

Anevrizma Kliplerinin Tavşan Karotis Arter Endoteline Etkileri

Effects Of Aneurysm Clips To The Vascular Endothelium Of Rabbit Carotid Artery

ARIF ÖSÜN, ÜMİT ACAR, SEDEF GİDENER HÜLYA GÜVEN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji (AÖ, ÜA) ve Farmakoloji (SG, HG) A.B.D. İnciraltı, İzmir

Özet : Geçici kliplerin uygulanması sonrası iskemik nörolojik defisitlerin görülmesi nedeniyle çeşitli çalışmalar yapılmış ve damar endoteli üzerine olumsuz etkileri saptanmıştır. Bir çalışmada 10 dakika geçici klipaj uygulanmasından sonra endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF)'ün azaldığı ve damar relaksasyonunda bozulma olduğu gözlenmiştir.

Bu çalışmada, Mayfield klipi, Yaşargil geçici klipi ve Yaşargil kalıcı klipinin damar kasılma cevabı üzerine etkisi farmakolojik olarak ve damar endoteli üzerine etkisi histolojik açıdan hem erken hem de geç dönemde araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anevrizma klipi, damar endoteli, noradrenalin.

Summary : After temporary clipping of cerebral arteries, ischemic neurologic deficits may occur. Because of this reason, many studies had performed for the side effects of temporary clips on the vascular endothelium. It is shown that temporary clipping for 10 minutes decreases of endothelium derivatives relaxing factor (EDRF).

In this study, the effects of Mayfield, temporary Yaşargil and permanent Yaşargil clips on the endothelium is investigated by pharmacological response and histopathologically.

Key Words : Aneurysm clip, noradrenalin, vascular endothelium.

GİRİŞ

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 uygulanan indirekt yöntemlerdendir (10). 1970'li yıllarda mikrocerrahi tekniğinin uygulanmağa başlanması ile anevrizmaların cerrahi sonuçlarında belirgin olarak düzelme görülmeğe başlanmıştır. Şu anda günümüzde en kabul edilebilir anevrizma tedavi yöntemi olan mikrovasküler kliplendirme için çeşitli tiplerde klipler kullanılmaktadır. Peroperatif dönemde anevrizma rüptürünü önlemek ve diseksiyonu kolaylaştırmak için geçici klipler, radikal tedavi için kalıcı klipler uygulanmaktadır. Geçici klipler patent artere uygulandığı için damar duvarına yaptığı etkiler araştırma konusu olmuştur.

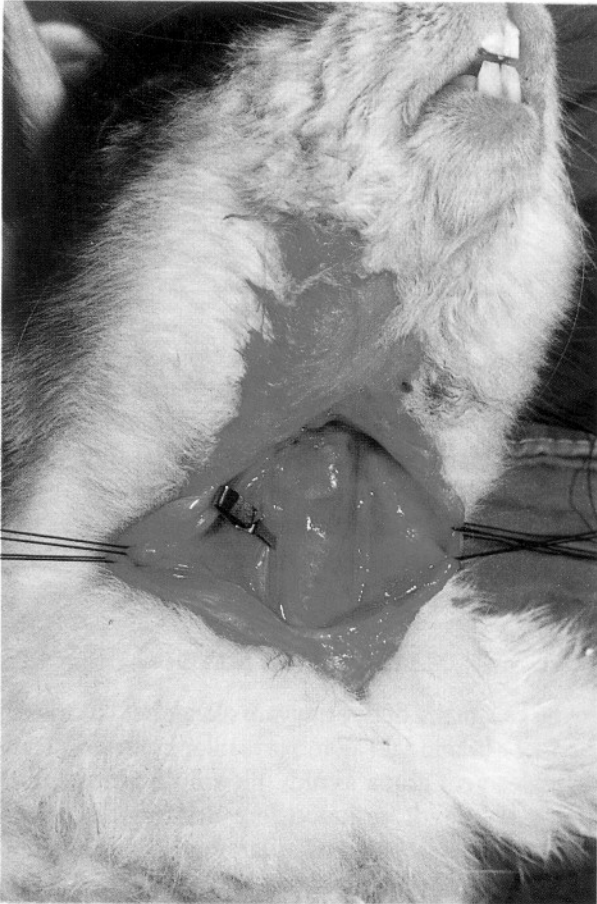
Bu çalışmada anevrizma cerrahisinde tarihsel önemi olan Mayfield klipi, halen kullanılmakta olan Yaşargil geçici anevrizma klipi ve Yaşargil kalıcı anevrizma klipinin tavşanlarda servikal karotis arter duvarında yaptığı değişiklikler histolojik olarak ve farmakolojik cevap esasına dayanarak değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada deney hayvanı olarak her iki cinsten 2-2.5 kg ağırlığındaki albino tavşanlar kullanıldı. Tüm denekler yedi gruba ayrıldı. İlk grup kontrol grubu olarak belirlendi ve karotislere herhangi bir işlem yapılmadan karotislere çıkarılarak çalışıldı. Diğerleri erken ve geç dönem klipajı uygulandıktan sonra çalışıldı. 10 dakika klipaj sonrası hemen damar rezeksiyonu uygulananlar erken grup, klipajdan 72 saat sonra rezeksiyon uygulananlar geç grup olarak

sınıflandırıldı. Çalışma grubu, Yaşargil kalıcı klipi ile erken ve geç dönem grupları, Yaşargil geçici klipi ile erken ve geç dönem grupları ve Mayfield klipi ile erken ve geç dönem grupları olmak üzere toplam 6 grup olarak belirlendi.

Deneklere, intraperitoneal yoldan 25 mg/kg Ketalar enjeksiyonundan 5 dakika sonra 25 mg/kg tiopental sodyum enjeksiyonu ile anestezi uygulandı. Boyunları traşlanıp polvidon-iyot solusyonu ile temizlendikten sonra Prilokain lokal anesteziyi takiben orta hat vertikal cilt ciltaltı insizyonu yapıldı. Platysma ve servikal fasya keskin diseksiyonla açıldı ve bilateral trakeanın laterali diseke edilerek kommon karotid arterler bulundu. Karotis duvarı klip ayağı sıgacak kadar çevre dokulardan temizlendikten sonra klipaj uygulandı. Erken klipaj grubunda klip arter gövdesine yerleştirildikten (Resim 1) 10 dakika sonra klip kaldırılarak klipin oturduğu bölge rezeke edildi. Geç dönem klipaj grubunda 10 dk klipajı kakiben klip yerinden çıkarılarak katlar usulüne uygun ola-



Resim 1 Sağ karotid arterde Mayfield klipi

rak kapatıldıktan 72 saat sonra operasyon bölgesi tekrar açılarak klipaj bölgesi rezeke edildi. Kontrol grubunda arter görüldükten sonra klipaj yapılmaksızın rezeksiyon uygulandı.

Çalışmada ilk grupta geçici klipaj için Yaşargil geçici kalsa klip, Aesculap, Tuttlünfh FRG, FE 721 ikinci grupta kalıcı klip olarak Yaşargil klip, Aesculap, Tuttlünfh FRG, FE 742, üçüncü grupta ise standart düz Mayfield klipi kullanıldı. Rezeke edilmiş karotid arterler çevre ve bağ dokulardan temizlendikten sonra 5x2x1 mm çapında spiral preparat hazırlandı. Preparatlar %5 CO₂+%95 O₂ ile gazlandırılan ve 37°C sıcaklığında Krebs solusyonu (mMol/Lt, NaCl: 118, KCl: 4.4, CaCl₂: 2.5, MgSO₄: 1.1, NaHCO₃: 23.9, KH₂PO₄: 1.1, Glukoz: 5.5) içeren 30 mL'lik organ banyosuna asılarak 0.5 g.lık izotonik gerilim uygulandı. İki saatlik dinlenme periyodu süresince 15-20 dk. da bir organ banyosundaki solüsyon değiştirildi. İzometrik kontraksiyonlardaki değişiklikler Grass F7 osilograf aracılığı ile yazdırıldı. Kasıcı ajan olarak noradrenalin (NA), organ banyosuna kümülatif olarak artan konsantrasyonlarda (10⁻⁸-10⁻³M) eklendi. Her bir doku agonistin her bir konsantrasyonuna 2 dk maruz bırakıldı ve maksimum cevap elde edildikten sonra doku yıkandı. Sonuçlar, kontrolün 10⁻⁴M NA'e verilen kasılma cevabı 100 olarak kabul edilerek, diğer çalışma gruplarının 10⁻⁴M NA'e verdiği cevaplar kontrol cevabın yüzdesi olarak değerlendirildi. NA'in doz cevap eğrisi elde edilerek EC₅₀ değerleri her bir grup için hesaplandı. Sonuçların istatistiksel analizi için student's t testi kullanıldı.

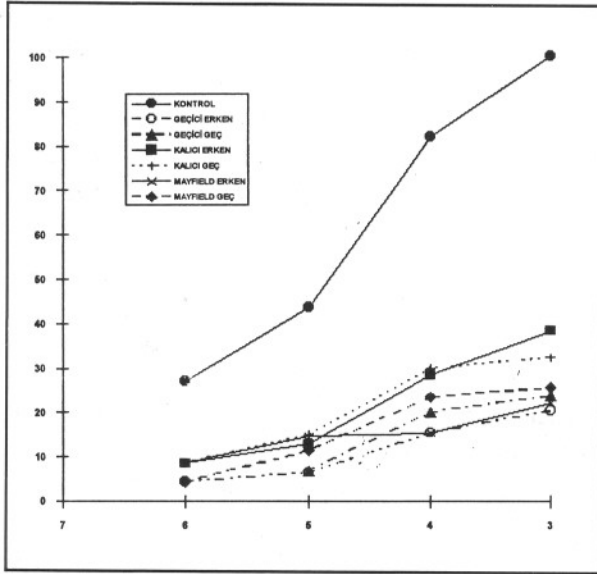
Tavşan karotislerinde bu farmakolojik cevaplarla birlikte endotel hücrelerinde morfolojik yönden değişiklik olup olmadığının belirlenmesi amacı ile her üç klip ile, 10 dakika klipajdan hemen sonra ve klipajdan 72 saat sonra karotisler çıkarılarak histopatolojik incelemeye tabi tutuldu.

SONUÇLAR

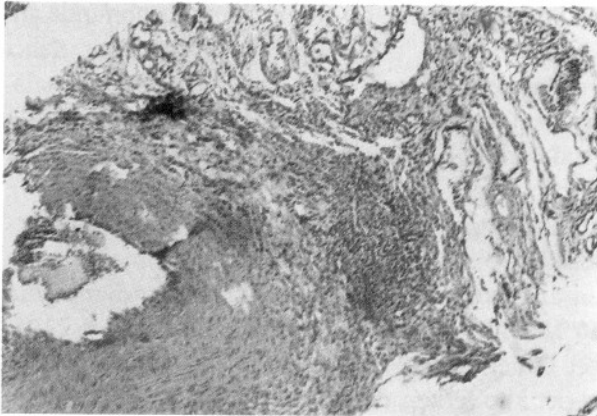
Kontrol grubu ve çalışma gruplarından elde edilen noradrenalin'in doza bağımlı cevapları Şekil 1'de gösterilmiştir.

Her iki grup damar segmenti formalin ile tesbit edildikten sonra takibe alındı. Parafin bloklardan 6 milimikronluk kesitler alındı ve hematoksilin eozin ile ve Verhoeff elastik boyası ile boyandı. Tüm preparatlar ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Erken dönemde rezeke edilen karotislerde belirgin bir deği-

şiklik gözlenmezken geç dönemde rezeke edilen damar duvarlarında eozinofil ve nötrofil lökosit infiltrasyonu izlendi (Resim 2). Her iki damar grubunda da elastik membranlarda parçalanma veya ışık mikroskopi seviyesinde başkaca bir değişiklik gözlenmedi.



Şekil 1 : Noradrenaline verilen doza bağımlı cevaplar



Resim 2 : Perivasküler kaşıksık lökosit infiltrasyonu (HE x 40)

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre erken dönemde her üç grubun da noradrenaline verdiği kasılma cevapları istatistiksel olarak birbirinden farklıdır. Geçici ile kalıcı klipler arasında ($p < 0.01$), geçici ile mayfield klipi arasında ($p < 0.05$), kalıcı ile Mayfield klipi arasında ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 1). Geç dönemde ise kalıcı ile Mayfield klipi arasında istatistiksel anlamlılık varken ($p > 0.05$), kalıcı klip ile geçici klip arasında ista-

tistiksel anlamda farklılık bulunamamıştır (Tablo 1). Her üç klip kendi içinde ve geç dönemde karşılaştırıldığında geçici klipin geç ve erken 10^{-4} M NA'e verdiği kasılma cevabı istatistiksel olarak farklı iken ($p < 0.05$), Mayfield ve kalıcı klipin geç ve erken dönemde 10^{-4} M NA'e verdiği cevaplar arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (Tablo 2).

| Tablo 1 : Kliplerin erken ve geç dönemde 10^{-4} M NA'e verdikleri kasılma cevabının istatistiksel farkı (% kontrol) | | | | | | |
|--|-------|-------|-------|---------------------------------|-------|------|
| | GK | GM | GG | EK | EM | EG |
| Ortalama | 24.66 | 15.25 | 17.26 | 27.48 | 19.30 | 6.07 |
| Std.Hata | 2.46 | 1.57 | 2.46 | 3.68 | 2.60 | 3.25 |
| GK ve GM : $p < 0.05$ (anlamlı) | | | | EG vs EK : $p < 0.01$ (anlamlı) | | |
| GK vs GG : anlamsız : $p > 0.05$ | | | | EG vs EM : $p < 0.05$ (anlamlı) | | |

| Tablo 2 : Kliplerin erken ve geç dönemde 10^{-4} M NA'e verdikleri kasılma cevabının istatistiksel farkı (% kontrol) | | | | | | |
|--|-------|------|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | GG | EG | EK | GK | EM | GM |
| Ortalama | 17.26 | 6.07 | 27.48 | 24.66 | 19.30 | 15.25 |
| Std.Hata | 4.27 | 6.10 | 3.68 | 2.46 | 3.25 | 1.57 |
| $p < 0.05$ (anlamlı) | | | $p > 0.05$ (anlamsız) | | $p > 0.05$ (anlamsız) | |

GK: Geç dönemde kalıcı klip
 EK: Erken dönemde kalıcı klip
 GG: Geç dönemde geçici klip
 EG: Erken dönemde geçici klip
 GM: Geç dönemde Mayfield klipi
 EM: Erken dönemde Mayfield klipi

TARTIŞMA

Intrakranial anevrizma cerrahisinde çeşitli klipler kullanılmaktadır. Bunlar arasında Yaşargil, açısı değişen Mc Fadden, Scoville ve Mayfield klipleri sayılabilir. Anevrizma klipinin temel amacı anevrizma boynuna kan akımını durduracak kadar basınç uygulamasıdır. Fazla basınçla kapanırsa anevrizma boynunu keserek, gereğinden az basınç uyguladığında ise anevrizma içine kan akımını durdurmadığından anevrizma rüptürüne bağlı kanama nedeni olabilir (3). Geçici kliplerin temel amacı ise damar duvarına kalıcı zarar vermeden ana arterde kan akımını kesmektir (1).

Anevrizma cerrahisinde geçici klipaj uygulaması ilk kez 1928'de Jefferson tarafından kullanılmıştır. Suzuki ve Yoshimoto geçici klipajın en kuvvetli savunucuları olmuşlar ve 1973'te 215 olguda (kendi serilerindeki anevrizma cerrahisi uygulanan total hastaların % 79'una) geçici klipaj uyguladıklarını bildir-

mişlerdir. Geçici klipajın iskemik nörolojik defisitlerle yol açmaması için mannitol, barbiturat, E vitamini ve deksametazon gibi ajanlar uygulanmıştır. Ancak geçici klipajdan sonra tüm bu önlemlere rağmen iskemik nörolojik defisitlerin ortaya çıkması, damar duvarında zedelenme olduğu fikrini ortaya çıkarmıştır. Sugita ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kapama basınçları 80 g. altında olan geçici klipajlarda damar duvarı zedelenmesinin daha az olduğu belirtilmiştir (2). İskemik nörolojik defisitlerin ortaya çıkmasında geçici klipajın süresinin de önemli olduğu vurgulanmaktadır ancak kesin önerilen bir süre limiti bulunmamaktadır. Literatürde 110 dakika klipaja rağmen postoperatif defisit gelişmeyen hastalar olduğu bildirilmekle beraber 5 dakika geçici klipaj sonrası kalıcı iskemik nörolojik defisitler geliştiği de bildirilmektedir (2). Ogawa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rezidüel kan akımı ölçülerek geçici klipaj süresi ve gelişen iskemik nörolojik defisitler araştırılmış ve 15 ml/dk/100 g'ın altındaki rezidüel kan akımı ölçülen olgularda 10-20 dk geçici klipajın reversible, 20 dk'dan daha uzun klipajlarda ise irreversible iskemik nörolojik defisitlerin geliştiği bildirilmiştir (7). Geçici klipaj uygulanan olgularda kortikal kan akımının monitorize edilmesi önerilmektedir(8).

Dujovny ve arkadaşlarının köpekler üzerinde yaptıkları elektron mikroskopik çalışmada ise endotel harabiyeti gösterilmiştir (6) ve sadece geçici bir süre kan akımının durması ve yavaşlamasından ayrı olarak klibin damar endotelinde yaptığı harabiyete dikkat çekilmiştir.

Sugita klipleri ile yapılan *invivo* ve *invitro* bir çalışmada uygulamadan hemen sonra klip etrafında fibrozis olduğu vurgulanmıştır. Yaşargil ve Heifetz klipleri uygulanmış otopsi olgularında yapılmış bir başka çalışmada ise klip etrafında hafif inflamatuvar bir reaksiyon ve klipajdan yaklaşık bir ay sonra granülomatöz bir reaksiyon başladığı belirtilmiştir (5). Mayfield ve Kees ise anevrizma kliplerini hastalarda damar duvarı dışında yumuşak dokulara uygulamış ve minimal bir yabancı cisim reaksiyonundan başka bir bulguya rastlamamışlardır (5).

Damar duvarından potent bir vazodilatör olan prostasiklin (PGI₂) salınımı olduğu bilinmektedir. Vasküler endotelyum aynı zamanda asetilkolin, bradikinin, histamin ve kalsiyum iyonofor gibi vazodilatörlerin mediyatörü görevi gören "endotelyum

derived relaxation factor" (EDRF) salgılar. EDRF'nin damar relaksasyonu etkisinin uyarılması için vasküler siklik guanozin monofosfat'a ihtiyacı vardır (4). Bu bilgiler ışığında Orbay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada rat karotisinde geçici klipajın endotel üzerine farmakolojik etkileri araştırılmış ve 10 dakika ve daha fazla klipajda farmakolojik cevaplarda bozulma gözlemlenmiştir (9).

Kalıcı klipler anevrizma boynuna uygulandığı için damar endoteli üzerine yaptığı etkiler araştırma konusu olarak ilgi çekmemiştir. Ancak geçici klipler ana damarlar üzerine uygulandığı için endotel harabiyeti açısından araştırılmıştır.

Bu çalışmada damar endotelinde farmakolojik cevap değişikliği, kalıcı (Aesculap Yaşargil FE 742), geçici (Aesculap Yaşargil FE 751) ve Mayfield klipleri arasında karşılaştırmalı olarak çalışıldı ve kliplerin damar kasılma cevabı üzerinde yaptığı değişiklikler değerlendirildi. Kliplerin yapmış olduğu değişikliklerin kalıcı olup olmadığını araştırmak için ise klipajdan hemen sonra ve klipajdan 72 saat sonra olmak üzere ayrı ayrı çalışıldı. Kontrol grubun NA'e verdiği cevap ile kliplenmiş damarlardaki NA konsantrasyon cevap eğrileri karşılaştırıldığında tüm kliplerde erken ve geç dönemde damar kontraksiyonunda anlamlı bir azalma ($p < 0.01$) olduğu gözlenmiştir. Kalıcı ve Mayfield klibinde erken ve geç dönem kasılmaları arasında anlamlı bir fark ($p > 0.05$) yokken geçici klipajda erken dönem çok fazla azalmış olan kasılma cevabının geç dönemde biraz daha düzeldiği (< 0.05), ancak kontrol düzeyine çıkamadığı saptanmıştır. Klipler kontrol ile karşılaştırıldığında, kasılma cevabını en az etkileyen klibin kalıcı (kontrol grubuna göre 10^{-4} M NA'e verdiği cevap erken dönemde % 27.48, geç dönemde % 24.66), en fazla etkileyen klibin ise geçici klip (erken dönemde 10^{-4} M NA ile kasılma, kontrol cevabın % 6.07'si, geç dönemde % 17.26) ile Mayfield klibi (erken dönemde % 19.3, geç dönemde % 15.2) olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak Mayfield klibinin damar duvarında yaptığı değişiklikler hem daha belirgin hem de kalıcı olduğundan geçici klipajda kullanımının sakıncalı olduğunu, geçici klibin etkilerinin kalıcı klibe göre belirgin bir fark göstermediğinden, yaptığı değişikliklerin büyük bölümünün reversible olmasına rağmen, patent kalması istenen damarlara mümkün olduğunca kullanılmamasının uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Yazma Adresi: Dr. Arif ÖSÜN,
Dokuz Eylül Üniversitesi
Tıp Fakültesi Nöroşirürji
Anabilim Dalı İnciraltı, İzmir.

KAYNAKLAR

1. Atkinson JL, Anderson RE, Piepgras DG: A comparative study in opening and closing pressures of cerebral aneurysm clips. *Neurosurgery* 26:80-85, 1990
2. Charbel FT, Ausman JI, Giaz FG, Malik GM, Dujovny M, Sanders J: Temporary clipping in aneurysm surgery: Technique and results. *Surg Neurol* 36: 83-90, 1991
3. Dujovny M, Kossovsky N, Kossowsky R, Perlin A, Segal R, Diaz FG, Ausman JI : Intracranial clips: An examination of the devices used for aneurysm surgery. *Neurosurgery* 14: 257-267, 1984
4. Kayaalp SO: Prostanoidler (Eikozanoidler) ve Diğer Otakoidler. Kayaalp SO (ed): Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Feryal Matbaacılık, Ankara. 1990, 2918-2923
5. Kondziolka D, Bernstein M, Spiegel SM, Brugge K: Symptomatic arterial narrowing presenting months after subarachnoid hemorrhage and aneurysm clipping. *J Neurosurg* 69: 494-499, 1988
6. Kourtopoulos H, West KA, Bolander HG: Clinical Experience with the use of a temporary clip for intracranial aneurysm surgery. Analysis of eighteen cases. *Acta Neurochir* 70: 59-64, 1984
7. Ogawa A, Sato H, Sakurai Y: Limitation of temporary vascular occlusion during aneurysm surgery. Study by intraoperative monitoring of cortical blood flow. *Surg Neurol* 36: 453-457, 1991
8. Ohmoto T, Nagao S, Mino S, Fujiwara T, Honma Y, Ito T, Ohkawa M. Monitoring of CBF during temporary arterial occlusion in aneurysm surgery by the thermal diffusion method. *neurosurg* 28:49-55, 1991
9. Orbay T, Ercan SZ, Seçkin Z, Göksel M: Pharmacologic response of endothelium to microvascular temporary clip application. *Surg Neurol* 33: 192-194, 1990
10. Yaşargil MG: Introduction. Yaşargil MG (ed): *Microneurosurgery içinde*, Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York 1984, s.1-3