

T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARTERIA CAROTIS INTERNA'NIN PARS  
CAVERNOSA VE PARS CERVICALIS'LERİNİN  
MORFOLOJİSİ VE HEMODİNAMİK RESEPTÖRLERİ  
AÇISINDAN İNCELENMESİ**

Mehmet Deniz YENER

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
Anatomi Programı için Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

KOCAELİ  
2020



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ARTERIA CAROTIS INTERNA’NIN PARS  
CAVERNOSA VE PARS CERVICALIS’LERİNİN  
MORFOLOJİSİ VE HEMODİNAMİK RESEPTÖRLERİ  
AÇISINDAN İNCELENMESİ**

Mehmet Deniz YENER

Kocaeli Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin  
Anatomi Programı için Öngördüğü  
DOKTORA TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK

Bu Tez Çalışması Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi  
Tarafından Desteklenmiştir

KOÜ BAP Proje Numarası: 2020/2145  
Etik Kurul Onay Numarası: Proje numarası 2019/25 ve karar numarası 2019/204

KOCAELİ  
2020

# ÖZET

## **Arteria Carotis Interna'nın Pars Cavernosa ve Pars Cervicalis'lerinin Morfolojisi ve Hemodinamik Reseptörleri Açısından İncelenmesi**

Arteria carotis interna (ACI), cranium'un içerisine girerek beyin kanlanmasını sağlayan ana yapı olan Circulus arteriosus cerebri (Willis poligonu)'nin yapısına katılır. ACI beyine girmeden önce, beyinin venöz drenajını sağlayan Sinus durae matris'lerden birisi olan Sinüs cavernosus içerisinden geçer. Kafa tabanının oldukça özelleşmiş bu anatomik bölgesinde ACI'nın morfolojik ve reseptörel farklılıklarının tespiti hedeflenmiştir. Elde edilen sonuçlar yine aynı arterin servikal parçası ile kıyaslanmıştır.

Çalışmamızda damar duvarı kalınlıkları ölçülüp; CGRP, TRPV4, ASIC3 ve ACTHR reseptör taramaları konfokal mikroskopik tekniği kullanılarak yapılmıştır.

ACI'nın pars cervicalis'ine ait tunica media ve tunica adventitia tabakaları, pars cavernosa'nın aynı damar duvar katmanlarına göre istatistiksel olarak daha kalın bulunmuştur ( $P < 0,05$ ). Damar kısımlarının tunica intima tabakalarında herhangi bir kalınlık farkı tespit edilmemiştir ( $P > 0,05$ ). Reseptörel açıdan bakıldığında; pars cavernosa'nın tunica media ve tunica adventitia tabakalarında TRP12 reseptörü pozitif bulunmuştur. Benzer pozitiflik, ACI'nın servikal parçasında tespit edilmemiştir. CGRPR açısından yaptığımız reseptör taramasında; ACI'nın pars cavernosa'sının tunica media tabakasında pozitiflik saptanırken, pars cervicalis'inde tunica intima tabakalarında pozitiflik saptanmıştır. ASIC3 ve ACTHR reseptörleri için ACI'nın her iki kısmında da herhangi bir pozitiflik saptanmamıştır.

ACI kafa tabanında bulunan sinüs cavernosus içerisinden geçebilmesi için dik açılar yapmaktadır ve bu dar anatomik alandan geçerken morfolojik farklılıklara uğramaktadır. Bu anatomik seyri sırasında, aynı damarın parçaları arasında morfolojik ve reseptörel farklılıkların belirlenmesinin beyin hemodinamiği ile ilgili araştırmalara katkı sunabileceği kanaatindeyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Arteria carotis interna, Sinüs cavernosus, Beyin hemodinamiği

# ABSTRACT

## **Investigation of Morphology and Hemodynamic Receptors of Pars Caverosa and Pars Cervicalis of Arteria Carotis Interna**

Arteria carotis interna (ACI) takes part the structure of Circulus arteriosus cerebri (Circle of Willis), which is the main structure that provides blood supply to the brain by entering the cranium. Before ACI enters the brain, it passes through the sinus cavernosus, one of the sinus durae matrices that provide venous drainage of the brain. It is aimed to determine the morphological and receptor differences of ACI in this quite specialized anatomical region of the skull base. The results obtained were compared with the cervical part of the same artery.

In our study blood vessel wall thicknesses were measured in addition CGRP, TRPV4, ASIC3 and ACTHR receptor scans were performed using confocal microscopy technique.

The tunica media and tunica adventitia layers of the pars cervicalis of ACI were found statistically thicker than the same vessel wall layers of the pars cavernosa ( $P < 0,05$ ). No statistical difference in thickness was detected in the tunica intima layers of the vessel parts ( $P > 0,05$ ). Looking at the target receptors; TRP12 receptor was found positive in tunica media and tunica adventitia layers of pars cavernosa. Similar positivity was not detected in the cervical part of the ACI. When the receptor scans are performed for CGRPR; While positivity was detected in tunica media layer of pars cavernosa of ACI, positivity was detected in tunica intima layers in pars cervicalis. For ASIC3 and ACTHR receptors scan, no positivity was detected in both parts of ACI.

ACI makes right angles to pass through the sinus cavernosus in the skull base and undergoes morphological differences while passing through this narrow anatomical area. During this anatomical course, we are of the opinion that determining the morphological and receptor differences between the parts of the same vessel can contribute to the literature on brain hemodynamics studies.

**Keywords:** Arteria carotis interna, Sinus cavernosus, Brain hemodynamics

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tezimin her aşamasında bana yol gösteren ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Başkanımız ve değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK' a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Belgin BAMAÇ' a ve Anatomi Anabilim Dalı'nın büyük bir aile olmasını sağlayan Prof. Dr. Aydın ÖZBEK' e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini eksik etmeyen Kocaeli Üniversitesi Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi Müdürü Prof. Dr. Yusufhan YAZIR'a ve araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecindeki destekleri ile her an yanımda hissettiren Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ailesine ve araştırma görevlisi dostlarıma ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamlarından sonra eğitime ve bilimin ışığına destek olmuş tüm canlara sonsuz saygılarımla.

## ORJİNALLİK BİLDİRİMİ

Kocaeli Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Arteria Carotis Interna'nın Pars Cavernosa ve Pars Cervicalis'lerinin Morfolojisi ve Hemodinamik Reseptörleri Açısından İncelenmesi” başlıklı tezimde başka kaynaklardan yararlanılarak kullanılan yazı, bilgi, şekil, tablo ve diğer malzemeler kaynakları gösterilerek verilmiştir. Tezimde yer alan deneysel çalışmalar/araştırmalar bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yapılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususlar bir intihal programı (Turnitin vb.) kullanılarak test edilmiş olup, doğruluğunu beyan ederim.

26/11/2020

**Mehmet Deniz YENER**

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	x
ŞEKİLLER .....	xi
TABLolar.....	xiv
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Serebral dolaşım embriyolojisi.....	1
1.2. Arter Histolojisi .....	5
1.3. Serebral arterial sistem anatomisi.....	8
1.3.1. Arteria cerebri anterior .....	10
1.3.2. Arteria cerebri media .....	11
1.3.3. Arteria vertebralis .....	12
1.3.4. Arteria basilaris.....	13
1.3.5. Arteria cerebri posterior .....	14
1.4. Arteria carotis interna anatomisi.....	15
1.4.1. Arteria carotis interna bölümleri.....	17
1.4.2. Arteria carotis interna'nın Dalları.....	20
1.5. Serebral venöz sistem anatomisi .....	23
1.5.1. Venae superficiales cerebri.....	24
1.5.2. Venae profundae cerebri.....	25
1.5.3. Sinus Durae Matris .....	27
1.5.4. Ekstrakranial Venler .....	30
1.6. Sinus cavernosus anatomisi .....	32
1.7. Vasomodülatör Faktörler .....	34
1.7.1. Calcitonin gene-related peptide receptor (CGRPR; CLR) .....	34
1.7.2. TRPV4.....	37
1.7.3. ASIC3 .....	39
1.7.4. ACTHR (MC2R, Melanocortin2 receptor) .....	40
<b>2. AMAÇ</b> .....	43
<b>3. MATERYAL ve METOD</b> .....	44
3.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Grubu .....	44



3.2. Diseksiyon ve Doku Alımı .....	44
3.3. Histolojik Yöntemler .....	47
3.4. Boyama ve Görüntüleme Yöntemleri.....	49
3.5. İstatistik Analiz Yöntemleri.....	52
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>53</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>73</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>80</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>82</b>



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ACI:	Arteria carotis interna
ACC:	Arteria carotis communis
ACE:	Arteria carotis externa
ACA:	Arteria cerebri anterior
ACM:	Arteria cerebri media
ACP:	Arteria cerebri posterior
MSS:	Merkezi Sinir Sistemi
SC:	Sinus cavernosus
TRP12:	Transient receptor potential 12
CGRPR:	Calcitonin gene-related peptide receptor
ASIC3:	Asid-sensing ion channel3
ACTHR:	Adrenokortikotropin hormon reseptor
a:	Arteria
aa:	Arteriae
v:	Vena
vv:	Venae
for:	Foramen
ggl:	Ganglion
m:	Musculus
n:	Nervus
Proc:	Processus

## ŞEKİLLER

<b>Şekil 1. 1.</b> İntraembriyonik ve ekstraembriyonik damarların gelişimi, 4 mm'lik (4. hafta sonu) embriyo çizimi (Sadler, 2005). .....	1
<b>Şekil 1. 2.</b> Embriyonal aortik kavisi oluşumu ve brankial damarların gelişim ve gerilemesi. VA: Ventral aorta, DAo: Dorsal aorta, ICA: Arteria carotis interna, RSCA: Arteria subclavia dextra, ECA: Arteria carotis externa, CCA: Arteria carotis communis, DA: Ductus art.....	2
<b>Şekil 1. 3.</b> Elastik ve müküler tip arterlerin damar duvarı mikrofisi, A:Rezorsin-Fuksin boyama, elastik tip arter. B:H&E boyama, müküler tip arter (Histoloji Atlası; Ross, 2005). .....	6
<b>Şekil 1. 4.</b> Circulus arteriosus cerebri, Willis poligonu ve dalları (Sobotta Anatomi Atlası, 2017). .....	9
<b>Şekil 1. 5.</b> Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media ve Arteria cerebri posterior'un beyindeki dalları ve kanlandığı alanların anatomik çizimi (Sobotta Anatomi Atlası, 2017). .....	10
<b>Şekil 1. 6.</b> Arteria carotis communis ve Arteria carotis interna'nın servikal seyri (Prometheus Anatomi Atlası III, 2007). .....	16
<b>Şekil 1. 7.</b> Arteria carotis interna'nın anatomik bölümleri (Prometheus Anatomi Atlası III, 2007). .....	18
<b>Şekil 1. 8.</b> Arteria carotis interna'nın verdiği dallar (Sobotta Anatomi Atlası, 2017). .....	20
<b>Şekil 1. 9.</b> Kafa tabanı ve Sinus Durae Matris'lerin anatomik görünümü (Sobotta Anatomi Atlası, 2017). .....	28
<b>Şekil 1. 10.</b> Ekstrakranial venler ve dural sinus anastomozları (Sobotta Anatomi Atlası, 2017). .....	31
<b>Şekil 1. 11.</b> Sinus cavernosus anatomisi (Sobotta Anatomi Atlası, 2017). .....	32
<b>Şekil 3. 1.</b> Kadavrada Sinus cavernosus'un diseksiyon aşaması ve Arteria carotis interna'nın Pars cavernosa' sının çıkarılma aşaması. ....	45
<b>Şekil 3. 2.</b> Sinus cavernosus ve Arteria carotis interna'nın Pars cavernosa'sının endoskopik görüntüsü. ....	46
<b>Şekil 3. 3.</b> Arteria carotis interna'nın Pars cervicalis'inin, Arteria carotis communis ve Arteria carotis externa ile birlikte çıkartılmış görüntüsü. ....	47

<b>Şekil 4. 1.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X). 56	
<b>Şekil 4. 2.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 630X).....	57
<b>Şekil 4. 3.</b> Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve TRP12'nin hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X). .....	58
<b>Şekil 4. 4.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, Sinus cavernosus'a bakan yüzeyi 100X).....	59
<b>Şekil 4. 5.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, damar lümenine bakan yüzeyi, 100X).....	60
<b>Şekil 4. 6.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X). .....	61
<b>Şekil 4. 7.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümenine bakan yüzeyi, 100X). .....	62
<b>Şekil 4. 8.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, damarın sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X). .....	63
<b>Şekil 4. 9.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümenine bakan yüzeyi, 100X).....	63
<b>Şekil 4. 10.</b> Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve CGRPR'nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X).....	64
<b>Şekil 4. 11.</b> Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve CGRPR'nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X). .....	65
<b>Şekil 4. 12.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ASIC3' ün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümenine bakan yüzeyi, 100X).....	66
<b>Şekil 4. 13.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ASIC3' ün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X).....	66

<b>Şekil 4. 14.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ASIC3' ün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X). .....	67
<b>Şekil 4. 15.</b> Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve ASIC3' ün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X). .....	67
<b>Şekil 4. 16.</b> Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve ASIC3' ün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X). .....	68
<b>Şekil 4. 17.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ACTHR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X). .....	69
<b>Şekil 4. 18.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ACTHR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümene bakan yüzeyi, 100X). .....	70
<b>Şekil 4. 19.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ACTHR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X). .....	71
<b>Şekil 4. 20.</b> Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve ACTHR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X). .....	71

## TABLÖLAR

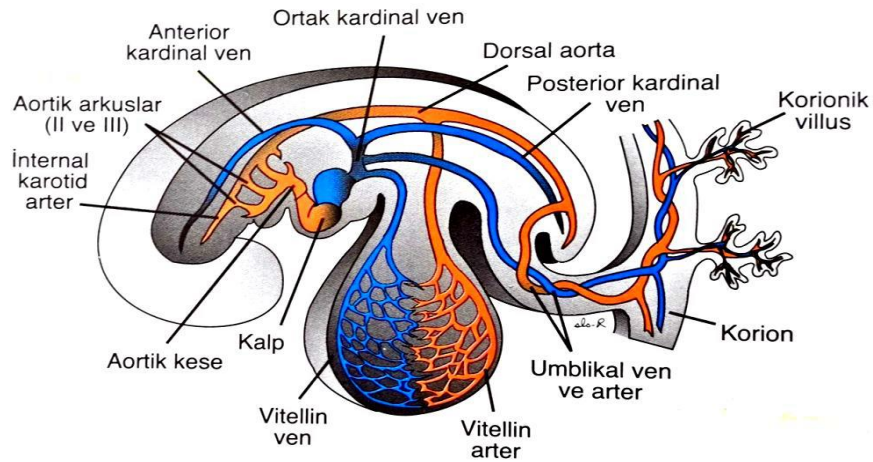
<b>Tablo 4. 1.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sına ait damar duvarı kalınlık ölçümleri .....	53
<b>Tablo 4. 2.</b> Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'ine ait damar duvarı kalınlık ölçümleri .....	54
<b>Tablo 4. 3.</b> Arteria carotis interna'nın pars cavernosa ve pars cervicalis'ine ait ortalama damar duvarı kalınlık ölçümleri ve istatistikleri .....	55
<b>Tablo 4. 4.</b> Hedef reseptörlerin (TRP12, CGRPR, ASIC3, ACTHR) Arteria carotis interna'nın pars cavernosa ve pars cervicalis damar duvarlarındaki durumları.....	72



# 1. GİRİŞ

## 1.1. Serebral Dolaşım Embriyolojisi

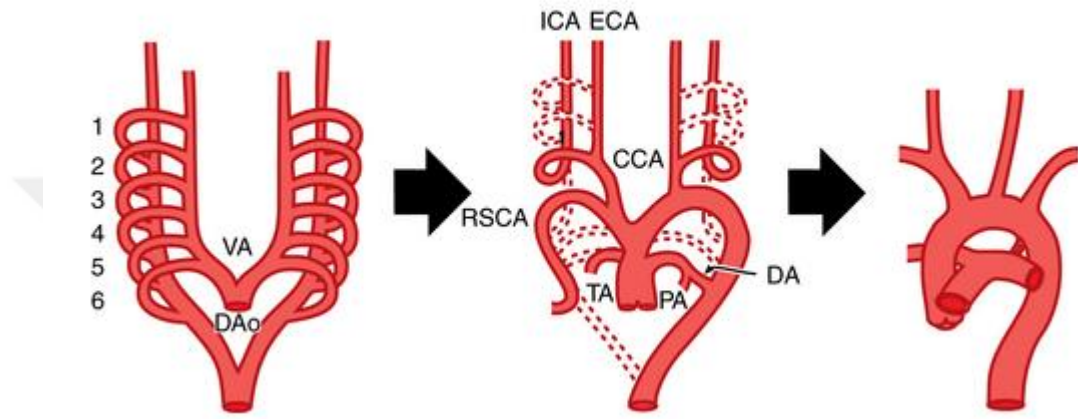
Embriyo oldukça dinamik bir gelişimsel dönemden geçmesi dolayısı ile yoğun bir damarlanma evresi geçirmektedir. Embriyonik taslak üçüncü haftanın ortalarına kadar belenmesini difüzyon ile sağlamaktadır ve bu aşamadan sonra olan gereksinimi için damarsal bir sisteme ihtiyaç duymaya başlar (Weinstein, 1999). Bu aşamada; yapısal olarak embriyonik damar oluşumları embriyonun dışında ve içinde olmak üzere iki ayrı alanda gerçekleşmesine başlar. Bu dönemde; oluşan ilk kan damarları gelişimin üçüncü haftasında embriyonun dışında vitellüs kesesi, allantois ve koriyon alanlarında oluşmaya başlamaktadır (Sadler, 2005). Kardiyovasküler sistemin üyeleri olan; kalp, kan damarları ve kan hücreleri mezodermal tabakadan köken alırlar. Mezenşimal kökenli olan damarlar 20. ve 30. günler arasında iki taslak olarak ağ biçiminde uzanırlar (Vasudevan ve Bhide, 2008). Kalp doku taslağının ön ucunu oluşturan truncus arteriosus yutak kavisinin ventral kısmında çatallanıp iki ayrı damar formasyonu gösterir. Aorta ascendans primitiva adını alan bu primordial damarlar; dal vermeksizin birinci yutak kavsi seviyesinde yukarı-arkaya dönüş sağlar ve embriyoda caudale doğru uzanım göstererek, aorta descendes primitiva'yı oluştururlar. Oluşan aorta dorsalis'ler arteria umbilicalis ile birleşerek arteria caudalis'i oluşturup embriyonun caudaline doğru uzanırlar (Kau ve ark., 2007). Embriyonal damarların gelişim evresi Şekil 1.1.'de gösterilmiştir.



**Şekil 1. 1** İntraembriyonik ve ekstraembriyonik damarların gelişimi, 4 mm'lik (4. hafta sonu) embriyo çizimi (Sadler, 2005).



Embriyonel dolaşım sistemi 3. ve 4. haftalarda kalp atışı ile başlamaktadır. Bu aşamada, servikal bölgede ventral ve dorsal aortalar arasında yutak kavislerine eş biçimde altı çift “Branchial arter” oluşur (Sadler, 2005). Oluşumun bu aşamasında; her bir brankial arkus oluşurken kendi kranial sinirini ve arterini de almaktadır (Frisdal ve Trainor, 2014). Bu arterler aortik arkus ‘kavis arterleri’ arterleri olarak bilinirler ve gelişim aşamaları ile birlikte kendilerine yeni dallar yaratıp, yapısal olarak Şekil 1.2.’de gösterildiği gibi gerileme gösterirler.



**Şekil 1. 2** Embriyonel aortik kavis oluşumu ve brankial damarların gelişim ve gerilemesi. VA: Ventral aorta, DAo: Dorsal aorta, ICA: Arteria carotis interna, RSCA: Arteria subclavia dextra, ECA: Arteria carotis externa, CCA: Arteria carotis communis, DA: Ductus arteriosus (Sadler, 2005).

Kökenini ilgili kavis arterlerinin oluşturduğu baş ve boynun ana arterlerlerinin embriyolojik oluşumuna bakacak olursak; I. kavis arterleri embriyoda nörol tüpün kapanmasına kadar varlığını sürdürürken, 5. yutak kavsi arteri regresyona uğrarlar. Daha sonra da serebral arterlerin varlığı netleşmeye başlamaktadır. Yutak kavsi arterleri zamanla diğer damar oluşumlarına evrilirler. I. yutak kavis arterlerinin kaybolmasından sonra bu arterlerin ön beyine doğru olan uzantıları aorta dorsalis’in kranial uzantısı haline gelir ve arteria carotis interna primitiva adını alır. II. yutak kavsi arterleri ise stapelial arterleri vererek kısa sürede regrese olmaktadır (Johnson, Moonis, Green, Carmody ve Burbank, 2011). Stapelial arter de meningeal beslenmenin önemli bir damarı olan arteria meningia media ve arteria mandibularis'e dallanırlar. Bu dallanmaların sonucu olarak; zamanla baş ve boyun arterlerinin oluşumu gözlenmeye başlanır. Stapelial arterden köken alan; arteria mandibularis, aorta dorsalis ile anastomoz yaparak arteria carotis eksterna'nın oluşumuna katkı sağlar (Dilenge ve Ascherl, 1980). Her iki taraf Arteria carotis communis ve Arteria

carotis interna'nın birinci kısımları III. yutak kavsi arterlerinden köken alırlar (Sadler, 2005). Arcus aorta, sol tarafta daha iyi gelişen IV. yutak kavsi arterlerinden köken alır. Benzer şekilde sol aorta ventralis de aorta descendens'i oluşturarak arcus aorta'nın yapısına katılmış olur. Bu nedenle; embriyonal gelişim sürecinde, sol taraf a. carotis communis ve a. subclavia arcus aortadan direkt çıkarken; sağ taraf a. subclavia ve a. carotis communis truncus brachiocephalicus'tan köken alırlar (Frisdal ve Trainor, 2014).

Embriyonal venöz gelişimin beşinci haftasında tanımlanan üç ana venöz yapı mevcuttur. Bunlar; kanı yolk kesesinden sinüs venosusa doğru ileten vitellin veya omfalomezenterik venler, oksijenize kanı embriyoya ileten umbilikal venler ve embriyonun venöz kanını drene eden kardinal venlerdir (Sadler, 2005). Kardinal venler, embriyonal ana venöz drenaj sistemini oluştururlar. Anterior kardinal venler, embriyonun sefalik kısmını drene ederken; posterior kardinal venler de, vücudun kalan kısımlarını drene ederler (Anderson, Brown ve Moorman, 2006). Dördüncü haftanın ortalarında kardinal venler simetrik bir görünüm almış olurlar. Bu dönemde gelişen ilk venöz yapılardan birisi "primer kafa sinüsü" dür. Primer kafa sinüsü'nun gelişim aşamasından önce mezenkimal doku çevresinde primitif vasküler pleksus oluşur. Serebral veziküllerin oluşması aşamasında; yani beyin gelişimin ilk aşamalarında, sağda ve solda serebral vezikülleri çevreleyen mezenkimal dokudaki kan, birbirleri ile bağlantılı üç kapiller pleksus aracılığı ile vena cardinalis anterior'a drene olmaktadır (Mizutani ve ark., 2018). Anterior (telencephalic, diencephalic, mesencephalic), medial (metencephalic) ve dorsal dural venöz pleksus ismi verilen bu pleksuslar; vena capitis prima ile vena cardinalis cranialis'e bağlantı kurarlar. Vena cardinalis anterior; baş/boyun ve üst ekstremitenin kanını drene edip, kranial venöz sistemin ve kaval sistemin de temelini oluşturmuş olurlar (Sadler, 2005). İki taraflı vena cardinalis anterior'lar, transvers seyirli bir venöz kanalla anastamoz oluştururlar. Kanalın sol yarısı gelişimsel olarak oblitere olarak, baş-boyun ve üst ekstremiten venlerini sağ vena cardinalis communis vasıtasıyla kalbe drene ederler (Anderson ve ark., 2006). Bunun birlikte; vena cava superior'un oluşumu da, sağ vena cardinalis communis ve vena cardinalis anterior'un distal parçalarından köken alarak oluşmaktadır (Ramanathan, Hughes ve Richardson, 2001).

Embriyonel gelişimin yaklaşık altıncı haftasında meninksler belirginleşmeye başlar. Bu dönemde; vena capitis prima, yüzeysel ve derin olmak üzere iki damarsal yapı şeklini alır. Yüzeysel kısımda kalan damarlar, sinüs durae matris'i oluştururken; derin kısımda kalan damarda, beynin derin venlerini oluşturmak üzere farklılaşırlar (Stiles ve Jernigan, 2010). Bu aşamada oluşan; venöz dural pleksus'ların, ventral kısmı orta beyin ve göz bölgesinin venöz drenajını sağlamaktadır. Medial alanda yerleşenler ise arka beynin bir kısmını ve

cerebellumun venöz drenajını sağlarken, dorsal alandaki venöz dural pleksus ise bulbus ve medulla spinalis'in servikal parçalarının drenajını sağlamaktadır. Sonrasında; bu ven pleksuslarının toplayıcı gövdeleri, vena capitis prima'ya dökülmektedirler (Mizutani ve ark., 2018).

Embriyonel gelişimin yedinci haftasında; beyin yapılaşmasının ilerlemesiyle beraber, primitif pial vasküler tabaka da belirmeye başlar. Embriyo yaklaşık 16-21 mm arası uzunluğa ulaştığı evrede sinüs transversus ve sinüs sigmoideus'un da oluşumu belirmeye başlar. İlerleyen aşamada; embriyo 21-30 mm boyutlarına geldiğinde, daha sonra regrese olacak olan median prosencephalic ven de oluşmaktadır (Sadler, 2005). Derin serebral venöz yapıların görülmesi embriyonun yaklaşık 40 mm boyutuna ulaşmasıyla izlenmektedir. Bu aşamadan sonra vena cerebri magna ve vena basalis oluşumu gerçekleşmektedir (Chung ve Weon, 2005).

Embriyonel gelişimin ikinci ayında; dura mater, pia mater ve arachnoid mater yapıları birbirlerinden ayrılmaya başlamaktadır. Arka ve orta venöz dural pleksuslar arasında bağlantılar oluşur ve bu anastomozdan sonraki evrelerde sinüs sigmoideus yapısı gelişecektir (Stiles ve Jernigan, 2010). Venae capitis prima'nın, ganglion trigeminale'nin anteriorunda kalan kısmı ise vena ophthalmica'nın drene olduğu sinüs cavernosus yapısının oluşumunu sağlayacaktır. Sinüs cavernosus da kafa tabanı yapılarının venöz kanını alıp; sinüs petrosus superior ve sinüs petrosus inferior aracılığıyla vena cardinalis anterior'a drene eder (Ngnitewe, Minutello ve Mesfin, 2020). Daha sonra; durae mater cranialis üzerinde bulunan ön ve arka dural venöz pleksuslar birleşerek, tentorial ve sagittal pleksusları oluştururlar ve tentorial pleksustan da sinüs transversus ve confluens sinuum yapıları gelişmektedir. Fetal dönemde cerebellum ve beyin sapının gelişmesiyle de sinüs transversus'un anatomik yeri oluşmaya başlar (Butler, 1957). Fetal beyin gelişiminde, sinüs durae matris'in önemli bir bileşeni olan sinüs rectus ise tentorial pleksusun birleşmesi ve organizasyonu meydana gelir. Telencephalon geliştikçe sinüs rectus anatomik olarak aşağı doğru yer değiştirir ve düz bir yapı halini almış olur. Ayrıca; gelişimin bu evresinde, vena cardinalis anterior da vena jugularis interna'yı oluşturmak üzere farklılaşmaktadır (Mizutani ve ark., 2018). Intrauterin yaşamın yaklaşık üçüncü ayında serebral venöz yapılar çoğunlukla gözlenmeye başlanmaktadır. Örneğin; sinüs occipitalis ve sinüs marginalis, gebeliğin üçüncü ayında izlenebilir. Sinüs occipitalis'i; tentorial pleksus'un, dorsal dural pleksus ile olan bağlantıları meydana getirir. Ayrıca; sinüs occipitalis'i oluşturan venöz kanalların büyük bir kısmı sinüs transversus'un iç kısmındaki primitif lakünlerden köken alırlar (Sadler, 2005). Fetal gelişimin 4. ve 5. aylarında da, sinüs occipitalis belirgin anatomik gelişim gösterir ve çapı

artar. Sinüs durae matris yapıları olan ilgili venöz yapılar, anatomik yapıları sebebiyle foramen magnum çevresinde belirginleşen sinüs marginalis'e doğru drene olurlar (Butler, 1957). Bununla birlikte, bazı venöz yapılar ise sinus sigmoideus'un distal kesimiyle bağlantılı kalmaktadır. Fetal dönemde; birden fazla sinüs occipitalis yapısı görülebilmesiyle beraber, hemodinamik değişimler yaşandıkça regrese olup sayılarında azalmalar görülmektedir (Chung ve Weon, 2005).

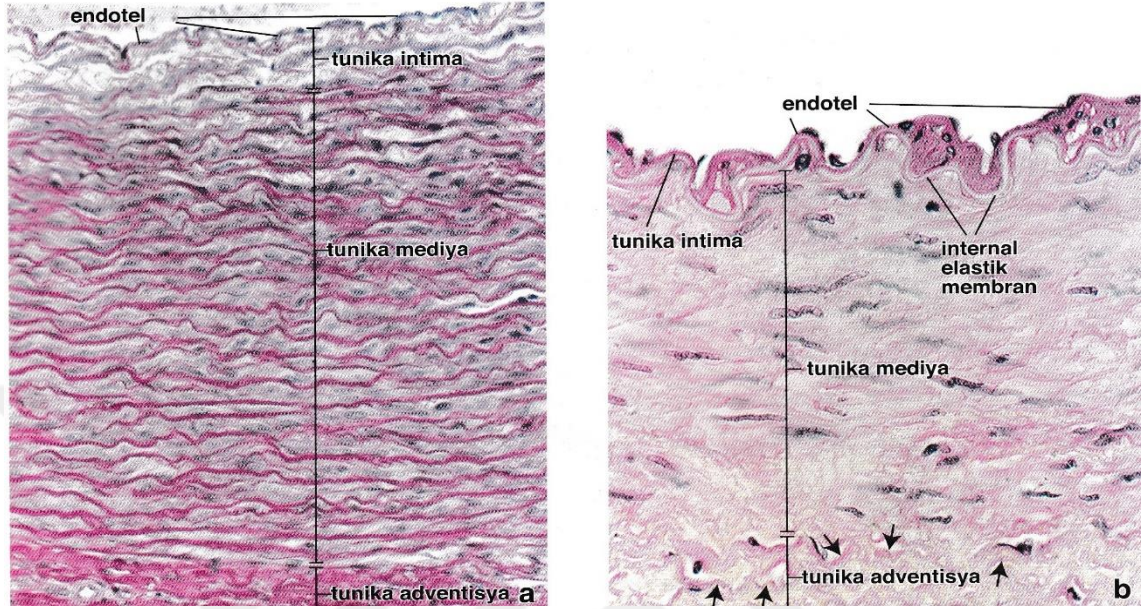
Fetal yaşamda ilk trimesterin sonlarında serebral venöz yapıların çoğu anatomik olarak ortaya çıkmış durumdadır. Bu süreçte; gelişmeye devam eden önemli bir venöz yapı Galen veni'dir. Gebeliğin altıncı ayına kadar, bu venöz yapı yeni venlerin katılmasıyla gelişimini sürdürmektedir (Sadler, 2005). Embriyonik dönemde derin yerleşimli venlerin gelişimi median prosencephalik vene bağlıdır. Geçici bir yapıya sahip olan ve ilerleyen evrelerde vena cerebri interna'nın oluşumuyla regrese olacak bu ven, plexus choroideus'un drenajını sağlar ve dorsal dural plexusa doğru seyrederek. Median prosencephalik venin kaudal kalıntısı, vena cerebri interna ile anastomozlaşarak Galen veni'nin oluşumuna da katkı sağlamaktadır (Bordes ve ark., 2019).

İntrauterin yaşamın başlarında; santral serebral venler ile ana dalları, beyin yüzeyel serebral venlerine kıyasla daha gelişmişlik göstermektedirler (Stiles ve Jernigan, 2010). Bununla birlikte; beşinci ve yedinci aylarda diğer serebral ven yapıları da gelişim gösterdikçe, santral serebral ven'de olan venöz akım azalış gösterir. Fetal yaşamın yedinci ayında beyin hemisferlerinin gelişiminin hızlanması ve belirginleşmesiyle; santral serebral ven, insular ve opercular dallarına ayrılıp mevcut anatomik pozisyonlarını kazanmaktadırlar (Moore ve Persaud, 2009).

## **1.2. Arter Histolojisi**

Arterin ve venlerin çeperleri üç histolojik tabakadan oluşur. Bu tabakalar damar lümeninden dışarı doğru; tunica intima, tunica media ve tunica adventitia olarak isimlendirilir. Bu tabakalar, arterlerde venlere kıyasla daha belirgindir (Ross ve Pavlina, 2014). Kan ile temas halinde bulunan tunica intima damarın en iç tabakasıdır. Tunica intima üç yapısal elemandan oluşur: yassı epitel hücrelerden oluşan ve ince bir örtü şeklinde bulunan endotel tabakası; kollagen, glikoprotein ve proteoglikan yapılarını ihtiva eden bazal lamina tabakası ve gevşek bağ dokusu bulunan subendotelyal tabaka'dır (Ovalle, Netter ve Chovan, 2009). Damar duvarının orta katmanı tunica media olarak isimlendirilir.

Bu tabaka sirküler bir formasyonda dizilmiş düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Arterlerde bu katman venlere göre oldukça kalındır ve lamina elastica interna ile externa yapıları arasında uzanır (Junqueira ve Carneiro, 2006).



**Şekil 1. 3** Elastik ve müküler tip arterlerin damar duvarı mikrofotografisi, A:Rezorsin-Fuksin boyama, elastik tip arter. B:H&E boyama, müküler tip arter (Histoloji Atlası; Ross ve Pavlina, 2014).

Düz kas hücreleri arasında değişken miktarda retiküler fibriller ve elastin proteinleri vardır. Bu yapılar proteoglikanlar ile birlikte geçirgen fenestralı bir yapı özelliği gösterirler. Tunica adventitia tabakası, damar duvarının en dış tabakasıdır ve boyuna uzanan kollagen-elastik bağ dokularından oluşur. Bu yapı damarı çevreleyen gevşek bağ dokusu ile kademeli olarak birleşir. Büyük arter ve venlerin tunica adventitia'sı içerisinde; damar kasılmalarını kontrol eden ve 'nervi vasculares' olarak isimlendirilen otonomik sinir sistemi ağı bulunur. Ayrıca büyük damarların çeperinin beslenmesini sağlayan 'vaso vasorum' arterleride tunica adventitia içerisinde bulunur (Junqueira ve Carneiro, 2006).

Arterler lümen çapları ve tunica media kalınlıkları açısından üç farklı kategoride incelenir: bunlar; büyük boy arterler (elastik arterler), orta boy arterler (müküler arterler) ve küçük arterler (arteriol)' dürler. Temel olarak benzer yapıya sahip olsalarda histolojik açıdan arterler arasında farklılıklar bulunmaktadır (Ross ve Pavlina, 2014).

Büyük arterler (elastik arterler) duvar yapısında bol miktarda elastin lameller içermektedir. Bu özellikleri onları kan basıncına bağlı olarak esnek kılar. Bu esnekliği tunica media ve adventitia tabakaları sınırlandırır (Ovalle ve ark., 2009). Elastin arterlerin lümen

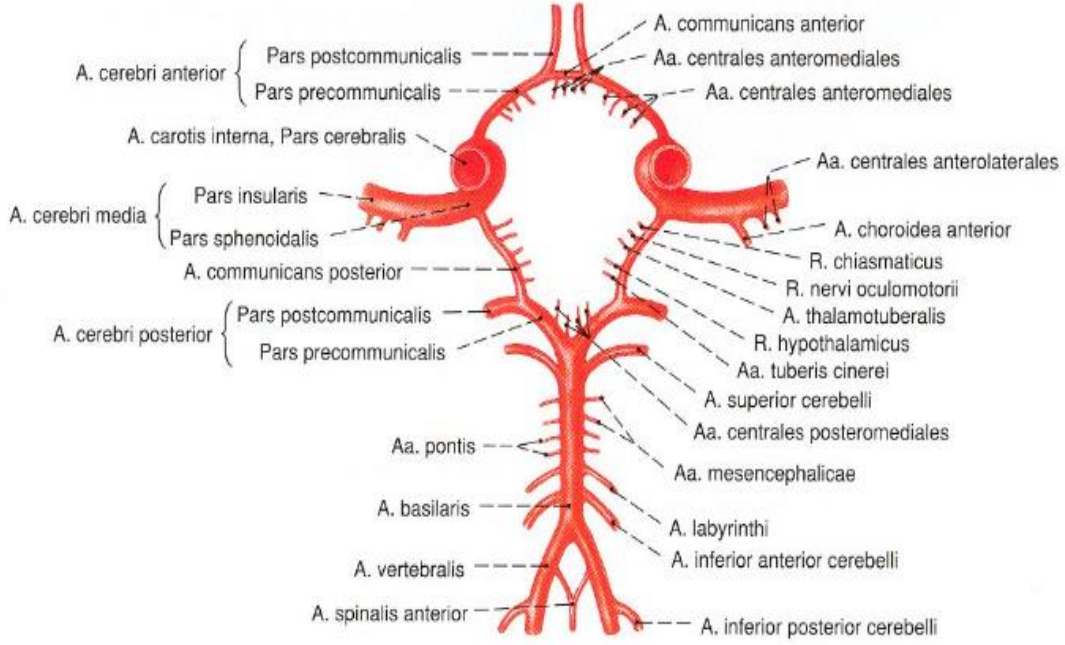
çapları 10 mm'den büyük olup temel fonksiyonları doku beslenmesinden çok ileticiliktir. Aorta, truncus brachiocephalicus, arteria carotis communis ve arteria pulmonales'in örnek verilebileceği bu tip arterler sistol sırasında kanın sistemik ve pulmoner dolaşıma uygun basınç ve hızla iletilmesini sağlarlar. Elastik arterlerin tunica intima'sı diğer tip arterlere kıyasla daha kalındır. Tunica intima yapısı; endotel, subendotel bağ dokusu ve belirgin olmayan bir lamina elastica interna' dan oluşmaktadır. Subendotel tabakaları elastik ve kollagen yapılarının ikisini de ihtiva etmektedir (Ross ve Pavlina, 2014). Elastik arterlerin lamina elastica interna tabakası belirgin değildir. Çünkü bu tip arterlerin damar duvarında çok sayıda katman şeklinde bulunurlar. En iç tabakasındaki daha belirgin bir şekilde ayrılabilir (Kirby ve ark., 2013). Elastik arterlerin tunica media tabakaları elastik lameller ile birbirinden kısmen ayrılmış çok sayıda düz kas hücreleri bulundurlar. Bu arterlerin üç tabakasından en kalın olanıdır. Elastin lamelleri düz kas hücreleri arasında fenestralar oluşturacak şekilde dağılım gösterir (Ovalle ve ark., 2009). Bu lamellerin sayısı ve kalınlıkları kan basıncı ve yaşla bağlantılı olarak değişiklikler gösterebilir. Yenidoğanda aorta'sında hemen hemen hiç elastin lamelleri bulunmazken; yetişkin dönemde 40-70 tabaka lamel yapısı gözlenebilmektedir. Hipertansiyon lamel sayısını arttıran bir faktör olarak belirtilmektedir (Espinosa ve ark., 2018). Tunica media tabakasındaki düz kas hücreleri iğsi şekildedir ve hücre çekirdekleri uzundur. Lamina elastica interna ile tunica adventitia tabakasından ayrılırlar. Düz kas hücreleri bu tabakada ekstraselüler matriks elemanlarını sentezler (Junqueira ve Carneiro, 2006). Ayrıca; düz kas hücreleri FGF ve PDGF gibi büyüme faktörlerine yanıt olarak bölünebilir ve tunica intima tabakasına subendoteial alana göç edebilirler. Bu durum, hem damar duvarı onarımında hem de ateroskleroz etyopatolojisinde rol oynar. Elastik arterlerin tunica adventitia tabakası musküler arterlere kıyasla daha incedir. Tunica adventitia tabakası; elastik fibriller ve kollagen bir ağ yapısı tarafından oluşturulur. Bu fibriller tunica media tabakasına göre daha az organize olmuşlardır ve dağınık bir görünüme sahiptirler (Ross ve Pavlina, 2014). Yine bu tabaka makrofaj ve fibroblast hücrelerini de bulundurlar. Bu tip arterler kalın bir çepere sahip oldukları için duvarı besleyen harici arterlere 'vasa vasorum' yapılarına sahiptir. Bunlarla birlikte otonomik uyarıları sağlayan 'nervi vasculares' yapılarında bu tabaka içerisinde bulunur (Stenmark ve ark., 2013).

Orta boy arterlerin (musküler arter) tunica media tabakalarında elastik arterlere göre daha çok sayıda düz kas hücresi bulunur. Bunun yanında daha az elastin lamina ihtiva etmektedirler. Elastik arterlerden musküler arterlere geçiş keskin bir şekilde olmaz (Espinosa ve ark., 2018). Bu geçiş aşamalarında arterler duvarında elastin protein lameller kademeli

bir şekilde azalırken; tunica media tabakalarında düz kas hücreleri baskın hale gelirler. Müsküler arterlerin tunica intima'ları daha incedir ve lamina elastica interna tabakaları da belirgin bir varlık gösterir. Lamina elastica internaları dalgalı bir yapı gösterir ve ince subendotelial tabakanın hemen altında bulunur (Rensen, Doevendans ve van Eys, 2007). Müsküler arterlerin tunica media'ları ekstrasellüler matriks açısından elastik arterlere göre daha fakirdir. Çok az miktarda elastin filamentleri bulunur. Kan basıncının ayarlanmasına yönelik elastik arterlere kıyasla daha belirgin bir şekilde vasokonstriksiyon sağlarlar (Ovalle ve ark., 2009). Tunica media'larında fibroblast bulunmaz. Düz kas hücrelerinin dışında lamina elastica externa yapıları elastik arterlere göre daha belirgin ayrılmıştır. Ayrıca; yine elastik arterlere kıyasla tunica adventitia tabakaları daha kalındır. Tunica adventitia tabakalarında; kollajen fibriller, az oranda elastin laminalar, fibroblastlar ve dağınık olarak adipoz hücreler görülür (Stenmark ve ark., 2013).

### **1.3. Serebral Arterial Sistem Anatomisi**

Serebral dolaşım kan akım kaynağını çift taraflı olmak üzere Arteria carotis interna (ACI) ve Arteria vertebralis'lerden sağlar. Beyin kan akımını sağlayan bu temel arterler arcus aorta'dan köken alırlar (Snell, 2010). Bu arterler, beynin ön kısmında 'karotis sistemi'ni yani 'ön sirkülasyon'u, arka kısmında ise 'vertebrobaziller sistem'i yani 'arka sirkülasyon'u oluştururlar. Arteria carotis interna; solda Arcus aorta'dan, sağda ise Truncus brachiocephalica' dan çıkarar. Arteria vertebralis'ler ise iki tarafta da a. subclavia'dan köken alırlar ve foramen magnumdan geçerek beyin sapının ön tarafında arteria basillaris'i oluştururlar. Arteria carotis internanın dalı olan a. cerebri anterior'ları ön tarafta bağlayan damar a. communicans anterior'dur (Taner, 2014). Bununla birlikte, arka sirkülasyonun bağlayıcı damarı da a. cerebri posterior ile a. carotis interna arasında olan a. communicans posterior'dur. Böylece a. carotis interna ve a. vertebralis'ler arasında glandula hypophysialis çevresinde bir halka yapısı oluşmuş olur. Beynin kan akımının kaynağı olarak ön ve arka sirkülasyonları birbirine bağlayan "Willis poligonu" (Circulus arteriosus cerebri)'yi oluştururlar (Alpers, Berry ve Paddison, 1957). Şekil 1.4.' de bu yapıya ait anatomik çizim gösterilmiştir.



**Şekil 1. 4** Circulus arteriosus cerebri, Willis poligonu ve dalları (Sobotta Anatomi Atlası, 2017).

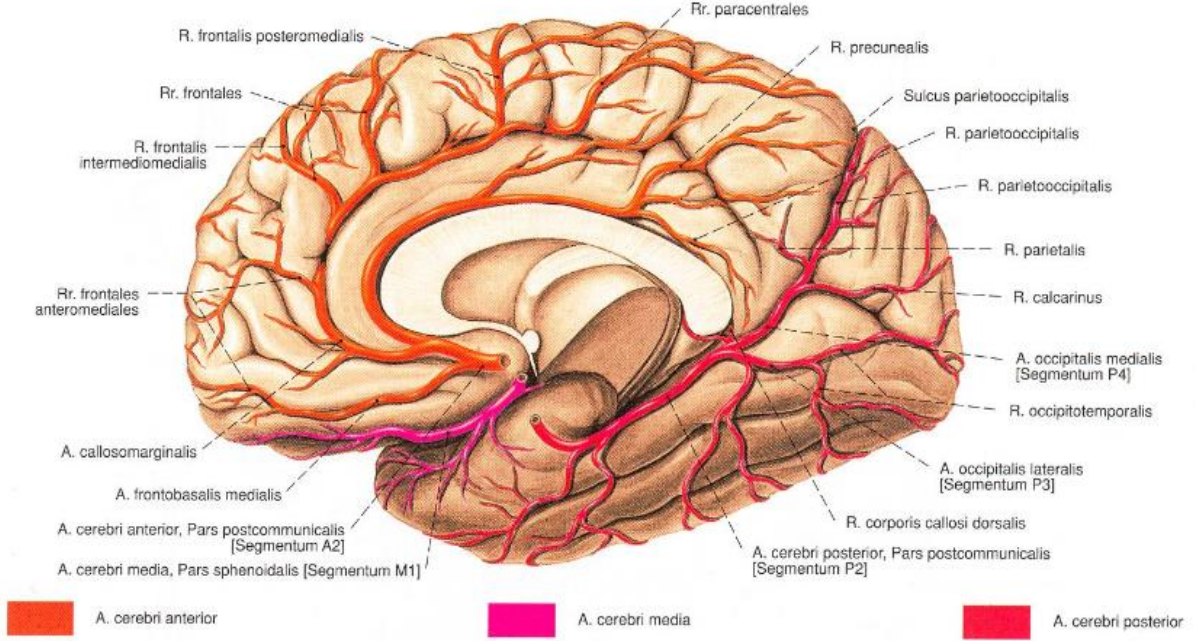
Bu arterial yapı beyin tabanında sağ ve sol karotis sistemlerin, hem birbirleri ile hem de vertebrobaziler sistemle anastamoz yapması sonucu oluşan poligondur. Bu arterial halka kan akımının beyine eşit dağılmasını ve damarlarda oluşabilecek oklüzyona karşı kollateral dolaşımı sağlayarak dokuların beslenmesini sağlayan ağı oluşturur (Fisher, 1965).

Willis poligonunu oluşturan damarlar;

- 1- Sağ ve sol Arteria carotis interna
- 2- Sağ ve sol Arteria cerebri anterior' ların A1 segmentleri
- 3- Arteria communicans anterior
- 4- Sağ ve sol Arteria communicans posterior
- 5- Sağ ve sol Arteria cerebri posterior' ların P1 segmentleri' dir.
- 6- Arteria basillaris

Arteria carotis interna, a. cerebri anterior ve a. cerebri media olmak üzere iki dala ayrılır. Beynin büyük bölümü bu arterlerin dalları tarafından beslenir ve dallarına da “karotis dalları” denilir (Bouthillier, van Loveren ve Keller, 1996). Beynin kanlanmasını sağlayan ana damarların ve beslediği alanları gösteren anatomik çizim Şekil 1.5.' de gösterilmiştir.





**Şekil 1. 5** Arteria cerebri anterior, Arteria cerebri media ve Arteria cerebri posterior'un beyindeki dalları ve kanlandığı alanların anatomik çizimi (Sobotta Anatomi Atlası, 2017)

Arteria cerebri anterior'un, a. communicans anteriordan sonraki devam eden parçasına pars postcommunicalis 'arteria pericallosa' denir. Bu arter a. carotis interna'dan dallandıktan sonra chiasma opticus'u üstten çaprazlayıp corpus callosum'un rostrum ve genu parçalarını dolanarak sulcus corpori callosi hattı boyunca sulcus parietooccipitalis'e kadar uzanır (van der Zwan, Hillen, Tulleken, Dujovny ve Dragovic, 1992). Lobus frontalis ve lobus parietalis'in medial yüzleri ve beyin konveks dış yüzlerinin üst kenarlarının dar bir sahayı beslerler.

Arteria basillaris'in iki uç dala ayrılmasıyla, a. cerebri posterior'lar oluşmaktadır. Bu arter; lobus occipitalis, lobus temporalis'in alt kısımları, striatum'un alt bölümü ve thalamus'un beslenmesine katkı sunar (Snell, 2010). Beyin konveks dış kısmında geri kalan alanları a. cerebri media beslemektedir. Gyrus precentralis ve gyrus postcentralis'in üst kısmında bulunan ufak bir alanı a. cerebri anterior, geri kalan geniş bölgeyi de a. cerebri media kanlandırmaktadır (Wolpert, 1997).

### 1.3.1. Arteria Cerebri Anterior

A. cerebri anterior (ACA) , ACI'nın iki ana dalından birisidir. Bu dallanma chiasma opticum'un hemen lateralis de gerçekleşir ve arter rostromedial yönde ilerler (Yıldırım,

2012). A. communicans anterior ile diğer taraf a. cerebri anterior bağlantı kurarlar. Bu arterin kortikal dalları beyin hemisferlerinin iç yüzünü ve 2-2,5 cm lik bir bant şeklinde korteksin dış yüzünü besler (Snell, 2010).

A. cerebri anterior'un kanlandığı alanlardaki (primer motor cortex) motor homunkulus bağlantıları dikkate alındığında, arterin beslediği alan infarktüslerinde özellikle alt ekstremitte distalinde belirgin olmak üzere vücudun karşı yarımında motor fonksiyon kayıpları görülür. Ayrıca lobulus paracentralis lezyonlarına bağlı olarak da mesane ile ilgili motor ve duyu lezyonları oluşabilmektedir (Arboix ve ark., 2009).

A. cerebri anterior'un dallanmasına bakıldığında dört ana segmente ayrıldığı görülür (van der Zwan ve ark., 1992), bunlar:

A1 Segmenti (Pars precommunicans): ACA'un a. communicans anterior'a kadar olan bölümüdür. Arterin bu parçasından ve anterior communicans arterden medial lenticulostriate arterler köken almaktadır. Variatif olmakla birlikte; Heubner'in recurrent arteri sıklıkla a. communicans anterior seviyesinde ACA'nin lateral dalından köken almaktadır ve bazal ganglionlar ile capsula interna'nın genu anterior'unu kanlandırır (Makowicz, Poniatowska ve Lusawa, 2013).

A2 Segmenti (Pars infracallosa): ACA'un, a. communicans anterior'dan corpus callosum'un ön kısmına kadar olan bölümüdür. Pericallosal ve callosomarginal arter ayırımına kadar olan parça olarak değerlendirilir. Arterin bu segmentinden, orbitofrontal ve frontopolar arterler köken alırlar (Krzyżewski ve ark., 2015).

A3 Segmenti (Pars precallosa): Corpus callosum'un ön kısmında seyreden parçasıdır. Arterin bu segmenti, ACA' un ana terminal dalı olan a. pericallosa'dır. Gyrus frontalis superior'un posterior kısmı ve frontal lobun medial yüzünde presantral girusa kadar arteriyel dolaşımı sağlamaktadır (Nutik ve Dilenge, 1976).

A4 Segmenti (pars supracallosa): Arterin corpus callosum'un üst kısmında bulunan bölümüdür. Sulcus corpori callosi hattı boyunca devam eder. Hemisferlerin medial yüzlerine dallar verir (Gomes ve ark., 1986).

### **1.3.2. Arteria Cerebri Media**

Arteria carotis interna'nın a. cerebri anterior'u verdikten sonraki devamı olan bu arter, substantia perforata anterior'un alt kısmında seyrederek insula ve lobus temporalis arasında fissura lateralis'te ilerler (van der Zwan ve ark., 1992). Arteria cerebri media (ACM), ACI'nin en kalın dalıdır ve dalları fissura lateralis'ten çıkarak beyin hemisferlerinin lateral

yüzünde dağılırlar (Gibo, Carver, Rhoton, Lenkey ve Mitchell, 1981). Lateral yüzde aşağıda a. cerebri posterior ve superolateral alandaki dar bir bantın dışında kalan korteks kısmı bu arter tarafından kanlandırılır. Bunun dışında, ACM'dan çıkan küçük dallar polus occipitalis'teki merkezi görme alanını da beslemektedir (Cilliers ve Page, 2017).

Arteria cerebri media'nın anatomik olarak 4 segmenti bulunmaktadır (Standring, 2008), bunlar:

M1 (Pars sphenoidalis): Arterin bu parçası ACM'nın ACI'dan orijin almasından bifurkasyonuna kadar olan segmentidir. Bu parçadan Lateral lentikülostriat arterler çıkmaktadır ve bu arterler bazal ganglion'ları beslerler (Jain, 1964).

M2 (Pars insularis): ACM'nın bifurkasyonundan kortikal dallarını vermesine kadar olan anatomik parçasıdır. Arter bu alanda varyatif olmak üzere truncus superior ve inferior olmak üzere iki ana dala ayrılır. ACM'nin bu segmenti insular lobu kanlandıran kısa dallar verir (Kahilogullari, Ugur, Comert, Tekdemir ve Kanpolat, 2012)

M3 (Pars opercularis): Arterin bu segmenti sulcus lateralis 'Sylvian fissure' de seyreden ve opercular alana dallar veren parçasıdır. Yine a. frontobasalis lateralis ve aa. temporales dalları da bu segmentten çıkan arterlerdir (Standring, 2008).

M4 (Pars terminalis): Sulcus lateralis'ten çıkan ve yüzeysel kortekse dallar veren parçasını oluşturmaktadır. Ayrıca Rr. terminales inferiores ve superiores dalları ile sulcus centralis ve lobus parietalis'in kortikal alanlarını da kanlandıran dallar verir (Umansky ve ark., 1984).

### **1.3.3. Arteria Vertebralis**

Arteria vertebralis, ACI ile birlikte beynin kanlanmasını sağlayan damarlardır. Bu arterlerin kaynağı a. subclavia'nın 1. kısmıdır. Arteria vertebralis'ler, subclavian arterden çıktıktan sonra 6. servikal vertebraların foramina transversum'undan geçerek 1. servikal vertebraya kadar yükselirler (Arıncı ve Elhan, 2016). Daha sonra atlasın posterioruna doğru bir kıvrım yaparlar ve foramen magnumdan cranium içerisine girerler. Sağ ve sol a. vertebralis'ler pons'un alt kısmı hizasında birleşerek a. basillaris'i oluştururlar. Vertebral arterler cranium içerisinde medula spinalis'i besleyen sağ ve sol olmak üzere iki adet a. spinalis posterior'u verirler (Snell, 2010). Ön tarafta a. spinalis anterior'u vererek m. spinalis'in kanlanmasına yardımcı olurlar. Vertebral arterler birleşip basillar arteri oluşturmadan önce a. inferior posterior cerebelli dalını verirler ve bu dal cerebellum'un alt yüzünün arka taraflarını kanlandırır. Cerebellum'un diğer kısımlarının beslenmesi a.

basillaris'ten çıkan dallar ile "A. inferior anterior cerebelli, A. superior cerebelli" sağlanmaktadır (Fazan, Caetano ve Filho, 2004).

Arteria vertebralis'ler servikal bölgede; rr. spinales ve rr. musculares dallarını verirler. Daha sonra cranium boşluğu içerisine girerek rr. meningei, a. spinalis anterior/posterior, a. inferior posterior cerebelli ve rr. medulares mediales/laterales dallarını vermektedir (Gluncic, Ivkic, Marin ve Percac, 1999).

Her bir vertebral arterin de dört segmenti bulunmaktadır (Tschabitscher, Fuss, Matula ve Klimpel, 1991), bunlar:

V1 Segmenti: A. vertebralis'in subclavian arterden ayrılmasından 6. servikal vertebranın foramen transversum'una kadar olan parçasıdır (Arnold ve ark., 2006).

V2 segmenti: Damarın alıncı servikal vertebranın for. transversum'u ile ikinci servikal vertebranın for. transversum'u arasında uzanan parçasıdır (Arnold ve ark., 2006).

V3 Segmenti: İkinci servikal vertebranın for. transversum seviyesinden duraya kadar olan segmenti u parçası oluşturmaktadır (Arnold ve ark., 2006).

V4 Segmenti: Damarın dura mater'den a. basillaris'e kadar olan son segmenti'dir (Arnold ve ark., 2006).

#### **1.3.4. Arteria Basilaris**

Arteria basilaris sağ ve sol a. vertebralis'lerin pons'un alt kenarı seviyesinde birleşmesi ile oluşur. A. basilaris pons'un önyüzünde sulcus basilaris içerisinde yukarı doğru seyrederek ve a. cerebri posterior olarak iki dala ayrılır (Kubik ve Adams, 1946). Basilar arter oluşumundan sonra cerebellum'un alt yüzünü kanlandıran a. inferior anterior cerebelli dallarını verir. Beyin sakının ön yüzünde yukarı doğru seyrederken bu bölgenin kanlanmasına yardımcı damarlar yine bu arterden orijin alırlar. Beyin sakı'nı perfüzyonunu sağlayan bu damarlar; aa. pontes, aa. mesencephalicae' dır (Snell, 2010). Yine cerebellum için önemli bir arter olan a. superior cerebelli bu damardan köken alıp, cerebellum'un üst yüzünün beslenmesini sağlamaktadır. Beynin kan dolaşımında "arka sirkülasyon" için önemli olan vertebrobasilar sistemin önemli bir bileşenidir (Yıldırım, 2012). Arteria basilaris, Willis poligonu'nun da yapısına katılan sağ ve sol a. cerebri posterior'ları verip sonlanır (Fisher, 1965). Bu bifurkasyo noktasında thalamus ve hipofiz gibi derin beyin oluşumlarının beslenmesine yardımcı aa. centrales posteromediales dallarını verir (Menshawi, Mohr ve Gutierrez, 2015). Basillar arter; başta a. cerebri posterior olmak üzere diğer verdiği dallarla birlikte, lobus occipitalis'in ve lobus temporalis'in posteromedial

yüzünün dolaşımını sağlar. Ayrıca uç dalları da; thalamus, thalamogeniculate bileşke, sulcus calcarinus, pedunculus'lar ve mesencephalic yapıların kanlanması sağlamaktadır (Parmar, Sitoh ve Hui, 2005).

### 1.3.5. Arteria Cerebri Posterior

Arteria cerebri posterior'lar pons'un üst seviyesi hizasında ayrılan a. basilaris'in uç dallarıdır. Arteria basilaris'den ayrıldıktan sonra crus cerebri'nin lateral kısmında ilerleyerek tentorium cerebelli'nin üst parçasına ulaşırlar (Arıncı ve Elhan, 2016). A. superior cerebelli dalının 1-3 mm distalinden çıkan bu arter, ayrım yaptıktan sonrada yaklaşık 1 cm ilerleyip sisterna interpedicularis'in lateralinde a. communicans posterior ile birleşir (Párraga, Ribas, Andrade ve Oliveira, 2011). Daha sonra, mesencephalon'un çevresinde arkaya, dışa ve yukarı doğru bir seyir izlemektedir. Cisterna ambiens'i geçerek cisterna quadrigeminalis'e ulaşıp burada hemisfer'lerin posterior kısmını kanlandıran kortikal dallarını verir (Uz, 2019). Arteria cerebri posterior'un kortikal dalları, lobus temporalis'in medial ve inferolateral yüzleri ile lobus occipitalis'in lateral ve medial alanlarını beslemektedir. Bununla birlikte, ventriculus tertius ve ventriculus lateralis'in plexus choroideus'u ve beyin sakına da besleyici dallar verir. Arteria cerebri posterior'un kortikal dalları; r. parietooccipitalis, r. calcarinus ve rr. temporales anteriores/posteriores' tir (Zeal ve Rhoton, 1978). Anatomik olarak; a. communicans posterior ile olan durumuna göre, pars precommunicalis, pars postcommunicalis ve pars terminalis (corticalis) olmak üzere 3 bölüme ayrılır. Bununla birlikte; segmental açıdan da pedinküler (P1), ambient (P2), quadrigeminal (P3) ve kortikal (P4) olmak üzere dörde ayrılır (Gunnal, Farooqui ve Wabale, 2015), bu segmentler:

**Pedinküler Segment (P1):** Arteria cerebri posterior'un a. basilaris bifurkasyosundan a. communicans posterior'a kadar olan parçasıdır. Bu parça precommunicans segment olarakta geçer. Nervus oculomotorius arterin bu parçası altından geçer (Saeki ve Rhoton, 1977). Arter bu segmentinde mesencephalon'un tegmentumunu, quadrigeminal parçasını besleyen dallar verir. Ayrıca; yine bu segmentten aa. thalamoperforantes dalları ile pedunculus cerebri ve choroidal alanı kanlandıran arterlerde köken alırlar (Snell, 2010).

**Ambient Segment (P2):** Arteria communicans posterior ile birleşim yerinden başlayıp, cisterna ambiens'e kadar olan parçasıdır, postcommunicans segmentte denilmektedir. Cisterna ambiens'in medial kenarını oluşturan orta beyinin lateral yüzü ve lateral duvarını oluşturan parahipokampal ve dentat giruslar arasında seyreder. A. cerebri posterior'un bu parçasından; lobus temporalis, lobus parietooccipitalis ve calcarin alanı

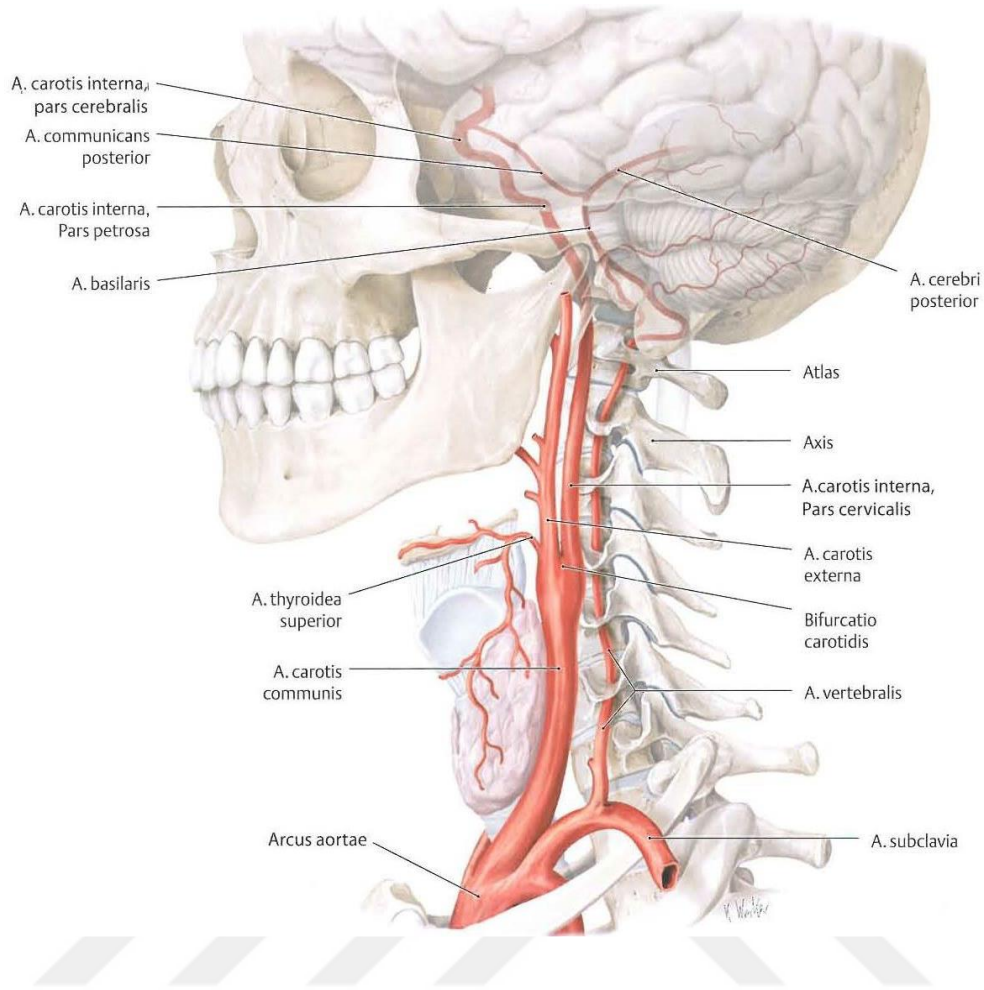
besleyen arterial dallar çıkar. Bununla birlikte; tractus (tr.) corticospinalis, tr. corticobulbaris, nucleus ruber, substantia nigra ve diğer mesencephali bölgeleri için besleyici arterler köken almaktadır (Milisavljević, Marinković, Gibo ve Puskas, 1991).

Quadrigeminal Segment (P3): Arterin bu parçası mesencephalon'un lateral yüzünden başlayıp, cisterna quadrigeminalis'in lateralinde fissura calcarina'nın ön kısmında sonlanır. Commissural yollar için besleyici dallar verir. Mesencephalon'un quadrigeminal alanı ve corpus geniculatum ile birlikte pericallosal (splenial) dallar vermektedir (Bartosiak, Borowski ve Gołab, 1983).

Cortical Segment (P4): Arteria cerebri posterior'un son segmenti olan kortikal parça, fissura calcarina'nın anteriorundan başlar ve hemisferlerin kortikal yüzeylerine dağılan dallar vermektedir (Gunnal ve ark., 2015).

#### **1.4. Arteria Carotis Interna Anatomisi**

Arteria carotis interna (ACI), a. vertebralis ile birlikte beyinin beslenmesini sağlayan circulus arteriosus cerebri'nin yapısına katılır. ACI beyin dokusunun büyük bir kısmı ile birlikte; göz ve gözün yardımcı organlarının, alnın ön kısmının ve burun boşluğunun kanlanmasını sağlayan beyin esas arteridir (Bouthillier ve ark., 1996). A. carotis communis'in cartilago thyroidea'nın üst kenarı seviyesinde verdiği iki uç daldan birisidir. Bu noktada sağda ve solda bifurcatio carotidis'ten başlar ve ayrım noktasında a. carotis externa'nın lateral tarafındayken yukarı seyir gösterdikçe önce arkasına daha sonra da iç tarafında yer alır (Arıncı ve Elhan, 2016).



**Şekil 1. 6** Arteria carotis communis ve Arteria carotis interna'nın servikal seyri (Prometheus Anatomi Atlası III, 2007).

Arteria carotis communis'in bifurcatio bölgesinde bulunan şişliğe sinüs caroticus denilir. Bu arterial genişleme, a. corotis interna'nın başlangıç kısmında da devam eder. Sinus caroticus bölgesinde damar duvarı incilir ve bu bölgede basınç değişimlerine duyarlı reseptörler bulunur (Snell, 2010). Basınca ve gerilmeye duyarlı bu almaçlar, beyne giden kan miktarının ayarlanmasına yardımcı olur. Benzer reseptörel refleks mekanizması arcus aorta, arteria coronaria ve arteria renalis'in terminal dallarında da mevcuttur (Wehrwein ve Joyner, 2013; Zeng ve ark., 2018).

Arteria carotis communis'in iki uç dalına ayrıldığı bifurcatio noktasında damar dışında bulunan küçük sarımtırak yapıya da glomus caroticum "karotis cismi" adı verilir. Sinus caroticus dan farklı olarak bu anatomik bölge kimyasal reseptörler ihtiva etmektedir (Iturriaga, 2018). Arterial O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> ve kan pH'nı algılayan paraganglionlardan birisidir (Snell, 2010). Küçük kapsülle çevrili bu yapı büyüklüğüne kıyasla oldukça fazla kanlanır ve kanın kimyasal yapısını algılayan kemoreseptörler ihtiva etmektedir. Bu anatomik yapının

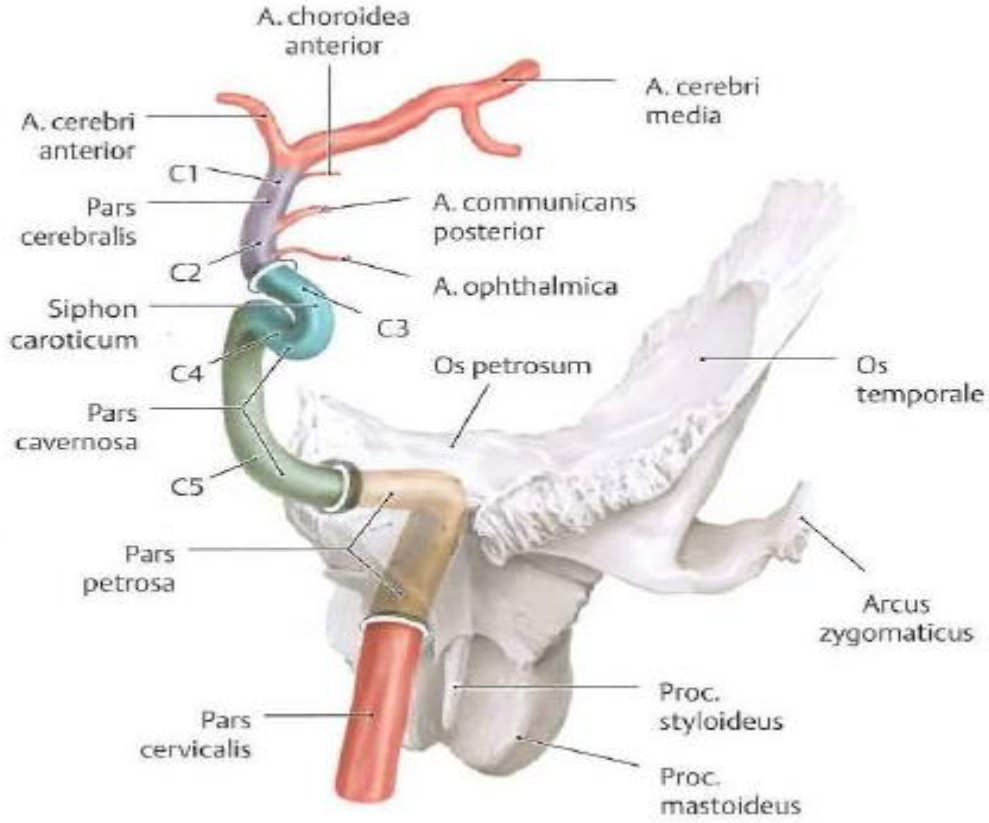
parankiminde düşük  $O_2$  basıncına duyarlı  $K^+$  kanalları tanımlanmıştır.  $K^+$  kanal aktivasyonları ve buna bağlı L tipi  $Ca^{+2}$  kanalları vasıtası ile uyarılmış Tip1 hücreler sinaptik veziküllere sahiptirler ve transmitter salınımı yaparlar (Patinha, Pijacka, Paton ve Koeners, 2017). Bu sayede uyarılan afferent sinir uçları n. caroticus ile vazomotor merkeze aksiyon potansiyelini iletilmesini sağlarlar. Beyne giden kan akımı ile birlikte dolaylı yoldan ventilasyon regulasyonu da sağlanır (Lindsey, Nuding, Segers ve Morris, 2018).

Arteria carotis interna, vertikal bir seyir izleyerek ilk üç servikal vertebra'nın processus transversus'larının önünde yukarı doğru çıkar ve kafa tabanına ulaşır (Arıncı ve Elhan, 2016). Burada os temporale içerisinde bulunan canalis caroticus'a girdikten sonra 90°'lik bir açı yaparak anteromedial alana doğru yön değiştirir. Temporal alandaki kanaldan çıkar çıkmaz, foramen lacerum'un üst bölgesinde yukarı doğru yine yön değiştirerek fossa cranii media'ya gelir (Bouthillier ve ark., 1996). Basis cranii'deki seyrinden sonra cavum cranii'deki ilk bölümü sinus cavernosus'un içinde bulunur. Sinus sphenoidalis'in lateralinde bir çadır gibi bulunan dura mater sinüs cavernosus yapısının oluşmasını sağlar (Snell, 2010). Bu dural sinüs içerisinde yaklaşık 1,25 cm yol kateden ACI "S" harfi şeklide iki 90°'lik bir açı yaparak processus clinoideus anterior'a gelir. ACI'nın bu bölgeye yaptığı eğrilğe "Karotis Sifon" denilir (Sanders-Taylor ve ark., 2014). Sinus cavernosus'un tavanını oluşturan dura mater yapısını delerek cavernous sinus'u terk eder. A. carotis interna; sinusten çıkış yaptıktan sonra, n. oculomotorius ve n. opticus'un aralarından geçerek substantia perforata anterior'un hemen altında a. cerebri anterior ve a. cerebri media dallarına vermektedir (Taner, 2014).

#### **1.4.1. Arteria Carotis Interna Bölümleri**

Artera carotis interna, a. carotis communis'ten ayrıldıktan sonra boyunda seyrederek. Daha sonra temporal kemik içerisine apertura externa canalis caroticus'ten geçiş yaptıktan sonra, sinüs cavernosus ve serebral alanda ilerler. ACI dura mater'i delip, subarahnoid aralıkta a. cerebri anterior ve a. cerebri media olmak üzere iki uç dala ayrılır (van der Zwan ve ark., 1992). ICA; anatomik seyri boyunca, pars cervicalis, pars petrosa, pars cavernosa ve pars cerebrealis olmak üzere dört bölüme ayrılır. Arteria carotis interna'nın yedi segmente ayrıldığı sınıflama günümüzde klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Bouthillier ve ark., 1996).





**Şekil 1. 7** Arteria carotis interna'nın anatomik bölümleri (Prometheus Anatomi Atlası III, 2007).

Servikal Segment (C1): ACI'nın, ACC'den ayrıldığı bifurkasyondan başlayıp; apertura externa canalis carotici,'ye kadar uzanan bölümüdür. Bu parça boyunca seyreden segmentidir. Bu segment boyunca ACI, fibröz bir bağ dokusu tarafından "karotid kılıf" sıkıca paketlenmiş şekilde karşımıza çıkar (Sacco, Totaro, Baldassarre ve Carolei, 2007). Bu parça ayrıca ACI'nın dal herhangi bir arterial dal vermeyen segmentidir. Bu bölgede, carotid arter genellikle (%66) düz bir seyir gösterir. Variatif bir şekilde; %26,2 sıklıkla kıvrıntılı, %6 sıklıkla "S" şeklinde ve %1,8 sıklıkla da halka şeklinde bir kıvrım da yapabilir. "S" şeklinde ve halka yapan seyir tehlikeli a. carotis interna olarak bilinir (Waschke ve ark., 2016).

Petroz Segment (C2): Damarın os temporale'nin pars petrosa'sı içerisinde yer alan kısmıdır. Bu segment foramen lacerum'a kadar devam eder. ACI'nın temporal kemikte giriş yaptığı açıklığı apertura externa canalis carotici, çıkış yaptığı açıklık ise apertura interna canalis carotici'dir. Canalis caroticus'un dış açıklığı çoğu zaman oval şekillidir. ACI; bu segment içerisinde cavum tympani'yi besleyen a. caroticotympanicae ve canalis ptygoideus'a giren a. canalis pterygoidei dallarını verir (Bouthillier ve ark., 1996).

ACI ile orta kulak boşluğu arasında ince bir kemik lamel bulunur. Bu lamel gençlerde delikli bir yapı gösterirken yaşlandıkça kapanır. Kemik lamelin ön tarafında ganglion trigeminale'nin oturduğu fossa trigeminale bulunur. Bu segmentte; ACI, canalis caroticus'un içerisinde dura mater kalıntısıyla çevrilidir. Ayrıca, ganglion cervicale superior'dan köken alan sempatik sinir aksonlarının oluşturduğu plexus caroticus internus tarafından bir ağ gibi sarılmaktadır (Standring, 2008).

Lacerum Segment (C3): ACI, petroz parçayı terk ettikten sonra foramen lacerum üzerinde seyrederek. Bu segment, foramen lacerum ve petrolingual ligament arasında kalan parçasıdır ve bu alanda bir arterial dal vermez (Snell, 2010).

Kavernöz Segment (C4): ACI'nın sinüs cavernosus içerisindeki parçasıdır. Bu parçada a. carotis interna'nın dış çeperini sinüs cavernosus'u da döşeyen endotel karakterindeki bir membran sarar (Miyazaki, 1981). Arter bu segment içerisinde, truncus meningo-hypophysialis ve truncus inferolateralis dallarını verir. Truncus meningo-hypophysialis' ten ayrılan tentorial artere Bernasconi-Casanari arteri ismi verilir (Marinkovic, Gibo, Vucevic ve Petrovic, 2001). Dural meningeal sinüs içerisine giriş yapan arter öncelikle, processus clinoides posterior'a doğru bir uzanım gösterir. Bu uzanımı yapabilmek için sinüse giriş yapması ile beraber dik bir açı yapar. Daha sonra "karotis sifonu"nu da oluşturmak üzere için için 180°lik bir açı yapıp ön tarafa tekrar gelir. Processus clinoides anterior'un medial kenarında tekrar yukarı doğru bir seyir göstererek sinüs cavernosus'un tavanını oluşturan dura mater cranialis'i delerek sinüsü terk eder (Waschke, Böckers ve Paulsen, 2016). Sinüs cavernosus'un lateral duvarından ve içinden ACI ile birlikte önemli sinirler geçer. Lateral duvarında dura mater yaprakları arasından; n. oculomotorius, n. trochlearis, n. maxillaris, n. ophtalmicus geçerken içerisinden de ACI ile birlikte n. abducens geçmektedir (Snell, 2010). Fossa crani media da önemli yapıları da kanlandıran küçük arterlerin birçoğu arterin bu segmentinden köken almaktadır. Bu arterler; a. hypophysialis inferior, rr. ganglionares trigeminales, r. meningeus ve rr. basales tentorii' lerdir (Yıldırım, 2012).

Klinoid Segment (C5): ACI'nın sinüs cavernosus'tan çıkmak için diaphragma sellae'daki dura mater cranialis'i deldiği proksimal dural halka ile yine damarın subarachnoid mesafeye geçtiği alan olan distal dural halka arasında kalan kısa bir segmental parçadır. ACI bu segmentte arterial bir dal vermemektedir (Bouthillier ve ark., 1996).

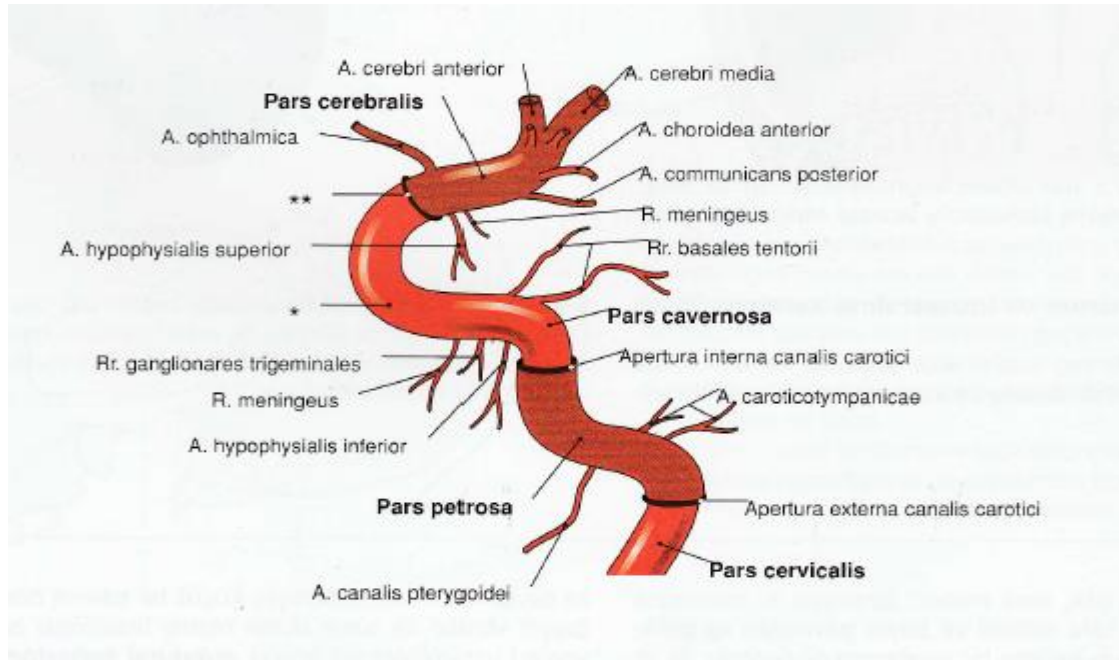
Oftalmik Segment (C6): ACI'nın processus clinoides anterior'dan sonra distal dural halka ile arteria communicans posterior'a kadar olan parçasıdır. Bu segmentte; ACI, göz ve

hipofizi besleyen a. ophthalmica ve a. hypophysialis superior dallarını verir (Bouthillier ve ark., 1996).

Kommunikan Segment (C7): Beyni kanlandıran esas yapı *circulus arteriosus cerebri*'dir. ACI'da bu yapının önemli bir bileşeni olarak bu poligonun yapısına katılmaktadır. *Arteria communicans posterior*'dan, ACI'nın a. cerebri anterior ve media bifurkasyonuna kadar olan segmenttir (Bouthillier ve ark., 1996). Arterin bu parçasından, a. communicans posterior ve a. choroidea anterior dalları çıkmaktadır (Makowicz ve ark., 2013).

#### 1.4.2. Arteria Carotis Interna'nın Dalları

*Arteria carotis interna* anatomik olarak dört parçada incelenir. Bu parçalar; *pars cervicalis*, *pars petrosa*, *pars cavernosa* ve *pars cerebralis*'tir. Beynin kanlanmasını sağlayan *circulus arteriosus cerebri* "Willis poligonu" nun yapısına katılmak üzere a. carotis communis bifurkasyonundan beyne kadar uzanır (Bouthillier ve ark., 1996). Beyin hemisferlerinin büyük bölümü, göz ve gözle ilgili önemli yapılarla birlikte alnın ön yüzünün kanlanmasını verdiği dallarla sağlar (Krisht, Barnett, Barrow ve Bonner, 1994). *Arteria carotis interna*'nın verdiği dallar Şekil' 1.8' de gösterilmiştir.



Şekil 1. 8 Arteria carotis interna'nın verdiği dallar (Sobotta Anatomi Atlası, 2017).

*Pars cervicalis*: Arterin boyunda seyreden ilk kısmı *pars cervicalis*'tir. ACI bu parçasında boyunda herhangi bir arterial dal vermez. Arterin bu bölümünde sinüs carotis

denilen ve mekanosensitif karakterde reseptörler barındıran anatomik bir yapı bulunur. Cartilago thyroidea'nın üst hizasından başlayıp, canalis caroticus'a kadar olan parçasıdır (Moore, Dalley ve Agur, 2007).

Pars petrosa: Temporal kemiğin petroz parçası içindedir. Apertura externa canalis carotici ve apertura interna canalis carotici arasında seyrederek. Bu parçada ACI dik açılar yaparak medial alana yaklaşır, yükselir. ACI pars petrosa içerisinde iki önemli dal verir (Sanders-Taylor ve ark., 2014).

1- Aa. caroticotympanicae: Canalis caroticus'ta bulunan küçük deliklerden orta kulak boşluğuna giren bu ince damarlar ACI'dan bazen çift olarak orijin alabilirler. Bu damarlar, a. maxillaris'in dalı olan a. tympanica anterior ve a. auricularis posterior'un dalı olan a. stylomastoidea ile anastomoz yapıp temporal bölgenin kanlanmasına yardımcı olurlar (Taner, 2014).

2- A. canalis pterygoidei: ACI'nin pars petrosa'sından köken alan bu damar her zaman bulunmayabilir. Bu damarlar, canalis pterygoideus'a girerek a. palatina major ile anastomoz oluştururlar (Taner, 2014).

Pars cavernosa: ACI'nin sinus cavernosus içerisindeki parçasıdır. Kafa tabanı için önemli ince dallar vermektedir (Krisht ve ark., 1994). ACI'nin bu parçası içerisinde beyne arterial kan taşırken, dış kısmı sinus dura mater'de bulunan beyin venöz kanı ile temas etmektedir. Arter ile sinus duvarları arasında ligamentler bulunmaktadır. Ayrıca sinüsün ve ACI'nin dış kısımları endotel karakterinde bir epitel hücre tabakası tarafından çevrelenmiştir (Miyazaki, 1981). Bu parçadan çıkan arterial dallar:

1- R. basales tentorii: Lobus occipitalis ve cerebellum'ü ayıran tentorium cerebri'nin beslenmesini sağlayan arterial parçadır (Standring, 2008).

2- A. hypophysialis inferior: Sinus cavernosus içerisinde hipofizi besleyen bir veya iki dal şeklinde köken alır (Standring, 2008).

3- R. meningeus: Arterin bu parçası, os sphenoidale'nin ala minor'unun üzerinden geçerek, fossa cranii anterior da bulunan dura mater parçasını besleyen küçük dallardır. Bu bölgede, a. ethmoidalis posterior'un meningeal dalları ile anastomoz oluştururlar (Standring, 2008).

4- Rr. ganglionares trigeminales: Komşuluğu nedeni ile ganglion trigeminale'yi kanlandıran ince dallar verirler (Standring, 2008).

5- R. sinus cavernosi: Oldukça ince kökler şeklinde çıkan bu arterial dallar çok sayıda bulunabilirler. ACI'dan çıkan bu dallar; sinus cavernosus'un duvarları ve sinus petrosus inferior'u besler. Ayrıca; hipofiz ve ganglion trigeminale'nin de kanlanması için ufak dallar

verebilirler. Bazı dalları ise a. meningeo media'nın bu bölgede uzanan dalları ile anastomoz oluştururlar (Krisht ve ark., 1994; Standring, 2008).

Pars cerebri: ACI'nın bu parçası sinüs cavernosus'dan çıktıktan sonraki parçasıdır. Göz ve ilgili oluşumlarla birlikte hemisferlerin büyük bölümünü beslemek üzere dallar verir. Arteria cerebri anterior ve media'ya ayrılarak sonlanır (Arıncı ve Elhan, 2016).

1- A. ophtalmica: ACI, sinüs cavernosus'dan çıktıktan sonra, processus clinoideus anterior'un medial kısmında a. ophtalmica dalını verir. Arteria ophtalmica, göz ve ilgili oluşumları kanlandıran bir arterdir. Bu arter canalis opticus'a n. opticus'un alt dış kısmında seyrederek giriş yapar (van der Zwan ve ark., 1992). Bu arter; orbital boşluğun medial duvarına yakın seyrederek, m. obliquus inferior ile m. rectus medialis arasında üst göz kapağının medial ucuna kadar ilerler. Bu bölgede; terminal dalları olan a. supratrochlearis ve a. dorsalis nasi'ye ayrılır (Yıldırım, 2012). Terminal dalları, frontal bölgenin ön kısmına ait scalp dokusunu, sinüs ethmoidalis/frontalis'i ve dorsum nasi'ye kadar olan bölgeyi kanlandırır. Arteria ophtalmica'nın orbital dalları, orbita ve çevre dokuları beslerken, oküler dalları da bulbus oculi ile ekstrensik göz kaslarının beslenmesini sağlar (Snell, 2010).

2- A. cerebri anterior: ACI'nın iki terminal dalından birisidir. A. cerebri media'ya kıyasla daha ince bir serebral daldır. Optik sinirin üzerinde substantia perforata anterior'u çaprazlayıp anteromedial bir seyirle uzanır. Fissura longitudinalis cerebri'nin başlangıç kısmına geldiğinde; bu alanda birbirine çok yakın olarak bulunan her iki tarafın arterini de a. communicans anterior birbirine bağlamaktadır. Bu yapı willis poligonunun "anterior sirkülasyonu" nu oluşturur (Fisher, 1965). A. cerebri anterior'un dalları, pars precommunicans ve pars postcommunicans olmak üzere iki parçadan köken alır. Hemisferlerin derin yapılarına gidenlere santral dallar, yüzeyinde dağılanlara da kortikal dallar denir. Santral dallar, substantia perforata anterior'a girip, nucleus caudatus, nucleus lentiformis ve capsula interna'yı besler. Kortikal dalları ise; sulcus parieto-occipitalis'e kadar olan korteksin tüm medial yüzünü ile lateral yüzde yaklaşık 2-2,5 cm lik bant şeklinde dar bir yüzü kanlandırır (Van der Zwan ve ark., 1992; Arboix ve ark., 2009).

3- A. cerebri media: ACI'nın diğer terminal dalıdır. A. cerebri anterior'a göre daha kalın bir arterdir. Sulcus lateralis'in medial ucunda ayrılan arter daha sonra aynı sulcus'un lateralinde seyrederek (Yıldırım, 2012). Bu bölgede insular korteks'in üzerinde superolateral dallanmalar yapar. Bu dallanmalar beyin hemisferlerinin dış yüzeyindeki geniş bir alanı besler. Arteria cerebri media'nın bu dalları; pars sphenoidalis, pars insularis ve pars terminalis olmak üzere üç gruba ayrılır. Bu dallardan; beyin derin yapılarına gidenlere santral dallar, yüzeyelde dağılanlara da kortikal dallar denilmektedir (Moore ve ark., 2007).

4- A. hypophysialis superior: ACI'nin pars cavernosa'sından da çıkan hypophysial dallar ile birlikte glandula hypophysialis'in beslenmesini sağlar. Bu arter; ACI'nin supraclinoid kısmından çıkar ve varyatif bir şekilde a. cerebri anterior veya a. cerebri posterior'dan köken alabilir (Krisht ve ark., 1994).

5- A. choroidea anterior: Ventriculus lateralis'in cornu inferior parçasına girer ve BOS sentezinin olduğu plexus choroideus'ta sonlanır. Bu arter, a. communicans posterior yakınında a. carotis interna'dan köken alır. Crus cerebri, tractus opticus ve capsula interna yapılarına uzanan çok sayıda küçük dallar vermektedir (Yu, Xu, Zhao ve Yu, 2018).

6- A. communicans posterior: Circulus arteriosus cerebri yapısının bir parçasıdır. ACI'nin terminal dallarına ayrıldığı alana yakın bir yerden çıkan ince bir arterdir. Posteromedial bölgeye doğru uzanarak a. cerebri posterior ile anastomoz yapar. Vertebrobasillar dolaşım ile ACI'yı birbirine bağlar. Bu damar üzerinden; yakın anatomik komşuluğu bulunan thalamus'a, chiasma opticum'a, nervus oculomotorius'a, hypothalamus'a ve tuber cinereum'a ince arterial dallar çıkar (Makowicz ve ark., 2013).

## **1.5. Serebral Venöz Sistem Anatomisi**

Beyin ve kafatasının venöz sistemi; sinüs durae matris, vv. emissariae, vv. diploicae, derin ve yüzeysel serebral venlerinden oluşmaktadır (Moore ve ark., 2007). Beynin venöz drenajı arterial kanlanmasından anatomik olarak farklılıklar gösterir (Kilic ve Akakin, 2008). Beyin dokusunda bulunan küçük venler öncelikle venöz pleksuslar oluştururlar. Bu pleksuslar subarachnoid aralıkta bulunan daha geniş çaplı büyük cerebral venlere açılırlar. Bu venler de dura mater'in periosteal ve meningeal tabakaları arasında yer alan venöz sinüslere drene olurlar. Beyin venleri, vv. cerebri ve vv. cerebelli olmak üzere iki grupta incelenebilir (Arıncı ve Elhan, 2016). Serebral venler de, yüzeysel ve derin olmak üzere, vv. superficiales cerebri ve vv. profundae cerebri yapılarından oluşmaktadır. Venae superficiales cerebri beyin hemisferlerinin dış yüzünü drene ederler ve sinüs durae matris yapılarına açılırlar (Lang ve Schneider, 1989). Beynin derin yapılarının venöz drenajı ise v. magna cerebri'ye açılmaktadır. Beyni bir bütün olarak ele alacak olursak; drene edilen venöz kan birbirleri ile bağlantılı olan dural sinüsler vasıtasıyla, bulbus superior venae jugularis'e gelir ve venae jugularis interna ile sistemik dolaşıma katılırlar (Schaller, 2004).

### 1.5.1. Venae Superficiales Cerebri

Venae superficiales cerebri hemisferlerin dış yüzlerindeki sulcus'larda uzun seyirler göstererek, korteksin ve subkortikal alandaki beyaz cevherin venöz drenajını sağlarlar. Korteks ve buna komşu yapılardan başlayan bu venler, birleşerek daha büyük venleri oluşturup, dural venöz sinus'lere açılırlar (Snell, 2010). Derin ve yüzeysel serebral ven yapıları arasında çok sayıda anastomoz bulunmaktadır. Kortikal bölgenin venöz damar paternleri genellikle değişken ve asimetrik bir yapı gösterirler (Uddin, Haq ve Rafique, 2006). Buna bağlı olarak, serebral arterler ile uygun bir dağılım göstermezler.

Venae superiores cerebri; hemisferlerin dış ve birbirlerine bakan yüzeylelerinden venöz kanı toplarlar ve orta hatta bulunan sinüs sagittalis superior'a drene olurlar. İç yüzdeki daha az sayıda bulunan damarlar da sinüs sagittalis inferior'a açılmaktadır. Genellikle sayıları 7-12 adet arasında değişkenlik gösterir. Bu damarların büyük kısmı beyin sulcus'ları içerisinde seyrederken, ufak bir kısmı da gyrus'lar üzerinde bulunmaktadır (Lang ve Schneider, 1989). Bu venöz damarlar, anatomik olarak buldukları alana göre isimlendirilirler. Bunlar; vv. prefrontales, vv. frontales, vv. parietales ve vv. occipitales' dir. Sulcus centralis içerisinde yukarı seyreden ve diğerlerinden nispeten daha geniş olan vena Rolando özel ismi verilmektedir. Beynin ön bölgelerinde daha dik bir seyirle yukarı yönelirken, arka bölgelerde oblik bir seyirle sinüs sagittalis superior'a (SSS) açılırlar. SSS'a açılmadan önce genellikle 3-5 adet yüzeysel ven birleşip daha kalın bir ven olarak bu sinus'e drene olduğu gözlenir (Yıldırım, 2012).

Venae mediae superficiales cerebri; beyinde sulcus lateralis boyunca seyrederek hemisferlerin lateral alanlarından gelen küçük venleri alır. Sulcus lateralis'te olan anatomik lokasyonu sebebi ile "Sylvius'un Yüzeysel Veni" olarak da isimlendirilmektedir (Moore ve ark., 2007). Sulcus lateralis'te ilerlerken; lobus temporalis'in lateral yüzünün, lobus frontalis ve parietalis'in opercular bölgesinin venöz kanını toplar. Bu venler çoğunlukla sinüs cavernosus'a drene olurken daha az sıklıkla da sinüs sphenoparietalis ve sinüs petrosus superior'a da açılabilirler. Vena media superficiales cerebri, v. anastomica superior "Trolard veni" ile sinüs sagittalis superior ile bağlantı kurar (Tubbs, Loukas, Shoja, Salter ve Oakes, 2008). Ayrıca diğer bir dalı sayılan; v. anastomica inferior "Labbe veni" ile de sinüs transversus ile bağlantı kurmaktadır. Bu anastomotik venöz damarlar; sinüs sagittalis superior veya sinüs transversus tıkanmalarında, yüzeysel serebral venlerin alternatif sinuslere dökülmesinde önemli rol üstlenirler (Avcı, Dagtekin, Aktüre, Uluc ve Baskaya. 2011).

Venae inferiores cerebri; beyin hemisferlerinin alt kısımlarının ve lateral yüzün ön kısımlarının venöz drenajını sağlarlar (Andeweg, 1999). Ayrıca; lobus frontalis ve occipitalis'ten gelen ince dalları da alırlar. Bu venler; sinus sphenoparietalis, sinus cavernosus, sinus transversus ve sinus petrosus gibi basis cranii' de yer alan venöz sinus'lere açılabilirler (Swanson, 1990).

### 1.5.2. Venae Profundae Cerebri

Beynin derin yapılarının venöz kanını drene eden bu venler; bazal ganglion'ların, diencephalon'nun, plexus chroideus'un, periventriküler bölgelerin, beyaz cevherin derin parçalarının kanını toplar. Bu derin venlerde kapakçıklar bulunmamaktadır ve damar çeperlerinde kas lifleri olmaması sebebi ile de oldukça incedirler (Kilic ve Akakin, 2008). Serebral venöz sistem boyunca derin ve yüzeysel venöz drenaj sistemleri arasında yaygın anastomozlar bulunmaktadır. Derin serebral venlerde, kortikal alanda bulunan venlere göre daha az varyasyon yapıları gözlenir (Schaller, 2004). Venae profundae cerebri'nin; vv. internae cerebri, v. magna cerebri, v. basalis, v. thalamostriata ve v. choroidea olmak üzere çeşitli dalları bulunmaktadır (Uddin ve ark., 2006). Bunlar arasında, v. thalamostriata ve v. internae cerebri, v. magna cerebri aracılığı ile sinus rectus'a drene olurlar. Vena thalamostriata, v. cerebri interna ve septal alan venleri "subependimal venler" olarak da isimlendirirler (Andeweg, 1999). Septal venler anatomik sınıflamada yer almamasıyla birlikte; corpus callosum'un pars genu'sunun altından geçerek, septum pellucidum boyunca ilerler (Snell, 2010). Bu venler, corpus callosum'u ve frontal bölgenin substantia alba'sını drene etmektedir. Derin venler başlığı altında incelenmesine rağmen; ana sınıflandırmada yer almayan diğer bir grup ven de meduller venlerdir. Bu venler; kortikal alanın birkaç cm derininden köken alan çok sayıda küçük vendir. Bu venler; beyaz cevherin derinine doğru ilerleyip, lateral ventrikülün sınırları boyunca uzanan subependimal ven yapılarına drene olurlar (Kilic ve Akakin, 2008). Derin venlerin anatomik parçalarını oluşturan; v. magna cerebri, vv. internae cerebri, vv. thalamostriatae, v. basalis ve v. choroidea'ya ayrı birer başlıkta bakacak olursak;

V. magna cerebri: Beynin daha derin kısımlarından gelen venöz kanın drene olduğu önemli bir vendir. Her iki taraf v. cerebri interna, v. basalis, v. occipitalis ve v. posterior corporis callosi'nin katılmasıyla oluşmaktadır. Galen'in büyük veni olarak da isimlendirilir. Medial hatta bulunan bu kısa ven, splenium corporis callosi'nin etrafında dönerek sinus sagittalis inferior ile birleşip sinus rectus'a açılmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2016).



Vv. internae cerebri: Her iki tarafta da birer adet olan bu venler, foramen interventriculare hizasından caudale doğru uzanmaktadır. Vena thalamostriata superior ile v. choroidea superior birleşerek v. cerebri interna'yı oluştururlar (Andeweg, 1999). Bunun yanında, v. epithalamica, v. ventriculi lateralis ve septal venler de v. cerebri interna'nın yapısına katılabilirler. Vena cerebri interna' lar birbirine paralel bir şekilde geri dönüş yaparak, tela choroidea ventriculi tertii içinde, splenium corporis callosi'nin altına doğru caudale uzanırlar (Kilic ve Akakin, 2008). Sonuç olarak da; her iki tarafın v. internae cerebri'leri v. basalis'leri de alıp, cisterna quadrigeminalis'in posteriorunda birleşerek, v. magna cerebri'yi meydana getirirler (Schaller, 2004).

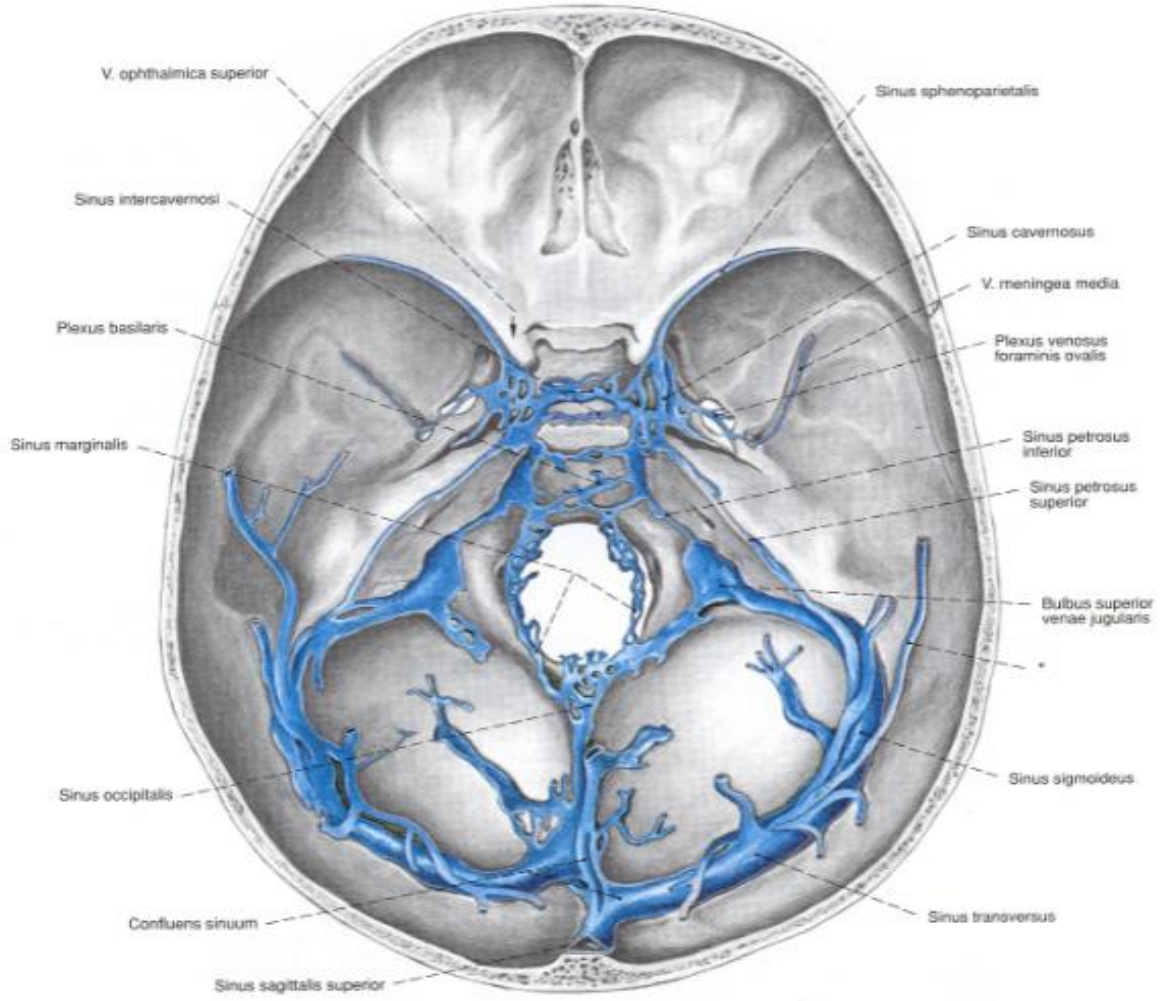
Venae thalamostriatae: Vena thalamostriata superior ve inferior olmak üzere iki dalı bulunmaktadır (Standring, 2008). Vena thalamostriata superior dalı, v. caudata anterior ve v. terminalis'in birleşmesiyle oluşur. Venin bu dalı; corpus striatum da parçası olan nuc. caudatus ve thalamus'un arasındaki olukta seyreder. Seyrettiği bu olukta stria terminalis'in altında ilerlerken çevre dokuların da venöz drenajını sağlar ve columna fornicis'lerin posteriorunda for. interventriculare yakınında v. choroidea ile birleşerek v. cerebri interna'yi meydana getirirler (Andeweg, 1999). Vena thalamostriata inferior ise; thalamus ve corpus striatum'un venlerinin birleşimiyle oluşmaktadır. Substantia perforata anterior'a doğru uzanarak, vena basalis'e veya vena media profunda cerebri'ye (Sylvius'un derin veni) açılmaktadır (Uddin ve ark., 2006).

Vena basalis: Rosenthal'in bazal veni olarakta isimlendirilir. Bu vene; v. media profunda cerebri, vv. anteriores cerebri ve v. thalamostriata inferior damarları açılır (Moore ve ark., 2007). Lobus temporalis ile mesencephalon arasındaki alanın ve cisterna ambiens'in venöz kanını toplamak üzere caudale doğru seyrederek pedunculus cerebri'ye kadar uzanır. Bu bölgede, gyrus parahippocampalis ve fossa interpeduncularis bölgelerini de drene eder (Schaller, 2004). Daha sonra da; cisterna quadrigeminalis içerisinde v. cerebri interna'ya dökülür. Lobus temporalis'in superiorunda var olan venler; kortikal venler ile v. cerebri interna arasındaki bağlantı sağlamaktadır. Variatif olarak; vena basalis, v. cerebri interna ile birleşerek Galen veni'ni oluşturabilirler. Nadir bir şekilde de direkt sinüs rectus'a drene olabilir (Horowitz, Jungreis, Quisling ve Pollack 1994).

Venae choroidea: Ventriküler sistemde plexus choroideus boyunca bulunan bu venler; çevre dokularla birlikte hippocampus, fornix ve corpus callosum'dan da venöz dallar almaktadır (Kilic ve Akakin, 2008).

### 1.5.3. Sinus Durae Matris

Dural sinüsler, beynin ve ilgili yapıların venöz kanını toplayıp vena jugularis interna'ya ileten yapılardır. Bu yapılar; dura mater cranialis'in periosteal ve meningeal olmak üzere iki yaprağı arasında bulunur (Snell, 2010). Sinus Durae Matris'lerin lümenleri venlerde olduğu gibi endotel tabakası ile kaplıdır (Miyazaki, 1981). Beyin dokusu, göz ile ilgili yapılar, kafa kemiklerinin venöz kanı ve BOS (Beyin omurilik sıvısı) bu venöz sinuslara dökülürler. Dural sinusların duvarlarında kas dokusu bulunmaz ve lümenlerinde kapakçıklar yoktur. Bu venöz sinuslara; serebral venlerin, meningeal venler aracılığıyla meninkslerin, vv. diploicae aracılığıyla kafatasının ve granulationes arachnoide aracılığı ile de BOS'un drenajı sağlanır (Moore ve ark., 2007). Saçlı derinin yüzeysel venleri ve yassı kafa kemiklerinin venleri "vv. diploicae" birleştirici venler olan vv. emissariae'lar ile Sinus Durae Matris ile bağlantı sağlar (Mortazavi ve ark., 2012). Dural sinusların birbirleri ile bağlantıları bulunur. Orta hatta bulunan sinüs intercavernosi, sinüs marginalis ve plexus basalis ile her iki yarım küreye ait sinuslar birbiri ile ilişkilidir. Dural sinuslar, cavum crani içerisinde anatomik lokasyonuna göre üst-arka ve alt-ön olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar (Patel, Fernandez-Miranda ve Wang, 2016). Kafa tabanı ve Sinus Durae Matris'lerin anatomik lokalizasyonları Şekil 1.9.' da gösterilmiştir.



**Şekil 1. 9** Kafa tabanı ve Sinus Durae Matris' lerin anatomik görünümü (Sobotta Anatomi Atlası, 2017).

Üst - Arka Grup: Bu gruptaki dural sinuslar; baş bölgesinin, beynin ve kafatası kemiklerinin büyük bir bölümünü drene ederler. Bunlar; sinus sagittalis superior, sinus sagittalis inferior, sinus rectus, sinus transversus, sinus sigmoideus, sinus occipitalis, confluens sinuum'dur (Schaller, 2004).

Sinus sagittalis superior: Falx cerebri'nin üst kenarı boyunca arkaya doğru uzanır. Protuberentia occipitalis interna hizasında genişleme göstererek confluens sinuum adını alır (Yıldırım, 2012). Bu sinusa, sağ ve solda 2-3 adet lacunae laterales (venous lacunae) adı verilen venöz yapı açılır. Granulationes arachnoideae' lar ve vv. superiores cerebri'ler sinus sagittalis superior'a açılmaktadır (Snell, 2010).

Sinus sagittalis inferior: Bu sinüsa beyin hemisferlerinin medial yüzünden gelen venler açılmaktadır. Falx cerebri'nin alt kenarı boyunca uzanır ve tentorium cerebelli'nin ön

kenarı hisasında da v. magna cerebri ile birleşerek sinüs rectus'u oluşturur (Moore ve ark., 2007).

**Sinus rectus:** Falx cerebri ile tentorium cerebelli'nin birleşim yerinde oluşur. Sinus sagittalis inferior ve v. magna cerebri'nin birleşmesi ile meydana gelir. Bu sinüs; varyasyon gösterememesiyle birlikte, sinüs transversus ile devam eder. Bazı durumlarda da, sinüs sagittalis superior ile birlikte confluens sinuum'a drene olmaktadır (Schaller, 2004).

**Sinus transversus:** Protuberentia occipitalis interna hizasından başlarlar. Her iki tarafta, tentorium cerebelli'nin kemiğe yapışık kısmında sulcus sinus transversus boyunca uzanırlar. Sinus transversus'a; sinüs petrosus superior, vv. inferiores cerebri, vv. inferiores cerebelli ve vv. diploicae'lar drene olurlar. Bu sinüs, sinüs sigmoideus ile devam etmektedir (Snell, 2010).

**Sinus sigmoideus:** Sinus transversus'ların devamı sayılırlar. Bulbus superior venae jugularis ile bağlantısı bulunur ve bu sayede vena jugularis interna ile venöz kanı sistemik dolaşıma iletirler (Schaller, 2004).

**Sinus occipitalis:** Falx cerebellinin occipital kemiğe yapışık kenarında, foramen magnum seviyesinde başlamaktadır. Sinus occipitalis komşuluğu itibari ile confluens sinuum'a dökülür. Plexus venosus vertebralis ile bağlantısı bulunmaktadır (Yıldırım, 2012).

**Confluens sinuum:** Protuberentia occipitalis interna hizasında sinüs transversus, sinüs occipitalis ve sinüs rectus ile bağlantılıdır. Arka venöz drenaj için bir kavşak noktası görür (Taner, 2014).

**Alt - Ön Grup Sinuslar:** Bu gruptaki dural sinuslar; beynin alt ve iç kısımlarını, orbita ve ilgili yapılarını ayrıca sylvian venlerini drene ederler. Sinus cavernosus, sinus intercavernosi, sinus petrosus superior, sinus petrosus inferior, plexus basilaris ve sinus sphenoparietalis bu grupta sınıflandırılan dural venöz sinus'lardır (Kilic ve Akakin, 2008).

**Sinus Cavernosus:** Corpus ossi sphenoidale'nin her iki yanında yer alırlar. Medial'inde glandulae pituitaria ve sinus sphenoidalis yapıları yer almaktadır. Sinus cavernosus'lar, intercavernous sinüs ile birbirleriyle bağlantı kurarlar (Marinkovic ve ark., 2001). Ayrıca; sinüs petrosus superior ile sinüs transversus'a ve sinüs petrosus inferior ile de bulbus superior vena jugularis'e drene olurlar (Waschke ve ark., 2016). Sinus cavernosus anatomisinden ilgili bölümde daha detaylı bahsedilmiştir.

**Sinus Intercavernosi:** Diaphragma sella'nın içerisinde, sinus cavernosus anterior ve posterior olmak üzere iki parçadan oluşurlar. Her iki taraf sinüs cavernosus'lar arasında bağlantı oluşturmaktadırlar (Swanson, 1990).

**Sinus Petrosus Superior-Inferior:** Bu sinuslar sağda ve solda, os temporale'nin pars petrosa parçasının üst ve alt sınırlarında yer alırlar. Sinus petrosus superior, sinüs cavernosus'u sinüs transversus'a bağlar. Sinus petrosus inferior ise; sinüs cavernosus'u bulbus superior vena jugularis'e bağlamaktadır. Bu şekilde vena jugularis'e dökülmeleri sağlanır (Patel ve ark., 2016).

**Plexus Basilaris:** Occipital kemiğin clivus parçası üzerine yerleşmiş venöz bir ağdır. Her iki taraf sinüs petrosus inferior'ları birbirine bağlamaktadır. Ayrıca plexus venosus vertebralis ile de bağlantısı bulunmaktadır (Arıncı ve Elhan, 2016).

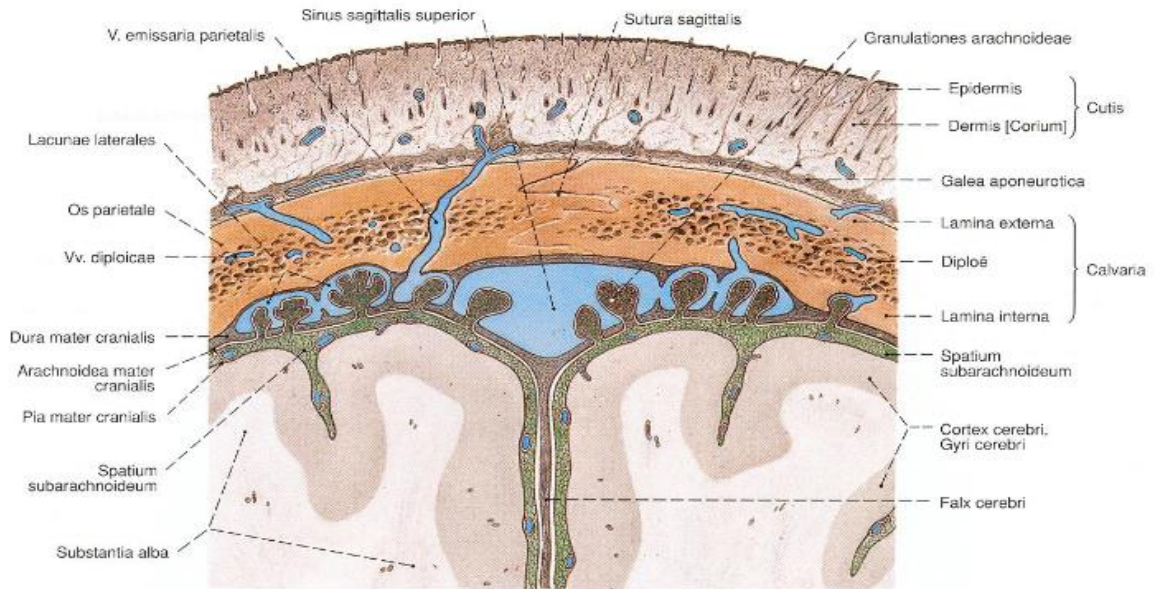
**Sinus Sphenoparietalis:** Os sphenoidale'nin ala minor'larının alt kısmında yerleşmişlerdir. Geniş bir kavis çizerek sinüs cavernosus'lara direne olurlar (Standring, 2008).

#### **1.5.4. Ekstrakranial Venler**

**Venae diploicae;** yassı kafa kemiklerinin venöz drenajını sağlayan ve kemiklerin lamina externa ve interna tabakaları arasında bulunan vasküler yapılardır. Düzensiz bir yerleşim gösterirler (Lang ve Schneider, 1989). İki yaşından itibaren görülmeye başlanırlar ve yenidoğanda bulunmazlar. Kafa kemikleri zamanla kaynaştıkları için ayrı gruplar şeklinde gelişirler ve birbirleri ile anastomozlar yaparak bağlantı kurarlar (Moore ve ark., 2007). Beyin venöz yapılarında olduğu gibi lümenlerinde kapakçık yapıları yoktur. Sinus durae matris ve beynin derin venöz yapıları ile bağlantılıdır. Küçük diploik venler öncelikle birleşerek daha geniş venleri oluşturup, venöz lakünelara drene olurlar. Buldukları anatomik bölgelere göre; v. diploica frontalis, v. diploica temporalis anterior, v. diploica temporalis posterior ve v. diploica occipitalis olarak gruplandırılırlar (Herskovitz ve ark., 1999).

**Venae diploicae'**lar dural venöz sinüsler ile bağlantı kurarlar. Vena diploica frontalis; v. supraorbitalis ve sinüs sagittalis superior ile anastomoz yapmaktadır. Vena diploica temporalis anterior; sinus sphenoparietalis ile ilişkilidir. Vena diploica temporalis posterior; temporal ve parietal bölgede yer alan perikranial venler yoluyla sinüs transversus ile anastomoz yapmaktadır. Diploik venlerin en büyüğü olan v. diploicae occipitalis ise; bulunduğu bölgenin scalp dokusundaki venlerle, derin servikal venlerle, v. occipitalis'le ve confluens sinuum aracılığıyla da sinüs transversus ve sinüs sigmoideus ile bağlantı kurmaktadır (Herskovitz ve ark., 1999).

Venae emissariae; cranium üzerindeki irili ufaklı birçok delikten geçerek intracranial venleri extracranial venlere bağlarlar (Mortazavi ve ark., 2012). Böylece kollateral bir kan akım yolağı oluşmuş olmaktadır. Kafa derisi venleri ve diploik venler, sinus durae matris yapıları ile emisser venler aracılığıyla anastamoz oluştururlar (Snell, 2010). Bu venlerin kalınlıkları değişkenlik gösterir ve kan basıncı değişimleri ile akım yönleri değişebilmektedir. Sinus durae matris basıncının artması, kanın bu venöz sinuslerden cranium dışına doğru venlere ilerlemesine neden olabilir. Kan basıncının tersi bir durumunda da akış sinuslara doğru olmaktadır (Lang ve Schneider, 1989). Ekstrakranial venlerin, dural sinuslarla ve birbirleri ile olan bağlantılarını gösteren anatomik çizim Şekil 1.10.' da gösterilmiştir.

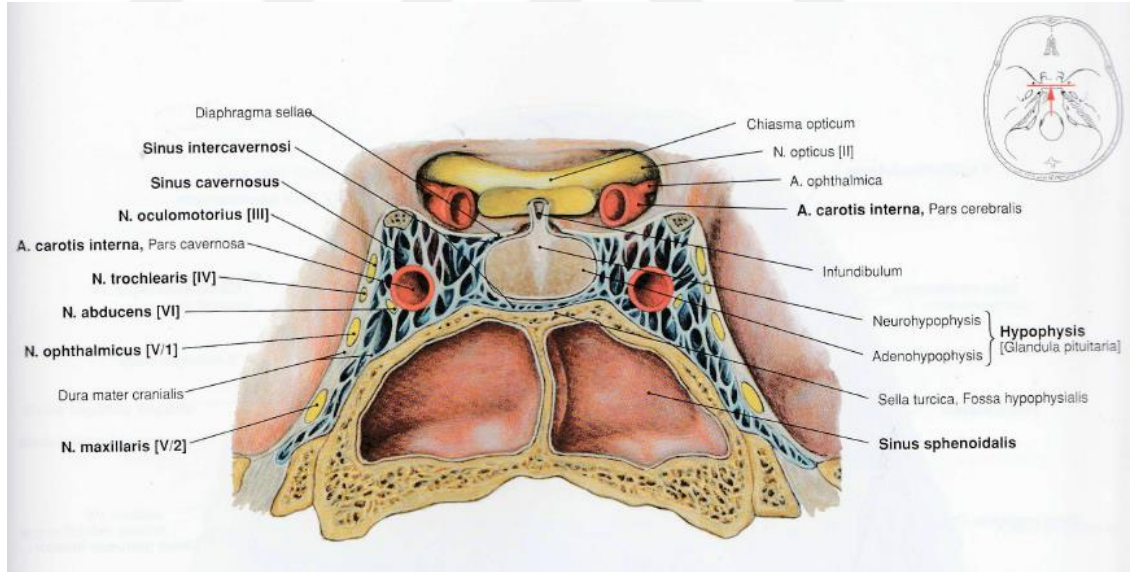


**Şekil 1. 10** Ekstrakranial venler ve dural sinus anastamozları (Sobotta Anatomi Atlası, 2017).

Beyin venöz dönüşünün son halkasını v. jugularis interna oluşturur. Yüzeysel ve derin venöz damarların ve bunların açıldıkları sinus durae matris yapılarının sonlandığı damardır (Kilic ve Akakin, 2008). Beyin hemisferleri, göz ile ilgili yapıları, yüz bölgesinin üst alanlarını ve boyundan gelen dalların bir kısmını drene etmektedir (Yıldırım, 2012). Foramen jugulare'nin arka bölgesinden bulbus superior vena jugularis denilen bir şişkinlikle başlar. Sinus sigmoideus'un devamı olarak başlamaktadır ve sinus petrosus inferior ve sinus marjinalis'ten de dallar almaktadır. Plexus venosus vertebralis ve servikal bölge kaslarından gelen birçok küçük dalı da toplamaktadır (Uddin ve ark., 2006).

## 1.6. Sinus Cavernosus Anatomisi

Os sphenoidale'nin corpus'unun her iki yanında yer alan sinüs cavernosus' lar; ön kısımda fissura orbitalis superior'dan başlar ve arkada temporal kemiğin pars petrosa'sının apex'ine kadar uzanırlar. Bu dural venöz sinusun orta kısmında, glandulae pituitaria ve sinus sphenoidalis yer almaktadır. Sağda ve solda birer tane olmak üzere; yaklaşık olarak 2 cm boyunda ve 1 cm enindedir (Marinkovic ve ark., 2001; Ngnitewe ve ark., 2020). Sinus cavernosus'un lümeni endotelial karakterde epitel hücreleri ile kaplanmıştır ve trabeküler sümgerimsi bir yapı ile çevrilmektedir (Miyazaki, 1981). Düzensiz yapıya sahip olan sinus cavernosus, os sphenoidale'nin lateral duvarı ile fossa cranii media'nın medial duvarını oluşturan dura mater yaprakları arasında yer alır (Kehrli, Maillot ve Wolff Quenot, 1995). Sinus cavernosus yapısı önemli anatomik yapıları ihtiva eder. Sinusun lateral duvarını oluşturan dural yapraklar arasından; n. oculomotorius, n. trochlearis, n. ophthalmicus ve n. maxillaris seyretmektedir. Sinusun içerisinden ise; a. carotis interna, bunu çevreleyen sempatik sinir pleksusu ve n. abducens geçmektedir (Moore ve ark., 2007).



Şekil 1. 11 Sinus cavernosus anatomisi (Sobotta Anatomi Atlası, 2017).

Sinus cavernosus'un lateral duvarının inferoposterior alanında Meckel çıkması bulunurken, lateral'inde de uncus yapısı yer almaktadır (Kehrli ve ark., 1995). A. carotis interna sinüs cavernosus içerisinde os temporalenin pars petrosa kısmından çıkıp, for. lacerum üzerinde seyrederek giriş yapar (Patel ve ark., 2016). Bu geçiş esnasında ACI yaklaşık dik bir açı ile mediale yaklaşır, tekrar yukarı dönüş gerçekleştirir sinüs'e giriş

yapar. ACI sinüse girdikten sonra posteriora doğru bir seyir gösterip 180° lik bir dönüşle anterior'a tekrar ilerler. Beyinden gelen venöz kanla dolu bir sinüs içerisinde yaptığı bu kavis "siphon caroticum" olarak nitelendirilir (Swanson, 1990). ACI ayrıca bu sinüs içerisinde çeşitli anatomik duruşlarda sergileyebilir. Bazı durumlarda kıvrıntı gösteren bir siphon caroticum yapısı kısmen sella'ya baskı uygulayıp glandulae pituitaria'yı sıkıştırabilir. Bazen de sağ ve sol a. carotis interna'lar birbirine değecek kadar yakın seyredebilirler. Nadir olarak da; sinus sphenoidalis'in lateral duvarını oluşturan kemik lamina oluşmamış olabilir. Bu durumda da, a. carotis interna sphenoid sinus içine doğru invagine olurlar (Ceylan, Anik, Koc, Ciftci ve Cabuk, 2013).

Arteria carotis interna, kafa içi seyri boyunca çeşitli yapılardan geçmektedir ve bunlardan birisi de sinus cavernosus'tur. A. carotis interna'nın sinus cavernosus içerisindeki seyri segmentlere ayrılmaktadır (Miyazaki, Yamamoto, Shinozuka ve Sato, 1994), bunlar:

- Posterior vertikal segment
- Posterior kıvrım
- Horizontal segment
- Anterior kıvrım
- Anterior vertikal segment' tir (Miyazaki ve ark., 1994).

Arteria carotis interna'nın, anterior vertikal segmenti oldukça kısadır ve hemen üzerindeki dural halka tarafından sınırlandırılmıştır. ACI'nın bu halkanın superior'unda kalan parçası sinus cavernosus dışında kabul edilmektedir. ACI'nın tarif edilmiş standart bu seyri Lang'a göre %49,3 oranında görülmektedir. % 14.7 oranında vertikal yakın bir seyir, % 36,0 oranında da daha kıvrımlı seyir gösterdiği ifade edilmiştir (Tasçioğlu, 2005).

Merkezi bir konumu bulunan sinus cavernosus'a; v. ophtalmica superior/inferior, v. media superficialis cerebri, vv. inferiores cerebri, sinüs sphenoparietalis drene olur. Bunun yanında; sinüs cavernosus' lar da, sinüs petrosus superior ile sinüs transversus'a ve sinüs petrosus inferior ile de vena jugularis interna'ya açılmaktadırlar (Marinkovic ve ark., 2001). Sinus cavernosus'un; vv. emissaria aracılığıyla plexus pterygoideus ve v. ophtalmica superior aracılığıyla da v. facialis ile de bağlantıları bulunmaktadır (Mortazavi ve ark., 2012). Bu venöz yapılarda valvula'ların olmaması ve kan basınç farkı nedeniyle venöz drenaj sinus cavernosus'a doğru olmaktadır (Ngnitewe ve ark., 2020).

Sinus cavernosus'lar birbirleri ile sinüs intercavernosus anterior/posterior vasıtası ile bağlantı kurarlar (Arıncı ve Elhan, 2016). Sinus intercavernosus anterior, sinus intercavernosus posterior'dan görece daha geniştir ve varyasyonel olarak bir tanesi veya her



ikisi birden bulunmayabilir. Sinus intercavernosus anterior genellikle diaphragma sellae ile hipofiz bezinin ön yüzü arasındaki açıklıkta seyredir. Sinus intercavernosus anterior ve posterior “sirküler sinüsler” olarakda isimlendirilmektedir (Swanson, 1990).

Sinus cavernosus’un lateral duvarından ve içerisinden göz ve yüz bölgesi ile ilgili önemli sinirler geçmektedir (Moore ve ark., 2007). Lateral duvardan geçen sinirler ile ilgili çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Bazı kaynaklar da, dura mater’in lamina externa ve interna olmak üzere iki yaprağı arasından geçtiği ifade edilmektedir. Diğer bir ifade de; lateral duvarı oluşturan dura yaprağının kalınlaşmasıyla sinirlerin bu yapı içerisine alındığıdır. Başka bir görüşe göre ise; sinus cavernosus bir septum tarafından yüzeysel ve derin olmak üzere iki kompartmana ayrılmıştır ve sinirler bu septum içerisinde seyretmektedir. Sinirlerin lateral duvarın iç kısmında sinir kılıflarıyla örtülü olarak seyrettikleri ve aralarında retiküler bir membran bulunduğu görüşü de ileri sürülmüştür (Krisht ve ark., 1994; Kehrlı ve ark., 1995).

## **1.7. Vasomodülatör Faktörler**

### **1.7.1. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor (CGRPR; CLR)**

Kalsitonin Gen İlişkili Peptit (Calcitonin gene-related peptide, CGRP); 37 aminoasitten oluşan ve güçlü vasodilatatör etkiye sahip bir nöropeptittir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) duyu nöronlarında ve periferik dokularda üretilir. A $\delta$  ve C tipi sinir liflerinde bulunan ve ağrı yolağında önemli görevleri bulunan bir peptittir. Bu lifler vücudun genelinde yaygın bir dağılıma sahip olup, afferent (nosiseptif) ve efferent (efektör) fonksiyon da çift taraflı bir etkiye sahiptir (Russell, King, Smillie, Kodji ve Brain, 2014). CGRP; kalsitonin’ne ek olarak adrenomedullin, adrenomedullin 2 (intermedin) ve amilin gibi geniş bir protein ailesinin de kodlandığı gen dizisinden transkript edilir (Walker ve Hay, 2013). İki farklı CGRP proteini vardır ve bu formlar ayrı genler tarafından kodlanmaktadır. Buna rağmen iki proteinin de benzer biyolojik aktiviteleri bulunmaktadır. CALCA geni; merkezi sinir sisteminde baskın form olan  $\alpha$ -CGRP’yi kodlar. Özellikle ganglion trigeminale’ de yoğunlukla ifadesi olmaktadır. CALCA geninde, anlamlı bölgeleri ifade eden ekson 5 ve 6 ’nın ekspresyonu, önce 121-amino asitlik pro-hormonuna oluşturur ve daha sonra da post translasyonel kırılmalarla olgun 37-amino asit’lik  $\alpha$ -CGRP peptidi oluşur. CALCB ise,  $\alpha$ -CGRP’ ye biyolojik benzerlik gösteren, fakat ondan 1-3 aminoasit

farklılığı olan  $\beta$ -CGRP'yi kodlar.  $\beta$ -CGRP, merkezi sinir sisteminde bulunmasının yanında, yoğunlukla enterik sinir sisteminde ifade edilir (Kee, Kodji ve Brain, 2018).

CGRP sentezinin düzenlenme yolağı tam olarak açıklanamamıştır. Gen ifadesi sonrası posttranskripsiyonel modifikasyonlara uğramakta olduğu ifade edilmektedir. Periferik aksotomi gibi sinir hasarı modellerinde CGRP gen ifadesi arttığı bilinmektedir ve enflamatuvar yanıtta da dokularda sentezinin arttığı düşünülmektedir (Booe, Warner, Roehrkasse, Hay ve Pioszak, 2018). Protein sentezinden sonra; CGRP, sinir terminallerinin içinde büyük ve yoğun veziküllerde depolanırlar. Nöronal depolarizasyonun ardından ekzositotik yolların aracılık ettiği kalsiyuma bağlı ekzositoz yoluyla sinir terminallerinden salınmaktadır. Etki mekanizmasının düzenlenmesinde  $K^+$  iyon kanallarının da önemli bir yeri olduğu bilinmektedir (Walker ve Hay, 2013).

MSS'de en önemli üretim merkezi nusleus trigeminale'dir (Russell ve ark., 2014). Ağrı yolaklarında ve trigeminovaskular reflekte önemli görevleri bulunmaktadır (Zhang, Kunkler, Knopp, Oxford ve Hurley, 2019). Bu sebeple, serebrovasküler değişimlerin etiopatolojisinde rol aldığı bilinen migren hastalığının tedavisinde antagonistleri kullanılmaktadır (Iyengar, Johnson, Ossipov ve Aurora, 2019). Benzer mekanizmalar düşünülerek yapılan morfolojik çalışmada ilgili peptidin ifadesinin akciğer dokusunda da olduğu gösterilmiş ve perivasküler sinir sonlanmalarından salındığı ve perisitlerin geçirgenliğinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu sayede pulmoner hipertansiyona karşı olası bir tedavi yöntemi olabileceği de ifade edilmiştir (Smillie ve Brain, 2011).

CGRP' in perivasküler bölgede bulunan sinir sonlanmalarında veziküler bir şekilde bulunduğu ve kardiyovasküler sistem düzenlenmesi açısından önemli fonksiyonları olduğu belirtilmektedir. CGRP' in  $Ca^{+2}$  kanalları üzerine etkisi üzerinden potent bir vazodilatatör aktivitesi bulunmaktadır (Walker ve Hay, 2013). CGRP' in; sinir terminalleri aracılı, damarların dış yüzeyindeki adventitia tabakasından, kas tabakasının bulunduğu tunica media'ya katmanlarına kadar ulaşabilen perivasküler innervasyonu olduğu gösterilmiştir. CGRP, arterlerde venöz damarlara kıyasla daha fazla ifade edildiği belirtilmektedir. Bu peptidin lokalizasyonu bütün vasküler yataklar için yaygındır (Kee ve ark., 2018).

CGRP'in ligandı olduğu reseptöre, Calcitonin Receptor-Like Receptor 'CLR veya CRLR' adı verilir. CGRP heterotrimer yapıda bir reseptördür. CLR reseptör proteinleri, G protein bağımlı sekretin benzeri bir reseptör ailesinin üyesidir (Barwell ve ark., 2012). Fonksiyonel bir CGRP reseptör protein kompleksinin 3 temel bileşeni mevcuttur. Transmembran karakterdeki kalsitonin reseptörü benzeri reseptör 'CLR veya CRLR'e, liganda özel bağlanma bölgesini içeren ve aktivite değiştirici protein (RAMP1) olarak

adlandırılan bir transmembran peptid eklenmiştir (Lennerz ve ark., 2008). Bu iki yapının oluşturduğu protein kompleksi beraber aktivasyon göstermektedir. Sinir terminalinden salınan CGRP proteinleri perivasküler alanda bu reseptöre bağlanarak fonksiyon görmektedir. Ayrıca; reseptör protein bileşeni 'RCP' ismi verilen bir hücre içi komponent de bu yapının hücre içi sinyal iletim mekanizmasına bağlanması için gereklidir. Reseptör fonksiyonel işlevini yaparken esas olarak G proteini Gs ve adenilat siklazı kullanır. Biyolojik basamaklarında; Gs, ATP'nin siklik adenosin monofosfata (cAMP) dönüşmesini katalizler (Barwell ve ark., 2012). Bunu yaparken de, adenil siklazı (AC) aktive eder ve bu da protein kinaz A'yı (PKA) aktive etmektedir. Aktive edilmiş PKA; K1 (Potasyum iyon) kanallarını, L-tipi Ca kanallarını ve cAMP tepki elemanı bağlama proteini (CREB)'ni de dahil olmak üzere çok sayıda hücre içi biyomolekülün aktivitesini düzenlemektedir. CGRP reseptör aktivasyonu sonucunda; belirtilen biyolojik mekanizmaların fonksiyon görmesiyle; nöronal hipereksitabilite, nörotransmitter salınımı, nitrik oksit (NO) üretimi ve vazodilatasyon etkileri oluşmaktadır (Booe ve ark., 2018).

CLR reseptörlerinin fonksiyonlarının düzenlenmesinde, Aktivite Değiştirici Proteinler (RAMP) önemli görevler üstlenirler. Bu proteinler, 148-175 aminoasit uzunluğunda olan ve birbirleriyle bağlantılı küçük polipeptidlerdir (Kee ve ark., 2018). Bu peptidler, kalsitonin reseptör benzeri reseptörün (CLR) hücre yüzeyine yönelmesine, reseptördeki glikozilasyon durumunun belirlenmesine ve reseptörün ligandı olan CGRP için reseptör-ligand seçiciliğinin ayarlanmasına olanak sağlamaktadır (Russell ve ark., 2014).

Perivasküler alanda CLR reseptör varlığı bilinmektedir ve bu reseptörler üzerinden etkilenen iyon kanalları yolu ile de lümen çapı değişimleri sağlanmaktadır. CGRP'nin aracı olduğu vasküler cevaplar hem endotele bağımlı hem de endotelden bağımsız mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. Endotel bağımlı yolda; ligand (CGRP) reseptör aktivasyonunda adenil siklaz enzimini aktive eder ve bu sayede cAMP seviyesini arttırmaktadır (Booe ve ark., 2018). Devam eden biyolojik basamaklarda; cAMP seviyesindeki artış nitrik oksit sentaz enziminin aktivasyonunu sağlar ve nitrik oksit seviyesi artar. Artmış nitrik oksit; guanil siklaz enziminin aktivasyonunu tetikleyip, cGMP üretimine yol açar ve damar düz kas gevşemelerine sebep olur. İkinci bir etki yolu olan; endotel bağımsız yolda ise, CGRP proteini damar endoteline etki etmeden düz kas hücrelerindeki CGRP reseptörlerine direkt olarak bağlanmaktadır (Kee ve ark., 2018). Bunun sonucunda, adenil siklaz enzimi aktivasyonu olur ve cAMP artışı sonucu vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme oluşur. Sonuç olarak; CGRP'nin bağlandığı CLR reseptörünün aktivasyonunda hücre içi birçok ikincil haberci görev almaktadır. Bunların başında da; cAMP, nitrik oksit-

cGMP ve K<sup>+</sup> kanalları yer almaktadır. Bununla birlikte; ikinci habercilerden bağımsız olarak, CGRP'ye bağlı vazodilatasyondan sorumlu olan mekanizma için son ortak yol hücre içi kalsiyumun azalması olarak belirtilmektedir (Lennerz ve ark., 2008).

Trigeminovasküler sistem; hücre gövdeleri ganglion trigeminale'de bulunan ve serebral/meningeal damarları innerve eden nöronlar ile onların salgıladığı nöropeptidleri kapsayan bir tanım olarak belirtilmektedir. Kafada ağrıya duyarlı sensorial yapılardan kaynaklanan; gerilme, vasküler dilatasyon, kas kasılmaları, inflamasyon ve beyin sakında oluşan değişiklikler migren tipi baş ağrılarının oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. Trigeminovasküler sistemin aktivasyonu migren ağrıının biyolojik temelini oluşturmaktadır (Russell ve ark., 2014). Nörovasküler teori, trigeminal çekirdek aktivasyonuna cAMP ve NO gibi ikincil nöropeptid salınımı ile vazodilatasyon oluşumunun neden olduğunu savunmaktadır. Migren ağrılarına yönelik teröpatik yaklaşımda da; CGRP, NO ve indirekt ilişkili iyon kanallarının reseptör inhibisyonu yer almaktadır (Walker ve Hay, 2013).

Sinus cavernosus'unda diğer sinüs durae matris üyeleri gibi dura mater yaprakları arasında olması ve bu bölgenin duyusunun n. trigeminalis tarafından alınması, lateral duvarından n. ophthalmicus ve n. maxillaris gibi sinirlerin geçmesi bu bölge için n. trigeminalis'i oldukça önemli kılmaktadır (Kehrl ve ark., 1995; Ngnitewe ve ark., 2020). CGRP ve reseptörlerinin de trigeminovascular refleks fonksiyonundaki önemi dikkate alındığında; ACI'nın pars cavernous kısmı için bu peptidin araştırılmasının serebrovasküler dolaşım açısından önemli olabileceği kanısındayız.

#### **1.7.2. TRP12 (Transient Receptor Potential 12; TRP Vanilloid 4)**

Düz kas hücrelerini etkileyerek arterial damar tonusunu ayarlayan birçok ionotrofik kanal bulunmaktadır (Tykocki, Boerman ve Jackson, 2017; Boerman, Sen, Shaw, Joshi ve Segal, 2018). Voltaj kapılı iyon kanalları hücre dışı uyaran varlığında iyon geçirgenliklerinde olan farklılık ile hücre zarı iyon geçişini ayarlayabilmektedir. Bu durum düz kas kasılmalarına veya gevşemelerine olanak sağlamaktadır. Bu kanallar güncel hipertansiyon ve doku perfüzyon çalışmalarında sıklıkla araştırılmaktadır (Heathcote ve ark., 2019).

Memeli organizmalarda bulunan TRP (Transient receptor potential) kanalları; TRPV(vanilloid), TRPC (kanonikal), TRPM (melastatin), TRPP (polisistin), TRPA (ankirin) ve TRPML (mukolipin) olmak üzere kendi içerisinde altı ana gruba ayrılmaktadır

(Earley ve Brayden, 2015). TRP kanalları; endoplazmik retikulumun yanı sıra hücre yüzey membranında da bulunan ozmotik değişiklikler, ısı ve proton konsantrasyonu gibi uyarılara cevap veren iyon kanallarıdır. TRP kanalları damar endotel yüzeyinde bulunurlar ve  $Ca^{+2}$  geçirgenliği yüksek kanallardır. TRP kanalları hücre membranında bulunan iyon kanallarının bir üyesi olup birçok endojen ve ekzojen uyarana karşı cevap oluştururlar. Ekstrasellüler ozmolarite, pH ve ısı değişimleri gibi iç uyarıların yanında; kapsaisin gibi dış uyarılara cevap verebilen bu iyon kanalları vücutta çeşitli ağrı yolları ile de ilişkilidir (Yue ve ark., 2015). TRP iyon kanalları non-selektif geçirgenlik sağlayan kanallardır. Aktivasyonu ile hücre içine  $Na^{+}$  ve  $Ca^{+2}$  girişine yol açarak membran depolarizasyonuna sebep olurlar. Bu durum da hücre içi ikincil haberci sinyal iletiminin tetiklenmesine katkıda bulunur. Bu biyokimyasal yolağın; görme, işitme, tat alma ve somatosensorial sistemlerde duyarların algılanmasında önemli rolleri bulunmaktadır (Zheng, 2013).

TRP iyon kanalı ailesinin bir üyesi olan TRP12 (Diğer ismi TRPV4); mekanik bir etki veya ekstrasellüler ozmolaritedeki değişiklikler ile aktive olabilmektedir (Earley ve Brayden, 2015). Dural afferent sinir lifleri dura mater'deki gerilim gibi mekanik uyarılara ve ekstrasellüler ozmolarite değişikliklerine karşı duyarlıdır. Ayrıca; bu nöronların mekanik ve ozmotik duyarlı TRPV12 kanallarını da ekspresse ettikleri gösterilmiştir. Dural afferentlerin mekanik uyarılara duyarlı olmaları ve ekstrasellüler ozmolarite değişiklikleri ile uyarılabildiğinden dolayı baş ağrısına katkıda bulunan süreçlerde TRP12 iyon kanalının migren baş ağrısı ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada vurgulanmaktadır (Mickle, Shepherd ve Mohapatra 2016). Sinus cavernosus çatısını da oluşturan dura mater'in inervasyonunu sağlayan gangliyon trigeminale de TRP12 mRNA'nın ifade edildiği gösterilmiştir. Dural afferent sinir liflerinin mekanik uyarılmanın trigeminal dural afferentlerde bulunan TRP12 kanalı aracılığı ile oluştuğuna dair çalışmalar da mevcuttur (Levy ve Strassman, 2002).

TRP kanallarının çevresel uyarıların algılamasında önemli fonksiyonu bulunmaktadır (Zheng, 2013). Baş ağrılarının patofizyolojisinde TRP kanallarının rolü olduğuna dair çalışmalarla birlikte bu iyon kanalının inaktivasyonuna dair çalışmalarda migren baş ağrısının tedavisinde yer edinmektedir (Kaneko ve Szallasi, 2014). Ayrıca; TRP kanallarının dural afferent sinirlerin CGRP sentezleyen alt grup nöronlarında ifade edilmesi bu yaklaşımı güçlendirmektedir. TRP kanalları, migren patofizyolojisinde irritan uyarıların ağrı duyusu olarak algılanmasında özellikle önemlidirler. TRP kanallarının aktivasyonu sonucu oluşan hücre içi iyon değişimleri nosiseptif afferent liflerin uyarılabilirliğini kolaylaştırmakta ve bu bağlı ağrı algılanmasına yol açmaktadır (Yue ve ark., 2015).

Biyolojik yollarına genel olarak bakıldığında; CGRP duysal sinir terminallerinden ekzositoz yolu ile salınmaktadır. Ekzositozun gerçekleşmesi de fizyolojik olarak hücre membranının depolarize olmasına bağlıdır. TRP kanalları uyarı sonrası hücre içi  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  girişine yol açarak membranın depolarizasyon süresini uzatırlar. Dolayısıyla; TRP kanallarının aktive olması CGRP salınımında gerçekleşmesine katkı sağlar (Earley ve Brayden, 2015). Bu kapsamda; dural afferent uyarıları algılaması, CGRP salınımında aktif rol üstlenmesi ve vasküler tonus değişimlerin de önemli fonksiyonlarının bulunması sebebi ile TRP12 (TRPV4)'ün ACI'nın bölümleri arasında olan ifade farklarının çalışmaya katkı sunabileceği düşünülmektedir.

### 1.7.3. ASIC3 (Asid-sensing ion channels)

ASICs (Asid-sensing ion channels) protein ailesi hücre dışı ortamda bulunan pH derecesini algılayan bir yapıya sahiptir ve serbest  $\text{H}^+$  geçişine olanak sağlayarak asiditeye bağlı sinyal iletiminde görev alırlar (Baron ve Lingueglia, 2015). ASICs protein kompleksi, hücre dışındaki proton konsantrasyonundaki değişimle aktive olabilen voltaj-duyarsız iyon kanallarıdır. Aside duyarlı iyon kanalları olan ASICs'ler proton konsantrasyonuna cevap olarak aktif hale geldiğinde membrandan  $\text{Na}^+$  veya  $\text{Ca}^{+2}$  geçişini sağlayan katyonik kanallar olarak tanımlanırlar (Sherwood, Frey ve Askwith, 2012). ASICs reseptör ailesi, ASIC1-4 olmak üzere dört farklı fonksiyonel üyeden oluşmaktadır. Fonksiyonel ASIC kanalları, heteromultimerik veya homomültimerik altbirimlerden meydana gelirler. Bu pH duyarlı iyon kanallarının farklı alt birim bileşenleri; farklı kinetik ya da farmakolojik etkilere sebep olarak pH değişimlerinde farklı duyarlılığa sebep olmaktadır (Coric, Zhang, Todorovic ve Canessa, 2003).

ASICs protein kompleksini oluşturan peptidlerin sinir sistemi içerisinde yaygın ekspresyonu olduğu ifade edilmektedir. ASIC1a ve ASIC2 alt birimleri merkezi sinir sisteminde ekspresse edilirken, periferik duyu nöronlarında ise tüm ASIC alt birimleri ifade edilmektedir (Sherwood ve ark., 2012). Tüm ASICs alt birimleri arasında, ASIC3 kendine geniş bir çalışma alanı bulmuştur. Sebep olarak; ASIC3, nötr pH düzeyinde aktive olmakta ve pH değişimlerine yanıt vermesine olanak veren bir hassaslık sergilemesidir. ASIC3 uzun süreli ve yavaş asitlenmeyi tespit edebilmektedir; bunu da, oluşan pH değişimine cevap olarak elektrofizyolojik açıdan geçici pik akımına ek olarak duyarlılığı azaltan bir akım da üretir (Baron ve Lingueglia, 2015).

ASIC3 ifadesinin renal epitel hücreleri ve nöron hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir. Chung ve ark. (2010) ilk kez serebral arter düz kas hücrelerinde de bu reseptör ailesinin ifade edildiğini göstermiştir. ASIC3'ün kan pH'ına en yakın düzeyde optimal sinyal transduksiyonu sağladığı gösterilmiştir (Hsu ve ark., 2019). ASIC3, duyu nöronlarında yüksek seviyede eksprese edilir ve çevresel dokulardaki pH değişimlerini belirleme rolleri bulunmaktadır. ASIC3 ifadesi bulunan periferik afferent nöronlar; kalp, intestinal sistem gibi visseral organların yanı sıra iskelet kaslarında innervasyonunu sağlar (Molliver ve ark., 2003). Bu sayede, ASIC3 pH duyarlı reseptörlerin; angina, intestinal sistem rahatsızlıkları, travmatik ağrılar ve kas ağrıları gibi çevre doku ilişkili ağrı durumlarının modülasyonunu etkilediği düşünülmektedir (Deval ve ark., 2008). Dural afferent sinirlerde ifade edilen ASIC reseptörlerinin, dura materde artmış proton konsantrasyonuna karşı duyarlı bir sensörial yapı olduğu ve bunun da migren baş ağrısı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. ASIC3 protein ifadesinin ganglion trigeminale' de bulunan çoğu nöronda olduğu ve dural afferentlerin yaklaşık % 80'inin ASIC3 içerdiği ifade edilmektedir (Karsan, Gonzales ve Dussor, 2018).

Glikoz ve oksijene duyarlı beyin hücreleri (nöron, glia) enerji eldesi sırasında ürettiği metabolitler sayesinde hücre dışı pH'ını değiştirirler (Guyenet ve Bayliss, 2015). Bu durum genel olarak arterial ve venöz kanın kimyasal içeriğinde mevcuttur. Beyinden gelen ve dural sinuslar'da toplanan venöz kanın pH değişimlerinin, ACI tarafından beyine götürülen arterial kandan farklı olması beklenir (Hladky ve Barrand, 2016). Bu kapsamda; sinus cavernosus içerisinde ACI'nın venöz kan ile olan teması ve lümen içerisinde arterial kan taşınması göz önüne alındığında, ASIC3 reseptörünün bu damarın anatomik bölümleri arasındaki değişimlerinin belirlenmesinin çalışmamıza katkı sunabileceği düşüncesindeyiz.

#### **1.7.4. ACTHR (MC2R, Melanocortin2 receptor)**

Hipofiz endokrin sistem içerisinde birincil öneme sahiptir ve adenohipofiz bölgesinden düzenleyici birçok hormon salgılar. ACTH bunlardan birisidir ve adrenal korteks'ten glukoz, protein ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olan glukokortikoidlerin salgılanmasını uyarır. Beraber ele alındığında ise HPA (hipotalamo-hipofiz-adrenal) aksının önemli bir bileşenidir (Gallo-Payet, Martinez ve Lacroix, 2017). Bu aks üzerinden düzenlenen hormonlar sempatik sistemin kontrolünde görevlidir. Ayrıca bu aks "savaş ya da kaç" paradigmasının biyolojik karşılığını oluşturur (Fridmanis, Roga ve Klovinis, 2017). Bu biyolojik yolağın başta kardiovasküler dolaşım üzerine birçok etkisi bulunmaktadır (Burford, Webster ve Cruz-Topete, 2017).

Proopiomelanokortin (POMC), 2p23.3' de yine aynı isimli POMC geni tarafından kodlanır ve 241 amino asit kalıntısına sahip öncü bir polipeptittir. Bu polipeptid ön hipofizden 285 amino asit uzunluğunda polipeptit öncüsü olarak sentezlenir (pre-proopiomelanocortin) ve translasyon sırasında 44 amino asit uzunluğunda bir sinyal peptid sekansının çıkarılmasıyla oluşur (Harno, Ramamoorthy ve White, 2018). Daha sonrasında, proteolitik parçalanmaya uğrayarak melanokortinler olan adrenokortikotropin hormon (ACTH), melanosit uyarıcı hormon (MSH  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) ve endorfinleri oluşturur (Cawley, Li ve Loh, 2016). Melanokortinlerin birçok metabolik aktivitesi bulunmaktadır. Bunların başında; glandula adreale'den steroidlerin sentezi, gıda alımının düzenlenmesi, seksüel davranış düzenlenmesi, inflamasyon kontrolü, ağrı regülasyonu ve nöronal rejenerasyon gibi birçok fonksiyonları bulunmaktadır (Toda, Santoro, Kim ve Diano, 2017).

Melanokortin reseptörleri (MC-R); MC1-R, MC2-R, MC3-R, MC4-R ve MC5-R olmak üzere 5 alt birim olarak tanımlanmıştır. Reseptörlerin farklı lokalizasyonları ve fonksiyonları bulunmaktadır. Melanokortinler, kendilerine özgül reseptörlerine bağlanarak etki etmektedirler. Melanokortin reseptör ailesi; G-protein aktivasyonuna bağlı bir 7 transmembran proteindir. G-protein aracılı aktivasyon sonrası, adenilat siklaz aktivasyonu olmakta ve siklik adenosin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz A düzeyini artırmaktadırlar (Yang, 2011).

Melanokortin reseptörü 2 (MC2R), adrenokortikotropik hormon reseptörü (ACTHR) olarak da bilinen ve ACTH hormonuna özgül bir reseptör alt tipidir. Bağışıklık ve glikoz metabolizmasında önemli rolleri vardır. Melanokortin reseptör ailesinin en kısa ve küçük G-protein bağlı reseptörleridir (Fridmanis ve ark., 2017). Diğer MCR ailesi üyeleri gibi 7 hidrofobik transmembran alanı bulunmaktadır. A-MSH ve ACTH' in her ikisi de POMC' nin proteolitik parçalanmasıyla türetilen peptitlerdir ve her ikisi de diğer MCR reseptörlerini aktive edebilir (Gantz ve Fong, 2003). Bununla birlikte; ACTH hormonu MC2R 'ACTH reseptörü' için tek agonist liganddır. ACTH reseptörü, adrenal korteksinin zona fasciculata katmanında sentezlenmektedir. ACTH' ın MC2R ile bağlanması glukokortikoidlerin sentezini uyarır (Cawley ve ark., 2016). Ayrıca; ACTH reseptörleri ciltte ve adipoz dokularda da ifade edilmektedir. Yağ hücrelerinin farklılaşmasının MC2R ifadesini de arttırdığı belirtilmektedir. MC2R mutasyonlarının kalıtsal glukokortikoid hastalığına sebep olduğu ve ciddi kardiovasküler rahatsızlıkların eşlik ettiği de bilinmektedir (Jackson, Ramachandrapa, Clark ve Chan, 2015).

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks, kompleks geri bildirim biyolojik mekanizmalarına sahip nöroendokrin bir sistemdir (Harno ve ark., 2018). Vücudun sempatik



inervasyonu ve stres bu aks'ın çalışmasında önemli bir faktördür. Artan glukokortikoid düzeyleri vücutta birçok metabolik aktivitenin düzenlenmesini sağlar. Kardiyovasküler sistem ve sempatik deşarjın karmaşık ilişkisi düşünüldüğünde, damar tonusu üzerine olan etkileri yüksek tansiyon yaratma yönünde işlemektedir (Cawley ve ark., 2016). Ayrıca; anatomik açıdan bakıldığında da sinüs cavernosus'a drene olan venler arasında hipofizial venler de bulunmaktadır (Moore ve ark., 2007). Sinüs cavernosus ile olan anatomik ilişkisi sebebiyle, ACI'nın damar duvarında sempatik sistemin merkezinde olan ve onu düzenleyen hormonun reseptörü olarak ACTHR'nin araştırılmasının uygun olabileceği kanısındayız.



## 2. AMAÇ

Arteria carotis interna (ACI), cranium'un içerisine girerek beyin kanlanmasını sağlayan ana yapı olan Circulus arteriosus cerebri (Willis poligonu)'nin yapısına katılır. Beyin oldukça yoğun kanlanan bir organdır ve kullandığı arterial kanın %70'i ACI ile taşınmaktadır (Skytjoti, Søvik ve Elstad, 2016). ACI, beyin hemisferlerinin büyük bir kısmını, göz ve gözün yardımcı oluşumlarını, alnın ön kısmını ve burun boşluğunun bir bölümünü besler.

Beynin arterial kanlanması ve venöz drenajı anatomik açıdan birbirinden oldukça farklılık gösterir (Kılıc ve Akakin, 2008). Beyin dokusu içerisindeki küçük venüller öncelikle venöz pleksuslar oluşturarak subaraknoid alanda bulunan daha büyük serebral venlere açılırlar. Bu venler ise dura mater'in periosteal ve meningeal tabakaları arasında bulunan sinus durae matris'lere açılır (Kido, Baker ve Rumbaugh, 1983). Beynin venöz drenajı, bu dural sinuslar tarafından sağlanmaktadır.

Beyine götürülen kanı taşıyan arter, beyinden gelen venöz kanla dolu sinusun içerisinden geçmektedir. Bu özelleşmiş anatomik bölgede; damarın lümeninde kafaya giden kan varken, dış kısmında kafadan gelen kan bulunmaktadır. Ayrıca, bu sinüs içerisinde kafa tabanına girmeden önce damarın çevresinde bulunan bağ dokusu artık bulunmamaktadır. Bunun yerine, tek katlı endotel hücresi tarafından çevrelenmiştir (Miyazaki, 1981). Sinus cavernosus içerisinde ACI'nın damar duvarı iç tarafta arterial kan ile temas ederken, dış tarafta ise venöz kan ile temas etmektedir.

Bu kapsamda; Arteria carotis interna'nın sinus cavernosus içerisinde bulunan parçasının yine aynı damarın servikal bölümüne göre morfolojik farklılıklarını belirlemek çalışmamızın temel amacını oluşturmaktadır. Çalışmamızın amacı doğrultusunda, ACI'nın pars cavernosa bölgesindeki damar duvarında potansiyel reseptör/protein (TRP12, CGRPR, ASIC3 ve ACTHR) farklılıklarını belirlemeyi ve ACI'nın pars cervicalis bölgesi ile karşılaştırmayı hedeflemekteyiz. Bununla birlikte; ACI'nın ilgili parçalarına ait tunica intima, tunica media ve tunica adventitia bölgelerinde morfometrik kalınlık ölçümlerinin belirlenip birbirleri ile istatistiksel kıyaslanmasının yapılması hedeflenmektedir.

### **3. MATERİYAL ve METOD**

#### **3.1. Etik Kurul Onayı ve Çalışma Grubu**

Çalışmanın etik kurul onayı Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/25 sayılı proje numarası ve 2019/204 karar numarası ile 06.02.2019 tarihinde alınmıştır (Ek-1). Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından ID 2020/2145 numarası ile desteklenmiştir.

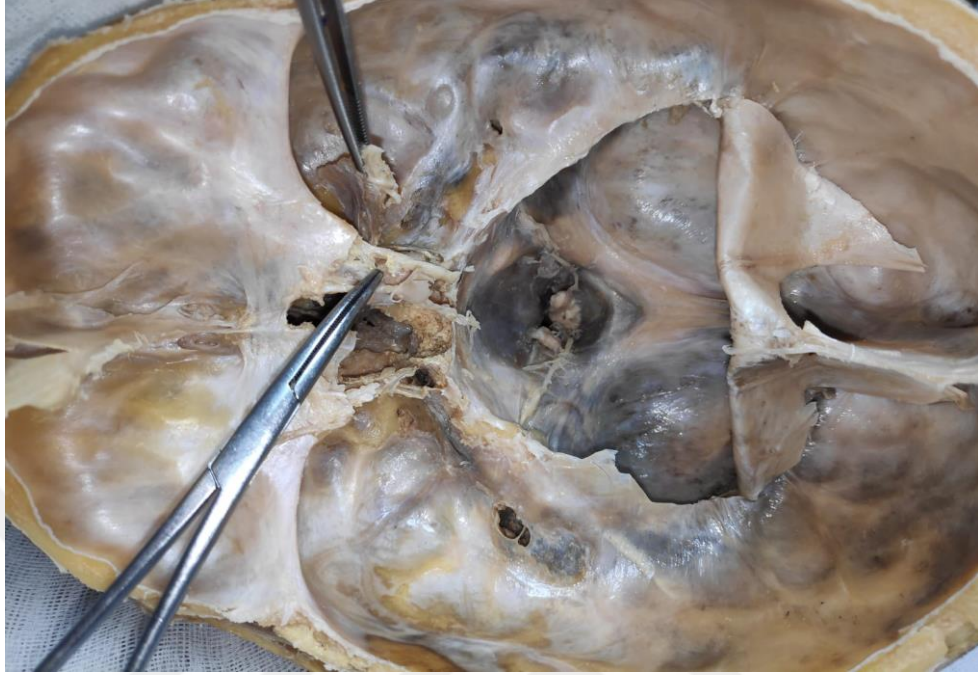
Çalışmanın disseksiyon aşaması Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan alınan yazılı izinle, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı bünyesinde bulunan disseksiyon laboratuvarında yapılmıştır. Kadavralar %10'luk formaldehit solüsyonu içeren tanklarda muhafaza edilmektedir. Çalışma 4 kadın ve 6 erkek olmak üzere 10 erişkin insan kadavrası üzerinde yapılmıştır. Kadavraların yaş ortalamaları 62,4 olarak belirlenmiştir.

#### **3.2. Disseksiyon ve Doku Alımı**

Çalışmanın disseksiyon aşamaları Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı bünyesinde bulunan Anatomi Disseksiyon Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Bu kapsamda; Arteria carotis interna'nın pars cavernosa ve pars cervicalis'lerine yönelik disseksiyonları referans kitapların ve anatomi atlaslarının (Noyan, 1993; Sobotta, 2017) belirttiği anatomik disseksiyon yöntemleri kullanıldı.

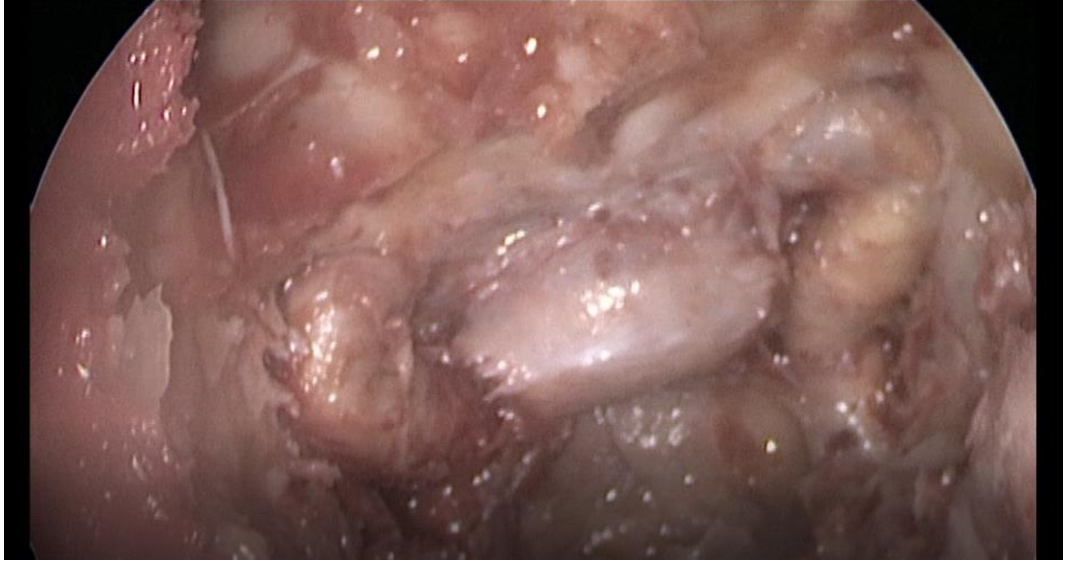
Kafa tabanına ulaşma amacıyla kadavraların öncelikle calvarium'ları kaldırıldı ve meninks'lerin beyin dokusundan ayrılması sağlandı. Bu amaçla; kadavralarda linea horizontalis supraorbitalis hattı belirlenip, SCALP dokusu insizyonu sağlandı. Bu anatomik hat üzerinde; pericranium'un derininde kalan facia temporalis ve m. temporalis'in, linea temporalis inferior seviyesi altından insizyonu yapılarak ekstazyonu sağlandı. Ortaya çıkartılan os cranium otopsi testeresi ile yine aynı hat boyunca turlanıp çıkartıldı. Dura mater cranialis beyin dokusundan ayrıldıktan sonra, beyin temporal alanlardan gevşetilerek mesencephalon seviyesinden kesilip dikkatlice çıkartıldı. Ortaya çıkartılan basis cranii' de, sinüs cavernosus alanı belirlendi. Fossa hypophysialis'in her iki yanından başlanarak ince disseksiyon ile dura mater yapraklarından oluşan, sinüs cavernosus'un lateral duvarı uzaklaştırıldı. Processus clinoideus anterior'lar cerrahi motor ile tıraşlanıp, Arteria carotis

interna'nın pars cavernosa' sı en geniş hali ile kesilip çıkartıldı. Bu aşamanın bir parçası Şekil 3.1. 'de gösterilmiştir.



**Şekil 3. 1** Kadavrada Sinus cavernosus'un diseksiyon aşaması ve Arteria carotis interna'nın Pars cavernosa' sının çıkarılma aşaması.

Çalışmaya katılan kadavraların ikisinde sinüs cavernosus ve içindeki yapılara yönelik endoskopik görüntüler alınmıştır. Sinus cavernosus alanının anatomik bütünlüğünün bozulmaması adına Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı ile Anatomi Anabilim Dalı'nın yapmış olduğu ortak çalışma ile transsphenoidal endoskopik girişim sağlanmış ve ACI'nın doğal anatomik pozisyonunda görüntüleri elde edilmiştir. Örnek görüntü Şekil 3.2.' de gösterilmiştir.



**Şekil 3. 2** Sinus cavernosus ve Arteria carotis interna'nın Pars ceavernosa'sının endoskopik görüntüsü.

Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'inin diseksiyonu amacı ile de boyun bölge diseksiyonu gerçekleştirildi. Öncelikle, servikal alanda iki insizyon hattı belirlendi. Bunlar; planum medianum düzleminde, protuberantia mentalis ve incisura jugularis arasındaki sagittal hat ve yine protuberantia mentalis ile proscessus mastoideus arasında mandibula'nın alt sınırı boyunca uzanan horizontal hattır. Bu iki hattın kesişim bölgesine küçük bir kesi atılıp, subkutan alana doğru bir poş oluşturuldu. Daha sonra kesi alanının medialden laterale doğru diseksiyonu sağlıp, facia cervicalis superficialis ve altındaki m. platysma ortaya çıkartıldı. Os mandibula'nın alt sınırından m. platysma kesilip ekarte edildi. Ortaya çıkartılan m. sternocleidomastoideus'un medialinde trigonum caroticum belirlendikten sonra, m. sternocleidomastoideus processus mastoideus tarafından kesilip aşağı alındı. Vagina caroticum, cartilago thyroidea seviyesinin altından diseke edilmeye başlandı. Diseksiyonu yapılan bu kılıfın içerisinde seviyesine göre a. carotis communis, v. jugularis interna ve n. vagus belirlendi. Arteria carotis communis ince diseksiyon ile bifurcatio carotidis seviyesine kadar ortaya çıkartıldı. Bifurcatio carotidis'in üst seviyesinde, a. carotis interna ve a. carotis externa ayrımı gözlenmesiyle cartilago thyroidea (C4) seviyesinin üstünden a. carotis interna ACC' ide içerecek şekilde kesilip çıkartıldı. Geniş bir şekilde çıkartılan damarın görüntüsü Şekil 3.3.' de gösterilmiştir.



**Şekil 3. 3** Arteria carotis interna'nın Pars cervicalis'inin, Arteria carotis communis ve Arteria carotis externa ile birlikte çıkartılmış görüntüsü.

Elde edilen damar dokuları tamponlanmış %10'luk formaldehit solüsyonu içerisine alındı.

### **3.3. Histolojik Yöntemler**

Diseksiyonu yapılan damar dokuları histolojik tespit aşamasından önce %10'luk tamponlanmış formaldehit içerisinde 72 saat bekletilmiştir. Dokuların fiksasyonu sonrası 8 saat çeşme suyu ile yıkama işlemi yapıldı. Fiksatörlerde bekletilen ve tespit edilen dokular histolojik takip protokolüne alındı. Bu protokol aşamasında damar dokuları sırasıyla; etanol, ksilol gibi tespit aşamalarından geçirilip, yumuşak ve sert parafin bloklara alınma işlemleri gerçekleştirildi.

Histolojik takip serileri gerçekleştirilirken; dokular içerisinde bulunan su ve kalan fiksatörlerin, çözücü ile yer değiştirmesi sağlandı. Bunun için dokular sırası ile %70'lik etanol çözeltisine alındı ve 1 saat bu solüsyonun içerisinde bekletildi. İkinci aşamada bu işlem tekrar 1 saat olmak koşulu ile tekrarlanıp, %70'lik etanol çözeltisinde bekletildi. Daha sonra etanol çözeltisinin derişimi arttırılarak %80'lik solüsyonda 1 saat beklenmesi sağlandı

ve bu işlem taze etanol hazırlanarak tekrarlandı. İleri ki aşamada bu işlem %90'lık etanol ile iki aşamada tekrarlandı. Son olarak saf etanol solusyonundan herbir doku için birer saat olmak koşulu ile iki defa geçirilip, histolojik takip serisinin ilk aşaması tamamlandı.

Histolojik tespit serisinin ikinci aşamasında; dokuya işlemlenmiş etanolün, ksilol ile yer değiştirmesi sağlandı. Bunun için üç ayrı kap hazırlanıp, dokular ilk ksilol solüsyonunda yaklaşık olarak 2 dakika çalkalandı. Sonrasında 30 dakika ikinci ksilol dolu kaba alınıp dokular bekletildi ve bu son aşama yeni hazırlanmış ksilol solüsyonu ile tekrarı sağlandı.

Ksilol'den geçirilmiş damar dokuları parafin aşamasına geçmeden önce 30 dakika süresince yumuşak parafin ve ksilol karışımı ile muamele edildi. Sonraki aşamada, dokuların yumuşak parafinde 1 saat kalması sağlandı. Sert parafin aşamasından önce; damarların herbiri, sert ve yumuşak parafin karışımında 90 dakika bekletilip, 3 saat süresince sert parafin ile kaplanması sağlanıp histolojik takip serisi her doku için tamamlanmıştır.

**Tablo 3. 1.** Histolojik doku takip serileri.

SIRA NO	KULLANILAN MADDE	UYGULAMA SÜRESİ
1	%70 Etanol-I	1 saat
2	%70 Etanol-II	1 saat
3	%80 Etanol-I	1 saat
4	%80 Etanol-II	1 saat
5	%90 Etanol-I	1 saat
6	%90 Etanol-II	1 saat
7	%100 Etanol-I	1 saat
8	%100 Etanol-II	1 saat
9	Ksilol çalkalama	1-2 dakika
10	Ksilol-I	30 dakika
11	Ksilol-II	30 dakika
12	Ksilol + Yumuşak Parafin	30 dakika
13	Yumuşak Parafin	1 saat
14	Yumuşak Parafin + Sert Parafin	1,5 saat
15	Sert Parafin	3 saat
16	Bloklama	

Histolojik seri takip işlemlerinin ardından bloklama ve seri kesit alma aşamasına geçilmiştir. Herbir örnek için mikrotom kullanılarak 4 µm kalınlığında örnekler alındı. Elde edilen doku kesitleri pozitif şarjlı lamlara alınarak yapışmasını sağlamak adına 24 saat oda ısısında kurumaya bırakıldı.

### 3.4. Boyama ve Görüntüleme Yöntemleri

Çalışmamızda immünofloresan ve klasik histolojik boyama metodu olan Hematoksilen-Eozin boyama yöntemleri kullanılmıştır. Hematoksilen-Eozin boyaması ile damar doku kesitlerinin morfometrik özellikleri ve immünofloresan boyama ile de hedef reseptör/proteinlerin gösterilmesi amaçlanmıştır.

Hematoksilen-Eozin boyama aşamasında; ilk aşamada doku kesitleri, ksilol de 20 dakika süresince bekletildi ve bu aşama iki kez tekrarlandı. Sonraki aşamada; kesitler %100'lük etanol solüsyonundan % 70'lik etanol tamponuna doğru basamak basamak azalacak şekilde alkolden geçirildi. Bu aşamalar 5'er dakika olmak koşulu ile taze hazırlanmış ikinci bir alkol tamponu ile her basamak için tekrarlanmıştır. Ksilol ve alkol basamaklarının ardından herbir damar doku kesiti distile su ile yıkandı. Boyamanın ilk aşamasında; damar kesitleri, hematoksilen'de 5'er dakika bekletildi. Sonrasında; boyanmış doku kesitleri, akan çeşme suyunda 10 dakika yıkandı. Histolojik kesitler, asit alkol (glasiyal asetik asit + %70 etanol) çözeltilisine 2 kez batırılıp çıkartıldı. Bu aşamanın sonrasında, alkol çözeltilisinin kesit yüzeyinden giderilmesi için tekrar akan çeşme suyunda 10 dakika tutuldu. Herbir histolojik kesit taze hazırlanmış ve sırasıyla; %70-%80-%90 ve %100'lük etanol solüsyonlarına 5'er dakika maruz bırakıldı. Boyamanın son aşamasında; doku kesitleri, ksilol ile 20 dakika muamele edildi ve bu işlem her bir doku kesitine iki kez uygulandı. Hematoksilen-Eozin için boyama aşaması tamamlanan lamaların üzeri entellanla kapatıldı. Bu aşamada uygulanan histolojik seriler Tablo 3.2.' de verilmiştir.

**Tablo 3. 2.** Hematoksilen-Eozin boyama yöntemi basamaklarına ait uygulama sıra ve süreleri.

KİMYASAL MADDE	UYGULAMA SÜRESİ (dk)
Ksilol I	20
Ksilol II	20
% 100 Etanol-I	5
% 100 Etanol-II	5
% 90 Etanol-I	5
% 90 Etanol-II	5
% 80 Etanol-I	5
% 80 Etanol-II	5
% 70 Etanol-I	5
% 70 Etanol-II	5
Distile Su	10
Hematoksilen	5



Akan Çeşme Suyunda Yıkama	10
Asit alkol (glasiyal asetik asit+%70 etanol)	1-2 kez batırıp çıkarma
Akan Çeşme Suyunda Yıkama	5
Eozin	3
Akan Çeşme Suyunda Yıkama	10
% 70 Etanol	5
% 80 Etanol	5
% 90 Etanol	5
% 100 Etanol	5
Ksilol-I	20
Ksilol-II	20
Lamların Entellanla Kapatılması	

Histolojik hazırlık ve kesit aşamasından sonra immunofluoresan boyama ve bu işlemin ön hazırlık aşamalarına geçilmiştir. Bu amaçla; öncelikle kesitlerin deparafinizasyonu sağlandı. Daha sonra antikor-antijen etkileşimini arttırmaya yönelik kesitlere ‘antijen retrieval’ işlemi uygulandı. Sonraki süreçte; blok serum hazırlama ve kesitlerin bloklanması yapıldı. Son olarak da hedef proteinlere özgü primer antikor ve bu özgül antikora uygun sekonder antikor hazırlama işlemleri tamamlanıp, kesitler ile muamele protokolü uygulandı. Bu aşamaların tanımı aşağıda sırası ile açıklanmıştır:

- Doku kesitlerinin deparafinizasyonu için; +4 °C’ de bekletilen örnekler 60 °C’ye kadar ısıtılmış etüvün içerisine alındı 1,5 saat inkübasyonu sağlandı.
- Tekrar oda ısısına düşürülen örnekler taze hazırlanmış 3 ksilen havuzuna alındı ve ayrı ayrı bu havuzlarda 10’ar dakika bekletildi.
- Ksilenden alınan örnekler %100’lük alkolde 5 dakika bekletildi.
- Sırası ile %90, %80, %70’ lik alkol solüsyonlarında 5’er dakika bekletilip, örnekler PBS’te yıkandı.

Bu aşamaların uygulanmasıyla parafinin örneklerden uzaklaştırılması hedeflenmiştir. Bu aşamadan sonra antijenitenin arttırılması adına ‘antijen retrieval’ basamağına geçildi. Dokulara uygulanan bu işlem sırasında:

- 1 litre steril distile su içerisinde 2,94 gr Trisodyumsitrat çözülüp, 120 uL Tween20 eklendi.
- Çözeltinin pH derecesi 6’ ya ayarlandı
- Daha önce PBS de yıkanmış örnekler, Trisodyumsitrat çözeltisinde 10 dakika ısıtıldı.
- Çözeltinin içerisinden çıkarılmadan örneklerin oda ısısına kadar soğumaları sağlandı.

- Çözültiden çıkarılan örnekler %3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> PBS tamponlu solüsyon içerisinde oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi ve tekrar PBS tamponu ile yıkandı.

Bu aşamaların tamamlanması ile primer antikor-hedef protein etkileşiminin artırılması hedeflenmiştir. Bu laboratuvar basamağından sonra blok serum hazırlığı ve kesitlerin bloklanması basamağına geçildi. Bu basamakta sırası ile örneklerle uygulanan işlemler:

- Dokuları lam üzerinde belli olması için doku çevresi özel hidrofobik kalem ile çizildi.
- Blok serumlar antikorun tipine göre iki farklı tipte hazırlandı.
- Örnek başına 200 uL olacak şekilde, 3:200 oranında PBS solüsyonu hazırlanıp, vortekslendi.
- Nükleer boyamalar için solüsyon içerisinde 1:1000 oranında tween20 eklendi.
- Hazırlanan blok serum +4 °C' de kullanıma kadar bekletildi.
- Lamalar sıcak su küvetine dizilip, üzerleri kapanıp 20 dakika inkübasyonu sağlandı.

Dokuların bloklanması ile hedef antijenlerin primer antikor etkileşimi için hazır hale getirilmesi hedeflenmiştir. Bu aşamadan sonra; önce primer antikor ile antijen etkileşimi ve ardından da flourasan özellik gösteren sekonder antikorun primer antikor ile etkileşimini hedefleyen boyama aşamasına geçilmiştir. Bu basamakta sırası ile yapılan işlemler:

- Herbir örnek için 200 uL 1:50 oranında primer antikor solüsyonu hazırlandı.
- Karışım vortekslendi ve örnekler üzerine dağıtıldı.
- Lamalar sıcak su banyosunda 2 saat inkübe edildi.
- Örnekler PBS ile yıkandı.
- Sekonder antikor çalışmaları bu aşamadan sonra karanlık odada yapılmak üzere herbir örnek için 200 uL ve 1:100 oranında sekonder antikor solüsyonu hazırlandı.
- Karışım vortekslendi ve örnekler üzerine dağıtıldı.
- Lamalar sıcak su banyosunda 1 saat inkübe edildi.
- Çıkarılan örnekler distile steril su ile yıkandı.
- Görüntüleme zamanına kadar örneklerin karanlık alanda kalmaları sağlandı.
- Konfokal mikroskopi ile görüntülenme işlemi öncesi hücre çekirdek boyası (DAPI) eklemesi yapıldı.

Dokuların primer ve sekonder antikorlar ile muamelesi sonrası hedef proteinlere bağlanan antikorlar ve flourasan özellikleri sayesinde konfokal mikroskopi ile görüntü

aşamasına geçildi. Bu aşamada kullanılan flourasan tipine özgü dalga boylarında lazer ışınları ayarlandı. İki farklı ışığa görmek üzere hücre çekirdekleri ve hedef proteinlerde farklı flouransan karakterde kimyaalları kullanılmıştır.

Çalışmamızda hem belirttiğimiz ACI bölümleri arasında hem de sinüs cavernosus içerisindeki parçasında damar duvarı iç yüzeyi ve dış yüzeyi üzerinde reseptör taramaları yapıldı. Bu amaçta çalışma amacımıza en uygun görüntüleme metodu olarak konfokal mikroskopi (DMI8 Confocal Microscope, Leica) yöntemi seçildi. Projemizin bu aşaması Kocaeli Üniversitesi Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yapıldı. Bu yöntemde floresan/yansıtıcı probalar bağlanmış hücresel yapıların karanlık alanda yüksek çözünürlükte gösterimi ve kalın dokularda çalışma olanakları sunmaktadır. Konfokal mikroskobisinin avantajı tek bir plandan gelen ışığı toplayabilmesidir (Levine ve Markowitz, 2018). Kullanılan proplara uygun ayarlanabilen dalga boyundaki ışığın gönderimi sonrası örnek tarafından yayılan floresan ışık karışımı aynı objektif ile tutularak dikroik bir ayna ile bir fotodedektör üzerine odaklanır. Floresan proba bağlanmış doku tarafından yayılan ışık fotomultiplier tüpe gönderilirken yansıtılan ışık dikroik ayna ile ayrıştırılır. Fotodedektör önünde bulunan konfokal açıklık örnek üzerindeki tek bir noktadan yayılan floresan ışığın toplanmasını sağlar. Bu şekilde odaklanan noktanın etrafından yayılan ışığın toplanması azaltılır. Bu özellikle kalın kesitlerle çalışırken önemlidir. Farklı düzlemlerden elde edilen optik kesit katmanları tekrar üst üste yapılandırılarak incelenen yapıların üç boyutlu görüntüleri elde edilmiş olur (Arribas, Daly, González ve McGrath, 2007). Çalışmadan elde edilen üç boyutlu görüntüler ve dokuların iki boyutlu flourasan görüntüleri bulgular bölümünde sunulmuştur.

### **3.5. İstatistik Analiz Yöntemleri**

Çalışmamızdan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde normal dağılım uygunluk testi için Kolmogorov-Smirnov analizi yapılmıştır. Normal dağılıma karşılık gelen değerler için bağımsız T-Testi uygulanıp; normal dağılıma uymayan değerler için Mann Whitney U istatistiksel analiz yöntemi kullanılmıştır.

Veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiği için parametrik test olan bağımsız iki topluluk ortalamasına dayalı iki örneklem t testi uygulanmıştır. %95 güven aralığında, 0.05 anlamlılık oranında SPSS 22.0 (IBM, Paket program)'da analizler yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Çalışmamızdan elde edilen bulgular Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/25 sayılı proje numarası ve 2019/204 karar numarası ile 10 insan kadavrasından elde edilmiştir.

Verilerin elde edilmesinde iki farklı mikroskopi yöntemi kullanılmıştır. Morfolojik ölçüm yapma ve bilgisayar ortamında görüntü alabilme yazılımı ile kullanılan ışık mikroskobu ve immunoflourasan görüntü elde etme tekniğine dayanan konfokal mikroskobu kullanılmıştır. Konfokal mikroskopisi kullanılarak hedef reseptörlerden elde edilen veriler incelenirken, damar dokusunun tunica intima (endotel), tunica media ve tunica adventitia tabakalarında olan varlık ve yoklukları belirlenmiştir. Görüntülerin üç boyutlu hale getirilirken mevcut geniş bir alanı kapsamaya adına en küçük büyütme olan 10X objektif kullanılmıştır. Işık mikroskopisinde yapılan ölçümlerde; yine bu üç tabakanın kalınlıkları belirlenip, öncelikle sağ-sol ACI parçaları kendi içerisinde istatistiksel olarak kıyaslanıp daha sonra da pars cavernosa ve pars cervicalis'leri kendi içerisinde karşılaştırılmıştır. ACI'nın pars cavernosa'sına ve pars cervicalis'ine ait damar duvarı tunica intima, tunica media ve tunica adventitia kalınlıkları Tablo 4.1, Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'de verilmiştir.

**Tablo 4. 1.** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sına ait damar duvarı kalınlık ölçümleri

	ACI pars cavernosa dextra, µm			ACI pars cavernosa sinistra, µm		
	Tunica intima	Tunica media	Tunica adventitia	Tunica intima	Tunica media	Tunica adventitia
N1	20	416	132	23	410	144
N2	32	448	154	31	454	162
N3	24	426	87	22	411	91
N4	24	409	145	26	430	137
N5	32	440	124	34	425	118
N6	24	456	139	24	463	150
N7	25	422	142	26	418	135
N8	30	438	133	28	426	139
N9	34	451	162	32	445	155
N10	36	413	147	33	420	152

Çalışmamızdan elde edilen verilerde; ACI'nın pars cavernosa dextra'sında; tunica intima kalınlık ortalaması 28,1  $\mu\text{m}$ , tunica media kalınlık ortalaması 431,9  $\mu\text{m}$  ve tunica adventitia kalınlık ortalaması 136,5  $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür. ACI'nın pars cavernosa sinistra'sına bakıldığında; tunica intima kalınlık ortalaması 27,9  $\mu\text{m}$ , tunica media kalınlık ortalaması 430,3  $\mu\text{m}$  ve tunica adventitia kalınlık ortalaması 138,3  $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür. Her üç damar katmanı beraber değerlendirildiğinde ise; ACI'nın pars cavernosa dextra'sının ortalama damar duvarı kalınlığı 596,5  $\mu\text{m}$  iken, pars cavernosa sinistra' nın ortalama damar duvarı kalınlığı 596,4  $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür.

**Tablo 4. 2.** Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'ine ait damar duvarı kalınlık ölçümleri

	ACI pars cervicalis dextra, $\mu\text{m}$			ACI pars cervicalis sinistra, $\mu\text{m}$		
	Tunica intima	Tunica media	Tunica adventitia	Tunica intima	Tunica media	Tunica adventitia
N1	28	570	214	26	581	226
N2	26	594	312	30	588	298
N3	34	625	253	35	602	257
N4	30	596	246	33	605	235
N5	26	629	301	24	613	332
N6	33	575	322	29	587	315
N7	40	671	331	36	662	335
N8	29	598	234	30	619	242
N9	30	577	226	26	583	230
N10	35	690	283	32	677	271

ACI'nın pars cervicalis dextra'sında; tunica intima kalınlık ortalaması 31,1  $\mu\text{m}$ , tunica media kalınlık ortalaması 612,5  $\mu\text{m}$  ve tunica adventitia kalınlık ortalaması 272,2  $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür. ACI'nın pars cervicalis sinistra'sına bakıldığında; tunica intima kalınlık ortalaması 30,1 $\mu\text{m}$ , tunica media kalınlık ortalaması 611,7  $\mu\text{m}$  ve tunica adventitia kalınlık ortalaması 274,1 olarak ölçülmüştür. Benzer şekilde; her üç damar katmanı beraber değerlendirildiğinde ise ACI'nın pars cavernosa dextra'sının ortalama damar duvarı kalınlığı 915,8  $\mu\text{m}$  iken, pars cavernosa sinistra' nın ortalama damar duvarı kalınlığı 915,9  $\mu\text{m}$  olarak ölçülmüştür.

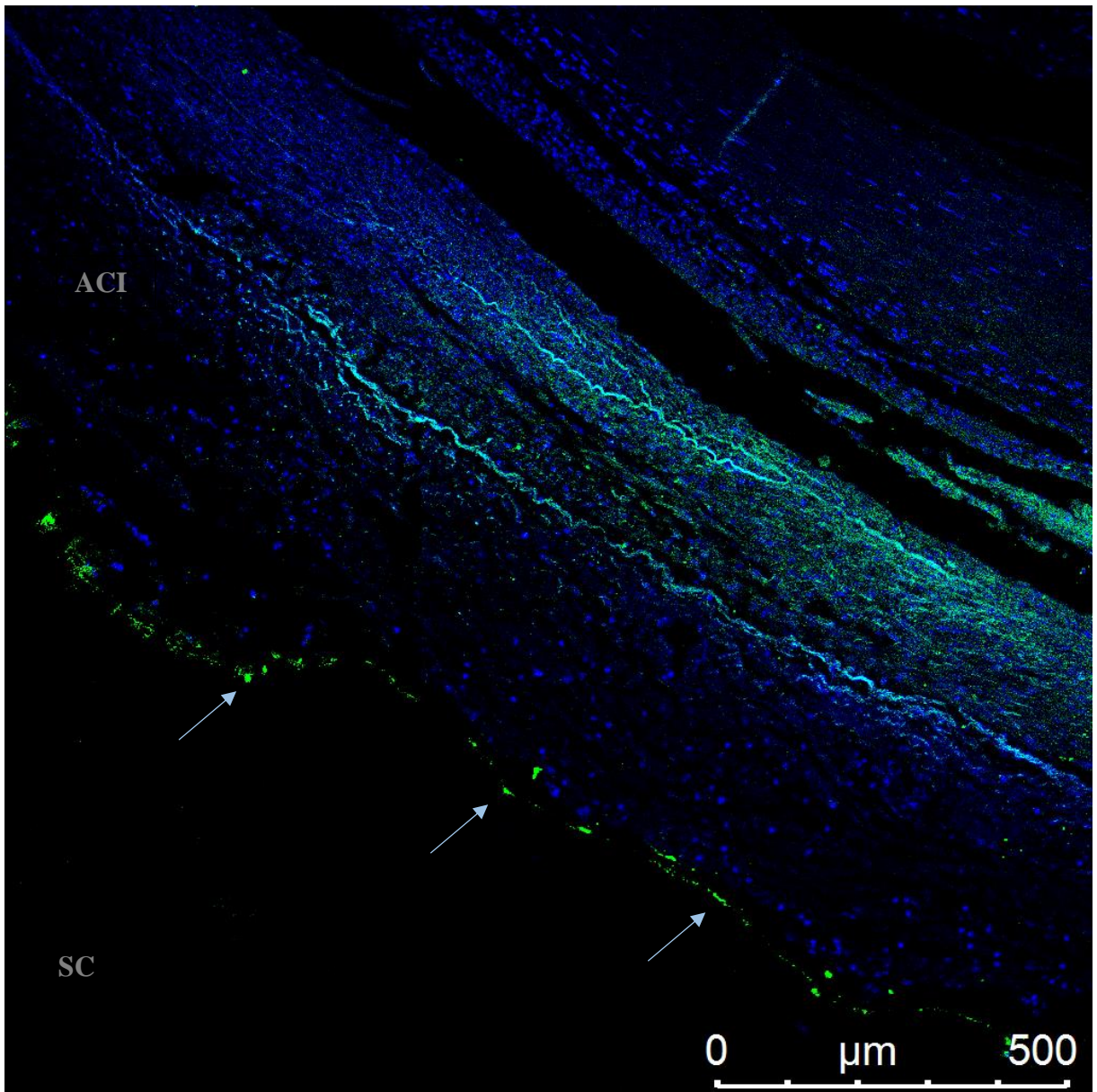
**Tablo 4. 3.** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa ve pars cervicalis'ine ait ortalama damar duvarı kalınlık ölçümleri ve istatistikleri.

	ACI pars cavernosa, µm				ACI pars cervicalis, µm				P Değeri
	Ort	Min	Max	SS	Ort	Min	Max	SS	
Tunica intima	28	20	36	4,746	30,6	24	40	4,121	0,072
Tunica media	431,1	409	463	17,05	612,1	570	690	36,33	<b>0,001</b>
Tunica adventitia	137,4	87	162	20,11	273,15	214	335	41,64	<b>0,001</b>

Elde edilen damar duvarı kalınlık verileri istatistiksel olarak normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden parametrik test olarak bağımsız iki topluluk ortalamasına dayalı 'iki örneklem T testi uygulanmıştır. Verilerin analizi; %95 güven aralığında, 0.05 anlamlılık oranında SPSS 22.00 versiyonunda yapılmıştır. Buna göre; ACI'nın pars cavernosa'sından elde edilen verilerde sağ ve sol taraflar arasında tunica intima, tunica media ve tunica adventitia'ları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P > 0,05$ ). Benzer şekilde; ACI'nın pars cervicalis'leri arasında da, üç damar duvarı katmanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $P > 0,05$ ). ACI'nın pars cervicalis'ine ve pars cavernosa'sına ait damar duvarı katmanları birbirleri ile kıyaslandığında; pars cervicalis'e ait tunica media ve tunica adventitia tabakaları, pars cavernosa'ya ait olan aynı katmanlara göre daha kalın olduğu tespit edilmiştir ( $P < 0,05$ ). Pars cavernosa ve pars cervicalis'e ait tunica intima tabakaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $P > 0,05$ ).

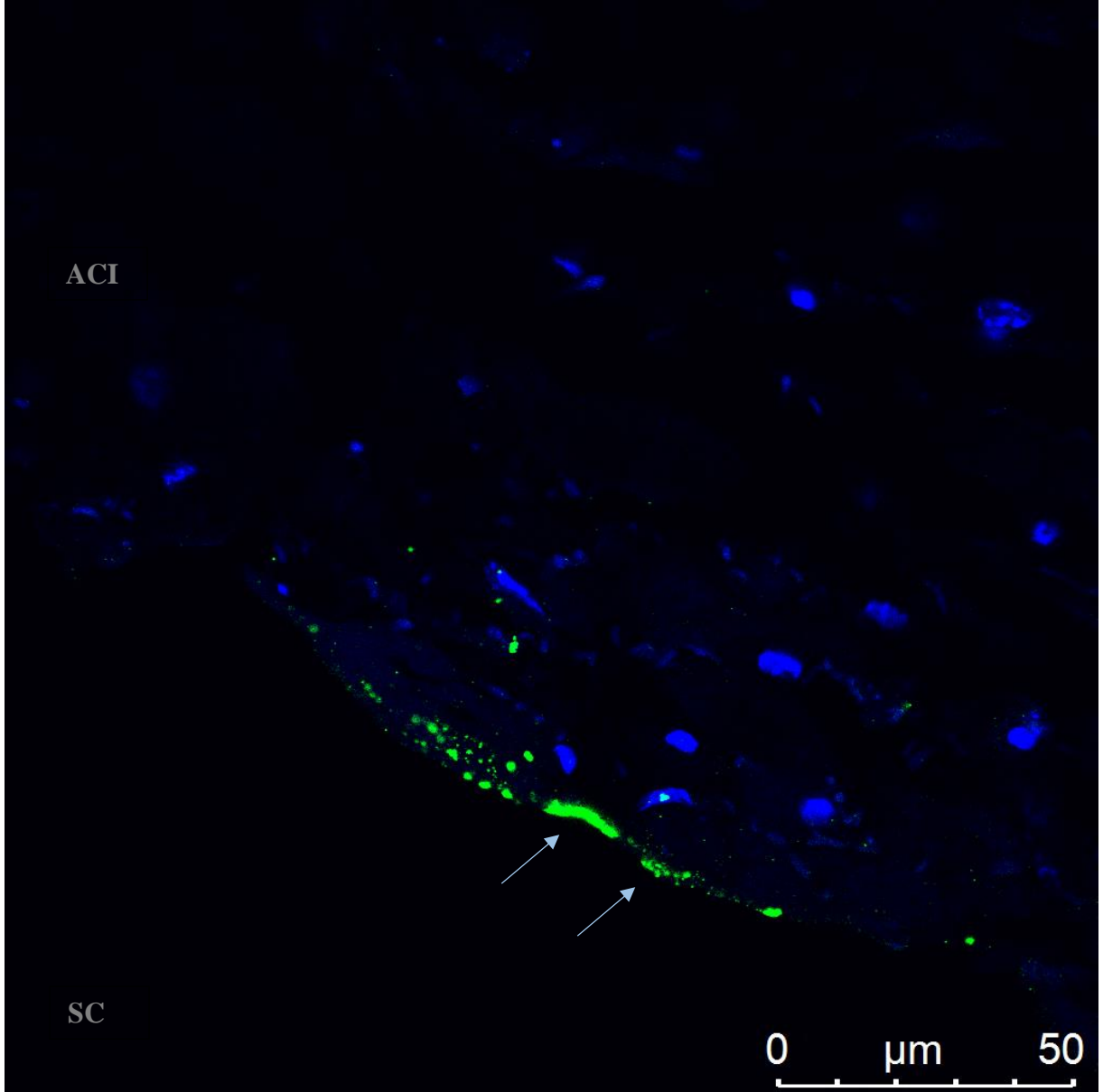
TRP (Transient receptor potential) kanalları çevresel uyarıların algılanmasında önemli rolleri olan iyon kanal reseptörleridir (Earley ve Brayden, 2015). Bu reseptör ailesinin bir alt tipi olan TRP12'nin Arteria carotis interna (ACI)'nin damar duvarındaki varlığına baktığımız zaman, bu reseptörün ACI'nın pars cavernosa'sında sinus cavernosus boşluğuna bakan yüzeyinde pozitif olduğu belirlenmiştir. Bunun yanında, TRP12 reseptör pozitifliği ACI'nın pars cavernosa'sında tunica media tabakasında da daha az miktarda ve dağınık şekilde gözlenmiştir. Benzer pozitiflik pars cavernosa'nın tunica intima tabakasına bağlı endotel yüzeyinde gözlenmemiştir. Bu pozitiflik; mavi ışığa veren hücre çekirdeklerinin (DAPI boyaması) arasında, yeşil ışığa (VIX) olarak görülen TRP12 varlığı Şekil 4.1. 'de gösterilmiştir. ACI'nın pars cavernosa'sında tunica adventitia tabakasına daha büyük büyütmede (630X) bakıldığında TRP12 reseptör pozitifliğinin doku konturu boyunca damarın venöz kan ile temas eden yüzeyinde yayıldığı gözlenmektedir (Şekil 4.2.). Arteria carotis interna; sinus cavernosus içerisinden geçerken damar duvarının dış kısmı bu alan

içerisinde toplanan venöz kan ile temas halindedir. Damarın bu alan içerisinde anatomik olarak dış kısmındaki bağ dokusunu kaybettiği endoskopik görüntüde de gözlenmektedir (Şekil 3.2). Sinus cavernosus içerisinde ACI'nın venöz kan ile temas eden dış yüzeyi endotel karakterinde hücreler ile kaplı olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda; elde etmiş olduğumuz ACI pars cavernosa tunica adventitia TRP12 pozitifliği, ACI pars cervicalis tunica adventitia bölgesi ile karşılaştırılmıştır. Sinus cavernosus içerisinde ACI'nın venöz kan ile temas eden dış yüzeyi endotel karakterinde hücreler ile kaplı olduğu bilinmektedir. Bu kapsamda; elde etmiş olduğumuz ACI pars cavernosa tunica adventitia TRP12 pozitifliği, ACI pars cervicalis tunica adventitia bölgesi ile karşılaştırılmıştır.



**Şekil 4. 1** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X; SC: Sinus cavernosus).

Trp12 iyon kanal reseptörünün yine aynı damar üzerindeki ifadesine ACI'nın pars cervicalis' inde bakıldığında (Şekil 4.3.) damarın her üç katmanında da herhangi bir ışımaya gözlenmedi. TRP12 reseptörü ACI'nın pars cavernosa'sında tunica media ve tunica adventitia'sında varken; ACI'nın pars cervicalis'inde bu reseptörün hücrel ifadesi adına bir ışımaya belirlenmemiştir.

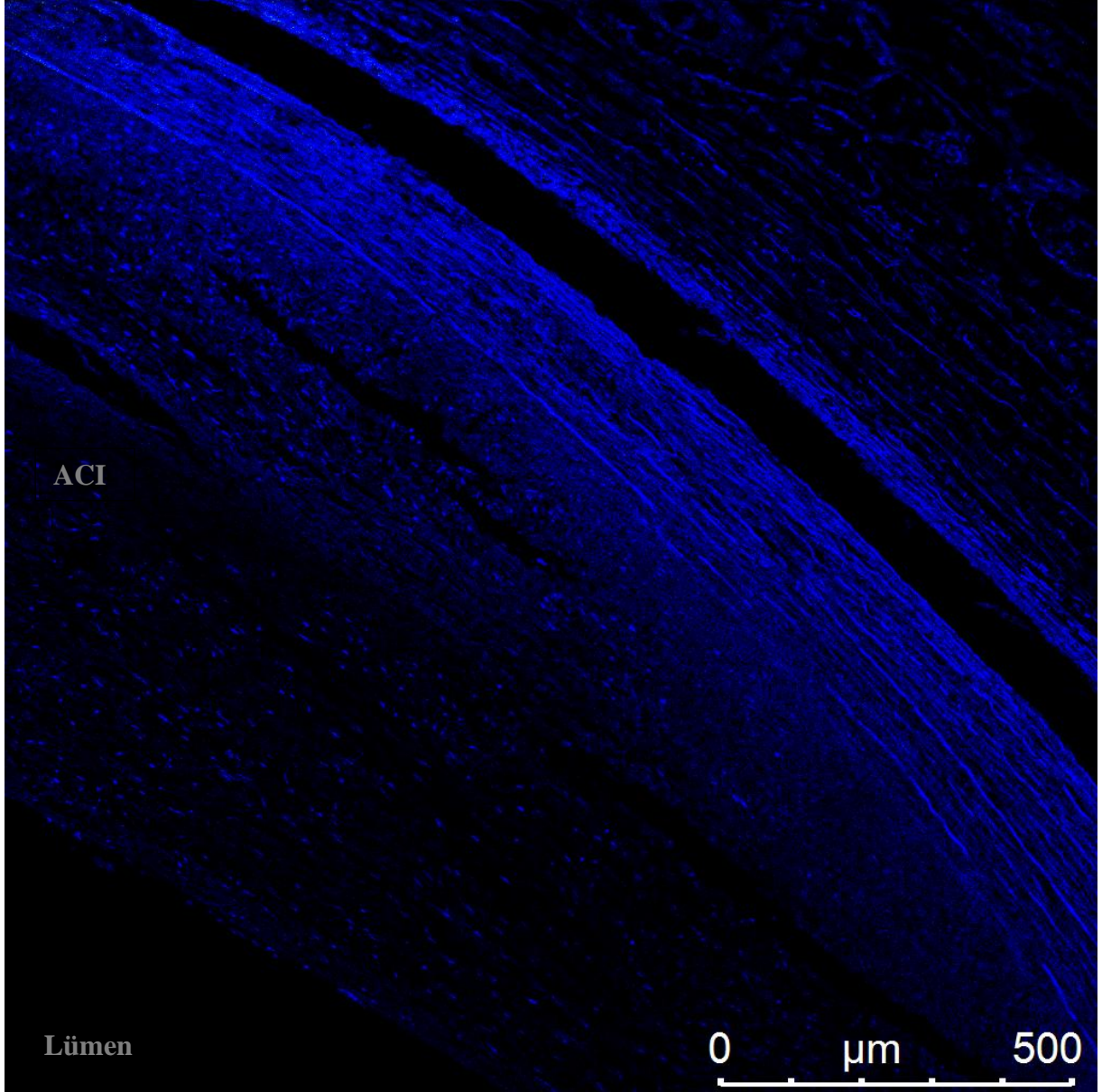


**Şekil 4. 2** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 630X; SC: Sinus cavernosus).

ACI'nın pars cavernosa' sında TRP12'nin belirgin hücrel ifadesi damarın dış yüzeyini kapsayan tunica adventitia alanında gözlemlendi. Yapılan diseksiyonlarda da



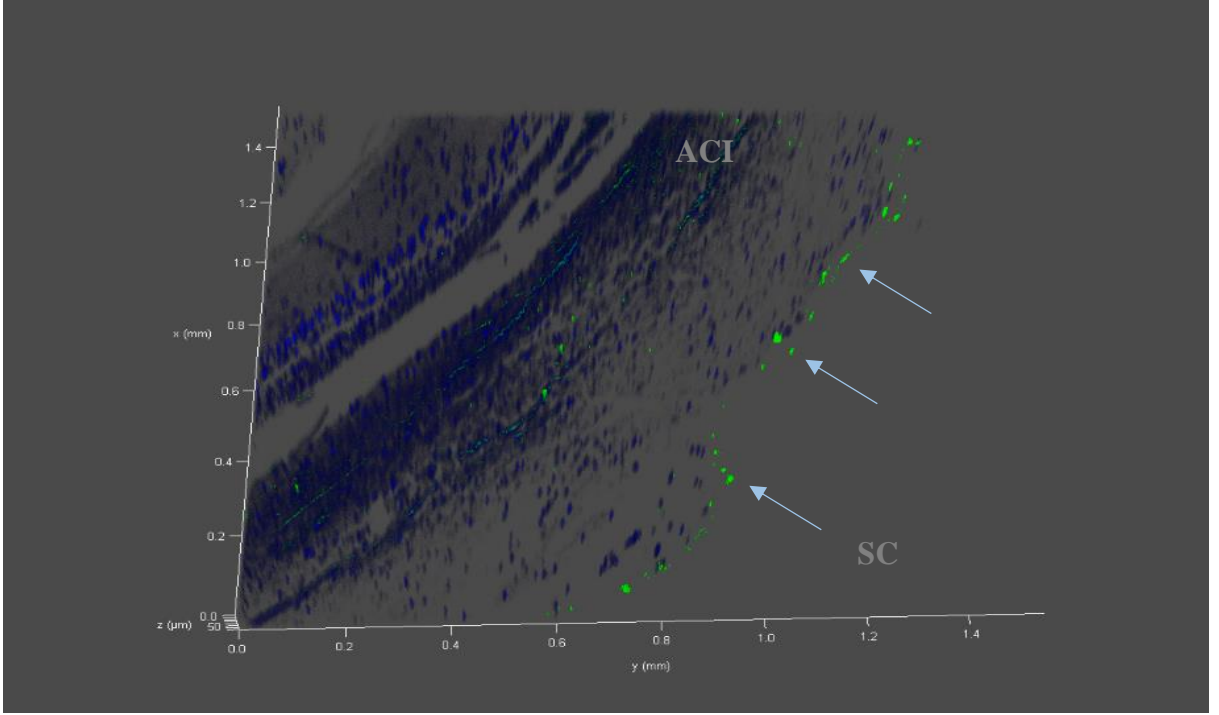
makroskopik olarak gözleendiği üzere ACI'nın pars cervicalis'i gevşek bir bağ dokusu kılıfı tarafından sarılmaktadır. Elde edilen bulgular kapsamında katyonik bir iyon kanal reseptörü olan TRP12'nin ACI'nın pars cavernosa' sında bulunurken, pars cervicalis'inde bulunmadığı belirlenmiştir.



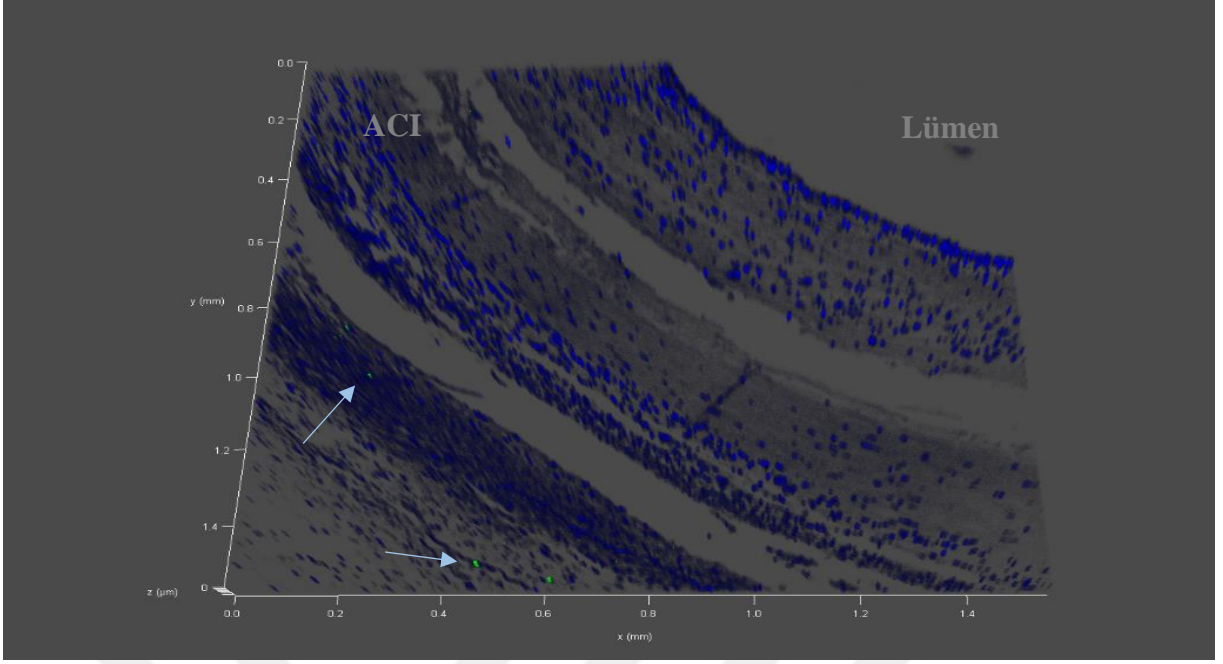
**Şekil 4. 3** Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve TRP12'nin hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X).

TRP12 reseptörü için elde edilen iki boyutlu görüntüler konfokal mikroskopi ve yüklü yazılım ile birbiri ile birleştirilip, üç boyutlu mevcut en küçük büyütme olan 100X büyütmede görüntüler elde edilmiştir. Geniş bir açı ile görüntüleri alınan damar dokularına bakıldığı zaman (Şekil 4.4. ve Şekil 4.5.) sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi ve damar

lümenleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Üç boyutlu görüntülerde de görüldüğü üzere TRP12 reseptör pozitifliği pars cavernosa'nın tunica adventitia'sında pozitifdir. Tunica media tabakasında seyrek dağılmış pozitif ışımalara rastlanmaktadır. Tunica intima'ya bağlı lümene bakan yüzeyde ilgili reseptör pozitifliğini gösteren bir ışıma tespit edilmemiştir.

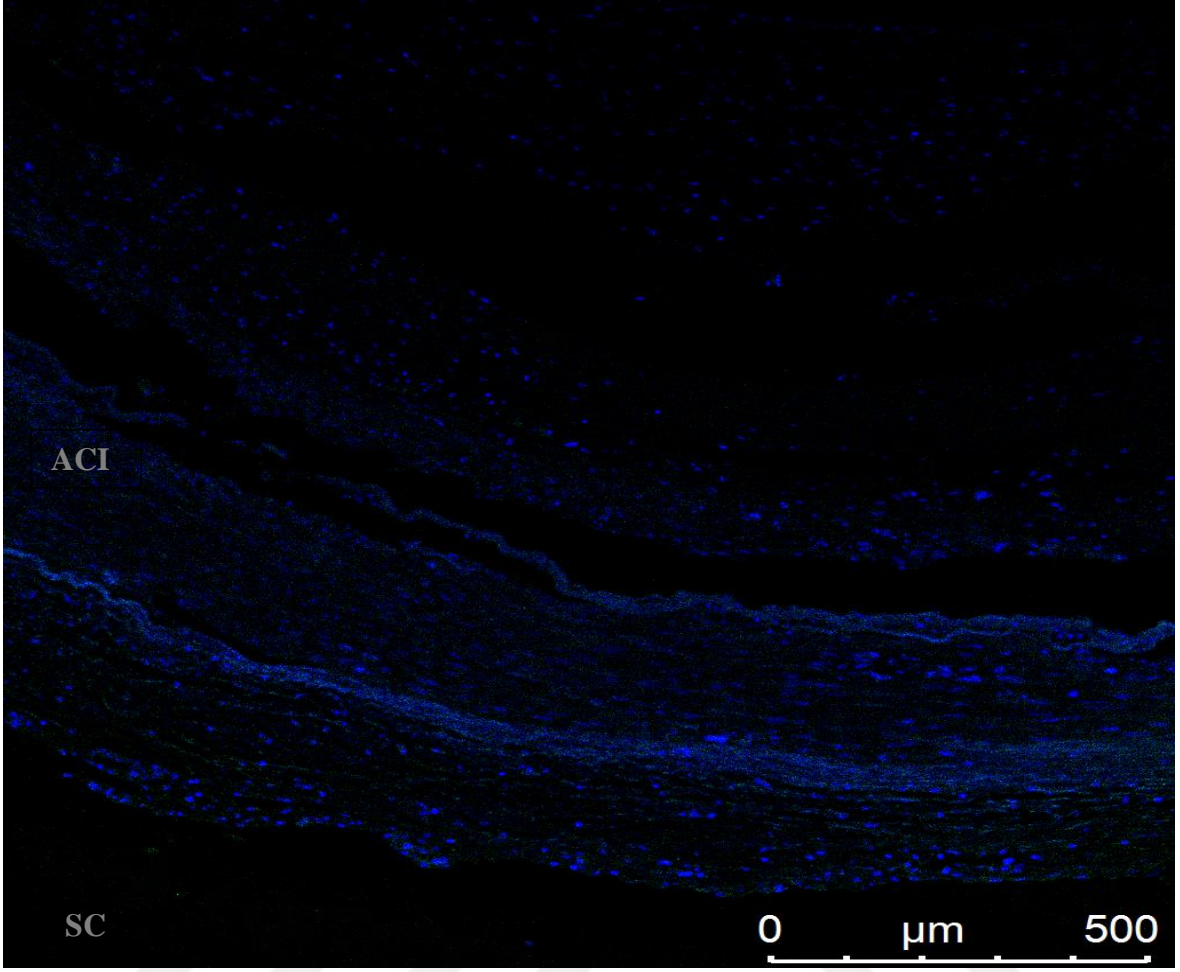


**şekil 4. 4** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hüresel ifadesi. (Konfokal mikroskopu üç boyutlu görüntü; SC: Sinus cavernosus'a bakan yüzeyi 100X).

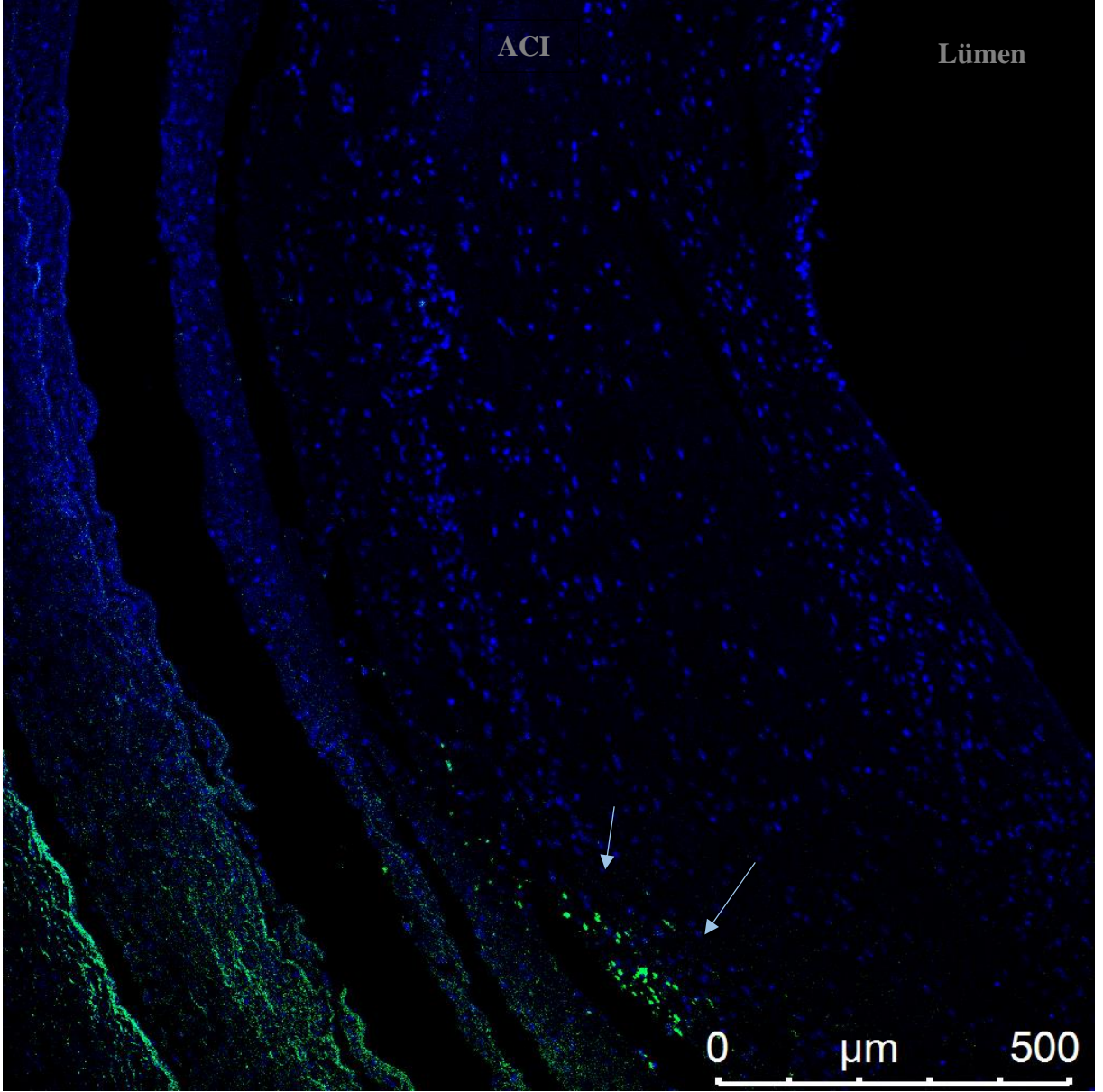


**Şekil 4. 5** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve TRP12'nin hüresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, damar lümenine bakan yüzeyi, 100X).

Kalsitonin Gen İlişkili Peptit Reseptörü (Calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR); Calcitonin gene-related peptide (CGRP)'in ligandı olduğu ve güçlü vasodilatör etkiye sahip bir nöropeptiddir reseptördür (Kee ve ark., 2018). Merkezi sinir sisteminde (MSS) duyu nöronlarında ve periferik dokularda üretilir. MSS'de özellikle ganglion trigeminale'de sentezlenen bu peptid, sinir aksonları boyunca taşınarak perivasküler alanda viziküler bir şekilde depolanmaktadır (Barwell ve ark., 2012). Çalışmamızda; ACI'nın pars cavernosa bölümünde hüresel CGRPR ifadesine baktığımızda, damarın tunica media tabakasında resptör varlığına ait ışımalar tespit edilmiştir (Şekil 4.6). Terminal sinir sonlanmalarında bulunan CGRP proteininin, yine düz kas hücrelerinden oluşan tunica media tabakasında bulunduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, damarın pars cavernosa'sının tunica intima ve tunica adventitia'sında herhangi bir ışıma tespit edilmemiştir (Şekil 4.7).

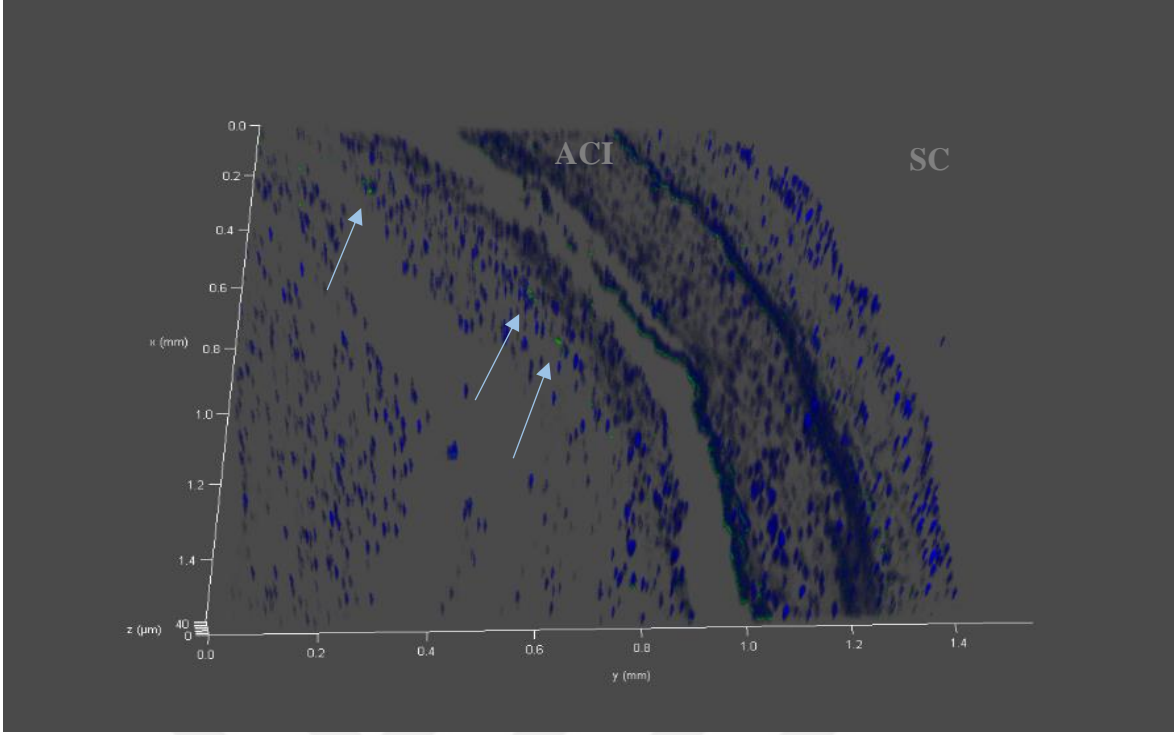


**Şekil 4. 6** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X).

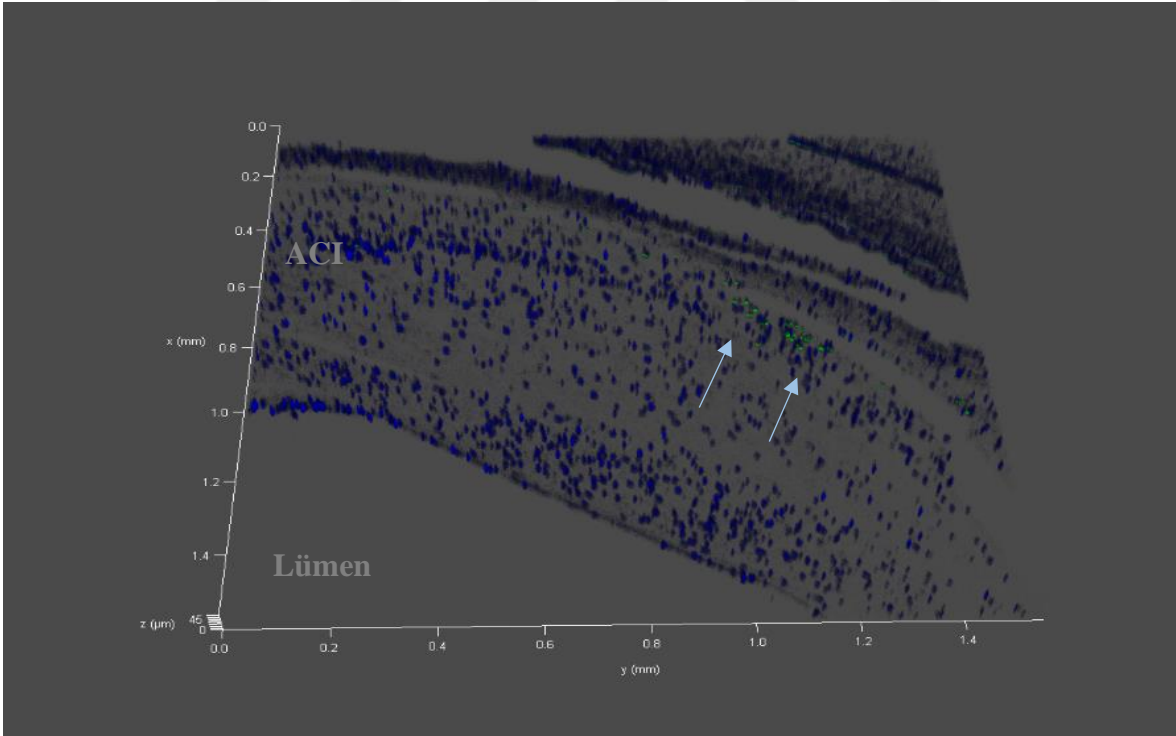


**Şekil 4. 7** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümeneye bakan yüzeyi, 100X).

Konfokal mikroskopisinde alınan seri görüntülerin üst üste işlenmesiyle oluşturulan üç boyutlu görüntülerde ACI'nın pars cavernosa'sında damar lümenine ve sinüs cavernosus boşluğuna bakan yüzeylerinde herhangi bir ışımaya tespit edilmemiştir (Şekil 4.8 ve Şekil 4.9).

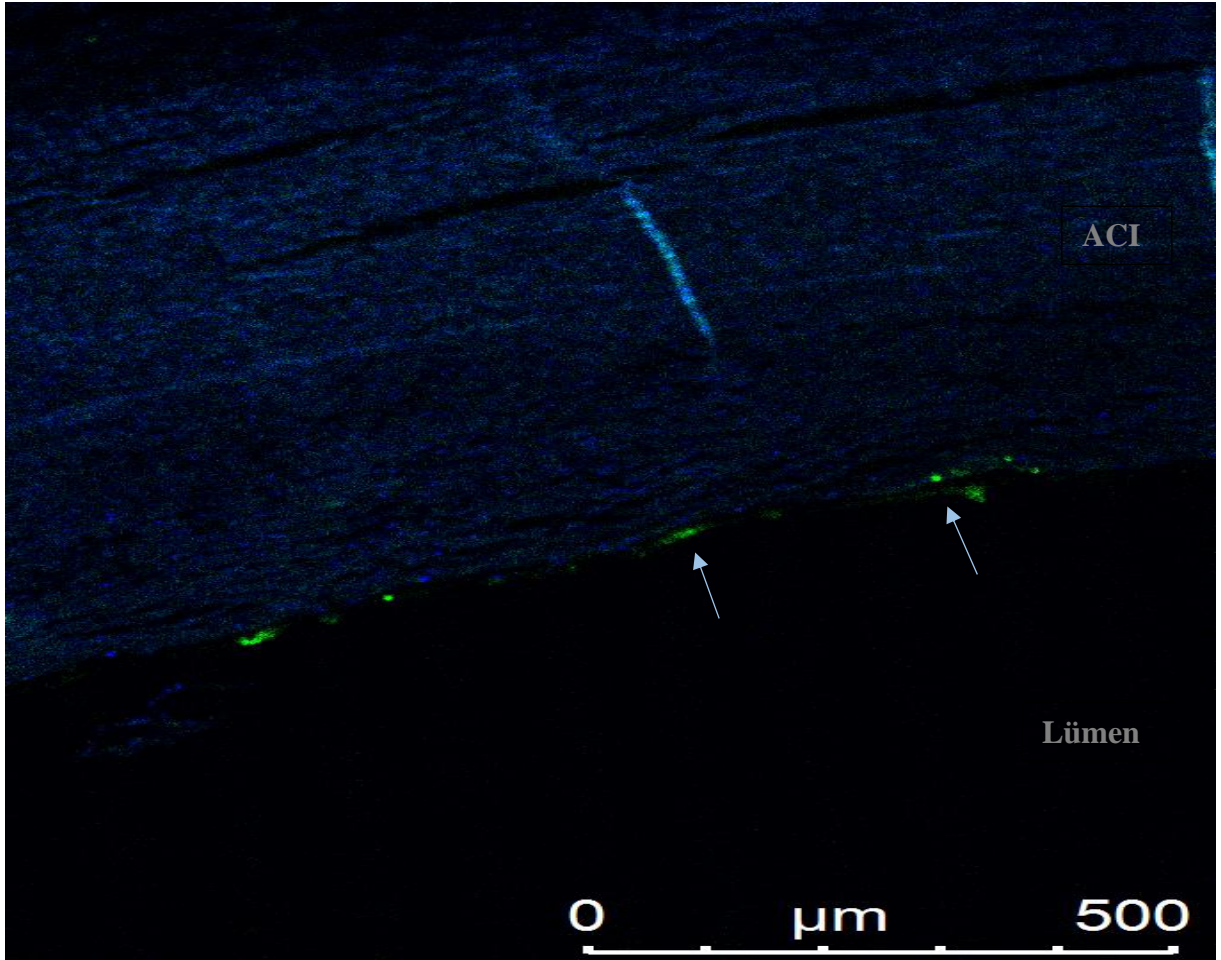


**Şekil 4. 8** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, SC: Sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X).



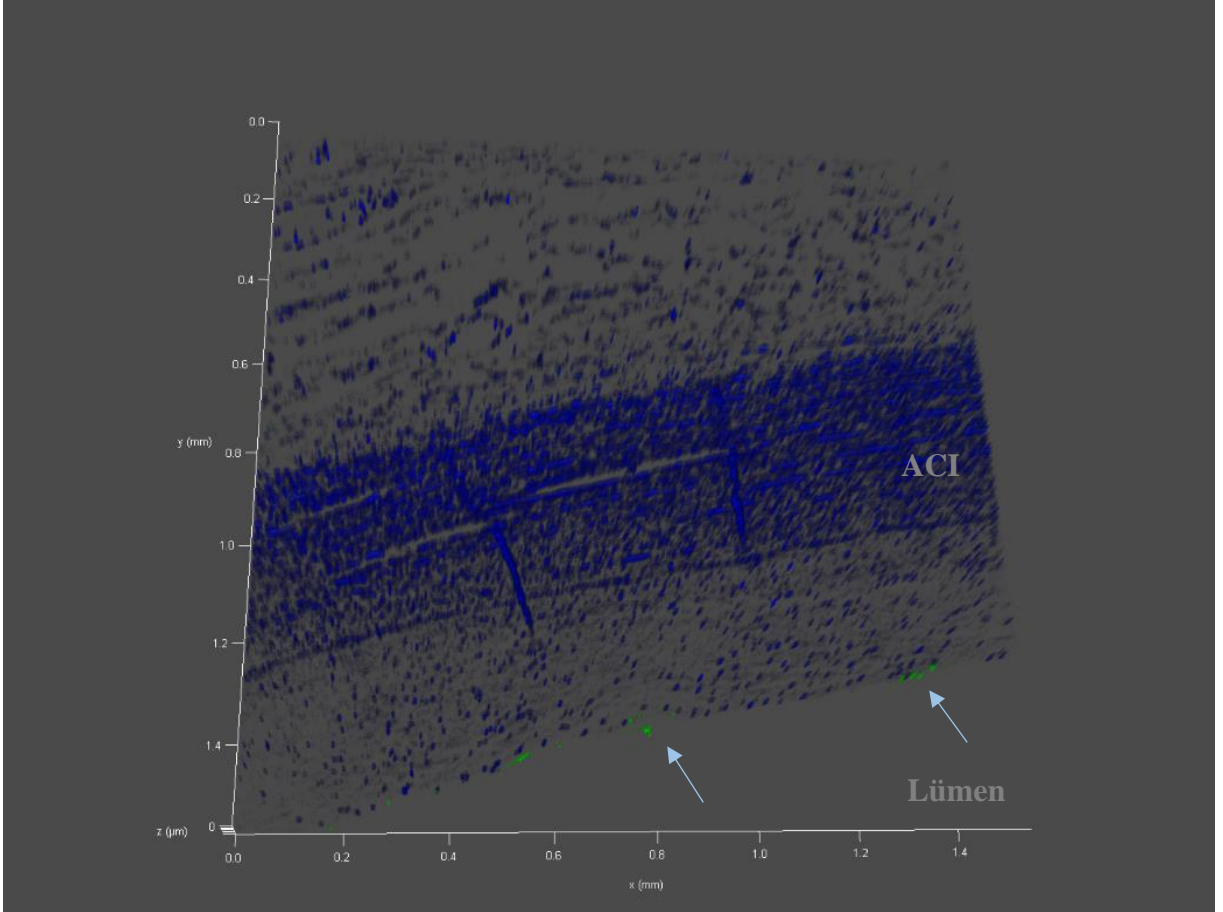
**Şekil 4. 9** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve CGRPR' nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümen'e bakan yüzeyi, 100X).

Kalsitonin Gen İlişkili Peptit Reseptörü (Calcitonin gene-related peptide receptor, CGRPR) için ACI'nın pars cervicalis bölümünü incelediğimizde, damarın tunica intima kısmında pozitif ışımalar tespit edilmiştir. Damarın tunica media ve tunica adventitia tabakalarında pozitif ışımalar gözlenmemiştir. ACI'nın pars cervicalis' ine ait iki boyutlu konfokal görüntüsü Şekil 4.10'da verilmiştir. ACI'nın pars cavernosa ve pars cervicalis'leri CGRPR için birbiri ile kıyaslandığında; pars cavernosa'sında tunica media için pozitiflik tespit edilirken, pars cervicalis için tunica intima pozitifliği tespit edilmiştir.



**Şekil 4. 10** Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve CGRPR'nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X).

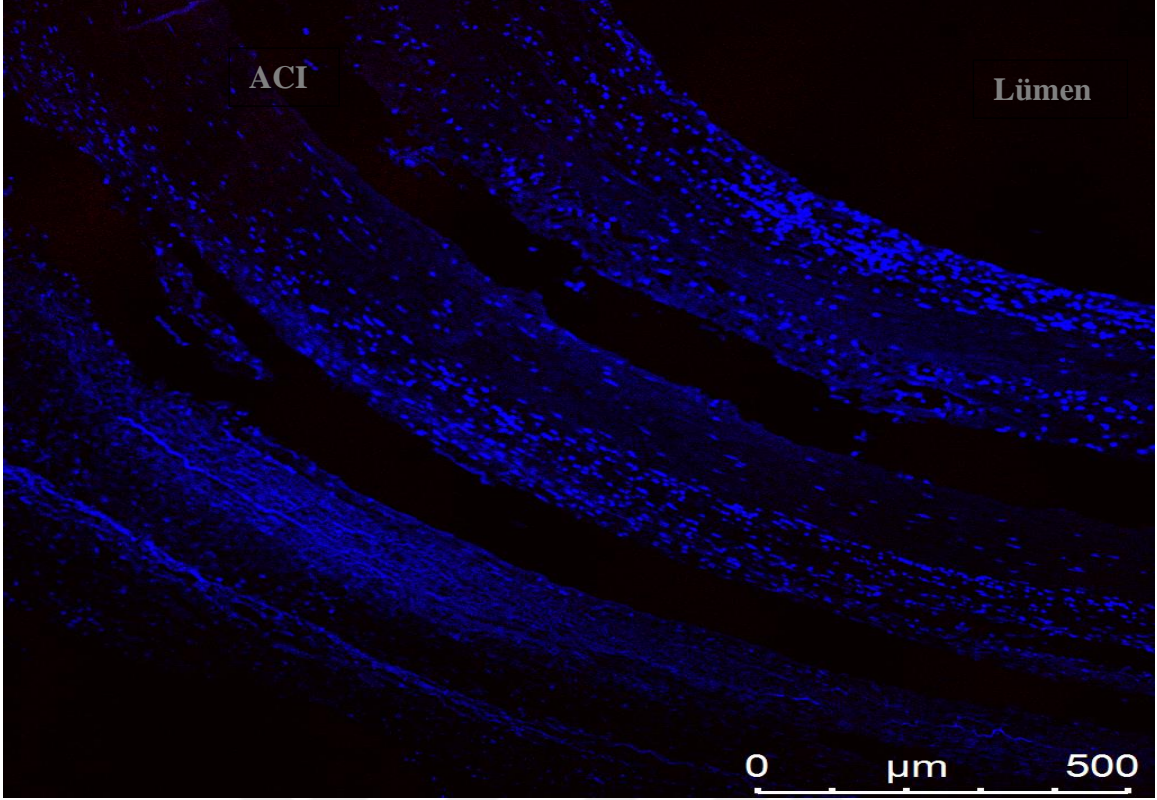
ACI'nın pars cervicalis parçasına ait üç boyutlu görüntüsünde damarın ilgili reseptör için pozitiflik veren ışımaya alanının yine lümeneye bakan tunica intima parçası olduğu gözlenmektedir (Şekil 4.11).



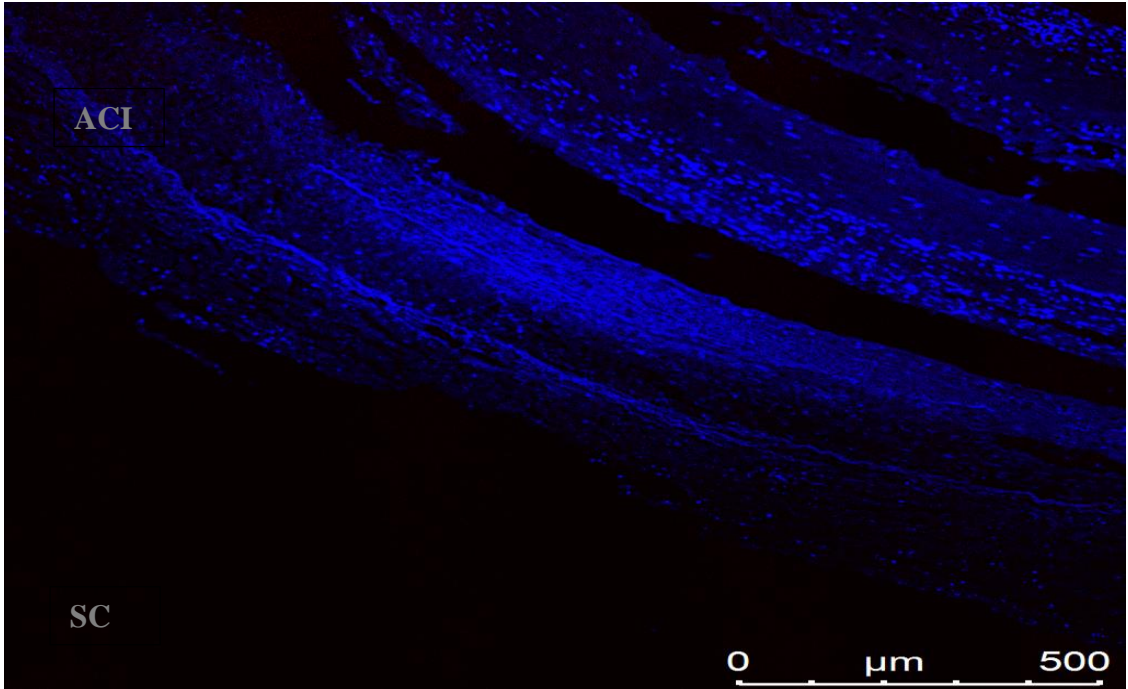
**Şekil 4. 11** Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve CGRPR'nün hüresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X).

ASICs (Asid-sensing ion channels) reseptör ailesi hücre dışı ortamda bulunan pH derecesini algılayan bir yapıya sahiptir ve serbest  $H^+$  geçişine olanak sağlayarak asiditeye bağlı sinyal iletiminde görev alırlar (Baron ve Lingueglia, 2015). ASIC3 reseptörü, MSS'de yaygın ifadesi olduğu bilinmektedir (Hsu ve ark., 2019). Beynin önemli derecede kanlanmasını sağlayan ACI'nın bölümlerine ilgili reseptör ifadesi için bakıldığında, hem pars cavernosa hem de pars cervicalis bölümlerinin damar duvarında herhangi bir ışımaya tespit edilmemiştir. Damar duvarlarının iç ve dış kısımlarını içeren iki boyutlu konfokal görüntüleri Şekil 4.12' de verilmiştir. Aynı şekilde histolojik kesitin seri katmanlarından alınan çok sayıda görüntünün üst üste işlenmesiyle oluşturulan üç boyutlu konfokal görüntüsünde de geniş bir açıdan bakıldığında ACI'nın her iki bölümünden de pozitiflik göstergesi olan bir ışımaya tespit edilmemiştir (Şekil 4.14).

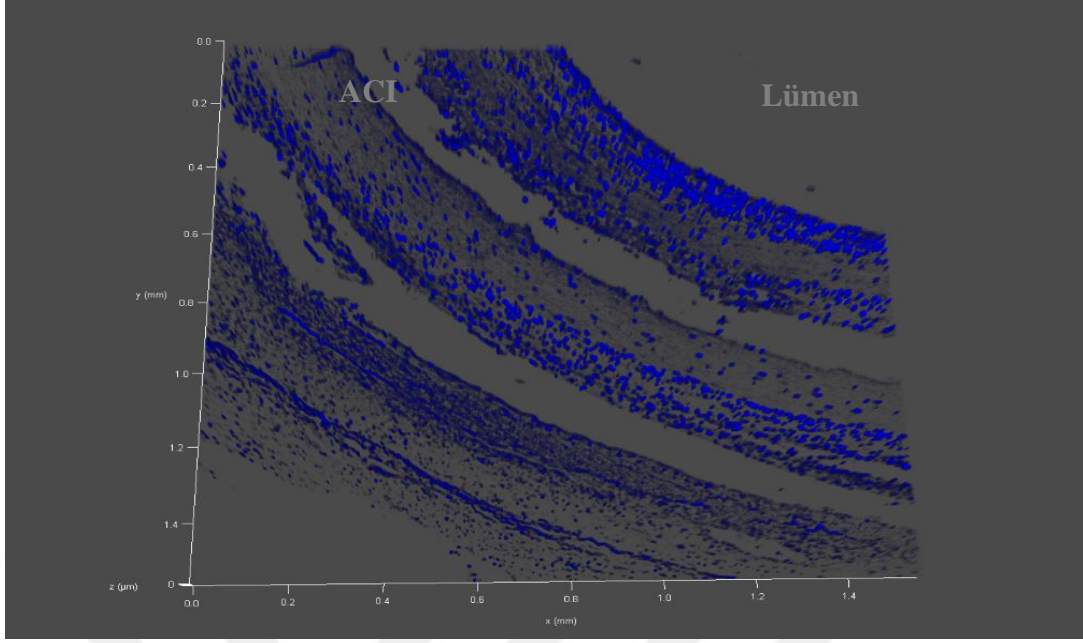




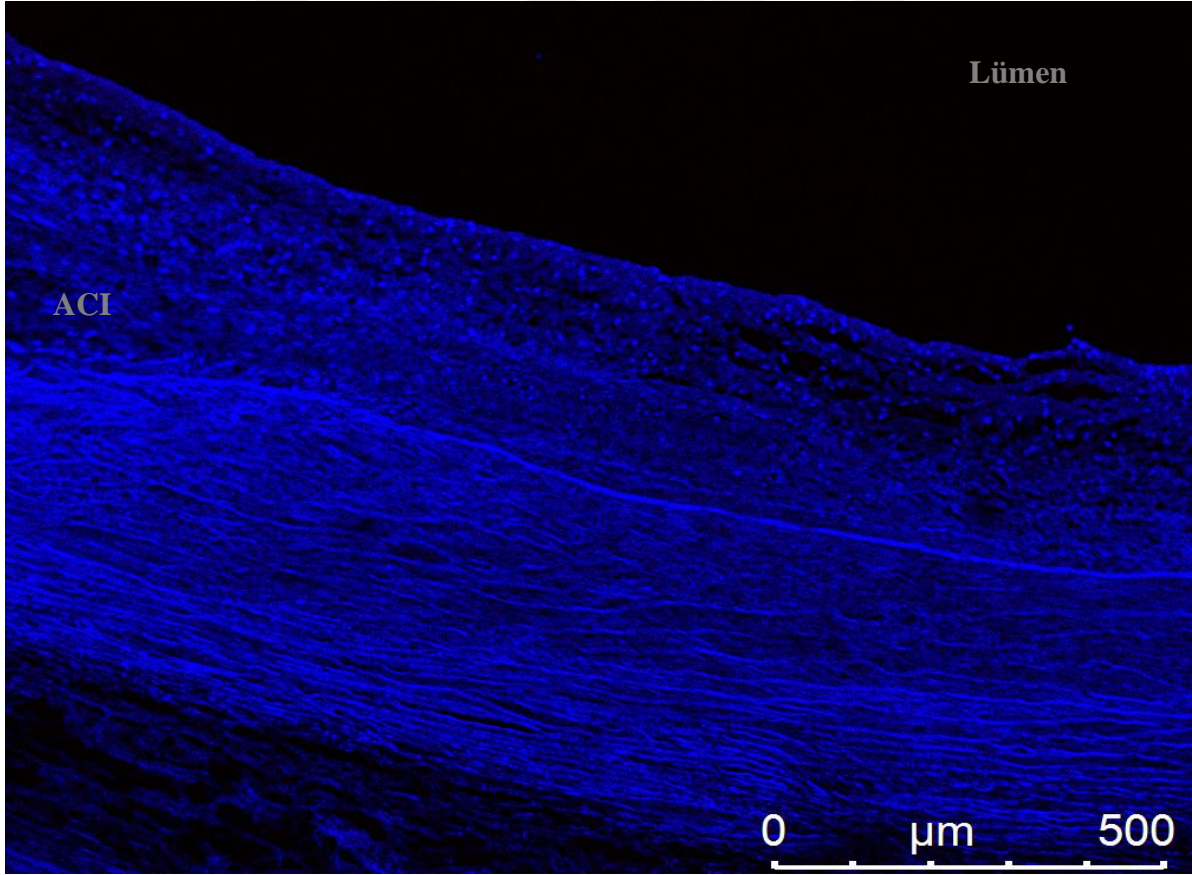
**Şekil 4. 12** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ASIC3' ün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümeneye bakan yüzeyi, 100X).



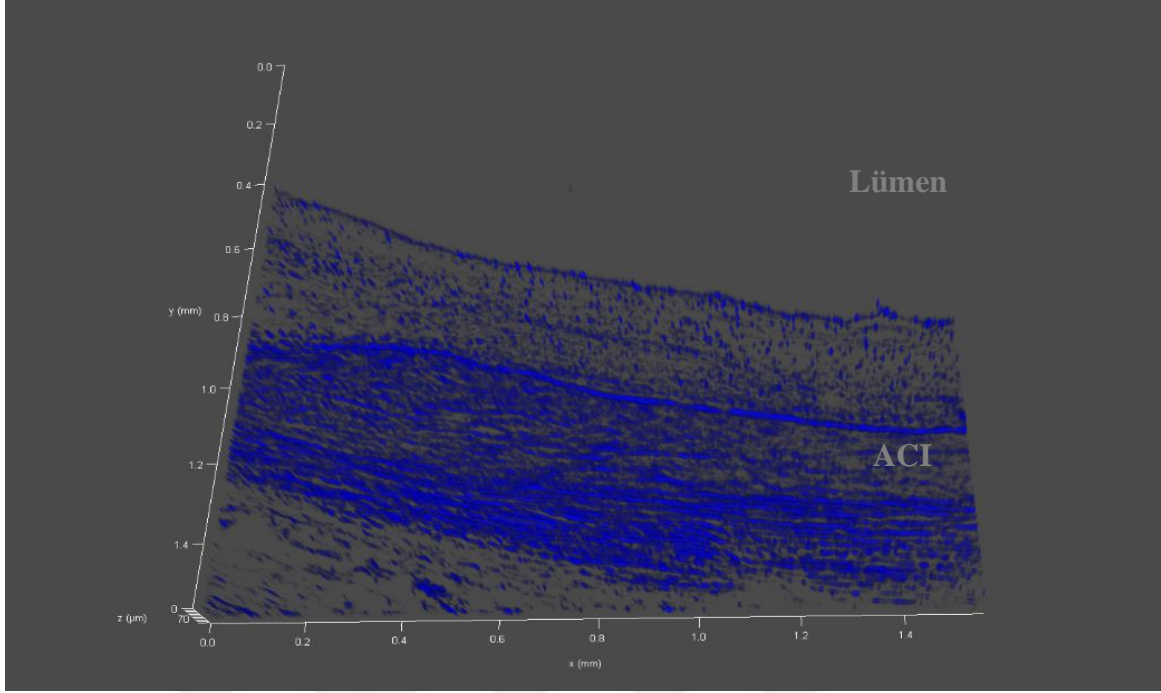
**Şekil 4. 13** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ASIC3' ün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X).



**Şekil 4. 14** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ASIC3' ün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X).

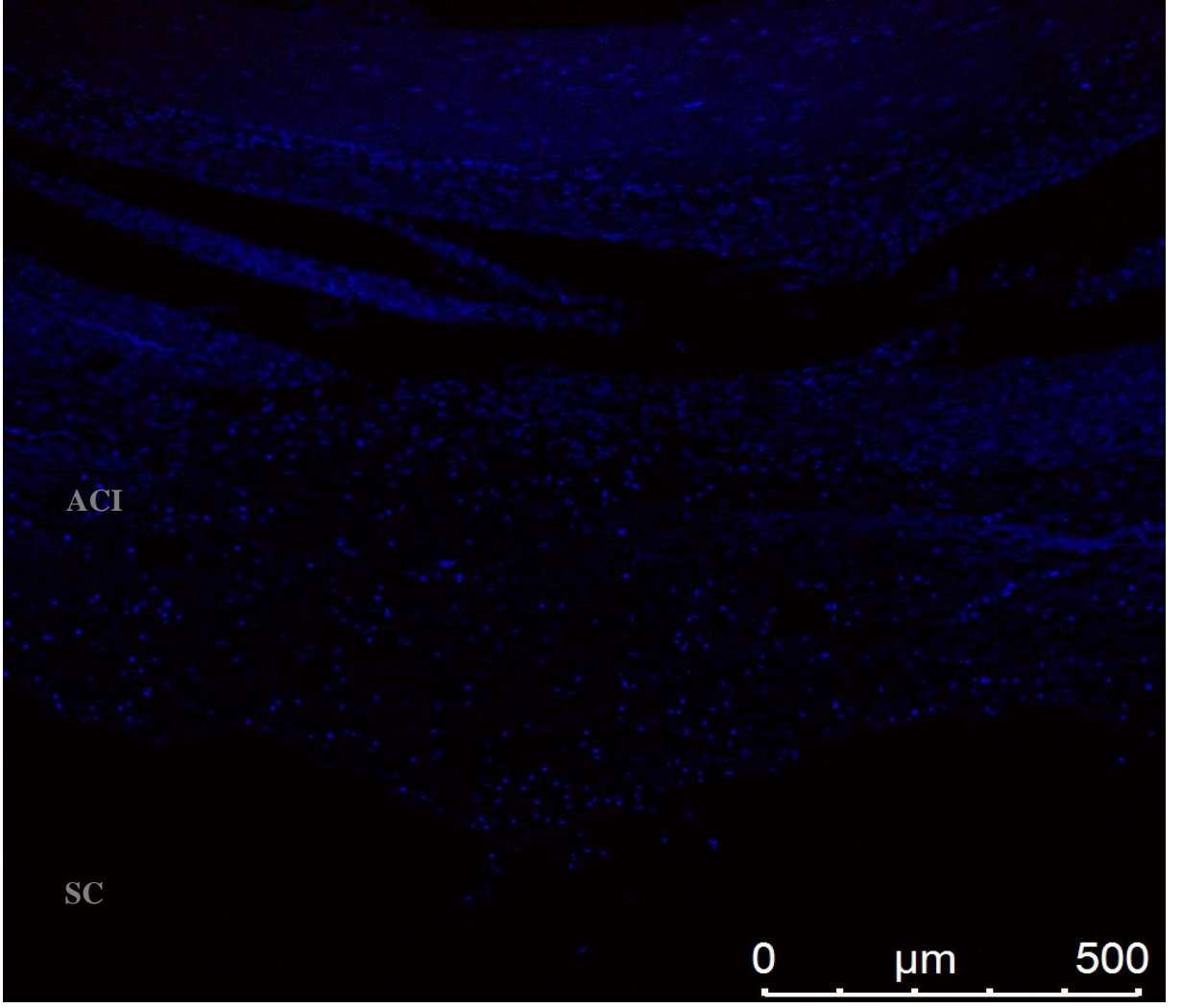


**Şekil 4. 15** Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve ASIC3' ün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, 100X).

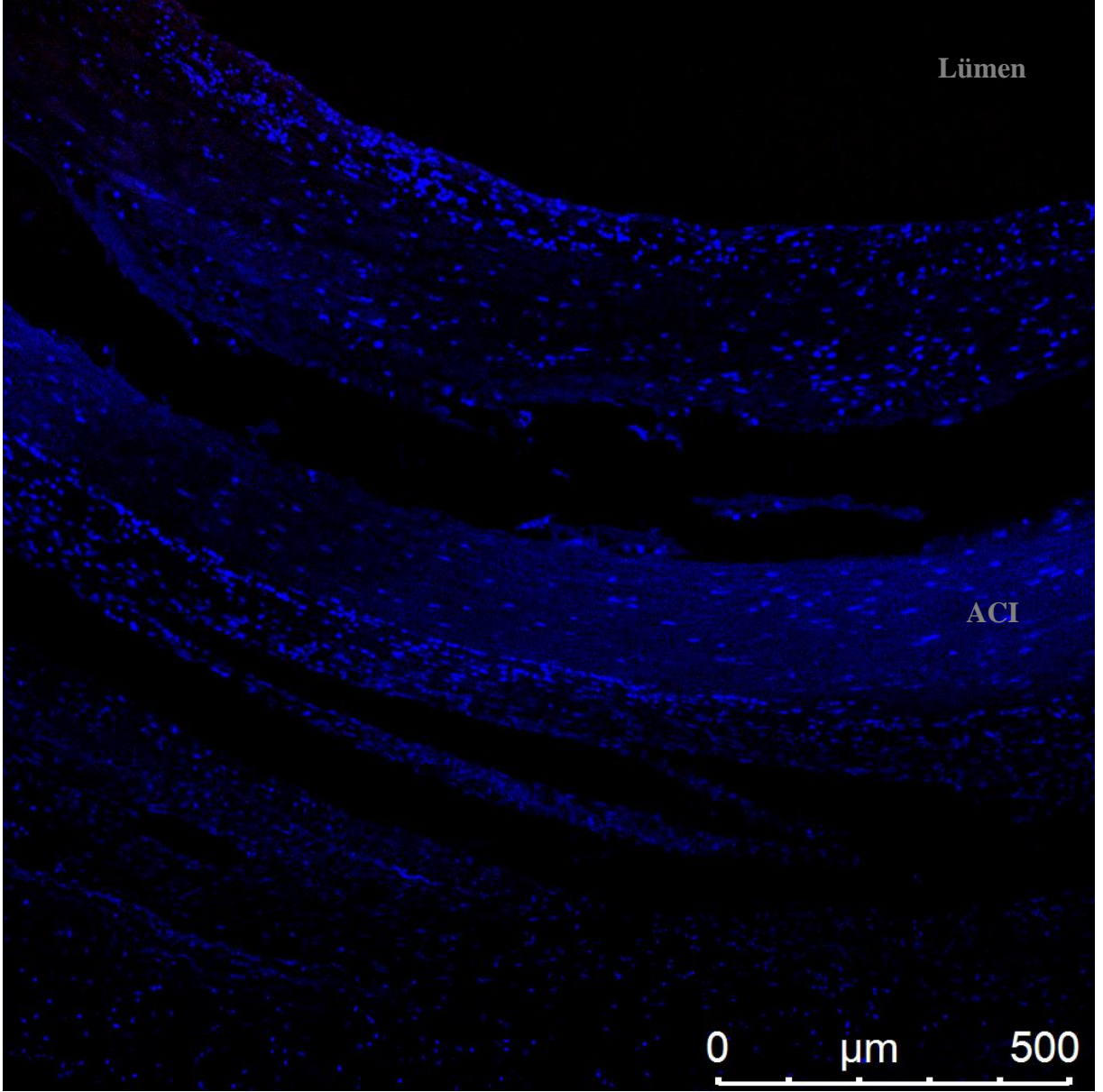


**Şekil 4. 16** Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve ASIC3' ün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X).

Hipofiz endokrin sistem içerisinde birincil öneme sahiptir ve adenohipofiz bölgesinden Adrenokortikotropik hormon (ACTH) gibi düzenleyici birçok hormon salgılar (Gallo-Payet ve ark., 2017). Glandula hypophysialis venlerinin sinüs cavernosus'a drene olması ve sempatik deşarjın hemodinamik faktörler üzerine olan etkisi göz önüne alındığında, ACTH reseptörü olan; ACTHR' nin hücresel ifadesi ACI'nın pars cavernosa ve pars cervicalis parçalarında incelenmiştir. ACI'nın pars cavernosa'sına bakıldığında damarın her üç katmanında da herhangi bir pozitiflik göstergesi olan ışımaya rastlanmamıştır. ACI'nın pars cavernosa'sına ait konfokal görüntüleri Şekil 4.17 'de ve Şekil 4.18 'de verilmiştir. ACI'nın pars cervicalis parçası da ACTHR reseptörü açısından incelendiğinde, reseptör varlığına yönelik bir bulgu izlenmemiştir. Damarın pars cervicalis'ine ait görüntüsü Şekil 4.20 'de verilmiştir.

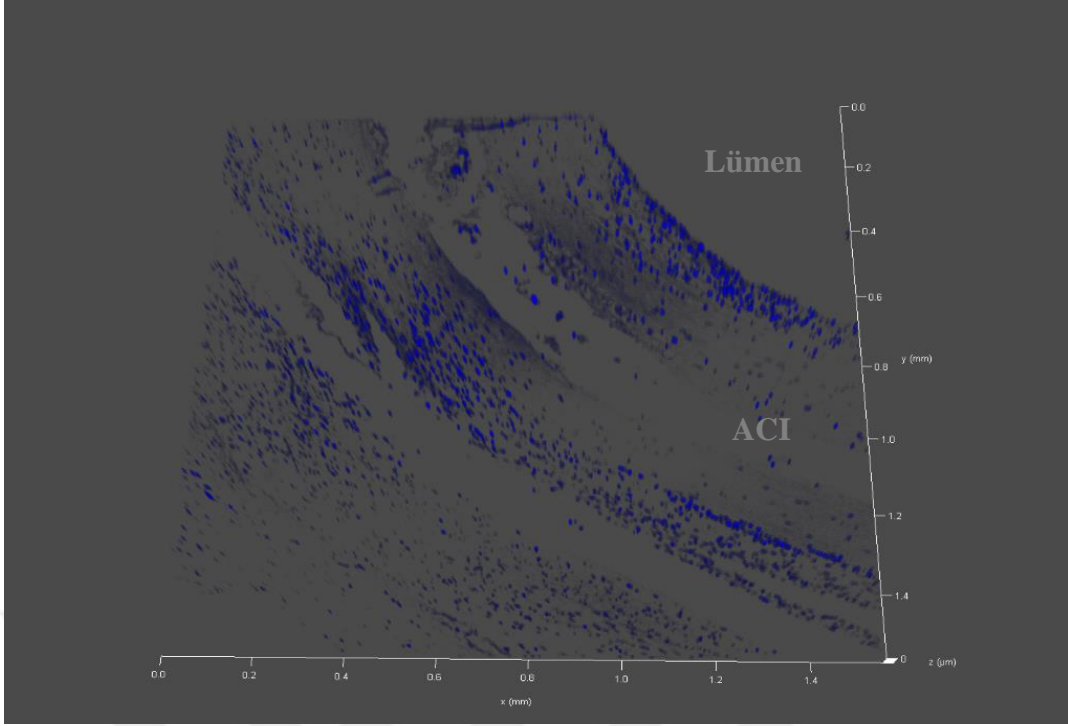


**Şekil 4. 17** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ACTHR' nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve sinüs cavernosus'a bakan yüzeyi, 100X).

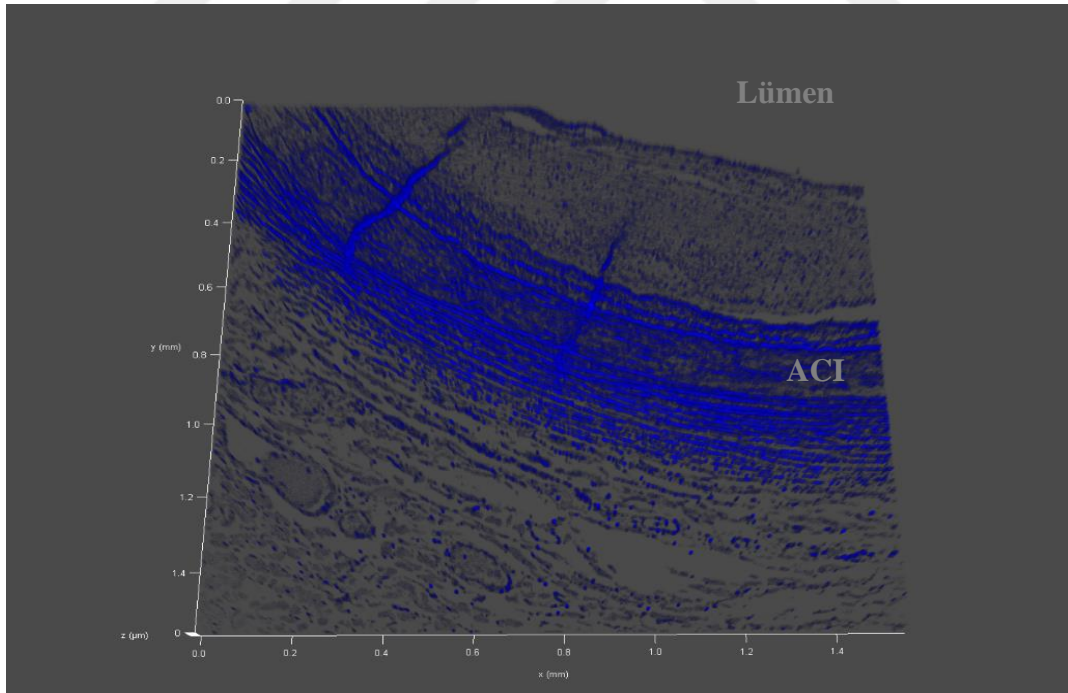


**Şekil 4. 18** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ACTHR' nün hücrel ifadesi. (Konfokal mikroskopi iki boyutlu görüntü, damarın tunica media'sı ve lümene bakan yüzeyi, 100X).

ACTHR açısından, ACI'nın pars cavernosa'sına ve pars cervicalis'ine ait üç boyutlu konfokal görüntüleri Şekil 4.19 ve Şekil 4.20' de ayrı ayrı verilmiştir. Geniş bir açıdan izlendiği üzere, ACI'nın pars cavernosa ve pars cervicalis'lerine ait damar duvarında ACTHR reseptörüne ait bir pozitifliğe rastlanmamıştır.



**Şekil 4. 19** Arteria carotis interna'nın pars cavernosa'sı ve ACTHR' nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X).



**Şekil 4. 20** Arteria carotis interna'nın pars cervicalis'i ve ACTHR' nün hücresel ifadesi. (Konfokal mikroskopi üç boyutlu görüntü, 100X).

Çalışmamızda konfokal mikroskopi tekniği ile incelenen hedef reseptörlerin (TRP12, CGRPR, ASIC3, ACTHR), Arteria carotis interna'nın pars cavernosa ve pars cervicalis'lerinin tunica intima, tunica media ve tunica adventitia'larında olan varlığı ve yokluğu Tablo 4.4 'de birlikte gösterilmiştir.

**Tablo 4. 4.** Hedef reseptörlerin (TRP12, CGRPR, ASIC3, ACTHR) Arteria carotis interna'nın pars cavernosa ve pars cervicalis damar duvarlarındaki durumları.

	ACI, Pars Cavernosa			ACI, Pars Cervicalis		
	Tunica intima	Tunica media	Tunica adventitia	Tunica intima	Tunica media	Tunica adventitia
TRP12	Negatif	<b>Pozitif</b>	<b>Pozitif</b>	Negatif	Negatif	Negatif
CGRPR	Negatif	<b>Pozitif</b>	Negatif	<b>Pozitif</b>	Negatif	Negatif
ASIC3	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
ACTHR	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif

## 5. TARTIŞMA

Nöron bilişsel aktivitelerimizi oluşturan merkezi sinir sisteminin temel hücresidir. Beyin dokusunun esas hücreleri olan nöron ve glia hücreleri oldukça yüksek metabolik aktiviteye sahiptirler. Nöronlar enerji üretimine oldukça hassastırlar ve bu enerji eldesi için glukoz ve oksijene bağımlıdırlar (Falkowska ve ark., 2015). Bunun sonucu olarak beyin hemodinamiğinin korunması nöron sağkalımı, sinaptik aktiviteler ve enerji metabolizmasının sürdürülmesi için temel unsurdur. Beyin kan akımının kesilmesi durumunda nöron enerji (ATP) üretimi saniyeler içerisinde azaldığı ve nöronların apoptoza gittiği gösterilmiştir (Leithner ve Royle, 2014). Vücut ağırlığının %2 sini oluşturan beyin dokusunun kalpten pompalanan kanın yaklaşık %20 sini (280 mL/dk) alması, oksijen ve glukoz eldesi için beyin kanlanmasının yaşamsal öneme sahip olduğunun göstergesidir (Skytjoti ve ark., 2016). Bu kapsamda; çalışmamızda beyin kanlanmasında temel rol oynayan Arteria carotis interna'nın, pars cavernosa ve pars cervicalis'lerinin morfolojik ve hemodinamik özellikleri bulunan reseptörler açısından incelenmesi yapılmıştır.

Kan akımını kontrol eden anatomik ve fizyolojik birçok mekanizma bulunmaktadır. Bu refleks mekanizmalar başta damar tonusunu ayarlamakla birlikte kan basıncını ve hedef bölgenin kan akımını kontrol ederler (Prabhakar, Peng, Kumar ve Nanduri, 2015). Baş ve boyunu besleyen ana arter olan Arteria carotis communis (ACC)'in kalpten ve arcus aortadan çıkışı ile birlikte arterial kanın basıncı ve oksijen saturasyonunu algılayan anatomik yapılar tanımlanmıştır (Kumar ve Prabhakar, 2012). Globus caroticum; Arteria carotis communis (ACC)'in, Arteria carotis externa (ACE) ve Arteria carotis interna (ACI) olarak ayrıldığı bifurcatio carotidis'in arka bölgesinde bulunur (Garfia, 1980). Arterial O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> ve kan pH'nı algılayan paraganglionlardan birisidir. Küçük kapsülle çevrili bu yapı büyüklüğüne kıyasla oldukça fazla kanlanır ve kanın kimyasal yapısını algılayan kemoreseptörler ihtiva eder. Bu yapının parankiminde düşük O<sub>2</sub> basıncına duyarlı K<sup>+</sup> kanalları tanımlanmıştır. K<sup>+</sup> kanal aktivasyonları ve buna bağlı L tipi Ca<sup>+2</sup> kanalları vasıtası ile uyarılmış Tip1 hücreler sinaptik veziküllere sahiptirler ve transmitter salınımı yaparlar (Patinha ve ark., 2017). Bu sayede uyarılan afferent sinir uçları n. caroticus ile vazomotor merkeze aksiyon potansiyelini iletilmesini sağlarlar. Beyne giden kan akımı ile birlikte dolaylı yoldan ventilasyon regulasyonu da sağlanır (Lindsey ve ark., 2018). Beyne giden kan akımını kontrol eden diğer bir anatomik bölge de Sinus caroticus'dur. Bu alan ACI'nın bifurcatio carotidis'den ayrılmasından hemen sonra olan arterial bir genişliktir. Bu anatomik



bölgede damarın tunica media tabakası kan basıncı değişimlerini algılamasını sağlayacak biçimde inceler (Chapleau, Li, Meyrelles, Ma ve Abboud, 2001). Bu bölgede bol miktarda mekanoreseptör ve sinir sonlanmalarının bulunduğu gösterilmiştir. ACI ile beyne giden kan akımında olabilecek arterial basınç artışını algılayan reseptörler bulunur (Katayama ve ark., 2015). Bu anatomik yapılar kan gazı denetiminin yanında kan basıncının da bir kontrol mekanizması ile sürekli düzenlenmesini sağlamaktadır (Lacerda ve ark., 2020).

Arterial/Venöz damarların vasküler tonuslarını ayarlayan mekanizmaların araştırılması güncel literatur çalışmalarında önemli bir yer teşkil etmektedir. Dokuların beslenmesi dışında bozulan homeostasis'e bağlı oluşan hipertansiyon toplum sağlığı açısından önemli riskler yaratmaktadır (Wilson ve ark., 2019). Damar duvarlarında bulunan reseptör taramaları ve yeni tanımlanan reseptörlerin damar duvarlarındaki morfolojik dağılımlarını kapsayan çalışmaların sayısı son yıllarda arttığı gözlenmektedir (Tykocki ve ark., 2017). Bu çalışmaların oluşturduğu bilgi birikiminin hipertansiyona ve buna bağlı komplikasyonların varlığına yönelik yeni tedavi olanaklarının geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Serebral, renal, pulmoner ve intestinal damarların hem morfolojileri hem de moleküler yapılarının farklı olduğunu gösteren çalışmaların sayısı son yıllarda artış göstermektedir (Xu ve ark., 2014; Tykocki ve ark., 2017). Damar duvarlarında buldukları farklı yoğunluklarda tanımlanan reseptöre karşı tasarlanan monoklonal antikolar, ilgili yapılardan kaynaklı hipertansiyon tedavilerine yaklaşımın temelini oluşturmaktadır (Pires ve Earley, 2018). Bu alanda yapılmış özgün ve güncel çalışmaların başlıcalarına değinmek gerekirse:

Coste ve arkasdaşları, (2010) Piezo adını verdikleri ve dokunma duyusu ile ilgili yeni bir reseptör tanımladıklarını duyurdular. Bu mekanoreseptör karakterindeki protein kompleksi mekanik stimulusu elektriksel uyarıya dönüştürmektedir (Yoneda ve ark., 2019). İki alt tipi tanımlanan bu reseptörün daha sonra matematiksel modelleri geliştirildi. Bunu takip eden yıllarda; konu üzerine yapılan güncel çalışmalarda, bu mekanoreseptörün arterial basınca karşı damar duvarında da olduğu (Wu, Lewis ve Grandl, 2017), hücre büyüklüğünü kontrol eden bir mekanizmanın parçası olduğu, uterus ve masane (Stewart ve Davis, 2019) gibi gerilmeye duyarlı organların duvarlarında bulunduğu da gösterilmiştir. Yine son yıllarda bu reseptörün bulunduğu organlara yönelik yeni farmasötik ilaçların geliştirilmesini kapsayan yayınlar üretilmektedir ve yaklaşım temelini damar duvarında bulunan reseptörlere yönelik araştırmalar oluşturmaktadır.

Önemli biyolojik basamaklarda görevleri bulunan diğer bir reseptör ailesi de purinerjik reseptörlerdir. Bu reseptörler; nükleotidlerin ve metabolitlerinin hücre dışı sinyal

yolaklarında fonksiyonel rol almasını sağlayan protein kompleksleridir. Birçok sistemin refleks mekanizmasında da rol aldığı ve organ sistemlerinde varlığı moleküler metodlar kullanılarak gösterilmiştir. Kardiovasküler sistemde gösterilmesinden sonra hipertansiyon, migren ve supraventriküler taşikardi gibi hastalıkların etiopatolojisinde rol aldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte; bu reseptörün inhibisyonuna yönelik yapılan çalışmaların kalp rahatsızlıkları ve hipertansiyona karşı tedavi seçenekleri arasına girdiği görülmektedir (Burnstock, 2017). Reseptör dağılımlarının önemini vurgulamak adına konuya başka bir açıdan örnek vermek gerekirse; Kukley ve arkadaşları (2001) purinerjik reseptörlerin alt tiplerinden biri olan P2X7'nin astrositlerde de ifade edildiğini göstermiştir. Aynı bir araştırma grubu olarak Hirayama ve arkadaşları da serebral iskemi modeli oluşturulmuş hayvan çalışmalarında reaktif astrositlerin purinerjik reseptör (P2X7)'nin anlamlı düzeyde fazla ifade edildiğini belirtmiştir. Ayrıca; yine bu reseptörlerin arterial vasodilatasyona sebep olup iskemik tolerans düzeyini arttırdığını da belirtmişlerdir.

Damar tonuslarının ayarlanmasında tunika media tabakasında bulunan düz kas hücreleri 'Vascular SMCs' önemli rol alırlar. Bu kas hücrelerinin kasılma ya da gevşemeleri çevresel uyarılara bağlıdır. Bu uyarıların alınmasında birçok ionotropik karakterde reseptör (VGCCs, Kv, BK<sub>Ca+2</sub>, KATP, R<sub>Y</sub>Rs, IP<sub>3</sub>Rs, TRP ENaC) görev alır. Blood ve arkadaşları (2002) yaptığı hayvan çalışmasında; fetus, yenidoğan ve erişkin koyunların arteria carotis communis, arteria carotis media ve aorta damar duvarlarında L-tipi Ca<sup>+2</sup> kanallarını ve bu kanalların norepinefrine (NE) olan yanıtlarını karşılaştırmışlardır. Damar duvarında L-tipi Ca<sup>+2</sup> kanal protein ifadelerinde aort damarı açısından gruplar arası fark yokken, serebral arterlerler açısından fetus/yenidoğan ile erişkin hayvanların reseptör ifadeleri arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. L-tipi Ca<sup>+2</sup> kanalı, fetus/yenidoğan grubun serebral arter duvarında erişkin gruba kıyasla iki kat fazla bulunduğu ve liganda (NE) karşı anlamlı düzeyde fazla cevap verdiği gösterilmiştir. Çoğaltılabilecek benzer çalışmaların temelinde dokular arası morfolojik farklılıkların tanımlanması ve bu yapıların organ patolojileri ile olan ilişkisinin irdelenmesi bulunmaktadır. Bu yaklaşım, beraberinde ilgili hastalığın etyopatolojisinde rol alan nedenlerin tedavisine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkı sunabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda beyni besleyen ana arterin anatomik bölümleri arasında olan morfolojik ve reseptörel farklılıkların belirlemesi hedeflenmiştir.

Etrafıca yapılan literatur taramasında arterial tonusun kontrolüne katkı sağlayan birçok reseptör bulunmaktadır. Sınırlı kaynaklar dahilinde belirlenen çalışmalar reseptör ailelerine göre öncelikle kategorize edilmiştir. Farklı türden amaçlarımıza yönelik oluşturduğumuz hedef reseptörlerimizi; CGRPR (Calcitonin gene-related peptide receptor),

TRP12 (Transient receptor potential 12; TRPV4), ASIC3 (Asid-sensing ion channel-3) ve ACTHR (MC2R, Melanocortin2 receptor) oluşturmaktadır. Hedef reseptörlerimizin seçilme nedenlerini ve özelliklerini belirtmek gerekirse:

CGRP (Calcitonin gene-related peptide), 37 aminoasitten oluşan ve güçlü vasodilatatör etkiye sahip bir nöropeptittir. Merkezi sinir sisteminde (MSS) duyu nöronlarında ve periferik dokularda üretilir. MSS’de en önemli üretim merkezi trigeminal sinirin çekirdeğidir (Russell ve ark., 2014). Ağrı yollarında ve trigeminovasküler reflekste önemli görevleri bulunmaktadır (Zhang ve ark., 2019). Bu sebeple, serebrovasküler değişimlerin etiopatolojisinde rol aldığı bilinen migren hastalığının tedavisinde CGRP peptidinin reseptörlerini hedef alan antagonistler kullanılmaktadır (Iyengar ve ark., 2019). Benzer mekanizmalar düşünülerek yapılan morfolojik çalışmada ilgili peptidin ifadesinin akciğer dokusunda da olduğu gösterilmiş ve perivasküler sinir sonlanmalarından salındığı ve perisitlerin geçirgenliğinde etkili olduğu belirtilmiştir. Bu sayede pulmoner hipertansiyona karşı olası bir tedavi yöntemi olabileceği ifade edilmektedir (Smillie ve Brain, 2011). Sinus cavernosus’unda dura mater yaprakları arasında olması ve bu bölgenin inervasyonunu ganglion trigeminale’nin alması sebebi ile CGRP’in ACI’nın pars cavernosus kısmının üzerine bir etkisi olması muhtemel görünmektedir. Bu nöropeptidin reseptörü Calcitonin receptor-like receptor (CLR; CGRPR)’dür ve ACI’nın kavernoza ve servikal parçaları arasında izole reseptör dağılımını karşılaştıran bir çalışma ile karşılaşılmamıştır. CGRP’in ligandı olduğu reseptörün ACI’nın farklı bölümlerinde olan dağılımının belirlenmesinin ilgili alan çalışmalarına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarda, ACI’nın pars cavernosus’una ait tunica media tabakasında CGRPR reseptörünün pozitif olduğu görülmüştür. Damar tonusunun kontrolünde önemli bir işleve sahip tabakada ilgili reseptörün pozitifliği literatur ve anatomik lokasyonu açısından uyumlu bulunmuştur. Bununla beraber ACI’nın pars cervicalis parçasında CGRPR reseptör pozitifliği tunica intima tabakasında bulunmuştur. Pars cervicalis’in tunica intima ve tunica adventitia tabakalarında CGRPR pozitifliğine rastlanmamıştır.

TRP12 (Transient receptor potential 12; TRPV4), arterial tonusu ayarlayan ionotrofik kanallardan birisidir. Düz kas hücrelerini etkileyerek arterial damar tonusunu ayarlayan birçok ionotrofik kanal bulunmaktadır (Tykocki ve ark. 2017; Boerman ve ark., 2018). Voltaj kapılı iyon kanalları hücre dışı uyaran varlığında iyon geçirgenliklerinde olan farklılık ile hücre zarı iyon geçişini ayarlayabilmektedir. Bu durum düz kas kasılmalarına veya gevşemelerine olanak sağlamaktadır. Bu kanallar güncel hipertansiyon ve doku perfüzyon çalışmalarında sıklıkla araştırılmaktadır (Heathcote ve ark., 2019). TRP kanalları arterial

endotel yüzeyinde bulunabilmektedir ve  $Ca^{+2}$  geçirgenliği yüksek kanallardır. Aktivasyonu ile hücre içine  $Na^{+}$  ve  $Ca^{+2}$  girişine yol açarak membran depolarizasyonuna sebep olurlar. Bu durum da hücre içi ikincil haberci sinyal iletiminin tetiklenmesine katkıda bulunur. Bu biyokimyasal yolağın; görme, işitme, tat alma ve somatosensorial sistemlerde duyuların algılanmasında önemli rolleri bulunmaktadır (Zheng, 2013). Hedef reseptörlerimiz arasında bir iyon kanal varlığının araştırılmasının ilgili bölümde belirttiğimiz araştırma sorumuzun cevabına yönelik önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. TRP kanallarının birçok alt tipi bulunmaktadır. TRP12'nin seçilmesini non-selektif  $Ca^{+2}$  geçirgenliğinin olması, gerilmeye duyarlı mekanosensitif özellikte olması ve beyin dokusunda ifadesinin diğer alt tiplere göre daha fazla bulunması oluşturmaktadır (Yoneda ve ark., 2019). Bu reseptörlerin dolaşım sistemindeki morfolojik dağılımını ve metabolizmasını esas alan çalışmalara da sıklıkla rastlanmaktadır. Serebral, mezenterik, renal ve aortik damar duvarlarında hangi alt tiplerinin olduğu gösterilmiştir ve bunun beslediği bölgelerle ilgili kan akım sürecini etkilemesi üzerine terapötik çalışmalara yardımcı olduğu belirtilmektedir (Baylie ve Brayden, 2011). Sinus cavernosus lateral duvarını da oluşturan dura mater'in inervasyonunu sağlayan gangliyon trigeminale de TRPV12 mRNA'nın ifade edildiği gösterilmiştir. Dural afferent sinir liflerinin mekanik uyarılmanın trigeminal dural afferentlerde bulunan TRP12 kanalı aracılığı ile oluştuğuna dair çalışmalar da mevcuttur (Levy ve Strassman, 2002). Bu kapsamda çalışmamızda ACI'nın pars cavernosa'sı damar duvarında TRP12 iyon kanal reseptörü konfokal mikroskopi tekniği ile incelenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlarda, ACI'nın pars cavernosa'sının tunica media ve tunica adventitia tabakalarında TRP12 pozitifliği saptanmıştır. Yine pars cavernosa'sının tunica intima tabakasında reseptör pozitifliğini gösteren herhangi bir ışımaya tespit edilmemiştir. Hedef bölgemizi oluşturan pars cavernosa ile yine aynı damarın proksimal parçasını oluşturan pars cervicalis karşılaştırıldığında; pars cervicalis'in damar duvarında her üç damar tabakası içinde herhangi bir pozitiflik saptanmamıştır. TRP12 reseptörü için ACI'nın pars cavernosa'sı pozitiflik gösterirken, pars cervicalis'i negatiflik göstermiştir. ACI'nın pars cavernosa kısmı kendi içinde incelendiğinde de; tunica adventitia tabakasındaki pozitiflik damar duvarının en dış tabakasında gözlenmiştir.

ASIC protein ailesi (Asid-sensing ion channels), hücre dışı ortamda bulunan pH derecesini algılayan bir yapıya sahiptir ve serbest  $H^{+}$  geçişine olanak sağlayarak asiditeye bağlı sinyal iletiminde görev alırlar. Renal epitel hücreleri ve nöron hücrelerinde bulunduğu bilinmektedir (Baron ve Lingueglia, 2015). Aside duyarlı iyon kanalları olan ASICs'ler hücre dışı proton konsantrasyonuna cevap olarak aktif hale geldiğinde membrandan  $Na^{+}$

veya  $Ca^{+2}$  geçişini sağlayan katyonik kanallar olarak tanımlanırlar. ASICs protein kompleksini oluşturan peptidlerin sinir sistemi içerisinde yaygın ekspresyonu olduğu ifade edilmektedir. ASIC1a ve ASIC2 alt birimleri merkezi sinir sisteminde ekspresse edilirken, periferik duyu nöronlarında ise tüm ASIC alt birimleri ifade edilmektedir (Sherwood ve ark., 2012). ASIC3'ün kan pH'ına en yakın düzeyde sinyal transduksiyonu sağladığı gösterilmiştir (Hsu, ve ark., 2019). Glikoz ve oksijene duyarlı beyin hücreleri (nöron, glia) enerji eldesi sırasında ürettiği metabolitler sayesinde hücre dışı pH'ı değiştirirler. Beyin hasarı sonrası sinaptik bozulmalar ve nöron hasarlarında aktif rol oynadığı belirtilmiş (Huang ve ark., 2015) ve başka bir çalışmada da aktivasyonunda oksijenaz aktivitesine dikkat çekilip serebral kan hemodinamisinde ilgili reseptör üzerine inhibitör etkisi bulunan biyomoleküler çalışılmıştır (Chung ve ark., 2010). ASIC3 ifadesi bulunan periferik afferent nöronlar; kalp, intestinal sistem gibi visseral organların yanı sıra iskelet kaslarında innervasyonunu sağlar (Molliver ve ark., 2003). Bu sayede, ASIC3 pH duyarlı reseptörlerin; angina, intestinal sistem rahatsızlıkları, travmatik ağrılar ve kas ağrıları gibi çevre doku ilişkili ağrı durumlarının modülasyonunu etkilediği düşünülmektedir (Deval ve ark., 2008). Bu kapsamda; çalışmamızda ACI'nın pars cavernosa ve pars cervicalis'lerinde damar duvarında ASIC3 reseptör taramaları yapılması hedeflenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar çerçevesinde, ACI'nın her iki parçasında da reseptör pozitifliğini gösteren bir ışımaya rastlanmamıştır.

ACTHR (MC2R, Melanocortin2 receptor), hipofiz endokrin sistem içerisinde birincil bir öneme sahiptir ve adenohipofiz bölgesinden düzenleyici birçok hormon salgılar. ACTH bunlardan birisidir ve adrenal korteks'ten glukoz, protein ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli olan glukokortikoidlerin salgılanmasını uyarır. Proopiomelanokortin (POMC), öncü bir polipeptittir. Bu polipeptid ön hipofizden polipeptit öncüsü olarak sentezlenir 'pre-proopiomelanocortin' ve bir sinyal peptid parçasının çıkarılmasıyla oluşur (Harno ve ark., 2018). Daha sonrasında, proteolitik parçalanmaya uğrayarak melanokortinler olan adrenokortikotropin hormon (ACTH), melanosit uyarıcı hormon (MSH  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) ve endorfinleri oluşturur (Cawley ve ark., 2016). Beraber ele alındığında ise HPA (hipotalamo-hipofiz-adrenal) aksının önemli bir bileşenidir (Gallo-Payet ve ark., 2017). Bu aks üzerinden düzenlenen hormonlar sempatik sistemin kontrolünde görevlidir. Ayrıca bu aks "savaş ya da kaç" paradigmasının biyolojik karşılığını oluşturur (Fridmanis ve ark., 2017). Bu biyolojik yolağın başta kardiovasküler dolaşım üzerine birçok etkisi bulunmaktadır. Bunların başında; glandula adrenale'den steroidlerin sentezi, gıda alımının düzenlenmesi, seksüel davranış düzenlenmesi, inflamasyon kontrolü, ağrı

regulasyonu ve nöronal rejenerasyon gibi birçok fonksiyonları bulunmaktadır (Burford ve ark., 2017; Toda ve ark., 2017). Melanokortin reseptörü 2 (MC2R), adrenokortikotropik hormon reseptörü (ACTHR) olarak da bilinen ve ACTH hormonuna özgül bir reseptör alt tipidir. Melanokortin reseptör ailesinin en kısa ve küçük G-protein bağlı reseptörleridir (Fridmanis ve ark., 2017). Kardiyovasküler sistem ve sempatik deşarjın karmaşık ilişkisi düşünüldüğünde, damar tonusu üzerine olan etkileri yüksek tansiyon yaratma yönünde işlemektedir (Cawley ve ark., 2016). Anatomik açıdan bakıldığında; Sinus cavernosus, glandula hypophysialis'in her iki yanında lokalize olmuş bir sinus durae matris üyesidir. Anatomik bu yakınlığının yanında, sinüs cavernosus'a drene olan venler arasında hipofizial venler de bulunmaktadır (Moore ve ark., 2007). Sinüs cavernosus ile olan anatomik ilişkisi sebebiyle, ACI'nın damar duvarında sempatik sistemin merkezinde olan ve onu düzenleyen hormonun reseptörü olarak ACTHR reseptör varlığı araştırılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar kapsamında ACI'nın pars cavernosa damar duvarında ilgili reseptör varlığını gösterir herhangi bir ışına tespit edilmemiştir. Benzer şekilde pars cervicalis'in damar duvarında da reseptör varlığı tespit edilmemiştir.

## 6. SONUÇ

Arteria carotis interna (ACI), cranium'un içerisine girerek beyin kanlanmasını sağlayan ana yapı olan Circulus arteriosus cerebri 'Willis poligonu' nun yapısına katılır. ACI; beyin dokusunun büyük bir kısmı ile birlikte; göz ve gözün yardımcı organlarının, alnın ön kısmının ve burun boşluğunun kanlanmasını sağlayan beyin esas arteridir (Standring, 2008). ACI, arcus aorta'dan çıkış yaptıktan sonra koruyucu bir bağ dokusu olan vagina carotica tarafından sarılır. Bu bağ dokusu kafa tabanına kadar devam eder ve sıkı paketlenmiş bir damar sinir paketi olarak karşımıza çıkar. Beyni besleyen bu damar kafa tabanına canalis caroticus'tan giriş yaptıktan sonra öncelikle temporal kemik içerisinde yol alır. Daha sonra araştırmamızın da hedef bölgesi olan ve venöz bir havuz olarak nitelendirilen sinüs cavernosus içerisine girer. Bu sinüsler içerisinde beyin, göz ve yüzden gelen venöz kan bulunmaktadır (Swanson, 1990).

Beynin arterial kanlanması ve venöz drenajı anatomik açıdan birbirinden oldukça farklılık gösterir (Kılıc ve Akakin, 2008). Beyin dokusu içerisindeki küçük venüller öncelikle venöz pleksuslar oluşturarak subaraknoid alanda bulunan daha büyük serebral venlere açılırlar. Bu venler ise dura mater'in periosteal ve meningeal tabakaları arasında bulunan sinus durae matris'lere açılır (Kido ve ark., 1983). Beynin venöz drenajı, bu dural sinuslar tarafından sağlanmaktadır. Beyine götürülen kanı taşıyan arter, beyinden gelen venöz kanla dolu sinüs cavernosus içerisinden geçmektedir. Diğer bir deyişle; bu özel anatomik bölgede, damarın lümeninde kafaya giden kan varken, dış kısmında kafadan gelen kan bulunmaktadır. Ayrıca bu sinüs içerisinde kafa tabanına girmeden önce damarın çevresinde bulunan bağ dokusu artık bulunmamaktadır. Bunun yerine, endotel hücresi tarafından çevrelenmiştir (Miyazaki, 1981).

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler kapsamında; ACI'nın pars cervicalis'ine ait tunica media ve tunica adventitia tabakaları, pars cavernosa'nın aynı damar duvar katmanlarına göre istatistiksel olarak daha kalın bulunmuştur ( $P < 0,05$ ). Damar kısımlarının tunica intima tabakalarında herhangi bir kalınlık farkı tespit edilmemiştir ( $P > 0,05$ ). Reseptörel açıdan bakıldığında; pars cavernosa'nın tunica media ve tunica adventitia tabakalarında TRP12 (TRPV4) reseptörü pozitif bulunmuştur. Benzer pozitiflik, ACI'nın servikal parçasında tespit edilmemiştir. Ayrıca; pars cavernosa'nın tunica adventitia'sındaki pozitiflik damarın dış yüzeyinde olduğu gözlenmiştir. CGRPR açısından yaptığımız reseptör taramasında; ACI'nın pars cavernosa'sının tunica media tabakasında pozitiflik saptanırken, pars

cervicalis'inde tunica intima tabakalarında pozitiflik saptanmıştır. ASIC3 ve ACTHR reseptörleri için ACI'nın her iki kısmında da herhangi bir pozitiflik saptanmamıştır.

ACI kafa tabanında bulunan sinüs cavernosus içerisinden geçebilmesi için dik açılar yapmaktadır ve bu dar anatomik alandan geçerken morfolojik farklılıklara uğramaktadır. Bu anatomik seyri sırasında, aynı damarın parçaları arasında reseptörel farklılıkların olması ve ayrıca TRP12 gibi bir iyon kanal reseptörünün damarın venöz kanla temas eden dış yüzeyindeki varlığının gösterilmesinin konu ile ilgili literature katkı sunabileceği kanaatindeyiz.





## KAYNAKLAR

- Alpers, B. J., Berry, R. G., & Paddison, R. M. (1959). Anatomical studies of the circle of Willis in normal brain. *A.M.A. archives of neurology and psychiatry*, 81(4), 409–418. doi: 10.1001/archneurpsyc.1959.02340160007002.
- Anderson, R. H., Brown, N. A., & Moorman, A. F. (2006). Development and structures of the venous pole of the heart. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 235(1), 2–9. doi: 10.1002/dvdy.20578.
- Andeweg J. (1999). Consequences of the anatomy of deep venous outflow from the brain. *Neuroradiology*, 41(4), 233–241. doi: 10.1007/s002340050739.
- Arboix, A., García-Eroles, L., Sellarés, N., Raga, A., Oliveres, M., & Massons, J. (2009). Infarction in the territory of the anterior cerebral artery: clinical study of 51 patients. *BMC neurology*, 9, 30. doi: 10.1186/1471-2377-9-30.
- Arıncı K., Elhan A. (2016). *Anatomi 2. Cilt (6. Baskı)*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri.
- Arnold, M., Bousser, M. G., Fahrni, G., Fischer, U., Georgiadis, D., Gandjour, J., Benninger, D., Sturzenegger, M., Mattle, H. P., & Baumgartner, R. W. (2006). Vertebral artery dissection: presenting findings and predictors of outcome. *Stroke*, 37(10), 2499–2503. doi: 10.1161/01.STR.0000240493.88473.39.
- Arribas, S. M., Daly, C. J., González, M. C., & McGrath, J. C. (2007). Imaging the vascular wall using confocal microscopy. *The Journal of physiology*, 584(Pt 1), 5–9. doi: 10.1113/jphysiol.2007.137786.
- Avcı, E., Dagtekin, A., Aktüre, E., Uluc, K., & Baskaya, M. K. (2011). Microsurgical anatomy of the vein of Labbé. *Surgical and radiologic anatomy: SRA*, 33(7), 569–573. doi: 10.1007/s00276-011-0782-1.
- Baron, A., & Lingueglia, E. (2015). Pharmacology of acid-sensing ion channels - Physiological and therapeutical perspectives. *Neuropharmacology*, 94, 19–35. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.01.005.
- Bartosiak, P., Borowski, S., & Gołab, B. (1983). Variation of the origin, the course and branching of posterior cerebral arteries in man. *Folia morphologica*, 42(3), 165–173. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21443-17.2.
- Barwell, J., Gingell, J. J., Watkins, H. A., Archbold, J. K., Poyner, D. R., & Hay, D. L. (2012). Calcitonin and calcitonin receptor-like receptors: common themes with family B GPCRs?. *British journal of pharmacology*, 166(1), 51–65. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01525.x.
- Baylie, R. L., & Brayden, J. E. (2011). TRPV channels and vascular function. *Acta physiologica* (Oxford, England), 203(1), 99–116 doi: 10.1111/j.1748-1716.2010.02217.x.
- Blood, A. B., Zhao, Y., Long, W., Zhang, L., & Longo, L. D. (2002). L-type Ca<sup>2+</sup> channels in fetal and adult ovine cerebral arteries. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 282(1), R131–R138 doi: 10.1152/ajpregu.00318.2001.
- Boerman, E. M., Sen, S., Shaw, R. L., Joshi, T., & Segal, S. S. (2018). Gene expression profiles of ion channels and receptors in mouse resistance arteries: Effects of cell type, vascular bed, and age. *Microcirculation (New York, N.Y. : 1994)*, 25(4), e12452. doi: 10.1111/micc.12452
- Booe, J. M., Warner, M. L., Roehrkasse, A. M., Hay, D. L., & Pioszak, A. A. (2018). Probing the Mechanism of Receptor Activity-Modifying Protein Modulation of GPCR Ligand Selectivity through Rational Design of Potent Adrenomedullin and Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists. *Molecular pharmacology*, 93(4), 355–367. doi: 10.1124/mol.117.110916.
- Bordes, S., Jenkins, S., Loukas, M., Iwanaga, J., Curé, J., & Tubbs, R. S. (2019). Drainage of the basal vein of Rosenthal into the confluence of sinuses. *Anatomy & cell biology*, 52(2), 214–216. doi: 10.5115/acb.2019.52.2.214.

- Bouthillier, A., van Loveren, H. R., & Keller, J. T. (1996). Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*, *38*(3), 425–433 doi: 10.1097/00006123-199603000-00001.
- Burford, N. G., Webster, N. A., & Cruz-Topete, D. (2017). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Modulation of Glucocorticoids in the Cardiovascular System. *International journal of molecular sciences*, *18*(10), 2150. doi: 10.3390/ijms18102150.
- Burnstock G. (2017). Purinergic Signalling: Therapeutic Developments. *Frontiers in pharmacology*, *8*, 661 doi: 10.3389/fphar.2017.00661.
- Butler, H. (1957). The development of certain human dural venous sinuses. *Journal of anatomy*, *91*(4), 510–526.
- Cawley, N. X., Li, Z., & Loh, Y. P. (2016). 60 Years Of Pomc: Biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides. *Journal of molecular endocrinology*, *56*(4), T77–T97 doi: 10.1530/JME-15-0323.
- Ceylan, S., Anik, I., Koc, K., Ciftci, E., & Cabuk, B. (2013). Endoscopic approach to cavernous sinus aneurysm. *Turkish neurosurgery*, *23*(3), 404–406 doi: 10.5137/1019-5149.JTN.5503-11.1.
- Chapleau, M. W., Li, Z., Meyrelles, S. S., Ma, X., & Abboud, F. M. (2001). Mechanisms determining sensitivity of baroreceptor afferents in health and disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *940*, 1–19 doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03662.x.
- Chung, J. I., & Weon, Y. C. (2005). Anatomic variations of the deep cerebral veins, tributaries of Basal vein of rosenthal: embryologic aspects of the regressed embryonic tentorial sinus. *Interventional neuroradiology: journal of peritherapeutic neuroradiology, surgical procedures and related neurosciences*, *11*(2), 123–130 doi: 10.1177/159101990501100202.
- Chung, W. S., Farley, J. M., Swenson, A., Barnard, J. M., Hamilton, G., Chiposi, R., & Drummond, H. A. (2010). Extracellular acidosis activates ASIC-like channels in freshly isolated cerebral artery smooth muscle cells. *American journal of physiology. Cell physiology*, *298*(5), C1198–C1208. doi: 10.1152/ajpcell.00511.2009.
- Cilliers, K., & Page, B. J. (2017). Anatomy of the Middle Cerebral Artery: Cortical Branches, Branching Pattern and Anomalies. *Turkish neurosurgery*, *27*(5), 671–681. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.18127-16.1.
- Cilliers, K., & Page, B. J. (2019). Variation and Anomalies of the Posterior Cerebral Artery: Review and Pilot Study. *Turkish neurosurgery*, *29*(1), 1–8. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.21443-17.2.
- Coric, T., Zhang, P., Todorovic, N., & Canessa, C. M. (2003). The extracellular domain determines the kinetics of desensitization in acid-sensitive ion channel 1. *The Journal of biological chemistry*, *278*(46), 45240–45247. doi: 10.1074/jbc.M304441200.
- Coste, B., Mathur, J., Schmidt, M., Earley, T. J., Ranade, S., Petrus, M. J., Dubin, A. E., & Patapoutian, A. (2010). Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science (New York, N.Y.)*, *330*(6000), 55–60 doi: 10.1126/science.1193270.
- Deval, E., Noël, J., Lay, N., Alloui, A., Diochot, S., Friend, V., Jodar, M., Lazdunski, M., & Lingueglia, E. (2008). ASIC3, a sensor of acidic and primary inflammatory pain. *The EMBO journal*, *27*(22), 3047–3055. doi: 10.1038/emboj.2008.213.
- Dilenge, D., & Ascherl, G. F., Jr (1980). Variations of the ophthalmic and middle meningeal arteries: relation to the embryonic stapedia artery. *American journal of neuroradiology*, *1*(1), 45–54.
- Earley, S., & Brayden, J. E. (2015). Transient receptor potential channels in the vasculature. *Physiological reviews*, *95*(2), 645–690. doi: 10.1152/physrev.00026.2014.

- Espinosa, G. M., Catalin Staiculescu, M., Kim, J., Marin, E., & Wagenseil, J. E. (2018). Elastic Fibers and Large Artery Mechanics in Animal Models of Development and Disease. *Journal of biomechanical engineering*, 140(2), 0208031–02080313 doi: 10.1115/1.4038704.
- Falkowska, A., Gutowska, I., Goschorska, M., Nowacki, P., Chlubek, D., & Baranowska-Bosiacka, I. (2015). Energy Metabolism of the Brain, Including the Cooperation between Astrocytes and Neurons, Especially in the Context of Glycogen Metabolism. *International journal of molecular sciences*, 16(11), 25959–25981. doi: 10.3390/ijms161125939.
- Fazan, V. P., Caetano, A. G., & Filho, O. A. (2004). Anomalous origin and cervical course of the vertebral artery in the presence of a retrosophageal right subclavian artery. *Clinical anatomy*, 17(4), 354–357. doi: 10.1002/ca.10197.
- Fisher C. M. (1965). The circle of Willis: anatomical variations. *Vascular Disease*, 2:99–105.
- Fridmanis, D., Roga, A., & Klovinis, J. (2017). ACTH Receptor (MC2R) Specificity: What Do We Know About Underlying Molecular Mechanisms?. *Frontiers in endocrinology*, 8, 13. doi: 10.3389/fendo.2017.00013
- Frisdal, A., & Trainor, P. A. (2014). Development and evolution of the pharyngeal apparatus. Wiley interdisciplinary reviews. *Developmental biology*, 3(6), 403–418. doi: 10.1002/wdev.147.
- Gallo-Payet, N., Martinez, A., & Lacroix, A. (2017). Editorial: ACTH Action in the Adrenal Cortex: From Molecular Biology to Pathophysiology. *Frontiers in endocrinology*, 8, 101. doi: 10.3389/fendo.2017.00101.
- Gantz, I., & Fong, T. M. (2003). The melanocortin system. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 284(3), E468–E474. doi: 10.1152/ajpendo.00434.2002.
- Garfia A. (1980). Glomus tissue in the vicinity of the human carotid sinus. *Journal of anatomy*, 130(Pt 1), 1–12.
- Gibo, H., Carver, C. C., Rhoton, A. L., Jr, Lenkey, C., & Mitchell, R. J. (1981). Microsurgical anatomy of the middle cerebral artery. *Journal of neurosurgery*, 54(2), 151–169. doi: 10.3171/jns.1981.54.2.0151.
- Gluncic, V., Ivkic, G., Marin, D., & Percac, S. (1999). Anomalous origin of both vertebral arteries. *Clinical anatomy*, 12(4), 281–284.
- Gomes, F. B., Dujovny, M., Umansky, F., Berman, S. K., Diaz, F. G., Ausman, J. I., Mirchandani, H. G., & Ray, W. J. (1986). Microanatomy of the anterior cerebral artery. *Surgical neurology*, 26(2), 129–141. doi: 10.1016/0090-3019(86)90365-4.
- Gunnal, S. A., Farooqui, M. S., & Wabale, R. N. (2015). Study of Posterior Cerebral Artery in Human Cadaveric Brain. *Anatomy research international*, 681903. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.12812-14.0.
- Guyenet, P. G., & Bayliss, D. A. (2015). Neural Control of Breathing and CO<sub>2</sub> Homeostasis. *Neuron*, 87(5), 946–961. doi: 10.1016/j.neuron.2015.08.001.
- Harno, E., Gali Ramamoorthy, T., Coll, A. P., & White, A. (2018). POMC: The Physiological Power of Hormone Processing. *Physiological reviews*, 98(4), 2381–2430 doi: 10.1152/physrev.00024.2017.
- Heathcote, H. R., Lee, M. D., Zhang, X., Saunter, C. D., Wilson, C., & McCarron, J. G. (2019). Endothelial TRPV4 channels modulate vascular tone by Ca<sup>2+</sup>-induced Ca<sup>2+</sup> release at inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *British journal of pharmacology*, 176(17), 3297–3317. doi: 10.1111/bph.14762.
- Hershkovitz, I., Greenwald, C., Rothschild, B. M., Latimer, B., Dutour, O., Jellema, L. M., Wish-Baratz, S., Pap, I., & Leonetti, G. (1999). The elusive diploic veins: anthropological and anatomical perspective. *American journal of physical anthropology*, 108(3), 345–358. doi: 10.1002/(SICI)1096-8644(199903)108:3<345::AID-AJPA9>3.0.CO;2-S.

- Hladky, S. B., & Barrand, M. A. (2016). Fluid and ion transfer across the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers; a comparative account of mechanisms and roles. *Fluids and barriers of the CNS*, *13*(1), 19. doi: 10.1186/s12987-016-0040-3.
- Horowitz, M. B., Jungreis, C. A., Quisling, R. G., & Pollack, I. (1994). Vein of Galen aneurysms: a review and current perspective. *American journal of neuroradiology*, *15*(8), 1486–1496.
- Hsu, W. H., Lee, C. H., Chao, Y. M., Kuo, C. H., Ku, W. C., Chen, C. C., & Lin, Y. L. (2019). ASIC3-dependent metabolomics profiling of serum and urine in a mouse model of fibromyalgia. *Scientific reports*, *9*(1), 12123. doi: 10.1038/s41598-019-48315-w.
- Huang, Y., Jiang, N., Li, J., Ji, Y. H., Xiong, Z. G., & Zha, X. M. (2015). Two aspects of ASIC function: Synaptic plasticity and neuronal injury. *Neuropharmacology*, *94*, 42–48. doi:10.1016/j.neuropharm.2014.12.010.
- Iturriaga R. (2018). Translating carotid body function into clinical medicine. *The Journal of physiology*, *596*(15), 3067–3077. doi: 10.1113/JP275335.
- Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*, *59*(5), 659–681. doi: 10.1111/head.13529.
- Jackson, D. S., Ramachandrapa, S., Clark, A. J., & Chan, L. F. (2015). Melanocortin receptor accessory proteins in adrenal disease and obesity. *Frontiers in neuroscience*, *9*, 213. doi: 10.3389/fnins.2015.00213.
- Jain K. K. (1964). Some observations on the anatomy of the middle cerebral artery. *Canadian journal of surgery*, *7*, 134–139.
- Johnson, J. M., Moonis, G., Green, G. E., Carmody, R., & Burbank, H. N. (2011). Syndromes of the first and second branchial arches, part 1: embryology and characteristic defects. *American journal of neuroradiology*, *32*(1), 14–19. doi: 10.3174/ajnr.A2072.
- Junqueira, L. C., Carneiro, J. (2006). *Temel Histoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
- Kahilogullari, G., Ugur, H. C., Comert, A., Tekdemir, I., & Kanpolat, Y. (2012). The branching pattern of the middle cerebral artery: is the intermediate trunk real or not? An anatomical study correlating with simple angiography. *Journal of neurosurgery*, *116*(5), 1024–1034. doi: 10.3171/2012.1.jns111013.
- Kaneko, Y., & Szallasi, A. (2014). Transient receptor potential (TRP) channels: a clinical perspective. *British journal of pharmacology*, *171*(10), 2474–2507. doi: 10.1111/bph.12414.
- Karsan, N., Gonzales, E. B., & Dussor, G. (2018). Targeted Acid-Sensing Ion Channel Therapies for Migraine. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *15*(2), 402–414. doi: 10.1007/s13311-018-0619-2.
- Katayama, P. L., Castania, J. A., Dias, D. P., Patel, K. P., Fazan, R., Jr, & Salgado, H. C. (2015). Role of Chemoreceptor Activation in Hemodynamic Responses to Electrical Stimulation of the Carotid Sinus in Conscious Rats. *Hypertension*. *66*(3), 598–603. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05316.
- Kau, T., Sinzig, M., Gasser, J., Lesnik, G., Rabitsch, E., Celedin, S., Eicher, W., Illiasch, H., & Hausegger, K. A. (2007). Aortic development and anomalies. *Seminars in interventional radiology*, *24*(2), 141–152. doi: 10.1055/s-2007-980040.
- Kee, Z., Kodji, X., & Brain, S. D. (2018). The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects. *Frontiers in physiology*, *9*, 1249. doi: 10.3389/fphys.2018.01249
- Kehrli, P., Maillot, C., & Wolff Quenot, M. J. (1995). Sheaths of cranial nerves in the lateral wall of the cavernous sinus. An embryological and anatomical study. *Neuro-Chirurgie*, *41*(6), 403–412.
- Kido, D. K., Baker, R. A., Rumbaugh, C. L. (1983). *Normal Cerebral Vascular Anatomy* (3rd Edition). Boston USA: Brown and Company.

- Kilic, T., & Akakin, A. (2008). Anatomy of cerebral veins and sinuses. *Frontiers of neurology and neuroscience*, 23, 4–15. doi:10.1159/000111256
- Kirby, B. S., Bruhl, A., Sullivan, M. N., Francis, M., Dinunno, F. A., & Earley, S. (2013). Robust internal elastic lamina fenestration in skeletal muscle arteries. *PLoS one*, 8(1), e54849 doi: 10.1371/journal.pone.0054849.
- Krisht, A., Barnett, D. W., Barrow, D. L., & Bonner, G. (1994). The blood supply of the intracavernous cranial nerves: an anatomic study. *Neurosurgery*, 34(2), 275–279. doi: 10.1227/00006123-199402000-00011.
- Krzyżewski, R. M., Tomaszewski, K. A., Kochana, M., Kopeć, M., Klimek-Piotrowska, W., & Walocha, J. A. (2015). Anatomical variations of the anterior communicating artery complex: gender relationship. *Surgical and radiologic anatomy: SRA*, 37(1), 81–86. doi: 10.1007/s00276-014-1313-7.
- Kubik, C. S., & Adams, R. D. (1946). Occlusion of the basilar artery; a clinical and pathological study. *Brain: a journal of neurology*, 69(2), 73–121. doi: 10.1093/brain/69.2.73.
- Kukley, M., Barden, J. A., Steinhäuser, C., & Jabs, R. (2001). Distribution of P2X receptors on astrocytes in juvenile rat hippocampus. *Glia*, 36(1), 11–21 doi: 10.1002/glia.1091.
- Kumar, P., Prabhakar, N. R. (2012). Peripheral chemoreceptors: Function and plasticity of the carotid body. *Journal of Comparative Physiology*, 2:141–219 doi: 10.1002/cphy.c100069.
- Lacerda, G. C., Lorenzo, A. R., Tura, B. R., Santos, M., Guimarães, A., Lacerda, R. C., & Pedrosa, R. C. (2020). Long-Term Mortality in Cardioinhibitory Carotid Sinus Hypersensitivity Patient Cohort. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 114(2), 245–253 doi: 10.36660/abc.20190008.
- Lang, J., & Schneider, W. (1989). The superficial cerebral veins. *Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch*, 135(2), 271–303.
- Leithner, C., & Royl, G. (2014). The oxygen paradox of neurovascular coupling. *Journal of cerebral blood flow and metabolism: official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(1), 19–29 doi: 10.1038/jcbfm.2013.181.
- Lennerz, J. K., Rühle, V., Ceppa, E. P., Neuhuber, W. L., Bunnett, N. W., Grady, E. F., & Messlinger, K. (2008). Calcitonin receptor-like receptor (CLR), receptor activity-modifying protein 1 (RAMP1), and calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactivity in the rat trigeminovascular system: differences between peripheral and central CGRP receptor distribution. *The Journal of comparative neurology*, 507(3), 1277–1299. doi: 10.1002/cne.21607.
- Levine, A., & Markowitz, O. (2018). Introduction to reflectance confocal microscopy and its use in clinical practice. *JAAD case reports*, 4(10), 1014–1023. doi: 10.1016/j.jcdr.2018.09.019.
- Levy, D., & Strassman, A. M. (2002). Mechanical response properties of A and C primary afferent neurons innervating the rat intracranial dura. *Journal of neurophysiology*, 88(6), 3021–3031. doi: 10.1152/jn.00029.2002.
- Lindsey, B. G., Nuding, S. C., Segers, L. S., & Morris, K. F. (2018). Carotid Bodies and the Integrated Cardiorespiratory Response to Hypoxia. *Physiology (Bethesda, Md.)*, 33(4), 281–297. doi: 10.1152/physiol.00014.2018.
- Makowicz, G., Poniatowska, R., & Lusawa, M. (2013). Variants of cerebral arteries - anterior circulation. *Polish journal of radiology*, 78(3), 42–47. doi: 10.12659/PJR.889403.
- Marinkovic, S., Gibo, H., Vucevic, R., & Petrovic, P. (2001). Anatomy of the cavernous sinus region. *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, (8)1, 78–81. doi: 10.1054/jocn.2001.0883.
- Menshawi, K., Mohr, J. P., & Gutierrez, J. (2015). A Functional Perspective on the Embryology and Anatomy of the Cerebral Blood Supply. *Journal of stroke*, 17(2), 144–158. doi: 10.5853/jos.2015.17.2.144.

- Mickle, A. D., Shepherd, A. J., & Mohapatra, D. P. (2016). Nociceptive TRP Channels: Sensory Detectors and Transducers in Multiple Pain Pathologies. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 9(4), 72. doi: 10.3390/ph9040072.
- Milislavljević, M. M., Marinković, S. V., Gibo, H., & Puskas, L. F. (1991). The thalamogeniculate perforators of the posterior cerebral artery: the microsurgical anatomy. *Neurosurgery*, 28(4), 523–530.
- Miyazaki H. (1981). The "cavernous" sinus. *Neurological surgery*, 9(10), 1131–1138.
- Miyazaki, Y., Yamamoto, I., Shinozuka, S., & Sato, O. (1994). Microsurgical anatomy of the cavernous sinus. *Neurologia medico-chirurgica*, 34(3), 150–163. doi: 10.2176/nmc.34.150.
- Mizutani, K., Miwa, T., Akiyama, T., Sakamoto, Y., Fujiwara, H., & Yoshida, K. (2018). Fate of the three embryonic dural sinuses in infants: the primitive tentorial sinus, occipital sinus, and falcine sinus. *Neuroradiology*, 60(3), 325–333. doi: 10.1007/s00234-018-1980-x.
- Molliver, D. C., Immke, D. C., Fierro, L., Paré, M., Rice, F. L., & McCleskey, E. W. (2005). ASIC3, an acid-sensing ion channel, is expressed in metaboreceptive sensory neurons. *Molecular pain*, 1, 35. doi: 10.1186/1744-8069-1-35.
- Moore K. L., Persaud T.V.N. (2009). *The Developing Human, Clinically Oriented Embryology* ( 6th edn). Philadelphia: WB Saunders.
- Moore, K. L., Dalley, A. F., Agur A. M. R. (2007). *Klinik Yönleriyle Anatomi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Mortazavi, M. M., Tubbs, R. S., Riech, S., Verma, K., Shoja, M. M., Zurada, A., Benninger, B., Loukas, M., & Cohen Gadol, A. A. (2012). Anatomy and pathology of the cranial emissary veins: a review with surgical implications. *Neurosurgery*, 70(5), 1312–1319. doi: 10.1227/NEU.0b013e31824388f8.
- Ngnitewe M., R., Minutello, K., & Mesfin, F. B. (2020). Neuroanatomy, Cavernous Sinus. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Noyan F. (1993). *Anatomide Disseksiyon (1. Baskı)*. İstanbul: Doyuran Matbaası.
- Nutik, S., & Dilenge, D. (1976). Carotid-anterior cerebral artery anastomosis. Case report. *Journal of neurosurgery*, 44(3), 378–382. doi: 10.3171/jns.1976.44.3.0378.
- Ovalle, W. K., Netter, F. H., Chovan, J. (2009). *Netter temel histoloji*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri.
- Parmar, H., Sitoh, Y. Y., & Hui, F. (2005). Normal variants of the intracranial circulation demonstrated by MR angiography at 3T. *European journal of radiology*, 56(2), 220–228. doi: 0.1016/j.ejrad.2005.05.005.
- Párraga, R. G., Ribas, G. C., Andrade, S. E., & de Oliveira, E. (2011). Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery in three-dimensional images. *World neurosurgery*, 75(2), 233–257. doi: 10.1016/j.wneu.2010.10.053.
- Patel, C. R., Fernandez-Miranda, J. C., Wang, W. H., & Wang, E. W. (2016). Skull Base Anatomy. *Otolaryngologic clinics of North America*, 49(1), 9–20.
- Patinha, D., Pijacka, W., Paton, J., & Koeners, M. P. (2017). Cooperative Oxygen Sensing by the Kidney and Carotid Body in Blood Pressure Control. *Frontiers in physiology*, 8, 752. doi: 10.3389/fphys.2017.00752.
- Paulsen F., Waschke J. (2017). *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası*, Urban&Fisher, Beta Yayınevi.
- Pires, P. W., & Earley, S. (2018). Neuroprotective effects of TRPA1 channels in the cerebral endothelium following ischemic stroke. *eLife*, 7, e35316 doi: 10.7554/eLife.35316.
- Prabhakar, N. R., Peng, Y. J., Kumar, G. K., & Nanduri, J. (2015). Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia. *Comprehensive Physiology*, 5(2), 561–577 doi: 10.1002/cphy.c140039.

- Ramanathan, T., Hughes, T. M., & Richardson, A. J. (2001). Perinatal inferior vena cava thrombosis and absence of the infrarenal inferior vena cava. *Journal of vascular surgery*, 33(5), 1097–1099. doi: 10.1067/mva.2001.114205.
- Rensen, S. S., Doevendans, P. A., & van Eys, G. J. (2007). Regulation and characteristics of vascular smooth muscle cell phenotypic diversity. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*, 15(3), 100–108 doi: 10.1007/BF03085963.
- Ross, M. H., Pavlina, W. (2014). *Histoloji Konu Anlatımı ve Atlas (6. Baskı)*. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Russell, F. A., King, R., Smillie, S. J., Kodji, X., & Brain, S. D. (2014). Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiological reviews*, 94(4), 1099–1142. doi: 10.1152/physrev.00034.2013
- Sacco, S., Totaro, R., Baldassarre, M., & Carolei, A. (2007). Morphological variations of the internal carotid artery: Prevalence, characteristics and association with cerebrovascular disease. *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc*, 16(2), 59–61. doi: 10.1055/s-0031-1278249.
- Sadler T. W. 2005. *Langman Medikal Embriyoloji (9. Basım)*. Ankara: Palme Yayıncılık.
- Saeki, N., & Rhoton, A. L., Jr (1977). Microsurgical anatomy of the upper basilar artery and the posterior circle of Willis. *Journal of neurosurgery*, 46(5), 563–578. doi: 10.3171/jns.1977.46.5.0563.
- Sanders-Taylor, C., Kurbanov, A., Cebula, H., Leach, J. L., Zuccarello, M., & Keller, J. T. (2014). The carotid siphon: a historic radiographic sign, not an anatomic classification. *World neurosurgery*, 82(3-4), 423–427. doi: 10.1016/j.wneu.2013.09.029.
- Schaller B. (2004). Physiology of cerebral venous blood flow: from experimental data in animals to normal function in humans. *Brain research. Brain research reviews*, 46(3), 243–260. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.04.005.
- Sherwood, T. W., Frey, E. N., & Askwith, C. C. (2012). Structure and activity of the acid-sensing ion channels. *American journal of physiology. Cell physiology*, 303(7), C699–C710. doi: 10.1152/ajpcell.00188.2012.
- Skytjoti, M., Søvik, S., & Elstad, M. (2016). Internal carotid artery blood flow in healthy awake subjects is reduced by simulated hypovolemia and noninvasive mechanical ventilation. *Physiological reports*, 4(19), e12969. doi: 10.14814/phy2.12969.
- Smillie, S. J., & Brain, S. D. (2011). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its role in hypertension. *Neuropeptides*, 45(2), 93–104. doi: 10.1016/j.npep.2010.12.002.
- Snell, R. S. (2010). *Clinical neuroanatomy 7th ed [Electronic Version]*. Philadelphia: Lippincott Williams ve Wilkins.
- Standring, S. (2008). *Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice (40. Baskı)*. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier.
- Stenmark, K. R., Yeager, M. E., El Kasmi, K. C., Nozik-Grayck, E., Gerasimovskaya, E. V., Li, M., Riddle, S. R., & Frid, M. G. (2013). The adventitia: essential regulator of vascular wall structure and function. *Annual review of physiology*, 75, 23–47 doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183802.
- Stewart, T. A., & Davis, F. M. (2019). Formation and Function of Mammalian Epithelia: Roles for Mechanosensitive PIEZO1 Ion Channels. *Frontiers in cell and developmental biology*, 7, 260 doi:10.3389/fcell.2019.00260.
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, 20(4), 327–348. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4.

- Swanson M. W. (1990). Neuroanatomy of the cavernous sinus and clinical correlations. *Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry*, 67(12), 891–897. doi: 10.1097/00006324-199012000-00003.
- Taner D. (2014). Fonksiyonel Nöroanatomisi (13. Baskı). Ankara: Odtü Yayıncılık.
- Taşçıoğlu B. (2005). Sinus Cavernosus'un Anatomisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, 15(2), 103-106.
- Toda, C., Santoro, A., Kim, J. D., & Diano, S. (2017). POMC Neurons: From Birth to Death. *Annual review of physiology*, 79, 209–236. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034110.
- Tschabitscher, M., Fuss, F. K., Matula, C., & Klimpel, S. (1991). Course of the arteria vertebralis in its segment V1 from the origin to its entry into the foramen processus transversi. *Acta anatomica*, 140(4), 373–377. doi: 10.1159/000147085.
- Tubbs, R. S., Loukas, M., Shoja, M. M., Salter, E. G., & Oakes, W. J. (2008). The venous circle of Trolard. *Bratislavské lekárske listy*, 109(4), 180–181.
- Tyckocki, N. R., Boerman, E. M., & Jackson, W. F. (2017). Smooth Muscle Ion Channels and Regulation of Vascular Tone in Resistance Arteries and Arterioles. *Comprehensive Physiology*, 7(2), 485–581. doi: 10.1002/cphy.c160011.
- Uddin, M. A., Haq, T. U., & Rafique, M. Z. (2006). Cerebral venous system anatomy. *The Journal of the Pakistan Medical Association*, 56(11), 516–519.
- Umansky, F., Juarez, S. M., Dujovny, M., Ausman, J. I., Diaz, F. G., Gomes, F., Mirchandani, H. G., & Ray, W. J. (1984). Microsurgical anatomy of the proximal segments of the middle cerebral artery. *Journal of neurosurgery*, 61(3), 458–467. doi: 10.3171/jns.1984.61.3.0458.
- Uz A. (2019). The segmentation of the posterior cerebral artery: a microsurgical anatomic study. *Neurosurgical review*, 42(1), 155–161. doi: 10.1007/s10143-018-0972-y.
- van der Zwan, A., Hillen, B., Tulleken, C. A., Dujovny, M., & Dragovic, L. (1992). Variability of the territories of the major cerebral arteries. *Journal of neurosurgery*, 77(6), 927–940. doi: 10.3171/jns.1992.77.6.0927.
- Vasudevan, A., & Bhide, P. G. (2008). Angiogenesis in the embryonic CNS: a new twist on an old tale. *Cell adhesion & migration*, 2(3), 167–169. doi: 10.4161/cam.2.3.6485.
- Walker, C. S., & Hay, D. L. (2013). CGRP in the trigeminovascular system: a role for CGRP, adrenomedullin and amylin receptors?. *British journal of pharmacology*, 170(7), 1293–1307 doi: 10.1111/bph.12129.
- Waschke J., Böckers T. M., Paulsen F. (2016). Sobotta Anatomi Konu Kitabı (1. Baskı). Ankara: Güneş Kitap Evleri.
- Wehrwein, E. A., & Joyner, M. J. (2013). Regulation of blood pressure by the arterial baroreflex and autonomic nervous system. *Handbook of clinical neurology*, 117, 89–102. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00008-0.
- Weinstein B. M. (1999). What guides early embryonic blood vessel formation?. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*, 215(1), 2–11. doi: 10.1002/(SICI)1097-0177(199905)215:1<2::AID-DVDY2>3.0.CO;2-U.
- Wilson, C., Zhang, X., Buckley, C., Heathcote, H. R., Lee, M. D., & McCarron, J. G. (2019). Increased Vascular Contractility in Hypertension Results From Impaired Endothelial Calcium Signaling. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*, 74(5), 1200–1214 doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13791.
- Wolpert S. M. (1997). The circle of Willis. *American Journal of Neuroradiology*, 18:1033–4.
- Wu, J., Lewis, A. H., & Grandl, J. (2017). Touch, Tension, and Transduction - The Function and Regulation of Piezo Ion Channels. *Trends in biochemical sciences*, 42(1), 57–71 doi: 10.1016/j.tibs.2016.09.004.



- Xu, C., Hasan, S. S., Schmidt, I., Rocha, S. F., Pitulescu, M. E., Bussmann, J., Meyen, D., Raz, E., Adams, R. H., & Siekmann, A. F. (2014). Arteries are formed by vein-derived endothelial tip cells. *Nature communications*, 5, 5758 doi: 10.1038/ncomms6758.
- Yang Y. (2011). Structure, function and regulation of the melanocortin receptors. *European journal of pharmacology*, 660(1), 125–130. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.12.020.
- Yıldırım M. (2012). İnsan Anatomisi (7. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
- Yoneda, M., Suzuki, H., Hatano, N., Nakano, S., Muraki, Y., Miyazawa, K., Goto, S., & Muraki, K. (2019). PIEZO1 and TRPV4, which Are Distinct Mechano-Sensors in the Osteoblastic MC3T3-E1 Cells, Modify Cell-Proliferation. *International journal of molecular sciences*, 20(19), 4960 doi:10.3390/ijms20194960.
- Yu, J., Xu, N., Zhao, Y., & Yu, J. (2018). Clinical importance of the anterior choroidal artery: a review of the literature. *International journal of medical sciences*, 15(4), 368–375. doi: 10.7150/ijms.22631.
- Yue, Z., Xie, J., Yu, A. S., Stock, J., Du, J., & Yue, L. (2015). Role of TRP channels in the cardiovascular system. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 308(3), H157–H182. doi: 10.1152/ajpheart.00457.2014.
- Zeal, A. A., & Rhoton, A. L., Jr (1978). Microsurgical anatomy of the posterior cerebral artery. *Journal of neurosurgery*, 48(4), 534–559. doi: 10.3171/jns.1978.48.4.0534.
- Zeng, W. Z., Marshall, K. L., Min, S., Daou, I., Chapleau, M. W., Abboud, F. M., Liberles, S. D., & Patapoutian, A. (2018). PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science*, 362(6413), 464–467. doi: 10.1126/science.aau6324.
- Zhang, L., Kunkler, P. E., Knopp, K. L., Oxford, G. S., & Hurley, J. H. (2019). Role of intraganglionic transmission in the trigeminovascular pathway. *Molecular pain*, 15, 1744806919836570. doi: 10.1177/1744806919836570.
- Zheng J. (2013). Molecular mechanism of TRP channels. *Comprehensive Physiology*, 3(1), 221–242. doi: 10.1002/cphy.c120001.

# EKLER

## EK.1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU



Etik Kurul Bilgileri	Adı	Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	Adres	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Ara Kat 41380 Umuttepe Yerleşkesi /KOCAELİ
	Telefon	0262 303 74 50
	Faks	0262 303 74 63
	E-Posta	gokaetikkurul@kocaeli.edu.tr

Başvuru Bilgileri	Araştırmacının Adı	Kadavralarda Arteria Carotis Interna'nın Pars Cavernosa ve Pars Cervicalis'lerinin Morfolojik İncelenmesi			
	Araştırma Proje Numarası	KÜ GOKAEK 2019/25			
	Sorumlu Araştırmacı Unvanı/Adı/Soyadı	Prof. Dr. Tuncay ÇOLAK			
	Sorumlu Araştırmacının Uzmanlık Alanı	Anatomi			
	Araştırma Merkezi	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD			
	Destekleyici	KÜ BAPB			
	Araştırmacının Türü	<b>Doktora Tezi</b>			
	Araştırmaya Katılan Merkezler	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>	Ulusal <input checked="" type="checkbox"/>	Uluslararası <input type="checkbox"/>

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Var	Yok	Açıklama
	Başvuru Dilekçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başvuru Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırmacının Türü	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Kan, İdrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ev radyoloji koleksiyon materyalleriyle yapılacak araştırma
	Araştırma Protokolü	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Kullanılacak Form Örnekleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Aydınlatılmış Onam Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Araştırma Bütçesi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Literatür Örneği	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Taahhütname	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Biyolojik Materyal Transfer Anlaşması	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	İzin Belgeleri	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Başhekimlik Onayı	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Özgeçmişler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Değişiklik Bilgi Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Proje Sonuç Formu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Diğer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

KÜ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu	Belge Kodu	Rev. Tarihi / No.su:	Sayfa
	Onay formu	18.10.2017/KOGOEK01.2	1/2