

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

Celal Özbek ÇAKIR



© Copyright 2026

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Yayınevi'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

*Bu eser, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında hazırlanmış olan "DeneySEL Subaraknoid Kanama Modelinde Valproik Asidin Serebral Vazospazm Üzerine Etkisi" başlıklı uzmanlık tezinden türetilmiştir. Metin, kitap yayımı amacıyla kısaltılmış ve yeniden düzenlenmiş; tartışma bölümü ise güncel literatür doğrultusunda genişletilmiştir.

ISBN

978-625-362-262-6

Sayfa ve Kapak Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

DeneySEL Subaraknoid Kanama Modelinde
Valproik Asidin Serebral Vazospazm Üzerine
Etkisi

Yayıncı Sertifika No

47518

Editör

Prof. Dr. Ayhan KOÇAK
ORCID iD: 0000-0002-3389-1941

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED085010

Yazar

Celal Özbek ÇAKIR
ORCID iD: 0000-0002-3618-6033

DOI

10.37609/akya.4377

Kütüphane Kimlik Kartı

Çakır, Celal Özbek.

DeneySEL Subaraknoid Kanama Modelinde Valproik Asidin Serebral Vazospazm Üzerine Etkisi /
Celal Özbek Çakır; ed. Ayhan Koçak.

Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2026.

41 s. ; 135x210 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253622626

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Akademisyen Kitabevi ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşturmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Akademisyen Kitabevi ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturmaz, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Yayınevi

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ

Bu çalışma, nöroşirürji uzmanlık eğitimim sırasında subaraknoid kanama sonrası gelişen serebral vazospazmın deneysel olarak incelenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın temelini, valproik asidin antiepileptik etkilerinin ötesinde nöroprotektif ve vasküler etkilerinin araştırılması oluşturmuştur.

Aradan geçen yıllar içinde subaraknoid kanamanın patofizyolojisine ilişkin bilgiler önemli ölçüde gelişmiş; erken beyin hasarı, nöroinflamasyon, mikrosirkülasyon bozuklukları ve hücrel ölüm mekanizmaları daha ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır. Bu nedenle eser kitaplaştırılırken özgün deneysel çalışma korunmuş, metin sadeleştirilmiş ve özellikle tartışma bölümü güncel bilgiler doğrultusunda yeniden ele alınmıştır.

Bu eserin, deneysel nöroşirürji ve serebrovasküler hastalıklar alanına ilgi duyan araştırmacılar ve genç meslektaşlar için yararlı olmasını dilerim.

KISALTMALAR

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

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ	1
---------------------	---

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Tanım	3
2.1.1. Subaraknoid Kanama (Sak)	3
2.1.2. Serebral İskemi	5
2.1.3. Serebral Vazospazm	6
2.2. Epidemiyoloji	7
2.2.1. Subaraknoid Kanama Sonrası Vazospazm İnsidansı ve Zaman Aralığı;	7
2.2.2. Risk Faktörleri;	7
2.3. Patoloji	8
2.3.1. Vazospazmı Arteriyel Duvar Değişiklikleri;	8
2.4. Etiyoloji ve Patogenez	9
2.4.1. Etiyoloji;	9
2.4.2. Patogenez;	9
2.4.2.1. Proliferatif, İmmun ve Enflamatuar Mekanizmalar:	9
2.4.2.2. Serbest Radikaller:	10
2.4.2.3. Eikozanoidler ve Vazospazm:	12
2.4.2.4. Endotelin ve Vazospazm:	12
2.4.2.5. Hipotalamik Hasar ve Denervasyon Hipersensitivitesi: ...	13
2.4.3. Vazospazmın Önlenmesi ve Serebral Koruma	13
2.4.3.1. Sıvı Kontrolü	13
2.4.3.2. Subaraknoid Kanın Temizlenmesi	13

2.4.3.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri.....	13
2.4.3.4. Diğer Önleyici Tedaviler:	14
2.5. Valproik Asid.....	14

BÖLÜM 3

MATERYAL VE METOD.....	15
3.1. Deney Grupları.....	15
3.2. Cerrahi İşlem.....	16
3.2.1. Anestezi:	16
3.2.2. Sisterna Magna Ponksiyonu ve Subaraknoid Kanama Oluşturulması:	16
3.2.3. Subaraknoid Kanama ve Tedavi Gruplarına İntraperitoneal Uygulama:	16
3.2.4. Perfüzyon-Dekapitasyon-Doku Örneklerinin Alınması:	17
3.3. Histopatolojik işlem:	17
3.3.1. Damar lümeni kesit alanlarının hesaplanması	17
3.4. İstatiksel Analiz:	18

BÖLÜM 4

BULGULAR.....	19
----------------------	-----------

BÖLÜM 5

TARTIŞMA.....	23
----------------------	-----------

BÖLÜM 6

SONUÇ.....	27
-------------------	-----------

KAYNAKLAR	29
------------------------	-----------

KAYNAKLAR

1. Weir B, Macdonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In: Wilkins DH, Regechary SS, eds. Neurosurgery. 2 nd ed. New York. 1996; 26: 91- 211.
2. Linn FH, Rinkel GS, Algra A, van Gijns. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of compitorised tomography: A meta anlysis .Stroke 1996; 27: 625-9.
3. Pfohman M, Criddle LM. Epidemiology of intra cranial aneurysm and subarachnoid hemorrhage. J Neurologic surg 2001; 33: 39-40.
4. Hacıyakupoğlu S. Subaraknoid kanamanın medikal tedavisi. Temel Nöroşirürji. Türk Nöroşirürji Derneği Yayını 1997; 16: 1-32.
5. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kangable GL. The İnternational co- perative study on the timing of aneurysm surgery ,Part I: Overall Management results. J Neurosurg 1990; 23: 18-36.
6. Findlay MS. Cerebral Vasospasm. Youmans Neurological Surgery eds: Winn RH, Vol II Chapter 2004; 109: 1839-67.
7. Kamezaki T, Yanaka K, Nagase S. İncreased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vazospazm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2002; 97: 1302-1305.
8. Van Gijm J, Wij dicks EFM. Medical management of subarachnoid hemorrhage. In: Adams HP , ed. Handbook of Cerebrovascular Diseases. New York: Marcel Dekker 1993; 64: 467-508.
9. Dumont A, Dumont R, Chow M, Linc L, CalisarellerT, Leg KF, Kassell NF. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Putative role of inflammation. Neurosurgery 2003; 3: 123-35.
10. Sobey CG, Faraci FM. Subarachnoid hemorrhage: What happens to the cerebral arteries? Clin Exp Pharmacol Physiol 1998; 25: 867-876.
11. Youmans JR: Neurological Surgery, WB Saunders Co, Philedelphia 1990; 1644-1660
12. Findlay MS. Cerebral vasospasm Youmans Neurological Surgery eds: Winn RH, Vol II chapter 2004; 109: 1839-67.
13. Ambrosio A.F, Silva AP, Araujo I, Malva JO, Carvalho AP, Carvalho CM. Neurotoxic/neuroprotective profile of carbamazepine, oxcarbazepine and two new putative antiepileptic drugs. Eur J Pharmacol 2000 ; 406: 191-201.
14. Leker R, Neufeld MY. Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia. Brain Research Reviews 2003; 42: 187-203.
15. Ashton D, Williams R, Wynants J, Van J, Marrannes R, Clincke G. Altered Na(+)-channel function as an in vitro model of the ischemic penumbra: action of lubeluzole and other neuroprotective drugs. Brain Res 1997; 745: 210-221.

16. Schievink WI. Genetics of intracranial aneurysms. In: Winn HR, ed: Youmans Neurological Surgery 5 th. Ed. New York. NY; Saunders 2004; 1769-79.
17. Çobanoğlu S, Hamamcıoğlu MK. Subaraknoid Kanamanın Tanısı, Epidemiyolojisi ve Evrelemesi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;16: 10-14.
18. Koçak A. Subaraknoid Kanamalar. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2007; 3(37):16-22.
19. Inagawa T. What are the actual incidence and mortality rates of subarachnoid hemorrhage? Surg Neurol 1997;47:47-53.
20. Vijay A, Santhenam R, Katusic ZS. Genetic Modification of cerebral arterial: Implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. Neurol Res 2006; 28: 759-68.
21. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mongoni A. Warning signs in Subarachnoid hemorrhage: A cooperative study. Data Neurol Scand 1991; 84:277-81.
22. Hauerberg J, Andersen BB, Eskesen V, Rosenom J, Schimidt K. Importance of recognition of warning leak as a sign of a ruptured intracranial aneurysm. Acta Neurol scand 1991; 83: 61-4.
23. Blackwood W. Vascular disease of central nervous system . In: Greenfield's Neuropathology. London: Edward Arnold 1971 ;71-137.
24. Rubinstein AA, Wijdiks E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; Current treatment options. Neurolog 2005; 7: 99-107.
25. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients Presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurosurgery 2005; 98:633-54.
26. Hanta J, Hayashi M, Takeuchi H, et al. Time course of the impairment of cerebral autoregulation during chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. Neurosurg 1992; 76: 493-501.
27. Kassam A, Horowitz M, Chag FY, Peters D. Altered Arterial Homeostasis and Cerebral aneurysms . Neurosurgery 2004; 78: 1999-212.
28. Khurana GV, Benarroch EE, Katosic SZ. Cerebral blood flow and metabolism. Youmans .In: Winn RH, ed. Chapter 86 Part II Philadelphia: Elsevier 2004; 467-94.
29. Le Roux PD, Winn HR. Surgical decision making for the treatment of cerebral aneurysms. In: Winn HR, ed. Yumans Neurological Surgery. 5 th ed. Philadelphia. Saunders: 2003 ; 1793-812.
30. Soleski NJ, Haley CE, Kassell NF, et al. Medical complications of aneurysmal Subarachnoid hemorrhage: A report of the cooperative study. Crit Care Med 1995; 6:1007-17.
31. Kassell NF, Shaffrey ME, Shaffrey CL. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In Apuzzo MED, ad. Brain Surgery : Complication Avoidance and management. New York , Churchill Livingstone 1992;.847-56.

32. Kassell NF, Pearlless SJ, Durward QS, Beck DW, Drake CG, Adams HP. Treatment of ischemic deficit from vazospasm with intra vascular volume expansion and induced arterial hypertension. *Neurosurgery* 1982; 11: 337-43.
33. Allcock JM. Arteriel spasm in subarachnoid haemorrhage :A clinical and Experimental study. *Acta Radiol Diagn*(Stockh) 1966; 5: 73-82.
34. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin CL, Calisaneller T, Ley KF, Kassell NF, Lee KS. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 2003; 53: 123-33.
35. Aydın MV, Caner H, Sen O, Ozen O, Atalay B, Cekinmez M, Altınors N. Effect of melatonin on cerebral vazospazm following experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 2005; 27: 77-82.
36. Rubinstein AA, Wijidicks E. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage; current treatment options. *Neurolog* 2005; 7 :99-103.
37. Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang H. Neurovascular Protection Reduces Early Brain İnjury After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2004; 35: 2412-2417.
38. Liszczak TM, Varsos VG, Black P. Cerebral arterial constriction after experimental subarachnoid hemorrhage is associated with blood components within the arterial wall. *J Neurosurg* 1983; 58: 18-26.
39. Rinkel GS, Wijidicks EF, Vermulan M, Hasan D, Brouwes PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic non aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1991; 29: 463-8.
40. Conway LW, McDonald LW. Structural changes of the intradural arteries following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1972; 37: 715-723.
41. Fisher CM, Kistler JP, Dawis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualised by computerised tomographic scanning .*Neurosurgery* 1980; 6: 1-9.
42. Kassell NF, Helm G, Simmas N, Phillips CD, Coil WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra -arterial papaverine . *J Neurosurg* 1992; 77: 848-52.
43. Zubhow AY, Ogihan K, Bernanke DH, Parent AD, Zhang J. Apoptosis of endothelial cells in vessels affected by cerebral vasospasm. *Surg Neurology* 2000; 53: 206-6.
44. Zhang Z, Nagata I, Kikuchi H, Xue JH, Sakai N, Sakai H, Yanamoto H. Broad-Spectrum and Selective Serine Protease İnhibitors Prevent Expression of Platelet-Derived Growth Factor-BB and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 2001; 32: 1665-1672.
45. Shishido T, Suzuki R, Qian L, Hirakawa K. The role of süperokside anions in the pathogenesis of cerebral vazospazm. *Stroke* 1994; 25: 864-8.
46. Suzuki R, Masaoka H, Hirata Y, Marumo F, Isotani E, Hirakawa K. The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vazospazm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1992; 77: 96-100.

47. Pluta RM, Oldfield EH, Boock RJ. Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1997; 87: 746-51.
48. Barone FC, Feuerstein GZ. Inflammatory mediators and stroke: new opportunities for novel therapeutics. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 819-834.
49. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: Free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation* 1982; 47: 412-426.
50. Murakami K, Kondo T, Epstein CJ, Chan PH. Over expression of CuZn-superoxide dismutase reduces hippocampal injury after global ischemia in transgenic mice. *Stroke* 1997; 28: 1797-1804.
51. Hinder RA. Oxygen-derived free radicals. *Arch Surg* 1991; 126: 104-105.
52. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9: 113-119.
53. Kazuya A, Alexander Y, Zubkov, Lan B, John H. Therapeutic effect of caspase inhibitors in the prevention of apoptosis and reversal of chronic cerebral vasospasm. *Journal of Clinical Neuroscience* 2002; 9(6): 672-677.
54. Wardas J. Neuroprotective role of adenosine in the CNS. *Pol J Pharmacol* 2002; 54: 313-26.
55. Chih-Lung Lin, Aaron S, Dumont, Calisanelle T, Kwan AL, Hwong SL, Lee KS. Monoclonal antibody against E selectin attenuates subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Surgical Neurology* 2005; 64: 201-206.
56. Ashwal S, Tone B, Tian HR, Cole DJ, Pearce WJ. Core and penumbral nitric oxide synthase activity during cerebral ischemia and reperfusion. *Stroke* 1998; 29: 1037-1046.
57. Megyesi JF, Vollrath B, Cook DA, Findlay JM. In vivo animal models of cerebral vasospasm: a review. *Neurosurgery* 2000; 46: 448-60.
58. Leker RR, Neufeld MY. Anti-epileptic drugs as possible neuroprotectants in cerebral ischemia. *Brain Research Reviews* 2003; 42: 187-203.
59. Vijay A, Santhanam R, Katusic ZS. Implications for prevention and treatment of cerebral vasospasm. *Neurol Res* 2006; 28: 759-68.
60. Sehba FA, Bederson JB. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2006; 37: 2360-2366.
61. Cahill J, Zhang JH. Subarachnoid hemorrhage: is it time for a new direction? *Stroke* 2009; 40: S86-S87.
62. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res* 2013; 4: 432-446.
63. Chen S, Feng H, Sherchan P, Klebe D, Zhao G, Sun X, Zhang JH. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol* 2014; 115: 64-91.
64. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery* 2003; 53: 123-133.

65. Provencio JJ. Inflammation in subarachnoid hemorrhage and delayed deterioration associated with vasospasm. *Crit Care Med* 2006;34:188–192.)
66. Göttlicher M, Minucci S, Zhu P, et al. Valproic acid defines a novel class of HDAC inhibitors. *EMBO J* 2001;20:6969–6978.)
67. Kim HJ, Leeds P, Chuang DM. The HDAC inhibitor valproic acid protects against neuronal death. *J Neurosci Res* 2009;87:118–127.)
68. Xiong W, Wu J, Liu Y, et al. Valproic acid attenuates early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience* 2014;279:193–202.)
69. Friedrich V, Flores R, Muller A, et al. Microvascular thromboembolism after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2012;43:2923–2929.)
70. Macdonald RL, Weir BK. Endothelin and cerebral vasospasm. *Neurosurgery* 1991;29:315–318.)
71. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE. Nimodipine in subarachnoid hemorrhage. *Lancet Neurol* 2007;6:1029–1032.)