



## Tavşanlarda Deneysel Subaraknoid Kanama Modelinde IV %20 Mannitolün Serebral Vazospazm Üzerine Etkileri

Ömer Sanrı<sup>1</sup>, Adil Yılmaz<sup>2</sup>, Abdurrahman Arpa<sup>3</sup>, Pınar Aydın Öztürk<sup>3</sup>, Yahya Turan<sup>4</sup>

1 Şırnak Devlet Hastanesi, Nöroşirurji Bölümü, Şırnak, Türkiye

2 Özel Buhara Hastanesi, Nöroşirurji Bölümü, Erzurum, Türkiye

3 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Bölümü Diyarbakır, Türkiye

4 Kocaeli Medicalpark Hastanesi, Nöroşirurji Bölümü, Kocaeli, Türkiye

Geliş: 29.07.2023; Revizyon: 09.11.2023; Kabul Tarihi: 13.11.2023

### Öz

**Amaç:** Taradığımız tüm ingilizce literatürde Subaraknoid Kanama (SAK) tedavisinde sıklıkla kullanılan %20 mannitolün serebral vazospazm üzerine etkilerinin incelenmediğini gördük. Bu nedenle bu çalışmada tavşanlarda deneysel SAK modelinde bir osmotik diüretik ajan olan ve kafa içi basınç artışı sendromu (KİBAS) durumunda sıklıkla kullanılan intravenöz %20 mannitol uygulamasının serebral vazospazm üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmamızda 28 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanı kullanıldı. Tavşanlar Grup 1 (kontrol, n=7), Grup 2 (SAK (+), n=7), Grup 3 (SAK(-)%20 Mannitol (+), n=7), Grup 4 (SAK(+), %20 Mannitol(+), n=7) olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Deneysel SAK modeli Grup 2 ve 4'teki tavşanların sisterna magnalarına otolog arteryel kan verilerek SAK oluşturuldu. Grup 3 ve 4'teki tavşanlara 1gr/kg/gün % 20 mannitol 4 eşit doza bölünerek 3 gün süre ile intravenöz olarak verildi.

Tüm tavşanlar SAK oluşumunu takip eden 72.saatte sakrifiye edilerek beyin beyin sapı global olarak çıkarılıp fiske edildi. Deneklerin baziller arterlerinden elde edilen kesitler Hematoksilen ve Eosin ile boyanarak mikroskop altında incelendi.

**Bulgular:** Elde edilen baziller arter kesitlerinde damar kalınlığı, damar çapı, lümen çapı, lümen kesit alanı ve damar toplam alanları ölçüldü. Grup 1,3,4 arasında damar duvar kalınlığı yönünden anlamlı fark saptanmadı(p=0,01). Tüm gruplar arasında en fazla damar duvar kalınlığı grup 2'de ölçüldü. Grup 1 ve 3 karşılaştırıldığında baziller arter lümen çapları arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,46). Grup 1,2,4 lümen çapları arasında fark saptanmadı. Baziller arter lümen kesit alanları arasında da anlamlı fark saptanmadı (p=0,08).

**Sonuç:** %20 Mannitol tedavisinin Subaraknoid kanama deneysel modeli sonrası gelişen serebral vazospazm üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Subaraknoid kanama, serebral vazospazm, mannitol, baziller arter, deneysel subaraknoid kanama

DOI: 10.5798/dicletip.1412088

**Correspondence / Yazışma Adresi:** Pınar Aydın Öztürk, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Bölümü Diyarbakır, Türkiye e-mail: aydinpinar12@gmail.com

## Effects of IV 20% Mannitol on Cerebral Vasospasm in an Experimental Subarachnoid Hemorrhage Model in Rabbits

### Abstract

**Objective:** We found that the effects of 20% mannitol, which is frequently used in the treatment of subarachnoid hemorrhage (SAH), on cerebral vasospasm have not been investigated in the English literature. Therefore, in this study, we aimed to investigate the effects of intravenous 20% mannitol, an osmotic diuretic agent frequently used in the treatment of increased intracranial pressure syndrome (ICPPS), on cerebral vasospasm in an experimental SAH model in rabbits.

**Method:** In our study, 28 New Zealand white rabbits were used. The rabbits were divided into 4 groups as Group 1 (control, n=7), Group 2 (SAH(+), n=7), Group 3 (SAH(-), 20% Mannitol(+), n=7), Group 4 (SAH(+), 20% Mannitol(+), n=7). Experimental SAH model SAH was induced by injecting autologous arterial blood into the cisterna magna of rabbits in Groups 2 and 4. Rabbits in groups 3 and 4 received 1 g/kg/day 20% mannitol intravenously for 3 days divided into 4 equal doses.

All rabbits were sacrificed at the 72nd hour following SAH formation and the brain brainstem was removed globally and fixed. Sections obtained from the basilar arteries were stained with Hematoxylin and Eosin and examined under a microscope.

**Results:** Vascular thickness, vessel diameter, lumen diameter, lumen cross-sectional area and total vessel area were measured in the basilar artery sections obtained. There was no significant difference between groups 1,3,4 in terms of vessel wall thickness (p=0.01). Among all groups, the highest vessel wall thickness was measured in group 2. There was no significant difference in basilar artery lumen diameter between groups 1 and 3 (p=0.46). No difference was found between the lumen diameters of groups 1,2,4. There was also no significant difference between basilar artery lumen cross-sectional areas (p=0.08).

**Conclusion:** It was determined that 20% mannitol treatment had no positive or negative effect on cerebral vasospasm that developed after the experimental model of subarachnoid hemorrhage.

**Keywords:** Subarachnoid hemorrhage, serebral vasospasm, mannitol, basilar artery, experimental subarachnoid hemorrhage.

### GİRİŞ

Spontan subaraknoid kanama (SAK); subaraknoid boşlukta meydana gelen ve sıklıkla anevrizma rüptürüne bağlı olarak meydana gelen kanama olarak tanımlanır<sup>1,2</sup>. Tüm inmelerin %5-10'unu oluşturduğu bilinmektedir<sup>3</sup>. Mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek bir patoloji olup bu durumdan tekrar kanama (rebleeding) ve vazospazm sorumlu tutulmaktadır<sup>4</sup>. Vazospazm ise subaraknoid kanama ile ilişkilendirilmiştir<sup>5</sup>. Kanamanın 3. gününden itibaren ortaya çıkan arter lümenindeki daralmanın şiddetine bağlı olarak, geç nörolojik kayıp, baş ağrısı ve klinik kötüleşme serebral vazospazmı akla getirmelidir<sup>6</sup>. Radyolojik olarak gösterilmesi tek

başına tanı koydurmasada klinik tanıyı destekler.

SAK sonrası KİBAS'dan intraventriküler kanama, intraparaknoidal kanama ve beyin ödemi gibi etkenler sorumlu tutulmaktadır. Hematomun boşaltılması, ventriküler kateter yerleştirilmesi, sedasyon, farmakolojik tedavi ve ventilasyonun düzenlenmesi uygulanabilecek tedavi yöntemlerindedir<sup>7</sup>.

%20 mannitolün kafa içi basıncını azalttığı gösterildikten sonra KİBAS'da sıklıkla kullanılan bir ajan haline gelmiştir<sup>8</sup>. %20 mannitol plazma ve beyin dokusu arasında ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar<sup>9</sup>.

Bu çalışma ile SAK sonrası gelişebilen KİBAS tedavisinde kullanılan mannitolün tavşanlarda deneysel SAK sonrasında gelişen serebral vazospazm üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

## YÖNTEMLER

Bu deneysel çalışma, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 14.01.2015 tarih ve 2015/6-8 onay numarası alındıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışma Dicle Üniversitesi sağlık araştırmaları laboratuvarında uygun koşullarda gerçekleştirildi.

Çalışmaya toplam 28 adet Yeni Zelanda Beyaz Tavşanı dahil edildi. Bu denekler her grupta 7 denek olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Tavşanlar kontrol grubu, SAK oluşturulmayıp sadece %20 Mannitol verilen grup, SAK oluşturulup %20 Mannitol verilmeyen grup ve SAK oluşturulup %20 Mannitol verilen grup olmak üzere 4 gruba ayrıldı (Tablo 1).

**Tablo 1:** Gruplar

<b>Grup 1</b>	Kontrol
<b>Grup 2</b>	SAK (+)
<b>Grup 3</b>	SAK(-), Mannitol (+)
<b>Grup 4</b>	SAK (+) + Mannitol (+)

## Cerrahi Teknik

Deney günü tavşanlarda 8 saatlik açlık sonrası anestezi olarak 80 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg/kg xylazin hidroklorid (Rompun®; Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya) ile anestezi uygulandı. Anestezi sonrası denekler kendi solunumlarına bırakıldı.

SAK modeli oluşturma; Genel anestezi sonrası deneklerin başı hafif fleksiyonda iken palpasyonla oksiput ile servikal 1. vertebra arası tespit edildi. Tıraş sonrası yaklaşık 1 cm'lik cilt insizyonu sonrası adale diseksiyonu yapıldı. Oksiput ile servikal 1. vertebra mesafesi açığa çıkarıldı (Figür 1). Bu alandan insülin enjektörü yardımı ile sisterna magnaya

ulaşarak yaklaşık 1 cc beyin omurilik sıvısı (BOS) boşaltıldı. BOS boşaltma işlemi sonrası denğin kulak arterinden alınan 2 cc kan sisterna magnaya enjekte edildi (Figür 2). Böylelikle SAK modeli oluşturulurken KİBAS gelişimini de sağladık. SAK oluşturulduktan sonra hayvanlar 45 derecelik trendelenburg pozisyonunda 15 dakika bekletildi. Sonrasında primer kapama yapıldı.



**Figür 1.** Oksiput ile servikal 1. vertebra mesafesi

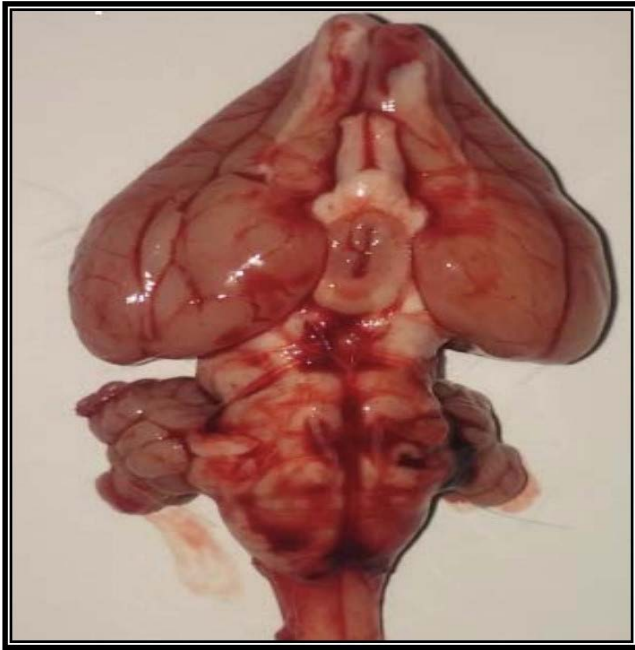


**Figür 2.** Sisterna magnaya kan enjeksiyonu işlemi

Grup 3 ve grup 4'deki hayvanlara %20 mannitol kulak venlerinden intravenöz yoldan verildi. %20 mannitol, SAK sonrasında 12. saatte başlamak üzere üç gün süre ile 6 saatte bir 1gr/kg/gün dozunda uygulandı.

72. saat sonunda yine genel anestezi sağlanıp torakotomi yapılan deneklerin desendan aortaları bulunarak klemp ile kapama yapıldı. Sol ventrikülleri 14 F nelaton sonda ile kanüle edilip buradan 1000 ml ringer laktat solusyonu

verildi. Beyin perfüzyonunu takiben kalbe geri dönen sıvı sağ atrium açılarak boşaltıldı. Ardından 100 ml %2'lik gluteraldehit solusyonu verilerek vasküler yapıların fiksasyonu sağlandı. Perfüzyon ve fiksasyon işlemini takiben geniş kraniektomi yapılarak beyin ve beyin sapı global olarak çıkarıldı (Figür 3). Çıkarılan dokular formaldehit içerisinde konularak +4 derecede muhafaza edildi. Bu dokulardan beyin sapı dikkatlice ayrıldı. Takiben, baziler arter yatağında kalacak şekilde boyu 5 mm ve eni 4 mm olan preparatlar mikroskop altında hazırlandı ve parafine gömüldü. Parafin bloklar hazır hale geldikten sonra her deneğin baziler arterinden 0.5 mikron kalınlığında 3 adet kesit alındı. Kesitler hemotoksilen eozin boyasıyla boyanarak incelemeye hazır hale getirildi. Preparatlar mikroskop altında 20X büyütmede incelenerek tüm kesitlerin fotoğrafları çekildi. Çekilen bu fotoğraflar üzerinden baziler arter lümen çapı ve baziler arter duvar kalınlıkları mikronmetre olarak baziler arter lümen kesit alanları ise mikronmetrekare olarak ölçüldü. Bu ölçümler için Spot Windows:Version 4.1 bilgisayar programı kullanıldı (Figür 4).



**Figür 3.** İşlem sonrası çıkarılan beyin ve beyin sapı



**Figür 4.** Histopatolojik inceleme ve ölçüm örneği

### İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı. Tip I hata ( $\alpha$ ) 0.05, testin gücü ( $1-\beta$ ) 0.95, etki büyüklüğü  $d=0.85$  (large) ve alternatif hipotez tek yönlü iken tek örnek t testi kullanılarak anlamlı bir fark bulunabilmesi için gerekli olan örneklem büyüklüğü 28 olarak hesaplandı. Gruplara göre ortalamaları elde etmek için ANOVA (tek yönlü varyans analizi), gruplar arası farkı incelemek amacıyla ise Kruskal Wallis testi uygulandı.  $p<0.05$  olarak değerlendirilen veriler anlamlı kabul edildi.

### BULGULAR

Tavşanlar 4 grup altında incelendi. Alınan baziler arter kesitlerinde damar kalınlığı, lümen çapı, damar çapı, lümen kesit alanları ve damar toplam alanı ölçüldü (Tablo 2).

Deneyssel olarak gerçekleştirilen SAK ve kontrol grubunda damar kalınlığı gruplara göre incelendi. Grup 1 (kontrol grubu) ile Grup 2 (SAK oluşturulmadan sadece % 20 Mannitol verilen grup) karşılaştırıldığında baziler arter damar kalınlıkları arasında anlamlı bir değişiklik olmadığı saptandı. Grup 1, Grup 2 ve Grup 4 (SAK oluşturulup % 20 Mannitol verilen gruplar) arasında damar kalınlığı yönünden anlamlı fark saptandı ( $F=4,002$   $p=0,01$ ). Tüm gruplar içinde en fazla damar kalınlığı Grup 2'de bulundu (Tablo 2).

Deneyssel olarak gerçekleştirilen SAK ve kontrol grubunda lümen çapı gruplara göre incelendi. Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında baziler arter lümen çapları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Grup 1, Grup 2 ve Grup 4’de gruplar arasında lümen çapı yönünden anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Deneyssel olarak gerçekleştirilen SAK ve kontrol grubunda lümen çapından hesaplanan lümen kesit alanları gruplara göre incelendi. Kontrol grubu ile SAK oluşturulmadan sadece % 20 Mannitol verilen grup karşılaştırıldığında baziler arter lümen alanları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

Kontrol, SAK oluşturulan ve SAK oluşturulup % 20 Mannitol verilen gruplar arasında lümen alanı yönünden anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Lümen kesit alanı SAK oluşturulup tedavi verilen grupta, SAK oluşturulup tedavi verilmeyen gruba göre anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

**Tablo II:** Deneklerin baziler arter ölçümleri

	Duvar kalınlığı ( $\mu\text{m}$ )	Lümen alanı ( $\mu\text{m}^2$ )	Toplam alan ( $\mu\text{m}^2$ )	Lümen apı ( $\mu\text{m}$ )	Toplam ap ( $\mu\text{m}$ )
Grup 1	131,53	162166,4	424170,5	2237	2771
	127,6	65648,21	321928,7	1723	2519
	142,3	72704,07	279231,8	1035	1944
	115,13	49208,3	214349,3	1169	1849
	128,6	66530,01	316486,4	1568	2306
	125,5	80350,7	325441,4	1678	2512
	133,5	86648,45	297466,7	1741	2601
Grup 2	165,3	73245,17	370637,4	1401	2371
	122	11514,99	316511,4	1253	2050
	142,86	92344,58	301194,3	1114	1952
	171,16	67699,2	333878,9	1013	2089
	159,53	75419,89	316087,7	1551	2349
	251,23	62111,82	320144,2	1353	2084
	255,81	66880,14	334845,6	1192	2247
Grup 3	141,86	98712,6	296851,7	1315	2311
	165,13	90405,1	287125	1257	2072
	143,9	82605,94	302757,6	1095	2066
	175,23	135985,7	437167,8	2736	3507
	132,56	90921,11	285020,4	1271	2099
	148,61	95651,4	311720,5	1480	2382
	154,84	103845,6	331290,6	1592	2452
Grup 4	141,2	118963	362741	1527	2215
	128,83	103180,8	319827,9	1326	2129
	135,96	48624,46	211916,3	866	1848
	182,28	76377,21	397759,9	2060	2790
	134,56	189952,7	453011,3	1682	2431
	136,47	102484,6	332564,3	1290	2114
	152,52	113644,3	365772,8	1681	2342

## TARTIşMA

SAK geçiren hastalarda asıl sorun, intrakranial arterlerdeki kalıcı vazospazm sonucu 3 ve 14. günler arasındaki subakut dönemde gelişen semptomatik beyin iskemisidir. Birçok deneyssel ve klinik çalışmaya rağmen etkin bir tedavisi ve önleme yöntemi bulunamamıştır<sup>10</sup>. SAK sonrası ilk iki hafta içinde serebral vazospazm varlığı mortaliteyi belirgin artırmaktadır<sup>11</sup>.

Vazospazm radyolojik olarak ilk kez 1951’de gösterilmiştir. Bu dönemden sonra birçok çalışmaya konu olmuştur. Yapılan alışmalarda SAK geçiren hastaların %70’inde radyolojik vazospazm görülürken ancak %30-40’ında semptomatik serebral iskemi geliştiği gözlenmiştir<sup>4,12,13</sup>.

SAK sonrası gelişen vazospazm halen deneyssel nöroşirurjinin önem arz eden konularından biri olmakla beraber etkin bir insan benzeri model yoktur ve araştırmalarda köpek, sıçan, primat, fare ve tavşan gibi hayvan modelleri kullanılmaktadır<sup>14</sup>. Çalışmamızı kolay bulunabilmeleri, kolay alışlabilmeleri ve daha önce yapılmış çalışmalar olması nedeniyle tavşanlar üzerinde gerçekleştirdik.

Literatürde tavşanlarda çeşitli tekniklerle SAK modeli oluşturulması ile ilgili yöntem mevcuttur. Bu yöntemler arasında orta serebral arter ve sagittal sinüse parasagittal kraniyotomi ile veya baziller artere ponksiyon ile SAK modeli oluşturma tariflenmiştir<sup>15</sup>. Bilateral karotid arter bağlanmasını takiben sisterna magnaya otolog kan enjekte ederek subaraknoid kanama modeli daha önce denenmiş olup anjiyografik vazospazmın maksimum 3 ve 4. günlerde olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>16</sup>. Biz SAK modeli olarak sisterna magnaya otolog kan enjeksiyon yöntemini kullandık. Vazospazmın pik günü olan 3. günü ise diseksiyon günü olarak belirledik.

Deneyssel vazospazmın değerlendirmesinde anjiyografi, transkraniyal doppler ve histolojik

ölçümler yaygın kullanılan yöntemler olup bölgesel serebral kan akımının ölçülmesi ve transkranyal magnetik stimülasyon gibi yöntemler de tariflenmiştir<sup>14</sup>. Biz çalışmamızda halen güvenilir ve sık kullanılan bir yöntem olmasının yanında kontrolü ve tekrarı mümkün olan kantitatif veriler sağlayabilmesi nedeniyle histolojik ölçümlerle değerlendirme yapmayı tercih ettik.

Mannitol 1962'de kafa içi basıncının azaltıcı etkisinin en az hipertonic üre kadar olduğu gösterildikten sonra nöroşirürjide kullanımı yaygınlaşmıştır<sup>8</sup>. Mannitol vücutta metabolize edilmez ve plazma proteinlerine bağlanmaz. Travmatik beyin ödeminin tedavisinde en fazla kullanılan ajandır<sup>16</sup>. Plazma ve beyin arasında bir ozmotik basınç farkı oluşturarak ödem sıvısının beyinden plazmaya geçişini sağlar<sup>18-20</sup>. Kafa içi basıncı düşürücü etkisinin başlaması 1-5 dakika arasındadır. Maksimum etkisi 20-60 dakikadır. 0,25 gr/kg mannitol dozunun bazı hastalarda kafa içi basıncını azaltmada yeterli olduğu gösterilmiştir. SAK sonrasında gelişen parankimal hematoma ve KİBAS durumlarında mannitol nöroşirürji pratiğinde sık kullanılan bir ajandır. Ayrıca anevrizma cerrahisi öncesi herniasyon riskini azaltmak, retraksiyon komplikasyonlarını azaltmak amaçlı kafa içi basıncını düşürmek için sıklıkla mannitol kullanılmaktadır. Albumin, mannitol, hipertonic sodyum klorid, gliserin ve dekstran gibi hiperosmotik/hiperonkotik ajanların özellikle intratekal, intrasisternal ve intraserebroventriküler uygulanmasının antioksidan ve koruyucu etkisi ile beyin ödemi üzerine deneysel çalışmalarda gösterilmiş etkinliği olduğu görülmüştür<sup>21</sup>. Ancak bildiğimiz kadarı ile ve taradığımız tüm İngilizce literatürde SAK tedavisinde sıklıkla kullanılan %20 mannitolun serebral vazospazm üzerine etkileri incelenmemiştir. Bu nedenle biz bu çalışmada intrasisternal olarak uygulanan mannitolün serebral vazospazm üzerine etkilerini incelemeyi amaçladık. Çalışmamızda

yer alan dört grup karşılaştırıldığında baziler arter kesit alanları ve baziler arter lümen çapları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmadı.

## SONUÇ

SAK oluşturulup tedavi alan grupta baziler arter çapları ve lümen kesit alanları SAK oluşturulup tedavi almayan gruba göre anlamlı fark bulunmamıştır. %20 mannitolün serebral vazospazm gelişimi üzerine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim bu çalışmamız bu konuyla ilgili bir ön çalışmadır. Daha geniş sayıdaki deneklerle ve daha farklı dozlarda %20 mannitol ile ileri deneysel çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Çalışmanın Kısıtlılıkları:** Sınırlı sayıda denek üzerinde yapılmış olması, denek üzerinde kullanılan maddenin insan üzerinde de birebir benzer etki gösterip göstermeyeceği bilinmemektedir. Ancak daha geniş sayıda ve farklı denek grupları üzerindeki etkisinin incelenmesi sonrasında belki postmortem çalışmalara öncülük etmesi için kullanılabilir bir çalışma olabilecektir.

**Etik Kurul Onayı:** Bu deneysel çalışma, Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 14.01.2015 tarih ve 2015/6-8 onay numarası alındıktan sonra gerçekleştirildi. Çalışma Dicle Üniversitesi sağlık araştırmaları laboratuvarında uygun koşullarda gerçekleştirildi.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

## KAYNAKLAR

1. Linn FH, Rinkel GS, Algra A, van Gijnns. Incidence of subarachnoid hemorrhage. Role of region, year and rate of computerized tomography. A meta anlysis. Stroke. 1996; 27: 625-9.

2. Topcu A, Özkul A. What is the need for repeat angiography in spontaneous subarachnoid hemorrhages with negative initial angiogram? *Dicle Med J.* 2021; 48 (1): 17-22
3. Weir B, McDonald RL. Intracraial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. An overview. In: Wilkins DH, Regechary SS, eds. 2 nd ed. New York. 1996; 26: 91-211.
4. Kiyak V, Oztanir MN, Turkmen NB, Tasdemir A, Ciftci O. Assessment of sertraline activity in a vasospasm model following experimental subarachnoid haemorrhage. *Med Science.* 2020; 9(4): 817-22.
5. Takahashi M, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage. *Contemporary Neurosurgery.* 2006; 28: 15.
6. 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.
7. Sun H, Zhang H, Ma J, Liu Y, You C. Evaluating the diagnostic accuracy of CT perfusion in patients with cerebral vasospasm after aneurysm rupture: a meta-analysis. *Turk Neurosurg.* 2014; 24(5): 757-62.
8. Selcuki D, Selcuki M. Aneurysmal subarachnoidal hemorrhage: post hemorrhagic complications. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; (2) 22: 79-84.
9. Kaufman AM, Cardosa ER. Aggrevation of vasogenic edema by multiple dose mannitol. *J Neurosurgery.* 1992; 77: 584-9.
10. Grasso G. An overview of new pharmacological treatments for cerebrovascular dysfunction after experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res Brain Res Rev.* 2004; 44 (1): 49-63.
11. Zhang H, Cook D. Cerebral vascular smooth muscle potassium channels and their possible role in the management of vasospasm. *Pharmacol Toxicol.* 1994; 75(6): 327- 36.
12. Vollrath B, Chan P, Findlay M, Cook D. Lazaroids and deferoxamine attenuate the intracellular effects of oxyhaemoglobin in vascular smooth muscle. *Cardiovasc Res.* 1995; 30: 619-26.
13. Liu-Deryke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy.* 2006; 26(2): 182-203.
14. Kozak N, Bereczki D, Szabo S. Predictors of Symptomatic Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: A Single Center Study of 457 Consecutive Cases. *Turk Neurosurg.* 2016; 26(4): 545-9.
15. Titova E, Ostrowski RP, Zhang JH, Tang J. Experimental models of subarachnoid hemorrhage for studies of cerebral vasospasm. *Neurol Res.* 2009 Jul; 31(6): 568-81.
16. Marbacher S, Fandino J, Kitchen ND. Standardintracranial in vivo animal models of delayed cerebral vasospasm. *Br J Neurosurg.* 2010; 24(4): 415-34.
17. Endo S, Branson PJ, Alksne JF. Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits. *Stroke.* 1998; 19 (11): 1420-5.
18. Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. *Hacettepe Taş Yayınları.* 2005; 553-4.
19. Garretson HD, McGraw CP, O-Connor C, et all. Effectiveness of Fluid Restriction, Mannitol and Furosemide in Reducing ICP. In *Intracranial Pressure V, Ishii S, Nagai H and Brock M(eds), Springer-Verlag Berlin.* 1993; 742-5.
20. Hartwell RC, Sutton LN. Mannitol, intracranial pressure and vasogenic edema. *Neurosurgery.* 1993; 32(3): 444-50.
21. Ates T, Gezercan Y, Menekse G, et all. The Effects of Stereotactic Cerebroventricular Administration of Albumin, Mannitol, Hypertonic Sodium Chloride, Glycerin and Dextran in Rats with Experimental Brain Edema. *Turk Neurosurg.* 2017; 27(6): 917-23.