemodilüsyon gibi hemodinami güçlendirme prosedürleri sıklıkla önerilmiştir (Dankbaar vd., 2010). Hipertansiyon için dopamin, fenilefrin ve noradrenalin; hipervolemi amacıyla hipertonic salin, albumin solüsyonları gibi kolloid ajanlar; hemodilüsyon için ise mannitol çözeltileri sıklıkla tercih edilmiştir (Meyer vd., 2011). Serebral vazospazm riski altında olan hastalar dikkatle takip edilmeli ve hiponatremi, hiperglisemi, hipoksi, hipertermi gibi serebral iskemi ve ödemi artıran durumlardan korunmalıdır (Egemen vd., 1995). SAK olgularında başlıca nimodipin olmak üzere, nikardipin, nikorandil gibi birçok kalsiyum kanal blokörü ve sildenafil, magnezyum gibi vazodilatör etkili ajanlar serebral vazospazmı önlemek maksadıyla 3H tedavisine ilave olarak uygulanmıştır (Maruhashi & Higashi, 2021b; Muir vd., 2022; Smetana vd., 2020). Nimodipin tedavisinin sekonder iskemiye tek başına azaltarak fonksiyonel sonlanımı iyileştirdiği bildirilmiştir. Bunun için nimodipinin SAK sonrası 21 gün süre ile eşit aralıklarla günde 60 mg/doz 6 doz veya 30 mg/doz 12 doz uygulanması önerilmektedir. SAK ve komplikasyonlarının tedavisi yalnızca serebral vazospazmın vazodilatasyon ile düzeltilmesini değil, ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın ve damar hasarına neden olan endotelial apoptozun tedavisini de içermelidir. Birçok çalışmada SAK sonrası serebral vazospazma inflamatuvar reaksiyonun ve programlı hücre ölümünün yol açtığı bildirilmektedir (Ciurea vd., 2013; Sahin vd., 2022; Savvina vd., 2021; Solar vd., 2021). IL-6, TNF-alfa ve IL-1 $\beta$  SAK sonrası gelişen serebral vazospazmdan sorumlu tutulan en önemli medyatörlerdir (Savvina vd., 2021; Solar vd., 2021). Bunun yanında IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin de serebral vazospazmda rolü olduğu bildirilmektedir (Mocco vd., 2006; Romenskaya vd., 2023; Savvina vd., 2021). Etiyolojisinde birçok neden olan serebral vazospazmda immunolojik ajanların haricinde, subaraknoid kanamanın uyguladığı

mekanik baskının etkisi ve hemorajinin olduğu yerde oluşan oksihemoglobin, noradrenalin, epinefrin, prostaglandinler ve serbest oksijen radikalleri gibi oksidatif yük artışına yol açan etkenler de önemlidir. Oksidatif stres artışı ile vasküler endotelde hücre hasarı, NO miktarında azalma, endotelin düzeylerinde ve inflamatuvar sitokinlerde artış meydana gelerek serebral vazospazmın şiddetlendiği bildirilmiştir (M. F. Erdi vd., 2011; Hendryk vd., 2004; Widenka vd., 1999).

Endotelial hücre membranında meydana gelen hasar akut hücre ölümüne ve hücre içi kalsiyum miktarında artışa neden olur. Kalsiyumun hücre içinde birikimi, programlı hücre ölümünü başlatarak oksidatif strese bağlı gelişen hasarı devamlı hale getirir ve bir kısır döngü meydana gelir (Kolias vd., 2009b; Maruhashi & Higashi, 2021c; Tural vd., 2021). Bu nedenle serebral vazospazm tedavisi planlanırken yalnızca vazospazmı düzeltmek yerine, beraberinde endotel hasarı ile tetiklenen apoptozisi ve inflamatuvar yanıtı da etkili bir biçimde baskılamak gerektiği bildirilmektedir (Gül vd., 2020; Kolias vd., 2009b).

Polifenolik bileşikler, özellikle kanser ve inflamatuvar hastalıklar olmak üzere insan hastalıklarında önemli bir rol oynar (Durazzo vd., 2019). Meyvelerde, sebzelerde ve bazı tıbbi bitkilerin yapısında doğal olarak bulunan flavonoidler polifenolik bileşiklerdir. Wogonin, Scutellarein, Baicalein ve Baicalin bu bileşiklerin biyoaktif örnekleridir (C.-Z. Wang vd., 2007; Z.-L. Wang vd., 2018). Deneysel ve klinik araştırmalarda, Wogonin'in anti tümör, antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiviral, antioksidan ve nöroprotektif biyolojik etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Piao vd., 2004; Z.-L. Wang vd., 2018). Wogonin ile ilgili yapılan bu gibi bilimsel araştırmalar, Wogonin'in inflamasyon ve oksidatif stresle ilişkili patolojiler için potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini düşündürmektedir. Huang ve ark. Wogonin'in, TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi inflamatuvar sitokinleri p38 fosforilasyonunda baskılanma yoluyla inhibe ettiğini ve süperoksit dismutaz, katalaz, GSH gibi antioksidan molekülleri artırdığını bildirmiştir (Huang vd., 2020). Wogonin'in, COX-2 yolunu ve inflamasyon medyatörlerini hedef alarak makrofaj veya fibroblastlar tarafından indüklenen inflamasyonu etkili bir şekilde önlediği ve IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 gibi proinflamatuvar sitokinleri baskılayarak inflamasyonu azalttığı bildirilmiştir (Deleidi & Gasser, 2013; Kim vd., 2018; H. Lim vd., 2004; Yao vd., 2014). SAK sonrası gelişen serebral vazospazmdaki antiinflamatuvar ve antiapoptotik etkilerini araştırmak amacıyla çalışmamızda oluşturulan deneysel SAK modelinde Wogonin kullanılmıştır.

Serebral vazospazmın deneysel hayvan modellerinde patolojik olarak incelenmesinde baziller arter çap ölçümü yaygındır. Ayrıca anjiyografi veya transkraniyal doppler USG gibi radyolojik yöntemlerle de serebral vazospazm değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bu çalışmada serebral vazospazmı değerlendirmek için kullanılan ölçümler histopatolojik inceleme ile yapıldı. Deneysel olarak SAK oluşturulan ratların beyin dokularında yapılan histopatolojik incelemeler, serebral vazospazmın en önemli göstergesi olan baziller arter çapında azalma gözlemlendiğini bildirmektedir (Ciurea vd., 2013). Örneğin Sugawara ve ark. tarafından yapılan deneysel bir çalışmada SAK sonrası baziller arterde duvar kalınlığının arttığı ve damar çapının azaldığı gösterilmiştir (Sugawara vd., 2008). Çalışmamızda SAK grubu baziller arter çapı literatür ile uyumlu olarak Kontrol ve Sham gruplarına göre anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu da çift enjeksiyon modeli ile oluşturulan SAK'ın ratlarda etkili şekilde serebral vazospazma yol açtığını göstermektedir.

Programlı hücre ölümü olan endotelial apoptozisin SAK sonrası gelişen serebral vazospazmı kötü yönde etkilediği bilinmektedir. Apoptozisin inhibe edilmesi ile mortalite ve morbiditede düzelme sağlanarak daha iyi klinik sonuçlar elde edildiği gösterilmiştir (Fiers vd., 1999; Y.-M. Lee vd., 2011b; O. Sen vd., 2006). SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda endotelial apoptozis oranlarında saptanan artışın, serebral vazospazmın bir sonucu mu yoksa nedeni mi olduğu uzun zamandır tartışılmaktadır (M. F. Erdi, 2009; Kumar vd., 2024). Hayvanlar üzerinde yapılan deneysel SAK çalışmalarında serebral vazospazm ile endotelial apoptozisin ilişkisi önemli ölçüde ortaya konmuştur (Liu vd., 2024; Pang vd., 2024).

Apoptozisin histopatolojik olarak değerlendirmesi TUNEL pozitif hücrelerin sayımı ile yapılmaktadır (Y.-M. Lee vd., 2011a; O. Sen vd., 2006; Shao vd., 2022b; Tsai vd., 2012). SAK modeli oluşturularak apoptozisin değerlendirildiği çalışmalar, SAK olgularında TUNEL pozitif hücre miktarında anlamlı artış olduğunu göstermiştir (Ostrowski vd., 2005; Sahin vd., 2022). Çalışmamızda literatüre uygun olarak apoptozis oranının SAK grubunda kontrol ve Sham grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi.

Wogonin'in insanlar üzerinde yapılan klinik çalışmalarda kanserli hücrelerde apoptozisi artırarak antikanser etki gösterdiği, buna karşın miyokard iskemisi gibi patolojilerde ise apoptozisi azaltarak iyileştirici etki gösterdiği bildirilmiştir (Y.-M. Lee vd., 2011c; Tsai vd., 2012). Feng ve ark. travmatik beyin hasarı oluşturulan ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada, Wogonin'in PI3K/Nrf2/HO-1 yolağı üzerinden apoptozisi

azaltıcı etkilerini göstermiştir (Feng vd., 2022). Kong ve ark. yaptıkları çalışmada, ratlarda oluşturulan akut serebral iskemisi sonrasında Wogonin'in apoptozis oranlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma sağladığını gözlemlemiştir (Kong vd., 2019). Çalışmamızda Wogonin grubu ratların apoptozis değerleri literatürle uyumlu şekilde SAK grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalmış bulundu.

Bu çalışmada SAK sonrası serebral vazospazm gelişen ratlarda Wogonin'in inflamasyon, nöroproteksiyon ve oksidatif stres üzerindeki etkilerini ortaya koymak amaçlandı. Wogonin'in literatürde bildirilen antiinflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkilerini destekleyen biyokimyasal inceleme bulguları elde edildi. SAK grubunda proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 $\beta$  ve TOS serum değerleri diğer gruplara göre anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Buna karşılık antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10, nöroproteksiyon etkileri olan NGF ve GDNF serum değerleri SAK grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşük ölçüldü. Serumda ölçülen TAS değerleri de SAK grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük ölçülen bir diğer parametreydi. Wogonin uygulanan grupta ise antiinflamatuvar IL-10 düzeyi, TAS, NGF ve GDNF düzeylerinde SAK grubuna göre anlamlı artış sağlandığı görüldü. Ayrıca Wogonin grubunda IL-1 $\beta$  ve TOS değerlerinde SAK grubuna göre anlamlı düzeyde düşük değerler olduğu gözlemlendi.

Doku numunelerinde yapılan incelemeler NGF ve GDNF değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını gösterdi. IL-1 $\beta$  ve TOS değerleri SAK grubu doku örneklerinde diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü. Doku TAS ölçümlerinde SAK grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük değerler ölçülmesine rağmen, IL-10 değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık görülmedi. Wogonin grubu doku incelemeleri IL-1 $\beta$  ve TOS değerlerinin SAK grubuna göre anlamlı ölçüde düşük; IL-10 ve TAS değerlerinin ise SAK grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu gösterdi.

SAK sonrası gelişen serebral iskemiyeye neden olan başlıca mekanizmalar inflamatuvar reaksiyonlardır (Hendryk vd., 2004; Kikuchi vd., 1995). Hastalarda SAK sonrası 4. gün itibariyle gelişip 7. günde pik yapan serebral vazospazm, yapılan çalışmalarda SAK sonrası 4-10 gün sonra ölçülen yüksek sitokin konsantrasyonları ile ilişkili bulunmuştur (Fassbender vd., 1994; Hendryk vd., 2004). Çalışmamızda SAK sonrası 7. günde serebral vazospazmın artan belirtileri ile IL-1 $\beta$  düzeylerinde görülen istatistiksel anlamlı artış literatürdeki bulguları desteklemektedir. IL-1 $\beta$ , monositlerin dendritik hücrelere ve makrofajlara farklılaşmasını indükler ve aktive B lenfositlerin çoğalmasını, plazma hücrelerine

farklılaşmasını destekleyen proinflamatuvar bir sitokindir (Schenk vd., 2014; Yoshimura vd., 2003). IL-1 $\beta$ , endotel hücreleri üzerinde de etki gösterir ve beyindeki nötrofil infiltrasyonunu uyaran ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin tutunmasını sağlar (Yabuuchi vd., 1994). IL-1 $\beta$ 'nin bir diğer önemli etkisi makrofajlarda, astrositlerde ve beyindeki endotel hücrelerinde nitrik oksit sentaz (NOS) üretimini aktive etmesidir (Mathiesen vd., 1997). SAK sonrası hücre hasarına neden olan başlıca etkenlerden biri de NOS molekülüdür. Ayrıca ekstrasvaze olan hemoglobin de IL-1 $\beta$  aktivasyonu ile indüklenebilir NOS üretimini artırır (S. Suzuki vd., 1994). IL-1 $\beta$  ekspresyonunun tümör invazivliği ve agresif davranışı ile ilişkili olduğu da bildirilmiştir (Jin vd., 1997). Proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-1 $\beta$ 'nin merkezi sinir sisteminin travma veya kanama gibi akut hasarlarında en önemli sitokinlerden olduğu bildirilmiştir (Allan vd., 2005). Iseda ve ark. SAK modeli oluşturarak yaptıkları bir araştırmada SAK akut aşamasında BOS'ta IL-1 $\beta$  öncüllerinde artış olduğunu göstermiştir (Iseda vd., 2007). Ratlarda yapılan araştırmalarda, SAK sonrası artan IL-1 $\beta$ 'nin iskemik beyin hasarına neden olabildiği ve IL-1 $\beta$  antagonistleri kullanılarak bu hasarın azaltılabileceği bildirilmiştir (Feuerstein vd., 1994; Yabuuchi vd., 1994). IL-1 $\beta$  düzeyleri SAK sonrası serebral vazospazm gelişmesini öngörebilen güvenilir bir erken belirteç olabilir. Bu çalışma SAK sonrası gelişen serebral vazospazm patogenezinde görülen IL-1 $\beta$  düzeylerindeki artışın, bir flavonoid olan Wogonin kullanılarak anlamlı ölçüde azaltılabileceğini göstermiştir.

IL-10, beyin hasarına yanıt olarak ifade edilen önemli bir antiinflamatuvar sitokindir (J. M. Garcia vd., 2017). IL-10 antiinflamatuvar etkisini sitokin sentezini, reseptör ekspresyonunu ve aktivasyonunu azaltarak gösterir (Strle vd., 2001). Ayrıca IL-10'un T hücre, monosit ve makrofaj aktivasyonunu ve efektör işlevlerini azaltarak beyin hasarına bağlı inflamatuvar yanıtı baskıladığı bildirilmiştir (K. W. Moore vd., 2001). IL-10, vasküler yeniden şekillenmeyi düzenleme, lökosit adezyonu ve ekstrasvazasyonunu azaltma, trombosit agregasyonunu kolaylaştıran lökosit-endotel etkileşimlerini azaltma ve vazodilatasyon gibi çeşitli işlevlere de sahiptir (J. M. Garcia vd., 2017). IL-10'un zararlı reaktif oksijen radikallerinin düzeyinde azalma ve TAS düzeyinde artışa neden olduğu da bildirilmiştir (J. M. Garcia vd., 2017). Bu özellikleri bakımından IL-10 akut serebrovasküler olaylardan sonra meydana gelen damar hasarını ve vasküler işlev bozukluğunu geri döndürmede oldukça önemli bir yer tutar. İskemik SVO, travmatik beyin hasarı gibi patolojilerde olumlu etkileri gözlenen IL-10'un SAK'taki etkisi ile ilgili daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalarda SAK sonrası

ölçülen IL-10 düzeyleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (Aihara vd., 2001; Kooijman vd., 2014; Song vd., 2014). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da SAK sonrası IL-10 düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmemiştir (Broessner vd., 2010; Hopkins vd., 2012; Mellergård vd., 2011). Akut beyin hasarına neden olan patolojilerde IL-10 işlevi ile ilgili literatürde birbiriyle tutarlı olmayan sonuçlar mevcuttur (J. M. Garcia vd., 2017). IL-10'un SAK sonrasında prognostik ve tanısal öngörü potansiyeli dahil olmak üzere işlev ve önemini anlamak için daha kapsamlı, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmada beyin dokusu örneklerinde Wogonin grubunda diğer gruplara göre anlamlı bir IL-10 artışı gözlenmesine rağmen diğer gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında literatürle uyumlu olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Serum IL-10 örnekleri incelendiğinde ise SAK grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerler, Wogonin grubunda ise SAK grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek değerler ölçüldü. Bu bulgular Wogonin'in SAK sonrası görülen serebral vazospazm üzerindeki antiinflamatuvar etkisini destekler niteliktedir.

Oksidatif stres, antioksidan savunma mekanizmaları ile reaktif oksijen radikalleri arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (Duan vd., 2016; Halliwell & Whiteman, 2004; Masomi-Bornwasser vd., 2021; Zheng vd., 2018). Artan kanıtlar, oksidatif stresin SAK kaynaklı serebral vazospazma katkıda bulunan faktörlerden biri olduğunu göstermektedir (F. Erdi vd., 2016). Oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin değerlendirmesinde, metabolitlerin tek tek ölçümü yerine oksidan veya antioksidan durumların toplam değerlerinin genel kümülatif ölçü olarak hesaplanması daha yaygın bir uygulama haline gelmiştir (Duan vd., 2016; Gonullu vd., 2014). TOS artışı ile membran lipidlerinin ve DNA'nın hasar görmesi arasında pozitif bir ilişki vardır. Ayrıca oksidatif stres hücrel protein fonksiyonunun bozulmasına neden olur (Fiers vd., 1999). Oksidatif stres inflamasyon aktivasyonu yoluyla, uyarıcı amino asit sentezine, hücre zarı iyon taşıyıcılarda hasara, hücre içi kalsiyum artışına, ATP azalmasına, aktive edilmiş fosfolipaza, organellerin ve hücre zarlarının bozulmasına, asidoza ve sitotoksik ödeme yol açan serbest radikallerin salınmasına yol açar. Serbest oksijen radikalleri ayrıca NO, matriks metalloproteinazlar (MMP) ve diğer inflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. Ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyon kan beyin bariyerinin bozulması nedeniyle vazojenik ödem, SAK sonrasında serebral vazospazm gibi patolojilerin gelişmesini kolaylaştırır veya bu patolojilerin şiddet ve süresini artırır (F. Erdi vd., 2016; Yu vd., 2015). Vazospazm esnasında endojen antioksidan mekanizmalar ile oksidan mekanizmalar üzerindeki nötralizasyonun büyük ölçüde

bozulduğu gösterilmiştir (Ayer & Zhang, 2008). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak serum ve doku TAS değerlerinin SAK grubunda diğer gruplara göre anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı. TAS değerleri Wogonin grubunda hem serum hem doku örneklerinde SAK grubuna göre literatürle uyumlu şekilde anlamlı düzeyde artmış bulundu (Piao vd., 2004; Shi vd., 2021; Tai vd., 2005). TOS değerleri ise beklendiği üzere SAK grubunda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü. Wogonin grubunda ise TOS değerleri SAK grubuna göre anlamlı derecede düşük ölçüldü. Bu çalışmaya benzer şekilde, Pradilla ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada antiinflamatuvar madde kullanılarak, Erdi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise antioksidan ajan kullanılarak vazospazm oluşumu ve etkilerinin azaltıldığı bildirilmiştir (M. F. Erdi vd., 2011; Pradilla vd., 2005).

Güncel çalışmalar, GDNF'nin beyindeki çeşitli nöron tiplerinin büyümesinde, gelişmesinde, farklılaşmasında ve hasarlarının onarımında önemli rol oynayarak nörotrofik bir etkisi olduğunu göstermiştir (Jiang vd., 2023). GDNF uygulanmasıyla iskemik inme sonrası görülen nörolojik fonksiyon bozuklukları ve beyin hasarı bulgularında azalma olduğu gösterilmiştir (Beker vd., 2020). Bu etkilerini aksonal büyüme inhibitörlerini düzenleme yoluyla beyin yeniden şekillenmesini sağlayıp nöroplastisiteyi destekleyerek gösterdiği bildirilmiştir (Beker vd., 2020). Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada ise GDNF'nin inme sonrasında hipokampusü eksitotoksik hasara karşı koruduğu bildirilmiştir (Wong vd., 2005). Ayrıca Wang ve ark. ratlarda iskemi reperfüzyon hasarı nedeniyle oluşan NO salınımının GDNF ile önlenbildiğini ve kortikal enfarktüste azalma sağlandığını göstermiştir (Y. Wang vd., 1997). Santral sinir sisteminde hasara neden olan bir patoloji varlığında, çeşitli fizyolojik yollar üzerinden nöroprotektif etkiler gösteren GDNF'nin serum düzeyleri çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde SAK grubu ratlarda diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük ölçüldü. Wogonin grubunda ise SAK grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksek değerler ölçülmesi, SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda Wogonin'in nöroprotektif etkisini desteklemektedir.

NGF, santral ve periferik sinir sisteminde sinir hücrelerinin canlılığını koruması, büyümesi ve gelişimi için gerekli biyoaktif bir büyüme faktörüdür (Yuen vd., 1996). NGF'nin beyinde hipokampüste ve striatal nöronlarla ilişkili korteks bölümlerinde üretildiği bildirilmiştir (Crowley vd., 1994). Sağlıklı beyin dokusunda yapılan birçok çalışmada NGF'nin nöronal koruma, gelişim, rejenerasyon, aksonal büyüme ve sinapsların yeniden yapılandırılması gibi önemli etkileri gösterilmiştir (Song vd., 2014). Ayrıca NGF'nin hasarlı sinir hücrelerini koruyabildiği, sinir hücresi ölümünü azalttığı, nöronların hayatta kalmasını

desteklediği ve travmatik beyin hasarı gibi santral sinir sistemi yaralanmalarında nörolojik fonksiyonda düzelme sağladığı da birçok çalışmada gösterilmiştir (Auld vd., 2001; Chiaretti, Antonelli, Genovese, vd., 2008; Chiaretti, Antonelli, Mastrangelo, vd., 2008; Chiaretti, Antonelli, Riccardi, vd., 2008; Davies, 1994). Bu kanıtlar, SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda nöronlar üzerindeki iyileştirici etkilerin araştırılmasında NGF'nin potansiyel önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda Wogonin grubundaki ratların serum NGF değerleri SAK grubundaki ratlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Bu sonuçlar, Wogonin'in serum NGF değerlerini artırarak nöronal ölümü azaltmada ve diğer çalışmalarda gösterildiği gibi nörolojik davranışı iyileştirmede önemli bir tedavi ajanı olabileceğini göstermektedir.

## 6. SONUÇ

Wogonin, SAK sonrasında gelişen vazospazmda antiinflamatuvar, antiapoptotik, antioksidan ve nöroprotektif etki gösterir. Çift enjeksiyon modeli ile SAK oluşturulan ratların baziler arter lümen çapı ölçülerek yapılan karşılaştırmada, Wogonin lümen çapını iyileştirmede etkili bir ajandır.

Bu çalışmada Wogonin tedavisi ile, tedavisiz gruba göre IL-1 $\beta$  düzeylerinde anlamlı azalma ve IL-10 düzeylerinde ise anlamlı artış sağlanarak antiinflamatuvar etki gösterildi. Wogonin grubunun NGF ve GDNF düzeylerinde tedavisiz gruba göre anlamlı düzeyde artış gösterilmesi ise, Wogonin'in nöroprotektif etkisi olduğunu literatürle uyumlu olarak desteklemektedir.

Wogonin oksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengeyi, antioksidan mekanizmalar lehine etkileyerek SAK sonrası gelişen serebral vazospazmda antioksidan etki göstermiştir. Ayrıca TUNEL pozitif hücre sayısının Wogonin grubunda SAK grubuna göre anlamlı şekilde azalmış bulunmasıyla da Wogonin'in SAK sonrası gelişen serebral vazospazmdaki antiapoptotik etkisi gösterilmiştir.

Bu çalışma bir flavonoid olan Wogonin'in SAK sonrası gelişen serebral vazospazm üzerindeki iyileştirici etkilerine ışık tutmaktadır. Wogonin bu etkileri ile kesin etiyopatogenezi ve tedavisi halen açık şekilde ortaya konamayan serebral vazospazmda potansiyel bir tedavi seçeneği olabilir. Gelecekte Wogonin'in ileri klinik çalışmalar yapılarak incelenmesiyle yüksek mortalite ve morbidite nedeni olan serebral vazospazm üzerindeki iyileştirici etkileri daha kapsamlı şekilde gösterilebilir.

## 7. KAYNAKLAR

- Abla, A. A., Wilson, D. A., Williamson, R. W., Nakaji, P., Mcdougall, C. G., Zabramski, J. M., Albuquerque, F. C. & Spetzler, R. F. (2014). The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *Journal of neurosurgery*, 120 (2), 391-397.
- Aihara, Y., Kasuya, H., Onda, H., Hori, T. & Takeda, J. (2001). Quantitative analysis of gene expressions related to inflammation in canine spastic artery after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 32 (1), 212-217.
- Akinci, I. O., Sencer, A., Basel, A., Aras, Y., Aydoseli, A., Kamar, C., Güresti, E., Sencer, S., Aydın, K. & Izgi, N. (2013). Effect of lumbar puncture in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated microsurgically or endovascularly. *Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage*, 95-98.
- Akkaya, E., Evran, Ş., Çalış, F., Çevik, S., Katar, S., Karataş, E., Koçyiğit, A., Sağlam, M. Y., Hatiboğlu, M. A. & Hanımoğlu, H. (2020). Thymoquinone ameliorates delayed cerebral injury and cerebral vasospasm secondary to experimental subarachnoid haemorrhage. *Neurologia i neurochirurgia polska*, 54 (6), 576-584.
- Akturk, U. D., Tuncer, C., Bozkurt, H., Sahin, O. S., Bulut, H., Arikok, A., Dinc, C., Gurer, B. & Turkoglu, E. (2020). Blocking VEGF by bevacizumab attenuates VEGF-induced vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *World Neurosurgery*, 139, e136-e143.
- Allan, S. M., Tyrrell, P. J. & Rothwell, N. J. (2005). Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature Reviews Immunology*, 5 (8), 629-640.
- Almandoz, J. E. D., Crandall, B. M., Fease, J. L., Scholz, J. M., Anderson, R. E., Kadkhodayan, Y. & Tubman, D. E. (2013). Diagnostic yield of catheter angiography in patients with subarachnoid hemorrhage and negative initial noninvasive neurovascular examinations. *American Journal of Neuroradiology*, 34 (4), 833-839.

- Arias, E. J., Vajapey, S., Reynolds, M. R., Chicoine, M. R., Rich, K. M., Dacey Jr, R. G., Dorward, I. G., Derdeyn, C. P., Moran, C. J. & Cross III, D. T. (2015). Utility of screening for cerebral vasospasm using digital subtraction angiography. *Stroke*, *46* (11), 3137-3141.
- Auld, D. S., Mennicken, F., Day, J. C. & Quirion, R. (2001). Neurotrophins differentially enhance acetylcholine release, acetylcholine content and choline acetyltransferase activity in basal forebrain neurons. *Journal of neurochemistry*, *77* (1), 253-262. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.t01-1-00234.x>
- Ayer, R. E. & Zhang, J. H. (2008). *Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm*. Springer.
- Barker, F. G. & Ogilvy, C. S. (1996). Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *Journal of neurosurgery*, *84* (3), 405-414.
- Bederson, J. B., Connolly Jr, E. S., Batjer, H. H., Dacey, R. G., Dion, J. E., Diringer, M. N., Duldner Jr, J. E., Harbaugh, R. E., Patel, A. B. & Rosenwasser, R. H. (2009). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, *40* (3), 994-1025.
- Bejjani, G. K., Bank, W. O., Olan, W. J. & Sekhar, L. N. (1998). The efficacy and safety of angioplasty for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, *42* (5), 979-986.
- Beker, M., Caglayan, A. B., Beker, M. C., Altunay, S., Karacay, R., Dalay, A., Altintas, M. O., Kose, G. T., Hermann, D. M. & Kilic, E. (2020). Lentivirally administered glial cell line-derived neurotrophic factor promotes post-ischemic neurological recovery, brain remodeling and contralesional pyramidal tract plasticity by regulating axonal growth inhibitors and guidance proteins. *Experimental neurology*, *331*, 113364.
- Benoit, B. G., Cochrane, D. D., Durity, F., Ferguson, G. G., Fewer, D., Hunter, K. M., Khan, M. I., Mohr, G., Watts, A. R. & Weir, B. K. A. (1982). Clinical–

radiological correlates in intracerebral hematomas due to aneurysmal rupture. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 9 (4), 409-414.

- Bonita, R. (1986). Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke*, 17 (5), 831-835.
- Bor, A. S. E., Koffijberg, H., Wermer, M. J. H. & Rinkel, G. J. E. (2010). Optimal screening strategy for familial intracranial aneurysms: a cost-effectiveness analysis. *Neurology*, 74 (21), 1671-1679.
- Borel, C. O., McKee, A., Parra, A., Haglund, M. M., Solan, A., Prabhakar, V., Sheng, H., Warner, D. S. & Niklason, L. (2003). Possible role for vascular cell proliferation in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 34 (2), 427-433.
- Botterell, E. H., Lougheed, W. M., Scott, J. W. & Vandewater, S. L. (1956). Hypothermia, and interruption of carotid, or carotid and vertebral circulation, in the surgical management of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*, 13 (1), 1-42.
- Bowman, G., Bonneau, R. H., Chinchilli, V. M., Tracey, K. J. & Cockroft, K. M. (2006). A novel inhibitor of inflammatory cytokine production (CNI-1493) reduces rodent post-hemorrhagic vasospasm. *Neurocritical care*, 5, 222-229.
- Broessner, G., Lackner, P., Fischer, M., Beer, R., Helbok, R., Pfausler, B., Schneider, D. & Schmutzhard, E. (2010). Influence of prophylactic, endovascularly based normothermia on inflammation in patients with severe cerebrovascular disease: a prospective, randomized trial. *Stroke*, 41 (12), 2969-2972.
- Bromberg, J. E. C., Rinkel, G. J. E., Algra, A., Greebe, P., Van Duyn, C. M., Hasan, D., Limburg, M., ter Berg, H. W. M., Wijdicks, E. F. M. & Van Gijn, J. (1995). Subarachnoid haemorrhage in first and second degree relatives of patients with subarachnoid haemorrhage. *Bmj*, 311 (7000), 288-289.
- Brown, E., Prager, J., Lee, H. Y. & Ramsey, R. G. (1992). CNS complications of cocaine abuse: prevalence, pathophysiology, and neuroradiology. *AJR. American journal of roentgenology*, 159 (1), 137-147.

- Buruma, O. J., Janson, H. L., Den Bergh, F. A. & Bots, G. T. (1981). Blood-stained cerebrospinal fluid: traumatic puncture or haemorrhage? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44 (2), 144-147.
- Caplan, L. R., Baquis, G. D., Pessin, M. S., D'Alton, J., Adelman, L. S., DeWitt, L. D., Ho, K., Izukawa, D. & Kwan, E. S. (1988). Dissection of the intracranial vertebral artery. *Neurology*, 38 (6), 868-868.  
<https://doi.org/10.1212/WNL.38.6.868>
- Caranci, F., Briganti, F., Cirillo, L., Leonardi, M. & Muto, M. (2013). Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *European journal of radiology*, 82 (10), 1598-1605.
- Carpenter, D. A., Grubb Jr, R. L., Tempel, L. W. & Powers, W. J. (1991). Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 11 (5), 837-844.
- Cetin, A. & Mesut, A. (2019). *Retrospective evaluation of the patients who were admitted to the emergency department of our hospital due to a brain aneurysm and operated by brain surgery clinic.*
- Chan, A. Y., Choi, E. H., Yuki, I., Suzuki, S., Golshani, K., Chen, J. W. & Hsu, F. P. K. (2021a). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Developing treatments. *Brain Hemorrhages*, 2 (1), 15-23.
- Chan, A. Y., Choi, E. H., Yuki, I., Suzuki, S., Golshani, K., Chen, J. W. & Hsu, F. P. K. (2021b). Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Developing treatments. *Brain Hemorrhages*, 2 (1), 15-23.
- Chehrazai, B. B., Giri, S. & Joy, R. M. (1989). Prostaglandins and vasoactive amines in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 20 (2), 217-224.
- Chen, C.-C., Hung, T.-H., Wang, Y.-H., Lin, C.-W., Wang, P.-Y., Lee, C.-Y. & Chen, S.-F. (2012). Wogonin improves histological and functional outcomes, and reduces activation of TLR4/NF- $\kappa$ B signaling after experimental traumatic brain injury. *PloS one*, 7 (1), e30294.
- Chiaretti, A., Antonelli, A., Genovese, O., Pezzotti, P., Rocco, C. Di, Viola, L. & Riccardi, R. (2008). Nerve growth factor and doublecortin expression

correlates with improved outcome in children with severe traumatic brain injury. *The Journal of trauma*, 65 (1), 80-85.

<https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31805f7036>

Chiaretti, A., Antonelli, A., Mastrangelo, A., Pezzotti, P., Tortorolo, L., Tosi, F. & Genovese, O. (2008). Interleukin-6 and nerve growth factor upregulation correlates with improved outcome in children with severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 25 (3), 225-234.

<https://doi.org/10.1089/neu.2007.0405>

Chiaretti, A., Antonelli, A., Riccardi, R., Genovese, O., Pezzotti, P., Di Rocco, C., Tortorolo, L. & Piedimonte, G. (2008). Nerve growth factor expression correlates with severity and outcome of traumatic brain injury in children. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 12 (3), 195-204.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.07.016>

Chyatte, D., Chen, T. L., Bronstein, K. & Brass, L. M. (1994). Seasonal fluctuation in the incidence of intracranial aneurysm rupture and its relationship to changing climatic conditions. *Journal of neurosurgery*, 81 (4), 525-530.

Ciurea, A. V., Palade, C., Voinescu, D. & Nica, D. A. (2013). Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm—literature review. *Journal of medicine and life*, 6 (2), 120.

Claassen, J., Bernardini, G. L., Kreiter, K., Bates, J., Du, Y. E., Copeland, D., Connolly, E. S. & Mayer, S. A. (2001). Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*, 32 (9), 2012-2020.

Claassen, J. & Park, S. (2022). Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*, 400 (10355), 846-862.

Clarke, M. (2008). Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*, 50 (8), 653-664.

Connolly Jr, E. S., Rabinstein, A. A., Carhuapoma, J. R., Derdeyn, C. P., Dion, J., Higashida, R. T., Hoh, B. L., Kirkness, C. J., Naidech, A. M. & Ogilvy, C. S. (2012). Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 43 (6), 1711-1737.
- Cook, D. A. (1995). Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Pharmacology & therapeutics*, 66 (2), 259-284.
- Costa, A. (2023). Diagnosis and treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Academia Biology*, 1 (4).
- Croci, D. M., Sivanrupan, S., Wanderer, S., Agnoletto, G. J., Chiappini, A., Grüter, B. E., Andereggen, L., Mariani, L., Taussky, P. & Marbacher, S. (2022). Preclinical and clinical role of interleukin-6 in the development of delayed cerebral vasospasm and neuronal cell death after subarachnoid hemorrhage: towards a potential target therapy? *Neurosurgical review*, 45 (1), 395-403.
- Crowley, C., Spencer, S. D., Nishimura, M. C., Chen, K. S., Pitts-Meek, S., Armanini, M. P., Ling, L. H., McMahon, S. B., Shelton, D. L. & Levinson, A. D. (1994). Mice lacking nerve growth factor display perinatal loss of sensory and sympathetic neurons yet develop basal forebrain cholinergic neurons. *Cell*, 76 (6), 1001-1011. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90378-6](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90378-6)
- Dankbaar, J. W., Slooter, A. J. C., Rinkel, G. J. E. & Schaaf, I. C. vander. (2010). Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Critical care*, 14, 1-10.
- da Rocha, A. J., da Silva, C. J., Gama, H. P. P., Baccin, C. E., Braga, F. T., de Araújo Cesare, F. & Veiga, J. C. E. (2006). Comparison of magnetic resonance imaging sequences with computed tomography to detect low-grade subarachnoid hemorrhage: role of fluid-attenuated inversion recovery sequence. *Journal of computer assisted tomography*, 30 (2), 295-303.
- Davies, A. M. (1994). Neural development. Chemoattractants for navigating axons. *Current biology : CB*, 4 (12), 1142-1145. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00258-x](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00258-x)
- Dawkins, A. A., Evans, A. L., Wattam, J., Romanowski, C. A. J., Connolly, D. J. A., Hodgson, T. J. & Coley, S. C. (2007). Complications of cerebral

- angiography: a prospective analysis of 2,924 consecutive procedures. *Neuroradiology*, 49, 753-759.
- de Falco, F. A. (2004). Sentinel headache. *Neurological Sciences*, 25 (S3), s215-s217. <https://doi.org/10.1007/s10072-004-0289-1>
- Deleidi, M. & Gasser, T. (2013). The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70, 4259-4273.
- de Rooij, N. K., Linn, F. H. H., van der Plas, J. A., Algra, A. & Rinkel, G. J. E. (2007). Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78 (12), 1365-1372.
- Dietrich, H. H. & Dacey Jr, R. G. (2000). Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 46 (3), 517-530.
- Ditz, C., Leppert, J., Neumann, A., Krajewski, K. L., Gliemroth, J., Tronnier, V. M. & K uchler, J. (2020). Cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: angiographic pattern and its impact on the clinical course. *World Neurosurgery*, 138, e913-e921.
- Duan, X., Wen, Z., Shen, H., Shen, M. & Chen, G. (2016). Intracerebral hemorrhage, oxidative stress, and antioxidant therapy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016 (1), 1203285.
- Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazzo, E., Izzo, A. A., Novellino, E. & Santini, A. (2019). Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33 (9), 2221-2243.
- Ecker, A. & Riemenschneider, P. A. (1951). Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurisms. *Journal of neurosurgery*, 8 (6), 660-667.
- Egemen, N., Baskaya, M. K., Tiirker, R. K., caglar, siikrii, Giiven, C., Akbay, C. & Attar, A. (1995). Protection by Iloprost (stable analogue of prostacyclin) of endothelial damage due to chronic vasospasm in dogs: An electron microscope study. *Neurological Research*, 17 (4), 301-306.

- Egge, A., Waterloo, K., Sjøholm, H., Solberg, T., Ingebrigtsen, T. & Romner, B. (2001). Prophylactic Hyperdynamic Postoperative Fluid Therapy after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Clinical, Prospective, Randomized, Controlled Study. *Neurosurgery*, 49 (3), 593-606. <https://doi.org/10.1097/00006123-200109000-00012>
- Erdi, F., Keskin, F., Esen, H., Kaya, B., Feyzioglu, B., Kilinc, I., Karatas, Y., Cuce, G. & Kalkan, E. (2016). Telmisartan ameliorates oxidative stress and subarachnoid haemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Neurological Research*, 38 (3), 224-231.
- Erdi, M. F. (2009). *Alfa lipoik asidin deneyisel subaraknoid kanama ve vazospazmda lipid peroksidasyonu, antioksidan durum ve endotelial apoptoz üzerine etkileri.*
- Erdi, M. F., Guney, O., Kiyici, A. & Hasan, E. (2011). The effects of alpha lipoic acid on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *Turkish neurosurgery*, 21 (4).
- Evans, R. W., Dilli, E. & Dodick, D. W. (2009). Sentinel headache. *Headache: The Journal of Head & Face Pain*, 49 (4).
- Faraci, F. M. & Heistad, D. D. (1998). Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiological reviews*, 78 (1), 53-97.
- Fassbender, K., Rossol, S., Kammer, T., Daffertshofer, M., Wirth, S., Dollman, M. & Hennerici, M. (1994). Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease. *Journal of the neurological sciences*, 122 (2), 135-139.
- Feigin, V. L., Anderson, C. S., Rodgers, A. & Bennett, D. A. (2002). Subarachnoid haemorrhage occurrence exhibits a temporal pattern—evidence from meta-analysis. *European Journal of Neurology*, 9 (5), 511-516.
- Feigin, V. L., Rinkel, G. J. E., Algra, A., Vermeulen, M. & Van Gijn, J. (1998). Calcium antagonists in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*, 50 (4), 876-883.

- Feigin, V., Parag, V., Lawes, C. M. M., Rodgers, A., Suh, I., Woodward, M., Jamrozik, K. & Ueshima, H. (2005). Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia-Pacific region: an overview of 26 cohorts involving 306 620 participants. *Stroke*, *36* (7), 1360-1365.
- Feng, Y., Ju, Y., Yan, Z., Ji, M., Yang, M., Wu, Q., Wang, L. & Sun, G. (2022). Protective role of wogonin following traumatic brain injury by reducing oxidative stress and apoptosis via the PI3K/Nrf2/HO-1 pathway. *International journal of molecular medicine*, *49* (4), 1-13.
- Feuerstein, G. Z., Liu, T. & Barone, F. C. (1994). Cytokines, inflammation, and brain injury: role of tumor necrosis factor-alpha. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*, *6* (4), 341-360.
- Fiers, W., Beyaert, R., Declercq, W. & Vandenabeele, P. (1999). More than one way to die: apoptosis, necrosis and reactive oxygen damage. *Oncogene*, *18* (54), 7719-7730.
- Fisher, C. M., Kistler, J. P. & Davis, J. M. (1980a). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, *6* (1), 1-9.
- Fisher, C. M., Kistler, J. P. & Davis, J. M. (1980b). Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*, *6* (1), 1-9.
- Fox, J. L. & White, R. P. (1983). Vasospasm. *Intracranial Aneurysms: Volume 1*, 218-249.
- Fujii, Y., Takahashi, A. & Yoshimoto, T. (1995). Percutaneous transluminal angioplasty in a canine model of cerebral vasospasm: angiographic, histologic, and pharmacologic evaluation. *Surgical neurology*, *44* (2), 163-170.
- Gage, G. J., Kipke, D. R. & Shain, W. (2012). Whole animal perfusion fixation for rodents. *Journal of visualized experiments: JoVE*, *65*.

- Garcia, J. H., Wagner, S., Liu, K.-F. & Hu, X. (1995). Neurological deficit and extent of neuronal necrosis attributable to middle cerebral artery occlusion in rats: statistical validation. *Stroke*, 26 (4), 627-635.
- Garcia, J. M., Stillings, S. A., Leclerc, J. L., Phillips, H., Edwards, N. J., Robicsek, S. A., Hoh, B. L., Blackburn, S. & Doré, S. (2017). Role of interleukin-10 in acute brain injuries. *Frontiers in neurology*, 8, 244.
- García, P. L. R., Pupo, L. R. R. & García, D. R. (2010). Diagnosis of delayed cerebral ischaemia and cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Neurología (English Edition)*, 25 (5), 322-330.
- Gaudiot, N., Ribière, C., Jaubert, A.-M. & Giudicelli, Y. (2000). Endogenous nitric oxide is implicated in the regulation of lipolysis through antioxidant-related effect. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 279 (5), C1603-C1610.
- Gjerris, F., Børgesen, S. E., Sørensen, P. S., Boesen, F., Schmidt, K., Harmsen, A. & Lester, J. (1987). Resistance to cerebrospinal fluid outflow and intracranial pressure in patients with hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica*, 88, 79-86.
- Goldstein, J. N., Camargo Jr, C. A., Pelletier, A. J. & Edlow, J. A. (2006). Headache in United States emergency departments: demographics, work-up and frequency of pathological diagnoses. *Cephalalgia*, 26 (6), 684-690.
- Gonullu, H., Aslan, M., Karadas, S., Kat, C., Duran, L., Milanlioglu, A., Aydin, M. N. & Demir, H. (2014). Serum prolidase enzyme activity and oxidative stress levels in patients with acute hemorrhagic stroke. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74 (3), 199-205.
- GRAF, C. J. & NIBBELINK, D. W. (1974). COOPERATIVE STUDY OF INTRACRANIAL ANEURYSMS AND SUBARACHNOID HEMORRHAGE Report on a Randomized Treatment Study: III. Intracranial Surgery. *Stroke*, 5 (4), 557-601.
- Grossen, A. A., Ernst, G. L. & Bauer, A. M. (2022). Update on intrathecal management of cerebral vasospasm: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurgical Focus*, 52 (3), E10.

- Gül, Ş., Aydoğmuş, E., Bahadır, B., Büyükuysal, M. Ç. & Güven, B. (2020). Neuroprotective effects of quercetin on cerebral vasospasm following experimental subarachnoid haemorrhage in rats. *Turkish journal of medical sciences*, 50 (4), 1106-1110.
- Güresir, E., Schuss, P., Borger, V. & Vatter, H. (2015a). Experimental subarachnoid hemorrhage: double cisterna magna injection rat model—assessment of delayed pathological effects of cerebral vasospasm. *Translational stroke research*, 6, 242-251.
- Güresir, E., Schuss, P., Borger, V. & Vatter, H. (2015b). Rat cisterna magna double-injection model of subarachnoid hemorrhage—background, advantages/limitations, technical considerations, modifications, and outcome measures. *Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage: Towards Experimental and Clinical Standardisation*, 325-329.
- Güresir, E., Vasiliadis, N., Dias, S., Raab, P., Seifert, V. & Vatter, H. (2012). The effect of common carotid artery occlusion on delayed brain tissue damage in the rat double subarachnoid hemorrhage model. *Acta neurochirurgica*, 154, 11-19.
- Güresir, E., Vasiliadis, N., Konczalla, J., Raab, P., Hattingen, E., Seifert, V. & Vatter, H. (2013). Erythropoietin prevents delayed hemodynamic dysfunction after subarachnoid hemorrhage in a randomized controlled experimental setting. *Journal of the neurological sciences*, 332 (1-2), 128-135.
- Haley, E. C., Kassell, N. F. & Torner, J. C. (1993). A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the Cooperative Aneurysm Study. *Journal of neurosurgery*, 78 (4), 537-547.
- Halliwell, B. & Whiteman, M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British journal of pharmacology*, 142 (2), 231-255.
- Harrington, D. P., Boxt, L. M. & Murray, P. D. (1982). Digital subtraction angiography: overview of technical principles. *American Journal of roentgenology*, 139 (4), 781-786.

- Harrod, C. G., Bendok, B. R. & Batjer, H. H. (2005). Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*, 56 (4), 633-654.
- Hendryk, S., Jarzab, B. & Josko, J. (2004). Increase of the IL-1beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuroendocrinology Letters*, 25 (1/2), 141-147.
- Hop, J. W., Rinkel, G. J. E., Algra, A. & Van Gijn, J. (1997). Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*, 28 (3), 660-664.
- Hopkins, S. J., McMahon, C. J., Singh, N., Galea, J., Hoadley, M., Scarth, S., Patel, H., Vail, A., Hulme, S. & Rothwell, N. J. (2012). Cerebrospinal fluid and plasma cytokines after subarachnoid haemorrhage: CSF interleukin-6 may be an early marker of infection. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 1-9.
- Hougaard, A., Younis, S., Iljazi, A., Haanes, K. A., Lindberg, U., Vestergaard, M. B., Amin, F. M., Sugimoto, K., Kruse, L. S. & Ayata, C. (2020). Cerebrovascular effects of endothelin-1 investigated using high-resolution magnetic resonance imaging in healthy volunteers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 40 (8), 1685-1694.
- Huang, Y., Guo, L., Chitti, R., Sreeharsha, N., Mishra, A., Gubbiyappa, S. K. & Singh, Y. (2020). Wogonin ameliorate complete Freund's adjuvant induced rheumatoid arthritis via targeting NF- $\kappa$ B/MAPK signaling pathway. *Biofactors*, 46 (2), 283-291.
- Hua, W., Chen, X., Wang, J., Zang, W., Jiang, C., Ren, H., Hong, M., Wang, J., Wu, H. & Wang, J. (2020). Mechanisms and potential therapeutic targets for spontaneous intracerebral hemorrhage. *Brain Hemorrhages*, 1 (2), 99-104.
- Hunt, W. E. & Hess, R. M. (1968). Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *Journal of neurosurgery*, 28 (1), 14-20.
- Hu, Z., Deng, X., Zhou, S., Zhou, C., Shen, M., Gao, X. & Huang, Y. (2023). Pathogenic mechanisms and therapeutic implications of extracellular matrix remodelling in cerebral vasospasm. *Fluids and Barriers of the CNS*, 20 (1), 81.

- Hyland, H. H. & Barnett, H. J. M. (1954). *The pathogenesis of cranial nerve palsies associated with intracranial aneurysms*. SAGE Publications.
- Inagawa, T. (1997). What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? *Surgical neurology*, 47 (1), 47-52.
- Inagawa, T. (2016). Risk factors for cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. *World neurosurgery*, 85, 56-76.
- Ingall, T., Asplund, K., Mähönen, M. & Bonita, R. (2000). A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 31 (5), 1054-1061.
- Iqbal, S., Hayman, E. G., Hong, C., Stokum, J. A., Kurland, D. B., Gerzanich, V. & Simard, J. M. (2016). Inducible nitric oxide synthase (NOS-2) in subarachnoid hemorrhage: Regulatory mechanisms and therapeutic implications. *Brain circulation*, 2 (1), 8-19.
- Iseda, K., Ono, S., Onoda, K., Satoh, M., Manabe, H., Nishiguchi, M., Takahashi, K., Tokunaga, K. & Date, I. (2007). Antivasospastic and antiinflammatory effects of caspase inhibitor in experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 107 (1), 128-135.
- Ishibashi, T., Murayama, Y., Urashima, M., Saguchi, T., Ebara, M., Arakawa, H., Irie, K., Takao, H. & Abe, T. (2009). Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke*, 40 (1), 313-316.
- Ishiguro, M., Murakami, K., Link, T., Zvarova, K., Tranmer, B. I., Morielli, A. D. & Wellman, G. C. (2008). *Acute and chronic effects of oxyhemoglobin on voltage-dependent ion channels in cerebral arteries*. Springer.
- Jiang, X., Zhou, L., Sun, Z., Xie, B., Lin, H., Gao, X., Deng, L. & Yang, C. (2023). MSCs overexpressing GDNF restores brain structure and neurological function in rats with intracerebral hemorrhage. *Molecular Biomedicine*, 4 (1), 43.
- Jin, L., Yuan, R. Q., Fuchs, A., Yao, Y., Joseph, A., Schwall, R., Schnitt, S. J., Guida, A., Hastings, H. M. & Andres, J. (1997). Expression of interleukin-1 $\beta$  in

- human breast carcinoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 80 (3), 421-434.
- Juif, P.-E., Dingemans, J. & Ufer, M. (2021). Clinical pharmacology of clazosentan, a selective endothelin A receptor antagonist for the prevention and treatment of aSAH-related cerebral vasospasm. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 628956.
- Juvela, S., Hillbom, M., Numminen, H. & Koskinen, P. (1993). Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 24 (5), 639-646.
- Kamp, M. A., Lieshout, J. H. van, Dibué-Adjei, M., Weber, J. K., Schneider, T., Restin, T., Fischer, I. & Steiger, H.-J. (2017). A systematic and meta-analysis of mortality in experimental mouse models analyzing delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Translational stroke research*, 8, 206-219.
- Karaavci, N. Ç. (t.y.). *Deneyisel subaraknoid kanama modelinde karbonmonoksit releasing molekül-3ün serebral vazospazm üzerine etkisinin değerlendirilmesi.*
- Kassell, N. F., Sasaki, T., Colohan, A. R. & Nazar, G. (1985). Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 16 (4), 562-572.
- Kawachi, I., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Manson, J. E., Rosner, B., Speizer, F. E. & Hennekens, C. H. (1993). Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *Jama*, 269 (2), 232-236.
- Khan, W. A., Blobe, G. C. & Hannun, Y. A. (1995). Arachidonic acid and free fatty acids as second messengers and the role of protein kinase C. *Cellular signalling*, 7 (3), 171-184.
- Khey, K. M. W., Huard, A. & Mahmoud, S. H. (2020). Inflammatory pathways following subarachnoid hemorrhage. *Cellular and molecular neurobiology*, 40 (5), 675-693.
- Kikuchi, T., Okuda, Y., Kaito, N. & Abe, T. (1995). Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage. *Neurological research*, 17 (2), 106-108.

- Kim, K. A., Jung, J. H., Choi, Y. S., Kang, G. & Kim, S. T. (2018). Anti-inflammatory effect of wogonin on allergic responses in ovalbumin-induced allergic rhinitis in the mouse. *Allergy & Rhinology*, 9, 2152656718764145.
- Kırış, T. (2005). Sencer A. Subaraknoid kanamanın komplikasyonları. *Temel Nöroşirürji. Ankara: Turkish Neurosurgical Society*.
- Kobayashi, H., Ide, H., Handa, Y., Aradachi, H., Arai, Y. & Kubota, T. (1992). Effect of leukotriene antagonist on experimental delayed cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 31 (3), 550-556.
- Kolias, A. G., Sen, J. & Belli, A. (2009a). Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *Journal of neuroscience research*, 87 (1), 1-11.
- Kolias, A. G., Sen, J. & Belli, A. (2009b). Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches. *Journal of neuroscience research*, 87 (1), 1-11.
- Kong, Z., Shen, Q., Jiang, J., Deng, M., Zhang, Z. & Wang, G. (2019). Wogonin improves functional neuroprotection for acute cerebral ischemia in rats by promoting angiogenesis via TGF- $\beta$ 1. *Annals of Translational Medicine*, 7 (22).
- Kooijman, E., Nijboer, C. H., Van Velthoven, C. T. J., Mol, W., Dijkhuizen, R. M., Kesecioglu, J. & Heijnen, C. J. (2014). Long-term functional consequences and ongoing cerebral inflammation after subarachnoid hemorrhage in the rat. *PloS one*, 9 (3), e90584.
- Kowalski, R. G., Claassen, J., Kreiter, K. T., Bates, J. E., Ostapkovich, N. D., Connolly, E. S. & Mayer, S. A. (2004). Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Jama*, 291 (7), 866-869.
- Kramer, A. H., Hehir, M., Nathan, B., Gress, D., Dumont, A. S., Kassell, N. F. & Bleck, T. P. (2008). A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 109 (2), 199-207.
- Krischek, B. & Inoue, I. (2006). The genetics of intracranial aneurysms. *Journal of human genetics*, 51 (7), 587-594.

- Kumar, M., Sharma, T., Patel, K., Chinnapparaj, S., Dixit, R., Gendle, C., Aggarwal, A., Takkar, A., Gupta, T. & Singla, N. (2024). Molecular Basis of Cerebral Vasospasm: What Can We Learn from Transcriptome and Temporal Gene Expression Profiling in Intracranial Aneurysm? *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, 28 (5), 234-245.
- Labovitz, D. L., Halim, A. X., Brent, B., Boden-Albala, B., Hauser, W. A. & Sacco, R. L. (2006). Subarachnoid hemorrhage incidence among whites, blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*, 26 (3), 147-150.
- Lanzino, G. & Kassell, N. F. (1999). Double-blind, randomized, vehicle-controlled study of high-dose tirilazad mesylate in women with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part II. A cooperative study in North America. *Journal of neurosurgery*, 90 (6), 1018-1024.
- Lawton, M. T. & Vates, G. E. (2017). Subarachnoid hemorrhage. *New England Journal of Medicine*, 377 (3), 257-266.
- Leblanc, R. (1987). The minor leak preceding subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 66 (1), 35-39.
- Lee, H., Kim, Y. O., Kim, H., Kim, S. Y., Noh, H. S., Kang, S. S., Cho, G. J., Choi, W. S. & Suk, K. (2003). Flavonoid wogonin from medicinal herb is neuroprotective by inhibiting inflammatory activation of microglia. *The FASEB Journal*, 17 (13), 1-21.
- Lee, J.-Y., Sagher, O., Keep, R., Hua, Y. & Xi, G. (2009). Comparison of experimental rat models of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 65 (2), 331-343.
- Lee, Y.-M., Cheng, P.-Y., Chen, S.-Y., Chung, M.-T. & Sheu, J.-R. (2011a). Wogonin suppresses arrhythmias, inflammatory responses, and apoptosis induced by myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 58 (2), 133-142.
- Lee, Y.-M., Cheng, P.-Y., Chen, S.-Y., Chung, M.-T. & Sheu, J.-R. (2011b). Wogonin suppresses arrhythmias, inflammatory responses, and apoptosis

- induced by myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 58 (2), 133-142.
- Lee, Y.-M., Cheng, P.-Y., Chen, S.-Y., Chung, M.-T. & Sheu, J.-R. (2011c). Wogonin suppresses arrhythmias, inflammatory responses, and apoptosis induced by myocardial ischemia/reperfusion in rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 58 (2), 133-142.
- Lennihan, L., Mayer, S. A., Fink, M. E., Beckford, A., Paik, M. C., Zhang, H., Wu, Y.-C., Klebanoff, L. M., Raps, E. C. & Solomon, R. A. (2000). Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*, 31 (2), 383-391.
- Leslie, J. B. & Watkins, W. D. (1985). Eicosanoids in the central nervous system. *Journal of neurosurgery*, 63 (5), 659-668.
- Li, J., Zhang, M., He, Y., Du, Y., Zhang, X., Georgi, R., Kolberg, B. & Xu, Y. (2023). Molecular mechanism of electroacupuncture regulating cerebral arterial contractile protein in rats with cerebral infarction based on MLCK pathway. *Chinese journal of integrative medicine*, 29 (1), 61-68.
- Lim, H., Park, H. & Kim, H. P. (2004). Inhibition of contact dermatitis in animal models and suppression of proinflammatory gene expression by topically applied flavonoid, wogonin. *Archives of Pharmacal Research*, 27, 442-448.
- Lim, J., Cho, Y. D., Kwon, H.-J., Byoun, S. H., Koh, H.-S., Park, B. & Choi, S.-W. (2021). Duration of vasodilatory action after intra-arterial infusions of calcium channel blockers in animal model of cerebral vasospasm. *Neurocritical Care*, 34, 867-875.
- Linn, F. H. H., Rinkel, G. J. E., Algra, A. & Van Gijn, J. (1996). Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke*, 27 (4), 625-629.
- Liu, B., Zhang, L., Xu, D., Guo, R. & Wan, Q. (2024). Hyperbaric Oxygen Mediated PI3K/Akt/mTOR Pathway in Inhibiting Delayed Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 1-9.

- Lucke-Wold, B., Hosaka, K., Dodd, W., Motwani, K., Laurent, D., Martinez, M. & Hoh, B. (2021). Interleukin-6: important mediator of vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Current neurovascular research*, 18 (3), 364.
- Macdonald, R. L. (2014). Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology*, 10 (1), 44-58.
- Mark, D. G., Kene, M. V., Offerman, S. R., Vinson, D. R. & Ballard, D. W. (2015). Validation of cerebrospinal fluid findings in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *The American journal of emergency medicine*, 33 (9), 1249-1252.
- Marshall, S. A., Kathuria, S., Nyquist, P. & Gandhi, D. (2010). Noninvasive imaging techniques in the diagnosis and management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery Clinics*, 21 (2), 305-323.
- Maruhashi, T. & Higashi, Y. (2021a). An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22 (12), 1601-1614.
- Maruhashi, T. & Higashi, Y. (2021b). An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22 (12), 1601-1614.
- Maruhashi, T. & Higashi, Y. (2021c). An overview of pharmacotherapy for cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 22 (12), 1601-1614.
- Masomi-Bornwasser, J., Kurz, E., Frenz, C., Schmitt, J., Wesp, D. M. A., König, J., Lotz, J., Ringel, F., Kerz, T. & Krenzlin, H. (2021). The influence of oxidative stress on neurological outcomes in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Biomolecules*, 11 (11), 1615.
- Mastantuono, J.-M., Combescure, C., Elia, N., Tramer, M. R. & Lysakowski, C. (2018). Transcranial Doppler in the diagnosis of cerebral vasospasm: an updated meta-analysis. *Critical care medicine*, 46 (10), 1665-1672.
- Mathiesen, T., Edner, G., Ulfarsson, E. & Andersson, B. (1997). Cerebrospinal fluid interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor— $\alpha$  following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 87 (2), 215-220.

- Mayberg, M. R. (1998). Cerebral vasospasm. *Neurosurgery Clinics of North America*, 9 (3), 615-627.
- McCarron, M. O., Alberts, M. J. & McCarron, P. (2004). A systematic review of Terson's syndrome: frequency and prognosis after subarachnoid haemorrhage. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75 (3), 491-493.
- Megyesi, J. F., Vollrath, B., Cook, D. A. & Findlay, J. M. (2000). In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery*, 46 (2), 448.
- Mellergård, P., Åneman, O., Sjögren, F., Säberg, C. & Hillman, J. (2011). Differences in cerebral extracellular response of interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, and interleukin-10 after subarachnoid hemorrhage or severe head trauma in humans. *Neurosurgery*, 68 (1), 12-19.
- Meurer, W. J., Walsh, B., Vilke, G. M. & Coyne, C. J. (2016). Clinical guidelines for the emergency department evaluation of subarachnoid hemorrhage. *The Journal of emergency medicine*, 50 (4), 696-701.
- Meyer, R., Deem, S., David Yanez, N., Souter, M., Lam, A. & Treggiari, M. M. (2011). Current practices of triple-H prophylaxis and therapy in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical Care*, 14, 24-36.
- Milburn, J. M., Moran, C. J., Cross, D. T., Diringer, M. N., Pilgram, T. K. & Dacey, R. G. (1998). Increase in diameters of vasospastic intracranial arteries by intraarterial papaverine administration. *Journal of neurosurgery*, 88 (1), 38-42.
- Misra, H. P. & Fridovich, I. (1972). The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. *Journal of Biological Chemistry*, 247 (21), 6960-6962.
- Mocco, J., Ransom, E. R., Komotar, R. J., Mack, W. J., Sergot, P. B., Albert, S. M. & Connolly Jr, E. S. (2006). Racial differences in cerebral vasospasm: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*, 58 (2), 305-314.
- Molyneux, A. (2002). International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with

- ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet*, 360 (9342), 1267-1274.
- Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L. & O'Garra, A. (2001). Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual review of immunology*, 19 (1), 683-765.
- Moore, S. A., Rabinstein, A. A., Stewart, M. W. & David Freeman, W. (2014). Recognizing the signs and symptoms of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert review of neurotherapeutics*, 14 (7), 757-768.
- Muir, K. J., Donahue, C., Broshek, D. K., Resch, J., Solenski, N. & Laughon, K. (2022). Neuropsychological and Balance Symptoms of Abused Women Who Have Experienced Intimate Partner Violence-Related Strangulation: A Feasibility and Acceptability Study. *Neurotrauma Reports*, 3 (1), 491-500.
- Muizelaar, J. P., Zwienerberg, M., Rudisill, N. A. & Hecht, S. T. (1999). The prophylactic use of transluminal balloon angioplasty in patients with Fisher grade 3 subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Journal of neurosurgery*, 91 (1), 51-58.
- Nakagawa, K., Aoyagi, M., Maehara, T., Tamaki, M., Inaji, M., Kawano, Y., Mukawa, M., Yamamoto, S. & Ohno, K. (2009). Clinical and serial angiographic study in patients with subarachnoid hemorrhage of unknown etiology with special reference to the clot distribution of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *No shinkei geka. Neurological surgery*, 37 (8), 771-778.
- Newell, D. W., Eskridge, J. M., Mayberg, M. R., Grady, M. S. & Winn, H. R. (1989). Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 71 (5), 654-660.
- Noda, K., Oka, M., Ma, F.-H., Kitazawa, S., Ukai, Y. & Toda, N. (2001). Release of endothelial nitric oxide in coronary arteries by celiprolol, a  $\beta$ 1-adrenoceptor antagonist: possible clinical relevance. *European journal of pharmacology*, 415 (2-3), 209-216.
- Nornes, H. & Magnæes, B. (1972). Intracranial pressure in patients with ruptured saccular aneurysm. *Journal of Neurosurgery*, 36 (5), 537-538.

- Ohta, S., Nishihara, J., Oka, Y., Todo, H., Kumon, Y. & Sakaki, S. (1995). Possible mechanism to induce protein kinase C-dependent arterial smooth muscle contraction after subarachnoid haemorrhage. *Acta neurochirurgica*, 137, 217-225.
- Osgood, M. L. (2021). Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the pathophysiology and management strategies. *Current neurology and neuroscience reports*, 21, 1-11.
- Ostrowski, R. P., Colohan, A. R. T. & Zhang, J. H. (2005). Mechanisms of hyperbaric oxygen-induced neuroprotection in a rat model of subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25 (5), 554-571.
- Özdemir, M., Bozkurt, M., Kahiloğlu, G., Uğur, H. Ç. & Egemen, N. (2011). Subaraknoid kanama ve komplikasyonlarının tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 64 (1), 52-55.
- Pang, X.-B., Zhang, X.-L., Wang, M.-R., Yuan, Y. & Zhang, X. (2024). Study on the Effect of Ginaton on Reducing Cerebral Vasospasm and Early Brain Injury after Hemorrhagic Stroke by Inhibiting Inflammatory Response. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 10 (1), 33-39.
- Peerless, S. J. & Yasargil, M. G. (1971). Adrenergic innervation of the cerebral blood vessels in the rabbit. *Journal of neurosurgery*, 35 (2), 148-154.
- Peterson, J. W., Kwun, B.-D., Hackett, J. D. & Zervas, N. T. (1990). The role of inflammation in experimental cerebral vasospasm. *Journal of neurosurgery*, 72 (5), 767-774.
- Philippon, J., Grob, R., Dageou, F., Guggiari, M., Rivierez, M. & Viars, P. (1986). Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta neurochirurgica*, 82, 110-114.
- Piao, H. Z., Jin, S. A., Chun, H. S., Lee, J.-C. & Kim, W.-K. (2004). Neuroprotective effect of wogonin: potential roles of inflammatory cytokines. *Archives of pharmacal research*, 27, 930-936.
- Pluta, R. M., Hansen-Schwartz, J., Dreier, J., Vajkoczy, P., Macdonald, R. L., Nishizawa, S., Kasuya, H., Wellman, G., Keller, E. & Zauner, A. (2009).

Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurological research*, 31 (2), 151-158.

- Polin, R. S., Hansen, C. A., German, P., Chaddock, J. B. & Kassell, N. F. (1998). Intra-arterially administered papaverine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 42 (6), 1256-1264.
- Pradilla, G., Thai, Q.-A., Legnani, F. G., Clatterbuck, R. E., Gailloud, P., Murphy, K. P. & Tamargo, R. J. (2005). Local delivery of ibuprofen via controlled-release polymers prevents angiographic vasospasm in a monkey model of subarachnoid hemorrhage. *Operative Neurosurgery*, 57 (1), 184-190.
- Pyne-Geithman, G. J., Morgan, C. J., Wagner, K., Dulaney, E. M., Carrozzella, J., Kanter, D. S., Zuccarello, M. & Clark, J. F. (2005). Bilirubin production and oxidation in CSF of patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 25 (8), 1070-1077.
- Rabinstein, A. A., Pichelmann, M. A., Friedman, J. A., Piepgras, D. G., Nichols, D. A., McIver, J. I., Toussaint, L. G., McClelland, R. L., Fulgham, J. R. & Meyer, F. B. (2003). Symptomatic vasospasm and outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a comparison between surgical repair and endovascular coil occlusion. *Journal of neurosurgery*, 98 (2), 319-325.
- Rabinstein, A. A. & Wijdicks, E. F. M. (2005). Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Current treatment options in neurology*, 7 (2), 99-107.
- Raslan, F., Albert-Weissenberger, C., Westermaier, T., Saker, S., Kleinschnitz, C. & Lee, J.-Y. (2012). A modified double injection model of cisterna magna for the study of delayed cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage in rats. *Experimental & translational stroke medicine*, 4, 1-6.
- Reynolds, R. A., Amin, S. N., Jonathan, S. V, Tang, A. R., Lan, M., Wang, C., Bastarache, J. A., Ware, L. B. & Thompson, R. C. (2021). Hyperoxemia and cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*, 35, 30-38.
- RF, F. (1984). Endothelial cells as mediators of vasodilatation of arteries. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6, S336-S343.

- Rinkel, G. J. E., Wijndicks, E. F. M., Vermeulen, M., Hasan, D., Brouwers, P. J. A. M. & van Gijn, J. (1991). The clinical course of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 29 (5), 463-468.
- Roman, R. J., Renic, M., Dunn, K. M. J., Takeuchi, K. & Haccin-Bey, L. (2006). Evidence that 20-HETE contributes to the development of acute and delayed cerebral vasospasm. *Neurological research*, 28 (7), 738-749.
- Romenskaya, T., Longhitano, Y., Piccolella, F., Berger, J. M., Artico, M., Taurone, S., Maconi, A., Saviano, A., Caramuta, M. & Savioli, G. (2023). Cerebral Vasospasm: Practical Review of Diagnosis and Management. *Reviews on Recent Clinical Trials*, 18 (1), 12-18.
- Romoli, M., Giammello, F., Mosconi, M. G., De Mase, A., De Marco, G., Digiovanni, A., Ciacciarelli, A., Ornello, R. & Storti, B. (2023). Immunological profile of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (10), 8856.
- Rordorf, G., Koroshetz, W. J., Copen, W. A., Gonzalez, G., Yamada, K., Schaefer, P. W., Schwamm, L. H., Ogilvy, C. S. & Sorensen, A. G. (1999). Diffusion-and perfusion-weighted imaging in vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 30 (3), 599-605.
- Rosen, D. S. & Macdonald, R. L. (2005). Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocritical care*, 2, 110-118.
- Rosenwasser, R. H., Armonda, R. A., Thomas, J. E., Benitez, R. P., Gannon, P. M. & Harrop, J. (1999). Therapeutic modalities for the management of cerebral vasospasm: timing of endovascular options. *Neurosurgery*, 44 (5), 975-979.
- Rumalla, K., Lin, M., Ding, L., Gaddis, M., Giannotta, S. L., Attenello, F. J. & Mack, W. J. (2021). Risk factors for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a population-based study of 8346 patients. *World neurosurgery*, 145, e233-e241.

- Sabri, M., Ai, J., Lakovic, K., D'abbondanza, J., Ilodigwe, D. & Macdonald, R. L. (2012). Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*, 224, 26-37.
- Sahin, M. H., Akyuz, M. E. & Kadioglu, H. H. (2022). The effects of necrostatin-1 on cerebral vasospasm-induced subarachnoid hemorrhage. *Turk Neurosurg*, 32 (6), 923-929.
- Salvagno, M., Sterchele, E. D., Zaccarelli, M., Mrakic-Sposta, S., Welsby, I. J., Balestra, C. & Taccone, F. S. (2024). Oxidative Stress and Cerebral Vascular Tone: The Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. *International journal of molecular sciences*, 25 (5), 3007.
- Sasaki, T., Wakai, S., Asano, T., Watanabe, T., Kirino, T. & Sano, K. (1981). The effect of a lipid hydroperoxide of arachidonic acid on the canine basilar artery: an experimental study on cerebral vasospasm. *Journal of neurosurgery*, 54 (3), 357-365.
- Sato, Y., Falcone-Juengert, J., Tominaga, T., Su, H. & Liu, J. (2022). Remodeling of the neurovascular unit following cerebral ischemia and hemorrhage. *Cells*, 11 (18), 2823.
- Savvina, I. A., Zabrodskaya, Y. M., Petrova, A. O. & Samochernykh, K. A. (2021). *Cerebral vasospasm: mechanisms, pathomorphology, diagnostics, treatment*.
- Sawada, M., Hashimoto, N., Tsukahara, T., Nishi, S., Kaku, Y. & Yoshimura, S. (1997). Effectiveness of intra-arterially infused papaverine solutions of various concentrations for the treatment of cerebral vasospasm. *Acta neurochirurgica*, 139, 706-711.
- Schacht, H., Küchler, J., Boppel, T., Leppert, J., Ditz, C., Schramm, P. & Neumann, A. (2020). Transluminal balloon angioplasty for cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: a single-center experience. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 188, 105590.
- Schenk, M., Fabri, M., Krutzik, S. R., Lee, D. J., Vu, D. M., Sieling, P. A., Montoya, D., Liu, P. T. & Modlin, R. L. (2014). Interleukin-1 $\beta$  triggers the differentiation of macrophages with enhanced capacity to present mycobacterial antigen to T cells. *Immunology*, 141 (2), 174-180.

- Schievink, W. I., Wijdicks, E. F. M., Parisi, J. E., Piepgras, D. G. & Whisnant, J. P. (1995). Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*, 45 (5), 871-874.
- Schoch, B., Regel, J. P., Wichert, M., Gasser, T., Volbracht, L. & Stolke, D. (2007). Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 60 (5), 828-836.
- Sehba, F. A., Hou, J., Pluta, R. M. & Zhang, J. H. (2012). The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Progress in neurobiology*, 97 (1), 14-37.
- Seifert, V., Eisert, W. G., Stolke, D. & Goetz, C. (1989). Efficacy of single intracisternal bolus injection of recombinant tissue plasminogen activator to prevent delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 25 (4), 590-598.
- Seifert, V., Stolke, D., Kunz, U. & Resch, K. (1988). Influence of blood volume on cerebrospinal fluid levels of arachidonic acid metabolites after subarachnoid hemorrhage: experimental study on the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*, 23 (3), 313-321.
- Sen, J., Belli, A., Albon, H., Morgan, L., Petzold, A. & Kitchen, N. (2003). Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet Neurology*, 2 (10), 614-621.
- Sen, O., Caner, H., Aydin, M. V., Ozen, O., Atalay, B., Altinors, N. & Bavbek, M. (2006). The effect of mexiletine on the level of lipid peroxidation and apoptosis of endothelium following experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurological research*, 28 (8), 859-863.
- Sercombe, R., Dinh, Y. R. T. & Gomis, P. (2002). Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 88 (3), 227-249.
- Shao, W., Zhang, C., Li, K., Lu, Z., Zhao, Z., Gao, K. & Lv, C. (2022a). Wogonin inhibits inflammation and apoptosis through STAT3 signal pathway to promote the recovery of spinal cord injury. *Brain Research*, 1782, 147843.

- Shao, W., Zhang, C., Li, K., Lu, Z., Zhao, Z., Gao, K. & Lv, C. (2022b). Wogonin inhibits inflammation and apoptosis through STAT3 signal pathway to promote the recovery of spinal cord injury. *Brain Research*, 1782, 147843.
- Sharma, S., Lubrica, R. J., Song, M., Vandse, R., Boling, W. & Pillai, P. (2020). The role of transcranial Doppler in cerebral vasospasm: a literature review. *Subarachnoid Hemorrhage: Neurological Care and Protection*, 201-205.
- Shaw, M. D. M., Vermeulen, M., Murray, G. D., Pickard, J. D., Bell, B. A. & Teasdale, G. M. (2000). An efficacy and safety study of the ETA/B receptor antagonist TAK-044 in subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 93 (6), 992-997.
- Sheth, S. A., Hausrath, D., Numis, A. L., Lawton, M. T. & Josephson, S. A. (2014). Intraoperative rerupture during surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage is not associated with an increased risk of vasospasm. *Journal of neurosurgery*, 120 (2), 409-414.
- Shi, X., Zhang, B., Chu, Z., Han, B., Zhang, X., Huang, P. & Han, J. (2021). Wogonin Inhibits Cardiac Hypertrophy by Activating Nrf-2-Mediated Antioxidant Responses. *Cardiovascular therapeutics*, 2021 (1), 9995342.
- Siyanaki, M. R. H., Lucke-Wold, B. & Khan, M. (2022). Exploration of treatments for subarachnoid hemorrhage. *J. Biomed Res*, 3, 48.
- Smetana, K. S., Buschur, P. L., Owusu-Guha, J. & May, C. C. (2020). Pharmacologic management of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Critical Care Nursing Quarterly*, 43 (2), 138-156.
- Snider, S. B., Migdady, I., LaRose, S. L., Mckeown, M. E., Regenhardt, R. W., Lai, P. M. R., Vaitkevicius, H. & Du, R. (2022). Transcranial-Doppler-measured vasospasm severity is associated with delayed cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocritical care*, 1-7.
- Solar, P., Mackerle, Z., Joukal, M. & Jancalek, R. (2021). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pathophysiology of vasospasms and delayed cerebral ischemia following subarachnoid hemorrhage: a critical review. *Neurosurgical Review*, 44, 649-658.

- Song, J.-N., Zhang, M., Li, D.-D., Li, M., An, J.-Y., Cheng, M.-F. & Guo, X.-Y. (2014). Dynamic expression of the suppressor of cytokine signaling-3 and cytokines in the cerebral basilar artery of rats with subarachnoid hemorrhage, and the effect of acetylcholine. *Acta neurochirurgica*, 156, 941-949.
- Specogna, A. V. (2014). Subarachnoid hemorrhage diagnosis. *JAMA*, 311 (2), 201.
- Stoodley, M., Weihl, C. C., Lin, G., Johns, L. M., Kowalczyk, A., Ghadge, G., Roos, R. P. & Macdonald, R. L. (2000). Effect of adenovirus-mediated nitric oxide synthase gene transfer on vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 46 (5), 1193-1203.
- Strle, K., Zhou, J.-H., Shen, W.-H., Broussard, S. R., Johnson, R. W., Freund, G. G., Dantzer, R. & Kelley, K. W. (2001). Interleukin-10 in the Brain. *Critical Reviews<sup>TM</sup> in Immunology*, 21 (5).
- Struck, M. B., Andrutis, K. A., Ramirez, H. E. & Battles, A. H. (2011). Effect of a short-term fast on ketamine–xylazine anesthesia in rats. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50 (3), 344-348.
- Sugawara, T., Ayer, R., Jadhav, V. & Zhang, J. H. (2008). A new grading system evaluating bleeding scale in filament perforation subarachnoid hemorrhage rat model. *Journal of neuroscience methods*, 167 (2), 327-334.
- Sultan, A., Gaber, K. & Metwaly, T. I. (2023). Role of endovascular super selective intra-arterial injection of CA channel blocker agent (nimodipine) in management of cerebral vasospasm following aneurysmal SAH: a single institution experience. *Egyptian Journal of Neurosurgery*, 38 (1), 9.
- Suzuki, H., Fujimoto, M., Kawakita, F., Liu, L., Nakano, F., Nishikawa, H., Okada, T., Imanaka-Yoshida, K., Yoshida, T. & Shiba, M. (2020). Toll-like receptor 4 and tenascin-C signaling in cerebral vasospasm and brain injuries after subarachnoid hemorrhage. *Subarachnoid Hemorrhage: Neurological Care and Protection*, 91-96.
- Suzuki, H. & Zhang, J. H. (2012). Neurobehavioral assessments of subarachnoid hemorrhage. *Animal Models of Acute Neurological Injuries II: Injury and Mechanistic Assessments, Volume 1*, 435-440.

- Suzuki, S., Takenaka, K., Kassell, N. F. & Lee, K. S. (1994). Hemoglobin augmentation of interleukin-1 $\beta$ -induced production of nitric oxide in smooth-muscle cells. *Journal of neurosurgery*, 81 (6), 895-901.
- Tabarestani, A., Patel, A., Reddy, A., Sharaf, R. & Lucke-Wold, B. (2023). Vasospasm management strategies. *Int J Med Pharm Res*, 4 (2), 150-160.
- Tai, M. C., Tsang, S. Y., Chang, L. Y. F. & Xue, H. (2005). Therapeutic potential of wogonin: a naturally occurring flavonoid. *CNS drug reviews*, 11 (2), 141-150.
- Takata, K., Sheng, H., Borel, C. O., Laskowitz, D. T., Warner, D. S. & Lombard, F. W. (2008). Long-term cognitive dysfunction following experimental subarachnoid hemorrhage: new perspectives. *Experimental neurology*, 213 (2), 336-344.
- Takayama, M., Waters, B., Fujii, H., Hara, K., Kashiwagi, M., Matsusue, A., Ikematsu, N. & Kubo, S. (2018). Subarachnoid hemorrhage in a Japanese cocaine abuser: Cocaine-related sudden death. *Legal Medicine*, 32, 43-47.
- Takenaka, K., Kassell, N. F., Foley, P. L. & Lee, K. S. (1993). Oxyhemoglobin-induced cytotoxicity and arachidonic acid release in cultured bovine endothelial cells. *Stroke*, 24 (6), 839-845.
- Teasdale, G. M., Drake, C. G., Hunt, W., Kassell, N., Sano, K., Pertuiset, B. & De Villiers, J. C. (1988). A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurosurgical Societies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 51 (11), 1457.
- Thorogood, M., Mann, J., Murphy, M. & Vessey, M. (1992). Fatal stroke and use of oral contraceptives: findings from a case-control study. *American journal of epidemiology*, 136 (1), 35-45.
- Tsai, C.-F., Yeh, W.-L., Huang, S. M., Tan, T.-W. & Lu, D.-Y. (2012). Wogonin induces reactive oxygen species production and cell apoptosis in human glioma cancer cells. *International journal of molecular sciences*, 13 (8), 9877-9892.

- Tural, K., Ozden, O., Bilgi, Z., Merhan, O., Ermutlu, C. S. & Aksoyek, A. (2021). Protective effects of betanin against oxidative stress in a peripheral artery vasospasm model in rat. *Journal of Investigative Surgery*, 34 (2), 208-213.
- Umamoto, Y., Patel, A., Huynh, T. & Chitravanshi, V. C. (2019). Wogonin attenuates the deleterious effects of traumatic brain injury in anesthetized Wistar rats. *European Journal of Pharmacology*, 848, 121-130.
- Uysal, E., Yanbuloglu, B., Ertürk, M., Kiliç, B. M. & Basak, M. (2005). Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagnostic and interventional radiology*, 11 (2), 77.
- Verma, R. K., Kottke, R., Anderegg, L., Weisstanner, C., Zubler, C., Gralla, J., Kiefer, C., Slotboom, J., Wiest, R. & Schroth, G. (2013). Detecting subarachnoid hemorrhage: comparison of combined FLAIR/SWI versus CT. *European journal of radiology*, 82 (9), 1539-1545.
- Viderman, D., Tapinova, K. & Abdildin, Y. G. (2023a). Mechanisms of cerebral vasospasm and cerebral ischaemia in subarachnoid haemorrhage. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 43 (1), 1-9.
- Viderman, D., Tapinova, K. & Abdildin, Y. G. (2023b). Mechanisms of cerebral vasospasm and cerebral ischaemia in subarachnoid haemorrhage. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 43 (1), 1-9.
- Vijay, A., Santhanam, R. & Katusic, Z. S. (2006). Genetic modification of cerebral arterial wall: implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. *Neurological research*, 28 (7), 759-768.
- Vollmer, D. G., Hongo, K., Ogawa, H., Tsukahara, T. & Kassell, N. F. (1991). A study of the effectiveness of the iron-chelating agent deferoxamine as vasospasm prophylaxis in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 28 (1), 27-32.
- VURALLI, D. & BOLAY, H. (2018). Subaraknoid Kanamanın Klinik Özellikleri, Sentinel Başağrısı ve Ayırıcı Tanı. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 28 (3).

- Wang, C.-Z., Mehendale, S. R. & Yuan, C.-S. (2007). Commonly used antioxidant botanicals: active constituents and their potential role in cardiovascular illness. *The American journal of Chinese medicine*, 35 (04), 543-558.
- Wang, Y., Lin, S. Z., Chiou, A. L., Williams, L. R. & Hoffer, B. J. (1997). Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia-induced injury in the cerebral cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17 (11), 4341-4348.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-11-04341.1997>
- Wang, Z.-L., Wang, S., Kuang, Y., Hu, Z.-M., Qiao, X. & Ye, M. (2018). A comprehensive review on phytochemistry, pharmacology, and flavonoid biosynthesis of *Scutellaria baicalensis*. *Pharmaceutical biology*, 56 (1), 465-484.
- Weir, B. (1998). *Subarachnoid hemorrhage: Causes and cures*. Contemporary Neurology.
- Wen-Hsin, H., Pei-Yu, C., Ching-Huey, Y. & An-Rong, L. (2003). Novel Synthesis of Flavonoids of *Scutellaria baicalensis* GEORGI. *Chemical & pharmaceutical bulletin*, 51 (3), 339-340.
- Widenka, D. C., Medele, R. J., Stummer, W., Bise, K. & Steiger, H. J. (1999). Inducible nitric oxide synthase: a possible key factor in the pathogenesis of chronic vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Journal of neurosurgery*, 90 (6), 1098-1104.
- Wiethölter, S., Steube, D. & Stotz, H. P. (1998). Terson syndrome: a frequently missed ophthalmologic complication in subarachnoid hemorrhage. *Zentralblatt fur Neurochirurgie*, 59 (3), 166-170.
- Wijdicks, E. F. M. (2024). The Triple Effort of Cerebral Vasospasm Management. *Neurocritical Care*, 1-4.
- Wilkins, R. H. (1988). Cerebral vasospasm. *Contemporary Neurosurgery*, 10 (4), 1-6.
- Wong, L.-F., Scott Ralph, G., Walmsley, L. E., Bienemann, A. S., Parham, S., Kingsman, S. M., Uney, J. B. & Mazarakis, N. D. (2005). Lentiviral-Mediated Delivery of Bcl-2 or GDNF Protects against Excitotoxicity in the

Rat Hippocampus. *Molecular Therapy*, 11 (1), 89-95.

<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.08.026>

- Yabuuchi, K., Minami, M., Katsumata, S., Yamazaki, A. & Satoh, M. (1994). An in situ hybridization study on interleukin-1 $\beta$  mRNA induced by transient forebrain ischemia in the rat brain. *Molecular brain research*, 26 (1-2), 135-142.
- Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, Y., Goto, K. & Masaki, T. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *nature*, 332 (6163), 411-415.
- Yang, L., Lai, W. T., Wu, Y. S., Zhang, J. A., Zhou, X. H., Yan, J., Fang, C., Zeng, E. M., Tang, B. & Peng, C. L. (2018a). Simple and efficient rat model for studying delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neuroscience methods*, 304, 146-153.
- Yang, L., Lai, W. T., Wu, Y. S., Zhang, J. A., Zhou, X. H., Yan, J., Fang, C., Zeng, E. M., Tang, B. & Peng, C. L. (2018b). Simple and efficient rat model for studying delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Journal of neuroscience methods*, 304, 146-153.
- Yan, J., Hitomi, T., Takenaka, K., Kato, M., Kobayashi, H., Okuda, H., Harada, K. H. & Koizumi, A. (2015). Genetic study of intracranial aneurysms. *Stroke*, 46 (3), 620-626.
- Yao, J., Zhao, L., Zhao, Q., Zhao, Y., Sun, Y., Zhang, Y., Miao, H., You, Q. D., Hu, R. & Guo, Q. L. (2014). NF- $\kappa$ B and Nrf2 signaling pathways contribute to wogonin-mediated inhibition of inflammation-associated colorectal carcinogenesis. *Cell death & disease*, 5 (6), e1283-e1283.
- Yasargil, M. G., Smith, R. D. & Gasser, C. (1978). Microsurgery of the aneurysms of the internal carotid artery and its branches. İçinde *Microsurgical Approach to Cerebro-Spinal Lesions* (C. 9, ss. 58-121). Karger Publishers.
- Yoshimura, A., Mori, H., Ohishi, M., Aki, D. & Hanada, T. (2003). Negative regulation of cytokine signaling influences inflammation. *Current opinion in immunology*, 15 (6), 704-708.

- Yuen, E. C., Howe, C. L., Li, Y., Holtzman, D. M. & Mobley, W. C. (1996). Nerve growth factor and the neurotrophic factor hypothesis. *Brain & development*, *18* (5), 362-368. [https://doi.org/10.1016/0387-7604\(96\)00051-4](https://doi.org/10.1016/0387-7604(96)00051-4)
- Yu, Y., Zhao, W., Zhu, C., Kong, Z., Xu, Y., Liu, G. & Gao, X. (2015). The clinical effect of deferoxamine mesylate on edema after intracerebral hemorrhage. *PLoS One*, *10* (4), e0122371.
- Zheng, J., Shi, L., Liang, F., Xu, W., Li, T., Gao, L., Sun, Z., Yu, J. & Zhang, J. (2018). Sirt3 ameliorates oxidative stress and mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage in diabetic rats. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 414.
- Zimmermann, M. & Seifert, V. (1998). Endothelin and subarachnoid hemorrhage: an overview. *Neurosurgery*, *43* (4), 863-875.
- Zubkov, A. Y., Nanda, A. & Zhang, J. H. (2003). Signal transduction pathways in cerebral vasospasm. *Pathophysiology*, *9* (2), 47-61.

