

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

RATLARDA GEÇİCİ ANEVİRİZMA KLİBİNE BAĞLI
KAROTİS DAMAR HASARI ÜZERİNE PİRASETAMIN
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr.Levent GEDİKLİ

Trabzon-2013

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

RATLARDA GEÇİCİ ANEVİRİZMA KLİBİNE BAĞLI
KAROTİS DAMAR HASARI ÜZERİNE PİRASETAMIN
HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Levent GEDİKLİ

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Süleyman BAYKAL

Trabzon-2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime başladığım 2006 yılından beri çok zorlu ve meşakkatli bir yolda bizlere desteğini esirgemeyen ve eğitimime verdikleri katkılarından dolayı hocalarım Prof.Dr. Süleyman Baykal , Prof.Dr. Kayhan Kuzeyle , Prof.Dr. Haydar Usul , Doç.Dr. Ertuğrul Çakır ve şu an aramızda olmayan Yrd.Doç.Dr. Erhan Arslan , Uzm.Dr. Gürkan Gazioğlu , Uzm.Dr. Uğur Yazar ve araştırmaya destek veren diğer değerli hocalarıma ve mesai arkadaşlarıma,

Varlıkları daima bana güç veren can yoldaşım ve sevgili eşim Emine Gedikli'ye ve hayatımıza renk getiren oğlum Rüzgar Gedikli'ye ,

Ve her şeyden öte bizleri özveriyle yetiştiren şu an hayatta olmayan sevgili anneme ve hala desteğini bizden esirgemeyen sevgili babama

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr.Levent Gedikli

KISALTMALAR

BT : Bilgisayarlı Tomografi

DSA : Digital subtraction anjiogram

FLAIR : Fluid-attenuated inversion recovery

LP : Lomber ponksiyon

MIP : Maksimum İntensite Projeksiyon

MRA : Manyetik Rezonans Anjiografi

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

SAK : Subaraknoid kanama

TOF : Time of flight

İÇİNDEKİLER

1. Giriş

2. Genel Bilgiler

- 2.1. Tarihçe
- 2.2. Serebrovasküler anatomi
- 2.3. Arter histolojik yapısı
- 2.4. Serebrovasküler fizyoloji
- 2.5. Subaraknoid kanama
- 2.6. İntrakranial anevrizmalar
- 2.7. Anevrizma klipleri ve özellikleri
- 2.8. Pirasetam

3. Materyal ve metod

- 3.1 Deney hayvanları
- 3.2 Deney grupları
- 3.3 Metod
- 3.4 Histopatolojik değerlendirme
- 3.5. İstatistiksel değerlendirme

4. Bulgular

5. Tartışma

6. Sonuç

7. Türkçe Özet

8. İngilizce Özet

9. Kaynaklar

1. GİRİŞ

Subaraknoid kanama (SAK), serebrovasküler hastalıklar arasında aterotromboz, emboli ve primer intraserebral kanamayı takiben dördüncü sırada yer almaktadır. SAK'ların en sık nedeni travmalar, spontan SAK'ların en sık nedeni ise % 75 - 85 anevrizmalardır (31). Anevrizma, damar duvarının bir noktadan dışarıya doğru genişlemesi yani balonlaşması halidir. SAK, tanı ve tedavi yöntemlerinin son on yılda çok ilerlemesine rağmen hala yüksek mortalite ile seyreden, yaşayan hastalarda ise uzun süreli fonksiyonel bozukluk etkileri görülen ve yaşam kalitesinde değişikliklere neden olan ağır bir beyin sorunudur (31). Spontan SAK'ların en sık nedeni olan anevrizmaların günümüzde en ideal tedavisi kliplemedir (9). Kalıcı anevrizma klipleri radikal tedavi için kullanılır (19). Geçici anevrizma klipleri anevrizma, mikrovasküler anastamoz, arteriovenöz shunt, oklüziv damar hastalıklarının operasyonunda sıkça başvurulanan yardımcı bir yöntemdir (15). Geçici anevrizma klipi uygulamalarından sonra bazen nörolojik komplikasyonların görülmesi üzerine geçici anevrizmal kliplemeye bağlı oluşan değişiklikleri anlamak için yapılan histolojik, immunohistokimyasal ve farmakolojik olarak yapılan çalışmaların hemen hepsinde endotel ve düz kas tabakasında hasar olduğu belirlenmiştir (15). Bunlara paralel olarak yapılan bir kısım araştırmanın sonucunda geçici anevrizma kliline bağlı oluşan vasküler yaralanmayı önlemek ya da hafifletmek için geçici anevrizma klipi ile birlikte kalsiyum kanal blokeri, immunosupressif, antineoplastik, antiagregan, antikoagulan, konverting enzim inhibitörü, protein kinaz C inhibitörü, ornitin dekarboksilaz inhibitörü gibi bazı farmasötiklerin kullanımının gerektiği ileri sürülmüştür (15).

Pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamine), gamma-aminobütirik asidin düşük moleküler ağırlıklı bir derivativesidir. Pirasetam yaygın etki spektrumu olan bir ilaçtır. Epilepsi tedavisinde, serebrovasküler tıkanıklıkların tedavisinde, motor afazinin tedavisinde, amnezi tedavisinde ve şiddetli saç kayıplarında kullanılmıştır ve tedavide iyi sonuçlar gözlenmiştir (4). Pirasetam ilk olarak klinikte nootropik bir ajan olarak kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda sitoprotektif, antihipoksik, antioksidan ve mikrosirkülasyonu koruyucu etkileri ispatlanmıştır. Santral ve periferik etkilerinin yanı sıra trombosit agregasyonu ve morfolojik eritrosit anormalliklerini azaltıcı ve periferik mikrosirkülasyonu düzenleyici etkileri vardır (21).

Bu nedenlerden dolayı bu çalışmamızdaki amacımız geçici anevrizma kiplemesine bağlı vasküler yaralanmanın önlenmesi veya hafifletilmesi için pirasetamın kullanımının etkinliğini histopatolojik olarak ölçmek olacaktır. Eğer bu çalışma anlamlı sonuçlanırsa pirasetam geçici anevrizma klibine bağlı olarak meydana gelebilecek vasküler hasarların azaltılması amacıyla klinik tedavide etkin olarak kullanılabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

İntrakranial anevrizmalar, son yarım asırdan bu yana önem kazanmışsa da anevrizmalar hakkında ki bilgiler eski mısır uygarlığına kadar ulaşmaktadır. Bu konudaki ilk yazılı belge Mısır'da elde edilen Ebers papirusu olarak kabul edilir. Bu belgede muhtemelen ekstremitelerde gelişmiş olan bir anevrizmanın ateşte ısıtılan bir bıçakla tedavi edildiği belirtilmektedir. Milattan önce Rufus anevrizmayı tanımlayarak travma sonucu meydana gelebileceğini düşünmüştür. 1679 yılında Bonet subaraknoid kanamanın muhtemelen anevrizmatik bir kanamaya bağlı olabileceğini rapor etmiştir. 1769'da Morgagni, subaraknoid kanamayı tespit etmiş fakat kesin olarak anevrizmal kaynaklı olduğunu ifade etmemiştir (12). Morgagni, 1775 yılında bir otopsi vakasında ilk kez posterior serebral arter anevrizmasını göstermiştir. Gerçek anlamda ilk anevrizma tarifini 1765'te Biumi yapmıştır ve kanamış bir anevrizma klinik olarak 1814 yılında Blackhall tarafından rapor edilmiş (26) ve bu tanı otopside baziller arter anevrizması olarak doğrulanmıştır. 1891'de Qincke'nin lomber ponksiyonu tanımlamasından sonra klinik olarak subaraknoid kanama tanısı konulmaya başlamış ve anevrizmaların tanı ve tedavisinde ilk adımlar atılmıştır (31).

Anevrizmaya yönelik ilk cerrahi girişim 1885'te Horsley tarafından yapılmış ve her iki karotid arter kanamayı önlemek için bağlanmıştır. 1927'de Egaz Moniz anjiyografiyi keşfetmiştir (31). Anevrizma 1935 yılında ilk kez anjiyografik yolla gösterilmiştir (23). İlk defa 1931 yılında Dott internal karotid arter anevrizması olan bir hastaya cerrahi girişim yaparak anevrizmayı adale dokusu ile sarmıştır. Bu planlanmış ilk intrakranial anevrizma ameliyatıdır. 1937 yılında ise Dandy internal karotid arter anevrizmasını klipleyerek tedavi etmiştir (31). Bu da ilk cerrahi kliplleme yöntemidir. 1951 yılında Ecker ve Riemenschneider anjiyografik olarak vazospazmı tanımlamışlardır

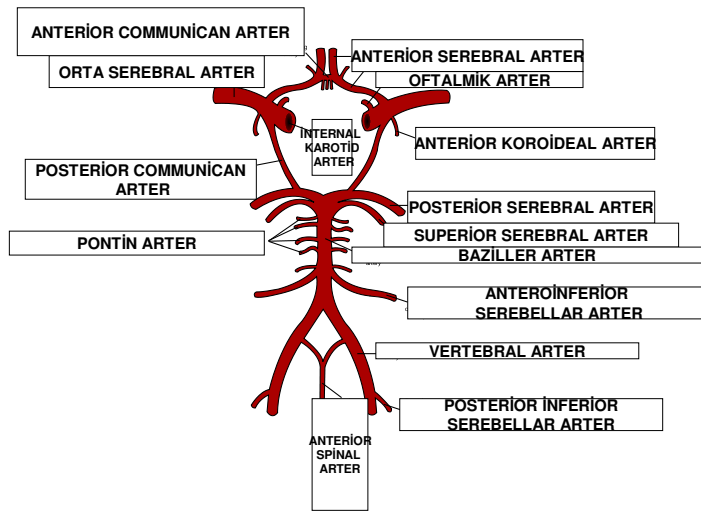
(13). 1953 yılında Seldinger transfemoral yolla anjiyografi tekniğini geliştirmiştir (31).

İntrakranial anevrizmaların tedavisinde gümüş klipleri ilk olarak Cushing kullanmıştır. 23 MART 1937 yılında Walter Dandy, V benzeri gümüş bir klip kullanarak internal carotid arter anevrizmasının boynunu kliplemiştir (11). Herbert Olivecrone şekillendirilebilir gümüş klipleri modifiye etmiştir (11). 1950 yılına kadar gümüş, tantalyum ve altın klipler kullanılmıştır. 1950 yılında Schwartz ve Mayfield yaylanabilen klipleri yapmışlardır. Schwartz klip tanımlanmış ancak bu klipler geniş ve applikatörleri uyumsuzdu. Mayfield 1952 yılında bu klipleri modifiye etti. Mayfield ve Kees çeşitli uzunlukta (6-15 mm) klipler ürettiler. McFadden düz, künt ve diğer kliplerin yerine yuvarlak klipler modifiye etti. Loughheed-Kerr yaylanabilir klip alışılmamış tuhaf bir klipti. Heifetz ağzı hafifçe yuvarlak olan ve tırtıklı olan bir klip tanımladı (11).

Anevrizma cerrahisinin modern döneminde, Yaşargil, Sugita, Spetzler klipler kullanılmaya başlanmıştır ve bu klipler titanyumdan yapılarak MRG ile uyumlu hale getirilmiştir.

2.2. SEREBROVASKÜLER ANATOMİ :

Beyin, son derece vasküler bir organdır. Kalp debisinin yaklaşık %15'ini alan beyin vücudun toplam oksijen tüketiminin %25'ini kullanır. Beyin kanlanması, anterior sirkülasyon (karotid sistem) ve posterior sirkülasyon (vertebrobaziller sistem) yoluyla gerçekleşir. İnternal karotid arter, common karotid arterin dalıdır. Sağ common karotid arter ise brachiocephalic arterin dalıdır. Sol common carotid arter de Aorta'nın dalıdır. Vertebral arter, subclavian arterin dalı olup subclavian arterde Aorta'nın dalıdır. Circulus arteriosus serebri (Willis poligonu) ilk kez 1664 yılında Thomas Willis tarafından tanımlanmıştır (6). Willis poligonu beyne gelen kanın, beynin çeşitli kısımlarına eşit olarak dağılmasını sağlayan bir düzendir. Beyne gelen arterlerin bir tanesi tıkanıp taktirde bu halka sayesinde beynin her tarafı beslenebilir (7). Biyolojik fonksiyonu beyni iskemiden korumak olan bu poligonun yetişkinde ki örneği fötusta en erken 2. ayda fark edilir (6).



Şekil-1: Willis poligonu (Uludağsözlük.com sitesinden alınmıştır.)

İnternal karotid arter, common karotid arterden 4. servikal vertebra hizasında ayrıldıktan sonra hiçbir dal vermeden (24) boyunda yukarı doğru seyrederek temporal kemikte yer alan karotid kanalına girer ve 7 bölgede incelenir:

- 1- C1---servikal bölge
- 2- C2---petröz bölge
- 3- C3---lacerum bölge
- 4- C4---kavernöz bölge
- 5- C5---klinoid bölge
- 6- C6---oftalmik bölge
- 7- C7---communican bölge

İnternal karotid arter kavernöz sinüs tavanındaki durayı deldikten sonra optik sinir ile occulomotor sinir arasında seyreder ve area perforata anteriora ulaştığında terminal dalları olan iki uç dala ayrılır. Bunlar anterior serebral arter ve orta serebral arterdir (3).

Anterior serebral arter 5 dala ayrılır. A1; anterior serebral arterin başlangıcından anterior communican artere kadar olan kısmını, A2; anterior communican arterle bağlantı yerinden callozomarjinal arter orjinine kadar olan kısmı, A3; callozomarjinal arter orjininden korpus kallozumun superior yüzeyine kadar olan kısmı, A4; pericallosal arteri, A5; terminal dalları oluşturur.

Orta serebral arter'de 5 kısımda incelenir. M1; MCA orjininden bifurkasyon veya trifurkasyon noktasına kadar olan kısmı, M2; bifurkasyondan slyvian fissüre uzanan kısmı, M3 ve M4 distal dalları, M5 ise terminal dalları oluşturur.

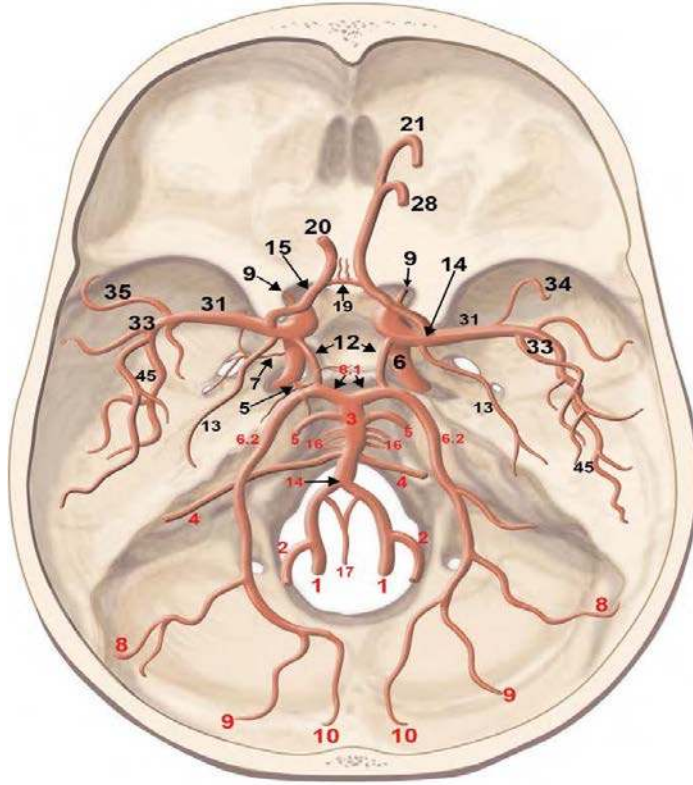
İnternal karotid arter C6 (Oftalmik) bölgeden willis poligonunu oluşturan posterior communican arter dalını verir.

Vertebral arter, subklavian arterin birinci ve genellikle en büyük dalıdır. Vertebral arterin dalları; anterior meningeal, posterior meningeal, medullar (bulbar) aa, posterior

spinal arter, PICA(posteroinferior serebellar arter, vertebral arterin en büyük dalıdır), anterior spinal arter dallarını verir. Vertebral arterler medulla oblongatanın orta seviyelerinde birleşerek baziler arteri oluştururlar.

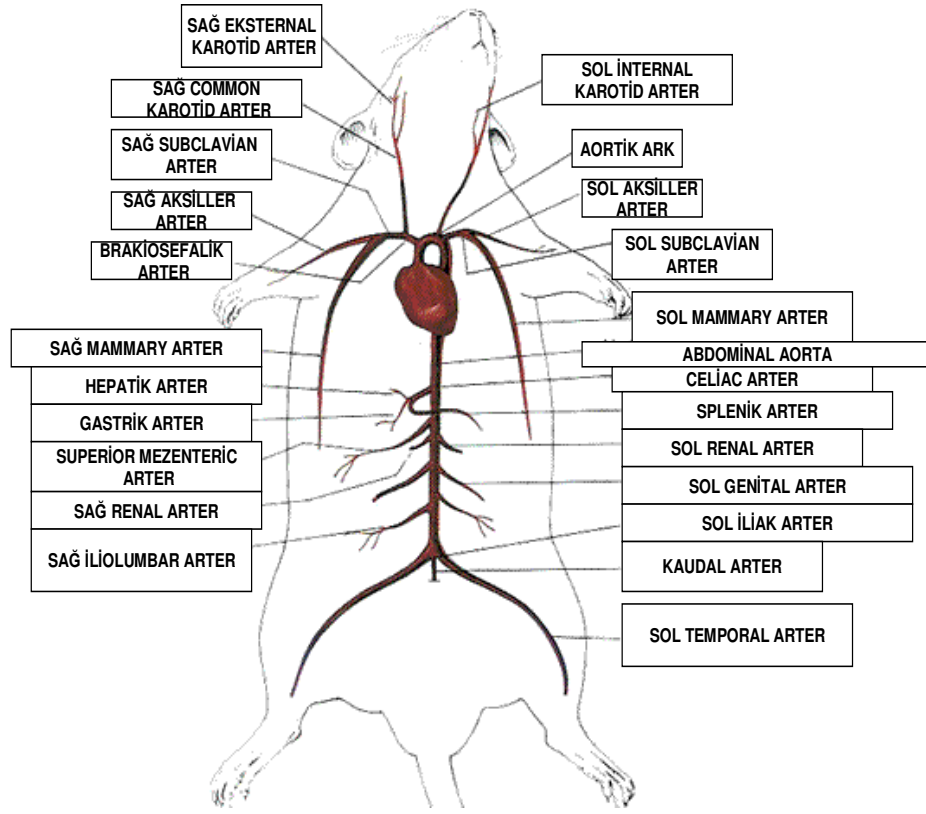
Baziller arter; AICA(anteroinferior serebellar arter), labirentin arterler, pontine arterler, superior serebellar arter ve uç dalları olan posterior serebral arter dallarını verir.

Sonuç olarak sisterna interpedinkularis içerisinde ve subaraknoid aralıkta yer alan willis poligonu internal karotid arter ve vertebrobaziller sistemleri birleştiren geniş bir arteryel anastomozdur ve serebral anevrizmalar en sık Willis poligonunda görülürler.

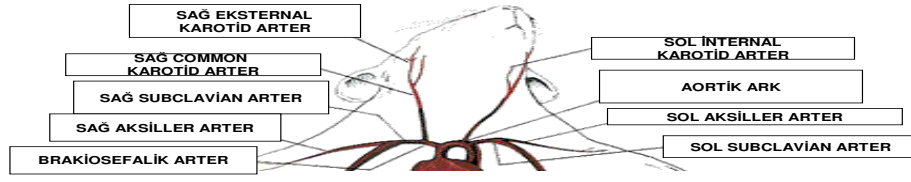


Şekil 2: Beynin anterior (karotid) sirkülasyon ve posterior (vertebrobaziller) sirkülasyonunun görünümü (Angiographic atlas of neurovascular anatomy and pathology (sayfa 22) kitabından alınmıştır.)

- 1- Vertebral arter
- 2- Posterior inferior serebellar arter
- 3- Baziller arter
- 4- Anterior inferior serebellar arter
- 5- Superior serebellar arter
- 6.1- Posterior serebral arterin P1 segmenti
- 6.2- Posterior serebral arterin P2 segmenti
- 8- Posterior serebral arterin posterior temporal dalı
- 9- Posterior serebral arterin parietooccipital dalı
- 10- Posterior serebral arterin kalkan dalı
- 12- Posterior kommunikan arter
- 13- Anterior koroideal arter
- 14- İnternal karotid arter bifurkasyonu (Üst kısımda , A1 – M1 bileşkesinde)
- 14- Vertebrobaziller bileşke (Alt kısımda , vertebral arter ile baziller arter bileşkesinde)
- 15- Anterior serebral arterin A1 segmenti
- 16- Pons perforatörleri
- 17- Anterior spinal arter
- 19- Anterior kommunikan arter
- 20- Anterior serebral arterin proksimal A2 segmenti
- 21- Anterior serebral arterin kallozomarginal dalı
- 28- Anterior serebral arterin perikallozal dalı
- 31- Orta serebral arterin M1 segmenti
- 33- Orta serebral arterin bifurkasyon noktası
- 34- Orta serebral arterin anterior temporal lob dalı
- 35- Orta serebral arterin orbitofrontal dalı
- 45- Orta serebral arterin sylvian (insular) dalı



Şekil-3: Ratlarda arteriyel dolaşım (Rat dissection , John R. Sowash, May 2009)



Şekil-4:Ratlarda karotid arteriyel sistem (Rat dissection , John R. Sowash, May 2009)

2.3.(İNSAN) ARTERİN HİSTOLOJİK YAPISI:

Arterler, kalbin pompaladığı kanı kapiller yatağa götüren damarlardır. Arterler çaplarına göre ve histolojik yapılarına göre ayrılırlar. Arterler çaplarına göre büyük arterler, orta arterler, küçük arterler ve arterioller olarak sınıflandırılırlar. Histolojik yapılarına göre ise elastik arterler (büyük boy arterler) ve musküler tip arterler (orta boy arterler) olarak sınıflandırılırlar. Kapiller damarlar ve venüller dışında ki bütün kan damarları genel olarak 3 tabakadan oluşur (20). Bunlar:

- 1- Tunika intima (iç tabaka)
- 2- Tunika media (orta tabaka)
- 3- Tunika adventitia (dış tabaka) ‘ dır (20).

Tunika intima (İç tabaka) ; İçte endotel hücre dizisi, bunun altında bazal lamina ve gevşek bir fibroelastik bağ dokusundan oluşan subendotelial tabakadan meydana gelir. Subendotelial tabakanın dış kısmında elastik fibrillerin yoğunlaşmasıyla birlikte membrana elastika interna meydana gelir. Subendotelial tabakada ara sıra düz kas hücreleri de görülür. Bu tabakada hem bağ dokusu fibrilleri hem de düz kas hücreleri genel olarak longitudinal düzenlenmiştir.

Tunika media (Orta tabaka) ; Esas olarak sirküler düzenlenmiş düz kas hücrelerinden meydana gelir. Kas hücreleri arasında dağılmış farklı miktarlarda elastik ve

kollajen fibriller ile proteoglikanlar bulunur. Ekstraselüler matriks, düz kas hücrelerince oluşturulur. Bu tabaka arterlerde iyi gelişmiştir.

Tunika adventitia (Dış tabaka) ; En dış tabakadır. Daha çok uzunlamasına düzenlenmiş kollajen ve elastik fibrillerden oluşur. Media tabakasının yakınında elastik fibrillerin yoğunlaşması ile birlikte membrana elastika eksterna meydana gelir. Bu tabaka beyin arterlerinde yoktur. Adventitia tabakası venlerin duvarında ki en belirgin tabakadır. Bu tabaka çevre bağ dokusu ile devam eder. Büyük damarlarda adventitia tabakası içerisinde vazo vazorum olarak adlandırılan küçük kan damarları bulunur. Vazo vazorumlar lümeninden difüzyonla beslenemeyecek kadar kalın olan media ve adventitia tabakalarını besler. Arterlerde bu damarlar az sayıdadır ve sadece adventitia tabakasında bulunurken venlerde ise daha çok sayıdadır ve media tabakasına da ulaşır. İntima ve media tabakasının en iç tarafı damarsızdır ve kanla diffüzyonla beslenir. Lenfatik kapillerler, arterlerde sadece adventitia tabakasında bulunurken venlerde ise media tabakasına kadar girerler.

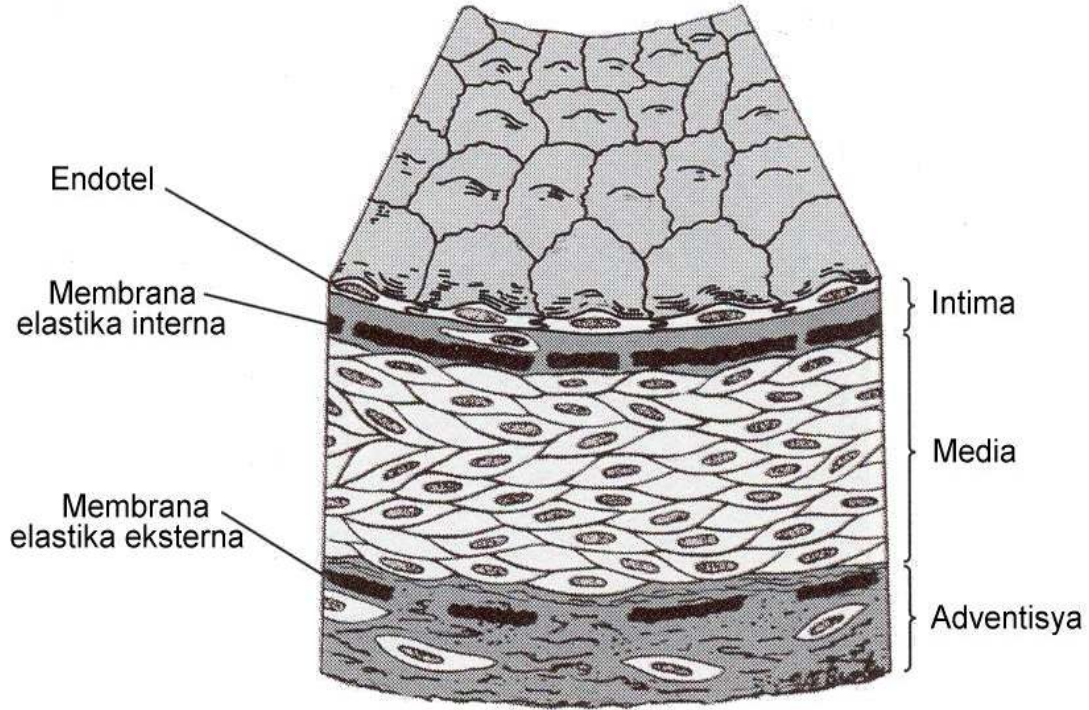
Arterler büyüklüklerine göre 4 gruba ayrılırlar :

Büyük boy arterler : Elastik arterler, iletiler arterler olarak isimlendirilirler (14). Çapları 7 mm üzerinde olan arterleri kapsarlar (20) . Aorta, arteria carotis communis, arteria pulmonalis, arteria subclavia, arteria iliaca communis bu grupta yer alan arterlerdir.

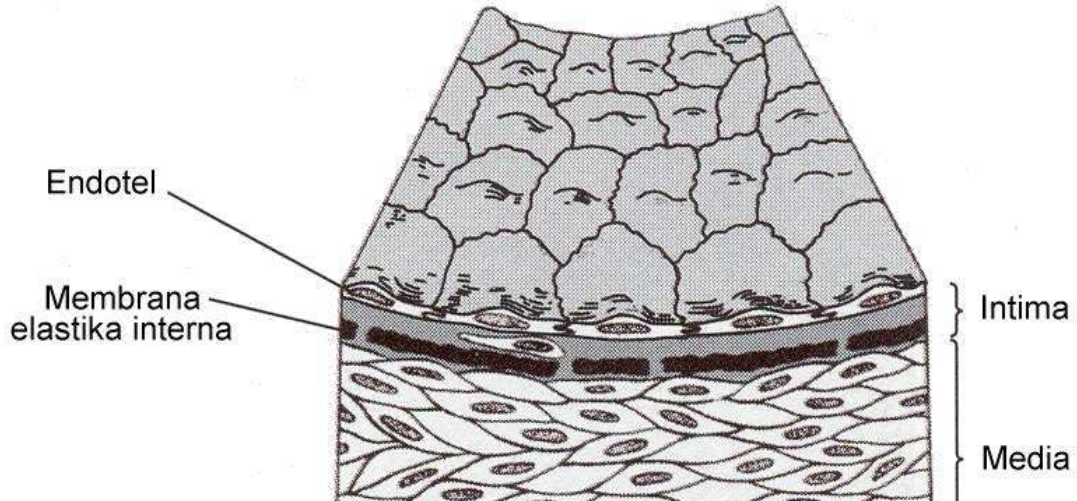
Orta boy arterler : musküler arterler, dağıtıcı arterler olarak da isimlendirilirler. Çapları 2,5 mm ile 7 mm arasında ki arterlerdir (20) . Arteria brakialis, arteria radialis , arteria femoralis bu grupta yer alan arterlerdir.

Küçük boy arterler : Çapları daha küçüktür ve duvarları daha incedir. Bununla birlikte orta boy arter yapısına benzerler.

Arterioller (Prekapiller arterler) : Bu damarların çapı 0,5 mm'den azdır ve oldukça dar bir lümenine sahiptir. Lümen devamlı kapillerdekine benzer şekilde endotelial hücrelerle örtülmüştür (14) .



Şekil-5 : Tipik bir damarın duvar yapısı (Ross R, Glomssel J.A. : The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976 ; 295-369’ dan alınmıştır.)



Şekil 6: Beyinde ki arter yapısı (Beyin de membrana elastika eksterna yoktur.) (Ross R, Glomssel J.A. : The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976 ; 295-369’ dan alınmıştır.)

2.4 SEREBROVASKÜLER FİZYOLOJİ:

Beyin tüm vücut hacminin sadece % 2 'sini oluşturmaya rağmen tüm vücut oksijen tüketiminin % 20'sini kullanır. Bu serebral dokunun kanlanması son derece önemli olduğunun göstergesidir. Serebral kan akımı ; 100 gram doku başına dakikada ortalama 50-60 ml'dir. Gri cevherde nöronal aktiviteye paralel olarak serebral kan akımı daha yüksektir. Kardiyak outputun % 15'i (erişkinlerde 750 ml) serebruma yönelir. Serebral kan akımı; serebral perfüzyon basıncının serebral vasküler direnç oranı ile belirlenir. Serebral perfüzyon basıncı; intraarteriyel basınç ile venöz sinüslere giriş yerinde lokalize kollabe olabilen ince duvarlı venlerin içinde ki basınç arasındaki farktır (31).

Spontan, bazal nöronal aktivitenin sürdürülebilmesi için gerekli kritik eşik kan akımı değeri 100 gram doku başına 20-25 ml olup serebral kan akımının özellikle retiküler sistemde bu seviyenin altına düşmesi kaçınılmaz olarak bilinç kaybı ile sonuçlanır. Serebral kan akımı dakikada 20-25 ml/100 gr kan akım hızında elektrokortikal aktivite ile birlikte kortikal uyarılmış potansiyeller kaybolur. Bu aşamada EEG izoelektrik olup yetersiz enerji temini nedeni ile nöronlar hala aksonal iletimin sürdürülebildiği canlı, ancak yüksek enerji gerektiren nörotransmitter alımının olmadığı sessiz konumdadır. Kan akımının dakikada 10-15 ml/100 gr doku değerinin altına düşmesi Na/K ATP'az pompasının bozulmasına, kalıcı nöronal hasara neden olur (28). İntrakranial basınç intrakranial kompartmanda ölçülen kafa içi basınç değeridir. Normalde 10-15 mmHg (136-204 mmH₂O) arasında olup arteriyel pulsasyonların doğrudan veya koroid pleksus aracılığıyla iletilmesiyle oluşur. SSS'nin 50-160 mmHg arasındaki ortalama arteriyel basınç değişikliklerinde serebral kan akımını sabit düzeyde tutma yeteneği serebral otonöregülasyon olarak isimlendirilir. SSS'nin belli bir aralıktaki basınç değişikliklerinden korunmasını sağlar. Serebral perfüzyon basıncındaki artmaya damar yanıtı vazokonstriksiyon, serebral perfüzyon basıncındaki azalmaya karşı damar vazodilatasyon ile cevap verir. Dinlenme halinde beyinde serebral kan volümünün yarısına yakını kapillerlerde diğer yarısına yakını küçük ven ve venüllerde, % 5 kadarı da arter ve arteriollerde bulunur. Kapillerler içerisinde eritrositler en hızlı dolanıma sahiptirler.

2.5. SUBARAKNOİD KANAMA:

Subaraknoid mesafe; araknoid membranın iç ve dış tabakasından şekillenir. İçerisi dolaşım hızı yavaş BOS ile doludur. Bu mesafe beyinin önemli arter, ven ve kranial sinirlerin seyrine ve beyin dokusundan kafatasının hareketi esnasında koruyuculuk özelliğine sahiptir. Bu mesafe içerisinde ki arterlerin çok nadiren de venlerin travmaya bağlı ya da damarda ki defektleri sonucunda kanın BOS'a geçmesi subaraknoid kanama olarak tanımlanır. Travma kökenli olan SAK'lara travmatik SAK (T.SAK), travma olmaksızın damar defektine bağlı olarak oluşan SAK'lara da spontan SAK (S-SAK) denilir.

S-SAK'a yol açan nedenlerin başında intrakranial anevrizmalar gelir ve günümüzde S-SAK intrakranial anevrizmayla özdeşleşmiştir. Genellikle 4. ve 5. dekatlarda sık görülür. Çocukluk çağında nadirdir. Sıklığı 15-18/100.000 olarak tanımlansa da gerçek sayının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bazı ülkelerde ve ırklarda daha sık olarak görülmesinin bilimsel net izahı henüz açıklanamamıştır.

S-SAK nedenleri ;

A- Damar duvarında ki patoloji ve/veya damar anomalilerine bağlı olarak gelişenler:

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

B- Embolik nedenler:

- 1- Tümörler
- 2- Mikroorganizmalar

C- Komşuluk yoluyla açılan kanamalar:

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

D- Kan ve metabolizma kaynaklı olanlar

E- Sistemik hastalıklar:

- 1- Hipertansiyon
- 2- Sistemik lupus eritematozis
- 3- Çeşitli antikoagülan ilaç kullanımı
- 4- Narkotik ajanların alımı

F- % 25' e yakın nedeni gösterilemeyen nedenlerdir.

SAK'da klinik belirtiler; S-SAK'ların klinikleri oldukça farklı ve değişkendir. Bazen SAK oluşmadan vasküler patolojinin basınç boyut artışı ve duvarındaki mikrokamamalardan sızıntı olur. Anevrizmanın içinde dolaşan kanın duvarında oluşturduğu basınçla ya da sistemik kan basıncının yükselmesinin oluşturacağı anevrizma kesesi içerisine giren kandaki basınç artışı ya anevrizma boyutunda değişiklik oluşturarak (genişleyerek) çevredeki nöral yapılara yapacağı basınçla (örneğin posterior kommunikan arterin okülomotor sinirde ki etkisi gibi) ya da anevrizma duvarındaki mikrokapillerlerin kanaması sonucu kanın çok az miktarda BOS' a karışmasıyla SAK'a benzer bulgular oluşabilir (% 34-59). Bu bulgulara uyarıcı (warning) bulgular denilir. Çeşitli yazarlar asıl SAK gelişmeden bir süre önce hastalarda % 34 ile % 59 arasında değişmek üzere kanamaya ait, uyarıcı nitelikte bazı ön belirtilerin ortaya çıktığını saptamışlardır. Bunlar genellikle anevrizmanın genişlemesine bağlı belirtiler (başağrısı, kranial sinir tutulumları, görme bozuklukları), sızıntı şeklinde kanamaya bağlı belirtiler (ani başlayan şiddetli başağrısı, bulantı, ense ağrısı, sırt ağrısı, fotofobi, letarji) ve iskemik olaylardan kaynaklanan belirtiler (geçici iskemik ataklar, fokal nörolojik belirtiler)

olmak üzere üçe ayırmak mümkündür. Yaygın SAK'larda büyük kanamalarda ilk belirti şiddetli baş ağrısıdır. % 85 gibi sıklıkla ortaya çıkar. Genel olarak ani gelişen, şiddetli, patlayıcı karakterde, dayanılmaz, devamlılık gösteren ve aynı şiddette kalan bir baş ağrısıdır. SAK geçiren hastaların % 50'de hemen bilinç kaybı gelişir. Konfüzyon ve hafıza bozuklukları kanaması olan hastaların yaklaşık % 8'inde görülür. Meninkslerde reaksiyonlar oluşur. Ense sertliği, radiküler şekilde bel ağrıları (pozitif laseque belirtisi), fotofobi, konfüzyon, hiperakuzi, hipertermi ve likorda pleosiozis bu reaksiyonun bulgularındandır. Konvulsiyonlar kanamanın başlangıcında sık değildirler. Ancak daha sonra ki dönemde görülebilirler. Göz belirtileri görülebilir. Bunlar; retinal kanama, subhyaloid (preretinal) kanama, vitrea içine olan kanama (Terson sendromu)'dır. Fokal nörolojik belirtiler (afazi, homonim hemianaposi, piramidal irritasyon belirtileri, deserebrasyon rijiditesi), çeşitli kranial sinir tutulumları, hipofiz hormonlarına bağlı bozukluklar, otonomik sinir sistemine ait belirtiler, ani ölümler görülebilen diğer bulgulardır (23).

SAK'yı değerlendirmek için çeşitli skalalar kullanılır. Bunlar arasında semptomlara ve nörolojik bulguların varlığına göre Yaşargil sınıflaması, bilgisayarlı tomografide kanın miktarına göre yapılan Fisher sınıflaması, glaskow koma puanı ve majör fokal defisit olup olmamasına göre WFNS (Dünya Beyin Cerrahları Federasyonu) derecelendirmesi, semptomlara ve nörolojik bulgulara göre yapılan Hunt-Hess sınıflaması, bunlar arasında yer alan sınıflamalardır. SAK sonuçlarını değerlendirmek için Glaskow sonuç skalası ve Rankin sonuç skalası kullanılır.

SAK'ta radyolojik bulgular ; SAK şüphesi bulunan bir hastanın değerlendirilmesinde yapılması gereken ilk tetkik kontrastsız bilgisayarlı tomografidir. Eğer bilgisayarlı tomografi negatif veya şüpheli ise lomber ponksiyon (LP) yapılmalıdır. Bilgisayarlı tomografi ilk 12 saat içerisinde yapıldığında olguların % 98 - % 100'ünde, ilk 24 saat içerisinde yapıldığında ise % 93 oranında SAK tespit edilir. Hemoglobinin hızla temizlenmesi nedeniyle 7.günde bilgisayarlı tomografinin tanı hassasiyeti % 50'ye düşer. SAK'lı hastalarda anjiyografi ve diğer incelemelerle etiyolojinin aydınlatılamayışına % 15-20 oranında rastlanmaktadır (10).

DSA , anevrizmaların değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir (31). Serebral anjiyografi ilk kez 1927 yılında Egaz Moniz tarafından uygulanmıştır. Anjiyografi

ile SAK tanısı konulamaz. Anjiyografi SAK'a neden olan lezyonlar ile bu lezyonlara ait tedaviye yönelik özellikler gösterilir. Anjiyografinin amaçları ; SAK'ın nedeninin ortaya konulması (anevrizma veya AVM'lerin saptanması) , kanama nedeni olan lezyonların özelliklerinin gösterilmesi (anevrizmaların lokalizasyonu, büyüklüğü, yönü, boyun yapısı, çevre damarlarla ilişkisi, multiple anevrizmanın varlığı , AVM'lerde lokalizasyon ve giren ve çıkan damarların belirlenmesi) , kanama komplikasyonlarının gösterilmesi (vazospazmın belirlenmesi) , beyin kan dolaşımına ait özelliklerin gösterilmesi (kollateral kan dolaşımı, hipoplastik damarlar, damar anomalileri) , postoperatif dönemde tedavi sonuçlarının kontrolüdür (23). Anjiyografi yapılırken mutlaka dört damar serebral anjiyografi gerçekleştirmeli ve bu anevrizmaların boyun genişliği durumu, oryantasyonu, sayısı, anatomisi ve intrakranial arterlerin genel durumunu olabildiğince ortaya konulmalıdır. Günümüzde ki modern DSA cihazları ve rotasyonel anjiyografiler sayesinde 1 mm boyutundaki anevrizmalar dahi rahatlıkla ortaya konabilmektedir. DSA'da vazospazmı olmasına karşın anevrizma saptanamamışsa DSA'nın ilk iki hafta içerisinde mutlaka tekrarlanması gerekmektedir. Çünkü vazospazm anevrizmaların saklanması neden olabilir. DSA'nın negatif olması teknik yetersizliklere bağlı olabileceği gibi anevrizmaya ait lokal sebeplere de bağlı olabilir. DSA; negatif SAK'lı hastalarda DSA tekrarlanırsa yaklaşık % 20 vakada anevrizma görülebilir(25).

Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), serebral ve boyun damar hastalıklarının değerlendirilmesinde sık olarak başvuru olan invazif olmayan bir yöntemdir. İki ve üç boyutlu görüntülerin kontrast madde verilmeden ve iyonizan ışına maruz kalmadan elde edilebilmesi aynı zamanda yumuşak dokuların aynı incelemede değerlendirilebilmesi yöntemin kullanım sıklığını arttırmaktadır. MRA'nın avantajları gibi dezavantajları da mevcuttur. MRA tekniklerinde yavaş akıma bağlı saturasyon, kompleks akıma bağlı voksel içi faz dağılım gibi nedenlerle sinyal kaybı, damar hareketleri ya da kardiyak pulsasyonlara bağlı kan akım hızı değişikliklerinin oluşturduğu replikasyon (hayalet artefaktı) gibi bir çok artefaktlar görüntüleri ve değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır. Konvansiyonel dijital subtraksiyon anjiyografisinde (DSA) olduğu gibi faz kontrast MRA'de de sabit dokulardan gelen sinyaller engellenmekte ve kanın hareketine bağlı sadece damardan gelen sinyallerden anjiyografi oluşmaktadır. MRA ile genellikle anevrizmanın tipi, parent arter ile olan ilişkisi ve içindeki akımı gösterilebilmektedir. Büyük anevrizmalarda 3B faz kontrast MRA tercih edilen yöntem olup anevrizma

içerisinde ki jet akım farklı venc verilerek değerlendirilebilmektedir. 3B TOF (time of flight) MRA'de uzaysal rezolüsyon genellikle 0,8 mm civarında olduğundan 2-3 mm ve daha büyük anevrizmalar ayırt edilebilmektedir. MRA 3 mm'den büyük anevrizmaların tanısında % 86 sensiviteye sahiptir (17). Daha küçük anevrizmaları görüntülemek için kesit kalınlığının azaltılması ve rezolüsyonunun artırılması gerekmekte olup bu durumlarda kontrastlı MRA tekniklerinin uygulanması önerilmektedir. Kısmen tromboze damarlarda boyutlar hatalı ölçülebilmekte ya da atlanabilmektedir. Anevrizmalar değerlendirilirken tüm MRA kesitleri , MIP (maksimum intensite projeksiyon) ve projeksiyon görüntülerin birlikte gözden geçirilmesi hatalı tanıyı önleyecektir. Lümen içerisinde ki pıhtı ve staz sinyal kaybına neden olabilmekte ve MIP görüntülerde zorlukla seçilen anevrizma, projeksiyon görüntülerde gösterilemeyebilmektedir. Kısa inceleme süresi ve invazif olmayan bir yöntem olduğundan MRA genellikle tarama yöntemi olarak tercih edilmektedir. MRG, özellikle FLAİR sekanslarda akut dönemde BT'si negatif ve LP yapılamayan veya şüpheli SAK'lı olgular da değerlidir (31). Akut SAK'da rüptüre anevrizmayı değerlendirmede MRA'nın rolü sınırlıdır. Rüptüre anevrizmalarda eşlik eden hematoma oluşturacağı artefakt nedeniyle zemin sinyallerinin baskılandığı faz kontrast görüntüler tercih edilmelidir (31). Son yıllarda üretilen manyetik alandan etkilenmeyen non-ferröz anevrizma klipleri ve metal implantlar manyetik alanda sapma oluşturmamakta ve güvenle MRA yapılabilmektedir. Ancak genellikle manyetizasyonda faz kaybı oluşturabilmekte ve sinyal kaybı ortaya çıkmaktadır. Sinyal kaybının derecesi; metalin manyetik alana etkisine, etkilenen bölgede kanın hızı gibi bir çok faktöre bağlıdır. Metal distalindeki damarın devamında sinyalde azalma nedeninin kaynak görüntüler ve rutin MRG kesitler ile birlikte değerlendirilerek araştırılması hatalı tanıyı önleyecektir. Anevrizma tedavisinde kullanılan sarmallar (Guglielmi detachable coils) önceleri yoğun artefakt nedeniyle değerlendirilemezken son zamanlarda tedavi sonrası anevrizma takibinde 3B TOF MRA ve kontrastlı hızlı MRA teknikleri ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Özellikle ultrashort eko time TOF MRA ile sarmallara ait manyetik duyarlılık artefaktının azaltılması nedeniyle rezidü anevrizma lümeni ve akım değerlendirilebilmekte olup anevrizmaya komşu arterde ki darlığın fazla ölçülebileceğine dikkat edilmelidir. Anevrizmanın sıvı polimer (onyx) ile endosakküler tedavi sonrası takipte MRA yöntemi uygulanmakta olup MRG ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. Polimer bilgisayarlı tomografide yoğun artefakta neden olmaktadır. 3B

TOF MRA ile anevrizmanın durumu, iç yapısı ve rekanalizasyon değerlendirilebilmektedir.

BT anjiografi; hızlı ve noninvazif bir yöntem olmakla birlikte iyotlu kontrast madde gerektirmektedir. Ancak MRA'ye göre avantajları bulunmaktadır. BT anjiografi MRA'e göre daha az harekete duyarlı olup MRA'da görülen akım artefaktlarını içermez. Entübe hastalarda kolayca uygulanabilir ve anevrizma klibi olan hastalarda yaşanan MRG uyumluluk sorunu yoktur. İntravenöz iyotlu kontrast enjeksiyonu riskleri, veri işleme için uzun zaman harcanması, hastanın radyasyona maruz kalması, kafa tabanında ki damarlarda kemik yapı ya da kontrastlanan kavernoöz sinüsler nedeniyle yaşanan değerlendirme zorlukları tetkikin başlıca sınırlılıklarını oluşturmaktadır. BT anjiografi anevrizmanın multiplanar görüntülerini sağlamakla birlikte anevrizmanın kafa tabanı, sella turcica ve klinoid çıkıntılar gibi kemik yapılar ile ilişkisini gösterir. Ayrıca anevrizma boynunda ki kalsifikasyonu, intraluminal trombüsü saptayarak cerraha yol gösterir. Semptomatik hastalarda anevrizmaların hızla gösterilmesinde ve serebral anevrizma riski taşıyan asemptomatik hastaların incelenmesinde tarama yöntemi olarak kullanılabilir. Supraklinoid karotid arter ve posterior sistem anevrizmalarının değerlendirilmesinde ve infundibuler dilatasyon ile gerçek anevrizma ayırımında BT anjiografi oldukça yararlıdır (31). BT anjiografi ile 2.2 mm büyüklüğünde ki anevrizmaların tanısında sensitivitenin % 95, spesifitenin % 83 olduğu bildirilmiştir (17).

SAK komplikasyonları; yeniden kanama, vazospazm, hidrocefali, sıvı-elektrolit dengesi bozuklukları (hiponatremi..vs.), kardiyak problemler (aritmi, ekg değişiklikleri), göz içi kanamalar, pulmoner emboli, derin ven trombozu...vs'dir. SAK tedavisinde ki temel prensip kanamaya yol açan sebebin ortadan kaldırılmasıdır (28).

2.6.İNTRAKRANİAL ANEVİRİZMALAR

Tarihçesi; gerçek anlamda ilk anevrizma tarifi 1765 yılında Biumi tarafından yapılmıştır (23). Rüptüre serebral anevrizmalara ilk cerrahi girişim 1885 yılında Sir Victor Horsley tarafından karotis ligasyonu ile gerçekleştirilmiştir (8). Anevrizmanın anjiyografik olarak ilk kez gösterilmesi 1935 yılında gerçekleşir. Dott'un 1933 yılında bir karotis anevrizmasını kas ile örtmesi ile anevrizmalara doğrudan yönelik cerrahi başlamış olur. Daha sonra da 1938 yılında Dandy ilk kez 1938 yılında bir anevrizmayı kliptemiştir (23).

Epidemiyoloji; İnsidansı tahmin etmek oldukça zordur. Anevrizma prevalansı otopsi serilerinde % 0.2 - % 7.9 arasındadır (17). Kassel ve Drake's 1982 yılında Kuzey Amerika'da yapılan bir çalışmada yılda 28.000 insanın anevrizma rüptürüne bağlı SAK'ya maruz kaldığını göstermiştir (27). Anevrizmaya bağlı SAK başlı başına yüksek mortalite (% 50 - 60) ve morbiditeye (% 20 - 30) sahip bir hastalıktır (2).

Görülme yaşı ve cinsiyet; Anevrizmalara en çok 40 ile 70 yaşları arasında rastlanılmaktadır. Ortalama görülme yaşı ise 50'dir. Anevrizmaların kadınlarda daha sık görüldüğü dikkati çekmektedir (23). Anevrizmaların yalnızca % 2'si çocukluk çağında görülür (17).

Anevrizmanın eşlik ettiği sistemik veya diğer organ patolojileri; aort koarktasyonu ve polikistik böbrek hastalığı, konnektif doku hastalığı (Fibromusküler displazi, Ehler-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Pseudoksantoma elastikum, Lupus eritematozis...vs), miscellanos hastalıklar (Osler-Weber-Rendu sendromu, arteritis, sistemik hastalıklar, orak hücreli anemi), enfeksiyon, neoplazm, travma olarak sayılabilir (1).

Anevrizmaların etiyopatogenezi; İntrakranial anevrizmaların etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. İleri sürülen ilk teori Forbus'a aittir. Yazar, 1930 yılında yaptığı otopsi ve histopatolojik çalışmalar sonucunda serebral damarların bazı noktalarında, özellikle bifurkasyonların apeksinde, muskularis media tabakasında konjenital bir defekt olduğunu ve bu noktalardan zamanla anevrizma geliştiğini ileri

sürmüştür. Ancak media tabakasındaki defektlerin hemen hemen her insanda bulunmasına karşılık herkeste anevrizma olmaması, konjenital media defektlerinin posterior sirkülasyonda daha fazla olmasına rağmen anevrizmaların % 90'nın anterior sirkülasyonda gelişmesi, çocukluk çağında anevrizmaların yok denecek kadar az olması ve de novo (yeni, sonradan oluşan) anevrizmaların da geliştiğinin anjiyografi ile gösterilmiş olması nedeni ile konjenital teorinin patogenezi açıklamakta yetersiz olduğu artık bilinmektedir. 1940 yılında Glynn tarafından yapılan çalışmada internal elastik membranın sağlam olması durumunda serebral arterlerin 600 mmhg basıncına dayanıklı olduğu gösterilmiş ve dolayısı ile anevrizma gelişiminde asıl faktörün media tabakasında ki konjenital defektler değil internal elastik membrandaki zayıflama olduğu ileri sürülmüştür. Bugün daha çok kabul edilen görüş, intrakranial anevrizmaların hipertansiyon, ateroskleroz ve hemodinamik stres gibi sonradan oluşan faktörlere bağlı olduğu yolundadır. Bir başka görüş ise anevrizmaların multifaktöriyel nedenlerle geliştiğini yani hem konjenital hem de sonradan oluşan faktörlerin rol oynadığını ileri sürmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar düz kas hücrelerinde ki apoptozun (programlanmış hücre ölümünün) ve genetik faktörlerinde anevrizma oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Türbülansın anevrizma oluşumunda rol oynamadığı ancak mevcut anevrizmanın büyümesine yol açtığı gösterilmiştir (28). Günümüzde kabul görmekte olan görüş ise genetik olarak kromozom anomalilerine bağlı musküler media ve lamina elastika internada konjenital olarak gelişen yetersizlik ve/veya yoklukları edinsel faktörlerinde etkisiyle anevrizmanın gelişmesine öncülük etmektedir.

Anevrizmaların sınıflandırılması; Yates, anevrizmaları 5 ayrı gruba ayırmıştır. Bunlar;

- 1- Sakküler (berry) anevrizmaları
- 2- Aterosklerotik fusiform anevrizmalar
- 3- Mikotik anevrizmalar
- 4- Travmatik anevrizmalar
- 5- Charcot-Bouchard'ın mikroanevrizmaları'dır.

Yaşargil, anevrizmaları morfolojik özelliklerine göre 2 gruba ayırmıştır. Bunlar;

1- Sakküler anevrizmalar (mikotik, sfilitik, travmatik ve dissekan gibi seyrek görülen anevrizmalar da dahil olmak üzere)

2- Fusiform anevrizmalar

Sakküler (berry) anevrizmalar : Sakküler anevrizmalar, olguların % 90'dan fazlasını kapsamaktadır. Bir arterin bir kenarında kese şeklinde ki genişleme şekli ile tanınırlar.

Fusiform anevrizmalar : Arterler uzamış ve genişlemiştir. Düzensiz şekli ile çevresel beyin dokusu ve sinir köklerine bası yapmaktadırlar.

Mikotik anevrizmalar : Bakterilerin çeşitli yollarla bir damarın media tabakasına gelip yerleşmesi ve burada nekroz yapması sonucu gelişen anevrizmalara mikotik anevrizmalar denilmektedir.

Dissekan anevrizmalar : Bunlar gerçek anevrizmalar değildirler. Elastik laminada ki bir zayıflık sonucu olarak duvar adeta ikiye ayrılmış ve kan, elastik lamina ile media katı arasında toplanmıştır. Bazen de kan media ile adventitia tabakası arasındadır.

İntraparankimal mikroanevrizmalar : Büyüklükleri 1 mm civarında olup parankim içindeki damarlarda yer alan bu lezyonlar daha çok ileri yaşlarda ve hipertansiyonu olan insanlarda dikkati çekmiştir. Çok sayıda olabildikleri için **miliyar** veya **Bouchard'ın mikroanevrizmaları** adı da verilmektedir.

Onkotik anevrizmalar : Kalp miksoması veya koryokarsinomadan kaynaklanan hücrel embolilerin serebral damar duvarına yerleşip burada zedelenmeler yapması sonucu onkotik anevrizmalar gelişebilir (23).

Anevrizmalar boyutlarına göre küçük anevrizmalar (10 mm'nin altında), büyük anevrizmalar (10-25 mm arasında), dev anevrizmalar (25 mm'nin üzerinde) olmak üzere sınıflandırılırlar. Yerleşim yerlerine göre sakküler anevrizmalar : % 85-90 karotis sisteminde (% 30'u anterior kommunikan arter, % 25 posterior kommunikan arter, % 20

orta serebral arter) ve % 5-15 vertebrobasiller sistemde (% 10 baziler arter, % 5 vertebral arter) görülürler (31).

Anevrizmalarda tanı : Günümüzde anevrizmaların kesin tanısı için seçilmesi gereken tanı yöntemi transfemoral yolla yapılan serebral anjiyografi'dir. Serebral anjiyografi mutlaka her iki karotid arter ve vertebral arterleri içerecek şekilde yapılmalıdır. Standart anteroposterior, lateral ve oblik görüntülerin yanı sıra gereken vakalarda ters oblik ve submentovertikal gibi ek görüntüler de elde edilmelidir (28).

Anevrizmalarda tedavi : Serebral anevrizmaların tedavisinde proksimal oklüzyon (Logue 1956), sarmalama (Dutton 1956), intraluminal trombozis (Mullan ve Dawley 1968), stereotaksik trombozis (Alksne 1965,1971,1977,1980) bugüne kadar uygulanmış indirekt yöntemlerdir, 1970 'li yıllarda ise mikrocerrahi teknikler uygulanmaya başlanmıştır (19) . Günümüzde intrakranial anevrizmaların tedavisinde endovasküler yöntemlerin giderek artan kullanımına rağmen halen en çok uygulanan ve kabul gören yöntem anevrizma boynunun klip ile kapatılarak anevrizmanın dolaşım dışında bırakılmasıdır (5). Önceki yıllarda tedavi için kullanılan ana arterin proksimalinin kapatılması (ligasyon), proksimal ve distalinin kapatılması (trapping) ve anevrizma üzerine adale sarılması gibi yöntemler günümüzde mecbur kalınmadıkça terk edilmiştir (28).

2.7 ANEVİRİZMA KLİPLERİ VE ÖZELLİKLERİ:

Günümüzde en kabul edilebilir anevrizma tedavi yöntemi mikrovasküler kliplemedir. Peroperatif dönemde anevrizma rüptürünü önlemek ve disseksiyonu kolaylaştırmak için geçici klipler, radikal tedavi için kalıcı klipler uygulanmaktadır (19). İdeal anevrizma klipi şu özellikleri taşımalıdır; yüksek gerilme kuvvetine sahip olmalı, kolay uygulanabilmesi için geniş açılmalı, manyetik olmayan materyalden yapılmalı ve MRG ile uyumlu olmalıdır (29). Geçici arteriyel klipleme ; anevrizma, mikrovasküler anastomoz, arteriovenöz shunt, oklüziv damar hastalıklarının operasyonunda başvurulmuş bir yöntemdir. Geçici klip sonrası bazen nörolojik komplikasyonların görülmesi üzerine yapılan histolojik, immünohistokimyasal ve farmakolojik çalışmaların hemen hepsinde endotel ve düz kas tabakasında hasar olduğu belirlenmiştir (15). Anevrizmanın boynuna koyulacak kalıcı klip anevrizma içine kan akımının tamamen kesilmesini sağlayacaktır. Bunun gerçekleşmesi esnasında anevrizma duvarından ya da boyuna yakın çıkan fonksiyonel damarları içermemelidir. Bu hazırlık işinde bazen anevrizma boyutu bu çalışmaya imkan vermez. Bu amaçla anevrizma kan akımını sağlayan parent damarlara geçici klipler koyularak anevrizma boyutu büzülerek küçülür. Böylece fonksiyonel arterler zarar görmeden klip ağzından disseksiyon ile uzaklaştırılır. Geçici klipler aynı zamanda prematüre rüptür anında kanamayı durdurmak için de kullanılır. Anevrizmanın lokalizasyonunu ve retrograd kan akımına bağlı bir veya iki veya üç klip koyulabilir. Geçici klipler, kalıcı klipler ile aynı model metale benzer. En önemli farkları kapanma kuvvetlerinin kalıcı kliplerin yarısı kadar olmasıdır. Bir diğer farkta geçici klip sağlam arter duvarına koyulurken kalıcı klip damar duvarına yerleştirilir. Bu işlemde kullanılan geçici kliplerin sonrasında olgularda ortaya çıkan nörolojik defisitler nedeniyle gözler geçici kliplerin arter duvarında hasar oluşturup oluşturmadıklarına çevrilince bu alanda deneysel bir çok çalışma yapılmıştır.

Geçici kliplerin cerrahi tedavide bu yadsınamaz yararları yanında kan akımını geçici engellemesiyle bozduğu perfüzyon basıncı ortaya çıkacak nörolojik hasara öncelik edebilmektedir. Bu beynin nöroanestezi yöntemi ve otheregülasyonun korunmasıyla engellenmesine rağmen yine de kalıcı defisitler geçici klipleme sonrası ortaya çıkabilmektedir. Geçici anevrizma klipiyle yapılan deneysel çalışmalarda arterlerin endotel ve düz kas tabakalarında hasar olduğu gösterilmiştir (15). Bu hasarın

oluşmasında kullanılan geçici klipleme süresi ile hasarın doğru orantılı olduğu bilinmektedir. Geçici klipleme süresi anevrizmanın ve çevresindeki damarların boyutuna, anevrizma duvarının yapısına (ince, kalın), perforanların çıkışına, arterlerin anevrizma duvarına yapışıklık derecesine, anevrizmanın pia ile komşuluğuna ve cerrahın deneyimine göre değişebilmektedir. Sabit, kalıcı ve güvenli bir sürenin beyin kan akımı ve fizyolojisinin kollateral beslenmenin de etkisiyle 3-5 dakika arasında (28, 30) olduğu bilinmektedir. Ancak bu süre kalıcı kliplerin damar duvarında hasar oluşturması için yeterlidir. Geçici klipleme konusunda pek çok cerrahın çekincesi vardır, genelde 2-5 dakikaya kadar geçici klipleme güven içinde yapılabilirki bu da kritik noktalar için yeterlidir (30). Bazı kaynaklarda bu süre 3 dakika olarak ifade edilmektedir (28). Daha uzun bir kliplemenin gerektiği hallerde ise beden ısı 33 dereceye kadar düşürülmeli, barbiturat kullanılmalıdır. Böylece tahminen 10 ile 20 dakikaya kadar zaman kazanmak mümkün olabilir (30).

Klipler kapama kuvvetine göre kalıcı ve geçici klipler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Kalıcı tedavi için kullanılan anevrizma klipleri 120-280 gms arasında kapama kuvvetine sahip iken ilk kez 1928 yılında Jefferson tarafından kullanılan ve 1980'lerden sonra rutin kullanıma giren geçici anevrizma klipleri ise 60-110 gms kapama gücüne sahiptir. Ayrıca klipler Dujovny ve Kossowsky tarafından mekanik özelliklerine göre alfa, mobil ve pivot dayanak noktalı klipler olmak üzere 3'e ayrılmışlardır. Alfa klipler çapraz bacak dizaynında olup Mayfield, Mc Fadden Vari-Angle, Sugita, Biemer, Drake, Rhoton, Sund, Yaşargil klipleri bu grupta yer alırlar. Mobil dayanaklı kliplere örnek olarak Scoville ve Acland klipleri verilebilir. Kutz klipleri ise pivot tip kliplere örnektir (9).

Geçici anevrizma klibine bağlı oluşan vasküler yaralanmayı önlemek ya da hafifletmek için geçici anevrizma klibi ile birlikte kalsiyum kanal blokeri, immunosupressif ilaçlar, antineoplastik ilaçlar, antagregan ilaçlar, antikoagülan ilaçlar, konverting enzim inhibitörleri, protein kinaz c inhibitörü, ornitin dekarboksilaz inhibitörü gibi bazı farmasötiklerin kullanımının gerektiği ileri sürülmüştür (15).

Kliplerin tarihsel gelişimi ; 1937’de Walter Dandy V benzeri gümüş klipi ilk kez internal karotid arter anevrizmasının boynunda uygulamıştır. Herbert olivecrone gümüş klipleri modifiye ederek kanatlar eklemiştir. Bu değişiklik klabin yeniden açılmasına izin vermektedir. Bununla birlikte bu klipler anevrizma boynunda kırılmaya ve kesme ve yırtılmalara neden olabilirdi. Schwartz, minyatür yaylı klipler üreterek bazı kısıtlamaların üstesinden gelmiştir. Mc Fadden tek el ile yarı kapanabilir ve yarı tutma klembi ile klip uyguladı ve kaldırdı. Schwartz klip geçici bir araç idi, ancak alternatifinin olmayışı nedeni ile çoğu hastada uygulandı. Schwartz klip çok genişti ve aplikatörü kullanılabilir değildi. 1952’de Mayfield ve Kees değişik uzunlukta 6 ile 15 mm boyutları arasında değişen klipler ürettiler. Drake klip’in ağzında açıklık vardı. Bu anevrizma boynunda komşu sinir ve arterlerin yaralanmasını önlemek içindi. Mc Fadden düz ağızlı ve künt kliplerin yerine yuvarlak klipler tasarladı. Loughheed-Kerr yaylı klipi sıra dışı bir klipti. Heifetz, zahmetli olmayan tel yaylı kapanabilir hafif yuvarlak ve dişli bir klip tasarladı. Anevrizma cerrahisinin modern döneminde ise mikroskobun rutin kullanılması ile anevrizma kliplerinin tasarımında yeni yeni talepler oldu. Özellikle cerrahlar dar ve derin cerrahi koridorlarda kullanabilecekleri anevrizma klabini araştırdılar. Yaşargil ve arkadaşları, bu sebeple dar ve güçlü kapanma basıncı olan çapraz yaylı klipler geliştirdiler. Sugita ve arkadaşları çok uzun bir klip (4 cm’nin üzerinde) tasarladılar. Bu klipi büyük boyutlu ve derin lokalizasyonlu anevrizmalarda kullanmışlardır. Her iki cerrahda klipler için bayonet klempler ve aplikatörler üretmişlerdir. MRG’nin kullanılmasıyla birlikte anevrizma kliplerinin dizaynı da MRG ile uyumlu bir hal almıştır ve çoğu şirket titanyum klipler üretmişlerdir. Steiner ilk titanyum klipi üretmiştir. Spetzler klip, MRG uyumu ve yeterli güvenli profil özellikleri nedeni ile iyi bir örnektir. Spetzler klip ticari olarak tümüyle titanyumdan yapılmış idi ve 4.3 teslaya kadar güvenliydi (11).

Anevrizma klipleri arasında % 10 - 14 arası nikel içerenler manyetik alandan etkilenmemektedirler. Diğerleri ise alaşım özelliklerine göre manyetik alanda değişik cevaplar vermektedirler. Çeşitli anevrizma kliplerinin manyetik alandaki hareketleri şu şekildedir :

1- Manyetik alandan hiç etkilenmeyenler:

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

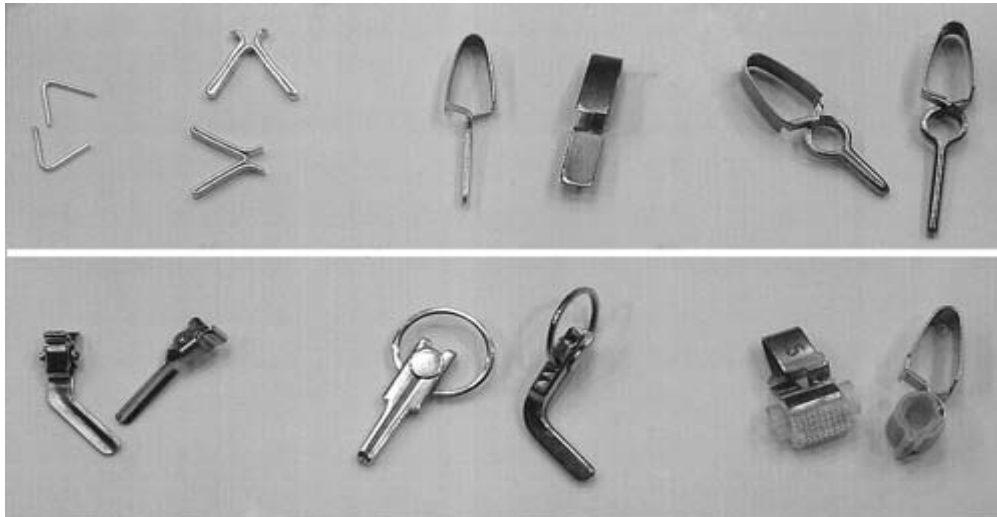
2- Manyetik alanda 45 derece oynayanlar:

- Mayfield

3- Manyetik alanda 70 derece oynayanlar:

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

4- Kapp klipleri anevrizma boynundan hep kaymışlar(23).



Şekil-7 :Öncülük eden anevrizma kliplerine ait bazı fotoğraflar gösterilmiştir. Üstte (soldan sağa) : V benzerik klip (1937 yılında Walter Dandy tarafından kullanılan orijinal klip) , Olivecrona klip , Mayfield and Drake klip Altta (soldan sağa doğru) :Heifetz klip , Loughheed and Kerr klip , Sundt klip (Aneurysm clips , Deon F.Louw, M.D., Taro Kaibara ,M.D., and Garnette R. Sutherland, M.D. , J Neurosurg 98 : 638-641 2003)

2.8. PİRASETAM :

Pirasetam (2 - oxo - 1 pyrrolidine acetamine) gamma aminobütirik asidin düşük molekül ağırlıklı bir derivesidir (4).

Pirasetam, nootropik ilaçların prototipidir. Etkilenmiş subkortikal fonksiyonlar dışında hasarlı nöronal aktiviteyi onardıkları ve beyinde telensefalik aktiviteyi iyileştirdikleri iddia edilmiştir. Diğer psikotrop ilaçlara benzemezler, sedasyon veya stimülasyona neden olmazlar ve çok yüksek dozlar verildiği zaman bile toksik etkileri yoktur (16). Pirasetam, geniş etki spektrumu olan bir ilaçtır. Epilepsi tedavisinde serebrovasküler tıkanıklıkların tedavisinde, motor afazide, amnezide ve şiddetli saç kayıplarında tedavide kullanılmıştır ve iyi sonuçlar elde edilmiştir. Pirasetamın farklı fakat birbirini tamamlayan kognitif fonksiyonlarına etkisine benzer şekilde etkileri ; trombosit antiagregan özelliği, reolojikal özelliği ve antioksidant mekanizması tanımlanmıştır. Ayrıca pirasetamın antiinflamatuvar, antiapoptotik ve immunomodülatör etkileri bildirilmiş bir ilaçtır (4).

Pirasetam ; klinikte ilk kullanılmış nootropik ajandır. Yukarıda sayılan özellikleri dışında sitoprotektif ve antihipoksik etkileri, morfolojik eritrosit anormalliklerini azaltıcı etkileri de çalışmalarda gösterilmiştir (21).

Pirasetamın nootropik (kognitif) etkisi ilk olarak tanımlanan etkisidir. Pirasetamın kan beyin bariyeri ve lokal vazomotor etkileri ve metabolik etkileri; oksijen ve glukoz kullanımını arttırmaları, laktat / piruvat oranını azaltmaları ve ATP yolağı ile bölgesel metabolizmayı onarmalarıdır. Pirasetamın trombosit antiagregan etkisi, trombosit prostoglandin sentezinin zincirinde Trombaksan A2 veya Trombaksan A2 sentetaz üzerine pirasetamın direkt inhibitör etkisine sekonder olarak meydana gelir (4).

Pirasetamın reolojikal etkisi; özellikle kırmızı hücreler ile ilişkilidir. Kısmi hücre membran değişikliklerine (örneğin lipid yapısı, prostoglandin sentezi ve azalmış spektrin fosforilasyonu) ve yine özellikle eritrositlerde görülen fakat trombositlerde ve beyaz

hücrelerde görülebilen bazı plazma protein fraksiyonlarındaki kısmi kalitatif değişikliklere (örneğin fibrinojen, makroglobulin ve Von Willebrand faktör’de olduğu gibi) neden olurlar (4).

Ratlar ile yapılmış deneysel modellerde pirasetamın intraperitoneal olarak 800 mg/kg dozunda kullanılmıştır ve pirasetamın hipoksiye karşı nöroprotektif etkisi gösterilmiştir (21). Minkova ve arkadaşları 200 mg/kg dozunda pirasetam ile 20 mg/kg E vitamini ve 50 mg/kg anthocyans’ın radyoprotektif olduklarını rapor etmişlerdir (4).

3 . MATERYAL VE METOD

Bu araştırma deneysel bir araştırma olup K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde yapıldı. Bu deneyin çalışma safhaları T.C. Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanlığınca incelenmiş ve 13.12.2011 tarihli, 2011/38 dosya numaralı, 2011/24 toplantı numaralı ve 3 numaralı karar numarası ile onaylandı. Bu araştırmanın ışık mikroskopi incelemeleri ve histopatolojik değerlendirilmesi Patoloji Ana Bilim Dalınca ve istatistiksel değerlendirilmesi de Halk sağlığı Ana Bilim Dalınca yapıldı.



Şekil-8 : Ksilazin hidroklorür (Ticari ismi : Rompun ampul %2 'lik 25 ml' lik enjeksiyonluk çözeltide)



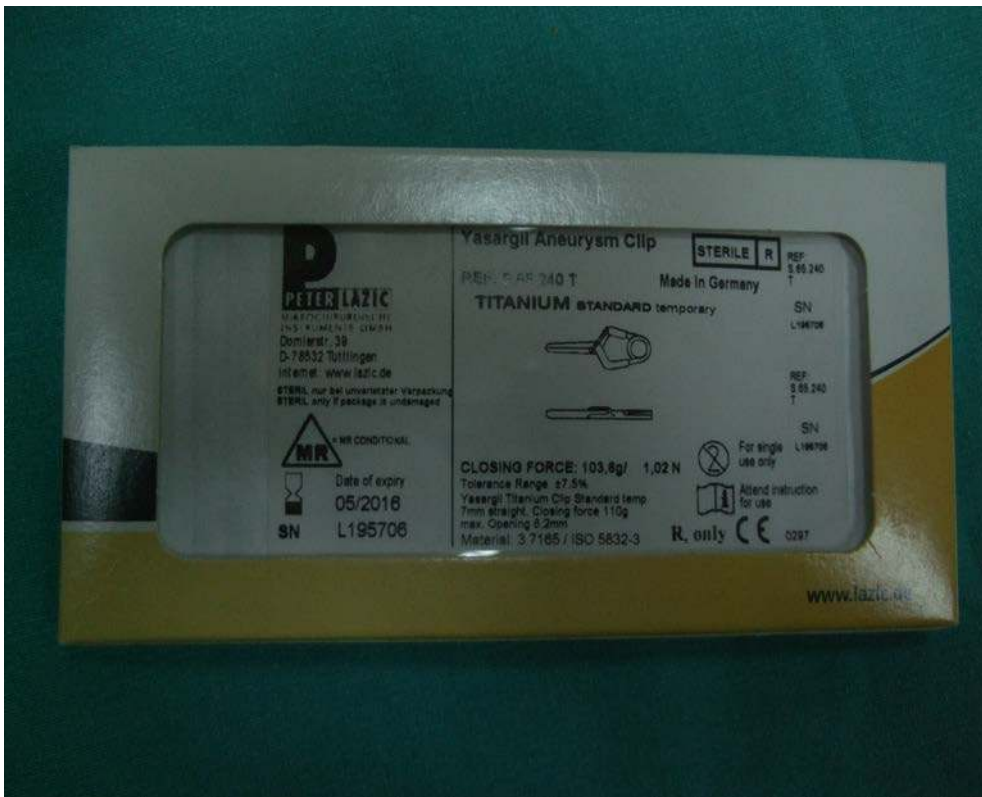
Şekil-9 : Ketamin hidroklorür (Ticari ismi : Alfamine %10 ‘luk enjeksiyonluk çözelti)



Şekil-10 : Pirasetam (Ticari ismi:Nootropil 1 gr ampul 5 ml’lik 12 ampul bir kutusunda)



Şekil-11 : Pirasetam (Ticari ismi:Nootropil 1 gr ampul 5ml)



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



Şekil-13 : Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibi

Deneyde kullanılan Yaşargil titanyum standart düz geçici anevrizma klibinin özellikleri;

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

3.1. DENEY HAYVANLARI :

Bu çalışmada , K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinden temin edilen ağırlıkları 220 gr ile 280 gram arasında değişen 35 (otuzbeş) adet sağlıklı sprague dawley tipi dişi rat kullanıldı. Ratlar deney süresince K.T.Ü. Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Merkezinde iki rat bir kafeste olacak şekilde 20-22 C sıcaklıkta 12 saat gündüz ve gece (aydınlık-karanlık) ışık döngüsünde olacak şekilde muhafaza edildi ve standart laboratuvar hayvan yemi ve su ile beslenerek izlendi..

3.2.GRUPLAR:

Deney hayvanları rastgele seçilen her grupta 7 deney hayvanı olacak şekilde sınıflandırıldı ve 5 gruba ayrıldı. Bu gruplar :

GRUP 1 (Kontrol grubu) : Bu grupta A.Carotis Communis cerrahi olarak ortaya konulmuş olup A.Carotis Communis'e herhangi bir anevrizma klibi uygulanmadı ve ilaç verilmedi. 3 gün sonra denek aynı cerrahi alandan açılarak A.Carotis Communis eksize edildi.

GRUP 2 : A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klibi ile 5 dakika süreyle kliplendi . 3. günün sonunda Yaşargil geçici düz anevrizma klibinin konulduğu cerrahi alandaki A.Carotis Communis eksize edildi.

GRUP 3 : A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klibi ile 10 dakika süreyle kliplendi. 3. günün sonunda Yaşargil geçici düz anevrizma klibinin konulduğu cerrahi alandaki A.Carotis Communis eksize edildi.

GRUP 4 : A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klibi ile 5 dakika süreyle kliplendi ve ardından deneğe 800 mg/kg dozunda pirasetam uygulandı ve pirasetam 3 gün boyunca verildi. 3. günün sonunda Yaşargil

geçici düz anevrizma klibinin konulduğu cerrahi alandaki A.Carotis Communis eksize edildi.

GRUP 5 : A. Carotis communis cerrahi olarak ortaya konuldu ve Yaşargil geçici düz anevrizma klibi ile 10 dakika süreyle kliplendi ve ardından deneğe 800 mg/kg dozunda pirasetam uygulandı ve pirasetam 3 gün boyunca verildi. 3. günün sonunda Yaşargil geçici düz anevrizma klibinin konulduğu cerrahi alandaki A.Carotis Communis eksize edildi.

3.3. METOD:

Deney hayvanları çalışma öncesinde yaklaşık 12 saat önce aç bırakıldı.

Deneklere intraperitoneal yoldan preanestezik ajan olarak 10 mg/kg dozunda Ksilazin Hcl (Ticari ismi : Rompun ampul % 2 'lik olup 25 ml'lik enjeksiyonluk çözeltidir) ve yine intraperitoneal yoldan 50 mg/kg dozunda ketamine Hcl (Ticari ismi : Ketalar ampul olup 500 mg enjektabl 1 flakondur) verilerek anestezi sağlandı.



Şekil-14 : Spraque-Dawley tipi ratın supine pozisyonda operasyon masasına alınışı



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



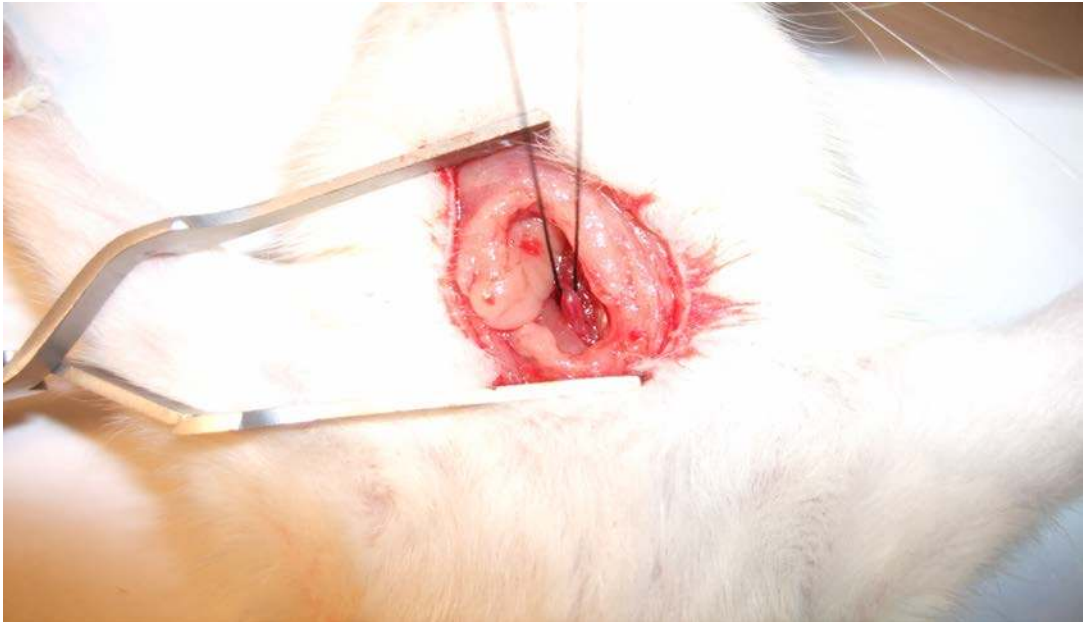
Şekil-16 : Operasyon sahasının transvers cilt,cilt altı insizyonu ile açılımı



Şekil-17 : Operasyon sahasının oblik cilt,cilt altı insizyonu ile açılımı



Şekil-18 : Opere edilen ratlarda sağ A.carotis communis'in ortaya konulması



Şekil-19 : Opere edilen ratlarda sağ A.carotis communis'in ortaya konulması



Şekil-20 : Opere edilen ratlarda A.carotis communis'e Yaşargil geçici düz anevrizma klibinin yerleştirilmesi



Şekil-21 : Opere edilen ratların gruplara ayrılması

Anestezi verilen denekler supine pozisyona alındı ve cerrahi alan povidon iyot ile (ticari ismi : Batticon solüsyon) boyandı. Daha sonra klavikulanın üzerinden oblik veya transvers insizyon kullanılarak sternokleidomastoid kas medialde olacak şekilde platisma, servikal fasya ve kas tabakaları dissee edilerek A.Carotis Communis ortaya konuldu.

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

2. gruptaki ratlarda sağ A.carotis communis ortaya konulduktan sonra Yaşargil geçici düz anevrizma klibi explore edilen alandaki sağ A.carotis communis'e konularak 5 dakika süreyle tutuldu ve 5. dakikanın sonunda anevrizma klibi çıkartılarak tabakalar karşılıklı olarak suture edildi ve povidon iyot ile pansuman edildi.

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

4.gruptaki ratlarda sağ A.carotis communis ortaya konulduktan sonra Yaşargil geçici düz anevrizma klibi explore edilen alandaki sağ A.carotis communis'e konularak 5 dakika süreyle tutuldu ve 5. dakikanın sonunda anevrizma klibi çıkartılarak 800 mg/kg dozunda pirasetam ratların ölçülen ağırlıklarına göre ayarlanarak intraperitoneal olarak tek doz halinde 3 gün boyunca verildi. Tabakalar karşılıklı olarak suture edildi ve povidon iyot ile pansuman edildi.

5.gruptaki ratlarda sağ A.carotis communis ortaya konulduktan sonra Yaşargil geçici düz anevrizma klibi explore edilen alandaki sağ A.carotis communis'e konularak 10 dakika süreyle tutuldu ve 10. dakikanın sonunda anevrizma klibi çıkartılarak 800 mg/kg dozunda pirasetam ratların ölçülen ağırlıklarına göre ayarlanarak intraperitoneal olarak tek doz halinde 3 gün boyunca verildi. Tabakalar karşılıklı olarak suture edildi ve

povidon iyot ile pansuman edildi. Postoperatif antibiyotik kullanılmadı ve tüm ratlar üç gün süre ile yaşatıldı.

Tüm deney hayvanları 3.günün sonunda opere edilen cerrahi alandan tekrar açılarak sağ A.carotis communis'ler çıkarıldı ve deneklere kansızlaştırma yolu ile ötenazi yapıldı. Alınan doku örnekleri numaralandırılarak 35 ayrı cam kavanoz içerisinde % 10'luk formaldehit çözeltisi içerisinde konularak K.T.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji A.B.D'na incelenmek üzere götürüldü.

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

3.4 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME:

Alınan doku örnekleri ışık mikroskobu altında 100'lük (X 100) ve 400'lük (X 400) büyütmelerde hematoksilin-eozin boyası ile boyanarak incelendi. Alınan doku örneklerinde damar endotel hücreleri ve damar düz kas tabakasındaki değişiklikler skorlamalar eşliğinde değerlendirildi. Buna göre;

Endotel hasarı 5 dereceye ayrılarak incelendi:

- 1.derece : Endotel tabakası var ve yaygın proliferasyon mevcut
- 2.derece : Endotel tabakası var ve kısman proliferasyon mevcut
- 3.derece : Endotel tabakası var ancak proliferasyon mevcut değil
- 4.derece : Endotel tabakası kısmen yok olmuş
- 5.derece : Endotel tabakası tamamen yok olmuş

Düz kas tabakası ise transvers hücre sayısı esas alınarak değerlendirme yapıldı ve buna göre 3 dereceye ayrıldı:

- 1.derece : 5 ve altındaki transvers hücre sayısı hipoplazik
- 2.derece : 6-7 sıra transvers hücre sayısı normal
- 3.derece : 8 ve üzerindeki transvers hücre sayısı hiperplazik

1. gruptaki (kontrol grubundaki) alınan örneklerin ışık mikroskobisi altında incelenmesinde tüm örneklerde endotel tabakası 3. dereceye yani endotel tabakası var ancak proliferasyon mevcut değil karşılık geldi. Damar düz kas tabakası transvers hücre sayımında ise 4 örnekte 2.derece yani 6-7 transvers hücre sayısı normal , 3 örnekte ise 1.derece yani 5 ve altında transvers hücre sayısı , hipoplazik olarak izlendi.

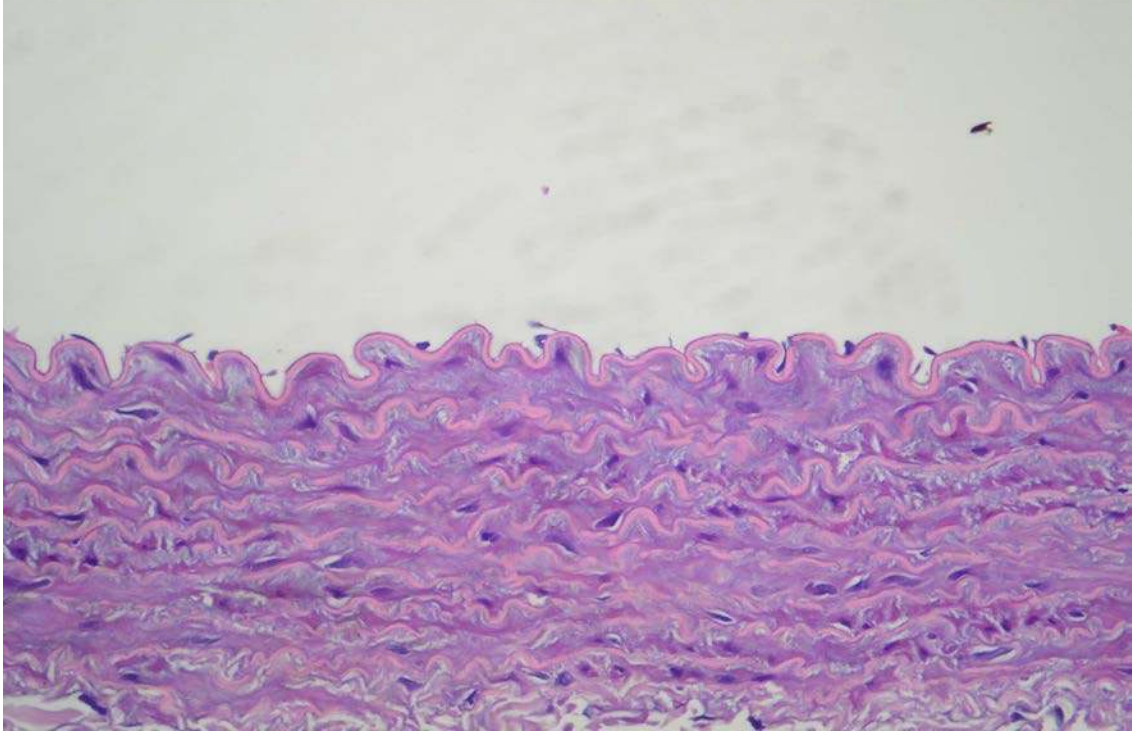
2.gruptaki alınan örneklerin ışık mikroskobisi altında incelenmesinde 2 örnekte endotel 3. dereceye yani endotel tabakası var ancak proliferasyon mevcut değil karşılık geldi ve 5 örnekte ise endotel hasarı 4. dereceye yani endotel tabakası kısmen yok olmuş karşılık geldi. Damar düz kas tabakası incelemelerinde ise 4 örnekte 1.derece yani 5 ve

altında transvers hücre sayısı, hipoplazik olarak izlendi ve 3 örnekte ise 2.derece yani 6-7 transvers hücre sayısı normal olarak tespit edildi.

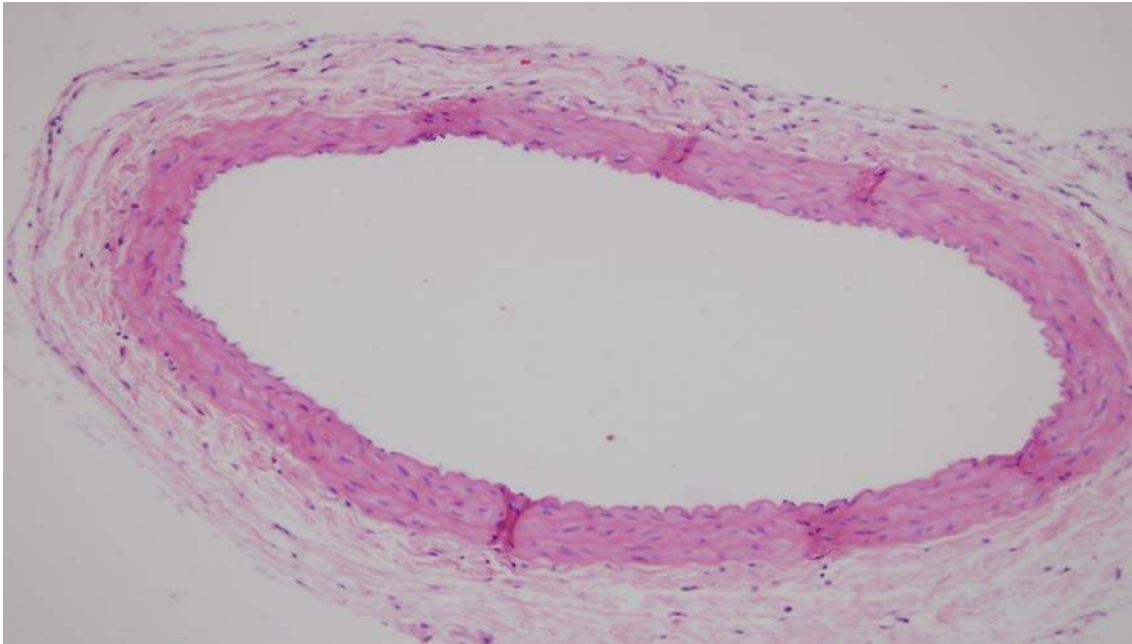
3.gruptaki alınan örneklerin ışık mikroskopisi altında incelenmesinde 2 örnekte endotel 3. dereceye yani endotel tabakası var ancak proliferasyon mevcut değil karşılık gelindi ve 5 örnekte ise endotel hasarı 4. dereceye yani endotel tabakası kısmen yok olmuş karşılık geldi. Damar düz kas tabakası incelemelerinde ise 5 örnekte 1. derece yani 5 ve altında transvers hücre sayısı , hipoplazik olarak izlendi ve 2 örnekte ise 2. derece yani 6-7 transvers hücre sayısı , normal olarak tespit edildi.

4.gruptaki alınan örneklerin ışık mikroskopisi altında incelenmesinde 2 örnekte endotel 3. dereceye yani endotel tabakası var ancak proliferasyon mevcut değil karşılık gelindi ve 5 örnekte ise endotel hasarı 4. dereceye yani endotel tabakası kısmen yok olmuş karşılık geldi. Damar düz kas tabakası incelemelerinde ise 5 (beş) örnekte 1. dereceye 5 ve altında transvers hücre sayısı , hipoplazik olarak izlendi ve 1(bir) örnekte ise 2.derece yani 6-7 transvers hücre sayısı normal olarak tespit edildi , 1 (bir) örnekte ise 8 ve üzerindeki transvers hücre sayısı hiperplazik olarak değerlendirildi.

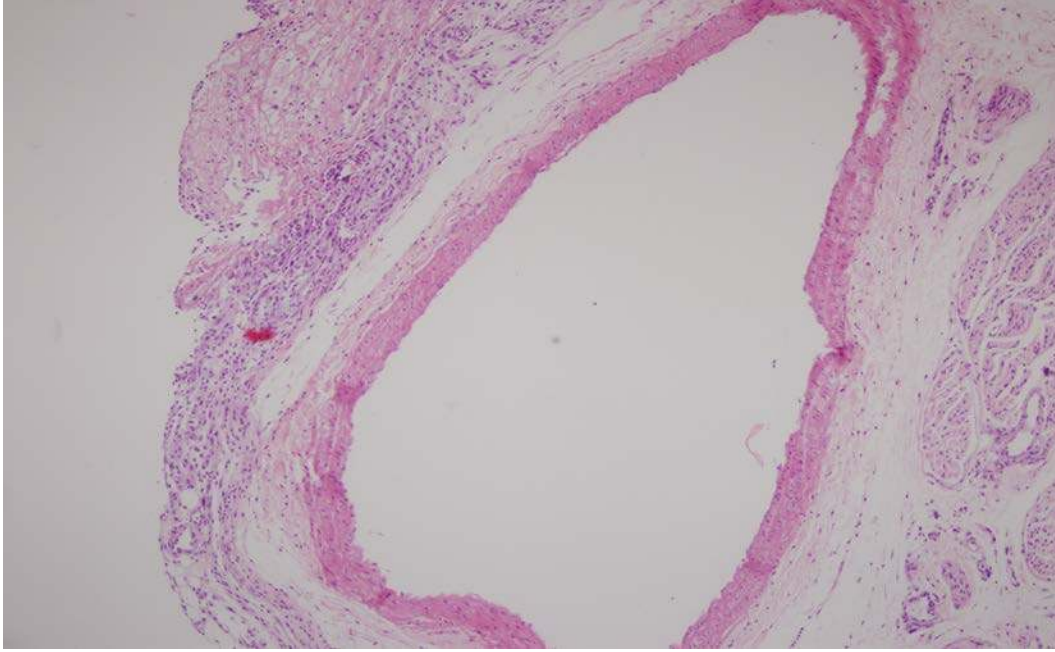
5.gruptaki alınan örneklerin ışık mikroskopisi altında incelenmesinde 1(bir) örnekte endotel 3. dereceye yani endotel tabakası var ancak proliferasyon mevcut değil karşılık gelindi ve 6 (altı) örnekte ise endotel hasarı 4. dereceye yani endotel tabakası kısmen yok olmuş karşılık geldi. Damar düz kas tabakası incelemelerinde ise 7 (yedi) örnekte 1.dereceye yani 5 ve altında transvers hücre sayısı , hipoplazik olarak karşılık geldi.



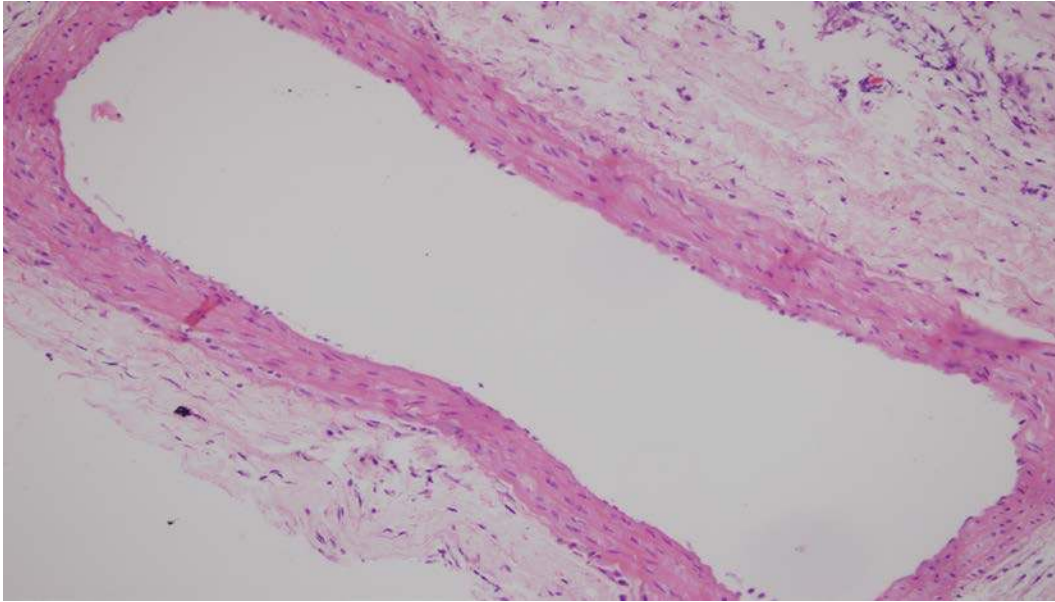
Şekil - 22 : Normal damar yapısı



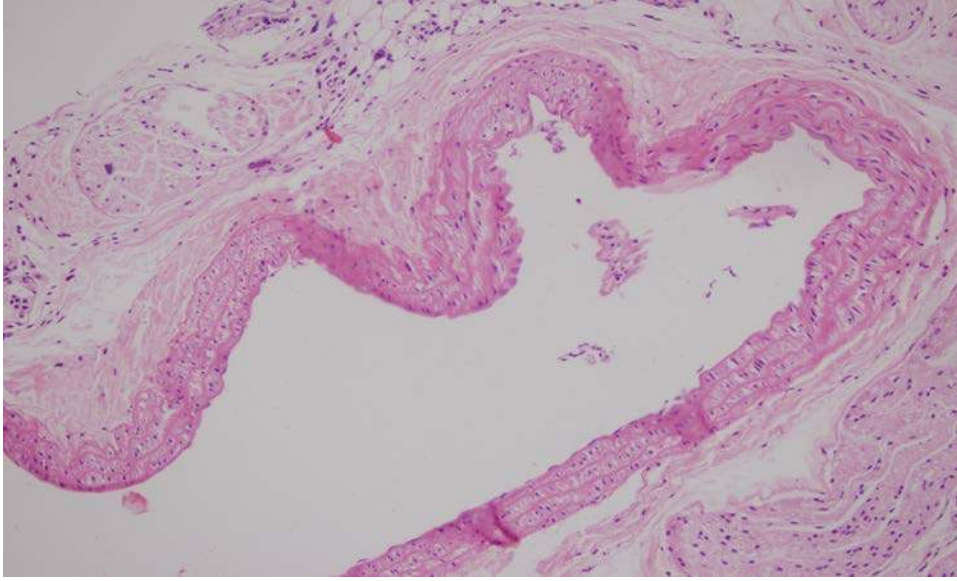
Şekil - 23 : Grup – 1 (kontrol grubu) : Anevrizma klibinin ve herhangi bir ilaç uygulamasının yapılmadığı grup



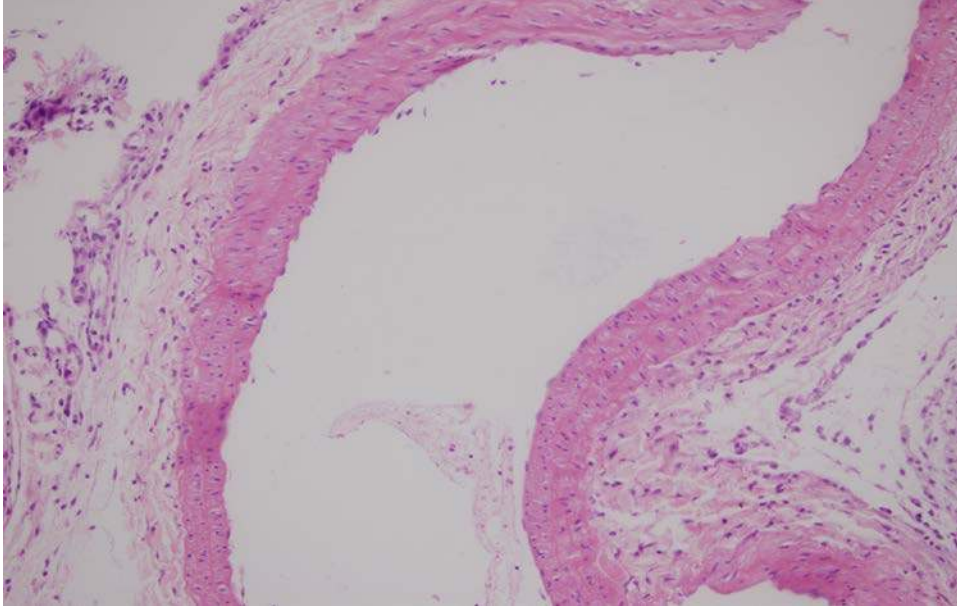
Şekil - 24 : Grup-2 : Anevrizma klibinin 5 dakika süreyle uygulandığı gruptan ,endotel tabakası kısmen yok olmuş, damar düz kas hücreleri normal olarak izlenmekte



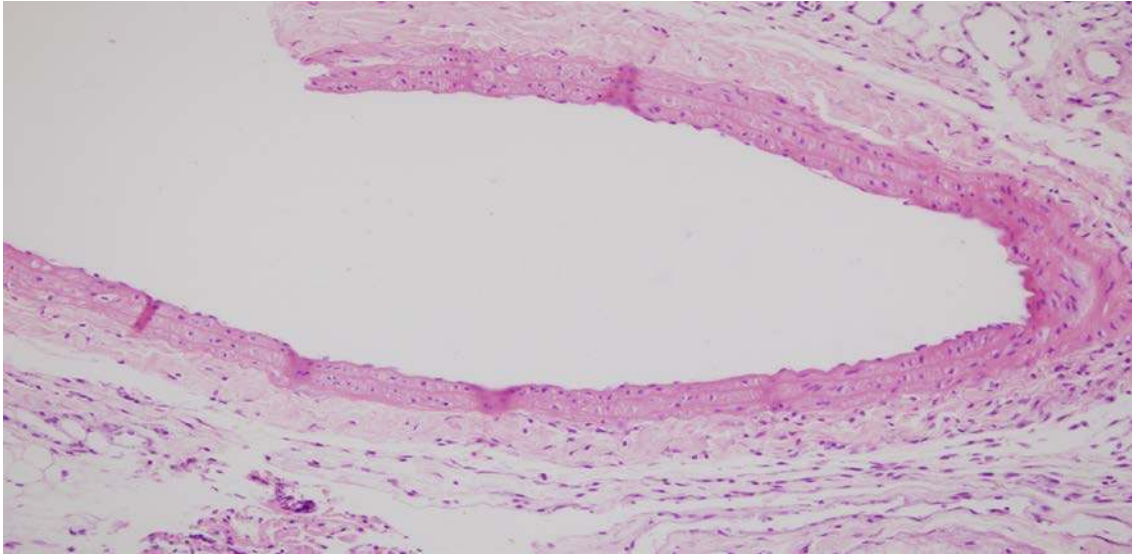
Şekil - 25 : Grup - 2 : Anevrizma klibinin 5 dakika süreyle uygulandığı grup, endotel tabakası kısmen yok olmuş, perivasküler kronik iltihap izlanmakta ve yer yer damar düz kas hücrelerinde azalma izlenmekte



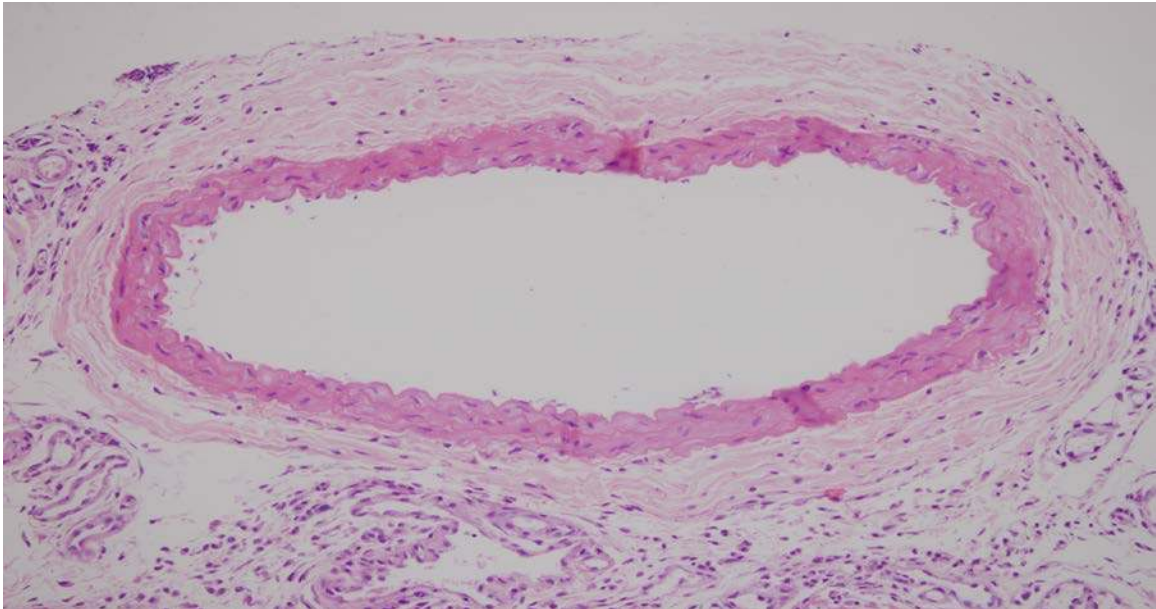
Şekil - 26 : Grup - 3 : Anevrizma klibinin 10 dakika süreyle uygulandığı grup, endotel tabakası ve damar düz kas tabakasında yer yer azalma izlenmekte



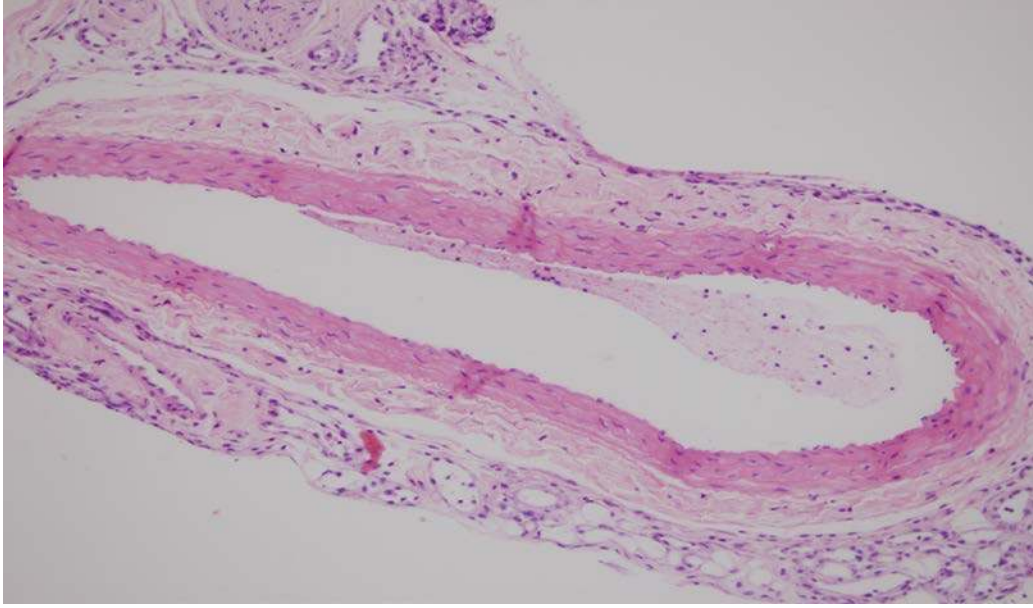
Şekil - 27 : Grup – 3 : Anevrizma klibinin 10 dakika süreyle uygulandığı grup, endotel tabakası ve damar düz kas tabakasında yer yer azalma izlenmekte



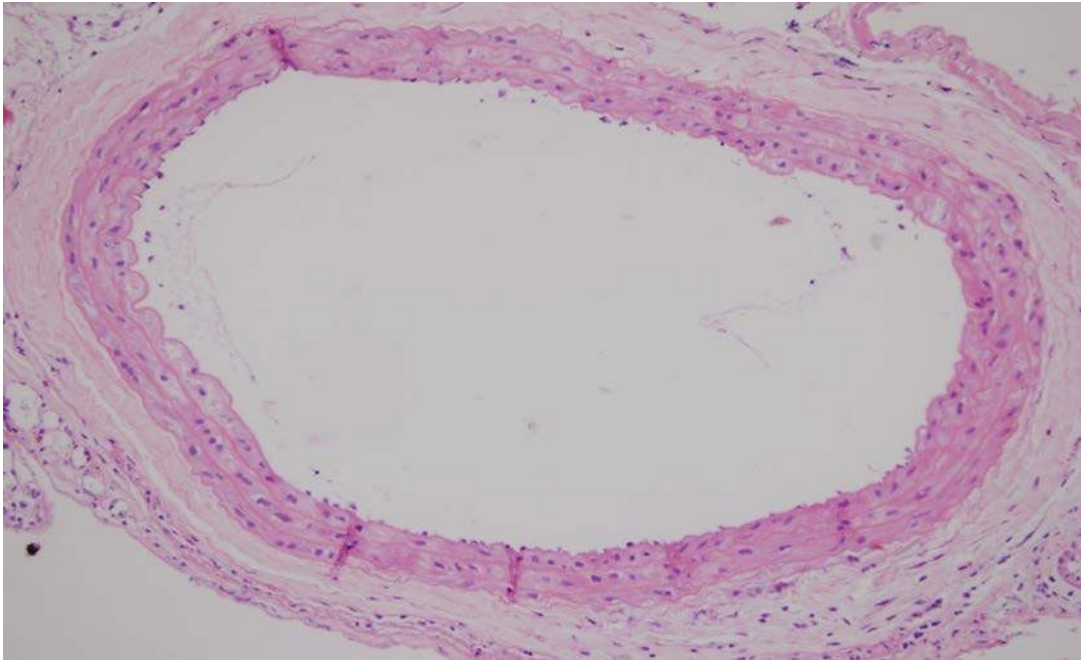
Şekil - 28 : Grup - 4 : Anevrizma klibinin 5 dakika süreyle uygulandığı ve ardından 3 gün boyunca pirasetam verilen grup , endotel tabakasında ve damar düz kas tabaksında belirgin kayıp izlenmekte



Şekil - 29 : Grup - 4 : Anevrizma klibinin 5 dakika süreyle uygulandığı ve ardından 3 gün boyunca pirasetam verilen grup , endotel tabakasında ve damar düz kas tabaksında belirgin kayıp izlenmekte



Şekil - 30 : Grup - 5 : Anevrizma klibinin 10 dakika süreyle uygulandığı ve ardından 3 gün boyunca pirasetam verilen grup , endotel tabakası ve damar düz kas tabakasında kısmen kayıp izlenmekte



Şekil - 31 : Grup - 5 : Anevrizma klibinin 10 dakika süreyle uygulandığı ve ardından 3 gün boyunca pirasetam verilen grup , endotel tabakası ve damar düz kas tabakasında kısmen kayıp izlenmekte

3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Tablo-1: 1. grupta endotel ve damar düz kas hasarı üzerine elde edilen bulgular

1. Grup	Endotel hasarı	Damar düz kas hasarı
1. denek	3.derece	1.derece
2. denek	3.derece	1.derece
3. denek	3.derece	2.derece
4. denek	3.derece	2.derece
5. denek	3.derece	2.derece
6. denek	3.derece	2.derece
7. denek	3.derece	1.derece

Tablo-2: 2. grupta endotel ve damar düz kas hasarı üzerine elde edilen bulgular

2. Grup	Endotel hasarı	Damar düz kas hasarı
1. denek	4.derece	1.derece
2. denek	3.derece	1.derece
3. denek	4.derece	2.derece
4. denek	4.derece	1.derece
5. denek	3.derece	1.derece
6. denek	4.derece	2.derece
7. denek	4.derece	2.derece

Tablo-3: 3. grupta endotel ve damar düz kas hasarı üzerine elde edilen bulgular

3. Grup	Endotel hasarı	Damar düz kas hasarı
1. denek	4.derece	2.derece
2. denek	3.derece	1.derece
3. denek	3.derece	1.derece
4. denek	4.derece	1.derece
5. denek	4.derece	1.derece
6. denek	4.derece	1.derece
7. denek	4.derece	2.derece

Tablo-4: 4. grupta endotel ve damar düz kas hasarı üzerine elde edilen bulgular

4. Grup	Endotel hasarı	Damar düz kas hasarı
1. denek	4.derece	3.derece
2. denek	3.derece	2.derece
3. denek	4.derece	1.derece
4. denek	4.derece	1.derece
5. denek	4.derece	1.derece
6. denek	4.derece	1.derece
7. denek	3.derece	1.derece

Tablo-5: 5. grupta endotel ve damar düz kas hasarı üzerine elde edilen bulgular

5. Grup	Endotel hasarı	Damar düz kas hasarı
1. denek	3.derece	1.derece
2. denek	4.derece	1.derece
3. denek	4.derece	1.derece
4. denek	4.derece	1.derece
5. denek	4.derece	1.derece
6. denek	4.derece	1.derece
7. denek	4.derece	1.derece

Tablo-6 : Düz kas hasarı için istatistik sonuçları

Düz kas hasarı için istatistik sonuçları		
	Median değer	Min-max değerler
1.grup	2	1-2
2.grup	1	1-2
3.grup	1	1-2
4.grup	1	1-3
5.grup	1	1-1

P = 0,262 Düz kas hasarı için istatistik sonuçları anlamlı değildir.

Tablo-7 : Endotel hasarı için istatistik sonuçları

Endotel hasarı için istatistik sonuçları		
	Median değer	Min-max değerler
1.grup	3	3-3
2.grup	2	2-3
3.grup	2	2-3
4.grup	2	2-3
5.grup	2	2-3

$P = 0,010$ Endotel hasarı için istatistik sonuçları anlamlıdır.

Endotel hasarında anlamlı farklılık saptandığı için post. hoc olarak Borferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı.

Burada karşılaştırmalar kontrol grubu ile tüm gruplar arasında , karotise 5 dakika anevrizma klibinin koyulduğu grup ile karotise 10 dakika anevrizma klibinin koyulduğu grup arasında , karotise 5 dakika anevrizma klibinin koyulduğu grup ile karotise 10 dakika anevrizma klibinin koyulduğu ve 3 gün boyunca pirasetam uygulanan grup arasında , karotise 10 dakika anevrizma klibinin koyulduğu grup ile karotise 10 dakika anevrizma klibinin koyulduğu ve 3 gün boyunca pirasetam uygulanan grup karşılaştırıldı.

Karşılaştırma sayısı 7'dir. 0,05 yediye bölündüğünde Mann-Whitney U testinde 0,007 'den küçük olan değerler anlamlı kabul edilmiştir. Bu durumda anlamlı olanlar diğer gruplar kontrol grubuna göre anlamlıdır.

4. BULGULAR

Işık mikroskopisinde 100'lük(x 100) ve 400'lük(x 400) büyütmelerde yapılan incelemelerde Yaşargil düz geçici anevrizma klibinin endotelial tabakalarda endotelial hücrelerde desquamasyon ve fokal kayba neden olduğu tespit edildi. Damar düz kas tabakalarında yer yer hipoplazik değişiklikler (damar düz kas hücre tabakasının sayısında azalma) izlendi. Aynı zamanda bazı preparatlarda perivasküler alanda fibroadipoz doku içerisinde eksuda kitleleri ve plazma hücrelerinden zengin kronik inflamasyon saptandı.

Kontrol grubu ile yani herhangi bir anevrizma klibinin veya ilacın uygulanmadığı grup ile diğer anevrizma kliplerinin uygulandığı 2., 3., 4. ve 5. gruplar karşılaştırıldığında anevrizma klibine bağlı endotel hasarı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuşken damar düz kas hasarı istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Anevrizma klibinin 5 dakika süreyle uygulandığı 2.grup ile anevrizma klibinin 10 dakika süreyle uygulandığı 3. gruplar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında anevrizma klibinin uygulama süresi ile endotel hasarı ve damar düz kas hasarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Anevrizma klibinin 5 dakika uygulandığı 2. grup ile anevrizma klibinin 5 dakika uygulandığı ve pirasetam verildiği 4.. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Anevrizma klibinin 10 dakika uygulandığı 3. grup ile anevrizma klibinin 10 dakika uygulandığı ve pirasetam verildiği 5. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

5. TARTIŞMA

İntrakranial anevrizmaların ideal tedavisi cerrahi olarak klip uygulanmasıdır (18). Kalıcı klipler radikal tedavi için kullanılırken (19) geçici anevrizma klipleri anevrizma, mikrovasküler anastamoz, arteriovenöz shunt, oklüziv damar hastalıklarının operasyonunda ve endovasküler girişimlerde sıkça başvurulmuş bir yöntemdir (15). Geçici anevrizma klipleri anevrizma cerrahisinde disseksiyon esnasında anevrizma içindeki basıncı düşürmek için, anevrizmanın boyutunu küçültürek disseksiyonu kolaylaştırmak için anevrizmanın içinde kliplere engel olabilecek kalsifikasyon ve aterom plağını anevrizmayı açarak alabilmek için elektif olarak ya da anevrizma rüptüründe olduğunda acil olarak patent arterdeki kan akımını geçici olarak durdurmak için kullanılmaktadır (8). Geçici arteryel klip uygulamalarından sonra bazen nörolojik komplikasyonların gelişmesi üzerine geçici arteryel kliplere bağlı oluşan değişiklikleri anlamak için yapılan histolojik, immünohistokimyasal ve farmakolojik çalışmaların hemen hepsinde endotel ve düz kas tabakasında hasar oluştuğu belirlenmiştir (15). Bu vasküler yaralanmayı önlemek amacıyla daha önce çok çeşitli ilaçlar deneysel çalışmalara konu olmuştur . İlaç dışında çalışmalar da gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla Kuzeyli ve ark. geçici klip uygulamadan önce klips ayaklarını içerecek boyutta cerrahi ve ezilmiş kas dokusunun klipsin uygulanacağı damar segmenti üzerine yerleştirilmesinin yararlı olabileceğini göstermişlerdir (33). Biz bu çalışmada geçici anevrizma klibine bağlı ratlarda A.carotis communis 'te meydana gelen vasküler hasar üzerine pirasetamin etkinliğini ölçmeye çalıştık.

Anevrizma cerrahisinde geçici klipaj uygulaması ilk kez 1928 yılında Jefferson tarafından kullanılmış olup geçici klip uygulamasının iskemik nörolojik defisitlere neden olmaması için mannitol, barbiturat, E vitamini ve deksametazon gibi ilaçlar uygulanmıştır (19). Anevrizma operasyonları için geçici anevrizma klibinin kullanılma süresi ile ilgili

kaynaklarda çok çeşitli süreler ifade edilmektedir (3 dakika - 5 dakika - 10 dakika - 20 dakika - 110 dakika). Bizim yaptığımız çalışmada 5 dakika ve 10 dakika süreyle yapılan kliplerde endotelial vasküler hasar istatistiksel olarak anlamlı izlenmişken damar düz kas hasarı istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak 5 ve 10 dakikalık yapılan geçici anevrizma kliplerinde endotel ve damar düz kaslarındaki hasar yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesi kullandığımız Yaşargil geçici anevrizma klibine de bağlı olabilir. Çünkü yapılan bazı çalışmalarda (19) mayfield klibi ile yaşargil geçici ve kalıcı anevrizma klipleri karşılaştırılmış ve mayfield geçici klipte hasarın daha fazla olduğu belirtilmiştir (19). İstatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemesi kullanılan hayvan modeli ile ilgili de olabilir. Bazı çalışmalarda tavşan modelleri bazı çalışmalarda da ratlar kullanılmıştır. Reidy ve arkadaşları tavşan ve sıçanlar arasındaki hasara uğramış endotelial hücre gelişim oranının farklı olduğunu belirtmişlerdir (33). Yine yapılan benzer çalışmalarda da endotel hasarı yönünden anlamlı fark izlenmişken damar düz kas hasarı yönünden anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Pirasetam (2-oxo-1-pyrrolidine-acetamine), gamma-aminobütirik asidin düşük moleküler ağırlıklı bir derivativesidir. Pirasetam yaygın etki spektrumu olan bir ilaçtır. Epilepsi tedavisinde, serebrovasküler tıkanıklıkların tedavisinde, motor afazinin tedavisinde, amnezi tedavisinde ve şiddetli saç kayıplarında kullanılmıştır ve tedavide iyi sonuçlar gözlenmiştir (4). Pirasetam ilk olarak klinikte nootropik bir ajan olarak kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda sitoprotektif, antihipoksik, antioksidan ve mikrosirkülasyonu koruyucu etkileri ispatlanmıştır. Santral ve periferik etkilerinin yanı sıra trombosit agregasyonu ve morfolojik eritrosit anormalliklerini azaltıcı ve periferik mikrosirkülasyonu düzenleyici etkileri vardır (21). Pirasetam'ın akut stroke ile ilgili yapılan çalışmalarda bölgesel serebral kan akımını arttırdığı rapor edilmiştir (22). Sonuç olarak pirasetam antioksidan, trombosit antiagregan, reolojik, antiinflamatuvar, antiapoptotik, sitoprotektif, antiinflamatuvar etkileri olan bir ilaçtır (4).

Pirasetam çok geniş etki spektrumuna sahip olmasına rağmen geçici anevrizma klibine bağlı vasküler hasarın önlenmesi ya da hafifletilmesinde istatistiksel olarak etkinliği anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz doz (800

mg/kg) deneysel çalışmalarda hipoksiye karşı nöroprotektif etkili olduğu gösterilen bir dozdur (21). Pirasetam aynı zamanda yan etki profili de son derece düşük bir ilaçtır. Ratlar üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında 6 ay boyunca oral olarak 100 mg/kg ile 1000 mg/kg ile tedavi edilmiş ve hiç toksik etki gösterilmemiştir (4). Yaptığımız alışma nc günde sonuçlandırıldığı için belki yapacağımız çalışmanın süresi geniş tutulursa anlamlı bir fark izlenebilirdi ancak bizim amacımız erken dönemde oluşabilecek bir hasara ve bunu önlemeye yönelik karşı pirasetamın etkinliğini görmek idi.

6. SONUÇ

İntrakranial anevrizma tedavisinde de kullanılan geçici anevrizma kliplerine baēlı olarak vasküler endotelyal ve düz kas tabakasında hasar izlenirken istatistiksel olarak vasküler endotelyal tabakadaki hasar anlamlıdır. 5 ve 10 dakikalık klip uygulama süreleri ile ilgili olarak istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Geçici anevrizma klibine baēlı olarak gelişen vasküler hasarı önlemeye ya da hafifletmeye yönelik uygulanan pirasetam tedavisinin etkinliğinin ise istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gözlemledik.

Biz bu çalışmanın sonucunda geçici anevrizma kliplemesine baēlı meydana gelen vasküler hasarda pirasetam uygulamasının geçici anevrizma klibine baēlı vasküler hasarı önlemede veya hafifletmede etkili olmadığını düşünöyoruz.

7. (TÜRKÇE) ÖZET

Biz bu çalışmamızda geçici anevrizma klibine bağlı olarak gelişen vasküler hasarların azaltılmasında veya önlenmesinde pirasetamın etkinliğini ölçmeyi amaçladık. Bu amaçla 35 adet dişi rat üzerinde çalışma yapıldı. Ratlar 5 gruba ayrıldı. 4 grupta sağ A.carotis communis'lere Yaşargil düz geçici anevrizma klibi uygulandı ve 4. ve 5. gruplarda kliplemeye ilaveten 3 gün boyunca pirasetam ilacı uygulandı. Endotel ve damar düz kas tabakası histopatolojik olarak incelenerek sınıflandırıldı. Sonuçta geçici anevrizma kliplemesine bağlı olarak meydana gelen endotel ve damar düz kas tabakasında hasarı önlemeye ya da hafifletmeye yönelik pirasetam uygulaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Anahtar Kelimeler : Geçici anevrizma klibi, A. Carotis communis, vasküler hasar, pirasetam, endotelial hasar, damar düz kas hasarı

8. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)

In this study we evaluated effects of piracetam on preventing or reducing vascular damage induced a temporary clipping . For this purpose, studies were performed on 35 female rat . Rats were divided into 5 groups. Temporary Yaşargil aneuysm clip straight into 4 groups performed to right A.carotis communis and the 4 and 5 groups in addition clipping piracetam medication adminestered for 3 days. Examined histopatologically classified as endothelial and vascular smooth muscle layer . As a result, which result from temporary aneurysm clipping endothelial and vascular smooth muscle layer to prevent or alleviate the damage was not statistically significant for the application of piracetam.

Key words : Temporary aneurysm clip, A.Carotis communis, vascularly damage, piracetam , endothelial damage, vascularly smooth muscle damage

9. KAYNAKLAR

1. Akar Z, Canbaz B , Özçınar G, Kuday C, Sayın E, Çıplak N, Özyurt E, Ak H, Akçura S: Aneurysm and additional pathology , Türk Nöroşirurji Dergisi , 2: 154 - 157, 1991).
2. Akar Z, Canbaz B , Özçınar G, Kuday C, Sayın E, Özyurt E, Ak H, Akçura S: Rebleeding risk in aneurysmal subarachnoid hemorrhage, Türk Nöroşirurji Dergisi, 3: 176-180, 1992
3. A.L. Rhoton : Cranial anatomy and surgical approaches. October 2003, Volume 53 , p: 81
4. Altaş E, Ertekin M.V, Kuduban O, Gündoğdu C , Demirci E , Sutbeyaz Y : Effects of piracetam supplementation on cochlear damage occurring in guinea pigs exposed to irradiation Biol. Pharm. Bull 29 (7) 1460-1465 , 2006
5. Bayar A.M, Erdem Y.,Değer H.Gökçek C., Yaşılı U., Tekiner A.: The value of angiographic evaluation after aneurysm surgery , Turkish neurosurgery ,Türk Nöroşirurji Dergisi , 14(1): 1-5 ,2004
6. Büyükmumcu M, Ziylan T, Salbacak A, Erongun U, Karabulut A.K : The investigation of circle of Willis'segment measurements in human fetuses, Türk nöroşirurji dergisi , 1996
7. Büyükmumcu M, Karabulut A:K, Şeker M, Ziylan T, Salbacak A, Erongun U : İnsan fötüslerinde Willis poligonuna ait varyasyonların araştırılması, Türk nöroşirurji dergisi ,1999
8. Canbaz B, Akar Z, Özçınar G, Kuday C., Sayın E, Sarıoğlu Ç.A, Özyurt E, Ak H : A series of 251 operated intracranial aneurysm cases , Türk Nöroşirurji Dergisi, 3: 161-164, 1992

9. Coşar M: Geçici anevrizma klipinin aterosklerotik tavşan karotis arteri üzerine etkisinin morfolometrik ve ultrastrüktürel analizi. Uzmanlık tezi, SSK Okmeydanı eğitim ve araştırma hastanesi Beyin ve sinir cerrahisi kliniği. İstanbul 2005
10. Demirçivi F, Çapraz M, Bezircioğlu H, Sucu K.H, Tektaş Ş : Non-aneurysmal Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage (Case Report), Türk Nöroşirurji Dergisi 6: 36-38 , 1996
11. Deon F. Louw M.D., Wilson T. Asfora, M.D., and Garnette R. Sutherland, M.D. : A brief history of aneurysm clips, Neurosurg Focus 11(2): Article 4, 2001
12. Fox JL: İntracranial aneuysms, Vol 1 ,Springer Verlak, New York, 1983
13. Heros RC and Marcos JJ : Cerebrovascular Surgery : Past, present and future, Neurosurgery 47: 1007-1033, 2000
14. Jungueira L.C ,Carneiro J, Kelley R.O :Temel Histoloji (Çev. Y.Aytekin) ,Barış Kitabevi, Aralık 1991 254-272
15. Kadioğlu H.H.,Barlas E, Kayaoğlu Ç.R, Tüzün Y , Aydın İ.H : The effect of nimodipine on vascular injury after temporary clipping in a rabbit model, AÜTD 28: 331-336 , 1996
16. Modulating effect of the nootropik drug piracetam on stres and subsequent morphine-induced prolactin secretion in male rats, A.Matton, S.Engelborghs,F.Bollengier,E.Finne & L.Vanhaeist : British Journal of Pharmacology (1996) 117, 502-506
17. Mark S. Greenberg : Handbook of neurosurgery, Sixth edition, pp: 785 , 807
18. Men S., Öztürk M.H., Fırat M.M., Çekirge S., Seçkin H., Acıduman A., Kars Z., Şekerci Z.,Hekimoğlu B.: Endovascular treatment of intracranial aneurysm Türk Nöroşirurji Dergisi 13: 26-34 ,2003
19. Ösün A, Acar Ü, Gidener S, Güven H : Effects of aneurysm clips to the vascular endothelium of rabbit carotid artery. Türk Nöroşirurji Dergisi , 4: 67-71 , 1994

20. Özbey B : Crush arter yaralanması modelinde doksisisiklinin intimal kalınlaşmayı önleyici etkisi , Uzmanlık Tezi . Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Plastik ve Rekonstruktif Cerrahi, 2005
21. Özkan S, İkizceli İ, Sözüer E.M, Avşaroğulları L, Öztürk F, Muhtaroğlu S, Akdur O, Küçük C, Durukan P : The effect of piracetam on brain damage and serum nitric oxide levels in dogs submitted to hemorrhagic shock , deneysel çalışma, Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2008 ; 14(4): 277-283
22. Peter Paul De Deyn , Jacques De Reuck , Walter Debert , Robert Vlietinck , Jean-Marc Orgogozo , for members of the piracetam in Acute stroke study (PASS) group: Treatment of acute ischemic stroke with piracetam. Stroke, 28: 2347-2352 , 1997
23. Prof.Dr. Ali Çetin Sarıoğlu: Subaraknoid Kanama, Cem Ofset, İstanbul 1997
24. Prof.Dr. F.Dere, Anatomi ders kitabı ,3. baskı ,Genel Dağıtım ŞTİ. , Adana, 1994 s:359
25. Ronkainen A, Hernesniemi J: Subarachnoid Hemorrhage of unknown aetiology. Acta Neurochir (Wien) 119:29-34,1992
26. Rosenorn J, Eskesen V, Esperson JO, Hoase J, Harmsen A, Hein O, Knudsen V: Clinical features and outcome in 1076 patients with ruptured intracranial aneurysms: a prospective consecutive study, Br JNeurosurg 1: 33-46, 1987
27. Setti S.Rengachary,Richard G.Ellenbogen: Principles of neurosurgery second edition , Elseiver Mosby , Edinburgh , London , New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2005, p: 214
28. Temel nöroşirurji kitabı , Hacettepe üniversitesi yayınları, 1. baskı , 2004 , s.26-27, 49-56, 57-63
29. Thoralf M. Sundt , JR., M.D : Surgical Techniques for Saccular and Giant Intracranial aneurysms , Department of Neurologic surgery Mayo Clinic Rochester, Minnesota ,Williams & Wilkins 1990

30. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları 2005 yılı Temel nöroşirurji Kitabı Cilt 1 , Orta serebral arter anevrizmaları , A. Ç. Sarıoğlu , Sayfa : 479-487
31. Türk Nöroşirurji Derneği Yayınları 2010 yılı Temel nöroşirurji Kitabı Cilt 1, Anevrizmal subaraknoid kanama ve komplikasyonları , H. Kocaeli, E. Kofralı , s: 317-325, 697-698, 803-814
32. Van Gijn J, Rinkel GJ: Subarachnoid hemorrhage: Diagnosis, causes and management. Brain 124:249-278, 2001
33. Yılmaz F, Kemaloğlu S, Uzunlar K.A, Demiralay H, Özaydın M . Geçici anevrizma klipsinin sıçan karotis arterinde oluşturduğu değişikliklerin histopatolojik olarak incelenmesi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji-Patoloji A.B.D., Türk Ekopatoloji Dergisi, 4(1-2) : 29-32 ,1998 (Asıl kaynak bulunamadığı için bu yazıdan örneklenmiştir.) (Asıl kaynak : Kuzeyli K, Aktürk F, Söylev E, Baykal S, Pekince A, et al. Geçici klip uygulamasında damar segmentinin cerrahik ve kas dokusu ile desteklenmesi ve bunun histopatolojik sonuçları. Türk Nöroşirurji Derneği 1996,6:10-13)