

# GEÇİCİ KLİPLEMEĞE BAĞLI OLUŞAN VASKÜLER YARALANMA ÜZERİNE NİMODİPİNİN ETKİSİ

## Tavşan Modeli

### THE EFFECT OF NIMODIPINE ON VASCULARY INJURY AFTER TEMPORARY CLIPPING IN A RABBIT MODEL

Hakan Hadi KADIOĞLU, Ercüment BARLAS, Çetin R. KAYAOĞLU, Yusuf TÜZÜN  
İsmail Hakkı AYDIN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, 25240-Erzurum

#### Özet

210 adet genç yetişkin beyaz, melez erkek tavşanda sağ a. carotis communis'e geçici anevrizma klipi uygulayarak oluşturulan vasküler yaralanmadan sonra bir kalsiyum kanal blokeri olan nimodipinin endotel ve damar düz kas tabakası (DKT) üzerindeki etkileri morfolojik olarak incelendi. Endoteldeki hasar ve rejenerasyonun derecesi juguler ven yoluyla verilen Evans Blue boyasının arteri değişik tonlarda maviye boyamasına göre kalitatif olarak değerlendirildi. Endotel ve DKT hasarı histopatolojik olarak incelendi. Sonuçta, kliplleme süresinin artışıyla endotel hasarında artış olurken DKT'nda hasar derecesinin değişmediği ve perivasküler sürekli ilaç salıcı sistem ile periarteriyel nimodipin uygulamasının yaralanmadan sonraki yalnız ilk günde endotel ve DKT'nda hasarı az düzeyde azalttığı saptandı.

**Anahtar kelimeler:** Endotelial hasar, Geçici kliplleme, Nimodipin, Vasküler yaralanma

#### Summary

The effects of calcium channel blocker, nimodipin, on damage of endothel and smooth muscle layer developing after arterial injury creating via temporary clipping of right common carotid artery were morphologically investigated in 210 hybrid young adult albino male rabbits. Endothelial damage was qualitatively evaluated according to dyed of artery by Evans Blue injection into right venae jugularis. And, progression of endothelial and smooth muscle layer damage was microscopically examined. Consequently, the damage in vascular endothel and smooth muscle layer as a result of temporary arterial occlusion is certain. The length of clipping period increases endothelial damage, however, it doesn't affect the damage in smooth muscle layer. As for perivascular application of nimodipin minimally decreases the damage in vascular endothel and smooth muscle layer in only first day.

**Key words:** Nimodipin, Vascular injury, Temporary clipping, Endothelial damage

AÜTD 1996, 28:331-336

MJAU 1996, 28:331-336

#### Giriş

Geçici arteriyel kliplleme (GAK) anevrizma, mikrovasküler anastomoz, arteriovenöz shunt, oklüziv damar hastalıklarının operasyonunda ve endovasküler girişimlerde sıkça başvurulmuş bir yöntemdir (1-3,4). Bu uygulamalardan sonra bazen nörolojik komplikasyonların görülmesi üzerine, GAK'ye bağlı oluşan değişiklikleri anlamak için yapılan histolojik, immünokimyasal ve farmakolojik çalışmaların hemen hepsinde endotel ve düz kas tabakasında hasar olduğu belirlenmiştir (4-18). Bunlara paralel olarak yapılan bir kısım araştırmanın sonucunda GAK'ye bağlı oluşan vasküler yaralanmayı önlemek ya da hafifletmek için GAK ile birlikte kalsiyum kanal blokeri (17,19,20), immünosupresif, antineoplastik (21), antiagregan (22), antikoagulan (13,14), konverting enzim inhibitörü (20), protein kinaz C inhibitörü (4), ornitin dekarboksilaz inhibitörü (23) gibi bazı

farmasötiklerin kullanımının gerektiği ileri sürülmüştür.

Son zamanlarda, nöronal hasarı önlemek ya da hafifletmek için nöronal yaralanmanın sonuna doğru fonksiyonunu yitiren kalsiyum kanallarının sonucu belirleyici konumlarından dolayı kalsiyum kanal blokerlerine sık olarak başvurulmaktadır. GAK'ye bağlı vasküler yaralanmaların önlenmesi veya hafifletilmesi için kullanılan preparatlar daha ziyade sistemik olarak uygulanmıştır. Modelimizde olduğu gibi yaralanan damar çevresine topik olarak kontrollü salınım sağlayan sistemle farmasötik uygulamasına ilişkin çalışma ise birkaç tanedir.

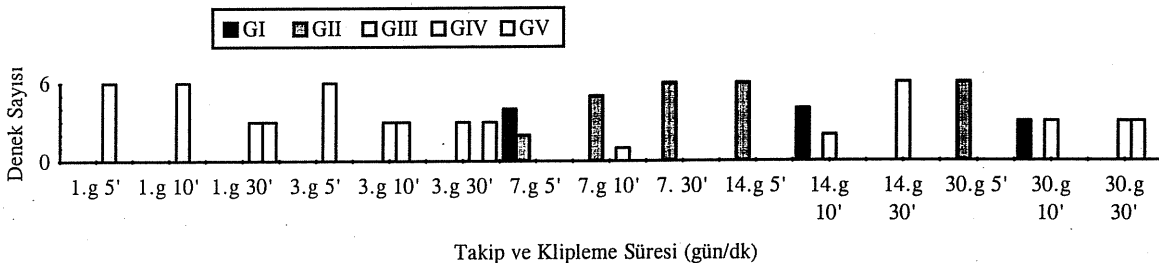
#### Gereç ve Yöntem

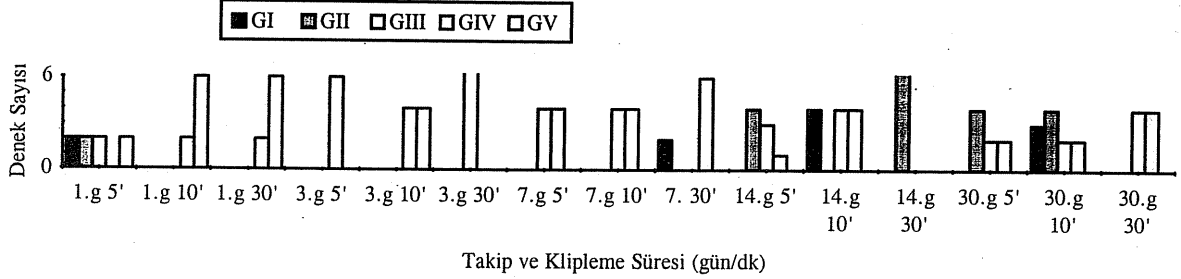
Çalışmamızda ağırlıkları 2500-3200 gr arasında olan beyaz melez 210 adet genç yetişkin erkek tavşan kullanıldı. Çalışma yada takip sırasında ölen deneklerin yerine yenileri çalışılarak konuldu. Deneklerin 90'ı kontrol, 120'si çalışma olmak üzere

iki ana gruba ayrıldı. Bu iki grup 5, 10 ve 30 dakikalık klip uygulama süresi ve 1, 3, 7, 14 ve 30 günlük klip injürisi sonrası izleme süresine göre 15 alt gruba bölündü. Kontrol grubunun her bir alt grubu altışar, çalışma grubunun ise sekizer denekten oluşturuldu. Müdahaleden 3 saat önce aç bırakılan denek ketamin hidroklorür (Ketalar 20 mg/kg IM, Eczacıbaşı İlaç San.A.Ş. İstanbul-Türkiye) ile anestetize edildi. Çalışma süresince 20'şer dakikalık periodlarla başlangıçtaki dozun yarısıyla anestezi sürdürüldü. Denek uyutulup supin pozisyon verildikten sonra klavikula seviyesinde omuzdan omuza transvers cilt insizyonu yapıldı. Ameliyat mikroskobu (PZO Type OPMI Warszawa Poland) kullanılarak yapılan diseksiyonla sağ arteria carotis communis (ACC) ortaya çıkarıldı. Sağ ACC çevresindeki sinir ve dokulardan ayrıldı. Daha sonra iki adet Yaşargil standart geçici anevrizma klipi (No: FE751, 0,5 mm genişliğinde, 67 gr okluziv basınçta, Aesculap AG, AM Aesculap-Platz 78532 Tuttlingen-Germany) klip uygulayıcı araç yardımıyla Tetsuya'nın modelindeki (17,18) gibi 1 cm arayla ACC'e konuldu. 5, 10 ve 30 dakika süreyle GAK 'den sonra klipler alındı. Damarın çevresine kliplen alanları içine alacak şekilde daha önceden hazırlanmış olan silastik yaprak konuldu. Steril koşullarda kontrol grubunda 0.3 ml %0,9'luk NaCl solüsyonu, çalışma grubunda 0.06 mg nimodipin solüsyon (Nimotop, Bayer AG, Leverkusen-Germany) 0.3 gr. polivinil alkol toz (PVA, Elvanol Du Pont Corp. Wilmington, Delaware) ile karıştırılarak damar altına yerleştirilen silastik yaprağın üzerinde periadventisyal olarak ACC çevresine konuldu ve silastik yaprağın iki uzun kenarı 4/0 ipek ile suture edilerek bir kılıf, tüp haline getirildi. Tabakalar 4/0 ipek ile kapatıldı. Denek uyandıktan sonra takibe alındı. Denek, takip süresinin bitiminde, aynı anestetik ilaçla aynı doz ve yöntemle uyutuldu. Boyun tekrar açılarak, sağ ACC ve sağ juguler ven dikkatlice dissekte edildi; silastik yaprak çıkarıldı. Tüm deneklere sağ juguler venden Evans Blue Boyası (60 mg/kg, Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri USA) enjekte edildi. 30 dakika beklendikten sonra 10 ml %10'luk formol solüsyonu intrakardiyak verilerek denek kurbanı

edildi. Sağ ACC'deki klipler arası alan alınarak fosfat ile tamponlanmış %10'luk 1N formol solüsyonunda 10 gün süre ile fikzasyona alındı. Makroskopik olarak, damarların kliplene yeri ve klipler arasında kalan bölgedeki endotel hasarı ve rejenerasyon jugüler venden verilen Evans Blue boyası ile kalitatif olarak değerlendirildi. Normal damar endotelinin önemli özelliklerinden biri yarı geçirgen olmasıdır. Dolaşımdaki albumine bağlanan Evans Blue boyası normal damar endotelinden geçemez. Ancak endotel hasara uğradığında geçebilir ve hasarlı damar alanları, hasar derecesi ile orantılı olarak, soluktan koyu maviye kadar değişik tonlarda boyanır. Endoteldeki normal ya da rejenerasyon alanlar beyaz kalırken orta derecede hasara uğramış veya kısmen rejenerasyon olmuş endotel soluk mavi, ileri derecede hasara uğramış endotel ise koyu mavi boyanır. Mikroskopik değerlendirme için alınan damarlarda uzun eksene dik 5 mm'lik kesitler yapıldı. Bunlar değişik derecelerde alkolden geçirilerek dehidrate edildi. Parafine gömüldükten sonra 5µm kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan preparatlar Hematoxylin-Eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi. Mikroskopik değerlendirmede damar endotelinde ve düz kas tabakasındaki değişiklikler araştırılarak derecelendirildi. Buna göre geçici arteriyel klipleneğe bağlı endotel hasarı 5 grade'e ayrıldı: I: Endotel var ve yaygın proliferasyon mevcut, II: Endotel var ve kısmen proliferasyon mevcut, III: Endotel var ama proliferasyon yok, IV: Endotel kısmen yok olmuş, V: Endotel tamamen yok olmuş. Damar düz kas tabakası (DKT)'ndaki değişiklikleri de; damar DKT'ndaki transvers hücre dizisi sayısı (THDS) 'na göre değerlendirdik. Tavşan servikal ACC DKT'nda THDS normalde 6'dır (14,17). Bu göz önüne alınarak 6-7 sıra normal, 5 ve altı hipoplazik, 8 ve üzerini artmış yani hiperplazik olarak kabul edildi. Bu çalışmada elde olunan verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde "Fisher'in exact chi kare" testi kullanıldı ( $P = \sum A' B' C' D' / a'b'c'd'n'$ ).

**Şekil 1:** Kontrol Grubunda Endotel Hasar Derecesinin Takip ve Kliplene Sürelerine Göre Dağılımı ( $X^2$  test,  $p < 0.001$ )



**Şekil 2. İlaç Grubunda Endotel Hasar Derecesinin Takip ve Kliplleme Sürelerine Göre Dağılımı** ( $\chi^2$  test,  $p < 0.001$ )

### Bulgular

Kontrol ve ilaç grubumuzda Evans Blue boyasının damar endotelinden geçerek damarda boyama oluşturması benzer şekilde oldu. Çalışma ve kontrol grubumuzda 14 günlük takip süresine kadar olan her üç kliplleme zamanındaki toplam 126 denekte kliplleme alanlarında geçici arteriel kliplmeden sonraki 1. ve 3. günde koyu mavi boyanma, 7. günde soluk mavi boyanma olduğu gözlemlendi. 14. günden itibaren 84 denekte boyanma olmadığını gözledik. Klipler arası alanın, çalışma ve kontrol grubundaki tüm deneklerde 1. günde soluk mavi olduğunu, 3. günde yer yer beyaz alanlar içerdiğini ve 7. günden itibaren tamamen beyaz olduğunu yani boyanmadığını gözledik.

**Kontrol Grubunda Gözlenen Endotelial Değişiklikler:** 5 dakikalık GAO'da grubunda (n = 30), 1. ve 3. günlerde deneklerin tümünde endotelin kısmen yok olduğunu 7. günde proliferasyonun başladığını, 14. günde rejenerasyonun tamamlandığını gözledik. 10 dakikalık GAO grubunda (n = 30), 1. ve 3. günlerde endotelin kısmen yok olduğunu, 7. günde proliferasyonun başladığını, 14. ve 30. günde rejenerasyonun artarak tamamlandığını saptadık. 30 dakikalık GAO grubunda'da (n = 30), 1. günde endotelin kısmen ya da tamamen yok olduğunu, 3. günde hasarın aynı derecede devam ettiğini, 7. günden itibaren proliferasyonun başladığını, 14. ve 30.güne kadar rejenerasyonun devam ettiğini belirledik (Şekil 1).

**İlaç Grubunda Gözlenen Endotelial Değişiklikler:** 5 dakikalık GAK yapılan grupta (n = 40), 1. günde endotelin az oranda tamamen yok olduğu, büyük oranda endotelin var olduğu ve kısmen proliferasyonun olduğu gözlemlendi. 3. günde endotelin kısmen ya da tamamen, 7. günde ise endotelin kısmen yok olduğunu ama proliferasyonun başlamadığını; 14. günde büyük oranda endotel hücrelerinin var olduğunu ve proliferasyonun

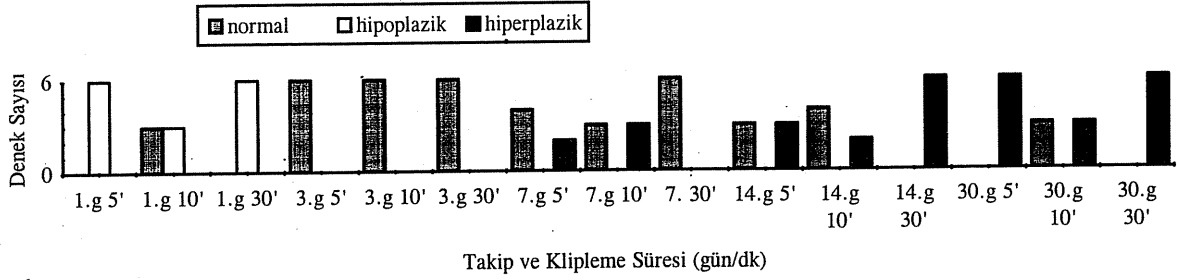
maksimuma ulaştığını ve 30. günde rejenerasyonun tamamlandığını gözledik. 10 dakikalık grupta (n = 40), 1. günde endotelin çok az oranda var olduğunu, 3. günde rejenerasyonun başladığını, 7. ve 14. günlerde rejenerasyonun arttığını ve 30. günde de rejenerasyonun tamamlandığını gördük. 30 dakikalık grupta (n = 40), 1. ve 3. günlerde endotelin büyük oranda yok olduğu, 7. günde endotelde proliferasyonun başladığı, 14. günde artarak 30. günde endotelde rejenerasyonun devam ettiği gözlemlendi (Şekil 2).

**Kontrol Grubunda Gözlenen Damar DKT Değişiklikleri:** 5 dakikalık grupta (n = 30), 1. ve 3. günlerde kas tabakasında nekroz olduğunu, 7. günde rejenerasyonun başladığını, 14. günde rejenerasyonun artarak 30. günde hiperplazinin hakim olduğunu gözledik. 10 dakikalık grupta (n = 30), 1. ve 3. günlerde kas tabakasında nekroz olduğunu, 7. günde ve hiperplazinin başladığını ve 14. ve 30. günlerde devam ettiğini izledik. 30 dakikalık GAK grubunda (n = 30), 1. ve 3. günlerde kas tabakasında nekroz olduğu, 7. günden itibaren rejenerasyonun başladığı, 14. ve 30. günlerde hiperplazinin aşırı devam ettiği gözlemlendi (Şekil 3).

**İlaç Grubunda Gözlenen Damar DKT Değişiklikleri:** 5 dakikalık grupta (n = 40), 1. günde nekroz ve rejenerasyonun birlikte olduğunu, 3. günde rejenerasyonun devam ederek 7. günde rejenerasyonun arttığını, 14. ve 30. günlerde hiperplazinin geliştiğini belirledik. 10 dakikalık grupta (n = 40), 1. günde nekroz ve rejenerasyonun birlikte olduğunu, 3. günde nekrozun arttığını, 7. ve 14. günlerde hiperplazinin geliştiğini, ve 30. günde de hiperplazinin devam ettiğini gözledik. 30 dakikalık grupta (n = 40), 1. günde nekrozun belirgin olduğu, 3. günde nekrozun en üst düzeye ulaştığı, 7. günden itibaren rejenerasyonun başladığı, 14. ve 30. günde de tamamen hiperplazinin hakim olduğu belirlendi (Şekil 4). intimal harabiyet ve ardından gelişen intima ve mediada kalınlaşmanın derecesi şiddetlenmektedir (6-8,9,12,24). Vasküler yaralanmadan sakınmak için maksimum GAK süresi olarak 5'-30' önerilmektedir (1-3,6,9,16). 45' süreli GAK akut ve kronik endotelial hasara neden olmaktadır (25). Bunun için GAK uygulamalarının orta derecede kapanma

### Tartışma

Anevrizma operasyonlarında oldukça sık kullanılan GAK için güvenli bir uygulama süresi önermek oldukça güçtür (5). GAK'de klip kapanma basıncı ve uygulama süresi ile orantılı olarak vasküler yaralanma oluşmaktadır. Klip kapanma gücü arttıkça

**Şekil 3. Kontrol Grubunda Düz Kas Tabakası Değişikliklerinin Takip ve Kliplleme Sürelerine Göre Dağılımı ( $X^2$  test,  $p < 0.001$ )**

basıncı olan (42-64 gr) klipler ile kısa süreli uygulanması salık verilmektedir (6).

GAK uygulanan alanda 1. ve 3. günde maksimum düzeyde olan olan endotel hasarı azalarak yerini proliferasyona bırakır ve 14. günden sonra normal görünümüne kavuşur. Endotelial rejenerasyon ve proliferasyon ise 14. günden sonra en üst düzeyine ulaşır. Endotelial hasar klbin uygulandığı yerde klipler arasında kalan alandan daha şiddetlidir. Kliplleme süresinin uzaması ile ilk günlerde endotel hasarı artmakta, rejenerasyonu daha yavaş ve uzun sürede olmaktadır. Bu sonuçlarımıza benzer bulguların bildirildiği çalışmalarda (5,7,12,26,27) GAK süresi ile artan endotel hasarının klip kapanma basıncı ve damar çapı ile ilişkili olmadığı ileri sürülürken Slayback ve ark (16) aksini düşünmektedir.

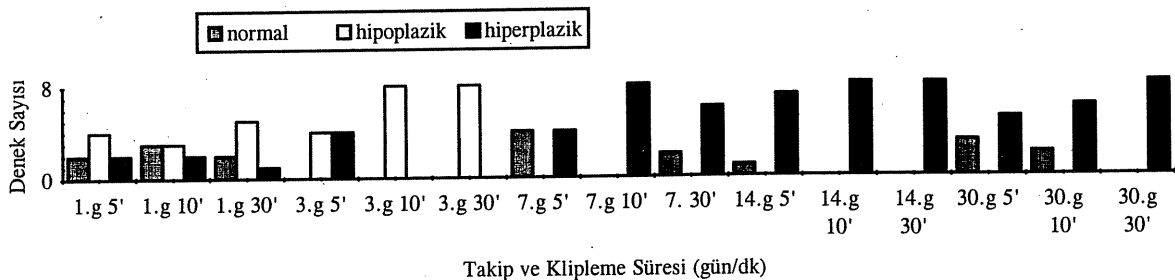
GAK süresinin uzunluğu ile DKT hasar derecesi ve rejenerasyon hızında farklılık olmadığını gözledik. Bir kısım araştırmada bunun aksi sonuçlar bildirilmiştir (15-18,27). Fakat bu çalışmalarda kullanılan kliplerin kapanma basıncı ve uygulanma süreleri daha fazladır. Bizim kullandığımız klip ve en uzun GAK süresi pratikte yaygın ve sık olarak uygulanmaktadır. Bütün bunlara rağmen, bu çalışmalarda (15,17,25,27,28) bildirilen vasküler yaralanmanın başlangıç, şiddet ve seyrine ilişkin bulgular sonuçlarımız ile paraleldir.

Geçici klip uygulamasına bağlı oluşan intimal kalınlaşmanın; hipertansiyon, arterioskleroz ile endovasküler ve mikroşirürjikal girişimlerde oluşan

cerrahi travma sonrası damarsal değişiklikler ile benzer olduğu iyi bilinmektedir (4,28). Kawamura ve ark. (10) deneysel GAK uygulamasından sonra CCA'nde oluşan iskemik değişikliklerin insandaki değişikliklere birçok benzerlikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Manderson ve ark. (20) deneysel damar yaralanmalarında oluşan fibromusküler intimal kalınlaşma morfolojisinin insandaki diffüz intimal kalınlaşmaya (DİK) benzediğini ve insandaki DİK'da da sıklıkla aterom plaklarının geliştiğini göstermiştir. Dahası endotel yaralanmasından sonra damar DKH proliferasyonunun aterosklerozun patogeneğinde anahtar basamak olabileceği ve bunun aterosklerotik plakların oluşumunda büyük destek sağladığına inanılmaktadır (17,20,21).

Kalsiyumun hücre içine girişini veya intrasellüler kalsiyuma bağlı olayları inhibe eden farmakolojik ajanlar, arteriyel yaralanma sonrası DKH proliferasyonunu ve migrasyonunu geciktirebilir (4,17). Bu düşünce ile, arteriyel yaralanmalarda neointimal kalınlaşmanın inhibisyonunda kalsiyum kanal blokerlerinin kullanımı önerilmektedir (4,19,20). Hadeischi ve ark. (4) ile Handley ve ark. (19), arteriyel yaralanmada oluşan düz kas hiperplazisinde KKB'lerinin DKH proliferasyonunu ve migrasyonunu inhibe ederek damar lümeninde daralmağı engellediklerini ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda, PVA ile sürekli salınımını sağladığımız nimodipinin endotelial hasarı hafiflettiğini, proliferasyonunu hızlandırdığını ve arttırdığını; düz kas tabakasında ise hiperplaziyi

**Şekil 4. İlaç Grubunda Düz Kas Tabakası Değişikliklerinin Takip ve Kliplleme Sürelerine Göre Dağılımı ( $X^2$  test,  $p < 0.001$ )**

artırıldığını fakat bu etkinin uzayan süre ile azaldığını saptadık. Vasküler yaralanmağa yönelik kullanılacak farmasötiklerin kullanım şekli ve doz sürekliliği sonucu etkilemektedir. Bir kısım araştırmacı çeşitli farmakolojik preparatların sistemik yan etkilerinden korunmak veya lokal etkilerini gözlemek için bazı polimerlerin yardımıyla sürekli ilaç salıcı sistem kullanmışlardır. Polimerler, substansların spesifik zaman periodlarında salınımını kontrol edici ve lokal ilaç kullanımı için sürekli matriks oluşturucu özelliklere sahiptir. Birçok polimerik ilaç salıcı sistem geliştirilmiş olup ilk günden bir aya kadar değişik zaman periodlarında lineer tarzda salınım yaptıkları bildirilmiştir (4,13,14). PVA suda çözünebilen nontoksik bir polimerdir ve fizik özelliği sudaki volüm/ağırlık konsantrasyonuna bağlı olarak solidden likide doğrudur (13,14). PVA'nın ilacı lineer tarzda saldığı bildirilmekle beraber serum konsantrasyonuna ilişkin bilgi verilmemektedir (4,13,14). Buna dayanarak, çalışmamızda nimodipin salınımının en uzun izleme süresini de geçecek şekilde olduğu; nimodipinin erken dönemde bariz olan olumlu etkisinin uzayan süre ile azalması hatta olmamasının buna bağlı olmadığı düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, nimodipinin serebrovasküler hastalıkların tedavisi, endovasküler ve mikronöroşirürjikal girişimlerin sonucu üzerine olum etkisinin olmadığı ya da çok az düzeyde olabileceği kamsındayız.

#### Kaynaklar

1. Aydın İH: Experimental microvenous aneurysms in rats. A new model for microsurgical practice. *T Arch ORL* 27: 207-209, 1989
2. Aydın İH, Önder A, Kadioğlu HH: Giant intracranial aneurysms in children and adolescents. *Zentralbl Neurochir* 54:35-38, 1993
3. Aydın İH, Önder A, Takçı E, Kadioğlu HH, Kayaoğlu ÇR, Tüzün Y: Heubner's artery variations in anterior communicating artery aneurysms. *Acta Neurochirur* 127: 17-20, 1994
4. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM: Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab. Invest.* 49: 208-215, 1983
5. Slayback JB, Bowen WW, Hinshaw DB: Intimal injury from arterial clamps. *Am J Surg* 132: 183-188, 1976
6. Dujovny M, Osgood CP, Barrionuevo P, Perlin A, Kossovsky N: SEM evaluation of endothelial damage following temporary middle cerebral artery occlusion in dogs. *J Neurosurg* 48: 42-48, 1978
7. Dujovny M, Wakenhut N, Kossovsky N, Gomes CW, Laha RK, Leff L, Nelson D: Minimum vascular occlusive force. *J Neurosurg* 51:662-668, 1979
8. Endean ED, Kispert JD, Martin KW, O'Conner W: Intimal hyperplasia is reduced by ornithine decarboxylase inhibition. *J Surg Research* 50:634-637, 1991
9. Reidy MA, Clowes AW, Schwartz SM: Endothelial regeneration V. Inhibition of endothelial regrowth in arteries of rat and rabbit. *Lab. Invest.* 49: 569-575, 1983
10. Gajdusek C, Dicorleto P, Ross R, Schwartz SM: An endothelial cell-derived growth factor. *J Cell Biology* 85: 467-472, 1980
11. Charbel FT, Ausman JI, Diaz GF, Malik GM, Dujovny M, Sanders J: Temporary clipping in aneurysms. Technique and results. *Surg Neurol* 36:83-90, 1991
12. Okada T, Bark DH, Mayberg MR: Localized release of perivascular heparin inhibits intimal proliferation after endothelial injury without systemic anticoagulation. *Neurosurgery* 25: 892-898, 1989
13. Radic ZS, O'Malley MK, Mikat EM, Makhoul RG, McCann RL, Cole CW, Hagen PO: The role of aspirin and dipyridamole on vascular DNA synthesis and intimal hyperplasia following deendothelialization. *J Surg Research* 41: 84-91, 1986
14. Gertz SD, Rennels ML, Forbes MS, Kawamura J, Sunaga T, Nelson E: Endothelial cell damage by temporary arterial occlusion with surgical clips. Study of the clip site by scanning and transmission electron microscopy. *J Neurosurg* 45: 514-518, 1976
15. Hadeischi H, Mayberg RM, Seta M: Local application of calcium antagonists inhibits intimal hyperplasia after arterial injury. *Neurosurgery* 34: 114-121, 1994
16. Handley DA, Van Valen RG, Melden MK, Saunders RN: Suppression of rat carotid lesion development by the calcium channel blocker PN.200-110 *Am J Pathol* 124:88-93, 1986
17. Öhman J, Heiskanen O: Effect of nimodipine on the outcome of patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *J Neurosurg* 69:683-686, 1988
18. Jonasson L, Holm J, Hansson GK: Cyclosporin A inhibits smooth muscle proliferation in the vascular response to injury. *Proc Natl Acad Sci* 85: 2303-2306, 1988
19. Kawamura J, Gertz SD, Sunaga T, Rennels ML, Nelson E: Scanning electron microscopic observations on the luminal surface of the rabbit common carotid artery subjected to ischemia by arterial occlusion. *Stroke* 5: 765-774, 1974
20. Kenichiro S, Hirota T, Iguchi I, Mizutani T: Comparative study of the pressure of various aneurysm clips. *J Neurosurg* 44: 723-727, 1976
21. Reidy MA, Schwartz M: Endothelial regeneration III. Time course of intimal changes

- after small defined injury to rat aortic endothelium. *Lab. Invest.* 44: 301-308, 1981
22. Tsukahara T, Yonekawa Y, Yamamoto M, Kaku Y, Ogata N, Taniguchi T: Regeneration of the rat carotid artery after clipping injury Part I. A morphological study. *Neurosurg* 32:66-72, 1993
23. Sugano M, Nakashima Y, Tasaki H, Takasugi M, Kuroiwa A, Koide O: Effects of diltiazem on suppression and regression of experimental atherosclerosis. *Br J Exp Path* 69:515-523, 1988
24. Tsukahara T, Yonekawa Y, Yamamoto M, Koku Y, Ogata N, Taniguchi T: Regeneration of the rat carotid artery after clipping injury. Part II. A pharmacological study. *Neurosurgery* 32:73-78, 1993
25. MacDonald JD, Gyorke A, Jacobs JM, Mohammad SF, Sunderland PM, Reichman MV: Acute phase vascular endothelial injury. A comparison of temporary arterial occlusion using an endovascular occlusive balloon catheter versus a temporary aneurysm clip in a pig model. *Neurosurgery* 34:876-881, 1994
26. Richling B, Griesmayr G, Schwandtner AL, Scheiblbradner W: Endothelial lesions after temporary clipping. A comparative study. *J Neurosurg* 51:654-661, 1979
27. Manderson JA, Cocks TM, Campbell GR: Balloon catheter injury to rabbit carotid artery II. selective increase in reactivity to some vasoconstrictor drugs. *Arteriosclerosis* 9: 299-307, 1989
28. Okada T, Bark DH, Mayberg MR: Local anticoagulation without systemic effect using a polymer heparin delivery system. *Stroke* 19:1470-1476, 1988

Yazışma Adresi:

Dr. Hakan Hadi KADIOĞLU

Atatürk Üni. Tıp Fak. Nöroşirürji ABD.,  
25240- Erzurum