



Araştırma

Geliş Tarihi: 19.11.2023
Kabul Tarihi: 08.02.2024

DOI: 10.5137/1019-5157.TND.3287

Subaraknoid Kanamada Farklı Vazodilatör İlaçların Etkileri

Effects of Different Vasodilator Drugs in Subarachnoid Hemorrhage

Haydar Eren ÖZKAYA¹, Emine AVGIN¹, Buğra TEKİNEL¹, Mustafa ÇETİNER², Hasan Emre AYDIN¹¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye²Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

Yazışma adresi: Emine AVGIN ✉ edoghan95@gmail.com

ÖZ

AMAÇ: Çalışmamızdaki amaç, nimodipin ve papaverin gibi etki mekanizmaları bilinen ve santral sinir sistemi dışında da kullanılan vazodilatör ilaçların yanı sıra, curcuminin özellikle serebral damarlar üzerindeki vazodilatör etkisini girişimsel radyolojik yöntemler kullanarak ortaya koymaya çalışmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: Çalışma her birinde 16 adet sıçan bulunan beş adet gruptan oluşturulmuştur. Birinci grupta sıçanlara herhangi bir ilaç uygulanmamış sadece anjiyografik görüntüleme olarak kontrol grubu oluşturulmuştur. İkinci gruptaki sıçanlara kalpten alınan 0.1 ml otolog kan stereotaksik başlık kullanılarak perkutan olarak sisterna magnaya enjekte edilmek suretiyle spontan SAK oluşturulmuş, sonrasında anjiyografi yapılmıştır. Üçüncü gruptaki sıçanlara 2 mg/kg nimodipin intraperitoneal yolla uygulanmış, tedavi sonrası anjiyografik görüntüleme alınmıştır. Dördüncü gruptaki sıçanlara 2 mg/kg papaverin ve beşinci gruptaki sıçanlara 300 mg/kg curcumin benzer yolla uygulanmıştır. Girişim amacıyla kullanılan kateter referans alınarak sağ ve sol karotis çapları ölçülmüştür.

BULGULAR: Tüm gruplarda arcus aorta kateterizasyonu sonrası kontrast madde enjeksiyonu ile arcus aorta, bilateral karotid arterler ve bilateral vertebral arterlerdeki dolum görüldü. Gruplar arası referans değer olarak alınan kateter ölçümünde anlamlı fark bulunamadı ($F=1.01$; $p=0.40$). Gruplar arası sağ CCA ve sol CCA değerleri sırasıyla verilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($F_{sağ}=8,9$, $p<0.001$; $F_{sol} 8,5$, $p<0,001$).

SONUÇ: Çalışmamızda kullandığımız üç ilacın ICA üzerinde benzer şekilde dilatasyon yaptığı radyolojik olarak gösterilmiş, aralarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Olumlu etkileri olan nimodipin, papaverin ve curcuminin tedavi amacıyla kullanımları sırasında yan etki profillerinin gözden geçirilmesi ve ilaç seçiminin tedavi etkinliğinin yanında farklı kriterler ile de yapılması uygun olacaktır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Curcuminin, Nimodipin, Papaverin, Nöroendovasküler uygulamalar, Vazospazm, Sıçan

ABSTRACT

AIM: The aim of our study was to demonstrate the vasodilator effect of curcumin, especially on cerebral vessels, using interventional radiologic methods, in addition to vasodilator drugs such as nimodipine and papaverine, whose mechanisms of action are known and used outside the central nervous system.

MATERIAL and METHODS: The study consisted of five groups of 16 rats each. In the first group, the rats were not administered any medication and only angiographic imaging was performed to form a control group. In the second group, spontaneous SAH was induced by percutaneously injecting 0.1 ml of autologous blood from the heart into the cisterna magna using a stereotaxic head, followed by angiography. In the third group, 2 mg/kg nimodipine was administered intraperitoneally and angiographic imaging was obtained after treatment. Rats in the fourth group received 2 mg/kg papaverine and rats in the fifth group received 300 mg/kg curcumin in a similar manner. Right and left carotid diameters were measured with reference to the catheter used for intervention.

Haydar Eren ÖZKAYA  : 0000-0002-6134-1795Emine AVGIN  : 0009-0001-3231-1781Buğra TEKİNEL  : 0000-0002-0736-1007Mustafa ÇETİNER  : 0000-0002-4420-6452Hasan Emre AYDIN  : 0000-0002-8932-1542

RESULTS: In all groups, filling in the arcus aorta, bilateral carotid arteries and bilateral vertebral arteries was observed with contrast agent injection after arcus aorta catheterization. There was no significant difference between the groups in the catheter measurement taken as reference value ($F=1.01$; $p=0.40$). Right CCA and left CCA values between the groups were given respectively and a significant difference was found between the groups ($F_{right}=8.9$, $p<0.001$; $F_{left} 8.5$, $p<0.001$).

CONCLUSION: The three drugs we used in our study were shown to dilate the ICA in a similar manner radiologically and no significant difference was found between them. It would be appropriate to review the side effect profiles of nimodipine, papaverine and curcumin, which have positive effects, during their use for therapeutic purposes and to make drug selection based on different criteria besides treatment efficacy.

KEYWORDS: Curcumin, Nimodipine, Papaverine, Neuroendovascular applications, Vasospasm

■ GİRİŞ

Subaraknoid Kanamalar (SAK), akut başlangıçlı, serebral subaraknoid aralığa, araknoid ve piamater arasına yayılan, genellikle arteriyel, nadiren venöz kaynaklı kanamalardır (4). En sık kafa travması sonrası görülürken, spontan SAK %75-80 rüptüre intrakranial anevrizmalara bağlı olarak ortaya çıkar (5). Mortalitesi mevcut tedavi uygulamalarına rağmen yüksek bir hastalıktır. Vazospazm serebral damarlardaki kasılma ve gevşeme faktörleri arasındaki dengenin bozulmasına bağlı ortaya çıkan patolojik bir durumdur (1). SAK sonrası serebral vazospazm hastaların %30-70 inde başarılı cerrahi veya endovasküler tedaviye rağmen görülür ve bu hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir (6). SAK sonrasında ortaya çıkan erken beyin hasarı ve serebral vazospazm, farklı deneysel hayvan modelleri üzerinde farklı ilaçlar ile çalışılmasına rağmen patofizyolojisi halen bilimsel olarak çözülememiş, mortaliteyi önemli oranda etkileyen durumlardır (2,7). Elde edilen verilerin yanında, etkin bir tedavi sağlayabilmek amacıyla deneysel ilaç araştırmaları halen devam etmektedir (9). Özellikle karotid sistem gibi adrenerjik innervasyonun fazla olduğu bölgelerde vazospazmın daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Serebral Anjio; beyin, boyun ve spinal kordun damarlarını ve bunlara ait patolojileri görüntülemek için, selektif damar kateterizasyonu ile damar içine kontrast madde verilerek yapılan invazif bir görüntüleme tekniğidir. Digital Subtraction Angiography (DSA) görüntü dijital olarak oluşturulur. Konvansiyonel anjiyografiden farkı sadece vasküler yatağın bulunduğu görüntüler sağlamasıdır.

Curcumin, yemeklerde sarı renk veren baharat olarak kullanılan Zerdeçal (hindsafranı)'ın içerisinde bulunmaktadır. Tropikal bir bitki olan *Curcuma longa* (Zingiberaceae)'nin sarı tozundan üretilir. Curcumin, doğu toplumlarında özellikle Hint ve Çin geleneksel tıbbında lokal / topikal ve genel kullanım görmüş cilt, mide-bağırsak hastalıklarıyla yara iyileşmesinde kullanılmıştır. Bununla birlikte yapılmış olan epidemiyolojik, klinik ve hayvan çalışmaları ile Curcumin'in birçok biyolojik etkisi moleküler mekanizmaları açıklanmaya çalışılmıştır (18). Antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar, yara iyileştirici, antimutajenik, antikarsinojenik, antimetaztatik, nöro koruyucu, angiogenezi düzenleyici birçok özelliği ispatlanmış olup doz aşımında toksik özellik göstermeyen doğal bir maddedir. Biz de çalışmamızda curcuminin serebral damarlar üzerindeki vazodilatör etkisini göstereceğiz.

Curcuminin, sempatik blokaj ve NO aracılığıyla büyük arterlerde damar içi basıncı azalttığı ve bu etkiyi vazodilatasyon yaparak gösterdiği bilinmektedir (10). Ayrıca trombosit adezyonunu engelleyerek de beyin dokusunu iskemiye karşı koruduğu bilinmektedir (11). Çalışmamızda; nimodipin ve papaverin gibi etki mekanizmaları bilinen ve santral sinir sistemi dışında da kullanılan vazodilatör ilaçların yanı sıra, curcuminin özellikle serebral damarlar üzerindeki vazodilatör etkisini girişimsel radyolojik yöntemler kullanarak ortaya koymak amaçlanmıştır.

■ GEREÇ ve YÖNTEMLER

Hayvanlar

Çalışmamızda yaşları 6-8 haftalık, ortalama ağırlığı 200-250 gram olan 80 adet Sprague-Dawley dişi sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışma sırasında uygun sıcaklık ($21\pm 2^\circ\text{C}$) ve nem (60 ± 5 nem) ortamında gözlemlendi. Hayvanlar, bir hafta boyunca çevreye uyumlarının sağlanması amacıyla bu ortamda gözlemlendi.

Deneysel SAH modelinin oluşturulması ve nörovasküler görüntüleme

Baş fleksiyona getirilerek oksipito-atlant mesafeden stereotaksik başlık kullanılarak 22G kanül ile ponksiyon yapılmış ve subaraknoid mesafeye ulaşılmıştır. Ksifoid çıkıntının sol tarafı referans nokta alınarak 30 derecelik bir açıyla göğüs boşluğunda ilerlenerek kalpten alınan 0,1 ml non-heparinize otolog arteriyel kan steril şartlarda stereotaksik başlık kullanılarak perkutan subaraknoid mesafeye verilmiştir (Şekil 1). Serebral anjiyografik görüntüleme amacıyla sıçanlar genel anestezi (60 mg/kg ketamin im, 10 mg/kg Xylazine im) sonrası sırtüstü pozisyonunda çalışma tahtası üzerine sabitlenmiştir. Daha sonra sıçanlara torakotomi yapılmıştır. Kalp atımı gözlemlendikten sonra steril 22G kanül yardımıyla sol ventrikülden aorta içine girilerek yerleştirilmiştir. Hazırlanan kontrast madde (diatrizoic asit, 100 ml) arter içine kanül yardımıyla enjekte edilmiş ve arkus aorta ile bilateral karotid arter anjiyografik görüntülemesi alınmıştır. İşlem sonrasında tüm denekler kalp kanı boşaltılarak sakrifiye edilmiştir. Çalışma herbirinde 16 adet sıçan bulunan beş adet gruptan oluşturulmuştur. Birinci grupta sıçanlara herhangi bir ilaç uygulanmamış sadece anjiyografik görüntüleme olarak kontrol grubu oluşturulmuştur. İkinci gruptaki sıçanlara kalpten alınan 0.1 ml otolog kan stereotaksik başlık kullanılarak perkutan olarak sisterna magnaya enjekte edilmek suretiyle

spontan SAK oluşturulmuş, sonrasında anjiyografi yapılmıştır. Üçüncü gruptaki sıçanlara 2 mg/kg nimodipin intraperitoneal yolla uygulanmış, tedavi sonrası anjiyografik görüntüleme



Şekil 1: Perikutan sisterna manga enjeksiyonu.



Şekil 2: Arcus aorta enjeksiyonu sonrası Anjiyografi görüntüsü.

Tablo I: Çalışma Grupları (n=16)

SAK	Tedavi	Anjiyografi
• -	-	+
• +	-	+
• +	Nimodipine 2 mg/kg	+
• +	Papaverine 2 mg/kg	+
• +	Curcumin 300 mg/kg	+

SAK: Subaraknoid kanama.

Tablo II: Gruplar Arası Katater Ölçümleri Belirtilen İstatistikler ve Çoklu Karşılaştırma Tablosu

Kateter	Mean	Kontrol	Nimodipin	Curcumin	Papaverin
Kontrol	23	-	0,003	0,001	0,002
Nimodipin	22	-	-	0,999	0,978
Curcumin	22.67+-3.2	-	-	-	0,979
Papaverin	20.78+-2.22	-	-	-	-

alınmıştır. Dördüncü gruptaki sıçanlara 2 mg/kg papaverin ve beşinci gruptaki sıçanlara 300 mg/kg curcumin benzer yolla uygulanmıştır (Tablo I). Tüm gruplar tedavi sonrası arcus aorta kateterizasyonu ile beyin anjiyografi işlemi yapılmıştır (Şekil 3).

Radyolojik Görüntüleme

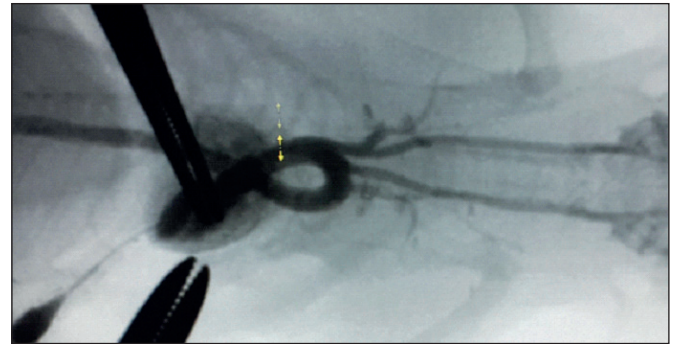
Serebral anjiyografi işlemi Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalı Anjiyografi ünitesinde Philips Allura Xper Fd10 anjiyografi cihazı kullanılarak yapılmıştır. Arcus aorta kateter uygulaması ve işlem sırasında uygulanan kontrast madde dozu standart olarak önceden belirlenmiş ve işlem bu doğrultuda çalışma ekibi tarafından yapılmıştır.

Radyolojik Değerlendirme

Subaraknoid kanama sonrası akut dönemde gelişen serebral vazospazmı görüntülemek amacıyla elde edilen radyolojik veriler Mac veri tabanlı Osirix MD 64 bit programı kullanılarak işlenmiş ve girişim amacıyla kullanılan kateter referans alınarak sağ ve sol karotis çapları ölçülmüştür (Tablo II).

İstatistiksel Analiz

Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21 paket programından yararlanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda Tek Yönlü Varyans Analizi (one way ANNOVA), gruplar arası farkların belirlenmesinde POST HOC testlerden Tukey testi kullanılmıştır. Sağ ve sol CCA değerleri arasındaki farkların belirlenmesinde Paired Samples t test (eşleştirilmiş t testi) kullanılmıştır. Veriler +/- SD olarak özetlenmiştir. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Şekil 3: Arcus Aorta Kateterizasyonu.

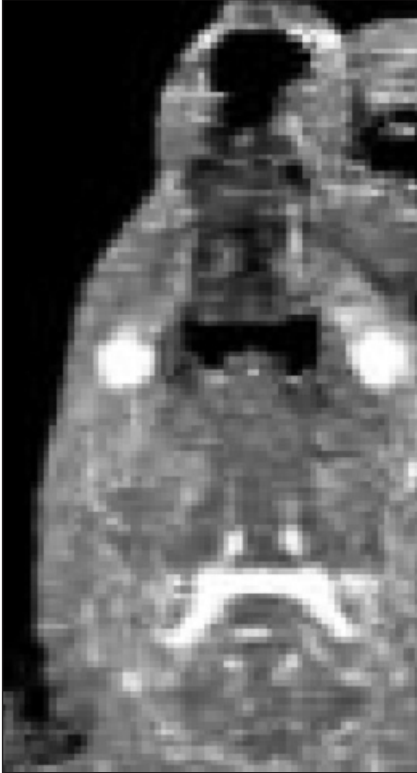
■ BULGULAR

Anjiyografik Görüntüleme

Tüm gruplarda arcus aorta kateterizasyonu sonrası kontrast madde enjeksiyonu ile arcus aorta, bilateral karotid arterler ve bilateral vertebral arterlerdeki dolun görüldü.

Bilgisayar Destekli Görüntüleme Ölçümleri

Tüm sıçanlardan işlem sonrasında elde edilen görüntüler ölçüm amacıyla Osirix MD programında işlendi (Şekil 5).



Şekil 4: Bilateral karotid arter görüntüleme (3D).

Gruplar arası referans değer olarak alınan kateter ölçümünde anlamlı fark bulunamadı ($F=1.01$; $p=0,40$). Gruplar arası sağ CCA ve sol CCA değerleri sırasıyla verilmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($F_{sağ}=8,9$, $p<0.001$; $F_{sol} 8,5$, $p<0,001$) (Tablo II,III,IV).

■ TARTIŞMA

Sıçanlardaki dolaşım sistemi diğer memeliler benzer şekildedir. Aort sol ventrikülden çıktuktan sonra kavis yapan kısmında brakiosefalik trunkus, sol karotis komunis ve sol subklavian arter çıkar. Brakiosefalik trunkus sağ karotis komunis ve sağ subklavian arter dallarını verir. Sağ ve sol karotis komunisler trakeanın her iki yanında ilerledikten sonra tiroid bezi üst kenarında internal ve eksternal dallarına ayrılır (13). İnternal

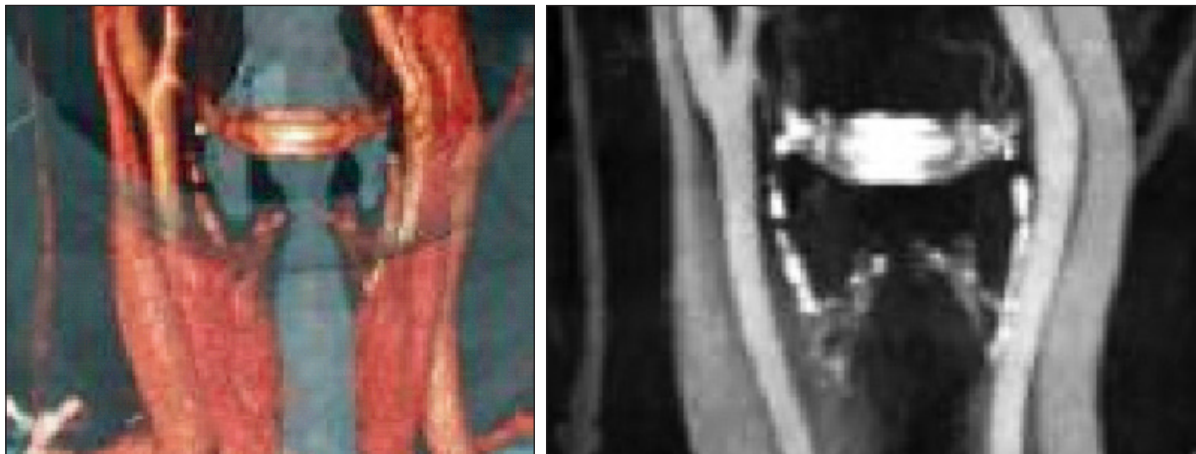
Tablo III: Kontrol, Sağ CCA ve Sol CCA Çoklu Karşılaştırma Verileri (ANOVA)

	Mean	F	p-değeri
Kateter	12,037 11,884	1,013	0,402
Sağ CCA	536,704 60,210	8,914	<0,001*
Sol CCA	505,054 59,198	8,532	<0,001*

CCA: Common carotid artery.

Tablo IV: Gruplar Arası Sağ ve Sol CCA Ölçümleri Kıyaslanması (t testi)

	T	df	p-değeri
Kontrol	0,967	7	0,366
Nimodipin	2,907	5	0,034*
Curcumin	0,133	8	0,898
Papaverin	1,644	8	0,139



Şekil 5: Bilateral karotid ve vertebral arterin Osirix MD destekli görüntüsü.

karotid Arter; servikal, petröz, kavernöz ve serebral parçalara ayrılarak incelenir. Petröz parça temporal kemiğin petröz kısmının içerisinde yer alır. Arteri superior servikal ganglionun dalı olan karotid otonomik pleksus sarar. Yoğun otonomik sinir lifleri içermesi çalışmamıza yön vermiştir. Akut dönemdeki sempatik etkiye bağlı vasküler yanıtı değerlendirmek amacıyla karotid arter seçilmiştir (19).

Endovasküler yöntemler sıçanlarda selektif kateterizasyon ile deneysel olarak ilaç uygulamaları ve görüntüleme amacıyla kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Özellikle Wixon ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve günümüze kadar çeşitli modifikasyonlara uğramış selektif İCA kateterizasyonundaki cerrahi zorluklar ve komplikasyonlar nedeniyle dezavantajları olsa da perkutan proksimal kateterizasyonun daha kolay uygulanabilir olduğu görülmüştür. Özellikle kalıcı İCA kateterizasyonunda enfeksiyon ve emboli gibi ciddi komplikasyonlar ile karşılaşmaktadır (14). Çalışmamızda bilateral İCA görüntüleme amacıyla perkutan arcus aorta kateterizasyonu yapılmış, bu sayede İCA kateterizasyon başarı oranı %95'lere ulaşsa dahi cerrahi işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonlar azaltılmıştır. Selektif kateterizasyona göre proksimal bölge kateterizasyonunda dezavantaj olan çok sayıda damara ilaç enjeksiyonu (bilateral karotis ve vertebral arterler) çalışmamızda farklı arter çaplarının ilaçlara yanıtlarını değerlendirme imkânı sağlamıştır. Enjeksiyon sonrası ilaç yanıtının katetere daha yakın olan sol İCA, sağ İCA'ye göre daha fazla etkilediği ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (15,3).

Nimodipin serebral damarlara yüksek selektif olması nedeniyle düşük dozlarda sistemik kan basıncında majör düşme yapmadan serebral damarlarda dilatasyon yapar ve serebral vazospazmı engeller (16). Lokal uygulamada düşük dozlarda bile güçlü vazodilatör etki göstermektedir (17). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak nimodipin uygulaması sonrası yapılan kateterizasyonda, dilatasyonun bilateral İCA'da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Güncel, güvenli ve yaygın kullanımı olan bir ilaçtır.

Direkt etkili periferik vazodilatör ilaç olan papaverin, serebral vazospazm tedavisinde invitro ve invivo modellerde döküman-te edilmiştir (8). Her ne kadar selektif intra-arterial uygulamada vazospazm tedavisinde etkin olduğu bilinse de papaverinin yüksek dozlarda superselektif uygulamada serebral damarlara zarar verdiği Yoshimuro ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da gösterilmiştir (20). Ayrıca yapılan çalışmalarda vazospazm sonrası lokal intraarterial papaverin uygulamasına bağlı intrakranial basınç artışı ve reverse vazospazm gibi ciddi yan etkileri gösterilmiştir (12). Çalışmamızda literatüre uygun dozda kullanılan papaverinin serebral damarlara selektif olan nimodipin ile karşılaştırıldığında benzer şekilde İCA dilatasyonu yaptığı görülmüştür. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur, bu nedenle papaverinin, literatürde bildirilen ciddi serebral vasküler yan etkilerinden dolayı serebral kullanımda dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz (3,21).

Curcuminin, sempatik blokaj ve NO aracılığıyla büyük arterlerde damar içi basıncı azalttığı ve bu etkiyi vazodilatasyon yaparak gösterdiği bilinmektedir (22). Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak İCA üzerinde dilatasyon yaptığı saptan-

mıştır. Günümüze kadar literatürde bildirilen toksik etkisinin olmaması curcuminin vasküler dilatasyonu sağlamak amacıyla vazospazm tedavisinde güvenle kullanılabilmesini düşündürmektedir.

■ SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız üç ilacın İCA üzerinde benzer şekilde dilatasyon yaptığı radyolojik olarak gösterilmiş, aralarında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Olumlu etkileri olan nimodipin, papaverin ve curcuminin tedavi amacıyla kullanımları sırasında yan etki profillerinin gözden geçirilmesi ve ilaç seçiminin tedavi etkinliğinin yanında farklı kriterler ile de yapılması uygun olacaktır.

■ YAZAR KATKILARI

Çalışmanın fikri veya tasarımı: HEÖ, EA, BT, MÇ, HEA

Veri toplama: HEÖ, EA, BT, MÇ, HEA

Veri analizi ve yorumlama: HEÖ, EA, BT, MÇ, HEA

Makale taslağının hazırlanması: HEÖ, EA, BT, MÇ, HEA

Makalenin kritik revizyonu: HEÖ, EA, BT, MÇ, HEA

Diğer (çalışma denetimi, fonlar, materyal, vb...): HEÖ, EA, BT, MÇ, HEA

Tüm yazarlar (HEÖ, EA, BT, MÇ, HEA) sonuçları gözden geçirmiş ve makalenin son hâlini onaylamıştır.

■ KAYNAKLAR

1. Archavlis E, Nieves MC: Cerebral vasospasm: A review of current developments in drug therapy and research. *J Pharm Technol Drug Res* 2:18, 2013
2. Arnberg F, & Samén E, Lundberg J, Lu L, Grafström J, Söderman M, Stone-Elander S, Holmin S: Selective intra-arterial administration of 18F-FDG to the rat brain - effects on hemispheric uptake. *Neuroradiology* 56:375-380, 2014
3. Cho WS, Kang HS, Kim JE, Kwon OK, Oh CW, Son YJ, Know BJ, Jung C, Hang MH: Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Interv Neuroradiol* 17:169-178, 2011
4. Cook AD: Mechanisms of cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *PharmacTher* 66:259-284, 1995
5. Dewar AM, Clark AR, Singer JA, Frame DM: Curcumin mediates both dilation and constriction of peripheral arterioles via adrenergic receptors. *J Invest Dermatol* 131:1754-1760, 2011
6. Erdi FM, Guney O, Kiyici A, Esen H: The effects of Alpha Lipoic Acid on Cerebral vasospasm following experimental subarachnoid hemorrhage in the rabbit. *Turk Neurosurg* 21:527-533, 2011
7. Fassbender K, Hodapp B, Rossol S, Bertsch T, Schmeck J, Schutt S, Fritzing M, Horn P, Vajkoczy P, Kreisel S, Brunner Z, Schmiedek P, Hennerici M: Inflammatory cytokines in subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 534-537, 2001
8. Fonseca UNK, Nielsen SG, Hau J, Hansen AK: Permanent catheterization of the carotid artery induces kidney infection and inflammation in the rat. *Lab Anim* 44:46-53, 2010

9. Greene EC: Anatomy of the Rat. In: American Philosophical Society Transactions, 1970 (E-book)
10. İsmailoğlu Ö, Albayrak B, Çetinalp E: Travmatik subaraknoid kanamalarda nimodipinin etkisi. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg* 2:200-204, 2009
11. Kerz T, Boor S, Beyer C, Welschehold S, Schuessler A, Oertel J: Effect of intraarterial papverine or nimodipine on vesseldiameter in patients with cerebral vasospasm after SAH. *Br J Neurosurg* 4:517-524, 2012
12. Li X, Wang YXJ, Zhou X, Guan Y, Tang C: Catheterization of the hepatic artery via the left common carotid artery in rats. *Cardiovasc Intervent Radiol* 29:1073-1076, 2006
13. Özdemir M, Bozkurt M, Kahiloğulları G, Uğur HÇ, Egemen N: Subaraknoid kanama ve komplikasyonlarının tedavisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 64:52-55, 2011
14. Pluta MR, Schwartz HJ, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald LR, Nishizawa S, Kiris T, Leroux P, Zhang JH: Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: Time for a new world of thought. *Neurol Res* 31:151-158, 2009
15. Ryu C, Koh J, Yu S, Kim E: Vasogenic edema of the basal ganglia afterintraarterial administration of nimodipine for treatment of vasospasm. *J Korean Neurosurg Soc* 49:112-115, 2011
16. Siasios I, Kapsalaki EZ, Fountas KN: Cerebral vasospasm phrmacologicaltreatment: An update. *Neurol Res Int* 2013: 571328, 2013
17. Snell SR: Blood supply of the brain and the spinal cord. In: *Clinical Neuroanatomy*. Lippincott Williams and Wilkins, 2010: 475-483
18. Uzer N: Siçanlarda Deri Fleplerinin Yaşayabilirliğinde Curcumin Kullanımının Etkilerinin Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Sağlık Bakanlığı Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Kliniği, 2007
19. Vajkoczy P, Horn P, Bauhuf C, Munch E, Hubner U, Ing D, Thome C, Poeckler-Schoeninger C, Roth H, Schmiedek P: Effect of intra-arterial papaverine on regional cerebral blood flow in hemodynamically relevant cerebral vasospasm. *Stroke* 32:498-505, 2001
20. Yoshimura S, Hashimoto N, Goto Y, Sampei K, Tsukahara T, Iihara K: Intraarterial infusion of high-concentration papaverine damages cerebral arteries in rats. *Am J Neuroradiol* 17:1891-1894, 1996
21. Zhang L, Gu Z, Qin Z, Liang Z: Effect of curcumin on the adhesion of platelets to brain microvascular endothelial cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 29:800-807, 2008
22. Zubhow AY, Ogihan K, Bernanke DH, Parent AD, Zhang J: Apoptosis of endothelial cells in vessels attached by cerebral vasospasm. *Surg Neurology* 53:206-216, 2000