

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA GEÇİCİ ANEVİRİZMA KLİBİNE BAĞLI**  
**KAROTİS DAMAR HASARI ÜZERİNE BARNİDİPİNİN**  
**HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

Dr.Selçuk KALKIŞIM

Trabzon-2012

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI**

**RATLARDA GEÇİCİ ANEVRİZMA KLİBİNE BAĞLI**  
**KAROTİS DAMAR HASARI ÜZERİNE BARNİDİPİNİN**  
**HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

**Uzmanlık Tezi**

Dr.Selçuk KALKIŞIM

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Süleyman BAYKAL

Trabzon-2012

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım 2006 yılından beri bu zorlu yolda bizlere desteğini esirgemeyen ve eğitimimize verdikleri katkılarından dolayı değerli Prof.Dr. Süleyman Baykal , Prof.Dr. Kayhan Kuzeyli , Prof.Dr. Haydar Usul , Doç.Dr.Ertuğrul Çakır , Uzm.Dr.Gürkan Gazioğlu ve Uzm.Dr. Uğur Yazar hocalarıma , araştırmaya destek veren mesai arkadaşlarıma, hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve desteklerini benden hiç esirgemeyen aileme ve dostlarıma

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr.Selçuk KALKIŞIM

**KISALTMALAR**

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**DSA:** Digital subtraction anjiogram

**FLAIR:** Fluid- attenuated inversion recovery

**LP:** Lomber ponksiyon

**MIP:** Maksimum Intensite Projeksiyon

**MRG:** Manyetik Rezonans Anjiografi

**MRA:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**SAK:** Subaraknoid kanama

**TOF:** Time of flight

## İÇİNDEKİLER

### 1. Giriş

### 2. Genel Bilgiler

2.1.Tarihçe

2.2.Serebrovasküler anatomi

2.3.Serebrovasküler fizyoloji

2.4.Damar histopatolojik yapısı

2.5.Subaraknoid kanama

2.6.İntrakranial anevrizmalar

2.7.Anevrizma klipleri ve özellikleri

2.8.Barnidipin

### 3. Materyal ve Metod

3.1.Deney hayvanları

3.2.Deney grupları

3.3.Metod

3.4.Histopatolojik değerlendirme

3.5.İstatistiksel değerlendirme

### 4. Bulgular

### 5. Tartışma

6. Sonuç

7. Türkçe zet

8. İngilizce zet

9. Kaynaklar

## 1.GİRİŞ

Subaraknoid kanama (SAK) ; subaraknoid mesafe içersine travmaya ya da damarlardaki defekte bağlı olarak arterlerden , nadiren venlerden , kanın geçmesi olarak tanımlanır. SAK ların en sık nedeni travmalar, spontan SAK ların en sık nedeni de ( %75-80 ) anevrizmalardır ( 1 ) .Sıklık sırasına göre bakıldığında SAK serebrovasküler hastalıklar arasında dördüncü sırada yer alır. İlk üç sırayı aterotromboz, emboli ve primer intraserebral kanama oluşturur. SAK , tanı ve tedavi yöntemlerinin son on yılda çok ilerlemesine rağmen hala yüksek mortaliteye sahiptir. Yaşayan hastalarda da yaşam kalitesini kötü etkileyen , uzun süreli fonksiyonel bozukluklara yol açan bir sorundur( 1 ) .

Anevrizma , damar duvarının özellikle bifurkasyon noktasından dışarıya doğru genişlemesi, balonlaşması halidir. Anevrizma kesesinin kapatılması ( klipleme-klipaj ) kanamanın tekrarlamasını engellemek içindir. Tedavisin de en ideal yöntem kliplemedir ( 2 ) . Kalıcı anevrizma klipleri radikal tedavi için kullanılır ( 3 ) . Geçici anevrizma klipleri anevrizma , mikrovasküler anastamoz, arteriyovenöz shunt , damar hastalıklarının operasyonunda sıkça başvurulmuş bir yardımcı yöntemdir ( 4 ) .

Geçici anevrizma klibi uygulamalarından sonra bazen nörolojik komplikasyonlar görülmesi üzerine çeşitli histolojik, immunohistokimyasal ve farmakolojik çalışmalar yapılmıştır. Geçici anevrizma kliplerine bağlı olarak hemen hepsinde damarların endotel ve düz kas tabakasında hasar olduğu görülmüştür (4) . Bunlara paralel olarak bu hasarı azaltmak için geçici anevrizma klibinin kullanımı ile birlikte çeşitli farmakolojik ajanların ( kalsiyum kanal blokerleri, immünsüpresif ajanlar, antineoplastik, antiagregan, antikoagülan ajanlar, konverting enzim inhibitörü, protein kinaz C inhibitörü, ornitin dekarboksilaz inhibitörü ) kullanımının faydalı olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır(4).

Barnidipin,lipofilik karakterde L-tipi kalsiyum kanallarına yüksek afinite gösteren uzun etki süreli dihidropiridin türevi olan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Esas olarak hafif-

orta dereceli esansiyel hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Antihipertansif etkisi yanında diüretik ve sitoprotektif etkisi de bilinmektedir. Dama duvarı üzerine vasodilatasyon etkisinin yanında vasoprotektif etkisiye sahiptir.

2

Bu nedenle bu çalışmadaki amacımız geçici kliplere bağlı vasküler vasküler yaralanmanın önlenmesi veya hafifletilmesi için barnidipinin kullanımının etkinliğini histopatolojik olarak değerlendirmek olacaktır. Eğer bu çalışma anlamlı sonuçlanırsa barnidipin geçici anevrizma klibine bağlı olarak meydana gelebilecek vasküler hasarların azaltılması amacıyla klinik tedavide kullanılabilirliği söz konusu olabilir.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.11 TARİHÇE

İntrakranial anevrizmalar , son yarım asırda önem kazansa da bu konuda ilk yazılı belge Mısır da elde edilen Ebers papirusudur. Bu papirusta muhtemelen ekstremitede gelişmiş olan bir anevrizma ateşte ısıtılan bir bıçak ile tedavi edildiği belirtilmektedir. Yine milattan önce Rufus , anevrizmanın travma sonrası oluşabileceğini belirtmiştir. 1679 da Bonet SAK ın muhtemelen anevrizma kaynaklı olduğunu, 1769 da Morgagni SAK ın kesin anevrizma kaynaklı olduğunu belirtmiştir(5) . Yine Morgagni 1775 de bir otopsi vakasında posteriyor serebral arter anevrizmasını göstermiştir. Gerçek anlamda ilk anevrizma tanısı Biumi tarafından 1765 de yapılmıştır. 1814 te kanamış bir baziller arter anevrizması Blackhall tarafından rapor edilmiştir (6) . Qincke, 1891 de lomber ponksiyonu tanımlayarak SAK tanısı klinik olarak koyulmaya başlanmıştır.

Horsley 1885 de her iki karotid arter kanamayı önlemek için bağlayarak anevrizmaya yönelik ilk cerrahi girişimi gerçekleştirmiştir. Egaz Moniz 1927 de anjiografiyi keşfetmiştir(1) ve 1935 de ilk kez anevrizma anjiyografik olarak gösterilmiştir (7). 1931 de Dott internal karotid arter anevrizmalı hastayı opere etmiş ve anevrizmayı kas dokusu ile sarmıştır ( wrapping) . 1937 de de Dandy internal karotid arter anevrizmasını klipeyerek ilk klipeleme operasyonunu gerçekleştirmiştir ( 1) .1951 yılında Ecker ve Riemenschneider anjiyografik olarak vazospazmı tanımlamış (8) ve Seldinger 1953 yılında transfemoral yol ile anjiyografi tekniğini geliştirmiştir.

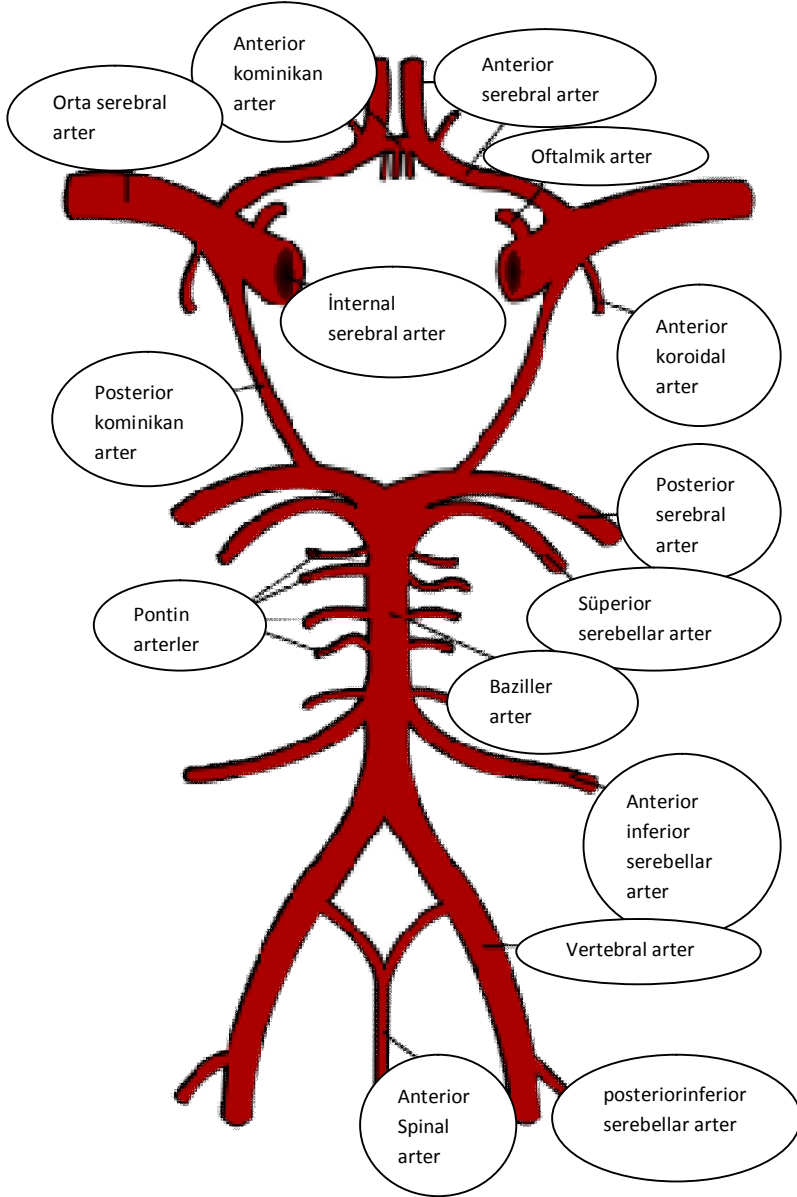
Cushing anevrizma tedavisinde gümüş klipleri kullanan ilk isimdir. 23 Mart 1937 de Walter Dandy , internal karotid arter anevrizmasını V benzeri gümüş klip kullanarak klipelemiştir(9). Herbert Olivecrona şekillendirilebilir gümüş klipleri modifiye etmiştir (9) . 1950 yılına kadar gümüş, tantalum ve altın klipler kullanılmıştır. 1950 yılında Schwartz ve Mayfield yaylanabilen klipleri yapmıştır. Mayfield ve Kees çeşitli uzunlukta (6-15 mm ) klipler geliştirmiştir . McFadden düz, küt ve diğer kliplerin yerine yuvarlak klipler modifiye etmiştir.

Lougheed-Keer yaylanabilir klip, alışılmamış tuhaf bir klipti. Heifetz ağzı hafifçe yuvarlak olan ve tırtıklı olan bir klip tanımladı (9).

Anevrizma cerrahisinde günümüzde Yaşargil, Sugita, Spetzler klipler kullanılmaktadır ve bu klipler titanyumdan yapılmış olup MRG uyumludur.

## **2.2.SEREBROVASKÜLER ANATOMİ**

Beyin , kalp debisinin yaklaşık %15 ini alan son derece vasküler bir organdır. Vücudun toplam oksijen ihtiyacının %25 ini beyin kullanır. Beyin vasküler yapısını anterior sirkülasyonu oluşturan karotid sistem ve posterior sirkülasyonu oluşturan vertebrobaziller sistem oluşturur. Bu iki sistem circulus arteriosus serebri ( Willis poligonu) yi oluşturur. Willis poligonu ilkkez 1664 yılında Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır(10). Willis poligonu beyne gelen kanın beynin her yerine eşit dağılımını sağlar. Arterlerin biri tıkanıldığında bu halka sayesinde beynin her tarafı beslenebilir(11). Willis poligonu fetusta en erken 2.ayda fark edilir (10). Serebral anevrizmalar en sık Willis poligonunda görülürler.



**Şekil -1 : Willis poligonu**

İnternal karotid arter, common karotid arterin dalıdır. Sol common karotid arter Aortadan çıkarken sağ common karotid arter brachiocephalic arterden çıkar. İnternal karotid arter, 4. Servikal vertebra seviyesinde common carotid arterden ayrıldıktan sonra boyunda

yukarı doğru temporal kemik karotid kanalına girene dek hiç dal vermez (12) ve 7 bölgede incelenir.

- C1 ---- servikal bölge
- C2 ---- petröz bölge
- C3 ---- lacerum bölge
- C4 ---- kavernöz bölge
- C5 ---- klinoid bölge
- C6 ---- oftalmik bölge
- C7 ---- communican bölge

İnternal karotid arter ; oftalmik arter, posterior komminikan arter ve anterior koroidal dallarını verir . Posterior komminikan arter Willis poligonunun oluşumuna yardımcıdır. Kavernöz sinüs tavanında durayı delip optik sinir ve okulomotor sinirler arasından geçip area perforata anteriora ulaşıncı anterior serebral arter ve orta serebral arteri oluşturan iki dala ayrılır (13). C6 oftalmik bölgeden posterior komminikan arter dalını verir ve bu dal Willis poligonunun oluşumuna yardımcıdır.

Anterior serebral arter 5 kısımdan oluşur.

- A1 : anterior serebral arterin başlangıcından anterior komminikan artere kadar olan kısım
- A2 : anterior komminikan arterle bağlantılı yerinden kallozomarjinal arter orijinine kadar olan kısım
- A3 : kallozomarjinal arter orijininden korpus kallosum süperior yüzeyine kadar olan kısım
- A4 : pericallosal arter
- A5 : terminal dallar

Orta serebrlar arter de 5 kısımda incelenir.

- M1 : başlangıcından bifurkasyon ya da trifurkasyona kadar olan kısım
- M2 : bifurkasyondan slyvian fissüre uzanan kısım
- M3 ve M4 distal dalları , M5 terminal dalları oluşturur.

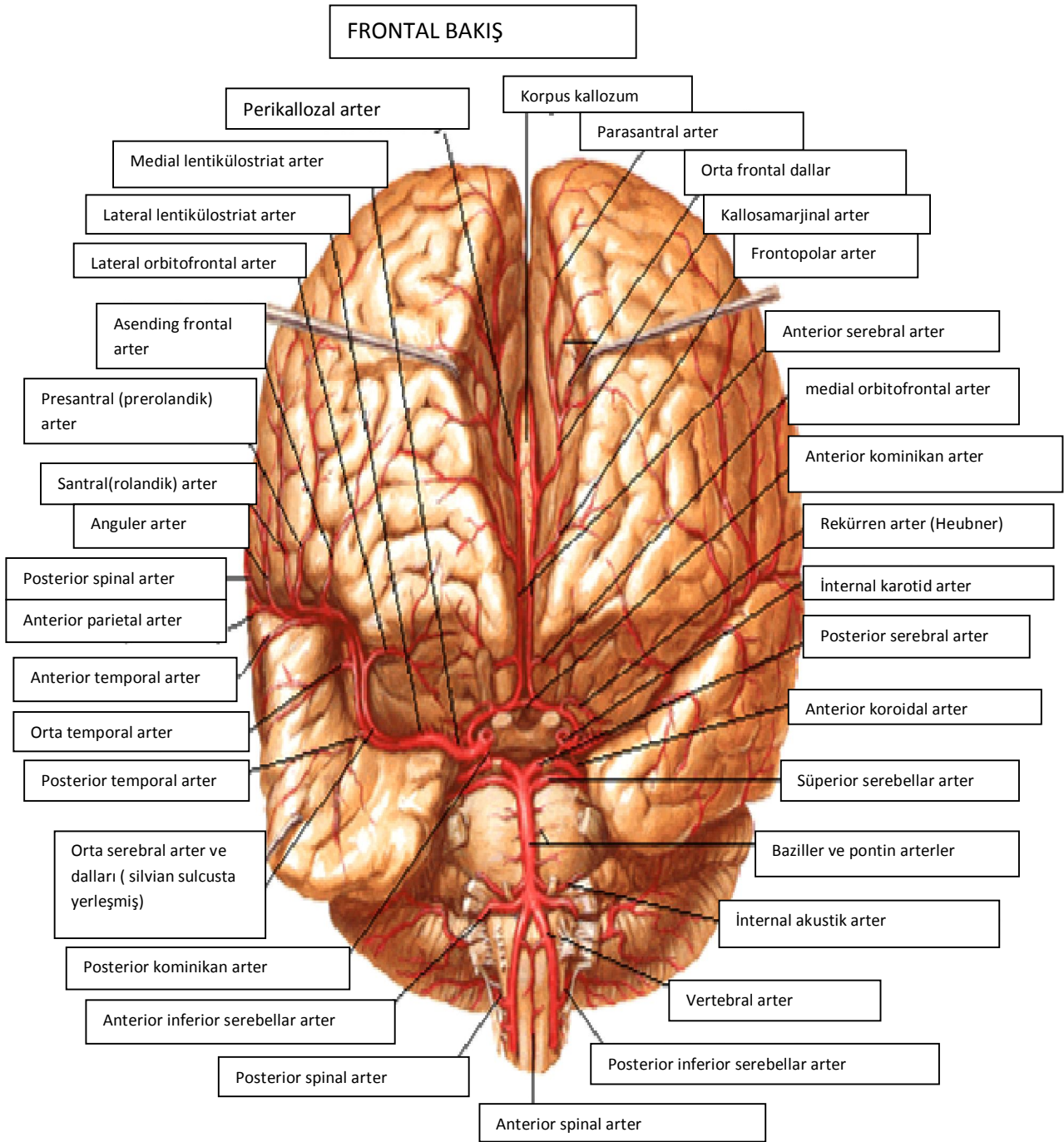
Vertebral arter , subklavian arterin 1. ve en büyük dalıdır. Subklavian arter de Aorta ın dalıdır.

Vertebral arterin dalları:

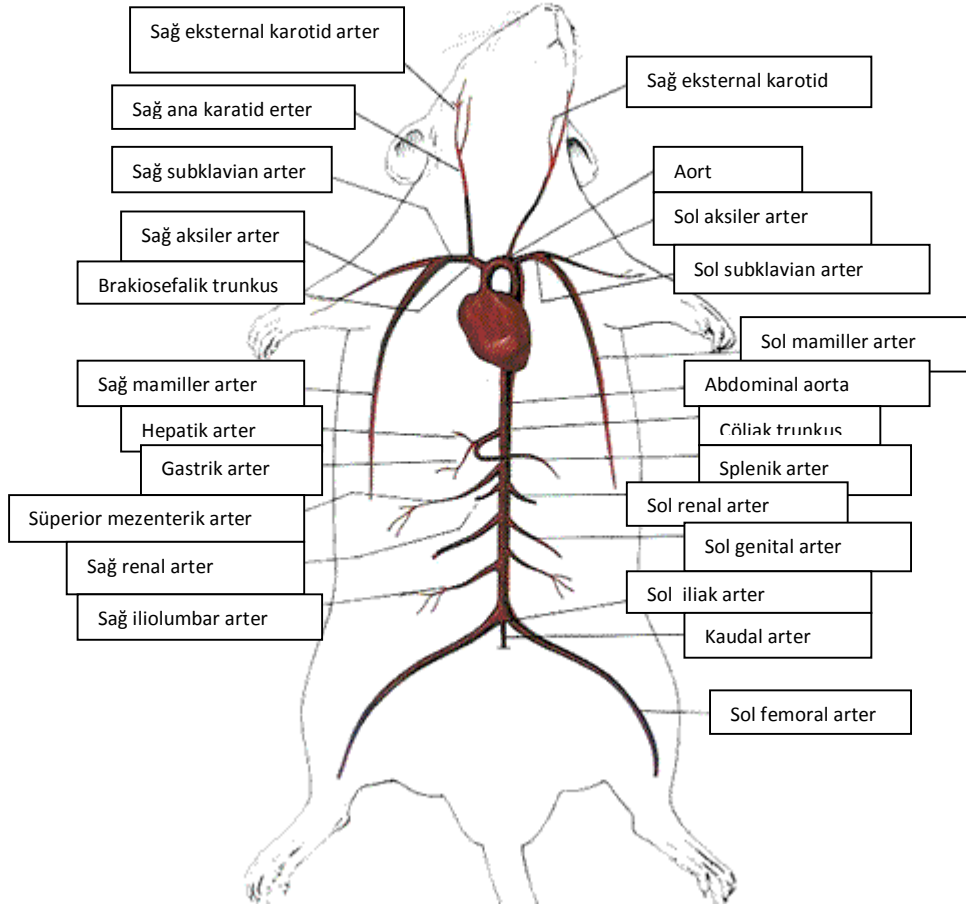
- Anterior meningeal arter
- Posterior meningeal arter
- Medullar (bulbar) arter
- Posterior spinal arter
- Posteroinferior serebellar arter (PICA) ( en büyük dal)
- Anterior spinal arter

Vertebral arterler bulbus orta seviyesinde birleşerek baziller arteri

oluştururlar.Baziller arter de anteroinferior serebellar arter, labirentin arterler, pontine arterler, superior serebellar arter ve uç dalları olan posterior serebral arter dallarını verir.



**Şekil 2 : Beynin anterior ve posterior sirkülasyonunun görünümü**



**Şekil 3 : Ratlarda arteriel dolaşım**

## 2.3 SEREBROVASKÜLER FİZYOLOJİ

Beyin tüm vücut ağırlığının sadece %2 (1400gr) sini oluşturmasına karşın tüm vücut oksijen tüketiminin %20 sini kullanır. Bu nedenle beyin dokusunun kanlanması çok önemlidir. Kardiyak atımın %15 ( 750 ml) beyine gider. Serebral kan akımı; 100 gram doku başına dakikada ortalama 50-60 ml dir. Gri cevherde nöronal aktiiviteye ve kan akımı daha yüksektir.

Serebral kan akımı , serebral perfüzyon basıncının serebral vasküler dirence oranı ile belirlenir.

$$SKA= SPB / SVD$$

Serebral perfüzyon basıncı ise intraarteriyel basınç ile venöz sinüslere giriş yerinde lokalize kollabe olabilen ince duvarlı venlerin içinde ki basınç arasındaki farktır(1) .

Spontan bazal nöronal aktivitenin devamı için gerekli kritik eşik kan akımı değeri 100 gram doku başına 20-25 ml dir. Özellikle retiküler sistemde bu değer düştüğünde bilinç kaybı gelişir. Kan akımı bu değer altına düştüğünde elektrokortikal aktivite ile birlikte kortikal uyarılmış potansiyeller kaybolur. Bu aşamada EEG izoelektrik olup yetersiz enerji temini nedeni ile nöronlar hala aksonal iletimin sürdürülebildiği canlı ancak yüksek enerji gerektiren nörotransmitter alımının olmadığı sessiz konumdadır.

Kan akımı dakika da 10-25 ml/100 gr doku değerinin altına düşünce Na/K ATPaz pompası bozulur ve kalıcı nöronal hasar oluşur (14).

İntrakranial basınç , intrakranial kompartımanda ölçülen kafa içi basınç değeridir. Bu değer 10-15mmHg (136-204 mmH<sub>2</sub>O) arasındadır. Arter pulsasyonlarının doğrudan veya koroid pleksus aracılığıyla iletilmesi ile oluşur. Santral sinir sisteminin belli bir aralıktaki basınç değişikliklerinden korunmasını sağlar. Serebral perfüzyon basıncında artma olduğunda vazokonstriksiyon, azalma olduğunda ise vazodilatasyon olur. Serebral perfüzyon basıncı, ortalama arteriel basıncın intrakranial basınca farkıdır.

Serebral damarların çapı serebral metabolizma, oksijen, karbondioksit, otheregülasyon ve neurohumoral faktörlerden etkilenir.



Dinlenme halinde beyinde serebral kan volümünün yarısına yakını kapillerlerde diğer yarısına yakını küçük ven ve venüllerde %5 kadarı da arter ve arteriollerde bulunur. Kapillerler içersinde eritrositler en hızlı dolanımına sahiptirler.

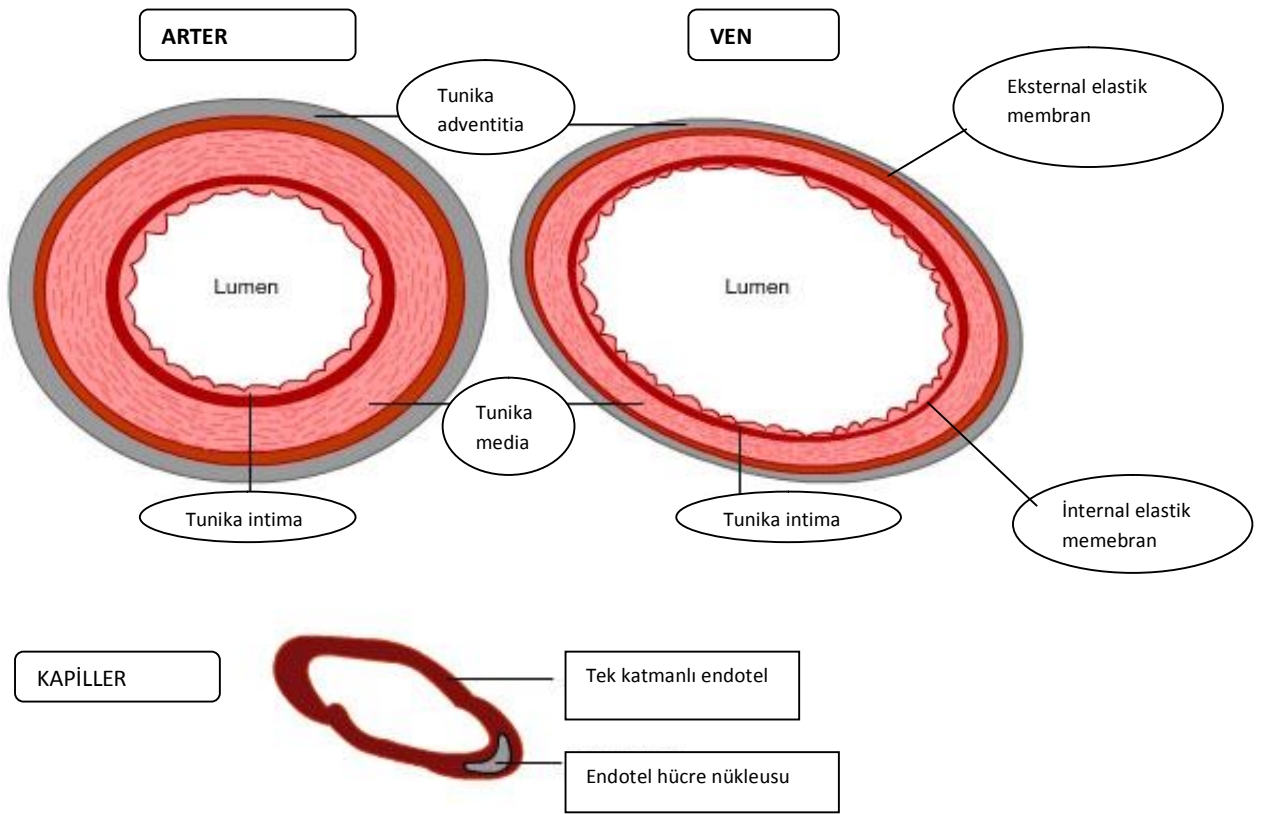
#### 2.4. (İNSAN ) ARTERİN HİSTOLOJİK YAPISI

Arterler , kalpten pompalanan kanın kapiller yatağa taşınmasını sağlayan damarlardır. Çaplarına büyük, orta, küçük arterler ve arterioller diye sınıflandırılırlar.

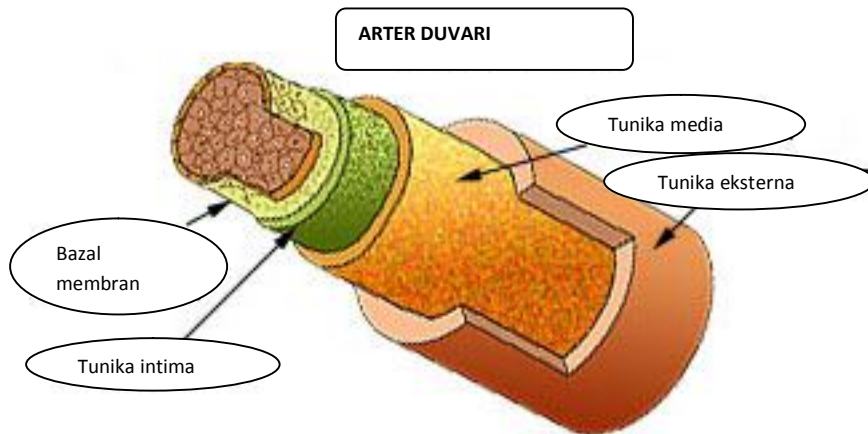
- Büyük boy arterler: elastik, ilerletici arterler (16), çapları 7 mm üzerindedir(15)
- Orta boy arterler : musküler, dağıtıcı arterler. Çapları 2,5-7 mm arasındadır (15)
- Küçük boy arterler: çapları daha küçük ve duvarları incedir
- Arterioller( prekapiller arterler) : çapları 0,5 mm den azdır. Oldukça dar lümenine sahiptir.lümen devamlı kapillerdekine benzer şekilde endotelial hücrelerle örtülüdür(16)

Histolojik yapılarına göre de elastik tip ( büyük boy arterler) , musküler tip ( orta boy arterler ) diye ikiye ayrılır. Kapiller damarlar ve venüller hariç tüm intrakranial kan damarları genel olarak 3 tabakadan oluşur (15) .

- 1- Tunika intima ( iç tabaka )
- 2- Tunika media ( orta tabaka )
- 3- Tunika adventitia ( dış tabaka ) (15)



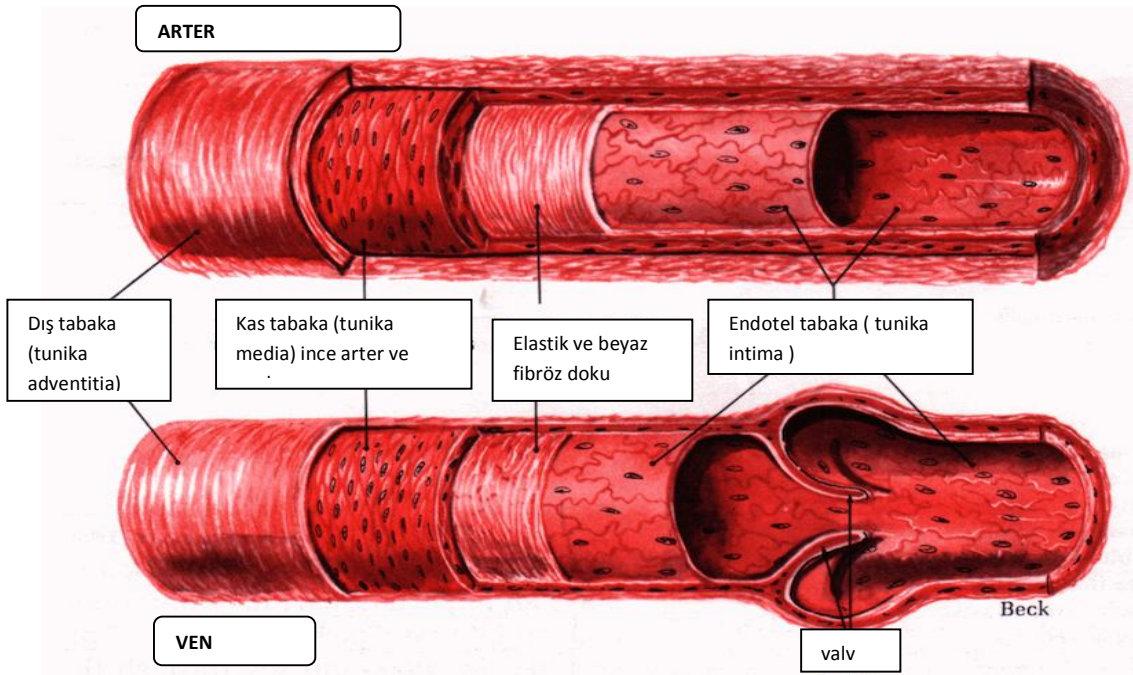
**Şekil 3 : Tipik damar duvar yapısı**



**Şekil 4 : Tipik vücut arter duvar yapısı**

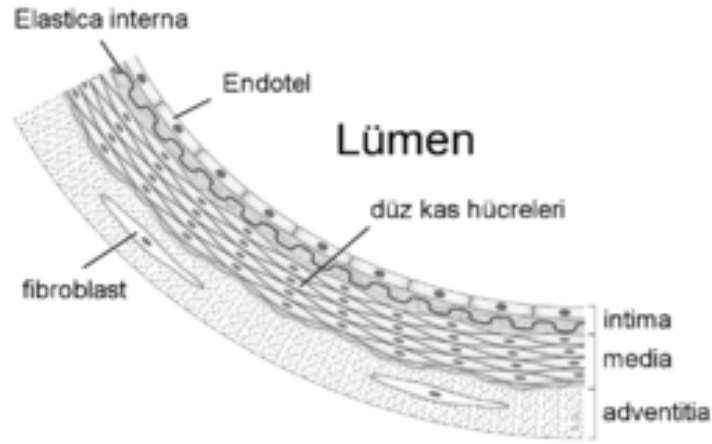
**Tunika intima :** İçten dışa doğru endotel hücre dizisi , bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabaka şeklinde sıralanır. Subendotelial tabakanın dışında membrana elastika interna bulunur. Elastik fibrillerin yoğunlaşmasıyla birlikte meydana gelir. Subendotelial tabakada düz kas hücresi de olabilir. Bu tabakada hem bağ dokusu fibrilleri hemde düz kas hücreleri genel olarak longitudinal düzenlenmiştir.

**Tunika media :** Bu tabaka arterlerde iyi gelişmiştir ve sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. Kas hücreleri arasında dağılmış farklı miktarlarda elastik ve kollajen fibriller ile proteoglikanlar bulunur. Ekstrasellüler matriks, düz kas hücrelerince oluşturulur.



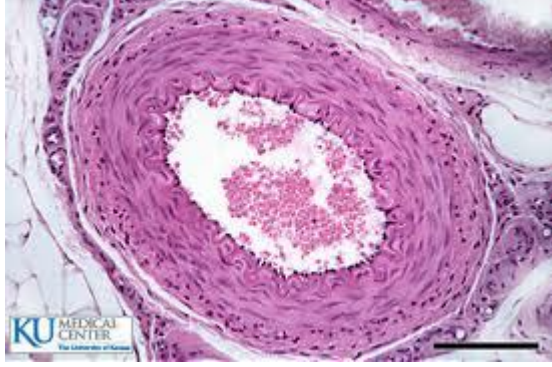
**Şekil 5 : Tipik damar duvar yapısı**

**Tunika adeventitia** : Daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden oluşur ve en dışta bulunur. Media tabakasının yakınında beyin damarlarında bulunmayan elastik fibrillerin yoğunlaşması ile oluşan membrana elastika eksterna yer alır.



**Şekil 6 : Tipik beyin arter yapısı**

Adventisia tabakası çevre bağ dokusu ile devam eder ve venlerin duvarındaki en belirgin tabakadır. Büyük damarlarda adventisia tabakası içersinde vazovazorum denen küçük kan damarları bulunur. Bu damarlar lümeden diffüzyona beslenemeyecek kadar kalın olan media ve adventitia tabakalarını besler. Arterlerde bu damarlar az sayıdadır ve sadece adventitia tabakasında bulunur. Venlerde daha çok sayıda ve media tabakasında da bulunur. İntima ve media tabakasının en iç tarafı damarsızdır ve kanla diffüzyonla beslenir. Lenfatik kapillerler, arterlerde sadece adventitia tabakasında bulunurken venlerde ise media tabakasına kadar girerler.



**Şekil 7 : Tipik beyin arter duvar yapısı**

## **2.5. SUBARAKNOİD KANAMA**

Subaraknoid mesafede seyreden, burdaki arter ve nadirde olsa venlerden kan geçmesine subaraknoid kanama denir. Subaraknoid mesafe araknoid membranın iç ve dış tabakasından oluşur. Bu mesafe BOS ile dolu olup arter, ven, kranial sinirlere ve beyin dokusuna kafatasının hareketi sırasında koruyuculuk görevi yapar. Travma kökenli olabileceği gibi travma olmadan, damarlardaki defekte bağlı olarak da (spontan) gerçekleşebilir.

Spontan SAK ın en önemli sebebi intrakranial anevrizmalardır. Genellikle 4. Ve 5. dekatlarda sık görülür. Çocukluk çağında nadirdir. 15-18 / 100.000 sıklıkta tanımlanmaktadır. Ama bu oranın daha fazla olduğu düşünülmektedir. Bazı ülkelerde ve ırklarda daha sık olarak görülmektedir. Ancak bunun bilimsel net izahı henüz açıklanamamıştır. Spontan SAK nedenlerine baktığımızda ;

A-) Damar duvarındaki patoloji ve/ veya damar anomalilerine bağlı

- 1- Anevrizmalar (%75-80)
- 2- AVM
- 3- Okkült vasküler malformasyonlar

B-) Embolik nedenler

- 1- Tümörler
- 2- Mikroorganizmalar

C-) Komşuluk yoluyla açılan kanamalar

- 1- Parankimal hematomlar
- 2- Ventriküler kanamalar
- 3- Spinal AVM ler
- 4- Pituitar apopleksi

D-) Kan ve metabolizma kaynaklı olanlar

E-) Sistemik hastalıklar

- 1- Hipertansiyon
- 2- Sistemik lupus eritematozis
- 3- Antikoagülan kullanımı
- 4- Narkotik ajanlar

F-) % 25 e yakın nedeni gösterilemez ( idiopatik) .

### **SAK ta klinik klinik belirtiler:**

Spontan SAK ta klinik oldukça değişkendir. Bu değişiklik anevrizmanın yerleşimine bağlı kanamanın parankimal, ventriküler açılımı , kanamanın volümü , gelişen KİB artımı gibi birçok faktöre bağlıdır. İlk belirti % 85 oranında ani gelişen, şiddetli baş ağrısıdır. İskemik olaylara bağlı olarak da geçici iskemik ataklar, fokal nörolojik belirtiler olabilir. Bazan SAK oluşmadan vasküler patolojinin basınç boyut artışı ve duvarındaki mikrokanamalardan sızıntı olur. Anevrizma içinde dolaşan kanın duvarında oluşturduğu basınçla ya da sistemik

kanbasıncının yükselmesinin oluşturacağı anevrizma kesesi içersine giren kandaki basınç artışı ya anevrizma boyutunda değişiklik oluşturarak çevredeki nöral yapılara yapacağı basınçla (örneğin posteriyor kominikan arter anevrizmasının okkülomotor sinire bası uygulaması) ya da anevrizma duvarındaki mikrokapillerin kanaması sonucu kanın çok az miktarda BOS a karışmasıyla SAK a benzer bulgular oluşabilir( %34-59). Bu bulgulara uyarıcı ( warning) bulgular denir. Bunlar genelde ; baş ağrısı, kranial sinir tutulumları, görme bozuklukları , bulantı, ense sertliği, sırt ağrısı, fotofobi, fokal nörolojik belirtilerdir.

SAK hastalarında %50 oranında bilinç kaybı , %8 konfüzyon ve hafıza bozuklukları olur. Konvülsiyonlar kanamanın başında sık değildir. Ancak daha sonraki dönemde görülebilirler. Meninkslerde reaksiyona bağlı olarak ense sertliği, radiküler bel ağrıları ( pozitif laseque belirtisi) , fotofobi, konfüzyon, hiperakuzi, hipertermi, likorda pleosiozis görülebilir. Retinal kanama, preretinal(subhyaloid) kanama, vitrea içine kanama( terson sendromu) gibi göz bulguları olabilir. Afazi, homonim hemianapsi, piramidal irritasyon belirtileri, deserebrasyon rijiditesi gibi fokal nörolojik belirtiler, çeşitli kranial sinir tutulumları, hipofiz hormon bozuklukları, otonom sinir sistemine ait belirtiler, ani ölüm görülebilen diğer bulgulardır(7).

SAK ı değerlendirmek için çeşitli skalalar kullanılır. Bunlar arasında :

- Yaşargil sınıflaması: semptom ve nörolojik bulgulara göre
- Fisher sınıflaması: BT de kanın miktarına göre
- WFNS( dünya beyin cerrahisi fedorasyonu) : GKP ve major fokal defisit varlığına göre
- Hunt-Hess sınıflaması: semptomlara ve nörolojik bulgulara göre

SAK sonuçlarını değerlendirmek için Glaskow sonuç skalası ve Rankin sonuç skalası kullanılır.

### **SAK ta radyolojik bulgular:**

SAK şüphesi bulunan bir hastanın değerlendirilmesinde ilk yapılması gereken tetkik kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) dir. Eğer BT negatif veya şüpheli ise LP yapılmalıdır. BT ilk 12 saat içinde yapıldığında %98-100, ilk 24 saat içinde yapıldığında %93 SAK tespit edilir. Hemoglobinin ve türevlerinin hızla temizlenmesi nedeniyle 7. Günde BT nin tanı hassasiyeti %50 düşer. DSA, anevrizmaların değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir(1). SAK lı hastalarda anjiyografi ve diğer incelemelerle %15-20 oranında etioloji tespit edilemez(17).

1927 yılında ilk kez Egaz Moniz tarafından uygulanan serebral anjiyografi SAK a neden olan lezyonlar ile bu lezyonlara ait tedaviye yönelik bir tetkiktir. SAK tanısı koydurmaz. Anjiyografinin amaçları; SAK ın nedeninin ortaya konulması, lezyonların özelliklerinin gösterilmesi ( lokalizasyon, büyüklük, yönü, boyun yapısı, çevre damarlarla ilişkisi, multipl anevrizma varlığı, AVM lerde lokalizasyon ve giren çıkan damarların belirlenmesi ) , kanama komplikasyonlarının gösterilmesi ( vazospazm ), beynin kan dolanımına ait özelliklerinin gösterilmesi ( kollateral, hipoplastik damarlar, damar anomalileri ), postoperatif dönemde tedavi sonuçlarının kontrolüdür ( 7).

Anjiyografi yapılırken mutlaka dört damar serebral anjiyografi yapılmalıdır. Tespit edilen anevrizmaların boyun genişliği durumu, oryantasyonu, sayısı, anatomisi, intrakranial arterlerin genel durumu olabildiğince ortaya konmalıdır. Günümüzdeki modern DSA cihazları ve rotasyonel anjiyografiler sayesinde 1 mm boyutundaki anevrizmalar dahi rahatlıkla gösterilebilir. DSA da vazospazm olmasına karşı anevrizma tespit edilemeyebilir. Çünkü vazospazm anevrizmayı saklayabilir. DSA nın negatif olması teknik yetersizliğe bağlı olabileceği gibi anevrizmaya ait lokal sebeplere de bağlı olabilir Bu nedenle DSA ilk 2 hafta içinde mutlaka tekrarlanmalıdır. Bu tip vakalarda DSA tekrarlanırsa %20 vakada anevrizma tespit edilebilir (18).

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA) , serebral ve boyun damar hastalıklarının değerlendirilmesinde sık olarak başvuru olan invaziv olmayan bir yöntemdir. İki ve üç boyutlu



görüntülerin kontrast madde verilmeden ve iyonizan ışına maruz kalmadan elde edilebilmesi aynı zamanda yumuşak dokuların aynı incelemede değerlendirilebilmesi yöntemin kullanım sıklığını artırmaktadır(34). MRA'nın dezavantajları ise; yavaş akıma bağlı saturasyon, kompleks akıma bağlı voksel içi faz dağılım gibi nedenlerle sinyal kaybı, damar hareketleri ya da kardiyak pulsasyonlara bağlı kan akım hızı değişikliklerinin oluşturduğu replikasyon ( hayalet artefaktı) gibi birçok görüntüyü zorlaştıran faktörlerdir .

DSA da olduğu gibi MRA da da sabit dokulardan gelen sinyaller engellenmekte ve kanın hareketine bağlı sadece damarlardan gelen sinyaller görüntü oluşturur. MRA ile genellikle anevrizma tipi , parent arter ile olan ilişkisi ve içindeki akım gösterilebilir . MRA , 3 mm den büyük anevrizmaların tanısında %86 sensitiviteye sahiptir (20) . Daha küçük anevrizmaları görüntülemek için kesit kalınlığının azaltılması ve rezolüsyonun artırılması gerekmektedir. Bu durumlarda kontrastlı MRA tekniklerinin uygulanması önerilir. Kısmen tromboze damarlarda boyutlar hatalı ölçülebilmekte ya da atlanabilmektedir. Anevrizmalar değerlendirilirken tüm MRA kesitleri , MIP ( maksimum intensite projeksiyon) ve projeksiyon görüntülerinin birlikte gözden geçirilmesi hatalı tanıyı önleyecektir. Lümen içersindeki pıhtı ve staz sinyal kaybına yol açabilmektedir.. Kısa inceleme süresi ve invaziv olmayan bir yöntem olduğundan MRA genellikle tarama yöntemi olarak tercih edilmektedir (19) .

Akut SAK ta ruptüre anevrizmayı değerlendirmede MRA'nın rolü sınırlıdır ( 19). Akut dönemde BT si negatif ve LP yapılamayan veya şüpheli SAK lı olgularda MRG, özellikle FLAİR sekanslarda önem kazanır (1). Ruptüre anevrizmalarda eşlik eden hematoma oluşturacağı artefakt nedeniyle zemin sinyallerinin baskılandığı faz kontrast görüntüler tercih edilmelidir (1). Son yıllarda üretilen manyetik alandan etkilenmeyen metal implantlar manyetik alanda sapma oluşturmamakta ve güvenle MRA yapılabilmektedir. Ancak genellikle manyetizasyonda faz kaybı oluşturabilmekte ve sinyal kaybı ortaya çıkmaktadır. Sinyal kaybının derecesi ; metalin manyetik alana etkisine , etkilenen bölgede kanın hıncı gibi birçok faktöre bağlıdır. Metal distalindeki damarların devamında sinyalde azalma nedeninin kaynak görüntüler ve rutin MRG kesitler ile birlikte değerlendirilerek araştırılması hatalı tanıyı önleyecektir. Anevrizma tedavisinde kullanılan sarmallar ( Guglielmi detachable coils) önceleri yoğun artefakt nedeniyle değerlendirilemezken son zamanlarda tedavi sonrası anevrizma takibinde 3B TOF MRA ve kontrastlı hızlı MRA teknikleriyle başarılı sonuçlar bildirilmektedir . Anevrizmanın sıvı polimer( onyx) ile

endovasküler tedavi sonrası takipte MRA yöntemi uygulanmakta olup MRG ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Polimer BT de yoğun artefakta neden olmaktadır. 3B TOF MRA ile anevrizmanın durumu, iç yapısı ve rekanalizasyon değerlendirilebilmektedir (19).

BT anjiyografi ; hızlı ve noninvaziv bir yöntemdir . Ancak MRA ya göre avantajları vardır . Entübe hastalarda kolayca uygulanabilir ve anevrizma klipi olan hastalarda yaşanan MRG uyumluluk sorunu yoktur. MRA ya göre daha az harekete duyarlı olup MRA da görülen akım artefaktlarını içermez BTA da anevrizmanın multiplanar görüntülerini sağlamakla birlikte anevrizmanın kafa tabanı , sella turcica ve klinoid çıkıntılar gibi kemik yapılar ile ilişkisini gösterir. Ayrıca anevrizma boynundaki kalsifikasyonu, intralüminar trombüsü saptayarak cerraha yol gösterir. Semptomatik hastalarda anevrizmaların hızla gösterilmesinde ve serebral anevrizma riski taşıyan asemptomatik hastaların incelenmesinde tarama yöntemi olarak kullanılabilir. Supraklinoid karotid arter ve posterior sistem anevrizmalarının değerlendirilmesinde ve infundibuler dilatasyon ile gerçek anevrizma ayırımında BTA oldukça yararlıdır(1) . BTA ile 2.2 mm büyüklüğündeki anevrizmaların tanısında sensitivitenin %95, spesifitenin %83 olduğu bildirilmiştir(20) . İntravenöz iyotlu kontrast madde kullanımı gerektirmektedir. İntravenöz iyotlu kontrast enjeksiyonu riskleri , veri işleme için uzun zaman harcanması, hastanın radyasyona maruz kalması , kafa tabanındaki damarlarda kemik yapı ya da kontrastlanan kavernoöz sinüsler nedeniyle yaşanan değerlendirme zorlukları tetkikin dezavantajlarını oluşturmaktadır .

#### **SAK Komplikasyonları:**

- yeniden kanama
- vazospazm
- hidrocefali
- sıvı-elektrolit denge bozuklukları ( hiponatremi.. vs)
- kardiyak problemler ( aritmiler, EKG değişiklikleri)
- göz içi kanamalar
- pulmoner emboli ,derin ven trombozu
- SAK tedavisinde temel prensip kanamaya yol açan sebebin ortadan kaldırılmasıdır(14).

## 2.6. İNTRAKRANİAL ANEVİRİZMALAR

### Tarihçe :

Biumi 1765 yılında gerçek anlamda ilk anevrizma tanımı yapan kişidir (7). Ruptüre serebral anevrizmalara ilk cerrahi girişim 1885 yılında Sir Victor Horsley tarafından karotis ligasyonu ile gerçekleştirilmiştir (21). İlk olarak anjiyografide anevrizmanın gösterilmesi ise 1935 te gerçekleştirildi . Dott um 1933 yılında bir karoits anevrizmasını kas ile örtmesi ile anevrizmalara doğrudan yönelik cerrahi başlamış oldu. 1938 de Dandy ilk kez bir anevrizmayı kliplendi (7).

### Epidemiyoloji :

Anevrizma prevalansı otopsi serilerinde % 0.2 - % 7.9 arasındadır (20) . Amerika' da yapılan bir çalışmada (Kassel ve Drake's) yılda 28.000 insanın anevrizma ruptürüne bağlı SAK a maruz kaldığı gösterilmiştir (22). Anevrizmaya bağlı SAK başlı başına yüksek mortalite / %50-60) ve morbiditeye (%20-30) sahiptir (23).

### Görülme yaşı ve cinsiyet :

Anevrizmalara en çok 40-70 yaşları arasında rastlanmaktadır. Ortalama görülme yaşı 5 dir. kadınlarda daha sık görülür (7). Yalnızca %2 si çocukluk çağında görülür( 20).

### Anevrizmanın eşlik ettiği patolojiler:

- 1- aort koarktasyonu
- 2- polikistik böbrek hastalığı
- 3- konnektif doku hastalığı
  - fibromusküler displazi
  - Ehler-Danlos sendromu
  - Marfan sendromu
  - Pseudoksantoma elastikum
  - SLE

#### 4- çeşitli doku hastalıkları

- Osler-Weber-Rendu sendromu
- arteritis
- sistemik hastalıklar
- orak hücreli anemi

#### 5- enfeksiyon

#### 6-neoplazm

#### 7- travma (24)

### **Etiyopatogenez :**

Bu konuda ileri sürülen ilk teori; 1930 da Forbus a ait olan ; serebral damarların bazı noktalarında özellikle bifurkasyonların apeksinde , muskularis media tabakasında konjenital bir defekt olduğu ve bu noktalardan zamanla anevrizma geliştiği teoridir . Ancak konjenital teori patogenezi açıklamakta yetersizdir. Çünkü media tabakasındaki defektlerin hemen hemen her insanda bulunmasına karşılık herkeste anevrizma olmamaktadır , konjenital media defektlerinin posteriyor sirkülasyonda daha fazla olmasına rağmen anevrizmalar 90 nın anteriyor sirkülasyonda gelişmektedir , çocukluk çağında anevrizmaların yok denecek kadar azdır ve de nova ( yeni, sonradan oluşan) anevrizmaların da geliştiği anjiografi ile gösterilmiştir . Glynn , 1940 yılında yaptığı bir çalışmada anevrizma gelişimde asıl faktörün internal elastik membrandaki zayıflama olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışmada internal elastik membran eğer sağlamsa arter 600mmHg basıncına dayanıklı olduğu gösterilmiş(14).

Bugün daha çok kabul görülen görüş ; intrakranial anevrizmaların HT, ateroskleroz ve hemodinamik stress gibi sonradan oluşan faktörlere bağlıdır. Bir başka görüş ise hem konjenital hem de sonradan oluşan etkilerle meydana geldiğidir. Son yıllarda yapılan çalışmalar apopitozun ve genetik faktörlerinde anevrizma oluşumunda rol oynadığı görüşündedir. Türbülans, anevrizma oluşumuna yol açmaz, mevcut anevrizmanın büyümesine yol açar ( 14).

Günümüzde kabul görmekte olan görüş ise genetik olarak kromozom anomalilerine bağlı muskuler media ve lamina elastika internada konjenital olarak gelişen yetersizlik ve / veya yoklukları edinsel faktörlerin de etkisiyle anevrizmanın gelişimine öncülük etmektedir.

### **Anevrizmaların sınıflandırılması :**

#### **Yates e göre:**

- saktüler ( berry) anevrizmaları
- aterosklerotik fuziform anevrizmalara
- mikotik anevrizmalar
- travmatik anevrizmalar
- Charcot-Bouchard mikroanevrizmaları

#### **Yaşargil e göre :**

- Sakküler ( mikotik, sfilitik, travmatiki dissekan) anevrizmalar
- Fuziform anevrizmalar

10 mm' nin altında ise küçük, 10-25 mm arasında ise büyük ve 25 mm' den büyük ise dev anevrizmalar denir.

**Sakküler anevrizmalar:** Bir arterin bir kenarında kese şeklinde genişleme anlamındadır. %90 lık kısmı oluşturur. % 85-90 karotis sistemde ( %30 anteriyor kominikan arter, %20 orta serebral arter, % 25 posteriyor kominikan arter) , %5-15 vertebrobaziller sistemde ( % 10 baziller arter, 5 vertebral arter) görülürler ( 1).

**Fuziform anevrizmalara:** Arterler uzamış ve genişlemiştir . Çevresel dokulara ( beyin dokusu, sinir kökleri) bası oluşturur.

**Mikotik anevrizmalar:** Bakterilerin çeşitli yollarla bir damarın media tabakasına gelip yerleşmesi ve burada nekroz yapması sonucu gelişen anevrizmalardır.

**Dissekan anevrizmalar:** Elastik laminada zayıflama sonucu duvar ikiye ayrılmış ve kan lamina ile media arasına bazan da media ile adventitia arasına toplanmıştır. Gerçek anevrizma değildirler.

**İntrarapankimal mikroanevrizmalar:** Parankim içindeki damarlarda yer alırlar ve 1 mm büyüklüğündedirler. İleri yaşlarda hipertansiyonu olan hastalarda görülürler. Çok sayıda olabilirler. Bu nedenle miliyer anevrizma veya Bouchard' ın mikroanevrizmaları da denir.

**Onkotik anevrizmalar:** Kalp miksoması veya koryokarsinomadan kaynaklanan hücresel embolilerin serebral damar duvarına yerleşip burda zedenelmeye yol açması sonucu oluşurlar.

### **Anevrizmada tanı:**

Kesin tanı DSA dır. Mutlaka dört sistem yapılmalıdır. Standart anteroposterior, lateral ve oblik görüntülerin yanında gereken vakalarda ters oblik ve submentovertikal gibi ek görüntüler de elde edilmelidir(14).

### **Anevrizmada tedavi :**

1970 li yıllarda mikrocerrahi yöntemler uygulanmaya başlanmıştır(3). Ayrıca indirek yöntemler kullanıldı. Bunlar; proksimal oklüzyon ( 1956 Logue), sarmalama ( 1956 Dutton), intraluminal tromboz (1968 Mullan ve Dawley), steretaksik tromboz (1965, 1971, 1977, 1980 Alksne) dir.

Günümüzde intrakranial anevrizmaların tedavisinde endovasküler tedavilerin giderek artmaktadır. Ama halen en çok kullanılan ve kabul gören yöntem anevrizma boynunun klip ile kapatılarak anevrizmanın dolaşım dışında bırakılmasıdır ( 25). Ana arterin proksimalinin

ligasyon yöntemi ile kapatılması , proksimal ve distalinin trapping ile kapatılması ve anevrizma üzerine adale sarılması gibi yöntemler günümüzde terk edilmiştir (14).

## 2.7. ANEVİRİZMA KLİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ

Peroperatif dönemde anevrizma rüptürünü önlemek için geçici, radikal tedavi için kalıcı klipler uygulanmaktadır (3). İdeal klip; yüksek gerilme kuvvetine sahip olmalı, kolay uygulanabilmesi için geniş açılmalı, manyetik olmayan materlayden yapılmalı ve MRG uyumlu olmalıdır (26).

Geçici anevrizma klipi kullanım amaçları:

- Anevrizma kesesine yapışık çevre doku ve damarların uzaklaştırılması ( diseksiyon)
- Anevrizmanın prematür rüptürü esnasında
- Anevrizma kesesinin re-modelizasyonu

Geçici klipleme; anevrizma, mikrovasküler anastamoz, arteriovenöz shunt, okluziv damar hastalıklarının operasyonunda başvuru yardımcı bir yöntemdir. Geçici klipleme ile oluşan endovasküler hasar nörolojik komplikasyonlara yol açtığı gösterilmiştir (4) . Yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda endotel ve düz kas tabakasında hasar olduğu görülmüştür. Anevrizma boynuna konulan kalıcı klip anevrizma içine kan akışını keser. Klip içersine anevrizma duvarından ya da boyuna yakın çıkan fonksiyone damarları almamaya özen gösterilmelidir. Bazen anevrizma büyüklüğü cerrahi sınırlayabilir. Bu aşamada parent damara geçici klip takılıp anevrizma boyutu küçültülür. Fonksiyonel arterleri bu sayede uzaklaştırabiliriz .

Geçici klipleri aynı zamanda rüptür anında kanamayı durdurmak için de kullanılır. Duruma göre birden fazla klip konulabilir. Geçici klipler , kalıcı klipler ile aynı model metale benzer. En önemli farkları kapanma kuvvetlerinin kalıcı kliplerin yarısı kadar olmasıdır.

Kalıcı klip anevrizma boynuna takılırken geçici klipler sağlam arter duvarına konulur. Bu nedenle sağlam arter endotelinde ve düz kas tabakasında yaptığı hasarla beraber nörolojik komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Bununla ilgili birçok deneysel çalışma mevcuttur (4). Geçici klip süresi ile hasar doğru orantılı olarak bildirilmiştir . Geçici klipler kan akımını

26

engellediği için perfüzyon bozukluğuna bağlı nörolojik hasarlar oluşabilir. Beynin nöroanestezi yöntemi ve oteregülasyonu ile korunmasına rağmen yine de kalıcı hasarlar görülebilir.

Geçici klipleme süresi çeşitli durumlara göre değişir. Bunlar anevrizmanın ve çevresindeki damarların boyutu , anevrizma duvarının yapısı( ince, kalın) , perforanların çıkışı, arterlerin anevrizma duvarına yapışıklık derecesi, anevrizmanın pia ile komşuluğu ve cerrahın deneyimidir. Sabit, kalıcı ve güvenli bir sürenin beyin kan akımı ve fizyolojisinin kollateral beslemenin de etkisiyle 3-5 dakika arasında olduğu bilinmektedir (14,27). Ancak bu süre kalıcı kliplerin damar duvarında hasar oluşturması için yeterlidir. 2-5 dakikaya kadar geçici klipleme güven içinde yapılabilir (27). Bazı kaynaklarda bu süre 3 dakika olarak bildirilir (14). Daha uzun klipleme gerektiğinde ise beden ısı 33 dereceye kadar düşürülerek ve barbitürat kullanılarak bu süre 10-20 dakikaya uzatılabilir (27).

Kalıcı klipler 120-280 gms arasında kapanma kuvvetine sahip iken geçici klipler ise 60-111 gms kapanma gücüne sahiptir.

Klipler Dujovny ve Kossowsky tarafından mekanik özelliklerine göre 3 e ayrılmıştır. Alfa, mobil ve pivot dayanak noktalı klipler. Alfa klipler çapraz bacak dizaynında olup Mayfield, Mc Fadden Vari-Angle, Sudita, Biemer, Drake, Rhoton, Sund, Yaşargil klipler bu gruptandır. Scoville ve Acland klipleri mobil dayanaklı kliplere örnektir. Pivot tip kliplere örnek ise Kutz klipleridir(2).

Geçici kliplere bağlı oluşan vasküler yaralanmayı önlemek yada hafifletmek için damar duvarına destekleyici doku yada materyal ( surgicell gibi) yerleştirilmiştir. Ayrıca kalsiyum kanal blokörleri, immunsüpresif , antineoplastik, antiagregan, antikoagülan ilaçlar, konverting enzim inhibitörleri, protein kinaz c inhibitörü, ornitin dekarboksilaz inhibitörü gibi bazı farmakolojik ajanlar ve kullanılmıştır( 4).



### **Kliplerin tarihsel gelişimi :**

1937 de Walter Dandy V benzeri gümüş klibi ilk kez internal karotid arter anevrizmasında kullanmıştır. Herbert olivecrone gümüş klipleri modifiye ederek kanatlar ekledi ve klip yeniden açılabilir konuma getirildi . Bununla birlikte bu klipler anevrizma boynunda kırılmaya ve kesme ve yırtılmalara neden olabilirdi. Schwartz , minyatür yaylı klipler üreterek bazı kısıtlamaların üstesinden gelmiştir. Mc Fadden tek el ile yarı kapanabilir ve yarı tutma klembi ile kliplene uyguladı ve kaldırdı.

Schwartz klip geçici bir araç idi, çok genişti ve aplikatörü kullanılabilir değildi ancak alternatifinin olmayışı nedeni ile çoğu hastada uygulandı. 1952’de Mayfield ve Kees değişik uzunlukta 6 ile 15 mm boyutları arasında değişen klipler ürettiler. Drake klip’ in de anevrizma boynunda komşu sinir ve arterlerin yaralanmasını önlemek için klip’in ağzında açıklık vardı. Mc Fadden düz ağızlı ve künt kliplerin yerine yuvarlak klipler tasarladı. Lougheed-Kerr yaylı klibi sıra dışı bir klipti. Heifetz, zahmetli olmayan tel yaylı kapanabilir hafif yuvarlak ve dişli bir klip tasarladı.

Anevrizma cerrahisinin modern döneminde ise mikroskobun rutin kullanılması ile anevrizma kliplerinin tasarımında yeni yeni talepler oldu. Özellikle cerrahlar dar ve derin cerrahi koridorlarda kullanabilecekleri anevrizma klibini araştırdılar. Yaşargil ve arkadaşları, bu sebeple dar ve güçlü kapanma basıncı olan çapraz yaylı klipler geliştirdiler. Sugita ve arkadaşları çok uzun bir klip ( 4 cm’nin üzerinde) tasarladılar. Bu klibi büyük boyutlu ve derin lokalizasyonlu anevrizmalarda kullanmışlardır. Her iki cerrah , klipler için bayonet klemler ve aplikatörler üretmişlerdir. MRG’ın kullanılmasıyla birlikte anevrizma kliplerinin dizaynı da MRG ile uyumlu bir hal almıştır ve çoğu şirket titanyum klipler üretmişlerdir.

Steiner ilk titanyum klibi üretmiştir. Spetzler klip, MRG uyumu ve yeterli güvenli profil özellikleri nedeni ile iyi bir örnektir. Spetzler klip ticari olarak tümüyle titanyumdan yapılmış idi ve 4.3 teslaya kadar güvenliydi (9) .

Anevrizma klipleri manyetik alandan etkilenmelerine göre gruplara ayrılırlar. Alaşım özelliklerine göre manyetik alanda değişik cevaplar vermektedirler. % 10 - 14 arası nikel içerenler manyetik alandan etkilenmemektedirler.

1-)Manyetik alandan hiç etkilenmeyenler

- Yaşargil anevrizma klibi
- Sugita anevrizma klibi
- Heifetz Elgiloy anevrizma klibi
- Vari-angle Mc Fadden anevrizma klibi

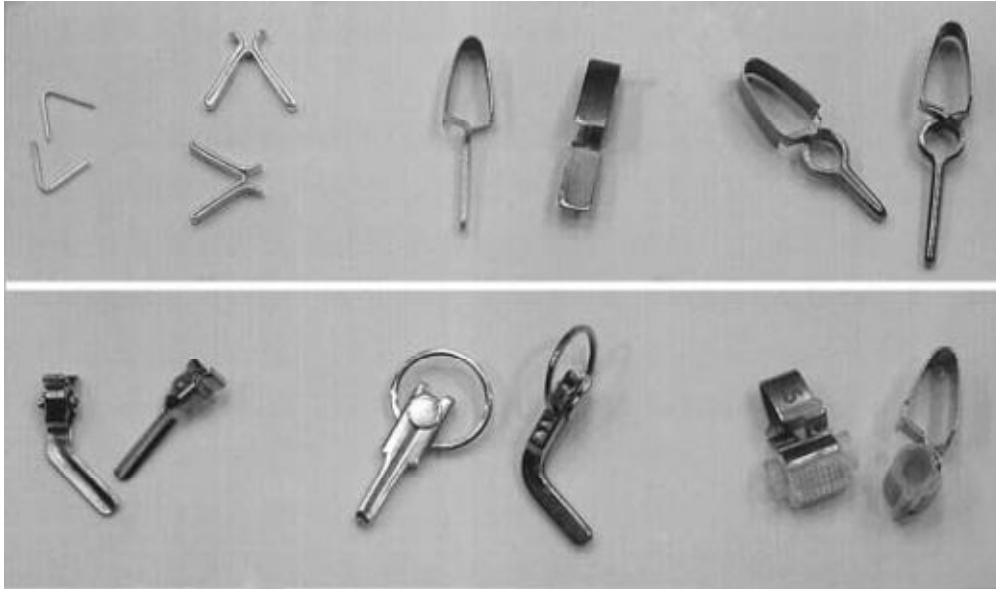
2-)Manyetik alanda 45 derece oynayanlar

- Mayfield

3-)Manyetik alanda 70 derece oynayanlar:

- heifetz anevrizma klibi
- Pivot anevrizma klibi
- Sundt-Kees anevrizma klibi

4-)Kapp klipleri anevrizma boynundan hep kaymışlar( 7 ).



**Şekil-8** :Öncülük eden anevrizma kliplerine ait bazı fotoğraflar gösterilmiştir.Üstte (soldan sağa) : V benzerik klip (1937 yılında Walter Dandy tarafından kullanılan orijinal klip) , Olivecrona klip , Mayfield and Drake klip Altta (soldan sağa doğru) :Heifitz klip , Lougheed and Kerr klip , Sundt klip(Aneurysm clips , Deon F.Louw, M.D., Taro Kaibara ,M.D., and Garnette R. Sutherland, M.D. , J Neurosurg 98 : 638-641 2003

## 2.8. BARNİDİPİN :

Barnidipin , dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Kalsiyum kanal blokerleri 2 dekattan daha fazla zamandan beri hipertansiyon, aritmi ve koroner kalp hastalarında kullanılmaktadır. Önceleri variant anjında kullanılırken, gittikçe kararlı ve kararsız anjınayı da içine alacak şekilde koroner kalp hastalığının bütün formlarında kullanılmaya başladı. Hatta sonuçları ümitleri boşa çıkarsa da, miyokard infarktüsünde de kullanıldı. Kalsiyum kanal blokerlerinin pozitif etkileri; vasodilatasyon ile periferik direnci azaltarak art yükü düşürmesi, miyokardial oksijen istemini azaltması, kardiyak ve vasküler dokuda kalsiyum aşırı yükünü azaltması sonucu oluşmaktadır. Bu ajanların antiaterosklerotik etkileri de tartışılmaktadır.

Kalsiyum kalp, iskelet ve düz adelelerin kontraksiyonunda önemli rol oynar. Miyoplazmadaki kalsiyum miktarı hücreye kalsiyum girişine bağlıdır. Kalsiyum yavaş kanallardan hücreye girer, düzenleyici protein troponin ile bağlanarak tropomyozinin inhibitör etkisini kaldırır ve ATP varlığında myosin ve actin ilişkisi başlar, adele hücresi kasılır. Kalsiyum kanal blokerleri plazma membranındaki voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini engeller. Böylece vasküler düz adelede kasılma inhibe olur vazodilatasyon oluşur (28,29)

Albrecht Fleckenstein kalsiyum kanallarının kalsiyum kanal blokerleri diye isimlendirdiği ajanlar tarafından bloke edildiğini gösterdi. Bu ajanlar kalsiyum kanal kanal blokerleri, kalsiyum entry kanal blokerleri veya yavaş kanal kanal blokerleri olarak da isimlendirilmektedir. L ve T tip olmak üzere 2 tip kalsiyum kanalı vardır. L kanalının aktivitesi katekolaminlerle artar. Klinik kullanımda olan kalsiyum kanal blokerleri L kanal blokerleridir. T kanalları vasküler düz adele hücrelerinde, Purkinje hücrelerinde, nörohormonal sekretuar hücrelerde de vardır(28).

Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif etkisi dışında vazoprotektif etkisi de mevcuttur. Dihidropiridin türevi olan barnidipin daha çok periferik vasküler yapı üzerine etkilidir. Grup A kalsiyum kanal blokörüdür(30).

### 3. MATERYAL VE METOD

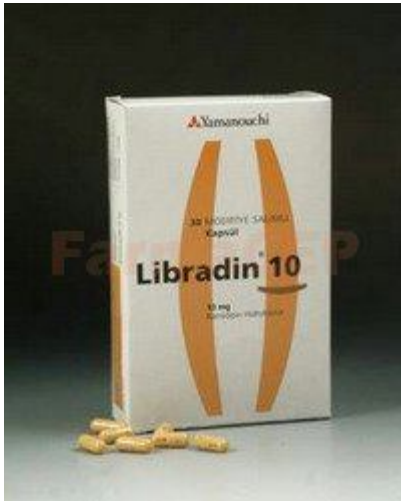
Deneysel bir çalışma olan bu araştırma K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde yapılmıştır. Bu deneyin çalışma safhaları T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığınca incelenmiş ve 20.03.2012 tarihli, 2012/12 dosya numaralı , 2012/10 etik kurul toplantı nolu, 2 etik kurul karar nolu rapor ile onaylanmıştır. Bu araştırmanın ışık mikroskopi incelemeleri ve histopatolojik değerlendirilmesi Patoloji A.D.'ca ve istatistiksel değerlendirilmesi de Halk sağlığı A.D.' ca yapılmıştır



**Şekil-9** : Ksilazin hidroklorür(Ticari ismi : Rompun ampul %2 'lik 25 ml' lik enjeksiyonluk çözeltide)



**Şekil-10 :** Ketamin hidroklorür (Ticari ismi : Alfamine %10 'luk enjeksiyonluk çözelti)



**Şekil 11:** Barnidipin ( ticari ismi libradin 10 /20 mg kapsül )



Şekil-12 : Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibi ticari kutusu



Şekil-13 : Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibi

Deneyde kullanılan Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibinin özellikleri;

- 1- kapama gücü 103,6 g ya da 1,02 N 'dur.
- 2- 7 mm düz bir kliptir.
- 3- Maximum açıklık 6,2 mm'dir.
- 4- Ref : S.65.240 T
- 5- Materyal : 3.7165/İSO 5832-3 'dür.
- 6- Son kullanım tarihi mayıs 2016'dır.

### 3.1. DENEY HAYVANLARI

Çalışmamızda , K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen ağırlıkları 220 gr ile 280 gram arasında değişen 40 (kırk) adet sağlıklı spraque dawley tipi dişi rat kullanılmıştır. Ratlar deney süresince K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde ayrı kafeslerde izlenmişlerdir.

### 3.2.GRUPLAR:

Ratlar rastgele seçilip 5 gruba ayrılmıştır. Her grupta 8 rat olacak şekilde sınıflandırılmıştır.

**Grup 1(kontrol grubu):** Bu grupta A.Carotis Comminis cerrahi olarak ortaya kondu. Herhangi klip uygulaması yapılmadı ve ilaç verilmedi. A.Carotis Comminis eksize edilip örnek alındı.

**Grup 2 :** A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klipi ile 10 dakika süreyle kliplendi. 1. günün sonunda Yaşargil geçici düz anevrizma klipinin konulduğu cerrahi alanda ki A.Carotis Communis eksize edilip örnek alındı..

**Grup 3 :** A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klipi ile 10 dakika süreyle kliplendi. 3. günün sonunda Yaşargil geçici düz anevrizma klipinin konulduğu cerrahi alanda ki A.Carotis Communis eksize edilip örnek alındı.

**Grup 4 :** A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klipi ile 10 dakika süreyle kliplendi. İntraperitoneal 10 mg/kg barnidipin verildi. 1. günün sonunda Yaşargil geçici düz anevrizma klipinin konulduğu cerrahi alanda ki A.Carotis Communis eksize edilip örnek alındı.

**Grup 5 :** A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klipi ile 10 dakika süreyle kliplendi. İntraperitoneal 10 mg/kg barnidipin verildi. 3. günün sonunda Yaşargil geçici düz anevrizma klipinin konulduğu cerrahi alanda ki A.Carotis Communis eksize edilip örnek alındı.



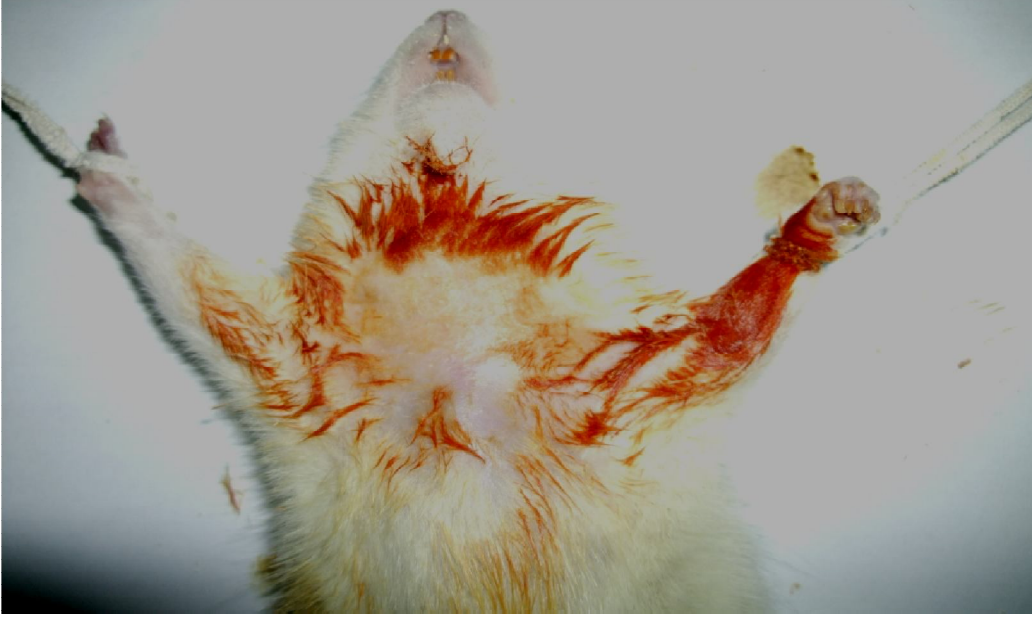
### 3.3 METOD:

Denekler işemden 12 saat önce a bırakıldı. Deneklere intraperitoneal yoldan preanestezik ajan olarak 10 mg/kg dozunda Ksilazin Hcl (Ticari ismi : Rompun ampul % 2 ‘lik olup 25 ml’lik enjeksiyonluk zeltidir) ve yine intraperitoneal yoldan 50 mg/kg dozunda ketamine Hcl (Ticari ismi : Ketalar ampul olup 500 mg enjektabl 1 flakondur) verilerek anestezi sağlanmıştır.



**şekil-12:** Spraque-Dawley tipi ratın supine pozisyonda operasyon masasına alınışı

Deneklere anestezi verilerek supin pozisyona alındı. Cerrahi alan povidon iyot ile ( ticari ismi Batticon solüsyon) boyandı.



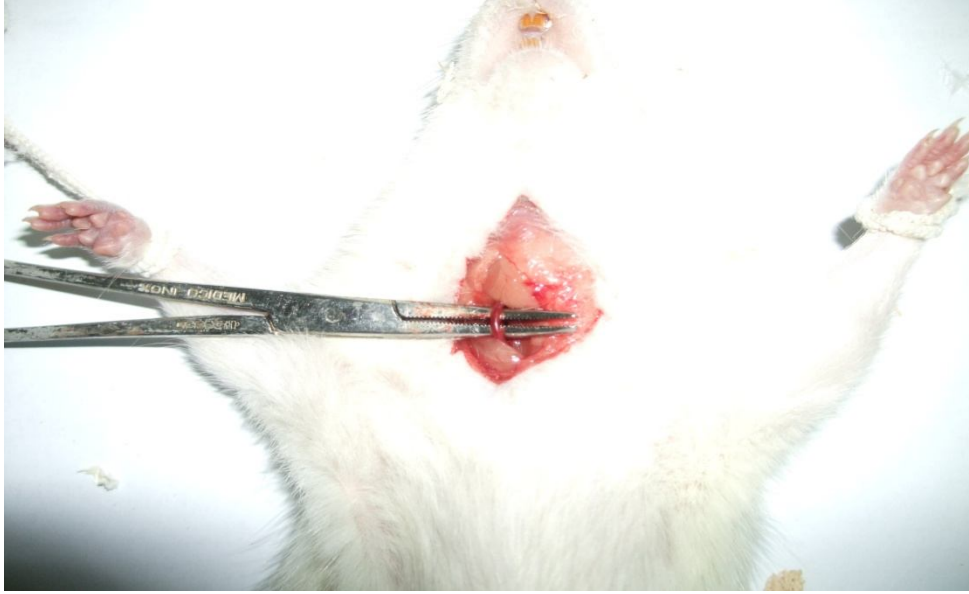
**Şekil-15:** Spraque-Dawley tipi ratın cerrahi alan bölgesinin traş edilmesi ve povidon iyot ile boyanması

Daha sonra klavikula üzerinden anterior servikal bölgeden oblik insizyon yapıldı.



**Şekil-16 :** Operasyon sahasının oblik cilt,cilt altı insizyonu ile açılımı

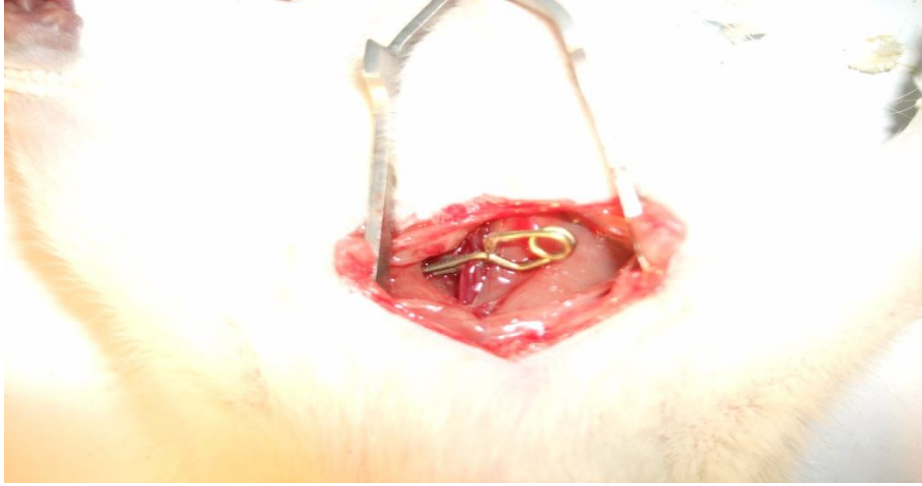
Açılan insizyondan sternokleidomastoid kas ekarte edilerek platisma, servikal faysa ve anterior servikal kas tabakaları diseke edilerek A.Carotis Communis ortaya kondu.



**Şekil-17** : Opere edilen ratlarda sağ A.carotis communis'in ortaya konulması

1.grupta (kontrol grubunda ) sağ A.Carotis Communis ortaya konuldu. 1. grupta ki ratlara herhangi bir anevrizma klibi uygulaması veya pirasetam uygulaması yapılmadı ve örnekler alınıp tabakalar karşılıklı olarak suture edilerek povidon iyot ile pansuman edildi.

2. grupta ki ratlarda sağ A.carotis communis ortaya konulduktan sonra Yaşargil geçici düz anevrizma klibi explore edilen alanda ki sağ A.carotis communis'e konularak 10 dakika süreyle tutuldu ve 10. dakikanın sonunda anevrizma klibi çıkartılarak tabakalar karşılıklı olarak suture edildi ve povidon iyot ile pansuman edildi.



**Şekil-18 :** Opere edilen ratlarda A.carotis communis'e Yaşargil geçici düz anevrizma klibinin yerleştirilmesi

3. grupta ki ratlarda sağ A.carotis communis ortaya konulduktan sonra Yaşargil geçici düz anevrizma klibi eksplore edilen alanda ki sağ A.carotis communis'e konularak 10 dakika süreyle tutuldu ve 10. dakikanın sonunda anevrizma klibi çıkartılarak tabakalar karşılıklı olarak suture edildi ve povidon iyot ile pansuman edildi.

4.grupta ki ratlarda sağ A.carotis communis ortaya konulduktan sonra Yaşargil geçici düz anevrizma klibi eksplore edilen alanda ki sağ A.carotis communis'e konularak 10 dakika süreyle tutuldu ve 10. dakikanın sonunda anevrizma klibi çıkartılarak 10 mg/kg dozunda barnidipin ratların ölçülen ağırlıklarına göre ayarlanarak intraperitoneal olarak tek doz halinde birkez verildi. Tabakalar karşılıklı olarak suture edildi ve povidon iyot ile pansuman edildi.

5.grupta ki ratlarda sağ A.carotis communis ortaya konulduktan sonra Yaşargil geçici düz anevrizma klibi eksplore edilen alanda ki sağ A.carotis communis'e konularak 10 dakika süreyle tutuldu ve 10. dakikanın sonunda anevrizma klibi çıkartılarak 10 mg/kg dozunda barnidipin ratların ölçülen ağırlıklarına göre ayarlanarak intraperitoneal olarak tek doz halinde 3 gün boyunca verildi. Tabakalar karşılıklı olarak suture edildi ve povidon iyot ile pansuman edildi.

2. ve 4. gruplar 1. günün sonunda, 3. Ve 5. gruplar ise 3. günün sonunda opere edilen cerrahi alandan tekrar açılarak sağ A.carotis communis'ler çıkarıldı ve deneklere kansızlaştırma yolu ile ötenazi yapıldı. Alınan doku örnekleri numaralandırılarak 40 ayrı cam kavanoz içerisinde % 10'luk formaldehit çözeltisi içerisinde konularak K.T.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D'na incelenmek üzere götürüldü.

Damar dokularının herbirinden 5 mm kalınlığında örnekler hazırlandı. Alınan doku örnekleri formol, alkol ve ksilen solüsyonlarından geçirilerek parafin bloklara gömüldü . Daha sonra doku örnekleri mikrotom ile 5 mikronmetre kalınlığında kesilerek etüvde 60 derece altında 3 kez ksilen ile deparafinizasyon işlemi uygulandı. Alkol ile rehidrate edilen doku örnekleri su ile yıkanarak hematoksilin-eozin boyası ile boyandı ve ışık mikroskobu altında 100'lük ( X 100 ) ve 400'lük ( X 400 ) büyütmelede incelendi ve Olympus BX51 , DP71 mikroskobunda digital fotoğrafları çekildi.

### **3.4 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME**

Alınan doku örnekleri ışık mikroskobu altında 100'lük ( X 100 ) ve 400'lük ( X 400 ) büyütmelede hematoksilin-eozin boyası ile boyanarak incelendi. Alınan doku örneklerinde damar endotel hücreleri ve perivasküler inflamasyon , perivasküler ödem skorlamalar eşliğinde değerlendirildi. Buna göre; Endotel hasarı 5 dereceye ayrılarak incelendi:

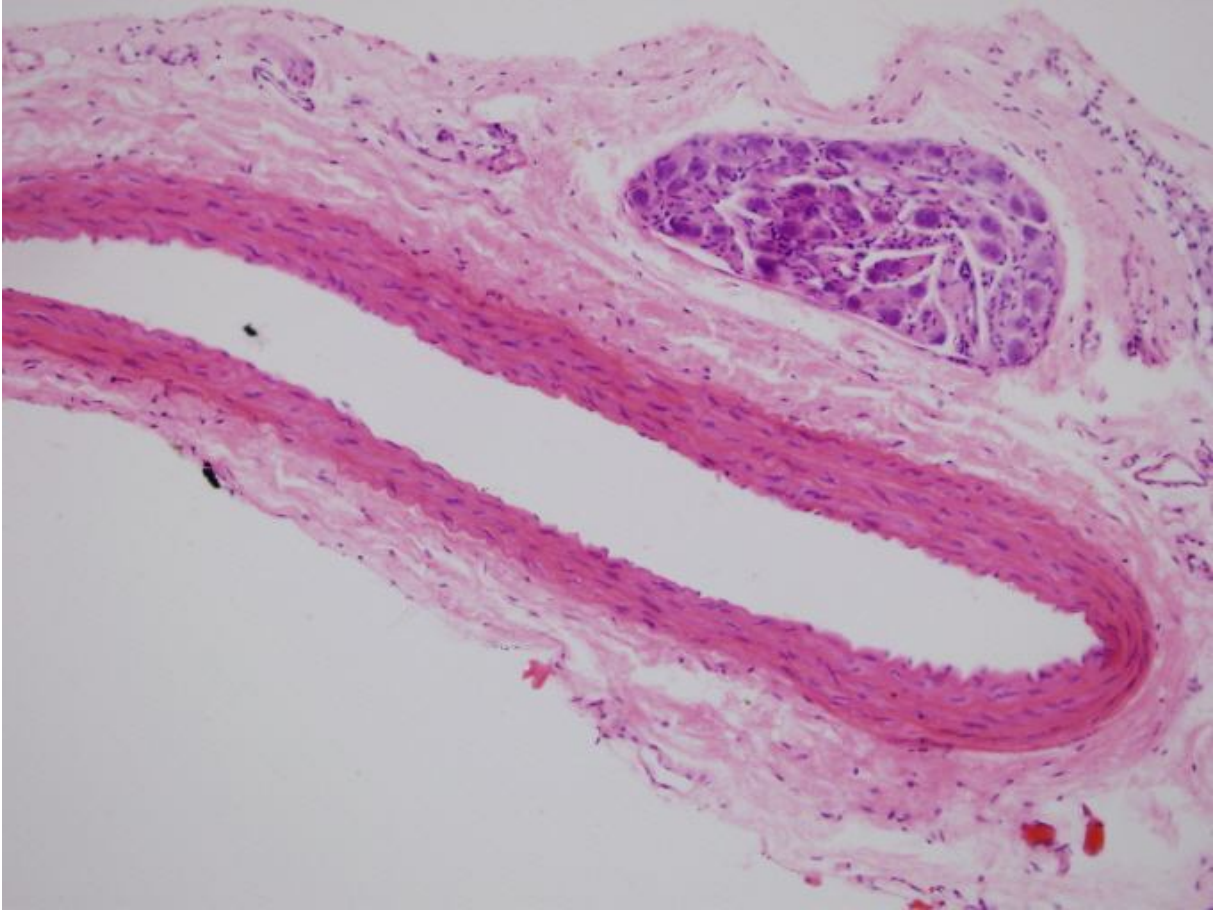
Evre 0 : normal , endotel tabakası var ve yaygın proliferasyon mevcut

Evre 1 : endotelde belirginleşme

Evre 2 : endotelde denudasyon ( hasar )

Evre 3 : endotelde hasar var ,kısmi proliferasyon mevcut

Evre 4 : endotelde yaygın hasar var, çeperde fibrinoid nekroz mevcut

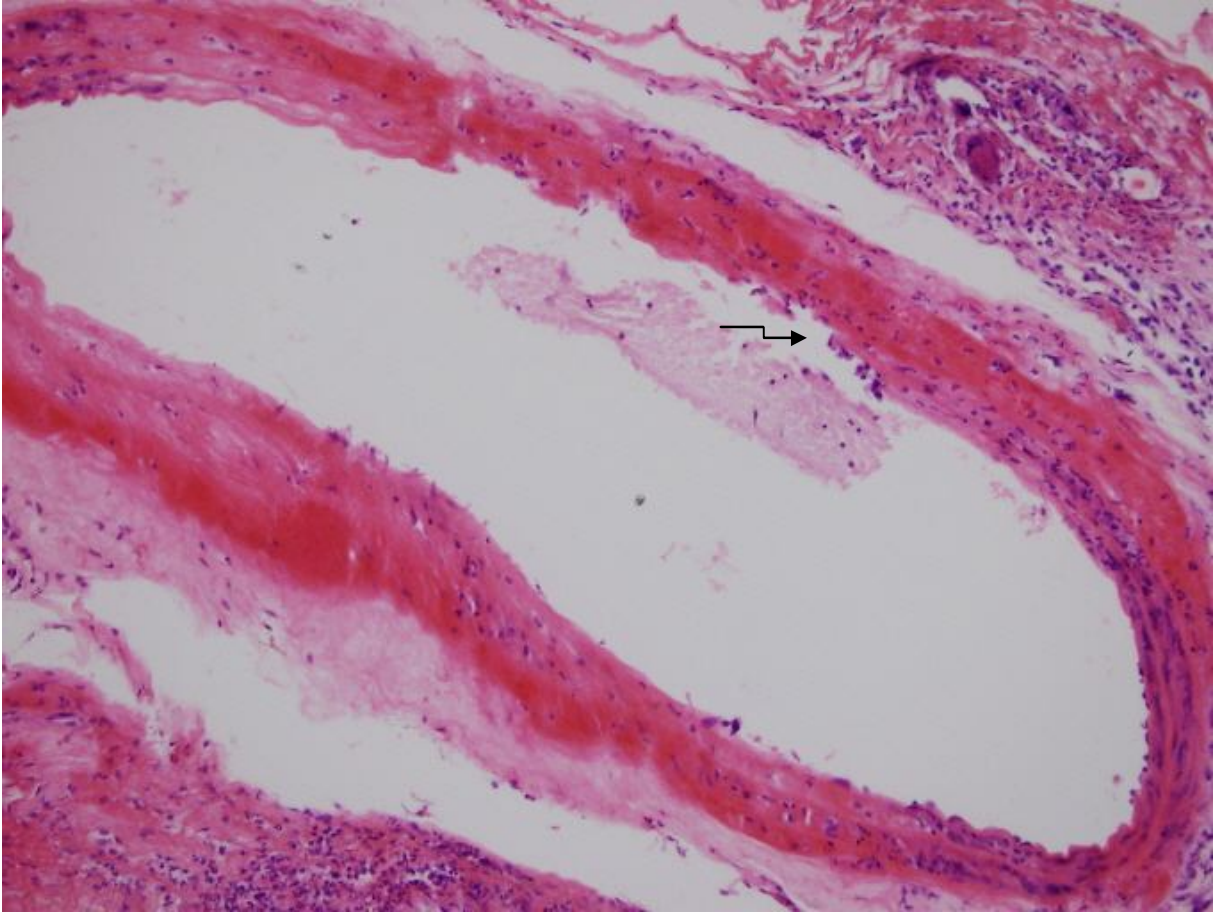


**Şekil 1** : Normal arter yapısı. Lümeni saran sağlam endotel tabakası. Onun dışında 5-6 tabakadan oluşan düz kas hücreleri ve en dışta adventitia tabakası



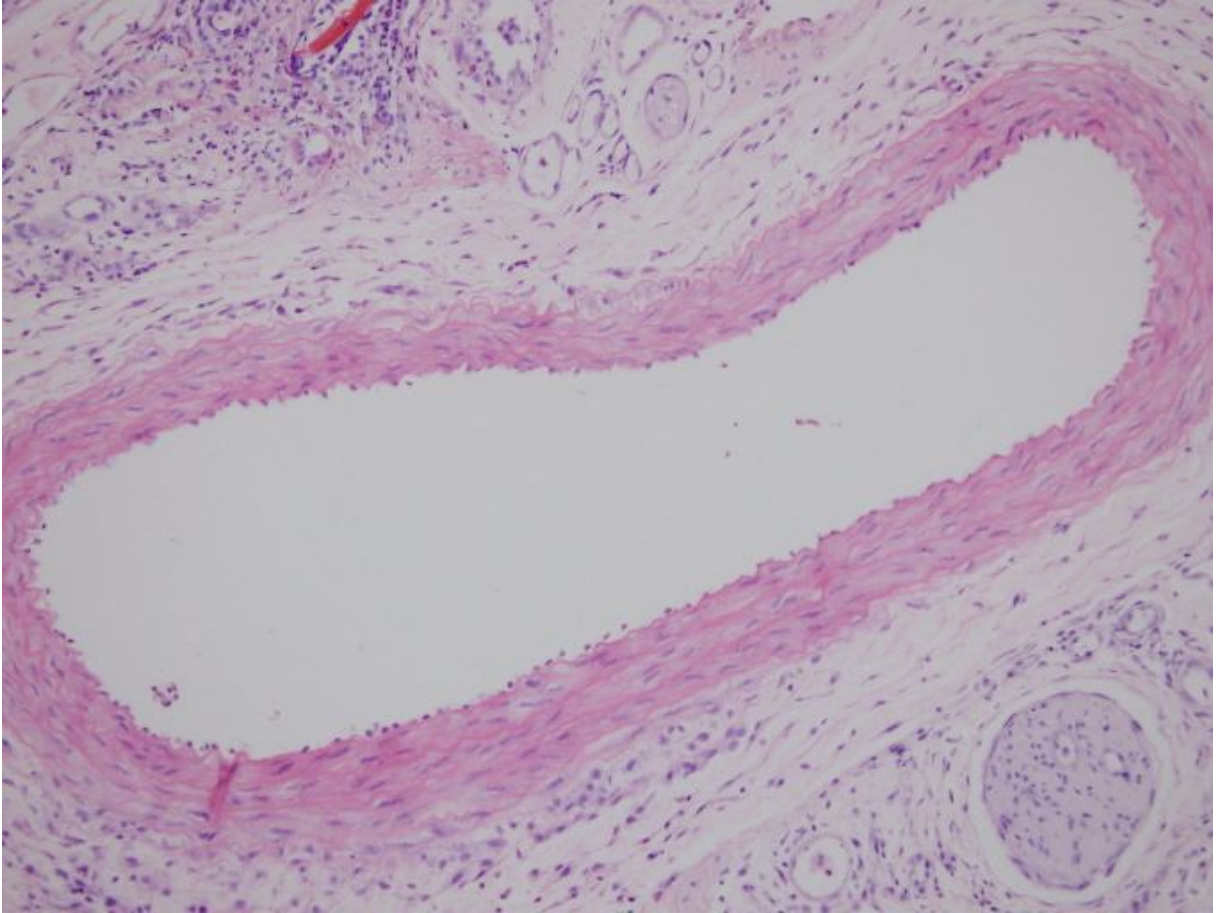
Kontrol grubu olan 1. grupta; alınan örneklerin ışık mikroskopisi altında incelenmesinde tüm örneklerde endotel ve düz kas tabakası tamamen normaldi ve perivasküler inflamasyon tespit edilmedi.

2. grupta ; bir örnek evre 0, üç örnek evre 2 ve üç örnek da evre 1 olarak değerlendirildi. Bir örnek de karotis duvarı görülmedi. Evre 0 olan örnekte damar duvarında endotel sağlamdı ve kas tabakası 5 sıralı olarak görüldü. Evre 1 olarak tespit edilen örneklerde endotelde belirginleşme ve kas tabakası 4-5 sıralı idi. Evre 2 olarak tespit edilen örneklerde ise endotelde denudasyon ( hasar) mevcut idi ve düz kas tabakası 3-4 sıralı idi. Bir örnekte damar duvarında ödem seçildi.



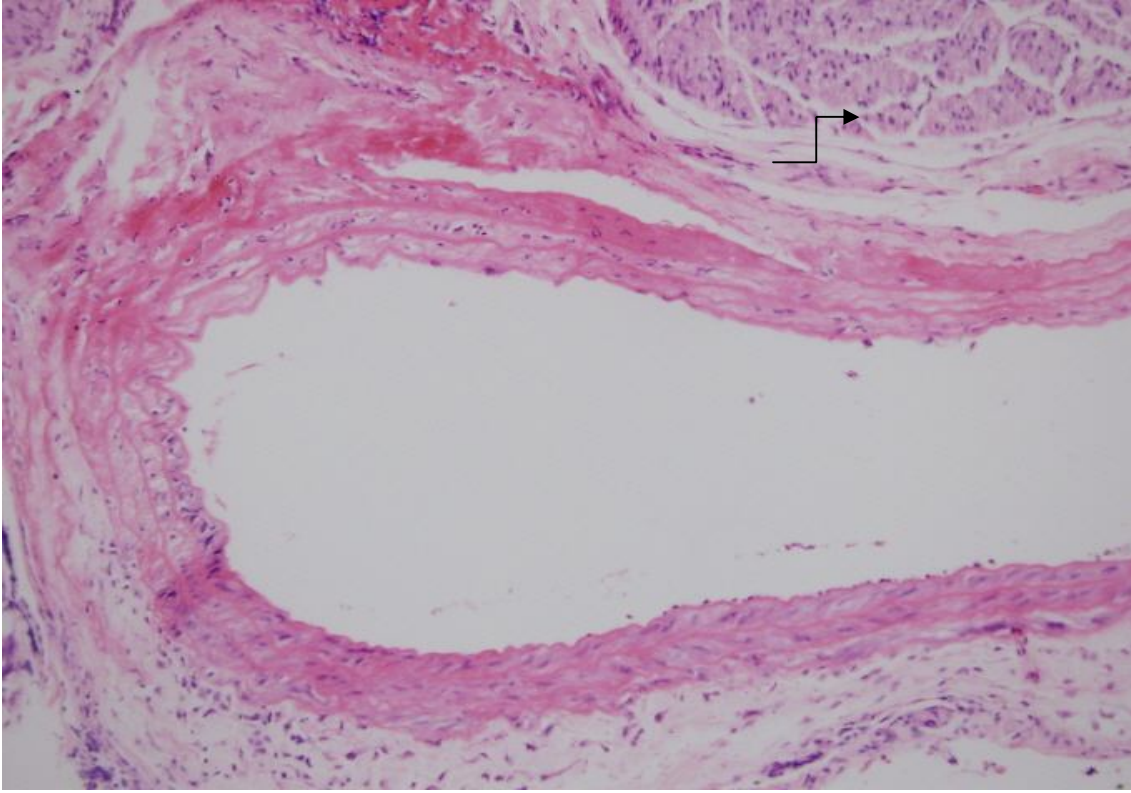
**Şekil 2 :** Damar duvarında yaygın hasar , endotel tabakasında denudasyon ( hasar)

3. grupta ; bir tane evre 1, bir tane evre 2, beş tane evre 3 ve bir tane evre 4 tespit edildi. Evre 1 olan da endotelde belirginleşme mevcut idi. Evre 2 de endotelde hasar vardı ve kas tabakası 4-5 sıralı idi. Evre 3 olanlarda endotelde hasar vardı kısmi proliferasyon vardı ve düz kas tabakası 3-4 sıralı idi. Evre 4 olan tek bir örnekte ise endotelde yaygın hasar, endotel ortadan kalkmış ve damar duvarında fibrinoid nekroz vardı.

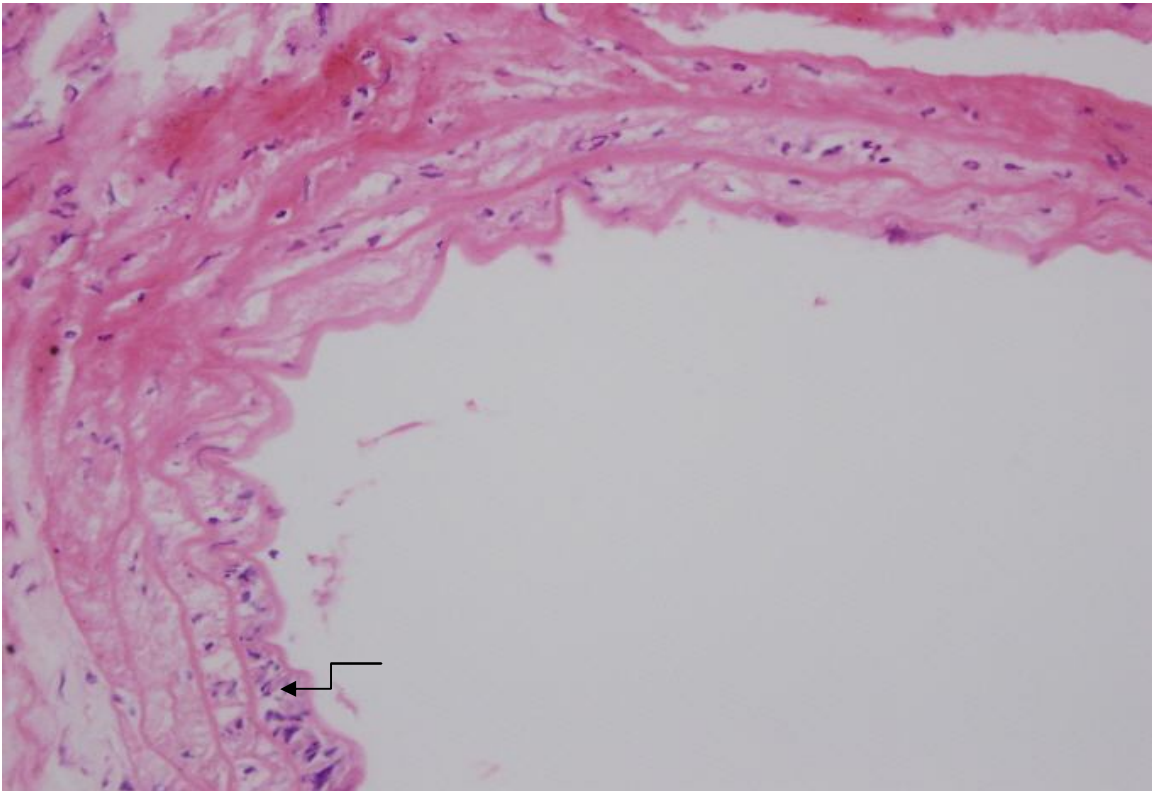


**Şekil 3 :** Endotelde denudasyon



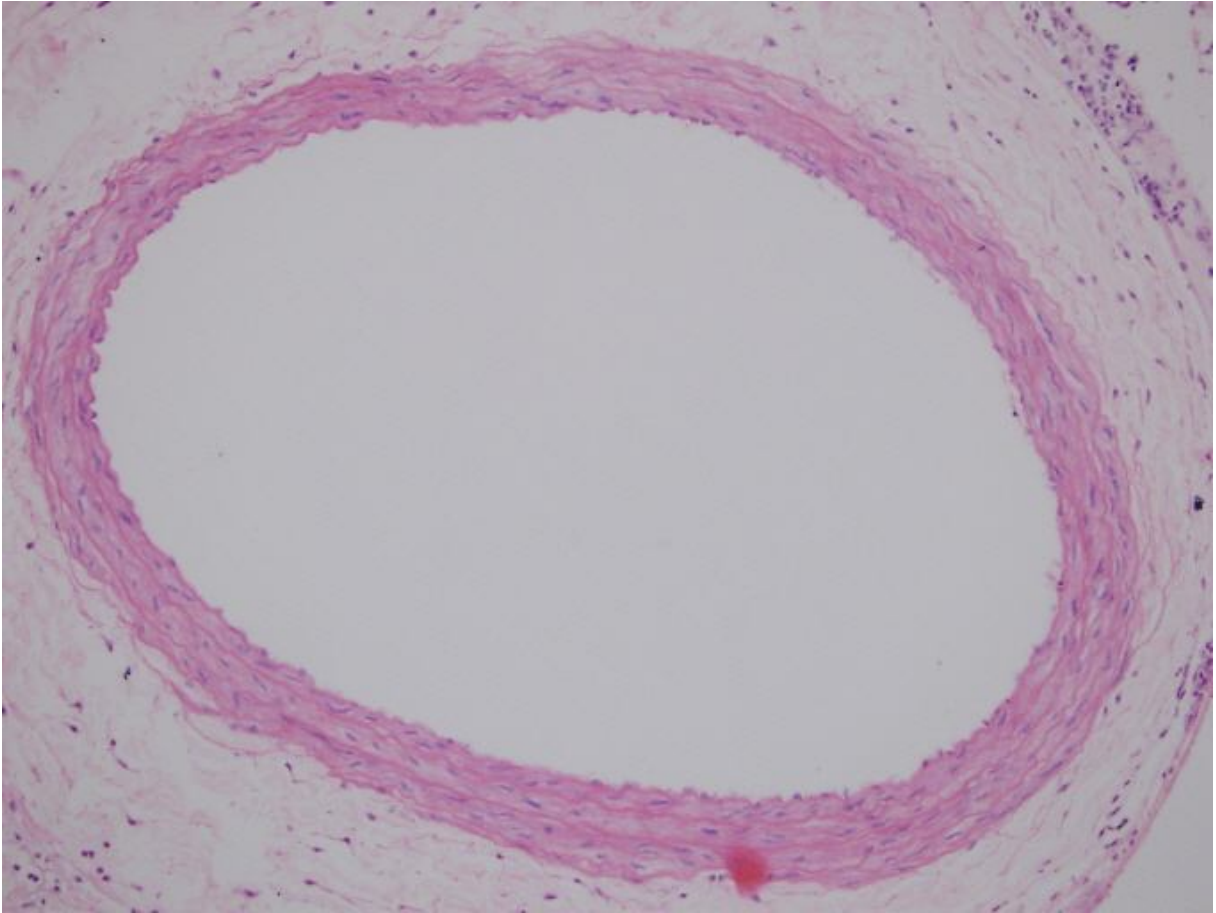


**Şekil 4 :** Damar duvarında ödem ve sol üst köşede fibrinoid nekroz



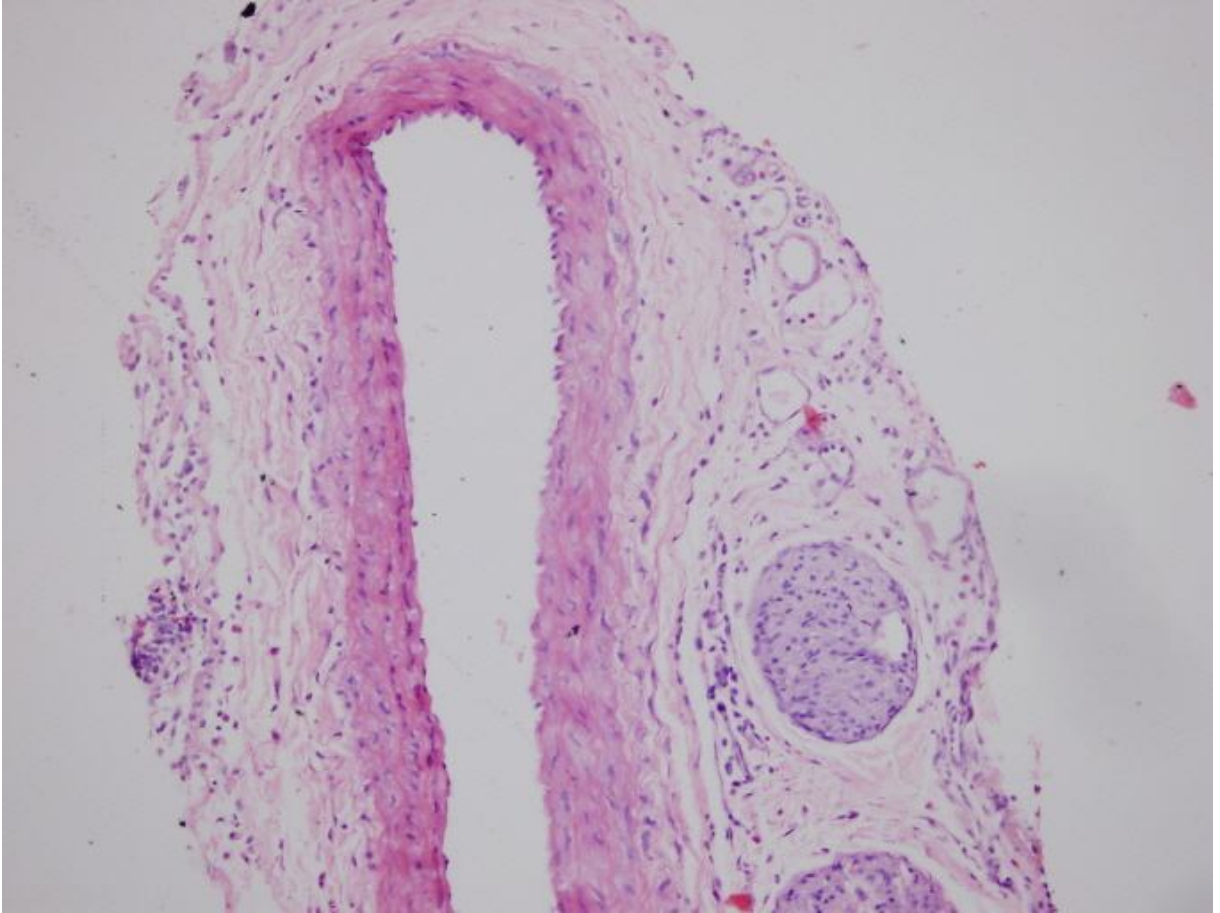
**Şekil 5 :** Endotelde denudasyon ve subintimal alanda proliferasyon

4. grupta ( barnidipin verilen ve bir gün beklenen) ; üç örnek evre 0, üç örnek evre 1, bir örnek evre 2 ve bir örnek de evre 4 olarak değerlendirildi. Evre 0 olanlarda damar duvarı tamamen doğaldı. Evre 1 olanlarda endotelde belirginleşme ve düz kas tabakası 4-5 sıralı görüldü. Evre 2 olan örnekte endotelde hasar vardı ve damar duvarında düz kas tabakası 5 sıralı idi. Yalnızca bir örnekte endotel kısmen kaybolmuş ve damar duvarında fibrinoid nekroz vardı.



**Şekil 6 :** Normale yakın bir arter yapısı.

5. grupta (barnidipin verilen ve üç gün beklenen) ; dört örnek evre 1, üç örnek evre 2 ve yalnızca bir örnek de evre 4 olarak değerlendirildi. Evre 1 olan örneklerde endotelde belirginleşme görüldü ve düz kastabakası 4-6 sıralı idi. Evre 2 olan örnekte endotelde hasar vardı ve damar duvarında düz kas tabakası 3-5 sıralı idi. Yalnızca bir örnekte endotel kısmen kaybolmuş ve damar duvarında fibrinoid nekroz vardı, düz kas tabakası 3-4 sıralı idi.



**Şekil 7 :** Normale yakın bir arter yapısı

Ayrıca tüm örnekler perivasküler inflamasyon derecesine göre de incelendi. perivasküler inflamasyon derecesine göre ; inflamasyon yok, + inflamasyon ve ++ inflamasyon diye derecelendirildi. Buna göre 1. grupta inflamasyon yoktu ve düz kas tabakası normaldi. 2. Grupta üç örnekte inflamasyon yok, iki örnekte ++ inflamasyon, bir örnekte + inflamasyon tespit edildi. Bir örnekte de arter çevresinde ödem, nötrofil infiltrasyonu, bir örnekte de arter çevresinde minimal inflamasyon, bağ dokusunda ve arter çevresinde belirgin ödem tespit edildi. 3. Grupta ; bir örnekte infalamasyon görülmedi. Dört grupta + inflamasyon, iki örnekte ++ inflamasyon ve bir örnekte de +++ inflamasyon görüldü. Yalnızca bir örnekte arter lümenind eobliterasyon, elastik liflerde ayrılma görüldü. Bir örnekte de damar duvarında fibrin birikimi ve nötrofil infiltrasyonu tespit edildi.

Barnidipin verilen ve bir gün beklenen 4. Grupta ; iki örnekte inflamasyon tespit edilmedi. Dört örnekte + inflamasyon, iki örnekte ++ inflamasyon tespit edildi.

Barnidipin verilen ve üç gün beklenen 5. Grupta ; üç örnekte inflamasyon tespit edilmedi. Dört örnekte + inflamasyon, bir örnekte ++ inflamasyon tespit edildi. Yalnızca bir örnekte damar duvarında fibrin birikimi görüldü ve başka bir örnekte de damar duvarında eozinofil ve nötrofil infiltrasyonu görüldü.

### 3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

	<b>Endotel hasarı</b>	<b>Düz kas hücresi sayısı</b>	<b>İnflamasyon derecesi</b>
1. denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok
2. denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok
3.denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok
4.denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok
5.denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok
6.denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok
7.denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok
8.denek	Evre 0	5-6 sıralı	İnflamasyon yok

**Tablo 1 :** 1. grupta endotel hasarı, düz kas hücre sayısı ve inflamasyon derecesine göre elde edilen bulgular

	<b>Endotel hasarı</b>	<b>Düz kas hücresi sayısı</b>	<b>İnflamasyon derecesi</b>
1. denek	Evre II	3-4 sıralı	++
2. denek	Evre II	3-4 sıralı	++
3.denek	Evre 0	4-5 sıralı	+
4.denek	Evre I	3-4 sıralı	İnflamasyon yok
5.denek	Evre I	4-5 sıralı	İnflamasyon yok
6.denek	Evre II	6 sıralı	İnflamasyon yok
7.denek	Evre I	6 sıralı	+
8.denek	Evre II	5 sıralı	++

**Tablo 2 :** 2. grupta endotel hasarı, düz kas hücre sayısı ve inflamasyon derecesine göre elde edilen bulgular

	<b>Endotel hasarı</b>	<b>Düz kas hücresi sayısı</b>	<b>İnflamasyon derecesi</b>
1. denek	Evre III	4-5 sıralı	+
2. denek	Evre III	3-4 sıralı	İnflamasyon yok
3.denek	Evre II	4-5 sıralı	++
4.denek	EvreIII	3-4 sıralı	+
5.denek	Evre III	3-4 sıralı	++
6.denek	Evre IV	3-4 sıralı	++
7.denek	Evre III	3-4 sıralı	+
8.denek	Evre I	4-5 sıralı	+

**Tablo 3 :** 3. grupta endotel hasarı, düz kas hücre sayısı ve inflamasyon derecesine göre elde edilen bulgular

	<b>Endotel hasarı</b>	<b>Düz kas hücresi sayısı</b>	<b>İnflamasyon derecesi</b>
1. denek	Evre I	4-5 sıralı	İnflamasyon yok
2. denek	EvreII	5 sıralı	+
3.denek	Evre I	5 sıralı	+
4.denek	Evre I	5 sıralı	++
5.denek	Evre 0	5-6 sıralı	+
6.denek	Evre 0	5-6 sıralı	+
7.denek	Evre IV	3-4 sıralı	++
8.denek	Evre 0	5-6 sıralı	+

**Tablo 4 :** 4. grupta endotel hasarı, düz kas hücre sayısı ve inflamasyon derecesine göre elde edilen bulgular

	<b>Endotel hasarı</b>	<b>Düz kas hücresi sayısı</b>	<b>İnflamasyon derecesi</b>
1. denek	Evre II	4-5 sıralı	+
2. denek	Evre IV	3-4 sıralı	+
3.denek	Evre II	4-5 sıralı	İnflamasyon yok
4.denek	Evre II	4-5 sıralı	İnflamasyon yok
5.denek	Evre I	3-4 sıralı	+
6.denek	Evre I	4-5 sıralı	++
7.denek	Evre I	5-6 sıralı	+
8.denek	Evre I	5-6 sıralı	++

**Tablo 5 :** 5. grupta endotel hasarı, düz kas hücre sayısı ve inflamasyon derecesine göre elde edilen bulgular

	Median değer	Min-max değerler
1.grup	0	0-0
2.grup	1	0-2
3.grup	3	1-4
4.grup	1	0-4
5.grup	1,5	1-4

**Tablo 6 :** Endotel hasarı için istatistik sonuçları. P=0,005 in altında olup istatistik sonuçları anlamlıdır.

	Median değer	Min-max değerler
1.grup	5,5	5-6
2.grup	4,5	4-6
3.grup	4	4-5
4.gup	5	4-6
5.grup	5	4-5

**Tablo 7 :** Düz kas hücre tabaka sayısı için istatistik sonuçları. P=0,001 olup istatistik sonuçları anlamlıdır.

	Median değer	Min-max değerler
1.grup	0	Yok-yok
2.grup	1	Yok-aęır
3.grup	1	Yok-aęır
4.gup	1	Yok-aęır
5.grup	1	Yok-aęır

**Tablo 8 :** İnflamasyon derecesine göre istatistik sonuçları. P=0,009 olup istatistik sonuçları anlamlıdır.

Endotel hasarında, düz kas hücre tabaka sayısında ve inflamasyon derecesinde anlamlı farklılık saptandığı için post. Hoc olarak Borferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı.

Kontrol grubu ile tüm gruplar arasında ve tüm gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Toplam karşılaştırılma sayısı 10 dur.



#### 4. BULGULAR

Işık mikroskopisinde 100 'lük ( × 100 ) ve 400 ' lük ( × 400 ) büyütmelede yapılan incelemelerde damar duvarına koyulan Yaşargil düz geçici anevrizma klibinin endotel tabakasında endotel hücrelerde hasara, desquamasyona, fokal kayıplara yol açtığı görüldü. Düz kas hücrelerinde tabaka sayısında azalmaya, düz kas hücrelerinde nekroza ( fibrinoid ) , perivasküler inflamasyona, eozinofil ve nötrofil infiltrasyonuna , damar duvarında ödeme , damar duvarında fibrin birikimine yol açtığı görülmüştür.

Tüm gruplar endotel hasarı ve düz kas hücre sayısı açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı istatistik sonuçları elde edilmiştir. İnflamasyon açısından bakıldığında ise kontrol grubu ilaç verilmeyip bir gün beklenen grup hariç diğerlerinde istatistiksel sonuçlar anlamlı bulunmuştur.

Klip konulduktan sonra ilaç verilip bir gün beklenen grup ile ilaç verilmeyip bir gün beklenen grup ve klip konulduktan sonra ilaç verilip üç gün beklenen grup ile ilaç verilmeyip üç gün beklenen grup karşılaştırıldığında sonuçlar ilaç kullanılan gruplarda daha olumlu olmasına karşın P değerleri istatistiksel olarak hem endotel hasarında hem düz kas hücre sayısında hem de inflamasyon derecesinde anlamlı kabul edilmemiştir.

Diğer karşılaştırılan tüm gruplarda da anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Subaraknoid mesafe içindeki arterlerin nadiren de venlerin travma yada damar duvarındaki defekt sonucunda kanın BOS ağıçmesine subaraknoid kanama denir. Spontan SAK en sık neden olan, damar duvarının bir noktasının dışarıya doğru genişleyip balonlaşması ile oluşan intrakranial anevrizmaların ideal tedavisi ise cerrahi klip uygulamasıdır (31) . Klipler ise kalıcı ve geçici olmak üzere iki kısma ayrılır. Radikal tedavi için kalıcı klipler kullanılır (3) . Geçici klipleri ise anevrizma, arteriovenöz shunt, okluziv damar hastalıkları, mikrovasküler anastamoz operasyonlarında kullanılır (4) .

İlk geçici klip 1928 de Jefferson tarafından kullanılmıştır. Geçici klibe bağılı iskemik nörolojik defisitleri önlemek için de mannitol, barbiturat, E vitamini ve deksametazon gibi ilaçlar kullanılmıştır ( 3) .

Geçici klip kullanmadaki amaç ; diseksiyon sırasında anevrizma içi basıncı düşürüp ve anevrizmayı küçültüp diseksiyonu kolaylaştırmak, anevrizma rüptüre olduğunda kan akımını acil olarak engellemek ve anevrizma içindeki aterom plağıını kalsifikasyonu boşaltıp kalıcı kliplemeyi kolaylaştırmaktır ( 21) . Yapılan bir çok histolojik, immünohistokimyasal ve farmakolojik çalışmalarda hemen hepsinde geçici klip kullanımı sonucu endotel ve düz kas tabakasında hasar oluşmuştur ve klipleme sonrası oluşan nörolojik defisitler bu hasarlara bağlanmıştır ( 4) . Bu hasarı engellemek için bir çok ilaç denenip çalışmalar yapılmıştır. Biz de bu çalışmada bir kalsiyim kanal blokörü olan barnidipini kullanarak arteri karotis komminis duvarına geçici klip ile oluşturduğumuz hasara barnidipinin etkisini inceledik.

Barnidipin , dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Kalsiyum kanal blokerleri hipertansiyon, aritmi ve koroner kalb hastalarında kullanılmaktadır. Önceleri variant anjınada kullanılırken, gittikçe kararlı ve kararsız anjınayı da içine alacak şekilde koroner kalp hastalığının bütün formlarında kullanılmaya başlandı. Kalsiyum kanal blokerleri

vasodilatasyon ile periferik direnci azaltarak ard yükü düşürür, miyokardial oksijen istemini azaltır . Bu ajanların antiaterosklerotik etkileri de tartışılmaktadır. Kalsiyum kanal blokerleri plazma membranındaki voltaja bağlı kalsiyum kanallarını bloke ederek hücre içine kalsiyum girişini engeller. Böylece vasküler düz adelede kasılma inhibe olur vazodilatasyon oluşur (28,29) . Kalsiyum kanal blokörlerinin antihipertansif etkisi dışında vazoprotektif etkisi de mevcuttur. Dihidropiridin türevi olan barnidipin daha çok periferik vasküler yapı üzerine etkilidir. Grup A kalsiyum kanal blokörüdür (30) .

Geçici klip uygulama süresine bakıldığında çeşitli kaynaklarda 3 dakika, 5 dakika, 10 dakika, 20 dakika ve 110 dakika gibi farklı süreler kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda ise klip 10 dakika süre ile takılı bırakılmış ve bu süre sonrasında birinci ve üçüncü gün de damar duvarındaki hasara ve bu hasara barnidipinin etkisine bakılmıştır. Yapılan çalışma sonrasında hem birinci hem de üçüncü gün sonunda, hem barnidipin kullanılan hem de kullanılmayan gruplarda kontrol grubuna göre endotel ve düz kas tabakası hasarında anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Ancak birinci ve üçüncü gün karşılaştırıldığında ve barnidipin kullanılan ve kullanılmayan gruplar karşılaştırıldığında farklar izlenmişken istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Mevcut hasarın derecesini klip çeşidi de etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada Yaşargil klipi ile Mayfield klipi karşılaştırıldığında Mayfield klipte hasar daha fazla bulunmuştur (3) . bizim çalışmada ise Yaşargil klipi uygulanmıştır. Bu da istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesine bir sebep olabilir.

İstatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememesinin diğer bir sebebidir kullanılan hayvan modeli de olabilir. Biz bu çalışmada rat modeli kullanırken daha önce yapılan çalışmalarda rat yada tavşan kullanılmıştır. Reidy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tavşan ve ratlarda endotel hücre gelişim oranlarının farklı olduğu belirtilmiştir (32).

Bizim çalışmamızda süre birinci gün ve üçüncü günle sınırlı tutulmuş ve barnidipin sadece ilk gün tek dozda 10 mg/kg şeklinde verilmiştir. Birinci gün ve üçüncü gün arasında, barnidipin verilen ve verilmeyen gruplar arasında fark izlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlaç verdikten sonraki gün bekleme süresi daha uzun tutulsa idi ve barnidipin tekrarlayan dozlarda verilse idi anlamlı sonuç elde edilebilirdi.

## 6. SONUÇ

Kullanılan geçici anevrizma klipleri hem vasküler endotelyal hücrelerde hem de düz kas tabakasında hasara yol açmaktadır ve bu hasar istatikselsel olarak anlamlıdır. Ancak süre geçtikçe alınan örneklerde anlamlı farklar saptanmamıştır. Ayrıca bu hasarı engellemek yada en aza indirmek için kullanılan bir kalsiyum kanal blokörü olan barnidipinin etkinliği istatikselsel olarak anlamlı değildir.

Sonuç olarak; barnidipin geçici anevrizma kliplemesine bağılı oluşan vasküler hasarı önlemede, bizim uyguladığımız doz ve sürede yeterli etkinliğe sahip olmadığı görüldü.

## 7. (TÜRKÇE) ÖZET

Biz bu çalışmamızda geçici anevrizma klibine bağlı gelişen vasküler hasarın azaltılmasında veya önlenmesinde barnidipinin etkinliğini ölçmeyi amaçladık. Bu amaçla 40 adet dişi rat 5 gruba ayrılarak çalışma yapıldı. 1. grup kontrol grubu olarak kabul edilirken 2. ve 3. gruplara Yaşargil düz geçici anevrizma klibi uygulandı ve sırayla birinci ve üçüncü günlerde carotis kominis arterden örnek alındı. 4. ve 5. gruplarda ise yine Yaşargil düz geçici anevrizma klibi uygulanmasının takiben intraperitoneal barnidipin verilerek, sırayla birinci ve üçüncü günlerde örnekler alındı. Endotel ve damar düz kas tabakası histopatolojik olarak incelendi. Sonuç olarak; barnidipin , geçici anevrizma kliplemesine bağlı oluşan vasküler hasarı önlemede yeterli etkinliğe sahip değildir.

Anahtar kelimeler : barnidipin , geçici anevrizma klibi , vasküler hasar , A. Carotis communis , endotel hasarı , damar düz kas hasarı , kalsiyum kanal blokörü , anevrizma , subaraknoid kanama , klipleme

## 8. İNGİLİZCE ÖZET ( SUMMARY )

In this study ; we evaluated effects of barnidipin on preventing or reducing vascular damage induced a temporary clipping. For this purpose 40 rats is used and they have examined in five groups. The first group is control group. In 2. and 3. groups we used Yasargil temporary aneurysm clip. Also , in 4. and 5. groups we used Yasargil temporary aneurysm clip. After clipping we gave them barnidipin in intraperitoneal. In order ; after first and third days we received biopsy from their arteria carotis communis . Examined histopatologically classified as endothelial and vascular smooth muscle layer. As a result ; barnidinin is not enough to prevent temporaray aneurysm clip ' s vasvular damage .

Key words : barnidpin , temporary aneurysm clip , vascularly damage , endothelial damage , vascularly smooth muscle damage , calcium channel blocker , aneurysm , subaracnoid hemorrhage , clipping

## 9.KAYNAKLAR :

1. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları 2010 yılı Temel nöroşirurji Kitabı Cilt 1, Anevrizmal subaraknoid kanama ve komplikasyonları , H. Kocaeli, E. Kofralı , s: 317-325, 697-698, 803-814
2. Coşar M: Geçici anevrizma klibinin aterosklerotik tavşan karotis arteri üzerine etkisinin morfometrik ve ultrastrüktürel analizi. Uzmanlık tezi, SSK Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi Beyin ve sinir cerrahisi kliniği. İstanbul 2005
3. . Ösün A, Acar Ü, Gidener S, Güven H : Effects of aneurysm clips to the vascular endothelium of rabbit carotid artery. Türk Nöroşirurji Dergisi , 4: 67-71 , 1994
4. Kadioğlu H.H,.Barlas E, Kayaoğlu Ç.R, Tüzün Y , Aydın İ.H : The effect of nimodipine on vascular injury after temporary clipping in a rabbit model, AÜTD 28: 331-336 , 1996
5. Fox JL: Intracranial aneurysms, Vol 1 ,Springer Verlag, New York, 1983
6. Rosenorn J, Eskesen V, Esperson JO, Hoase J, Harmsen A, Hein O, Knudsen V: Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial aneurysms: a prospective consecutive study, Br JNeurosurg 1: 33-46, 1987
7. Prof.Dr. Ali Çetin Sarioğlu: Subaraknoid Kanama, Cem Ofset, İstanbul 1997
8. Heros RC and Marcos JJ : Cerebrovascular Surgery:Past,present and future, Neurosurgery 47: 1007-1033, 2000

9. Deon F. Louw M.D., Wilson T. Asfora, M.D., and Garnette R. Sutherland, M.D. : A brief history of aneurysm clips, Neurosurg Focus 11(2): Article 4, 2001
10. Büyükmumcu M, Ziylan T, Salbacak A, Erongun U, Karabulut A.K : The investigation of circle of Willis' segment measurements in human fetuses, Türk nöroşirurji dergisi , 1996
11. Büyükmumcu M, Karabulut A:K, Şeker M, Ziylan T, Salbacak A, Erongun U : İnsan fötüslerinde Willis poligonuna ait varyasyonların araştırılması, Türk nöroşirurji dergisi ,1999
12. Prof.Dr. F.Dere, Anatomi ders kitabı ,3. baskı ,Genel Dağıtım ŞTİ. , Adana, 1994 s:359
13. A.L. Rhoton : Cranial anatomy and surgical approaches. October 2003, Volume 53 , p: 81
14. Temel nöroşirurji kitabı , Hacettepe üniversitesi yayınları, 1. baskı , 2004 , s.26-27, 49-56, 57-63
15. Özbey B : Crush arter yaralanması modelinde doksisisiklinin intimal kalınlaşmayı önleyici etkisi , Uzmanlık Tezi . Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi, 2005
16. Jungueira L.C ,Carneiro J, Kelley R.O :Temel Histoloji ( Çev. Y.Aytekin) ,Barış Kitabevi, Aralık 1991 254-272



17. Demirçivi F, Çapraz M, Bezircioğlu H, Sucu K.H, Tektaş Ş : Non-aneurysmal Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage (Case Report), Türk Nöroşirurji Dergisi 6: 36-38 , 1996
18. Ronkainen A, Hernesniemi J: Subarachnoid Hemorrhage of unknown aetiology. Acta Neurochir (Wien) 119:29-34,1992
19. . Nöroradyoloji , Manyetik Rezonans uygulamaları , Türk Manyetik Rezonans Derneği , Editör: Prof. Dr .İlhan Erden , Tuna Matbaacılık , 20 Mayıs 2008 , Ankara , s: 221-237
20. Mark S. Greenberg : Handbook of neurosurgery, Sixth edition, pp: 785 , 807
21. Canbaz B, Akar Z, Özçınar G, Kuday C., Sayın E, Sarioğlu Ç.A, Özyurt E, Ak H : A series of 251 operated intracranial aneurysm cases , Türk Nöroşirurji Dergisi, 3: 161-164, 1992
22. Setti S.Rengachary,Richard G.Ellenbogen: Principles of neurosurgery second edition , Elsevier Mosby , Edinburgh , London , New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2005, p: 214
23. Akar Z, Canbaz B , Özçınar G, Kuday C, Sayın E, Özyurt E, Ak H, Akçura S: Rebleeding risk in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Türk Nöroşirurji Dergisi, 3: 176-180, 1992
24. Akar Z, Canbaz B , Özçınar G, Kuday C, Sayın E, Çıplak N, Özyurt E, Ak H, Akçura S: Aneurysm and additional pathology , Türk Nöroşirurji Dergisi , 2: 154 - 157, 1991).

25. Bayar A.M, Erdem Y.,Değer H.Gökçek C., Yaşıtılı U., Tekiner A.: The value of angiographic evaluation after aneurysm surgery , Turkish neurosurgery ,Türk Nöroşirurji Dergisi , 14(1): 1-5 ,2004
26. Thoralf M. Sundt , JR., M.D : Surgical Technigues for Saccular and Giant İntracranial anerysms , Department of Neurologic surgery Mayo Clinic Rochester, Minnesota ,Williams & Wilkins 1990
27. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları 2005 yılı Temel nöroşirurji Kitabı Cilt 1 , Orta serebral arter anevrizmaları , A. Ç. Sarioğlu , Sayfa : 479-487
28. 28 . Opie LH. Clinical use of calcium channel antagonist drugs.second ed. Boston, Kluver Academic Publishers; 1990,28-69
29. Opie LH. Clinical use of calcium channel antagonist drugs.second ed. Boston, Kluver Academic Publishers; 1990,28-69
30. Braunvald E. Mechanism of action of calcium channel-blocking agents. N Engl J Med 1982;307:1618
31. Fleckenstein A. Kammermeier H, Döring JH, Freund HJ, Grün G,Kienle A. Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Coronardilatatoren mit gleichzeitigen sauerstoffeinsparenden Myocardeffekten, Prenylamin und Iproveratil. Z Kreislaufforsch 1967;56:716-839
32. Men S . , Öztürk M.H. , Fırat M.M ., Çekirge S., Seçkin H., Aciduman A., Kars Z. Şekerci Z., Hekimoğlu B., Endovascular treatment of intracranial aneurysm Türk Nöroşirurji Dergisi 13: 26 – 34 , 2003
33. Van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid hemorrhage: Diagnosis, causes and management. Brian 124:249-278, 2001

