



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

RAT KAROTİD ARTERLERİNDE YAPILAN
ANASTOMOZLARDA NİMODİPİN VE PENTOKSİFİLİN
MADDELERİNİN DAMAR DUVARI ÜZERİNE
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Abdurrahman ARPA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2016



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**RAT KAROTİD ARTERLERİNDE YAPILAN
ANASTOMOZLARDA NİMODİPİN VE PENTOKSİFİLİN
MADDELERİNİN DAMAR DUVARI ÜZERİNE
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Abdurrahman ARPA
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr. M. Serdar KEMALOĞLU**

DİYARBAKIR-2016

İTHAF

Annem, babam, kardeşlerim,

kızım Sevilay Ece ve eşim Melike'ye...



ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübesini bizden esirgemeyen ve bize sadece hocalık değil aynı zamanda adeta babalık yapan sayın Prof Dr Adnan CEVİZ hocama, tezimin her aşamasında destek olan, sadece beyin cerrahisi değil hayata karşı duruş adına bana çok şey katan tez danışmanın sayın Prof Dr Mustafa Serdar KEMALOĞLU hocama bana kattıkları herşey için teşekkürü bir borç bilirim.

Aynı zamanda beraber çalıştığım, bilgi, hoşgörü ve sabrını benden esirgemeyen hocalarım Doç Dr Cüneyt GÖÇMEZ, Doç Dr Tefik YILMAZ, Yrd Doç Dr Kağan KAMAŞAK, Yrd Doç Dr Yahya TURAN, Yrd Doç Dr Hüseyin ÖZEVREN'e;

Mesai arkadaşlığından ziyade kendileriyle küçük bir aile olduğum ve aynı ekipte olmaktan gurur duyduğum Uzm Dr Ömer SANRI, Uzm Dr Adil YILMAZ, Uzm Dr Pınar AYDIN, Dr Barış GÜNGÖRMEZ, Dr Mesut KASIMOĞLU, Dr Kamuran AYDIN'a, bütün hemşire ve personellere;

Tezimin histolojik incelemesini çok değerli zamanını ayırarak yapan ve ilgi ve özverisini esirgemeyen hocam sayın Prof Dr Murat AKKUŞ'a, tezimin her aşamasında olduğu gibi istatistik aşamasında da desteğini hep hissettiren Uzm Dr Pınar AYDIN'a; tek tek teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan ve maddi manevi her zaman yanımda olan muhterem anneme ve babama, bütün kardeşlerime ;

Uzun ve yorucu asistanlık eğitimim boyunca ve hayatın her alanında desteğini esirgemeyen sevgili eşim Melike'ye, hayatımıza girişiyle renk katan, bir gülüşü dünyaya bedel sevgili kızım Sevilay Ece'ye tüm kalbimle teşekkür ederim. Sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Abdurrahman ARPA, DİYARBAKIR 2016

ÖZET

Rat karotid arterlerinde yapılan anastomozlarda nimodipin ve pentoksifilin maddelerinin damar duvarı üzerine histopatolojik etkilerinin araştırılması

Abdurrahman ARPA, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Diyarbakır.

Giriş ve Amaç: Serebral iskemi, arteriyel kan akımının azalmasına bağlı olarak serebral dokular için gerekli oksijenizasyonun sürdürülememesi durumudur. İskemi sonrasında oluşan reperfüzyon sonucunda, iskemik dokuya ulaşan oksijen, serbest oksijen radikallerini artırarak paradoks sekonder hasarlara neden olur. Bu nedenle enfarkt gelişmeden önce yapılacak revaskülarizasyon, morbiditenin derecesini etkileyebilmektedir.

Revaskülarizasyon amacıyla yapılan girişimlerin başarısı stenoz oluşumu, düz kas hücre proliferasyonu ve intimal hiperplazi oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır. Vasküler rekonstruktif girişimlerden sonra gelişen bu hadiseler mortalite ve morbiditenin beklenenden daha yüksek olmasına sebep olmaktadır. Aynı zamanda geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır.

Nimodipin, dihidropiridin türevi olan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Pentoksifilin, ksantin türevi (teofilin benzeri) fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Rat karotis arterinde yapılan anastomozlarda nimodipin ve pentoksifilin maddelerinin damar duvarı üzerine histopatolojik etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda randomize olarak seçilen, 18 adet Sprague-Dawley tipi erkek veya dişi rat kullanıldı. Deney günü 4 saatlik açlık süresinden sonra ratlara 80mg/kg ketamin + 10 mg/kg ksilazin ile anestezi uygulandı.

Anastomoz için sağ karotid arteri, kontrol için sol karotid arteri kullanıldı. Sterilizasyon sonrasında horizontal boyun insizyonu ile common karotid arter eksplore edildi. Karotid arter mikroklemple klemlenerek mikromakasla transekte edildi. 10/0 polipropilenle anastomoze edilerek dokular anatomik planda kapatıldı.

Ratlar, 1 haftalık adaptasyon döneminden sonra rastgele seçilmiş üç gruba ayrıldı. Grup 1 ratlar kontrol grubu, grup 2 ratlar nimodipin 10mg/kg intraperitoneal günde tek doz 7 gün verilen grup, grup 3 ratlar pentoksifilin 100mg/kg oral günde tek doz 7 gün verilen grup olarak ayrıldı.

Yedi günlük tedavi sonrasında anastomoz yapılan sağ karotid arteri ve yapılmayan sol karotid arteri 1 cm'lik segmentler halinde çıkarılarak patoloji laboratuvarına gönderildi. Alınan materyaller formol solusyonunda korunarak hematoxilen-eozin, PAS, masson ile boyanıp aynı patolog tarafından incelendi. **İnflamasyon, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi, lümen çapı, tunika media kalınlığı, trombüs, lümen alanı** değerlendirildi.

Bulgular: Anastomoz sonrasında kullanılan pentoksifilinin intimal hiperplaziyi azalttığı, lümen çap ve alanında belirgin küçülmeye sebep olmadığı görülmüştür. Nimodipin grubunun da aynı etkileri olduğu ancak pentoksifilin kadar etkin olmadığı görülmüştür.

Sonuç: Pentoksifilin grubunun intimal hiperplaziyi önleme üzerine etkinliğinin belirgin olduğu ve ileri deneysel araştırmalar sonrasında tedavi protokollerinde yerinin olabileceği kanaati oluşmuştur.

Anahtar Kelimeler: Rat, Anastomoz, İntimal hiperplazi, Restenoz, Nimodipin, Pentoksifilin, Vazoprotektif

ABSTRACT

The comparison of histopathologic effects on vessel wall of pentoxifylline and nimodipine substances after anastomosis which made in the rat carotid arteries.

Abdurrahman ARPA, Dicle University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Diyarbakır.

Background and Objectives: Cerebral ischemia is unable to maintain the necessary conditions for the cerebral tissue oxygenation depending on the reduction of arterial blood flow. The results of reperfusion after ischemia occurring in oxygen reaching ischemic tissue, increasing reactive oxygen species can cause secondary damage. Therefore, revascularization before infarct development will be decreased the degree of morbidity.

The success of the techniques of revascularization less than expected because of restenosis. These events developing after vascular reconstructive procedures leads to higher than expected mortality and morbidity. At the same time in the late period smooth muscle cell migration, proliferation and extracellular matrix accumulation will be caused restenosis with intimal hyperplasia.

Nimodipine is a dihydropyridine derivative calcium channel blocker. Pentoxifylline is a xanthine derivative phosphodiesterase inhibitor. Because of these we researched and compared histopathologic effects of nimodipine and pentoxifylline substances on vessel wall after anastomosis which made in the rat carotid arteries.

Material and Method: In our work randomly chosen, Sprague-Dawley type, male or female 24 rats used. On the day of experiment, 80mg/kg ketamine + 10 mg/kg xylazine was given for anesthesia, after 4 hour fasting.

The rats right side carotid artery was used for anastomosis and the left side carotid artery was used for controlling. After sterilization the common carotid artery

was explored by making a horizontal neck incision. Then the carotid artery was dissected and transected. Anastomosis was applied with 10/0 polypropylene suture.

The rats were separated into 3 groups. Group 1 rats were control group. Group 2 rats were nimodipine group which 10 mg/kg dose of nimodipine were given intraperitoneally through 7 days. Group 3 rats were pentoxifylline group which 100mg/kg dose of pentoxifylline were given oral through 7 days.

After seven days treatment, the right carotid artery which were anastomosis and the left carotid artery which were not anastomosis were removed and sent to pathology laboratory. The biopsies obtained were preserved in formalin solution, stained with hematoxylin-eosin, PAS, masson and examined by the same pathologist. **Lumen diameter, lumen area, tunica media thickness, edema, vessel wall injury, intimal hyperplasia, thrombus and inflammation** were evaluated.

Results: Pentoxifylline used after anastomosis caused reduced intimal hyperplasia, but didn't decrease lumen diameter and area. The same effects as in the nimodipine group, but hasn't been shown to be effective as pentoxifylline.

Conclusion: Effectiveness of pentoxifylline group is evident on the intimal hyperplasia prevention and it can be used treatment protocols after advanced experimental studies.

Key words: Rat, Anastomosis, Intimal hyperplasia, Restenosis, Pentoxifylline, Nimodipine, Vazoprotective

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Uç-uca anastomoz

Şekil 2. Uç-yan anastomoz

Şekil 3. Cuffing tekniği

Şekil 4. Arterin genel histolojik yapısı

Şekil 5. Bir arterin tabakalarını gösteren çizim

Şekil 6. Küçük arterlerde iç elastik lamina.

Şekil 7. Müsküler ve elastik arter karşılaştırılması

Şekil 8. Elastik arter enine kesiti

Şekil 9. Orta boy bir arterin yapısı

Şekil 10. Mikro damar ağındaki küçük damarlar

Şekil 11. Damar zedelenmesine verilen sabit yanıt

Şekil 12: Endotel hücre hasarına damarın yanıtı

Şekil 13. Nimodipin'in kimyasal yapısı

Şekil 14. Pentoksifilin'in kimyasal yapısı

Şekil 15. Rat vasküler anatomisi

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Çalışma özeti (d: deney, k: kontrol)

Tablo 2: Lümen çapı, lümen alanı, tunika media ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 3: Ödem, damar duvar hasarı, trombüs, intimal hiperplazi ve inflamasyonun karşılaştırılması

Grafik 1. Lümen çaplarının karşılaştırılması

Grafik 2. Lümen alanlarının karşılaştırılması

Grafik 3. Tunika media kalınlığının karşılaştırılması

Grafik 4. Ödemin karşılaştırılması

Grafik 5. Damar duvar hasarının karşılaştırılması

Grafik 6. Sağ karotid arterlerdeki intimal hiperplazinin karşılaştırılması

Grafik 7. İnflamasyonun karşılaştırılması

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Ratların deney süresince barındırıldıkları standart kafesler

Resim 2. Cerrahi alanın hazırlanması

Resim 3. Cerrahi alanın sterilize edilmesi

Resim 4. Horizontal sağ taraf boyun insizyonu

Resim 5. Yağlı dokuların ekartasyonu

Resim 6. Kasların ekartasyonu

Resim 7. Karotis ve N.vagus'un görüntüsü

Resim 8. Karotis eksplorasyonu

Resim 9. Yaklaşırıcı damar klembi yerleştirilmesi

Resim 10. Karotid arter transeksiyonu ve lümeninin yıkanması

Resim 11. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit süturleri

Resim 12. Damar ön yüzü sütürasyonunun tamamlanmış hali

Resim 13. Damar arka yüzü sütürasyonu ve anastomozunun tamamlanması

Resim 14. İşlem sonrası damar açıklığı kontrolü

Resim 15. Cerrahi alanın kapatılması

Resim 16. Lümen çapı, lümen alanı, media kalınlığının ölçülmesi

Resim 17. Endotel hücrelerinde dejenerasyon, tunika intimada sivrilmeler, tunika mediada ödem, tunika mediada kalınlaşma ve damar duvar hasarı

Resim 18. Elastik liflerde düzensizlik

Resim 19. Nimodipin grubu sağ karotid arter kesiti

Resim 20. Pentoksifilin grubu sağ karotid arter 6rneği

Resim 21. Kontrol grubu; en geniş ve en dar çapların 6l6m6

Resim 22. Nimodipin grubu, sağ karotid arter kesiti

Resim 23. Nimodipin grubu; tunika media kalınlığı 6l6m6

Resim 24. Pentoksifilin grubu; tunika media değerlendirilmesi

Resim 25. Kontrol grubu; tunika intima ve media değerlendirilmesi

Resim 26. Nimodipin grubu; damar duvarında hasarı, tunika adventisyada serbest kanama alanları

Resim 27. Kontrol grubu, intimal hiperplazi değerlendirilmesi

Resim 28. Nimodipin grubu; intimal hiperplazi değerlendirilmesi

Resim 29. Pentoksifilin grubu, intimal hiperplazi değerlendirilmesi

Resim 30. Kontrol grubu; inflamasyonun değerlendirilmesi

KISALTMALAR LİSTESİ

ADP : Adenozin difosfat

AT3: Antitrombin 3

H&E: Hematoksilen Eozin Boyası

PGE2: Prostoglandin E2

µm: Mikrometre

PAS: Periodik asit schiff

MCA: Orta serebral arter

STA: Süperfisiyel temporal arter

OA: Oksipital arter

ICA: İnternal karotid arter

SVO: Serebrovasküler olay

PTX: Pentoksifilin

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

BOT: Balon oklüzyon testi

NO: Nitrik oksit

cGMP: Siklik guanin monofosfat

ECM: Ekstraselüler matriks

UV: Ultraviyole

bFGF: Temel fibroblast büyüme faktörü

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

EGF: Endotel büyüme faktörü

TGF: Transforming growth faktör

NE: Norepinefrin

VSSK: Voltaj sensitif kalsiyum kanalları

NMDA: N-metil D-aspartat

KKB: Kalsiyum kanal blokörü

Na-K ATPaz: Sodyum potasyum adenozin trifosfataz

TNF-alfa: Tümör nekrozis faktör alfa

IL: İnterlökin

İÇİNDEKİLER

İTHAF	i
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	viii
RESİM LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
İÇİNDEKİLER	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	15
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1 Vasküler Anastomozun Nöroşirurji Pratiğindeki Yeri	18
2.1.1 Serebral İskemi	18
2.1.2 Moyamoya Hastalığı	19
2.1.3 Kompleks İntrakranial Anevrizmalar	19
2.1.4 Kompleks Kafa Tabanı Tümörleri	20
2.2 Mikrovasküler Anastomoz Teknikleri	21
2.3 Arter Tipleri ve Histolojisi	22
2.2.1 Elastik tip arterler (Büyük boy arterler)	25
2.2.2. Müsküler tip arterler (Orta boy arterler)	26
2.2.3. Küçük çaplı arterler ve arteriyoller	27
2.3 Vasküler Endotel	28
2.4 Endotel Hücre Hasarına Damarın Yanıtı	30
2.5. Damar duvarının yapısı ve anastomoz hattının iyileşmesi	33

2.6. Arteriyel akıma ven duvarı adaptasyonu	34
2.7. Endotel Hasarı.....	35
2.8. Nimodipin	35
2.8.1. Nimodipin'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	35
2.8.2. Nimodipin'in Farmakolojik Özellikleri	36
2.9. Pentoksifilin	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Cerrahi Teknik	45
3.2. Histopatolojik Değerlendirme.....	57
3.3. İstatistiksel Analizler	58
4. BULGULAR.....	59
4.1. İstatistiksel ve Histopatolojik İnceleme Sonuçları.....	59
4.1.1. Lümen çaplarının değerlendirilmesi	64
4.1.2. Lümen alanlarının değerlendirilmesi	66
4.1.3. Tunika media kalınlığının değerlendirilmesi	68
4.1.4. Ödemin değerlendirilmesi.....	71
4.1.5. Damar duvar hasarının değerlendirilmesi	73
4.1.6. Trombüsün değerlendirilmesi	75
4.1.7. İntimal hiperplazinin değerlendirilmesi	76
4.1.8. İnflamasyonun değerlendirilmesi.....	80
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇLAR.....	87
7. KAYNAKLAR	88

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebral iskemi ve enfarkt, günümüzde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Genel olarak tüm dünyada ortalama yaşam süresinin artmış olması nedeniyle serebral enfarkt gelişen ve sonrasında yaşama devam eden hastalar, ülke ekonomilerine ağır yük getirmektedir. Bu nedenle erken tanı konan iskemik serebrovasküler olaylarda enfarkt gelişmeden önce yapılacak revaskülarizasyon morbiditenin derecesini etkileyebilmektedir.

Serebral iskemi, arteriyel kan akımının azalmasına bağlı olarak serebral dokular için gerekli oksijenizasyonun sürdürülememesi durumudur. İskemi sonrasında oluşan reperfüzyon sonucunda, iskemik dokuya ulaşan oksijen, serbest oksijen radikallerini artırarak paradoks sekonder hasarlara neden olur(1,2). Bu nedenle enfarkt gelişmeden önce yapılacak revaskülarizasyon, morbiditenin derecesini etkileyebilmektedir. Vasküler anastomoz vücudun pek çok bölgesinde revaskülarizasyon amacıyla kullanılmaktadır.

Vasküler anastomoz girişimlerinin nöroşirurji pratiğinde kullanıldığı alanlar;

Serebrovasküler tıkalıcı hastalıklarda. En sık görülen tıkalıcı serebrovasküler hastalık orta serebral arter (MCA) tıkanıklığı olup süperfisiyal temporal arter (STA) - (MCA) anastomozu ile revaskülarizasyon sağlanabilmektedir.

Moyamoya Hastalığı. Willis poligonunu oluşturan ana intrakranyal serebral arterlerin genellikle iki taraflı ve nadiren tek taraflı ilerleyici darlığı veya tıkanması ve kompanse edilebilir kollateral damarların gelişmesi ile kendini gösteren kronik serebrovasküler bir hastalıktır.

Kompleks intrakranial anevrizma cerrahisinde. Primer kapatılamayan kompleks anevrizma cerrahisinde safen ven ve radial arter bypass ile anevrizmanın bypassı mümkün olmaktadır.

Kompleks kafa tabanı tümörleri cerrahisinde.

Ancak beyinde de vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi, yapılan damar anastomozları ve bypass greftlerinin uzun dönem açıklığı, damar hasarının olduğu bölgede intimal hiperplazinin gelişmesiyle azalmaktadır. Vasküler girişimler sonrası gelişebilen restenoz üzerinde intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonunun büyük etkisi vardır. Günümüzde bu tarz girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır(3).

Her arteriyel rekonstrüksiyon işlemi bir miktar endotel hasarına neden olmaktadır. Bu hasarın en yaygın nedeni greftin çıkarılma işlemi ve anastomoz sırasında çeşitli derecede travmatize olmasıdır. Vasküler rekonstruktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumunun önemli bir rol oynadığı ani tıkanmanın aksine, geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır(4). Endotel hasarına intimalin yanıtı, subendotelial fibroproliferasyon ve neointima oluşması şeklindedir(5,6). Hiperplazik intimal kalınlaşma, arterlerin hemodinamik strese karşı normal adaptif bir özelliği olduğu kadar, arteriyel injurilerin iyileşmesinin de karakteristik bir özelliğidir ve bazı durumlarda gereğinden şiddetli olabilmektedir(6).

Nimodipin, öncelikle santral sinir sistemine etkili dihidropiridin türevi bir kalsiyum kanal blokörüdür. Özellikle subaraknoid kanama sonucu oluşan atardamar vazospazmını önlemekte ve tedavi etmekte kullanılmaktadır(7). Kalsiyumun hücre içine girişini veya intraselüler kalsiyuma bağlı olayları inhibe eden farmakolojik ajanlar, arteriyel yaralanma sonrası düz kas hücresi proliferasyonunu ve migrasyonunu geciktirebilir. Dolayısıyla arteriyel yaralanmalarda neointimal kalınlaşmayı azaltabilir(8).

Pentoksifilin (PTX), ksantin türevi fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Fosfodiesterazı inhibe ederek cAMP (siklik AMP) düzeyini artırır. cAMP'nin artmasının vasküler düz kas hücre büyümesini inhibe ettiği bilinmektedir. Pentoksifilin vasküler düz kas hücresinde bir takım büyüme faktörlerini stimüle ettiği ve kollajen sentezini azalttığı tespit edilmiştir. Bunlara bağlı olarak damar

hasarlanması sonrasında görülebilen neointimal hiperplazi oranını azalttığı gösterilmiştir(9).

Bu çalışmada rat karotis arterinde yapılan anastomozlarda nimodipin ve pentoksifilin maddelerinin damar duvarı üzerine histopatolojik etkileri deneysel olarak araştırılacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Vasküler Anastomozun Nöroşirurji Pratiğindeki Yeri

Serebral vasküler anastomoz, serebrovasküler tıkaçıcı hastalıklar, tümörler ve anevrizmaların tedavisinde kullanılan bir revaskülarizasyon yöntemidir. Bu amaçla sıklıkla süperfisiyal temporal arter (STA) ve oksipital arter (OA) gibi ekstrakranial arterler donör damar olarak kullanılmaktadır(10-11).

Ektrakranial (EC) – intrakranial (IC) bypass insanlarda ilk kez 1962 yılında Woringer ve Kunlin tarafından yapılmıştır. Bu işlem common karotid arter ve intrakranial arterler arasında yapılmış, ancak postoperatif süreçte hasta pnömoniden kaybedilmiştir(12). İlk başarılı (STA) - (MCA) anastomozu Yaşargil tarafından 1967 yılında yapılmıştır(13).

EC-IC bypass tekniğın endikasyonları;

1. Serebral iskemi
2. Moyamoya hastalığı
3. Kompleks intrakranial anevrizmalar
4. Kompleks kafa tabanı tümörleridir(12).

2.1.1 Serebral İskemi

EC-IC bypass uygulaması internal karotid arter (ICA) darlık ve tıkanmalarına bağlı gelişen serebrovasküler tıkaçıcı hastalıkların yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır(13).

1977 Barnett ve arkadaşları tarafından SVO'larda STA-MCA bypass cerrahisi yapılarak büyük randomize kontrollü çalışma yapılarak 1985'te bypass başarısızlığı yayınlandı. Sonuçlara rağmen cerrahi teknik %95'in üstündeki oranlarla greftte açıklık olduğu gösterildi. Metodoloji doğru olmasına rağmen sonuçlarda pek çok argümanın etkili olduğu anlaşıldı.

Yapılan çalışmalarda farklı görüşler ortaya çıksa da agresif medikal tedavi ve antiplatelet tedaviye rağmen ilerleyici iskemik semptomları olan hastalarda revaskülarizasyon amacıyla bypass yapılmasını öneren yayınlar mevcuttur(13).

2.1.2 Moyamoya Hastalığı

Bu hastalık, Willis poligonunu oluşturan ana intrakranyal serebral arterlerin genellikle iki taraflı, nadiren tek taraflı ilerleyici darlığı veya tıkanmasına sekonder kompanse edilebilir kollateral damarların gelişmesi ile kendini gösteren kronik serebrovasküler bir hastalıktır(14). Bu hastalığın tedavisinde randomize klinik çalışmaları olmasa da anastomoz cerrahisinde seviye III kanıtlar nöroşirurjiyenler tarafından yeterli olduğu kanaatini oluşturmuştur. Bu fikrin ardındaki gerçek bu hastalığın doğal seyri boyunca yüksek morbidite ve mortalite oranlarının olması ve hastaların revaskülarizasyondan fayda görmesidir. Mortalite ve morbidite oranı tanıdan sonraki iki yıl içinde çocuklarda %75 civarında, erişkinlerde ise %20 civarındadır(15).

Semptomatik hasta grubunda direkt (STA-MCA anastomozu) veya indirekt (ensefaloduroarteriyosinangiyozis, EDAS gibi) revaskülarizasyon yapılması gerekirken asemptomatik hasta grubunda yaşam şekli değişikliği ve medikal tedavi önerilmektedir(15).

Çocuk hasta grubunda küçük damarların anastomoz tekniğinde oluşturduğu zorluklar ve yüksek neovaskülarizasyon kapasitesi göz önünde bulundurulduğunda öncelikle indirekt tekniklerin uygun olduğu konusunda fikir birliği oluşmuştur. Ancak erişkinlerde daha büyük damar çaplarının olması ve çalışmalarda daha iyi sonuçların olması STA-MCA anastomozunun daha uygun tedavi seçeneği olduğu fikrini oluşturmuştur(15,16).

2.1.3 Kompleks İntrakranial Anevrizmalar

Serebral anevrizmalarda iki temel durumda bypass işlemi gerekmektedir. Birincisi kan akımının uzun süre kesintiye uğrayacağı işlemlerde geçici bypass,

ikincisi anevrimzanın klip ile ligasyonu sırasında önemli bir arterin veya bir ana dalın kapatılmasını gerektiren durumlarda kalıcı bypass işlemidir(12). Kompleks anevrizma cerrahisinde kalıcı bypass endikasyonları şunlardır;

1. Geniş boyunlu büyük veya dev anevrizmalar
2. Boyunun olmadığı anevrizmalar (fuziform anevrizmalar)
3. Boyunda ciddi ateroskleroz veya kalsifikasyon
4. Kalın duvarlı, kısmen veya tamamen tromboze büyük veya dev anevrizmalar
5. Blister benzeri anevrizmalar
6. Kompleks semptomatik diseksiyon anevrizmaları
7. İntrakavernöz dev anevrizmalar
8. Travmatik psödoanevrizmalar(13)

2.1.4 Kompleks Kafa Tabanı Tümörleri

Anterior dolaşımı invaze eden agresif kafa tabanı tümörlerinde bypass cerrahisi çok önemlidir. Arter komşulukları nedeniyle tümörün gross total rezeksiyonu için arter sakrifiye edilmek zorunda kalınabilir. İyi huylu tümörlerde özellikle menenjiyomların çoğunda tümör damarları koruyarak tamama yakın olarak çıkarılabilmektedir. Ancak diğer tümörlerde damarı korumak çok kolay olmayabilir.

Bazı cerrahlar bu tip olgularda subtotal rezeksiyon ve sonrasında radyoterapi tedaviyi tercih etse de gross total rezeksiyonun yararları göz önünde bulundurulduğunda bazı tümörlerde revaskülarizasyon amacıyla anastomoz ve gross total rezeksiyon yapılması uygun olabilmektedir.

Kollaterallerin değerlendirildiği balon oklüzyon testleri (BOT) ile seçilen uygun olgularda proksimal arter oklüzyonu yapılabilmekte iken bu seçilmiş hastaların bir kısmında başarılı BOT'ne rağmen inme gerçekleşebilmektedir.

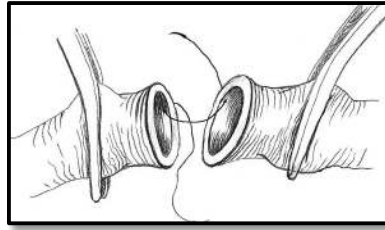
Hayati fonksiyonların ve kranial sinirlerin etkilenmesi söz konusu olduğundan pek çok durumda subtotal rezeksiyon ve radyoterapi savunulmaktadır(12).

2.2 Mikrovasküler Anastomoz Teknikleri

Mikrovasküler anastomozlar damarların birbirleriyle olan ilişkisine göre sınıflandırılabilirler(17).

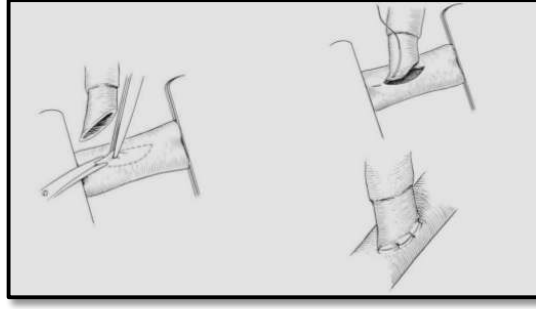
1. Uç-uca anastomoz
2. Uç-yan anastomoz
3. Uç-yan dal anastomozu
4. Uç içinde uç anastomoz
5. "Cuffing" teknikleri

Uç-uca anastomoz, ilk kullanılan ve halen en sık uygulanan yöntemdir. İdeal olarak iki kesik damar ucu yaklaşıncı bir mikrovasküler klemp aracılığı ile bir araya getirilir, ardından önce ön duvar dikilir sonra klemp döndürülerek arka duvarın dikilmesi sağlanır (Şekil 1).



Şekil 1. Uç-uca anastomoz

Uç-yan anastomoz, verici damarın bütünlüğü korunarak alıcı damarın kesik ucunun verici damarda hazırlanan tam kat açıklığa anastomozudur (Şekil 2). Uç yan tekniğin yüksek hasar oranları, ana damarların korunmasına olanak sağlaması, cerrahi planlamada kolaylık sağlaması, alıcı damarlara ulaşmada kolaylık sağlaması gibi avantajları vardır.

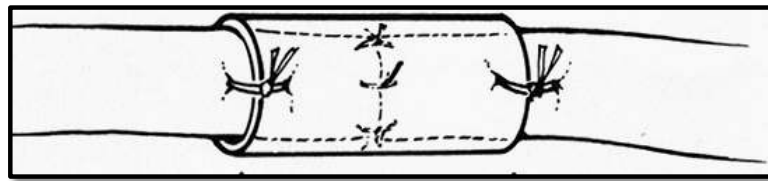


Şekil 2. Uç-yan anastomoz

Uç-yan dal anastomozu, uç-yan anastomoz tekniğinin bir modifikasyonudur. Ana arter ya da vendeki yan dal alıcı damar görevi görür. Anastomoz uç-uca anastomoz tekniğine uygun olarak yapılır. Klinikte uç-yan tekniğe tercih edilmektedir.

Uç içinde uç anastomoz, Lauritzen tarafından tanımlanan ve Sleeve anastomoz olarak da bilinen bu teknikte distaldeki damar proksimal damarın içinde olacak şekilde boru şeklinde yerleştirilir(18). Bu yöntemin daha hızlı, minimal intima disseksiyonu, anevrizmaya neden olmadığı, radyasyon direncinin daha fazla olduğu gibi avantajları olduğu savunulmaktadır.

“Cuffing” (manşet) teknikleri, eskiden kaçakları önlemek için kullanılan bir metottu, ama artık kullanılmamaktadır (Şekil 3).

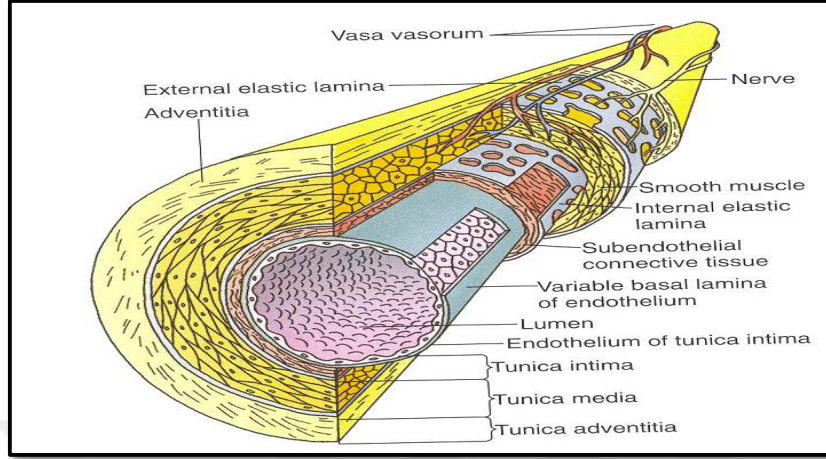


Şekil 3. Cuffing tekniği

2.3 Arter Tipleri ve Histolojisi

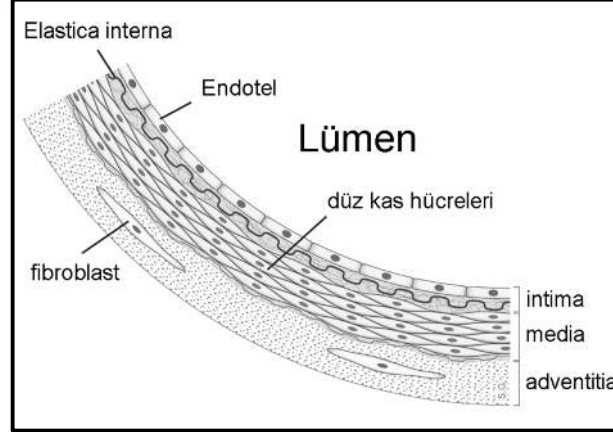
Sistemik damar ağı fonksiyonel olarak arterler, arterioller, kapillerler ve venler olarak ayrılabilir. Arterler, çeşitli organların kanlanmasını sağlayan yüksek basınçlı damarlardır. Arterioller; kapiller yatağı doğrudan besleyen ve kan akımını

kontrol eden ufak damarlardır. Kapillerler ince duvarlı damarlar olup kan ve dokular arasında nutrientlerin değişimine izin verirler(4).



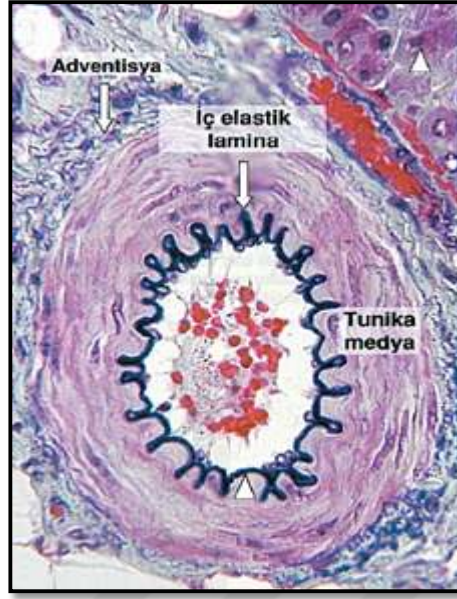
Şekil 4. Arterlerin Genel Histolojik Yapısı

Kan damarları genel olarak aşağıda sıralanan katmanlardan oluşmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5. Bir arterin tabakalarını gösteren çizim(3).

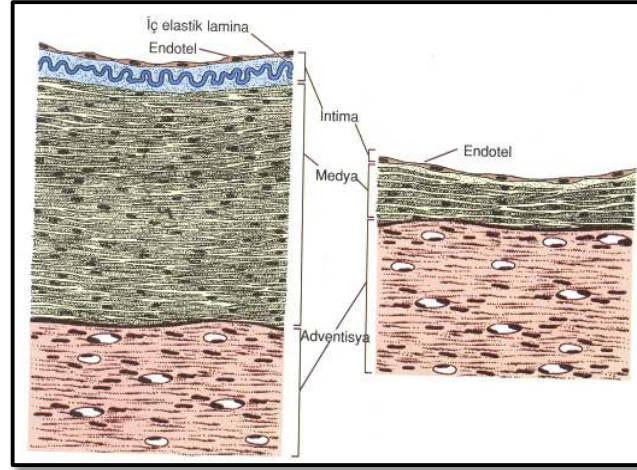
Tunika intimayı, altında tek tük düz kas hücresi barındıran gevşek bağ dokusu üzerinde tek kat endotel hücreleri oluşturur. Arterlerin intiması, en dıştaki intima bileşeni olan iç elastik lamina ile mediadan ayrılır. Elastinden oluşan bu laminada damar duvarının derin kısımlarında yer alan hücreleri besleyecek olan maddelerin difüzyonunu olası kılacak şekilde aralıklar (fenestralar) bulunur. (Şekil 6-7).



Şekil 6. Küçük bir arterde belirgin bir biçimde boyanmış olan iç elastik lamina(19).

Tunika media, başlıca sarmal biçimde dizilmiş düz kas hücrelerinin oluşturduğu üst üste gelmiş tabakalardan oluşur (Şekil 7). Bu kas hücreleri arasında değişken çoklukta elastik lifler ve lameller, retiküler lifler (Tip 3 kolajen) proteoglikanlar ve glikoproteinler vardır. Düz kas hücreleri bu hücre dışı matriksin hücresel kaynağıdır. Arterlerde media katmanını adventisya tabakasından ayıran ince bir dış elastik lamina mevcuttur.

Tunika adventisya, esas olarak longitudinal dizilim gösteren kollajen ve elastik liflerden oluşur. (Şekil 7). Adventisyada, tip-1 kollajen bulunur. Adventisya tabakası genellikle içinden geçtiği organın etrafını saran bağ dokusu ile giderek kaynaşır(19).



Şekil 7. Müsküler ve elastik arter karşılaştırılması (19)

Şekil 7’de H&E boyası ile boyanmış müsküler bir arterin (solda) ve Weigert boyası ile boyanmış elastik bir arterin (sağda) çizimi görülmektedir. Müsküler arterin tunika mediası baskın olarak düz kas içermesine karşılık, elastik arterin tunika mediası elastik laminalar arasında gömülü düz kas tabakalarından oluşur. Adventisyada ve medianın dış kısmında küçük kan damarları (vasa vasorum) ile elastik ve kollajen lifler bulunur.

2.2.1 Elastik tip arterler (Büyük boy arterler)

En geniş çapa sahip olan bu arterlerde elastik doku çoğunluktadır. Aorta, a.pulmonalis ve a.carotis communis gibi 7 mm’nin üstünde olan arterleri kapsar. Bu damarların genel özelliği olan üç tabakalı bir yapı gösterir. Bu tabakalar içten dışa doğru tunika intima, tunika media ve tunika adventisyadır(20).

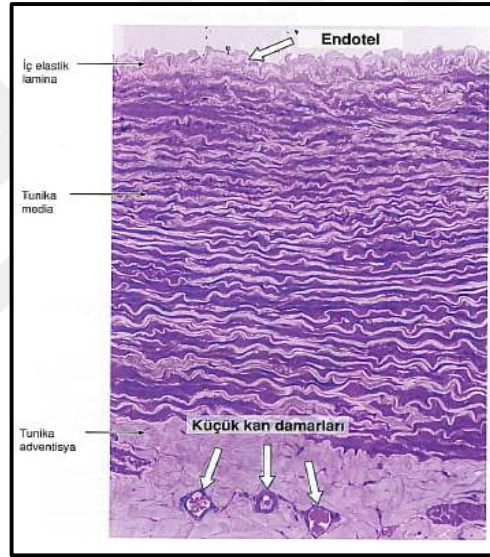
Tunika intima (interna), damar duvarının lümene en yakın tabakasıdır. Çapı çok geniş olmayan elastik tip arterlerde subendotelial tabakanın elastik lifleri, tunika media sınırında yoğunlaşarak ince pencereci elastik bir membran oluştururlar. Bu yapıya membrana elastica interna-fenestrata adı verilir(20).

Endotel hücrelerinde Weibel-Palade Cisimcikleri (von Willebrand Faktörü) olarak bilinen membranla çevrili elektron-dens cisimcikler vardır. Bunlar çoğu

endotel hücrelerince sentezlenirler, ancak sadece arterlerde depolanırlar. Kana verilen faktör VIII içeren yapılardır.

Tunika media, en geniş tabakayı oluşturur. Esas olarak elastik lamellerden oluşmuştur. Bu nedenle bu tip arterlere elastik tip arter adı verilir. Bu elastik liflerin sayıları kalbe yaklaştıkça artar. Tunika medianın dış sınırında membrana elastica eksterna görülmez(21).

Tunika eksterna (adventisya), oldukça ince olup gevşek bağ dokusundan yapılmıştır. Kesin bir sınır yapmaksızın çevre bağ dokusu ile karışır. Kollajen lifler arasında az miktarda elastik lifler, düz kas hücreleri bulunur.



Şekil 8. Elastik arterin enine kesiti

2.2.2. Müsküler tip arterler (Orta boy arterler)

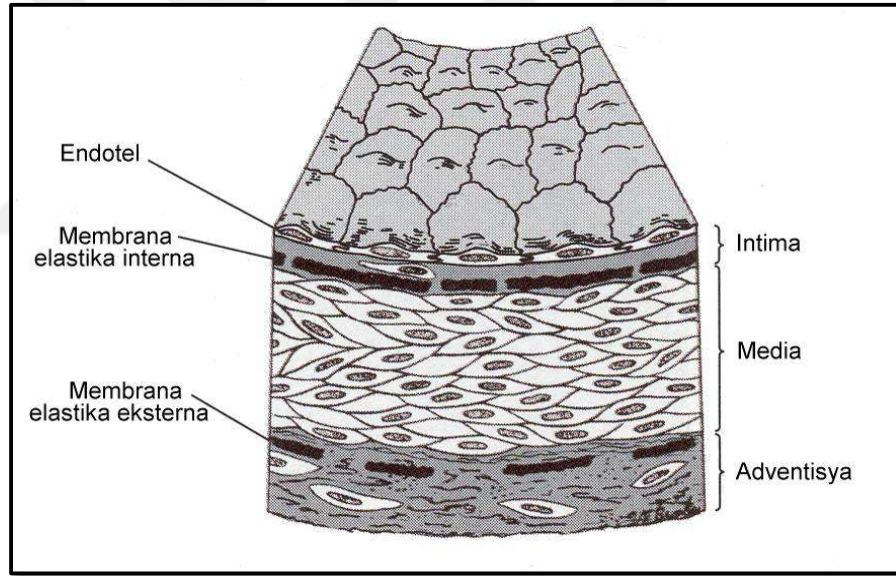
Çapları 2.5-7 mm arasındaki arterlerdir. Müsküler tip arterler tunika media sayesinde kasılıp gevşeyerek organlara giden kan akımını kontrol edebilir(19).

Tunika intima, endotel ve subendotelial tabakalardan oluşmuştur. Subendotelial tabaka arteriollerdekinden biraz daha kalındır. İntimanın en dış bölümü olan iç elastik lamina belirgindir(19). Tunika media ile tunika interna arasında, bir

ayırıcı tam özelliği olarak H&E ile boyanmış preparatlara ondüleli parlak pembe renkli belirgin membrana elastika interna seçilir. Yer yer oval açıklıklar içeren söz konusu tabaka membrana fenestra olarak da adlandırılır.

Tunika media, müsküler arterlerin en kalın tabakası olup birçok sirküler seyreden düz kas hücre tabakalarından oluşmuştur. Tunika mediadaki düz kas hücreleri arasında kollajen ve ince elastik lifler bulunur.

Tunika eksterna, gevşek baē dokusu içerir, oldukça kalındır. Bu yapı içinde vazo vazorum ile vazomotor sinirlere rastlanır. Tunika eksternanın belirli bir sınırı olmayıp komşu yapıların baē dokusu ile karışırlar. Tunika media ile tunika eksterna arasında, bazı preparatlarda seçilebilen membrana elastika eksterna bulunur. Bu tabaka sadece büyük boy müsküler arterlerde seçilir(21).

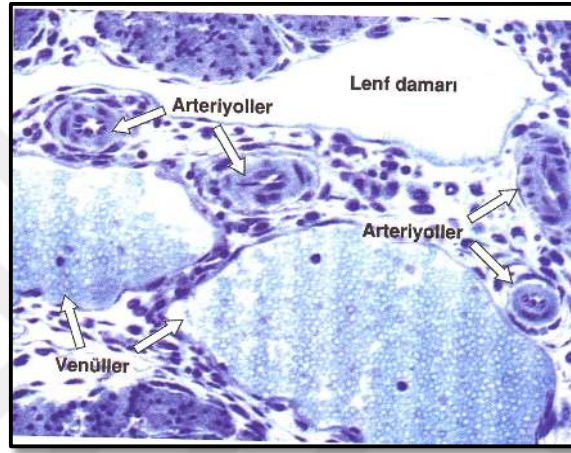


şekil 9. Orta boy bir arterin yapısı

2.2.3. Küçük çaplı arterler ve arteriyoller

Çapları 100 mikrometreden az olan arterlerdir. Arteriyolden kapillerin ayrıldıēı yerde arteriyol duvarındaki düz kaslarda hafif bir kalınlaşma prekapiller sfinkteri oluşturur. Bu sfinkterin kasılması kapillere kan geçişini engeller.

Tunika intima, endotel ve membrana elastika internadan oluşur. Bu membran endotel altında ince parlak bir çizgi olarak gözlenir. Tunika media, küçük çaplı arterlerde en çok sekiz sıralı, arteriyollerde ise bir-iki sıralı düz kas tabakasıdır. Membrana elastika interna görülmeyebilir. Tunika adventisya, longitudinal seyirli kollajen ve elastik lifler içeren gevşek bir bağ dokusu tabakasıdır. Membrana elastika eksterna bulunmaz(21,22).



Şekil 10. Mikro damar ağındaki küçük damarlar (arteriol ve venül)

2.3 Vasküler Endotel

Normal endotel bütün damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir skuamoz epitel tabakasıdır. Kan ve interstisyel dokular arasındaki stratejik yerleşiminden dolayı endotelin intravasküler ve ekstra vasküler olayları düzenleyici bir rolü vardır. Vasküler endotel hücre zarı geçirgenliğini, lipid transportunu, vazomotor tonusu, koagülasyonu, fibrinolizi ve inflamasyonu etkileyerek normal kardiyovasküler hemostazın korunmasında aktif olarak rol alır. Normal endotel kan akımına karşı hem tromboerezistans bir yüzey görevi görürken hem de kan ve damar duvarı arasında makromoleküler bir bariyer vazifesi yapar(23).

Endotel hücreleri “selektif geçirgen” bir bariyer oluşturur. Bunun için endotel hücreleri luminal yüzeyde dolaşım için nonadheziv bir yapıda bulunmalıdır. Bu

görevi yanında endotel hücrelerinin damar tortusunun düzenlemesi, koagülasyon, hücre büyümesi ve ölümü, lökosit migrasyonu gibi çeşitli olaylarda rolü vardır(24).

Endotelyumun altında iyi gelişmiş endoplazmik retikuluma sahip düz kas hücrelerinden oluşan bir neointimanın varlığı saptanmıştır. Neointimanın hücreler arası boşluklarının proteoglikan ve bazal lamina benzeri maddeler içerdiği gözlemlenmiştir. F-aktin için yapılan boyama intimal düz kas hücrelerinin, mediadaki sirküler düz kas hücrelerine dik ve endotel hücreleri ile aynı yönde uzandığını ortaya koymuştur(24).

Hücre iskelet (cytoskeleton) endotel hücrelerinin biçimlerini korumada önemli rol oynar. Ultrastrüktürel incelemeler endotel hücre iskeletinin üç farklı tipte sitoplazmik liflerden oluştuğunu göstermiştir. Bunlar: gerilim lifleri (Stres fibre), mikrobörucuklar (Mikrotubules), ara filamentler (Intermediate Filamentler)dir.

Bütün bu lifler hücreye biçim veren dinamik bir çatıyı oluşturmakla beraber hücrenin üç boyutlu yapısında hızlı değişimlere de olanak vermektedir. Endotelyumu oluşturan hücrelerin yapısı ve dış etkilere karşı reorganize olma yeteneği, onun endotel bütünlüğünün devam ettirilmesinde kritik ve önemli görevlere sahip olduğunu göstermektedir(25).

Vasküler endotelin antikoagülan yüzey oluşturmada birçok mekanizma rol alır;

1. PGE2 ve adenozin gibi vazodilatör maddelerin salgılanması ve trombosit agregasyonunun engellenmesi
2. Endotel yüzeyinin heparin gibi maddelerle etkileşmesi sonucu AT3 (Antitrombin 3)'ün aktive edilmesi ile fibrin formasyonunun engellenmesi
3. Pıhtı lizisinde rol alması
4. Trombomodulin salgılayarak protein C'yi bağlaması ve böylece Faktör V ve VIII'in inhibe edilmesi(23)

Vasküler endotel, kan basıncının ve akımının kontrolünde önemli rol oynayan maddelerin salınmasında veya modifiye edilmesinde metabolik olarak aktif bir rol oynar. Bu tip maddeler arasında vazodilatörler (nitrik oksit-NO), prostasiklin(PGI2),

vazokonstriktörler, antikoagülanlar (trombomodulin, protein-C), fibrinolitikler (doku plazminojen aktivatörü) ve trombosit agregasyonunu inhibe eden faktörler (NO ve PGI₂) yer alır. Nitrik oksit, nitrik oksit sentetaz ile argininden sentez edilir. Bu maddenin pek çok fonksiyonu bulunmaktadır. Dolaşımda guanilat siklazı bağlar ve cGMP düzeyini arttırarak vazodilatasyona neden olur. Endotel kaynaklı vazokonstriktörler ve endotelin de trombin ve epinefrine cevaben salgılanırlar(26).

Endotel hücresinin fonksiyonları

1. Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer oluştururlar.
2. Dolaşımda trombojenik bir yüzey vazifesi görürler.
3. Çeşitli vazoaaktif maddeler yaparlar.
4. Damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenlerler.
5. Koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda modülatör rol oynar.
6. İnflamatuar ve immünolojik olaylarda rol oynar.
7. Biyomoleküllerin metabolizmasında görev alırlar (lipid oksidasyonundaki rolü)(24).

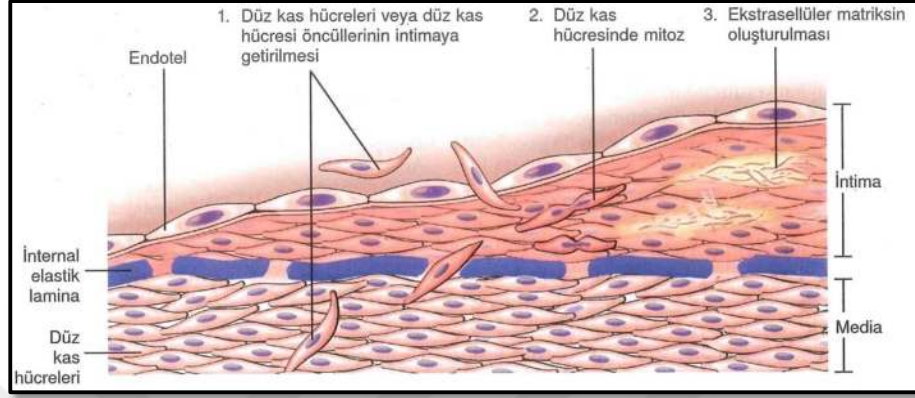
Endotel hücresinde sentezlenen ve salgılanan pek çok biyoaktif madde vardır. Bunlar; vazoaaktif proteinler, büyüme faktörleri ve sitokinler, prokoagülanlar, antitrombotik ve antikoagülan faktörlerdir.

2.4 Endotel Hücre Hasarına Damarın Yanıtı

Arter duvarında iki tip hasar meydana gelir. Birincisi mekanik hasardır. Arterin diseksiyonu, sutureasyonu, endarterektomisi, trombektomisi ve luminal anjioplastisi sonrası meydana gelir. İkicisi ise arteriyel olmayan yapıların implantasyonu sonrası görülür(sentetik greftler, stentler, otolog ven greftleri)(27).

Damar zedelenmesi, düz kas hücre büyümesini ve eşlik eden matriks sentezini uyarır. Zedelenmiş damarlardaki iyileşme stabil hücrelerden oluşan herhangi bir dokunun zedelenmesi sonucu oluşan fizyolojik iyileşme süreci ile çok benzerdir. Endotel zedelenmesini takiben düz kas hücreleri fibroblastların yarayı doldurmasına

çok benzer şekilde bir neointima oluşturmak üzere intimaya göç ederler, çoğalırlar ve ekstrasellüler matriks (ECM) sentezlerler (Şekil 11). Bu neointimal yanıt, infeksiyon, inflamasyon, immün zedelenme, fiziksel travma veya toksik ajanlara maruziyet dahil her türde damar zedelenmesi veya disfonksiyonunda oluşur(28).



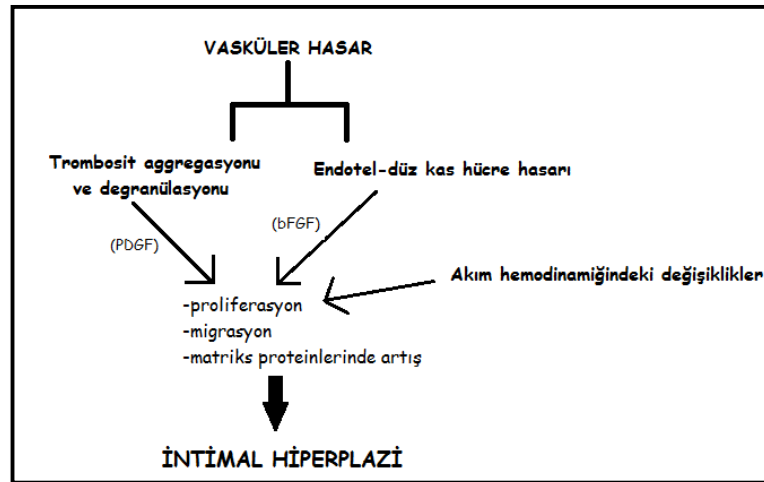
Şekil 11. Damar Zedelenmesine Verilen Sabit Yanıt (28)

Damar endotel hasarından sonra hasar bölgesinde trombosit adezyonu ve agregasyonu meydana gelir. Trombosit, makrofaj ve aktive endotel hücreleri tarafından salınan büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisi ile medial düz kas hücreleri proliferere olurlar. Prolifere olan düz kas hücreleri intimaya göç ederler. İntimal bölgede düz kas hücre proliferasyonu, ekstrasellüler matriks sentezi ve depolanması sonucunda intimal hiperplazi meydana gelir. Kısacası intimal hiperplazinin birinci basamağı düz kas hücre proliferasyonu, ikinci basamağı ise proliferere olan düz kas hücrelerinin intimaya göçüdür(29,30).

Media tabakasında düz kas hücre proliferasyonu ve intimaya migrasyonunun iki farklı büyüme faktörü tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Bunlar basic fibroblast growth factor (bFGF) ve platelet derived growth factor (PDGF)'dür. bFGF hasarlanmış düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılanır, düz kas hücre proliferasyonunu regüle eder. PDGF (Platelet Derived Growth Factor) ise trombosit ve vasküler hücrelerden salgılanır, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar(31).

İntimaya ulaşabilen hücrelerin sayısı, hasar sonrası mediada sağ kalabilen hücre sayısı ile ilişkilidir. Normalde hücreler, arteriyel ekstraselüler matriks ile sıkı ilişki halindedirler. Bu ilişki integrinler gibi sellüler membran reseptörleri ile sağlanır. Bu kontakt hücre reseptörlerinden nükleusa sinyali iletir ve hücre sağkalımını sağlar. Kontakt durunca sinyal durur ve hücre ölümü olur. Bu olay sonunda büyüme faktörleri intimal kalınlaşmayı uyarır. Endotelde oluşan hasar bölgesi 3 cm'den büyük ise kenarlardan başlayan endotel repopulasyonu hiçbir zaman hasarlı arteriyel segmentin orta bölgesine ulaşamamaktadır. Bu alanda düz kas hücre proliferasyonu devam etmektedir. Bu sonuçlar, endotelin tekrar sağlanması ve korunmasının intimal hiperplazi kontrolünde önemli olduğunu göstermektedir(23).

Düz kas hücresinin büyümesini damar duvarında ya da dolaşımda bulunan bir grup otokrin ve parakrin faktörler ve basınç gibi fiziksel kuvvetler stimule eder. Normal damarlarda NO, adenosin, PI'ler gibi büyüme inhibitörleri ile PDGF, FGF, EGF, insülin benzeri büyüme faktörü, TGF-beta, anjiotensin-2, NE ve endotelin gibi büyüme faktörleri bir denge halindedir. Bu dengenin bozulması düz kas hücre proliferasyonuna neden olur. Düz kas hücrelerinin anormal büyümesinin, büyüme faktörleri üretiminde artma veya inhibitörlerin azalması sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir(4).



Şekil 12: Endotel Hücre Hasarına Damarın Yanıtı

Neointimal düz kas hücreleri medial düz kas hücreleri kadar kontrakte olamazlar, ancak bölünme kapasiteleri vardır. Aynı zamanda, kontraktıl filamentler azalmışken, granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciği gibi protein sentezinde görevli organeller de artmıştır(28).

Düz kas hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve ekstrasellüler matriksin artması intimal hiperplazi oluşumunda önemli rol alır (32).

Karotid arter cerrahisinden sonra lezyonlarda düz kas hücresi ve fibroblast akümüasyonu erken dönemde görülür. Arteriyel media hasarından hemen sonra damar duvarına trombositler yapışır. Degranülasyon olur. Hasardan 24 saat sonra düz kas hücreleri media tabakasında prolifer olmaya başlarlar. Dört gün sonra düz kas hücreleri intimaya göç eder ve prolifer olmaya devam ederler. Daha sonra intimal hücreler etrafında ekstrasellüler matriksin depolanması ile intimal kalınlaşma artar. Üçüncü ay sonunda sabit bir durum elde edilir. Bu durumda intimanın %20'si hücreler, %80'i ekstrasellüler matriksten oluşur(33,34).

2.5. Damar duvarının yapısı ve anastomoz hattının iyileşmesi

Endotel bütünlüğünün bozulmasıyla kan akımındaki trombositler derin tabakalardaki kollajen ile temas ederek agregasyona uğrarlar(35). Uygun bir anastomoz neticesinde bazal membran ve internal elastik laminanın devamlılığının sağlanması ile trombositlerin derin yapılarla olan teması azaltılır. Bu şekilde trombositler anastomoz hattı üzerinde sadece ince bir örtü oluştururlar. Bu ince örtü eğer belirgin bir staz ya da media ekspozisyonu yoksa çok az miktarda fibrin ve eritrosit içerir. İnternal elastik tabaka venlerde belirgin olmadığı için oluşan örtü arterlere oranla daha kalındır ve lümenin tıkanma eğilimi daha fazladır. Trombosit birikimi ilk 4-6 saat boyunca devam eder ve daha sonra trombosit sayısı azalmaya başlar. 3.-7. günlerde trombositler belirgin olarak azalır ve duvar yapısında görülemezler. Yine bu dönemde fibrinoliz belirgin olarak gözlenir. Nötrofiller onarımı takip eden saatlerde anastomoz bölgesinde çoğalmaya başlarlar ve 3. günden sonra yerlerini makrofajlara bırakırlar. Makrofajlar 3.-7.günler arasında belirgin olarak gözlenirler ve daha sonra giderek sayıca azalırlar. 5. günde anastomoz hattı

trombosit, fibrin ve lökositlerden oluşan psödointima ile kaplıdır. 3. günden sonra endotelizasyon belirgin hale gelir. Endotelizasyon psödointima tabakasının altında ilerler ve 14. günde tamamlanır. Bu dönemde fibrin ve trombüs artıklarının tamamına yakını uzaklaştırılmıştır. Başlangıçta endotel tabakası düzensiz yapıda olup 8. haftada remodelasyonunu tamamlayarak düz hale gelir.

İyi yapılmış mikrocerrahi anastomozda trombüs gelişmesi olasılığı çok azdır(36). Endotel iyileşmesi tamamlana kadar kullanılan antikoagülan ilaçlar sayesinde trombüs oluşumu baskılanabilmektedir.

2.6. Arteriyel akıma ven duvarı adaptasyonu

Arteriyel akıma implante edilen damarlar yeni hemodinamik duruma adapte olmak için yapısal değişiklik gösterirler. Venöz sisteme implante edilen vende ise değişiklik gözlenmemektedir. Arterdeki hemodinamik duruma bağlı olarak ven duvarında kalınlık artmakta, intimal hiperplazi oluşmakta, düz kas hücre proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanması sonucunda medial hipertrofi görülmektedir(37).

Arteriyel sisteme implante edilen tüm venler implantasyon sonrası dört-altı hafta içinde intimal kalınlaşma göstererek lümeni yaklaşık %25 daraltırlar. Bu nadiren belirgin stenoza neden olur. Fakat intimal hiperplazi ileride greftte aterom oluşmasına neden olur.(33)

Ven greftlerinde intimal düz kas hücre proliferasyonu, greftteki duvar kalınlığı ve yarıçap oranı arterlerdeki orana ulaştığı zaman durmaktadır. İlginç olarak ven greftlerde endotel sağlam olmasına rağmen hiperplazi, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu gözlenmektedir. Arteriyelize olmuş bir ven tekrar venöz sisteme implante edilirse duvarı büzüşmekte ve tekrar bir ven görünümü almaktadır. Bu remodeling sırasında TGF-alfa salınımı artmaktadır.

Venöz sisteme implante edilen vende greftleme sonrasında geçici iskemi meydana gelir. Bu iskemi-reperfüzyon siklusu hem prostasiklin, NO ve adenosin gibi antiproliferatif mediatörlerin salınımını azaltır hem de düz kas hücrelerinin

proliferasyonunu doğrudan redükleyen süperoksit radikallerin formatlarını arttırır. Vazovazorumdan beslenmenin kaybı iskemi ve fibroziste rol alır(33).

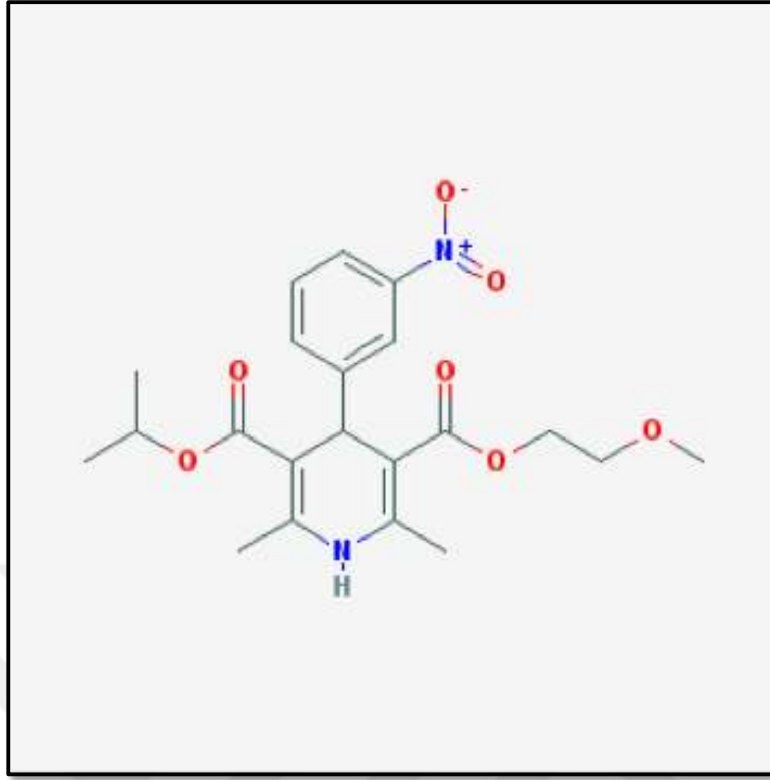
2.7. Endotel Hasarı

Endotelyal kaybın kendisi tromboza yol açabileceğinden, endotel hasarı en baskın etkidir. Trombüsün, normalde yüksek kan akımı hızının adezyonu önleyerek veya koagülasyon faktörlerini seyrelterek pıhtılaşmayı önleyebildiği kalpte veya arteryel sistemde gelişmesi özellikle önemlidir. Endotelin fiziksel kaybı subendotelyal ekstraselüler matriksin açığa çıkması, trombositlerin yapışması, doku faktörünün salınımı ve PGI₂ ve plazminojen aktivatörlerinin lokal kaybına yol açar. Bununla birlikte tromboz gelişimine katkıda bulunmak için endotelin baskılanması veya fiziksel parçalanmasının gerekmediği bilinmelidir, endotelin antitrombotik ve protrombotik aktiviteleri arasındaki dinamik dengede herhangi bir düzensizlik lokal pıhtılaştırıcı olayları etkiler. Şöyleki, disfonksiyonel endotel prokoagülan faktörleri büyük ölçüde artırabilir veya daha az antikoagülan efektörler sentez edebilir(28). Endotel hücreleri hidrosiperoksidadlara damar düz kas hücrelerinden daha duyarlıdır(67).

2.8. Nimodipin

2.8.1. Nimodipin'in Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Nimodipin, kimyasal olarak [izopropil 2-metoksietil 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4- (m-nitrofenil)-3,5-piridinkarboksilat] şeklinde adlandırılır. C₂₁H₂₆N₂O₇ kapalı formülüne sahiptir(38). Açık kimyasal formülü Şekil 13'de görülmektedir(39).



Şekil 13. Nimodipin'in Kimyasal Yapısı(39)

Nimodipin'in molekül ağırlığı 418,44'dür. Açık sarı veya sarı renkte, kristal toz halindedir. 125⁰ C'de erir(40).

Suda hemen hemen hiç çözünmez; alkolde (etanol) uygun kullanılması durumunda tamamen çözünür; etil asetatla rahatlıkla çözünür. Birden çok yapısal özellik gösterir. Ultraviyole (UV) ışığında nitro fenilpiridin türevi oluşumu açığa çıkar. Çözeltileri, kullanmadan hemen önce karanlıkta yada 420 nm'den daha büyük dalga boyundaki ışık altında hazırlanabilir(7). İyi bir şekilde korumak için ışığa dayanıklı kapta 15-30⁰ C arasında tutulmalıdır(38).

2.8.2. Nimodipin'in Farmakolojik Özellikleri

Nimodipin, dihidropiridin türevi olan bir kalsiyum kanal blokörüdür. Deney hayvanlarındaki bulgulara göre serebral damarlarda, diğer damar yataklarının çoğundakinden daha belirgin vazodilatasyon yapar. Subaraknoid kanama

olgularında; beyin damarlarındaki vazospazm insidansını veya spazmın derecesini ya da lokal kan akımı ölçümünü değiştirmeyen dozlarda bile, kanamadan sonra lokal beyin dokusunda yavaş olarak gelişen infarkt (nekroz) alanının boyutlarını küçülttüğü saptanmıştır. Karaciğerde çabuk yıkılır, eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 1 saat kadardır. Nimodipin lipofilik yapıda olması nedeniyle beyine kolaylıkla girer. Nimodipinin iskemi nedeniyle nöronlarda aşırı kalsiyum birikmesine bağlı zedeleyici etkisini azaltabileceği ileri sürülmüştür. Günümüzde subaraknoid kanamanın tedavisinde kullanılmaktadır. Serebral arter spazmını önleme ve tedavi etme bakımından etkinliği kısıtlı derecede olmakla beraber, nörolojik bozukluğu yeterli derecede önleyebilir ve düzeltebilir. Böylece lokal nekroza bağlı nörolojik bozuklukları önleyebilir veya hafifletebilir.

Migren profilaksisinde bazı incelemelerde, metizerjid kadar etkili bulunmuştur. Ayrıca antikonvülsan etkinliğe de sahiptir. Başlıca endikasyonu olan subaraknoid kanamada, nimodipin uygulamasına kanamayı izleyen 96 saat içinde başlanması ve 21 gün süre ile intravenöz olarak uygulanması tavsiye edilir. Uygulamanın başlangıcında birkaç gün veya en fazla 14 gün sürekli santral kataterden intravenöz infüzyonla (1-2 m.g/saat hızında) verilmesi gerekebilir. İntravenöz uygulamadan sonra tedavi ilacın oral yolla uygulanması ile sürdürülür. En sık görülen yan etkisi baş ağrısı, ciltte kızarma, hipotansiyon, bulantı ve gastrointesitinal bozukluklardır. CYP3A4 enzimi ile yıkıldığından greyfurt suyu metabolizmasını yavaşlatır(41).

Nimodipin'in oral uygulamasını takiben mide bağırsak sisteminde hızlı bir şekilde absorbe olur, ancak karaciğerde büyük ölçüde ilk geçişte eliminasyona uğramaktadır. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %13 olarak rapor edilmiştir. Kan- beyin engelini kolayca ters çevirmektedir. Nimodipin'in karaciğerde kapsamlı metabolik faaliyetleri vardır. Neredeyse tamamı metabolize edilerek safra yoluyla dışkı yoluyla ve idrarda atılır. Plazma yarılanma ömrü 1-2 saattir. Nimodipin plazmaya proteinlerine %95 oranında bağlanmaktadır.

Nimodipin iskemik hasarda profilaksi amacıyla oral yolla kullanılabildiği gibi subaraknoid kanama tedavisinde 4 gün içinde uygulamaya başlanıp 21 gün devam

edebilmektedir. Hastalarda karaciğer fonksiyon bozukluğunda ilk doz yarıya indirilir ve her 4 saatte 30 mg uygulanmaktadır. Beyin iskemisi meydana gelmesinde, nörolojik bozuklukta nimodipin i.v yolla da verilmektedir. İlk 2 saat saatte 1 mg nimodipin, saatte 2 mg artırılarak (Şiddetli olmamak şartıyla kan basıncında azalma gözlenir.) uygulanır. Başlangıçtaki doz ağırlığı 70 kg'dan az olan kararsız kan basıncı veya karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle hastalarda saat başına 0.5 mg veya daha az olmak şartıyla azaltılabilir. İnfüsyona 5 günden daha az ve 14 günden daha çok olmamak şartıyla devam edilebilir(42).

Nimodipin bir dihidropiridin kalsiyum kanal blokörü olarak nifedipine benzer özellikler göstermekle birlikte asıl etkisi beyin damarları üzerinedir. Beyin damarındaki bozuklukları özellikle subaraknoid kanama sonucu oluşan atardamar vazospazmını önlemekte ve tedavi etmekte kullanılmaktadır(7).

Nimodipin atardamar düz kaslarını gevşetmektedir. Nimodipin kan-beyin engelinde bulunan atardamarı genişleterek, beyinde atardamar spazmının sebep olduğu subaraknoid kanama sonucu oluşan iskemik hasarların tedavisinde kullanılmaktadır. Nimodipin iskemik felç ve multi-infarakt demans gibi diğer vasküler hastalıklarda da kullanılır. Etki mekanizması başlıca voltaja bağlı L-tipi kalsiyum kanallarında kalsiyum akımının engellemesine dayanır. Bununla birlikte, son çalışmalar nimodipin'in tedavi edici dozlarda kırmızı kan hücreleri ve pariyetal beyin zarı nöronlarına adenosin taşınımını engelleyici özelliğe sahip olduğunu göstermiştir. Adenosin taşınımının engellenmesi nöroprotektif etki yönünden de önem taşımaktadır(43).

Serebral iskemi oluşumundaki temel mekanizmaların başında hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki aşırı artış gelmektedir(44). Bu çoğunlukla hücre içine girişteki artışına, daha az miktarda da kalsiyumun hücre içi depolardan serbestleşmesine bağlıdır. Hücre içine kalsiyum girişi başlıca iki yoldan gerçekleşir; dendritik membran üzerinde yer alan voltaj sensitif kalsiyum kanalları (VSKK) ve özellikle N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörü olmak üzere agonist etkili kalsiyum kanalı. Hücre içinde aşırı artan kalsiyum konsantrasyonu fosfolipazlar, proteazlar ve endonükleazlar gibi enzimlerin aktivasyonu ve serbest radikal oluşumuna yol açan

bir dizi olayı başlatır. Hücre membranı, iskeleti ve kromatin yapısı yıkılır ve hücre ölür. Kısır bir döngü şeklinde tekrarlayan bu durum iskemik bölgede ölen nöronlara ek olarak ilk anda hasarlanmamış komşu bölgelerdeki canlı nöronların da (penumbra bölgesi) ölümü ile sonuçlanır(45,46,47).

Kalsiyum kanal blokörleri serebral vazospazmı önlemekten ziyade nöral korumada daha fazla yararlı olabilirler. Yararlı etkileri pek çok olası etkiden kaynaklanabilir:

- Artmış kırmızı kan hücresi deformabilitesi
- Serebral enfarktten yararlanma ile ilişkili olabilen iskemik hücreler içine kalsiyum girişinin engellenmesi(48),
- Antitrombosit agregasyon etkisi(49),
- Kollateral leptomenengial arterlerin dilatasyonu(50).

Nimodipin öncelikli olarak santral sinir sistemine etkili bir KKB'dür. İstatistiksel olarak mortalite üzerine anlamlı bir değişiklik yapmaz(51), ancak hastanın çıkış skoruna olumlu etkisi vardır(52).

Kalsiyumun hücre içine girişini veya intraselüler kalsiyuma bağlı olayları inhibe eden farmakolojik ajanlar, arteriyel yaralanma sonrası düz kas hücresi proliferasyonunu ve migrasyonunu geciktirebilir. Bu düşünce ile, arteriyel yaralanmalarda neointimal kalınlaşmanın inhibisyonunda kalsiyum kanal blokörlerinin kullanılması önerilmektedir(8).

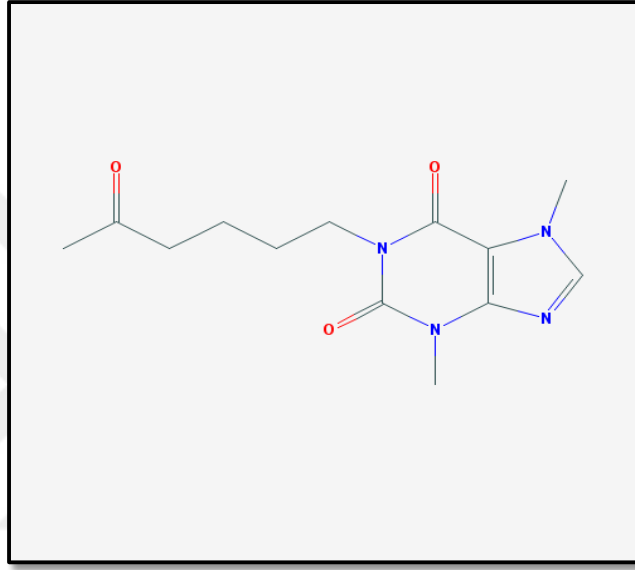
Yapılan bir çalışmada nimodipinin endoteliyal hasarı hafiflettiğini, proliferasyonu hızlandırdığını ve arttırdığını, düz kas tabakasında ise hiperplaziyi arttırdığını fakat bu etkinin uzayan tedavi süresi ile azaldığı saptanmıştır(53).

2.9. Pentoksifilin

Pentoksifilin, kimyasal olarak 1-(5'-oxohexyl)-3,7-dimetilksantin şeklinde adlandırılır.

Kapalı formülü: $C_{13}H_{18}N_4O_3$

Açık kimyasal formülü Şekil 14'de görülmektedir(54).



Şekil 14. Pentoksifilin'in kimyasal yapısı(54).

Pentoksifilin, ksantin türevi (teofilin benzeri) fosfodiesteraz inhibitörü bir ilaçtır. Vazodilatör etkisi mutad dozlarda verildiğinde belirgin değildir. Periferik dilatör ilaçların çoğundan farklı olarak kanda reolojik etkiler de gösterir ve kanın viskozitesini azaltır. Terapötik etkinliği esas olarak aşağıdaki hemoreolojik etkileriyle kan akımını ve dokuların oksijenlenmesini arttırmasına bağlıdır.

Kronik oklüzif eritrositlerin azalmış olan esnekliğini (fleksibilitesini veya deformabilitesini) artırır. Kapillerin çapı, dokuların çoğunda eritrosit çapından ufak (yaklaşık yarısı kadar) olduğu için fleksibilite artmasının kapiller kan akımını hızlandırma bakımından büyük önemi vardır. Bu olay, pentoksifilinin cAMP fosfodiesterazı inhibe etmesine ve sonuçta eritrositlerin içinde cAMP düzeyinin artmasına bağlıdır. Periferik damar hastalıklarında trombositlerin artmış olan

agregasyon yeteneğini azaltır. Pentoksifilin mide barsak kanalından iyi absorbe edilir.

Karaciğerde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2 saat kadardır. Başlıca yan etkileri bulantı, yüzde kızarma, baş dönmesi, baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklardır. Kan basıncı ve kalp atış hızını hafif değiştirir(55).

Pentoksifilin(PTX), hücre içi fosfodiesteraz enzimini inhibe eder. Bu enzim normalde cAMP'nin parçalanmasına neden olmaktadır. Enzim inhibasyonu ile hücre içi cAMP düzeyi artmakta ve cAMP, adenosin trifosfat kullanarak hücre içi protein kinaz sistemini aktive edip membran proteinlerinin fosforilasyonuna neden olmaktadır. Bu fosforilasyon ile hücre membran stabilizasyonu sağlanır. Diğer yandan Na-K ATPaz'ın aktivitesinin de artışı hücre membran stabilizasyonuna katkıda bulunmaktadır(56,57).

Rat bağırsağı ile yapılan bir çalışmada iskemi-perfüzyon hasarının önlenmesinde pentoksifilin ksanatin oksidaz enzimini inhibe ederek antioksidan olarak etki ettiği gösterilmiştir(58).

Yapılan başka bir çalışmada inflamasyonda başta PNL olmak üzere monosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu TNF-alfa, IL-6, IL-8 seviyelerinde artış bildirilmektedir. Aynı çalışmada PTX kullanımı ile TNF-alfa, IL-6, IL-8 seviyelerinde kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir. İntraarteriyel ilaç verilmesi sonucu tedavi protokolleri arasında PTX de yer almaktadır. PTX metilksantin türevi non-spesifik bir fosfodiesteraz inhibitörü olup, eritrosit fleksibilitesini artırarak ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek kan viskozitesini azaltır. Dolayısı ile kapiller kan akımı artışına ve doku oksijenasyonuna neden olur(58,59).

PTX endotel yüzeyindeki etkisi, negatif elektrik yükünü artırarak trombosit adezyon ve agregasyonunu önlemesidir. PTX, fibrinolitik sistemi aktive ederek plazma fibrinojen konsantrasyonunu da azaltır. PTX, endotoksemi ve iskemi sonrası ortaya çıkan inflamatuvar reaksiyonda da etkilidir. PTX nötrofil degranülasyonunu

engeller. Degranülasyonun engellenmesiyle lizozomal proteolitik enzimlerin ve serbest oksijen radikallerinin oluşmasına katalizörlük eden enzimlerin salınması engellenmiş olur. Bundan başka inflamatuvar olaylarda önemli mediyatörler olan TNF-alfa ve IL-1 yapımını da azalttığı gösterilmiştir(60,61).

PTX primer kardiyak output artışına neden olur. Sonuçta da refleksojenik sistemik vazodilatasyon ile total sistemik vasküler rezistansta azalma yapar. PTX güçlü bir periferik vazodilatatördür. Asıl terapötik etkinliği, hemoreolojik etkileri ile kan akımı ve dokuların oksijenasyonunu arttırmasına bağlıdır(56).

Tullio Di Perri ve ark. ve R Schneider ve ark. yaptıkları çalışmada, PTX'in akut ve kronik kullanımının;

- hemoreolojik (tam kan, plazma ve serum viskozitesi, eritrosit filtrabilitesi, hematokrit),

- hemostazyolojik (koagülasyon ve fibrinolizis: öglobulin lizis zamanı, fibrinojen, plazminojen, alfa-2-makroglobulin, alfa-1-antitripsin, antiplazmin; platelet foksasyonu: beta-tromboglobulin),

- hemodinamik faktörler (ekstermite perfüzyon: sistemik kan basıncı, kalp atım hızı) üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir(62-63).

Tavşan iliak arterlerine uygulanan balon anjioplasti sonrası subkutan yolla uygulanan pentoksifilin 28.gün sonunda neoadventisyal hiperplaziyi, damar duvarında sitokin ve kollajen birikimini kontrol grubuna oranla azalttığı görülmüştür. Kontrol grubuna oranla çalışma grubunda neointimal hiperplazi daha az oranda bulunmuştur(64).

Media tabakasında düz kas hücre proliferasyonu ve intima migrasyonunun iki farklı büyüme faktörü tarafından tetiklendiği gösterilmiştir. Bunlar temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'dir. bFGF hasarlanmış düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılanır ve düz kas hücre proliferasyonunu regüle eder. PDGF ise trombosit ve vasküler hücrelerden salgılanır ve düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar(65).

Yung Ming Chen ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada pentoksifilinin damar hasarı sonrası PDGF'nin neden olduğu ve TGF-beta'nın stimüle ettiği kollojen sentezini vasküler düz kas hücresinde azalttığını ve bunun sonucunda da damar hasarından (balon anjioplastisi) sonra pentoksifilinin damar çapının kontrol grubuna oranla daha geniş olduğunu tespit etmişlerdir(9).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyisel çalışmamız, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alındıktan sonra Mayıs ve Haziran 2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Prof. Dr.Sabahattin Payzın Sağlık Bilimleri Araştırma Ve Uygulama Merkezi Laboratuvarı ve Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yapıldı.

Çalışmamızda randomize olarak seçilen, ortalama 250-300 gram ağırlığında 18 adet Sprague Dawley tipi erkek veya dişi rat kullanıldı. Çalışma süresi boyunca tüm deneklere aynı yerde ($20\pm2^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta, havalandırma tertibatı olan ve güneş ışığı alabilen bir oda) bakıldı. Ratlar 12 saat aydınlık / 12 saat karanlık siklusu uygulanarak kafeslere yerleştirildi. Her kafeste bir rat kalacak şekilde tutuldu. Ratlar, istedikleri kadar standart rat yemi ve su ile beslendi. Çalışma süresince rat kafesleri 3 günde bir düzenli olarak temizlendi (Resim 1).

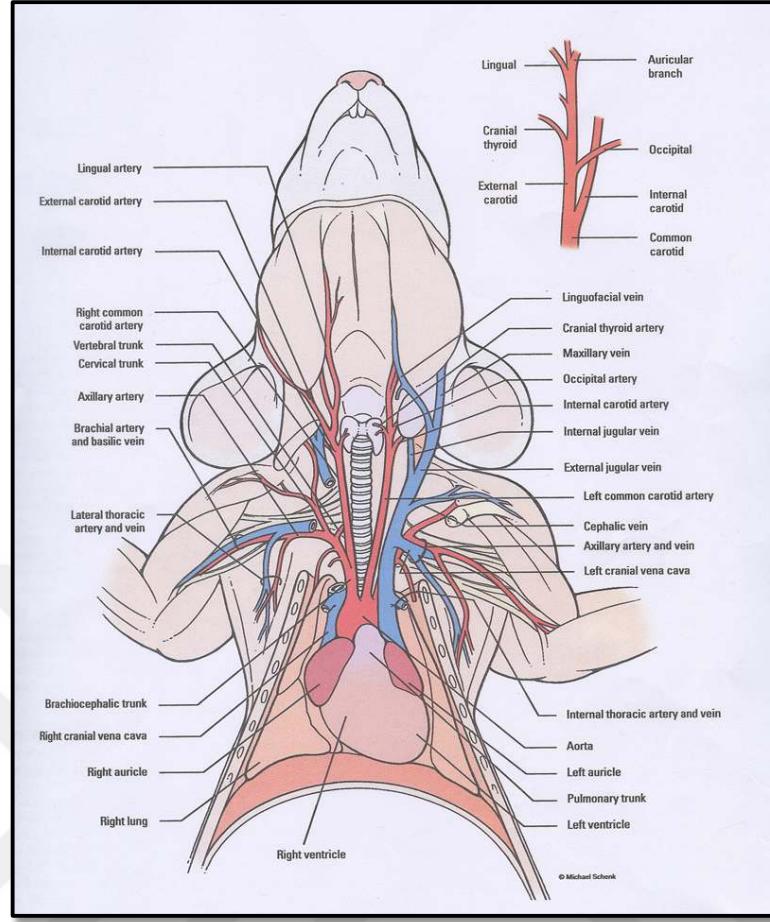


Resim 1. Ratların deney süresince barındırıldıkları standart kafesler

Ratlar, 1 haftalık adaptasyon döneminden sonra rastgele seçilmiş üç gruba ayrıldı. Grup 1 ratlar kontrol grubu, grup 2 ratlar nimodipin 10mg/kg intraperitoneal günde tek doz 7 gün verilen grup, grup 3 ratlar pentoksifilin 100mg/kg oral günde tek doz 7 gün verilen grup olarak ayrıldı.

3.1. Cerrahi Teknik

Cerrahi öncesinde ratlar 4 saat aç bırakıldı. Deney günü ratlara anestezi olarak 80 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®; Pfizer, İstanbul, Türkiye) + 10 mg/kg xylazin hidroklorid (Rompun®; Bayer Healthcare, Leverkusen, Almanya) ile anestezi uygulandı. Enfeksiyondan korunmak için preoperatif olarak 50mg/kg dozunda sefazolin intramüsküler yol ile antibiyoterapi uygulandı. Ratlar supin pozisyonda yerleştirildi. Cerrahi sırasında daha iyi görüş sağlamak amacıyla deneklerin insizyon yapılacak bölgeleri tıraş edildi. Ameliyat öncesinde hem de sonrasında %10'luk povidone iodine (Batticon; Adeka, Samsun, Türkiye) ile temizlendi (Resim 2).



Şekil 15. Rat vasküler anatomisi

Çalışmamızda uç-uca anastomoz tekniği kullanıldı. Diseksiyonlar X16, anastomozlar X25 ve X40 büyüme altında gerçekleştirildi.



Resim 2. Cerrahi alanın hazırlanması



Resim 3. Cerrahi alanın sterilize edilmesi

Çalışmadaki tüm anastomozlar aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Bütün deneklerde anastomoz için sağ taraf karotid arteri, kontrol için ise sol taraf karotid arteri kullanıldı.

Sterilizasyon sağlanarak uygun pozisyon verilecek ve tüm grup ratlara horizontal boyun insizyonu yapıldı (Resim 4 ve Resim 5).



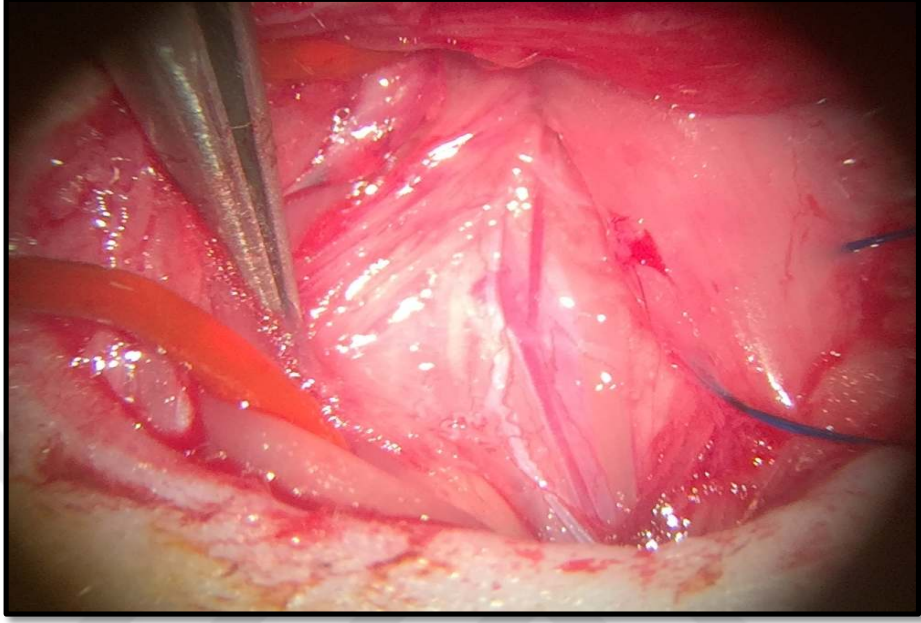
Resim 4. Horizontal cilt insizyonu

Yağlı dokular kraniyal pediküllü flep olarak kaldırıldı (Resim 5).

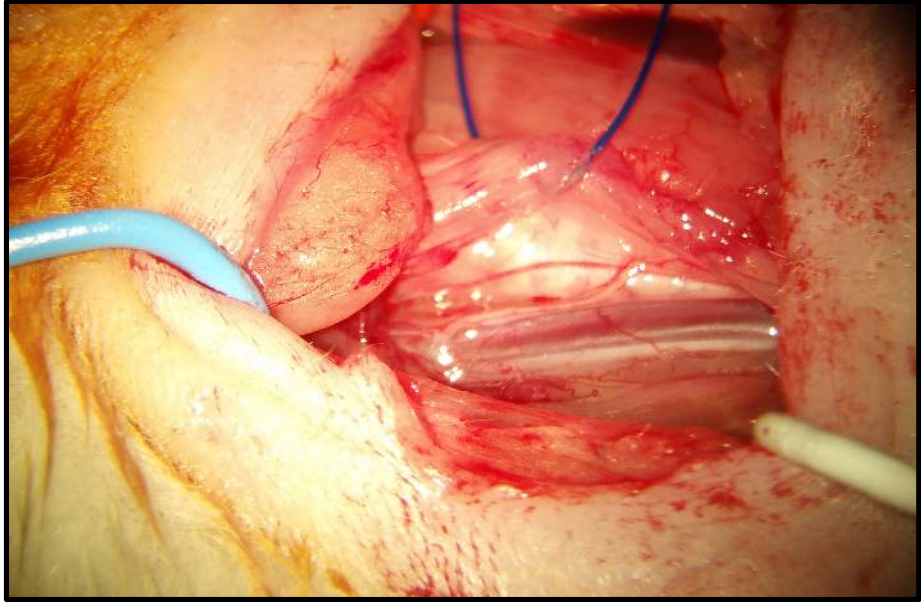


Resim 5. Yağlı dokuların ekartasyonu

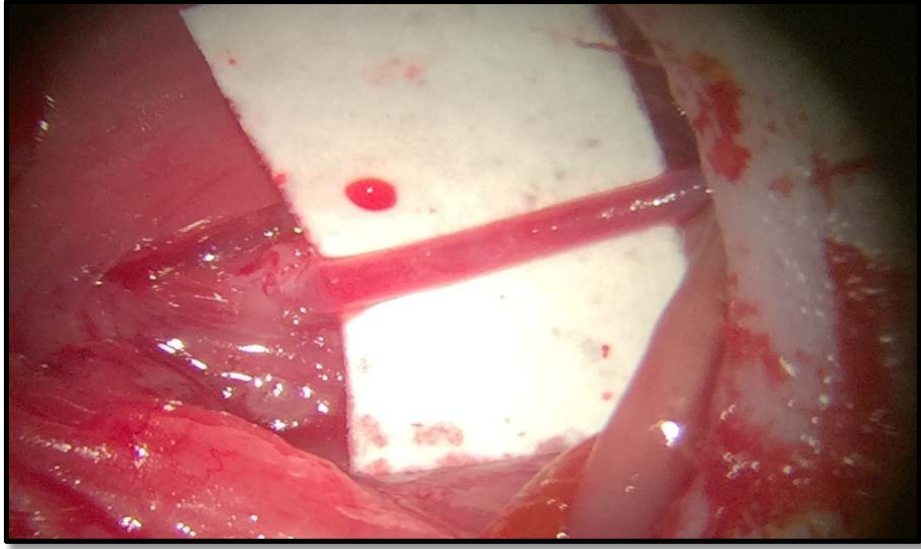
Sternokleidomastoid kas ve omohyoid kas laterale ekarte edilerek paratrakeal kas komşuluğunda damar sinir paketine ulaşıldı (Resim 6 ve 7). Karotis eksplore edildi (Resim 8).



Resim 6. Kasların ekartasyonu

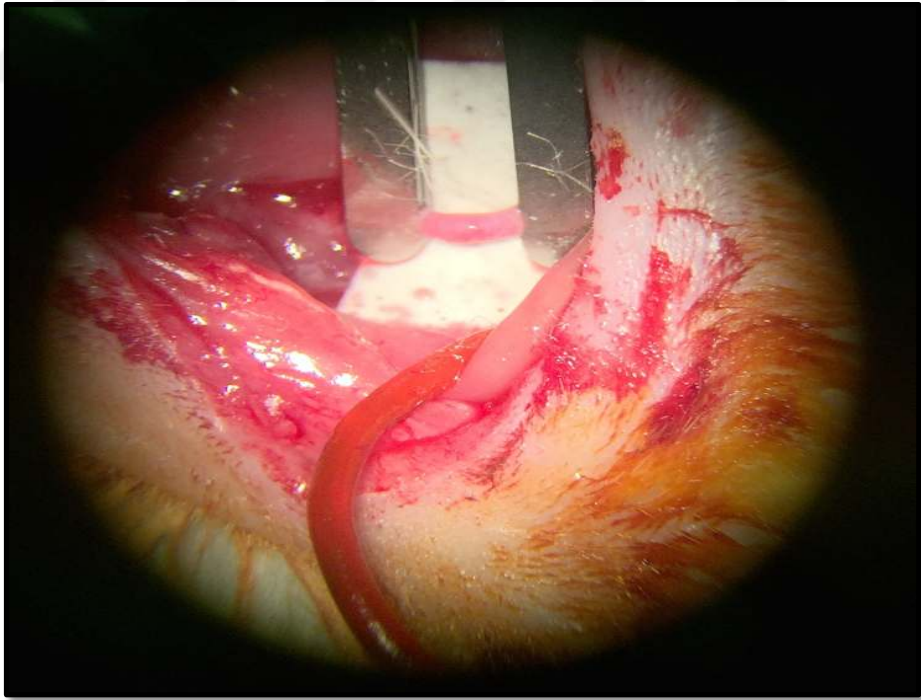


Resim 7. Karotis ve N.vagus'un görüntüsü



Resim 8. Karotis eksplorasyonu

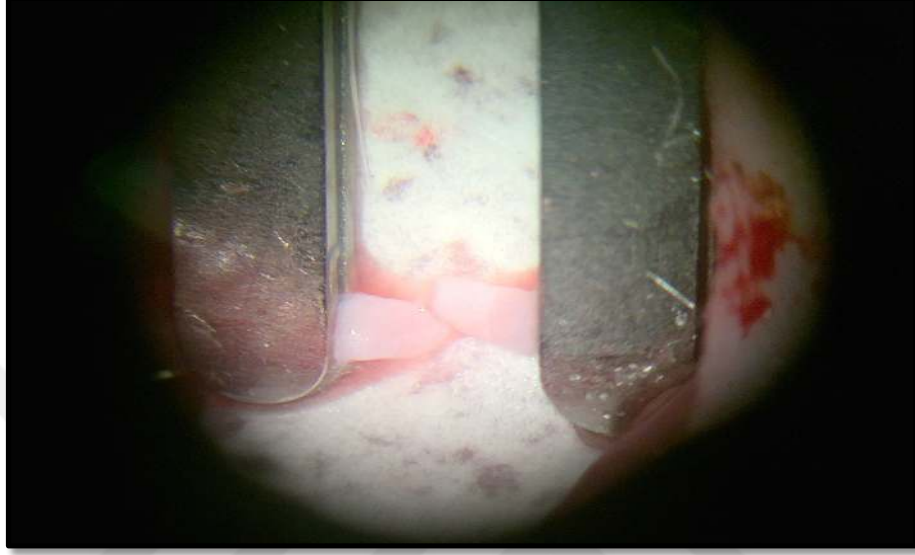
Damar sinir paketi ortaya konulduktan sonra longitudinal olarak insize edildi; karotid arter, nervus vagus üzerinde disseksiyonla ayrıldı. Yaklaşırtıcı damar klempi yerleştirildi (Resim 9).



Resim 9. Yaklaşırtıcı damar klembi yerleştirilmesi

Karotid arter, bifurkasyonun 1 cm altından mikromakas ile kesildi ve yaklaşırırtıcı damar klembi vasıtasıyla uçlar yaklaşırtıldı. Alan laktatlı ringer

solüsyonu ile yıkanarak pıhtılar temizlendi. Adventisya tabakası, cerrahi mikro makas ve mikro penset ile sıyrılarak uzaklaştırıldı. Dilatatör penset yardımıyla damar uçlarına dilatasyon uygulandı. Lümen içerisine 24 numara silikon kanül ile girilerek laktatlı ringer solüsyonu ile yıkama yapıldı (Resim 10).



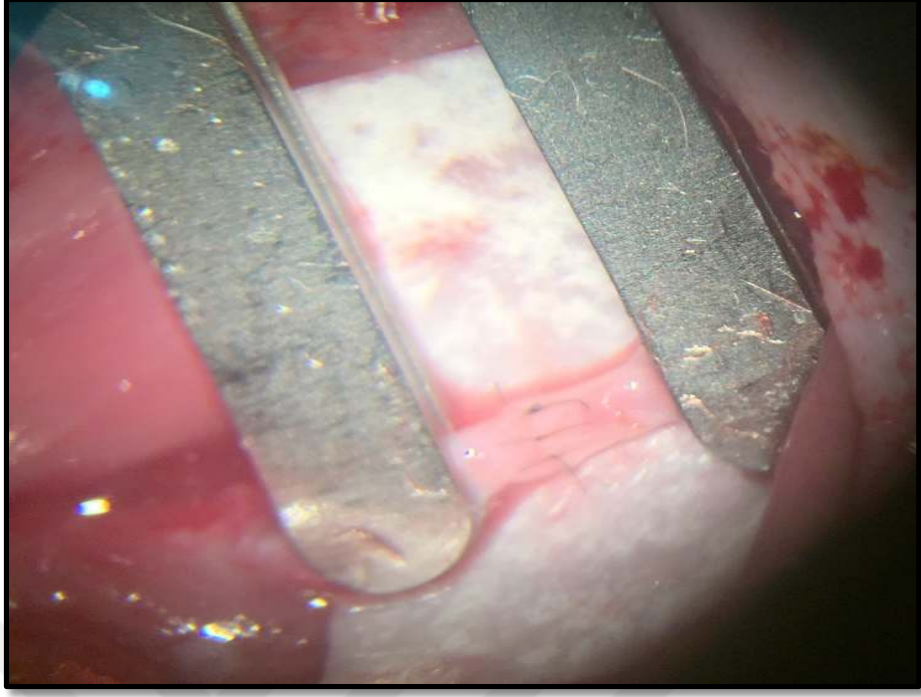
Resim 10. Karotid arter transeksiyonu ve lümeninin yıkanması

Sütürasyon için 75 mikron iğneye sahip 10/0 propilen suture kullanıldı. Arterin tunika adventisya tabakası sıyrıldı. Dikişler media tabakasından lümene ve karşı tarafta lümenenden media tabakasına olacak şekilde yapılarak düğümler aynı tarafta tutuldu. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit sutureleri konuldu (Resim 11).



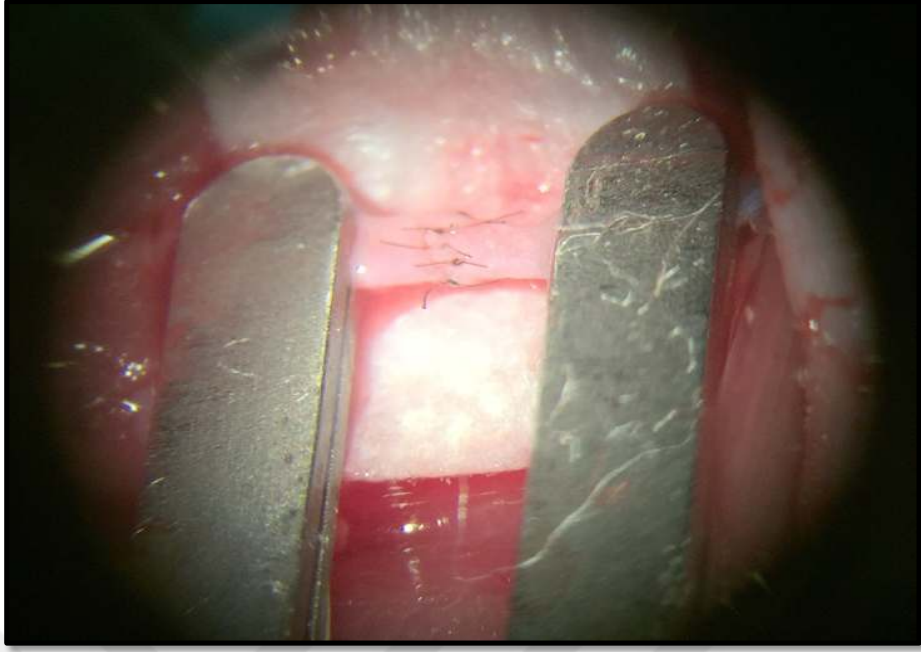
Resim 11. Ön yüzde 0 ve 180 derecelere tespit sutureleri

Bu iki tespit suturelerinden sonra lümene iki ucu a ılı kesilmiş 3 mm uzunluğunda 24 gauge silikon t p yerleştirildi. Damarın bize bakan yüzünde 0 ve 180 derece sutureler arasına eşit aralıklarla üç adet daha suture konulduktan sonra arka yüze geçildi (Resim 12).



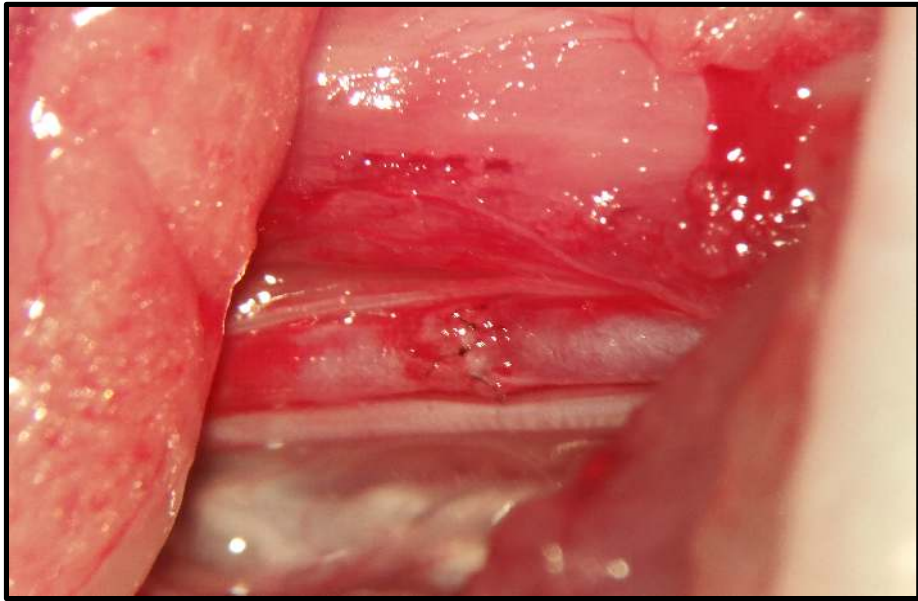
Resim 12. Damar ön yüzü s  t  rasyonunun tamamlanmış hali

Klemples çevrildikten sonra arka yüzde ilk sütur 45 dereceye atıldı. Daha sonra 90 ve 135 derecelere bileşik iki adet sütur geçildikten sonra ipleri kesilmeden silikon t  p milking yöntemiyle çıkarıldı. Bileşik s  turun ipleri kesilip ayrıldıktan sonra d    mleri ayrı ayrı atıldı ve toplam sekiz sütur ile anastomoz tamamlandı (Resim 13).



Resim 13. Damar arka yüzü sütürasyonu ve anastomozunun tamamlanması

Son s turden önce 24 numara kanal ile lümen içine girilip yıkama yapılarak, arka duvardan sütur geçilip geçilmediği kontrol edildi. Ekart rler gevşetildikten sonra yaklaştırıcı damar klemp  a ıldı (Resim 14). Nemli tampon ile hafif baskı uygulandı.



Resim 14. İşlem sonrası damar açıklığı kontrolü

Kanama kontrolü sağlandıktan sonra dokular anatomik planda kapatıldı.



Resim 15. Cerrahi alanın kapatılması

Grup 1d

Altı tane Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Grup 1 ratlara herhangi bir ilaç uygulanmadı. Yedinci gün sonunda cerrahi alan eksplere edilerek anastomoz yapılan taraf (1d) ve karşı taraf karotid segmenti(1k) çıkarıldı ve patoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 2d

Altı tane Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Grup 1 ile aynı protokol uygulandı. Farklı olarak ratlara yedi gün süre ile nimodipin 10mg/kg intraperitoneal günde tek doz olacak şekilde verildi. Yedinci gün sonunda anastomoz yapılan taraf (2d) ve karşı taraf karotid segmenti (2k) çıkarılarak histopatoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 3d

Altı tane Sprague Dawley tipi rat kullanıldı. Grup 1 ile aynı protokol uygulandı. Farklı olarak ratlara yedi gün süre ile pentoksifilin 100mg/kg oral günde tek doz olacak şekilde verildi. Yedinci gün sonunda anastomoz yapılan taraf (3d) ve karşı taraf karotid segmenti (3k) çıkarılarak histopatoloji laboratuvarına gönderildi.

Grup 1k

Grup 1'deki anastomoz yapılmayan sol karotid arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup 2k

Grup 2'deki anastomoz yapılmayan sol karotid arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup 3k

Grup 3'deki anastomoz yapılmayan sol karotid arterin histopatolojik incelemesinin yapıldığı grup.

Grup	Uygulama	Rat sayısı	süre
Grup 1d	Anastomoz	6	7 gün
Grup 1k	Anastomoz yapılmayan sol karotid	6	7 gün
Grup 2d	Anastomoz + Nimodipin	6	7 gün
Grup 2k	Anastomoz yapılmayan sol karotid	6	7 gün
Grup 3d	Anastomoz + Pentoksifilin	6	7 gün
Grup 3k	Anastomoz yapılmayan sol karotid	6	7 gün

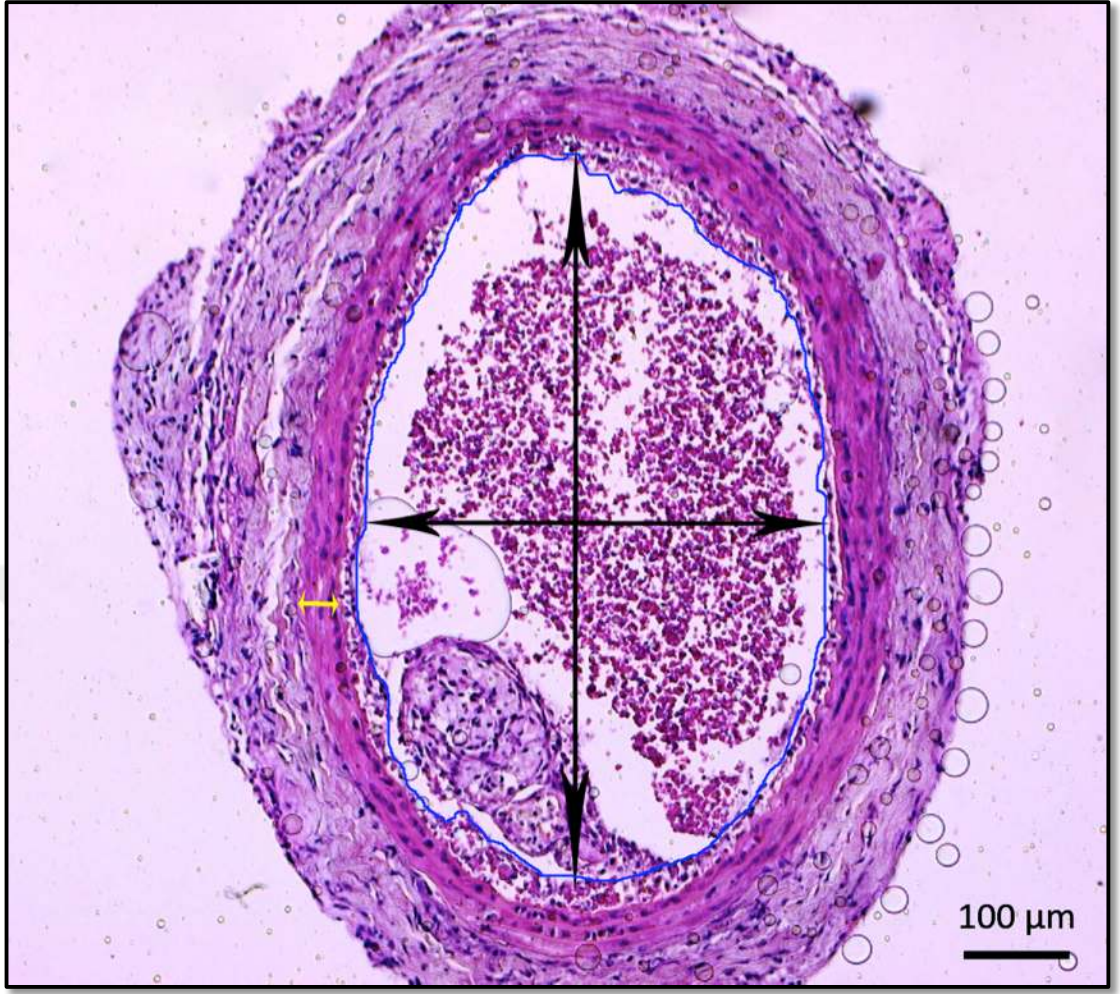
Tablo 1. Çalışma özeti (d: deney, anastomoz yapılan karotis grubu. k: kontrol, anastomoz yapılmayan karotis grubu)

3.2. Histopatolojik Değerlendirme

Anastomoz yapılan taraf ve anastomoz yapılmayan karşı taraf karotid arter, anastomoz hattını ortaya alacak şekilde 1 cm'lik segmenti çıkarılarak incelenmek üzere histoloji laboratuvarına gönderildi. Daha sonra deney hayvanları eksanguinasyon ile sakrifiye edilerek deney sonlandırıldı.

Alınan biyopsi materyelleri formol solüsyonunda korunarak hemotoksilen eozin ile boyanıp ışık mikroskobu altında aynı histopatolog tarafından incelendi. Anastomoz iyileşmesi patolojik olarak değerlendirildi. Değerlendirme parametreleri, lümen çapı, lümen alanı, tunika media kalınlığı, trombüs, inflamasyon, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi ve ödem olarak belirlendi.

Histopatolojik inceleme için ratlardan elde edilen damar dokuları %10'luk tamponlu formaldehid içinde fıkse edilip parafine gömüldükten sonra hazırlanan parafin bloklardan 6µm kalınlığında seri kesitler alındı. Bu kesitler Hematoksilen-Eozin, Masson ve PAS ile boyandı. Hazırlanan preparatlar Zeizz Imager A2 AXIO markalı ışık mikroskobunda incelendi. Anastomoz yapılan ve karşı taraf sağlam damar dokusu kesitleri ışık mikroskopik düzeyinde karşılaştırmalı olarak incelendi. Çalışma sırasında damar dokusu incelenirken, lümen çapları, lümen alanları ve tunika medianın kalınlıkları gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasındaki lümen çapı, lümen alanı, tunika media alanı, ödem, inflamasyon, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi-endotelizasyon ve trombüs arasındaki farklar değerlendirildi (Resim 14).



Resim 16. Lümen çapı (en geniş-en dar)(siyah ok), lümen alanı (mavi ile sınırlandırılan alan) ve media alanının ölçülmesi (sarı ok) (H&E 10X)

3.3. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel hesaplamalar Windows SPSS 20.0 kullanılarak yapıldı. Elde edilen sonuçlar, çoklu gruplarda veriler one-way ANOVA, posthoc-LSD ile ikili grupların verilerinin karşılaştırmaları ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile değerlendirilerek istatistiksel anlamlılığı araştırıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ anlamlı olarak değerlendirildi. Anlamlı değerler sayısal ifade, kalın karakterlerle verildi. Tablolarda anlamlı değer olduğu tablo hanesi rengi koyu olarak verildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 18 adet Sprague Dawley tipi erkek veya dişi rat kullanılmıştır. Tüm denekler çalışma süresi boyunca yaşamışlardır. Hiçbir denekte nörolojik problem gelişmemiştir.

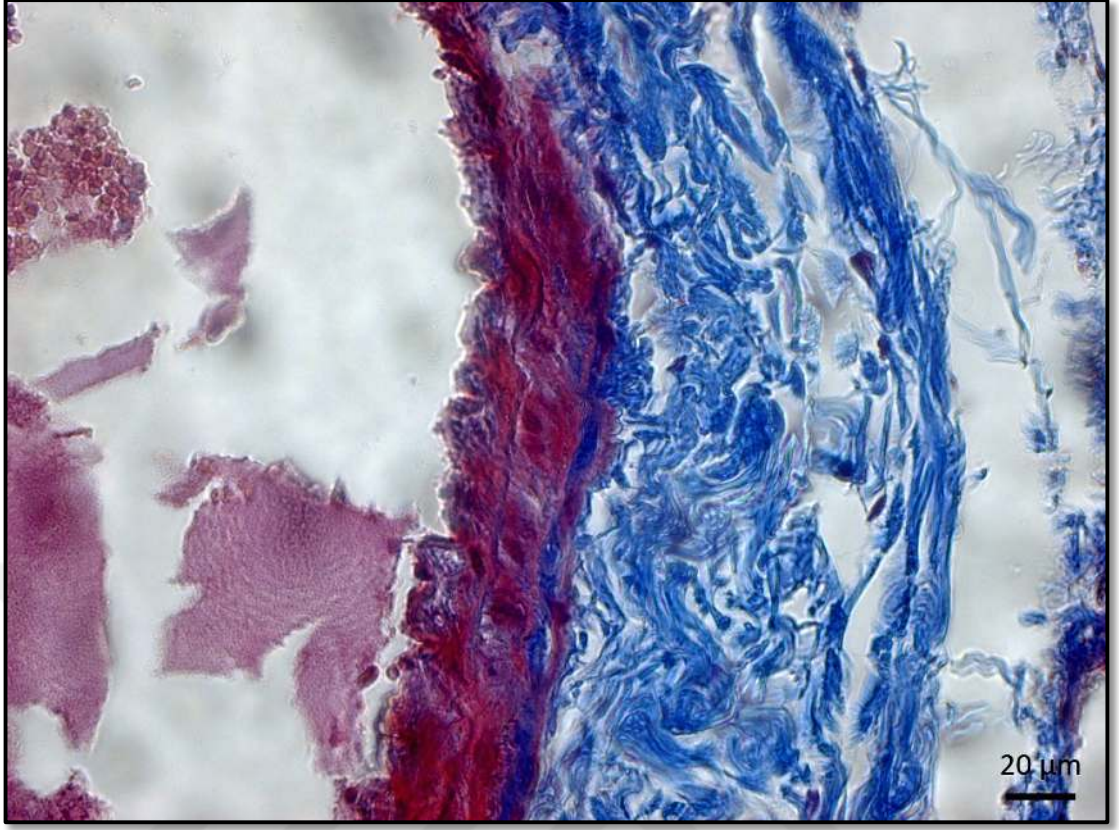
Çalışma süresi bitiminde tüm deneklerin anastomoz yapılan sağ taraf karotid arteri ve anastomoz yapılmayan sol taraf karotid arteri çıkarılarak incelenmek üzere histopatoloji laboratuvarına gönderildi. Gruplar arasındaki lümen çapı, lümen alanı, tunika media alanı, ödem, inflamasyon, damar duvar hasarı, intimal hiperplazi-endotelizasyon ve trombüs arasındaki farklar değerlendirildi.

4.1. İstatistiksel ve Histopatolojik İnceleme Sonuçları

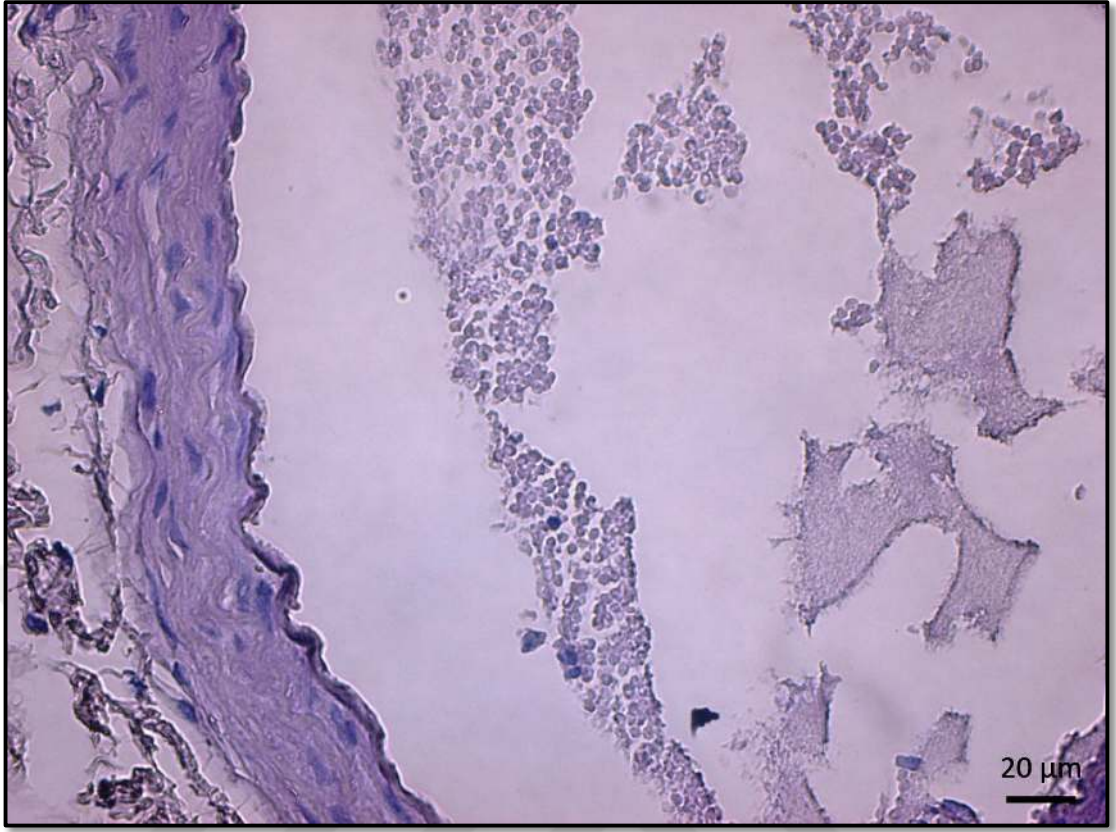
Grup 1: Kontrol Grubu. Yalnız anastomoz yapılan grup, ilaç uygulaması yapılmadı

Bu grupta çalışmaya alınan ratların sağ karotid arterlerine anastomoz yapıldı. Anastomoz yapılan sağ karotid arterlerden ve yapılmayan sol karotid arterlerden kesitler alındı.

Sağ karotid arterden alınan kesitler sol karotid arter kesitleri ile kıyaslandığında damar lümeninde daralma, endotel hücrelerinde dejenerasyon gözlemlendi. Tunika intimada sivrilmeler, elastik liflerde düzensizlik, lümene uzanan fibrozisin olduğu görüldü. Tunika mediada ödem, tunika medianın kalınlaştığı ve yer yer damar duvarında hasar olduğu saptandı.



Resim 17. Endotel hücrelerinde dejenerasyon, tunika intimada sivrilmeler, tunika mediada ödem, tunika mediada kalınlaşma ve damar duvar hasarı. (Masson 40X)

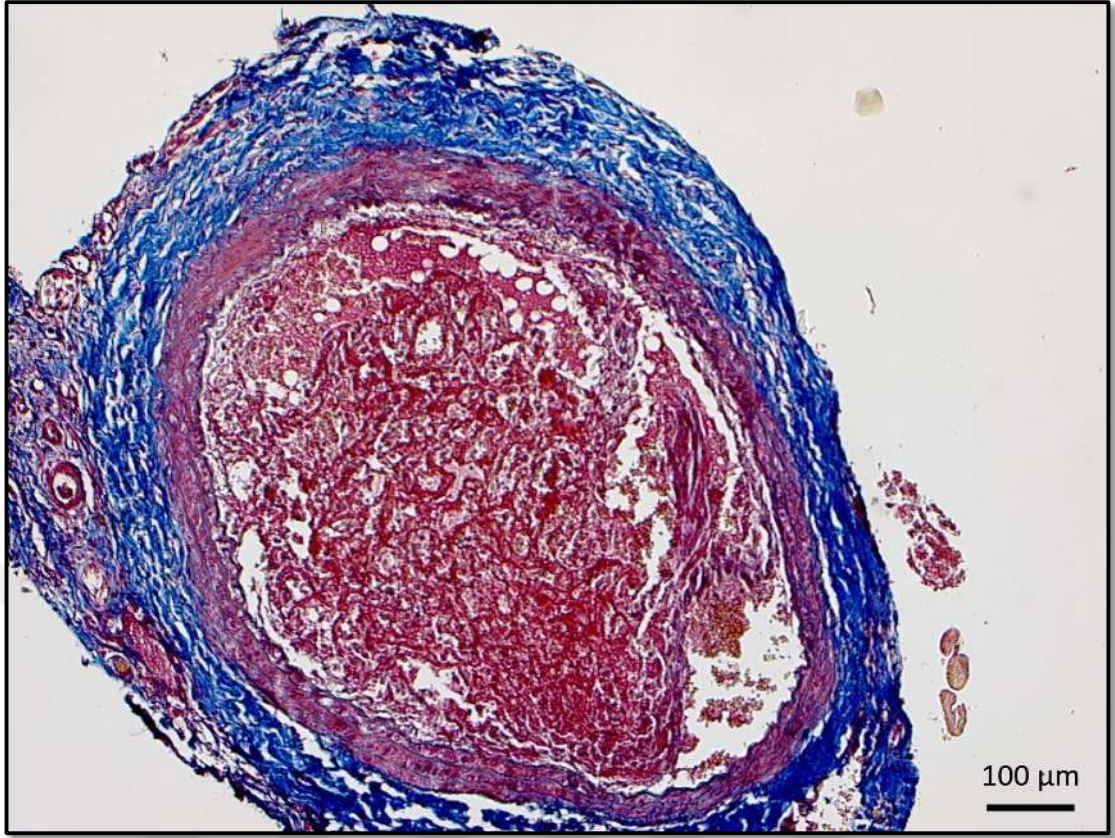


Resim 18. Elastik liflerde düzensizlik (PAS 40X)

Grup 2 : Nimodipin Grubu. Anastomoz sonrasında nimodipin yapılan grup

Bu grupta çalışmaya alınan ratların sağ karotid arterlerine anastomoz yapılarak 7 gün tek doz 10mg/kg nimodipin intraperitoneal verilerek sağ karotid ve sol karotid arterlerinden kesitler alındı.

Sağ karotid arterlerinden alınan kesitlere bakıldığında damar lümeninde daralmanın, endotel hücrelerinde dejenerasyon kontrol grubuna kıyasla daha az olduğu görüldü. Tunika intima hiperplazik değişiklikler gözlense kontrol grubundan az olduğu görüldü. Tunika mediada ödemin hafif düzeyde olduğu, tunika medianın daha az kalınlaştığı görüldü.

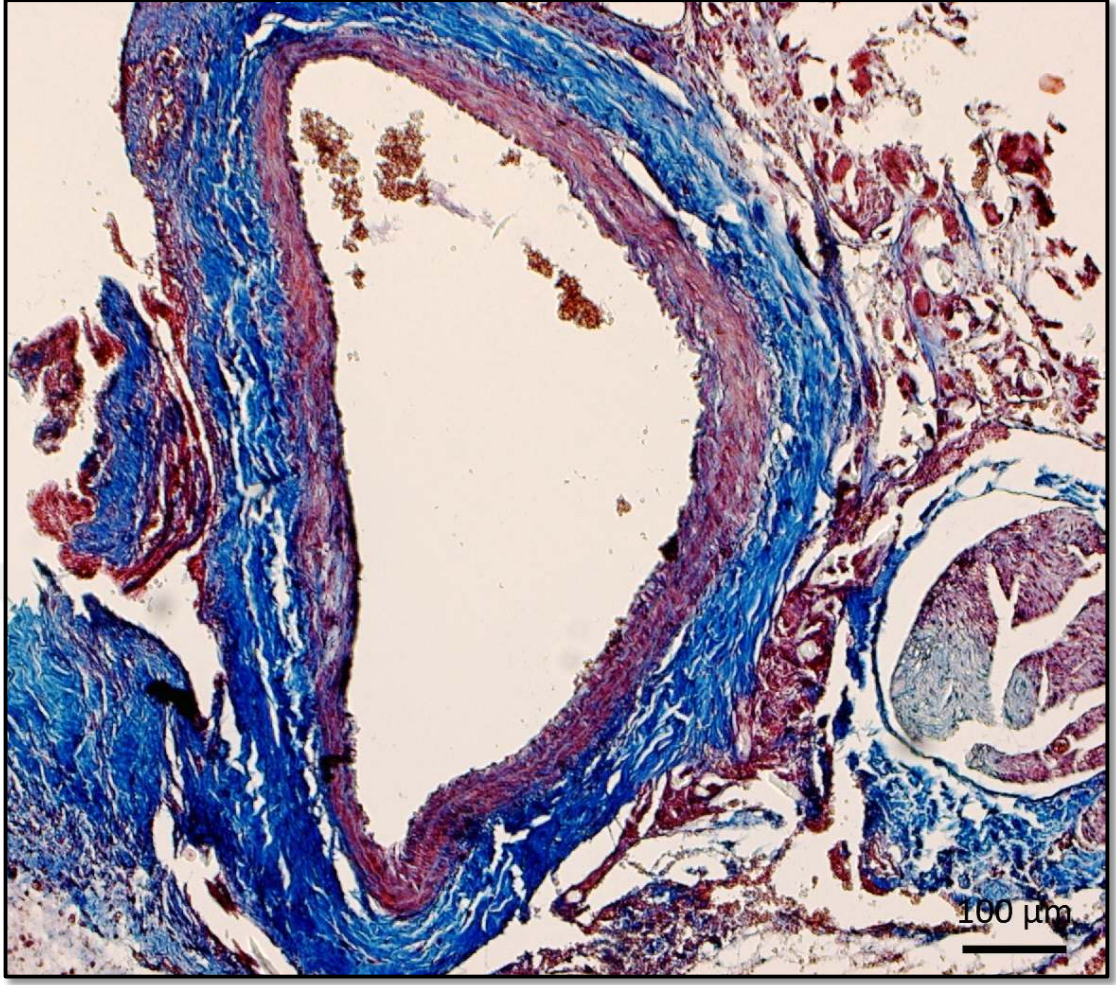


Resim 19. Nimodipin grubu sağ karotid arter kesiti (Masson 10X)

Grup 3 : Pentoksifilin Grubu. Anastomoz sonrasında pentoksifilin verilen grup.

Bu grupta çalışmaya alınan ratların sağ karotid arterlerine anastomoz yapılarak 7 gün tek doz oral pentoksifilin verilerek sağ karotid ve sol karotid arterlerinden kesitler alındı.

Sağ karotid arterlerinden alınan kesitlere bakıldığında damar lümeninde daralmanın, endotel hücrelerinde dejenerasyonun en az düzeyde olduğu görüldü. Tunika intima endotel sivrilmeleri, elastik liflerde düzensizlik, tunika mediada ödem saptansa da az miktarda olduğu görüldü.



Resim 20. Pentoksifilin grubu sağ karotid arter örneği (Masson 10X)

Tablo 2: Lümen çapı, lümen alanı, tunika media ortalamalarının karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=6)		p değeri	Nimodipin grubu (n=6)		p değeri	Pentoksifilin grubu (n=8)		p değeri	p değeri
	sağ	sol		sağ	sol		sağ	sol		
Lümen Çapı (ortalama)	383.68	501.29	p=0.023	484.84	547.98	p=0.119	518.66	568.43	p=0.396	a-p=0.079 b-p=0.026 c-p=0.826
Lümen Alanı (ortalama)	122433.83	200422.1	p=0.012	233516.91	253612.2	p=0.203	222961.86	254509.61	p=0.468	a-p=0.002 b-p=0.005 c-p=0.918
T.Media Kalınlığı (ortalama)	65.03	52.54	p=0.003	63.05	56.60	p=0.143	57.20	50.2	p=0.204	a-p=0.831 b-p=0.196 c-p=0.449

a= Kontrol grubu-nimodipin grubu, b= Kontrol grubu-pentoksifilin grubu, c= Nimodipin grubu-pentoksifilin grubu sağ-sağ analiz

4.1.1. Lümen çaplarının değerlendirilmesi

Bütün gruplarda sağ ve sol karotid arterlerin lümenlerinin en geniş ve en dar çapları ölçülerek ortalaması alındı.

Gruplar arasında lümen çapları one-way ANOVA, posthoc-LSD ile incelendi.

Kontrol grubu için; sağ karotid arter lümen çapları sol karotid arter lümen çaplarına göre azalmış olduğu saptandı, bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.023).

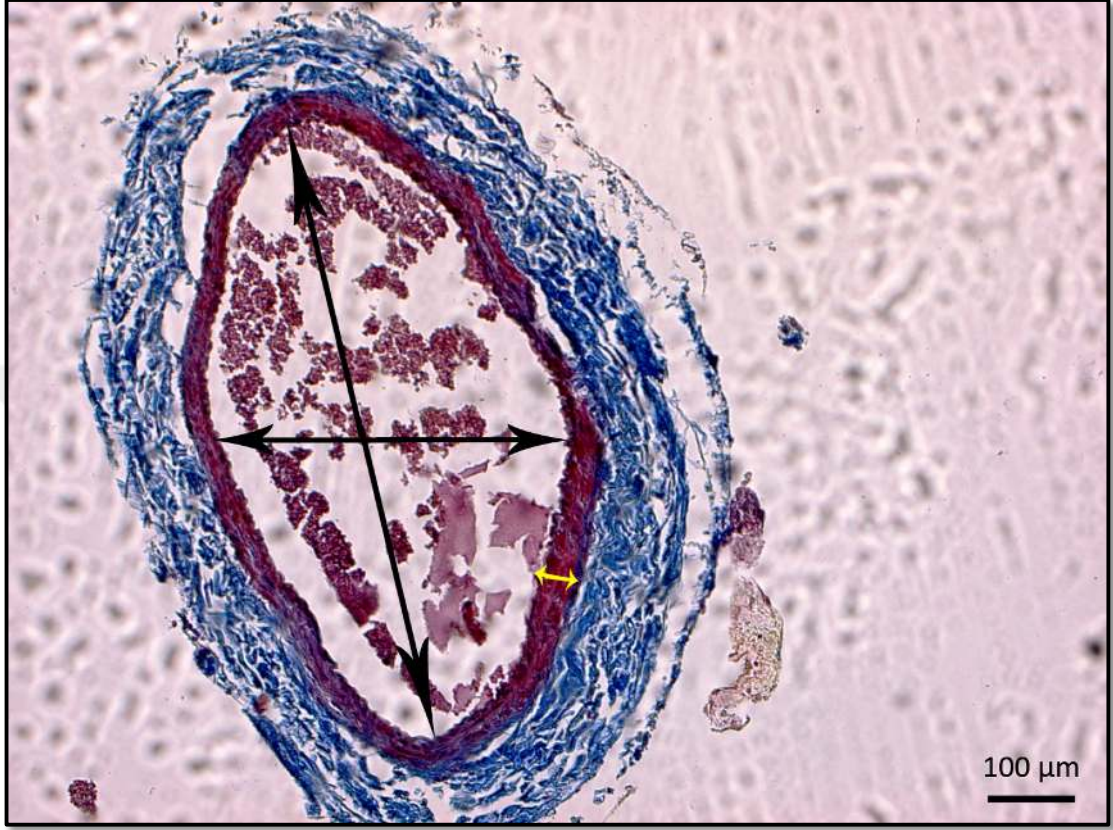
Kontrol grubu için; nimodipin grubuna oranla ortalama lümen çapı daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulundu (p=0.079).

Kontrol grubu için; pentoksifilin grubuna oranla ortalama lümen çapı belirgin olarak az olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.026).

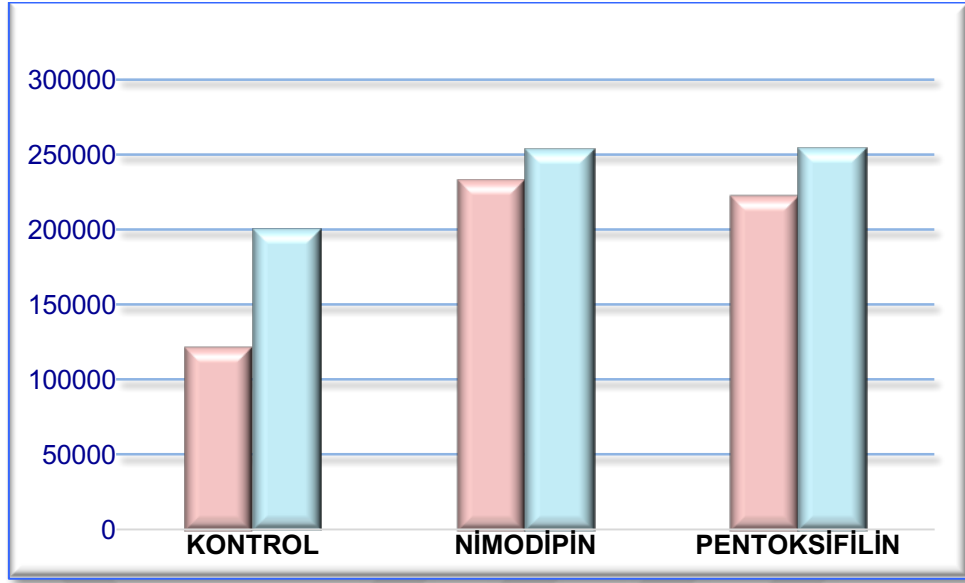
Nimodipin grubu için; sağ karotid arter lümen çapları sol karotid arter lümen çapları ile karşılaştırıldığında belirgin küçülme olmadığı gözlemlendi. (p=0.119).

Nimodipin grubu için; pentoksifilin grubuna oranla ortalama lümen çapı daha az olsa da istatistiksel olarak anlamsızdır (p=0.826).

Pentoksifilin grubu için; sağ karotid arter lümen çapları sol karotid arter lümen çaplarına göre bir miktar azalmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.396$) (Tablo 2).



Resim 21. Kontrol grubu; en geniş ve en dar çapların ölçümü (siyah oklar) (Masson 10X)



Grafik 1. Lümen çaplarının karşılaştırılması

4.1.2. Lümen alanlarının değerlendirilmesi

Bütün gruplarda sağ ve sol karotid arterlerin lümenlerinin alanları ölçüldü.

Gruplar arasında lümen çapları one-way ANOVA, posthoc-LSD ile incelendi.

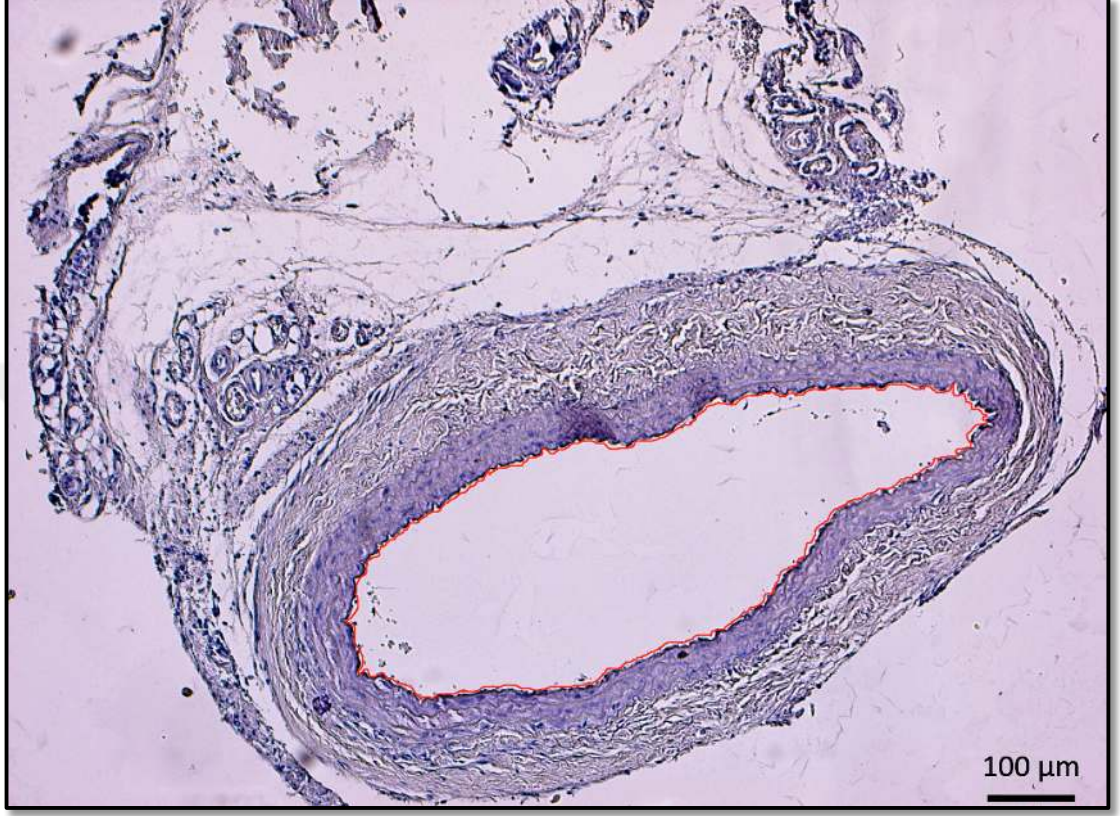
Kontrol grubu için; sağ karotid arter lümen alanları sol karotid arter lümen alanlarına göre azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p=0.012$).

Kontrol grubu için; nimodipin ve pentoksifilin gruplarına oranla ortalama lümen alanı azalmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.005$).

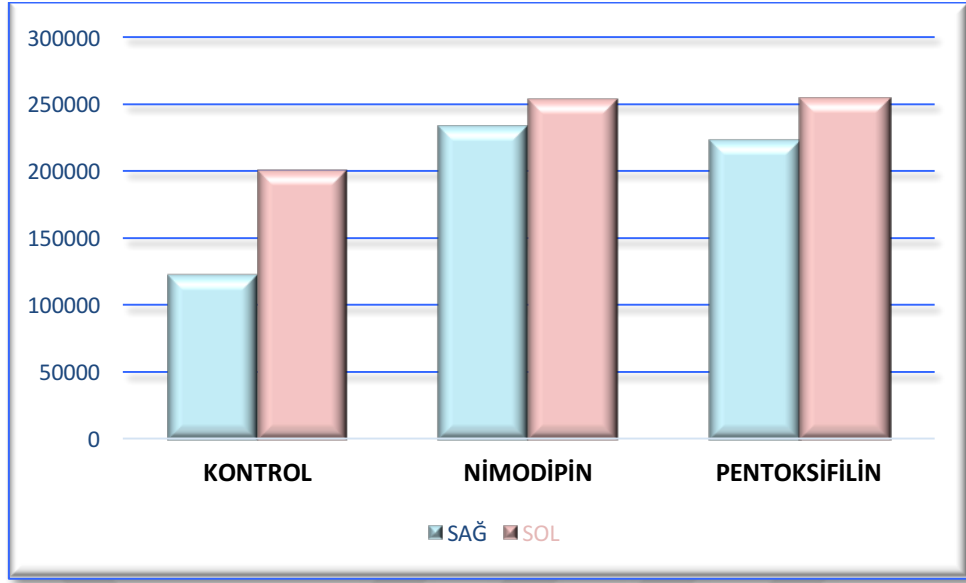
Nimodipin grubu için; sağ karotid arter lümen alanları sol karotid arter lümen alanlarına göre minimal azalmış olup istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi ($p=0.203$).

Nimodipin grubu için; pentoksifilin grubuna oranla ortalama lümen alanı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.918$).

Pentoksifilin grubu için; sağ karotid arter lümen alanları sol karotid arter lümen alanlarına göre bir miktar azalmış olup istatistiksel olarak anlamsız kabul edildi ($p=0.468$) (Tablo 2).

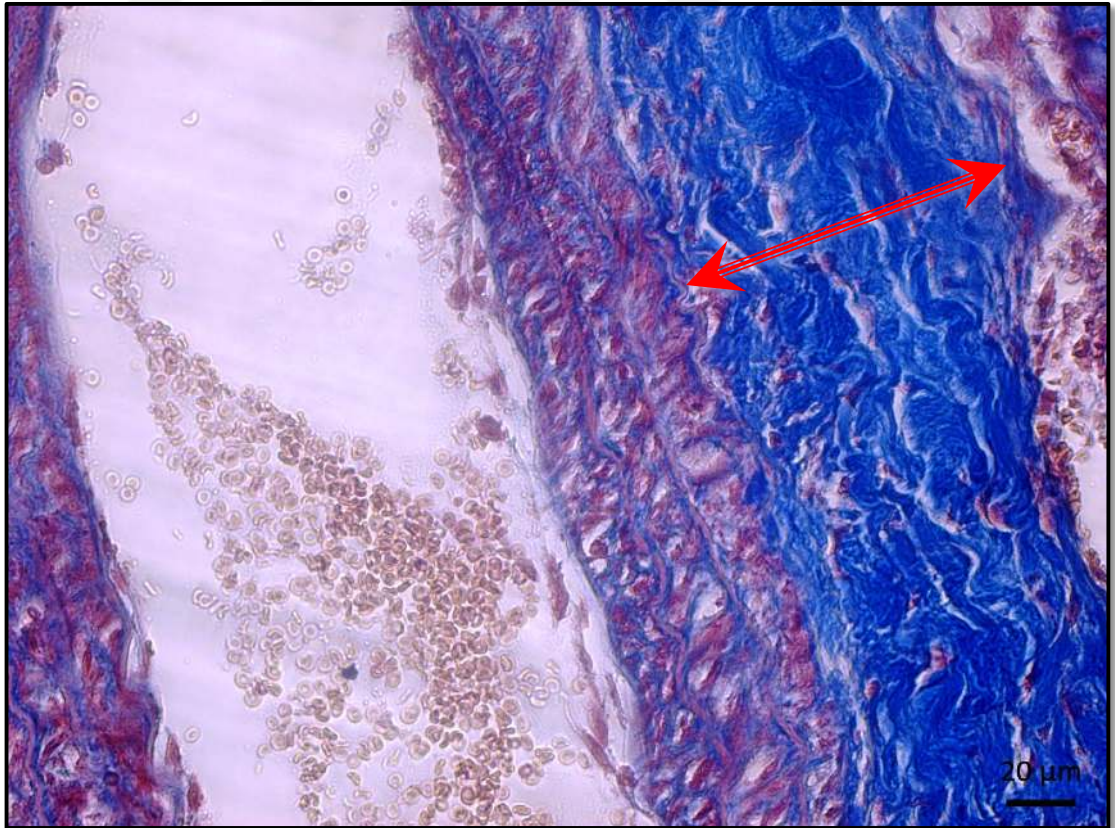


Resim 22. Nimodipin grubu, sağ karotid arter kesiti, lümen alanı ölçümü (kırmızı ile sınırlandırılan alan) (PAS 10X)



Grafik 2. Lümen alanlarının karşılaştırılması

4.1.3. Tunika media kalınlığının değerlendirilmesi



Resim 23. Nimodipin grubu; tunika media kalınlığı ölçümü (İki uçlu kırmızı ok)
(Masson 40X)

Bütün gruplarda sağ ve sol karotid arterlerin tunika media kalınlıkları ölçüldü.

Gruplar arasında lümen çapları one-way ANOVA, posthoc-LSD ile incelendi.

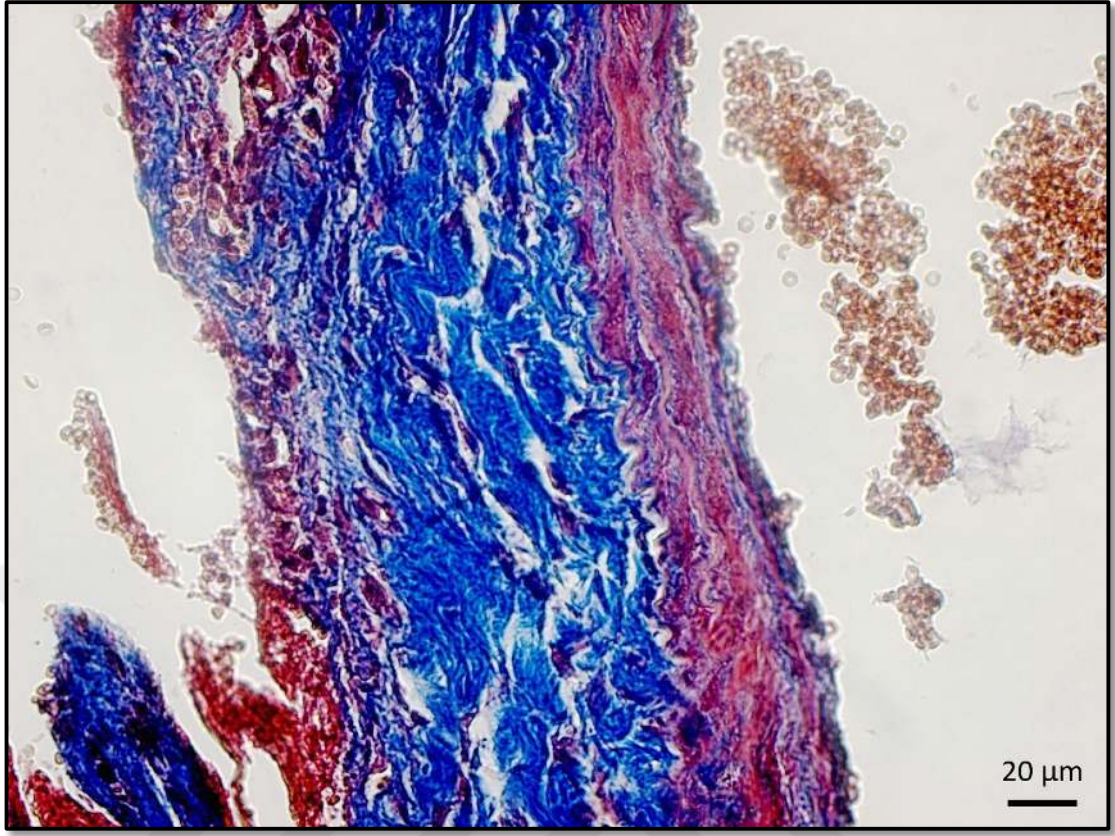
Kontrol grubu için; sağ karotid arter tunika media kalınlığı sol karotid tunika media kalınlığına göre belirgin olarak artmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.003$).

Kontrol grubu için; nimodipin ve pentoksifilin gruplarının tunika media kalınlığı ile karşılaştırıldığında artış istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (sırasıyla $p=0.831$, $p=0.196$).

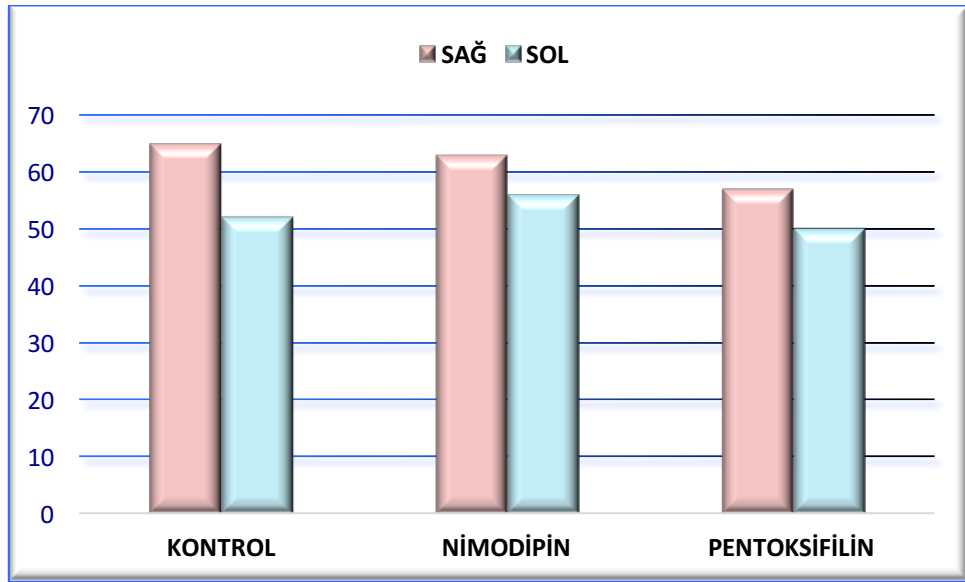
Nimodipin grubu için; sağ karotid arter tunika media kalınlığı sol karotid tunika media kalınlığına göre artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.143$).

Nimodipin grubu için; pentoksifilin grubuna oranla ortalama tunika media kalınlığı daha fazla olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.449$).

Pentoksifilin grubu için; sağ karotid arter tunika media kalınlığı sol karotid tunika media kalınlığına göre artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.204$) (Tablo 2)



Resim 24. Pentoksifilin grubu; tunika media kalınlığının artışı ve hafif derecede ödem (Masson 40X)



Grafik 3. Tunika media kalınlığının karşılaştırılması

Tablo 3: Ödem, damar duvar hasarı, trombüs, intimal hiperplazi ve inflamasyonun karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n= 6)			Nimodipin grubu (n = 6)			Pentoksifilin grubu (n = 6)			p değeri
		sağ	sol		sağ	sol		sağ	sol		
Ödem	yok	3	6	p=0.045	5	6	p=0.296	5	6	p=0.296	a-p=0.22 b-p=0.22 c- p=1.00
	var	3	0		1	0		1	0		
Damar duvar Hasarı	yok	2	6	p=0.014	3	6	p=0.045	5	6	p=0.296	a-p=0.55 b-p=0.07 c- p=0.22
	var	4	0		3	0		1	0		
Trombüs	yok	6	6	p=1.000	6	6	p=1.000	6	6	p=1.000	a-p=1.00 b-p=1.00 c- p=1.00
	var	0	0		0	0		0	0		
İntimal hiperplazi	yok	0	6	p=0.002	2	6	p=0.014	5	6	p=0.296	a-p=0.035 b-p=0.009 c- p=0.078
	+	2	0		4	0		1	0		
	++	4	0		0	0		0	0		
İnflamasyon	yok	4	6	p=0.121	6	6	p=1.000	6	6	p=1.000	a-p=0.12 b-p=0.12 c- p=1.00
	var	2	0		0	0		0	0		

a= Kontrol grubu-nimodipin grubu, b= Kontrol grubu-pentoksifilin grubu, c= Nimodipin grubu-pentoksifilin grubu sağ-sağ analiz

4.1.4. Ödemin değerlendirilmesi

Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.

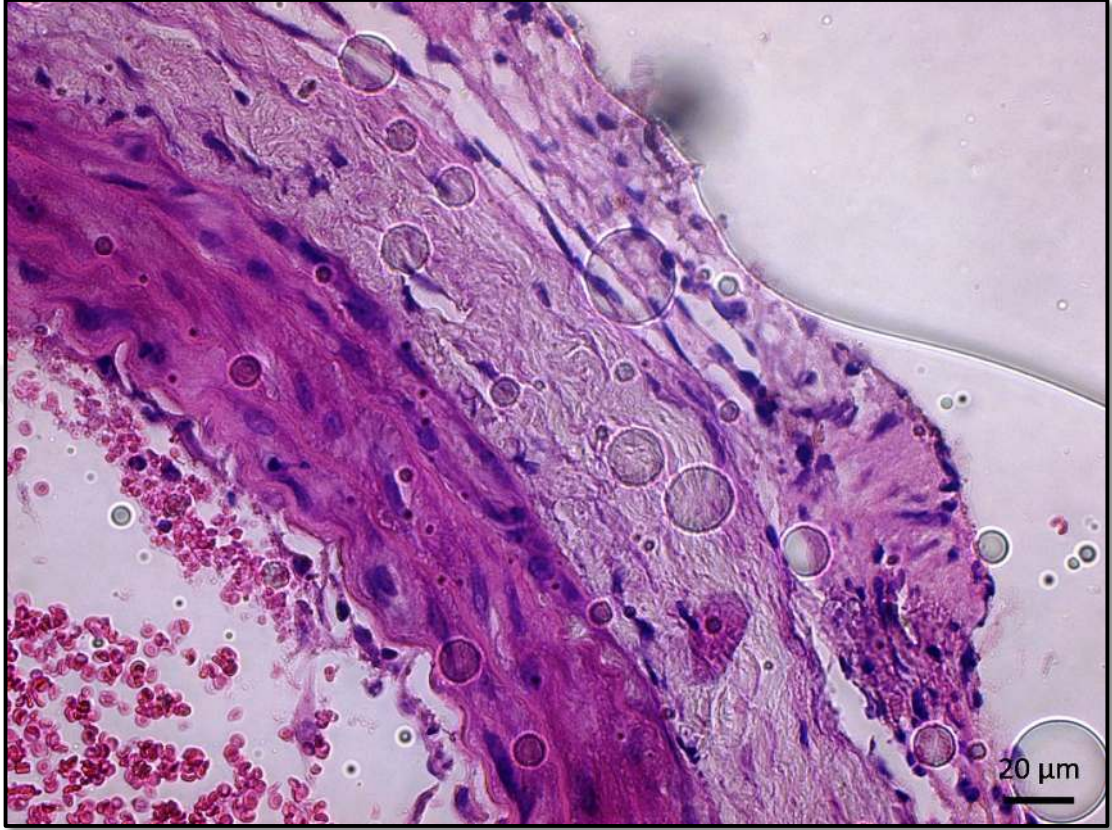
Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerde ödemin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.045).

Kontrol grubu için; nimodipin ve pentoksifilin gruplarının sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında ödem bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Sırasıyla p=0.22, p=0.22).

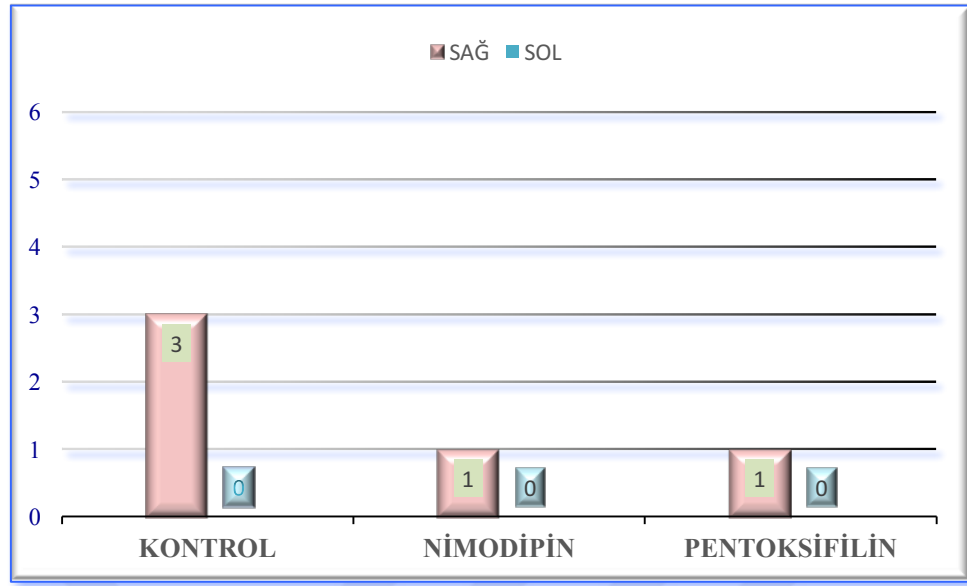
Nimodipin grubu için; sağ karotid arterlerde ödemin bir miktar artmış olduğu görülse de bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü (p=0.296).

Nimodipin grubu için; pentoksifilin grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında ödem açısından farklılık olmadığı görüldü (p=1.000).

Pentoksifilin grubu için; sağ karotid sağ karotid arterlerde ödemin bir miktar artmış olduğu görülse de bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0.296$) (Tablo 3).



Resim 25. Kontrol grubu; tunika intimada sivrilmeler , tunika mediada orta derecede ödem ve kalınlaşma (H&E 40X)



Grafik 4. Ödemin karşılaştırılması

4.1.5. Damar duvar hasarının değerlendirilmesi

Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.

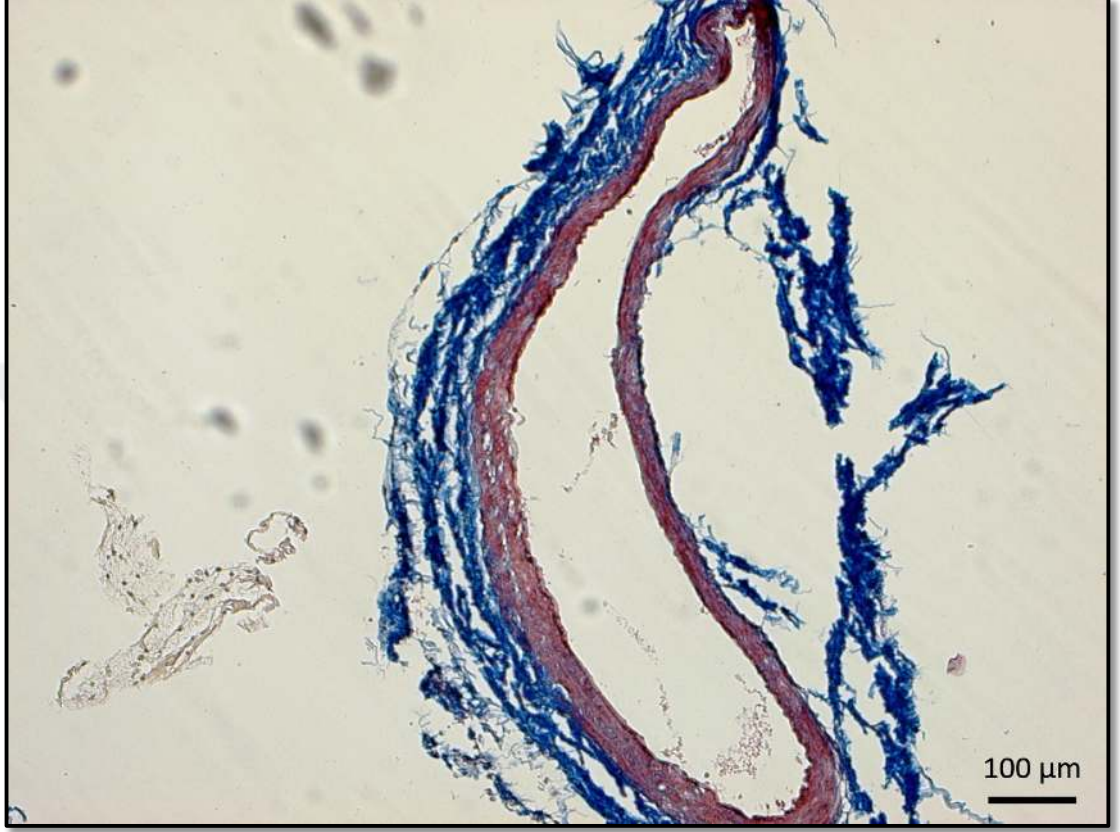
Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerin sol karotid arterlerle karşılaştırılması sonucunda damar duvar hasarının belirgin olarak artmış olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.014$).

Kontrol grubu için; nimodipin ve pentoksifilin gruplarının sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında damar duvarı hasarı bakımından farklılık istatistiksel olarak anlamsız bulundu (Sırasıyla $p=0.55$, $p=0.07$).

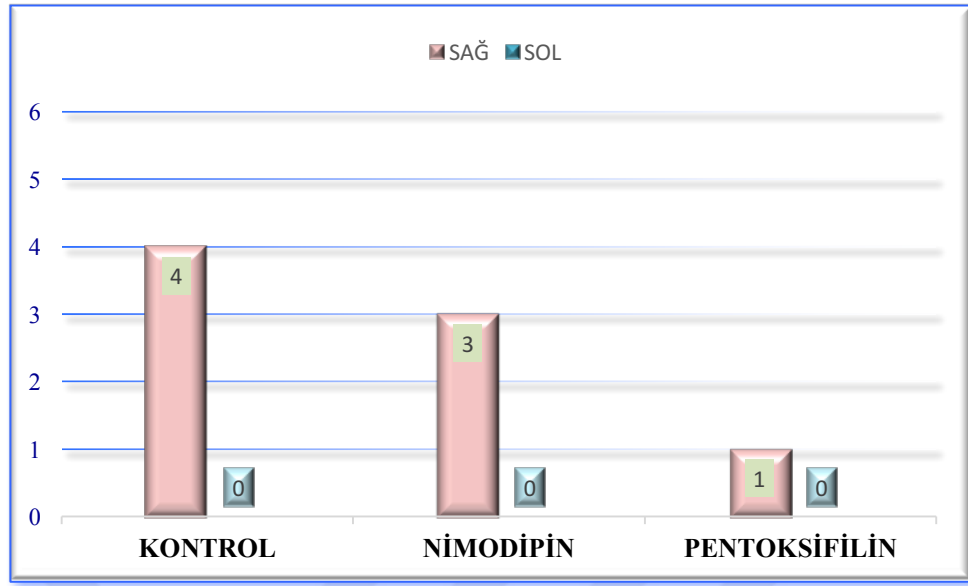
Nimodipin grubu için; sağ karotid arterlerin sol karotid arterlerle karşılaştırılması sonucunda damar duvar hasarının artmış olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.045$).

Nimodipin grubu için; pentoksifilin grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında damar duvar hasarının pentoksifilin grubunda daha az olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.22$).

Pentoksifilin grubu için; sağ karotid sağ karotid arterlerde damar duvar hasarının bir miktar artmış olduğu görülse de bunun istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0.296$) (Tablo 3)



Resim 26. Nimodipin grubu; damar duvarında hasarı, tunika adventisyada serbest kanama alanları (Masson 10X)



Grafik 5. Damar duvar hasarının karşılaştırılması

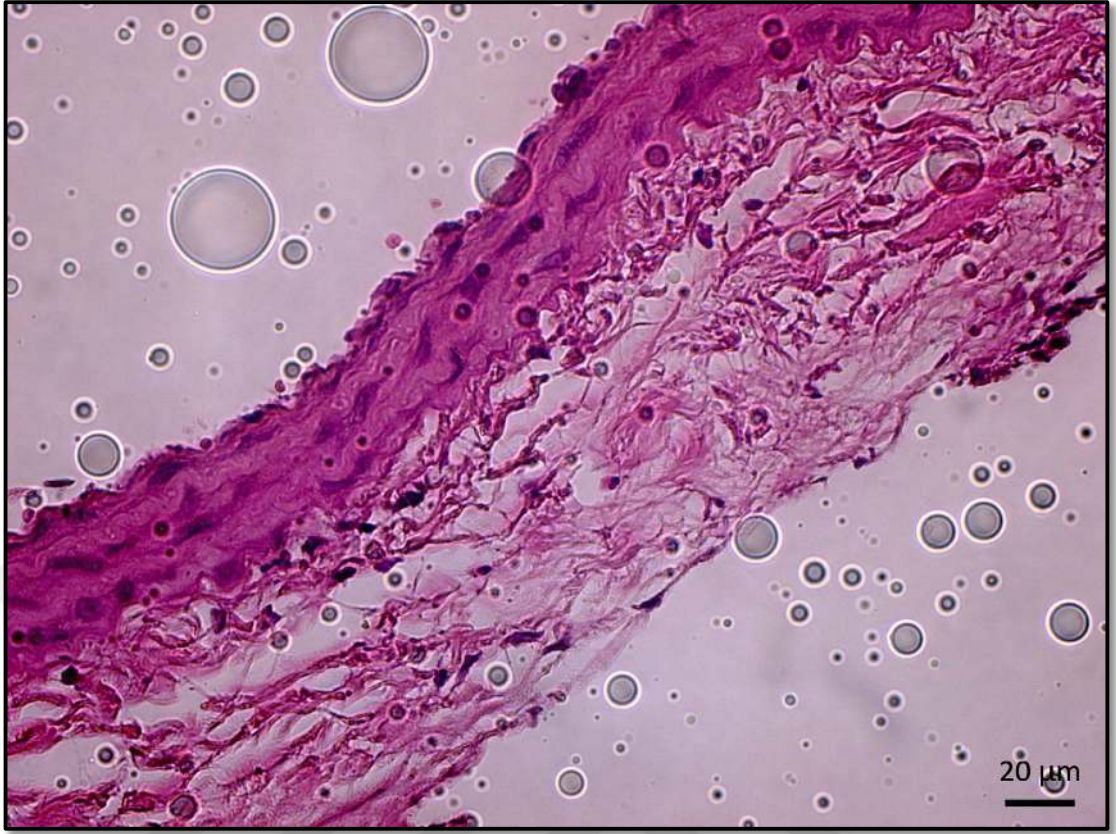
4.1.6. Trombüsün değerlendirilmesi

Hiçbir grupta mikroskopik olarak anlamlı trombüs görülmemiş olup istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=1$) (Tablo 3)

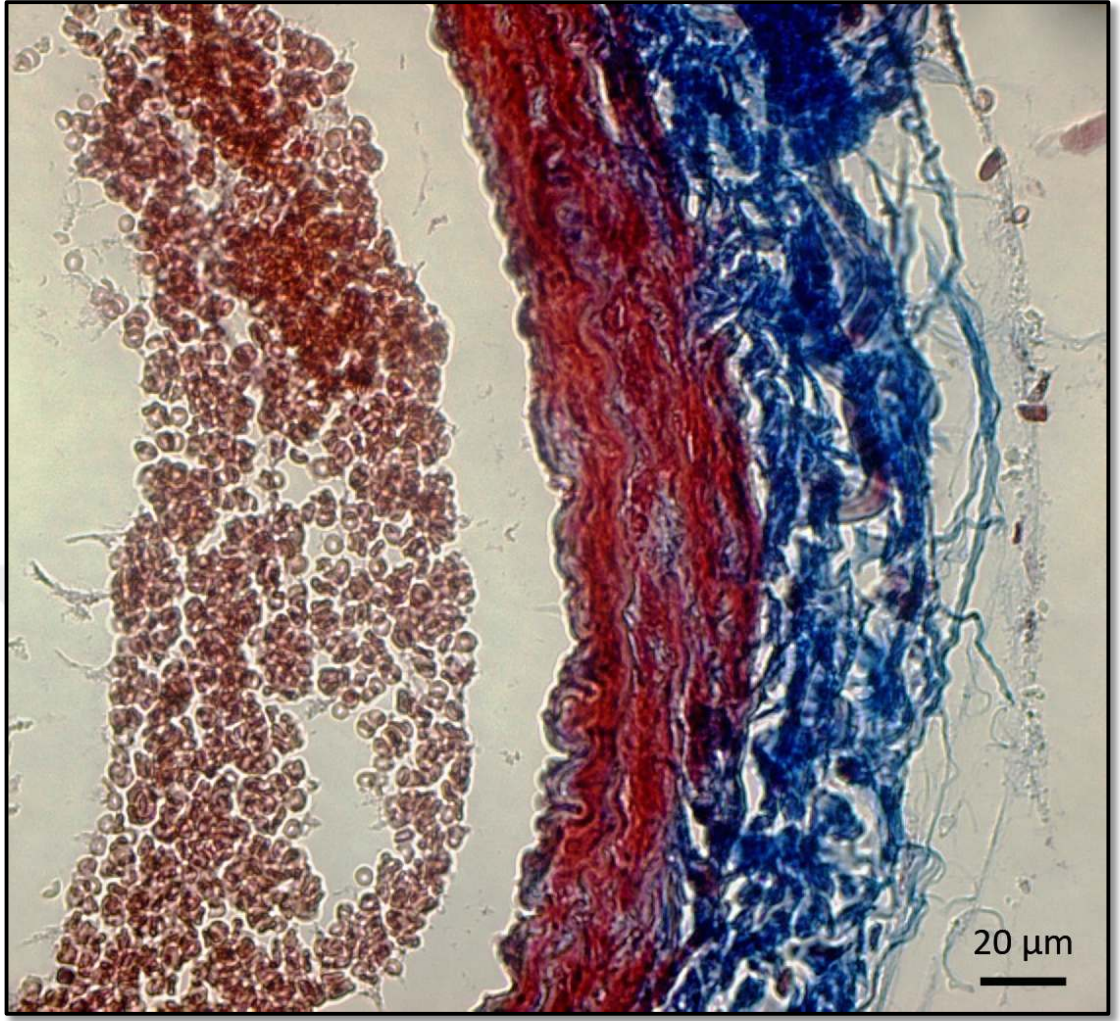
4.1.7. İntimal hiperplazinin değ erlendirilmesi



Resim 27. Kontrol grubu, belirgin intimal hiperplazi görülmekte (H&E 40X)



Resim 28. Nimodipin grubu; kontrol grubuna oranla daha az düzeyde görülen intimal hiperplazi (H&E 40X)



Resim 29. Pentoksifilin grubu, kontrol grubuna oranla daha az düzeyde görülen intimal hiperplazi (Masson 40X)

Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.

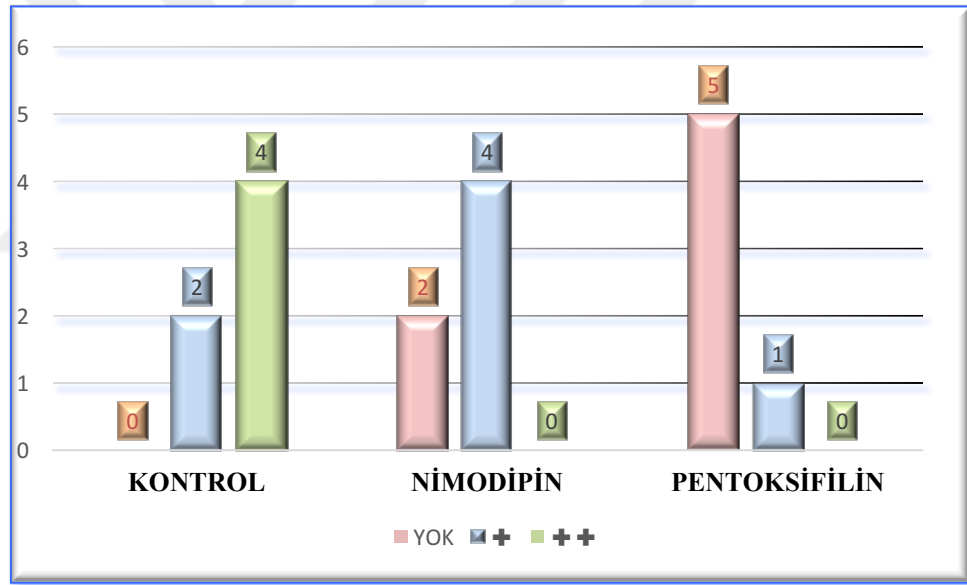
Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerde intimal hiperplazinin belirgin artmış olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.002$).

Kontrol grubu için; nimodipin ve pentoksifilin gruplarının sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında intimal hiperplazi bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla $p=0.035$, $p=0.009$)

Nimodipin grubu için; sağ karotid arterler sol karotid arterlerle karşılaştırıldığında intimal hiperplazi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.014$).

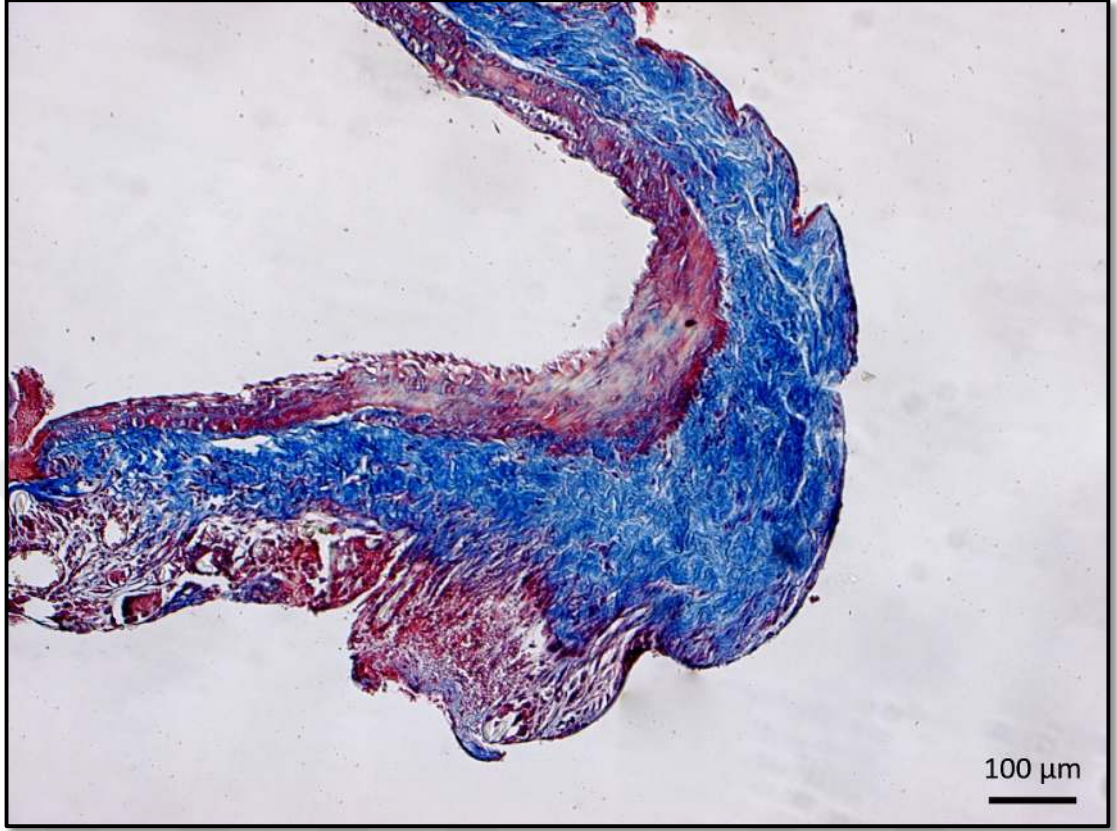
Nimodipin grubu için; pentoksifilin grubunun sağ karotid arterleri ile karşılaştırıldığında intimal hiperplazinin pentoksifilin grubunda daha az olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.078$).

Pentoksifilin grubu için; sağ karotid arterler sol karotid arterlerle karşılaştırıldığında intimal hiperplazi açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.296$) (Tablo 3).



Grafik 6. Sağ karotid arterlerdeki intimal hiperplazinin karşılaştırılması

4.1.8. İnflamasyonun değerlendirilmesi



Resim 30. Kontrol grubu; submukozada genişlemiş vasküler yapılar, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve tunika intimada lümeneye doğru sıvırmeler (Masson 10X)

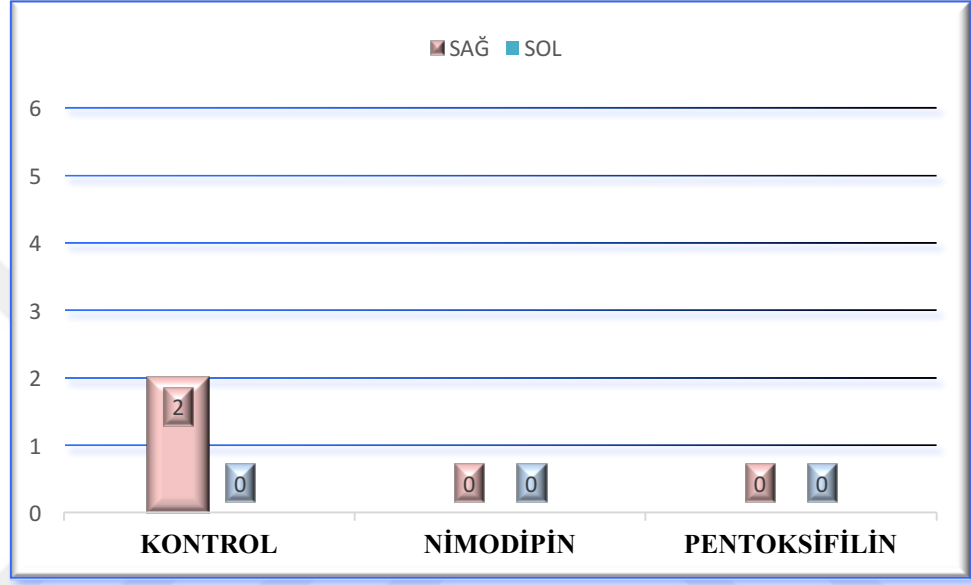
Gruplar Ki-Kare testi ile incelenerek aynı grup sağ-sol karotid arterler ve sağ karotid arterler diğer grup sağ karotid arterler ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubu için; sağ karotid arterlerde inflamasyonun artmış olduğu ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p=0.121$).

Kontrol grubu için; nimodipin ve pentoksifilin gruplarının sağ karotid arteri ile karşılaştırıldığında inflamasyonun bir miktar artmış olduğu ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü. ($p=0.12$, $p=0.12$)

Nimodipin grubu için; sağ karotid arterler sol karotid arterlerle karşılaştırıldığında inflamasyon açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0.301$).

Nimodipin ve pentoksifilin gruplarındaki hiçbir ratta mikroskopik olarak anlamlı inflamasyon görülmemiştir. (Tablo 3)



Grafik 7. İnflamasyonun karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Serebral vasküler anastomoz, serebrovasküler tıkalıcı hastalıklar, tümörler ve anevrizmaların tedavisinde kullanılan bir revaskülarizasyon yöntemidir. Bu amaçla sıklıkla süperfisiyal temporal arter (STA) ve oksipital arter (OA) gibi ekstrakranial arterler donör damar olarak kullanılmaktadır(10,11).

EC – IC bypassı olarak sıklıkla yapılan işlem STA-MCA bypassıdır.

EC-IC bypass tekniğın endikasyonları;

1. Serebral iskemi
2. Moyamoya hastalığı
3. Kompleks intrakranial anevrizmalar
4. Kompleks kafa tabanı tümörleridir(12).

Vasküler anastomoz nöroşirurji pratiğinde etkin kullanılmasına rağmen beyinde de vücudun diğer bölgelerinde olduğu gibi, yapılan damar anastomozları ve bypass greftlerinin uzun dönem açıklığı, damar hasarının olduğu bölgede intimal hiperplazinin gelişmesiyle azalmaktadır. Vasküler girişimler sonrası gelişebilen restenoz üzerinde intimal hiperplazi ve düz kas hücre proliferasyonunun büyük etkisi vardır. Bu tarz girişimlerin başarısı spontan tromboz gelişimi veya stenoz oluşumu nedeni ile beklenenden daha azdır(3).

Vasküler rekonstruktif girişimlerden sonra akut trombüs oluşumunun önemli bir rol oynadığı ani tıkanmanın aksine, geç dönemdeki daralma veya restenozda düz kas hücre migrasyonu, proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan neointimal hiperplazi önemli rol oynamaktadır(4). Endotel hasarına intimanın yanıtı, subendotelial fibroproliferasyon ve neointima oluşması şeklindedir(5,6).

Düz kas hücre proliferasyonu ve intimal hiperplazi gelişmesini önlemek amacıyla pek çok ilaç ile ilgili çalışma yapılmıştır ve halen optimal ilacı bulmaya yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu ilaçlardan üzerinde çokça çalışmış ilaç gruplarından biri de vazoprotektif ilaç grubudur.

Kalsiyumun hücre içine girişini veya intraselüler kalsiyuma bağlı olayları inhibe eden farmakolojik ajanlar, arteriyel yaralanma sonrası düz kas hücresi proliferasyonunu ve migrasyonunu geciktirebilir. Bu düşünce ile, arteriyel yaralanmalarda neointimal kalınlaşmanın inhibisyonunda kalsiyum kanal blokörlerinin kullanılması önerilmektedir(8,66).

Kadioğlu ve ark. yaptıkları bir çalışmada nimodipinin endotelial hasarı hafiflettiğini, proliferasyonu hızlandırdığını ve arttırdığını, düz kas tabakasında ise hiperplaziyi arttırdığını fakat bu etkinin uzayan tedavi süresi ile azaldığını saptadılar(53).

Hammerman ve ark. rat bağırsağı ile yaptıkları bir çalışmada iskemi-perfüzyon hasarının önlenmesinde pentoksifilin ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek antioksidan olarak etki ettiği gösterilmiştir(58).

Üstünsoy H ve ark. yaptıkları çalışmalarında inflamasyonda başta PNL olmak üzere monosit ve makrofaj aktivasyonu sonucu TNF-alfa, IL-6, IL-8 seviyelerinde artış bildirmektedir. Aynı çalışmada PTX kullanımı ile TNF-alfa, IL-6, IL-8 seviyelerinde kontrol grubuna göre azalma tespit edilmiştir. İntraarteriyel ilaç verilmesi sonucu tedavi protokolleri arasında PTX de yer almaktadır. PTX metilksantin türevi non-spesifik bir fosfodiesteraz inhibitörü olup, eritrosit fleksibilitesini artırarak ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek kan viskozitesini azaltır. Dolayısı ile kapiller kan akımı artışına ve doku oksijenasyonuna neden olur(58-59).

Tullio Di Perri ve ark. ve R Schneider ve ark. yaptıkları çalışmada, PTX'in akut ve kronik kullanımının;

-hemoreolojik (tam kan, plazma ve serum viskozitesi, eritrosit filtrabilitesi, hematokrit),

-hemostazyolojik (koagülasyon ve fibrinolizis: öglobulin lizis zamanı, fibrinojen, plazminojen, alfa-2-makroglobulin, alfa-1-antitripsin, antiplazmin; platelet foksasyonu: beta-tromboglobulin),

-hemodinamik faktörler (ekstermite perfüzyon: sistemik kan basıncı, kalp atım hızı)

üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir(62-63).

Busk ve ark. tavşan iliak arterlerine uygulanan balon anjioplasti sonrası subkutan yolla uygulanan pentoksifilin 28.gün sonunda neoadventisyal hiperplaziyi, damar duvarında sitokin ve kollajen birikimini kontrol grubuna oranla azalttığı görülmüştür. Kontrol grubuna oranla çalışma grubunda neointimal hiperplazi daha az oranda bulunmuştur(64).

Yung Ming Chen ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada pentoksifilin damar hasarı sonrası PDGF'nin neden olduğu ve TGF-beta'nın stimüle ettiği kollojen sentezini vasküler düz kas hücrelerinde azalttığını ve bunun sonucunda da damar hasarından (balon anjioplastisi) sonra pentoksifilin damar çapının kontrol grubuna oranla daha geniş olduğunu tespit etmişlerdir(9).

Takahashi ve ark. media tabakasında düz kas hücre proliferasyonu ve intima migrasyonunun iki farklı büyüme faktörü tarafından tetiklendiği göstermiştir. Bunlar temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)'dür. bFGF hasarlanmış düz kas hücrelerinden ve endotel hücrelerinden salgılanır ve düz kas hücre proliferasyonunu regüle eder. PDGF ise trombosit ve vasküler hücrelerden salgılanır ve düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonunu sağlar(65).

Bu yayınları da göz önüne alarak nimodipin ve pentoksifilin intimal hiperplazi ve sonrasında restenoz üzerine inhibitör etkilerini karşılaştırdık. Çalışmamızda lümen çapı, lümen alanı, tunika media kalınlığı, ödem, damar duvarı hasarı, trombüs, intimal hiperplazi ve inflamasyon parametrelerini karşılaştırarak vazoprotektif etkilerini değerlendirdik.

Kontrol grubu için, 1d grubunun 1k grubu ile karşılaştırılması sonrasında lümen çapı ve alanında belirgin azalma saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$) Hem nimodipin (2d) hem pentoksifilin grubunda (3d) lümen

çapındaki azalma miktarının kontrol grubunda daha az olduğu ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu saptandı ($p>0.05$)

Lümen alanı, 2d ve 3d gruplarında 1d ile karşılaştırıldığında daha az küçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tunika media kalınlığı tüm gruplarda artmış olup gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$).

Ödem ve inflamasyonunun 2d ve 3d gruplarında 1d grubu ile karşılaştırıldığında daha az olduğu ancak istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür ($p>0.05$).

Damar duvar hasarının 3d grubunda görülmediği gözlenirse de 1d ve 2d grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamsız olduğu görüldü ($p>0.05$).

Trombüs açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

İntimal hiperplazinin özellikle 3d grubunda daha az olduğu, bununla beraber 2d grubunun da 1d grubundan daha etkin olduğu gözlenmiş olup 2d ve 3d gruplarının 1d grubu ile karşılaştırılması sonrasındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0.05$).

İstatistiki veriler değerlendirildiğinde nimodipin ve pentoksifilin grubununun ikisinde de lümen alanı azalmasının kontrol grubuna göre anlamlı derecede az olduğu görüldü. Lümen çapı pentoksifilin ve nimodipin gruplarının ikisinde de belirgin azalmadığı görülse de kontrol grubu ile karşılaştırıldığında pentoksifilin daha etkin olduğu istatistiksel olarak gözlenmiştir. Tunika medika kalınlığı nimodipin ve pentoksifilin grubunda daha az artmış olsa da istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Ödem ve inflamasyonun nimodipin ve pentoksifilin gruplarında kontrol grubundan daha az olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamsız bulundu. Damar duvar hasarının pentoksifilin grubunda olmadığı ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmadığı görüldü. Pentoksifilinde daha belirgin olmak üzere hem

nimodipin hem pentoksifilin grubunda intimal hiperplazinin anlamlı olarak azaldığı görüldü.



6. SONUÇLAR

Anastomoz sonrasında tüm gruplar kendi grubu karşı karotid arterlerle karşılaştırıldığında lümen çapı ve lümen alanında azalma gözlenmiş ancak azalmanın en az pentoksifilin grubunda olduğu saptanmıştır. Nimodipin grubunda da pentoksifilin kadar etkin olmasa da lümen çapı ve lümen alanı üzerine pozitif etki gösterdiği gözlenmiştir.

İntimal hiperplazi yönüyle değerlendirildiğinde pentoksifilin intimal hiperplaziyi etkin olarak önlediği, tunika intimanın neredeyse işlem yapılmamış karotid arterleri kadar iyi olduğu görüldü. Bununla birlikte pentoksifilin kadar olmasa da nimodipinin de intimal hiperplaziyi önlemede etkin olduğu görüldü.

Bütün bu sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde özellikle pentoksifilin anastomoz sonrası etkilerinin daha ileri deneysel çalışmalarla incelendikten sonra intimal hiperplazi etkinliğini göz önünde bulundurarak vazoprotektif tedavi protokollerinde değerlendirilmesi gerektiği kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Brouns R, De Deyn PP. The complexity of neurobiological processes in acute ischemic stroke. *Clin NeurolNeurosurg.* 2009; 111(6): 483-495.
2. Kavaklı A, Cet A, Parlakpınar H, et al. Ratlarda beyin iskemi reperfüzyon hasarı sonucu oluşan morfolojik değişikliklere melatonin ve pinealektominin etkisi. *F Ü Sağ Bil Derg.* 2007;21(2): 63-66.
3. Pauleto P, Sartore S, Pessina AC. Smooth muscle proliferation and differentiation in neointima formation and vascular restenosis. *Clin Sci.* 1994;87: 467-479.
4. Gartner LP, Hiatt JL. Circulatory system. *Color Textbook of Histology*, second edition; pp.251-270, Saunders, 2001.
5. Clowes A. Pathologic intimal hyperplasia as a response to vascular injury and reconstruction. *Vascular Surgery.* 1995; 285-293.
6. Donohoe S. Myointimal thickening in experimental vein grafts is dependent on wall tension. *J Vasc Surg.* 1992;15(1): 176-186.
7. British Pharmacopoeia, Vol. II, Nimodipine. pp.1409-1410. London, 2005.
8. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest.* 1983;49: 208-215.
9. Chen YM, et al. Pentoxifyline inhibits PDGF-induced proliferation of and TGF-beta stimulated collagen synthesis by vascular smooth muscle cells. *J Mol Cell Cardiol.* 1999;31(4): 773-783.

10. Egemen N, Deda H, Başkaya MK, Aydın V. Saphenous Vein Bypass Graft For Cerebral Revascularization. Turk Norosirurji Dergisi. 1992;3: 219-223.
11. Ishih I, Koike T, Takeuchi S, et al. Anastomosis of the superficial temporal artery to distal anterior cerebral artery with interposed cephalic vein graft. Case report. J Neurosurg. 1983;58: 425-429.
12. Yilmaz T, Li Y, Baskaya MK. The Neurosurgical Atlas, Cerebrovascular Surgery, High flow EC-IC Bypass. <http://dx.doi.org/10.18791/nsatlas.v3cho5.3>.
13. Helal AE, Cikla U, Baskaya MK. The Neurosurgical Atlas, Cerebrovascular Surgery, STA to MCA Bypass. <http://dx.doi.org/10.18791/nsatlas.v3.ch05.2>.
14. Bıkmaz K, Coşar M, Başocak K, et al. The use of multiple burr-hole operation for cerebral revascularization in a seven-year-old child with moyamoya disease. Türk Nörosirürji Dergisi. 2004;14(1): 59.
15. Arias EJ., Derdeyn CP., Dacey RG., Zipfel GJ. Advances and Surgical Considerations in the treatment of Moyamoya Disease. Neurosurgery. 2014; 74.
16. Li Y, Cikla U, Baggott C, Yilmaz T, et al. Surgical treatment of adult moyamoya disease with combined STA-MCA bypass and EDAS: demonstration of technique in video presentation. Turk Neurosurg. 2015;25(1): 126-131. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.12829-14.
17. Santoni-Rugiu P, Sykes PJ. A history of plastic surgery. Berlin, Springer, 2007.
18. Lauritzen C. A new and easier way to anastomose microvessels. An experimental study in rats. Scand J Plast Reconstr Surg. 1978;12: 284-291.
19. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji. pp. 215-233. Nobel Tıp Kitapevleri, 2006.

20. Paker Ş. Dolaşım sistemi. In; Paker Ş. Histoloji. pp. 516-525. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1990.
21. Ross MH. Circulatuar system. In; Ross MH. Histology A Text and Allas. Third edition. pp. 302-314. Williams & Wilkins Maryland, 1995.
22. Cones ML. Connective Tissue and stains. In; Bancroft J.D, Gamble M. Theory and Practice of Histological Techniques. Fifth edition. pp.125-163. Churchill Livingstone Toronto, 2002.
23. Verrier E, Morgan E. Endothelial response to cardiopulmonary bypass surgery. nn Thorac Surg. 1998;66: 17-19.
24. Torun E, Bayram F. Endokrin bir organ olarak endotel ve endotelinin hipertansiyondaki rolü. Erciyes Medikal Journal. 2004;26(3): 126-131.
25. Shirk RA, Church FC, Wagner WD. Arterial smooth muscle cell heparan sulfate proteoglycans accelerate thrombin inhibition by heparin cofactor II. Arterioscler Thromb Vase Biol. 1995;16(9): 1138-1146.
26. Zoghi M, Nalbantgil İ. Hipertansiyon ve endotel fonksiyon bozukluğu. Ana Kar Der. 2002;2: 142-147.
27. Zubilewicz T, Wronski J, Bourriez A, et al. Injury in vascular surgery-the intimal hyperplastic response. Med Sci Monit. 2001;7(2): 316-323.
28. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, et al. Robbins temel patoloji. In: Çevikbaş U, editor. 8th ed. Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
29. Takiguchi Y, Nagano M, Ikeda Y, et al. Early administration of YT-146, an adenosine A2 receptor agonist, inhibits neointimal thickening after rat femoral artery endothelium injury. Eur J Pharm. 1995; 205-207.

30. Gadeau AP, Dandre F, Belloc I, et al. Extracellular adenosine induces apoptosis of human arterial smooth muscle cells via A2b-purinoceptor. *Circ Res.* 2000;86: 76-85.
31. Takahashi A, Taniguchi T, Ishikawa Y, et al. Tranilast inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia by induction of p21 waf1/cip1/sdi 1 and p53, *Circ Res.* 1999;84: 543-550.
32. Fogelstrand P, Risberg B, Mattsson E. External collar inhibits balloon-induced intimal hyperplasia in rabbits. *J Vase Res.* 2002;39: 361-367.
33. Motwani J, Topol E. Aortocoronary saphenous vein graft disease. *Circulation.* 1998;97: 916-931.
34. Nikkari ST, Jarvelainem HT, Wight TN. Smooth muscle cell expression of extracellular matrix genes after arterial injury. *Am J Pathol.* 1994;144: 1348-56.
35. Lidman D, Daniel RK. The normal healing of microvascular anastomosis. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1981;15: 103.
36. Esclamado RM, Carroll WR. The pathogenesis of vascular thrombosis and its impact in microvascular surgery. *Head Neck.* 1999 Jul;21(4): 355-362.
37. Zou Y, Dietrich H, Hu V, et al. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1998;153: 1301-1310.
38. United States Pharmacopeia. Nimodipine. pp.1535-1536. National Publishing. Philadelphia, 2000.
39. Pubchem, Nimodipin. 2005, <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4497#section=Top>

40. The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, Twelfth Edition. pp. 1125-1126, Merck&Co, ABD, 1996.
41. Kayaalp O, Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. pp. 390-391. Hacettepe Taş, Ankara, 2005.
42. Martindale, The Complete Drug Reference, 32. Edition, Pharmaceutical Press, London, 1999.
43. Blardi P, Urso R, Lalla A, et al. Nimodipine: Drug pharmacokinetics and plasma adenosine levels in patients affected by cerebral ischemia. Clinical Pharmacology ve Therapeutics. 2002; 556-561.
44. Lazarewicz JW. Calcium transients in brain ischemi: roje in neuronal injury. Acta Neurobiol Exp. 1996;56: 299:311.
45. Siesjo BK. Cerebral circulation and metabolism. J Neurosurg. 1984;60: 883-908.
46. Siesjo BK. Calcium in the brain under physiological and pathological conditions. Eur Neurol. 1990;30(suppl 2): 3-9.
47. Fujisawa A, Matsumoto M, Matsuyama T, et al. The effect of the calcium antagonist nimodipine on the gerbil model of experimental cerebral ischemia. Stroke. 1986;17(4): 748-752.
48. Auer LM. Pial arterial vasodilatation by intravenous nimodipine in cats. Drug research. 1981;31; 1423-1425.
49. Barker F, Ogilvy C. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg. 1996;84: 405-414.

50. Burnett M, Danish S, Leroux P, et al. Pathology and pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage management of cerebral aneurysms. pp.127-137. Philadelphia, Elsevier, 2004.
51. Dale J, Landmark KH, Myhre E. Effects of nifedipine, a calcium channel antagonist, on platelet antagonist, on platelet function. Am Heart J. 1983;105: 103-105.
52. Voldby B, Petersen OF, Buhl M, et al. Reversal of cerebral arterial spasm by intrathecal administration of a calcium antagonist (nimodipine). Acta Neurochir (Wien). 1984;70: 243–254.
53. Kadioğlu HH, Barlas E, Kayaoğlu ÇR, et al. Geçici kliplemeye bağlı oluşan vasküler yaralanma üzerine nimodipinin etkisi. Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi. 1996;28: 331-336.
54. Pubchem, Pentoxifylline, 2005. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4740#section=Top>
55. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. p.473. Hacettepe Taş, 10. Baskı, 2002.
56. Word A, Clissold SP. Pentoxifylline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. Drugs.1987;34: 50-97.
57. Udassin R, Vromen A, Seror D, et al. Pentoxifylline attenuates ischemia/reperfusion injury to the small intestine in the rat. Pediatr Surg Int. 1996;11: 329-333.
58. Hammerman C, Goldschmidt D, Caplan MS, et al. Amelioration of ischemia-reperfusion injury in rat pentoxifylline-mediated inhibition of xanthine oxidase. J Pediatr Gastroenteral Nutr. 1999;29: 69-74.

59. Üstünsoy H, Sivrikoz C, Topal M. Ekstrakorporeal Dolaşım Esnasında Pentoksifilin'in Periferik Sistem Üzerindeki Koruyucu Rolü. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. Temmuz 2000;8(3): 687-689.
60. Mah MP, Aeberhard EE, Gilliam MB, et al. Effect of pentoxifyline in vivo leukocyte function and clearance of group B streptococci from preterm rabbit lungs. Critical Care Medicine. 1993;21: 712-720.
61. Steeb GD, Wilson MA, Garrison RN. Pentoxifyline preserves small intestine microvascular blood flow during bacteremia. Surgery. 1992;112: 756-764.
62. Perri TD, Carandente O, Vittoria A, et al. Studies of the Clinical Pharmacology and Therapeutic Efficacy of Pentoxifyline in Peripheral Obstructive Arterial Disease. Angiology. 1984;35(7): 427-435.
63. Schneider R. Results of Hemorheologically Active Treatment with Pentoxifyline in Patients with Cerebrovascular Disease. Angiology. 1989;40(11): 987-993.
64. Busk M, Mertz H, Espersen GT, et al. Effects of pentoxifyline on the vascular response to injury after angioplasty in rabbit iliac arteries. Basic Res Cardiol. 2008 May;1003(3): 257-264.
65. Takahashi A, Taniguchi T, Ishikawa Y, et al. Tranilast inhibits vascular smooth muscle cell growth and intimal hyperplasia by induction of p21waf1/cip1/sdi and p53. Circ Res. 1999;84: 543-550.
66. Öhman J, Heiskanen O. Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. J Neurosurg. 1988;69: 683-686.
67. Kemaloglu S, Özkan Ü, Yılmaz F, et al. Preventive effects of intracisternal alphatocopherol on cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage. Yonsei Medical Journal. 2003;Vol:44, No:6 pp.955-960.

