

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİYAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**TRANSARTERYEL EMBOLİZASYONDA
KULLANILAN EMBOLİK AJANLARIN
ETKİNLİKLERİNİN TAVŞAN BÖBREK
MODELİNDE ANJİYOĞRAFİK VE
HİSTOPATOLOJİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ÇAĞIN ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Yiğit Göktay

İzmir 2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİYAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

**TRANSARTERYEL EMBOLİZASYONDA
KULLANILAN EMBOLİK AJANLARIN
ETKİNLİKLERİNİN TAVŞAN BÖBREK
MODELİNDE ANJİYOGRFİK VE
HİSTOPATOLOJİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ÇAĞIN ŞENTÜRK

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 99.3456.23 sayı ile desteklenmiştir.

DİZİN

1.	ÖZET	7
2.	SUMMARY	8
3.	GİRİŞ – AMAÇ	10
4.	GENEL BİLGİLER	12
4.1	<i>Transkateter Embolizasyonun Tarihçesi.....</i>	12
4.2	<i>Perkütan Transkateter Embolizasyon.....</i>	12
4.3	<i>Transkateter Arteriyel Embolizasyonda Kullanılan Embolik Ajanlar ...</i>	15
4.4	<i>Çalışmada Karşılaştırılan Embolik Ajanlar.....</i>	18
	Polivinil alkol partikülleri (PVA)	18
	Genişleyebilir mikroküreler (Quadrasphere®).....	24
5.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
6.	BULGULAR.....	33
6.1	<i>Embolizasyon Tekniği ve Anjiyografiye Ait Bulgular</i>	33
6.2	<i>Histopatolojik Bulgular</i>	38
7.	TARTIŞMA	52
	SONUÇ VE ÖNERİLER	67
8.	KAYNAKLAR	69
9.	EKLER.....	75

TABLÖLAR

Tablo 1	13
Tablo 2	25
Tablo 3	30
Tablo 4	33
Tablo 5	35
Tablo 6	45
Tablo 7	51

GRAFİKLER

Grafik 1	38
Grafik 2	51

ŞEKİLLER

Şekil 1	31
Şekil 2	43
Şekil 3	44

RESİMLER

Resim 1	20
Resim 2	22
Resim 3	23
Resim 4	23
Resim 5	25
Resim 6	27
Resim 7	28
Resim 8	34
Resim 9	35
Resim 10	36
Resim 11	36
Resim 12	37
Resim 13	39
Resim 14	39
Resim 15	40
Resim 16	41
Resim 17	42
Resim 18	44
Resim 19	45
Resim 20	46
Resim 21	47
Resim 22	47
Resim 23	48
Resim 24	50

KISALTMALAR

AVM: Arteriovenöz malformasyon

ECA: Eksternal karotid arter

EEL: Eksternal elastik lamina

EM: Embosphere®

FDA: Food and Drug Administration

HCC: Hepatoselüler karsinom

ICA: İnternal karotid arter

İEL: İnternal elastik lamina

PVA: Polivinil alkol partikülleri

PVAS: Polivinil alkol mikroküreleri

QS: Quadrasphere®

SAP-MS: Süperabzorban mikroküreler

SPSS: Statistical Product and Service Solutions

TAE: Transarteryel embolizasyon

V(inf): Enfarkt hacmi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta bölüm başkanımız Prof. Dr. Oğuz Dicle olmak üzere Radyoloji Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine teşekkür etmek istiyorum.

Ayrıca bu çalışmanın tasarlanmasından yazılması aşamasına kadar tüm basamaklarda yardımlarını aldığım değerli hocalarım Prof Dr. A. Yiğit Göktay'a ve Prof. Dr. Kutsal Yörükoğlu ve Prof. Dr. Osman Yılmaz ve çalışma arkadaşım Dr. Volkan Çakır'a da teşekkürlerimi sunmak istiyorum.

Son olarak da; bilim dünyasına katkı sunmasını umduğumuz bu çalışmanın gerçekleşebilmesi için hayatlarını feda eden deney tavşanlarını da burada anmak istiyorum.

Dr. Çağın Şentürk

İzmir, Kasım 2007

1. ÖZET

TRANSARTERYEL EMBOLİZASYONDA KULLANILAN EMBOLİK AJANLARIN ETKİNLİKLERİNİN TAVŞAN BÖBREK MODELİNDE ANJİYOĞRAFİK VE HİSTOPATOLOJİK OLARAK KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Çağın Şentürk

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Balçova / İzmir

AMAÇ

Çalışmada polivinil alkol partikülleri (PVA), PVA mikroküreleri (PVAS), kollajen kaplı tris akril jelatin mikroküreleri (Embosphere®,EM) ve genişleyebilir tris akril jelatin mikrokürelerin (Quadrasphere®,QS) embolik etkinlikleri tavşan böbrek modelinde karşılaştırılmıştır.

YÖNTEM

16 adet Yeni Zelanda suşu tavşan, her bir embolik ajan grubu için 4 tavşan olacak şekilde gruplandırıldı. PVA (150-250µm), PVAS (150-300µm), EM (100-300µm) ve QS (50-100µm) ile sağ renal arter düzeyinden perkütan transarteryel embolizasyon gerçekleştirildi. İşlemden iki hafta sonra rekanalizasyon ve enfarkt açısından anjiyografik kontroller yapıldıktan sonra hayvanlar kurban edildi. Böbrek çıkarıldıktan sonra patolojik spesimenler, embolizasyon düzeyleri, damar duvar hasarı, ektravazasyon, perivasküler inflamasyon ve yeni kapiller oluşumu açısından değerlendirildi ve enfarkt hacimleri karşılaştırıldı.

BULGULAR

PVA partikülleri proksimalde toplanırken diğer ajanların daha distale ulaşabildiği görüldü. Ektravazasyon, PVA grubunda %50, PVAS grubunda %25, QS grubunda ise %75 oranında saptanırken EM ile embolize edilen böbreklerde ektravazasyon gözlenmedi. En yoğun perivasküler inflamasyon Quadrasphere grubunda izlendi. İnfarkt hacmi açısından tüm ajanlar birbirleriyle

karşılaştırıldığında QS'in diğer ajanlara göre statiksel olarak anlamlı oranda daha az enfarkta yol açtığı saptandı. En geniş enfarkt alanı ise Embosphere ile embolize edilen böbreklerde görüldü. Kontrol anjiyografilerde QS ve PVAS grubunun tümünde renal arterde rekanalizasyon saptanırken diğer iki grupta rekanalizasyon görülmedi.

SONUÇ

Quadrasphere, tavşan böbrek modelinde diğer ajanlara göre daha az alanda enfarkta yol açmaktadır. En etkin embolizasyon yaratan ajanın ise Embosphere olduğu saptanmıştır.

ANAHTAR KELİMELE

Transarteryel embolizasyon, Embolizan ajan, PVA, ContourSE®, Embosphere®, Quadrasphere®, Anjiyografi, Histopatoloji

2. SUMMARY

ANGIOGRAPHIC AND HISTOPATHOLOGIC COMPARISON OF THE EMBOLIC AGENTS USED IN THE TRANSARTERIAL EMBOLIZATION IN A RABBIT KIDNEY MODEL

Dr. Çağın Şentürk

Dokuz Eylul University, School of Medicine, Radiology Department Balçova / İzmir

AIM OF THE STUDY

In this study, we compared the embolic efficiencies of polyvinyl particles (PVA), PVA microspheres (PVAS), collagen coated tris-acryl gelatin microspheres (Embosphere®, EM) and expanding tris-acryl gelatin microspheres (Quadrasphere®,QS) in a rabbit kidney model.

METHOD

16 New Zealand rabbits were divided into four groups composed of four rabbits for each embolic agent. Right renal artery was embolized by using PVA (150-250µm), PVAS (150-300µm), EM (100-300µm) and QS (50-100µm). Two weeks after the embolizations, angiographic controls were done to evaluate the recanalization and infarct and then animals were sacrificed. Pathologic specimens from harvested right kidneys were evaluated for the embolization level, vessel wall injury, extravasation, perivascular inflammation and neocapillarisation and infarct volumes were compared for every embolic agent.

RESULTS

While PVA particles were aggregating in the proximal levels microspheres tend to reach to more distal levels. Ekstravazation was seen in 50% of the PVA group, 25% of the PVAS group and 75% of the QS group but there was no extravasation within the kidneys embolized with EM. Highest degree of perivascular inflammation was found in the Quadrasphere® group. When we compared the embolic agents regarding on the infarct volumes we found out that Quadrasphere® resulted statistically less infarct than the other embolic agents. Largest infarct volumes were detected in the kidneys embolized with Embosphere®. Control angiographies showed recanalizations in all the kidneys of QS and PVAS groups while no recanalization was seen in the other two groups.

CONCLUSION

Quadrasphere® is less efficient regarding the volume of infarct when compared with the other embolic agents in the rabbit kidney model. Most efficient embolization was seen in the kidneys embolized with Embosphere®.

KEY WORDS

Transarterial embolization, Embolizing agents, PVA, ContourSE®, Embosphere®, Quadrasphere®, Angiography, Histopathology.

3. **GİRİŞ – AMAC**

Transarteryel embolizasyon (TAE), 1900'lerin başında tanımlanmasının ardından günümüze kadar çok farklı hipervasküler patolojilerde kullanılmıştır. Özellikle tümörlerin devaskülarizasyonu amacıyla ve hemorajilerin kontrolünde farklı özelliklerde birçok embolik ajan denenmiştir. Bu ajanlar partiküler ya da sıvı özelliklerinde olabilir (1-7).

Özellikle tümörler başta olmak üzere tüm hipervasküler patolojilerde transarteryel embolizasyon tedavinin en önemli bileşenlerinden birisini oluşturmaktadır. Etkin embolizasyonu sağlayabilmek için farklı özelliklere sahip patolojilerde uygun embolik ajan seçimi oldukça önemlidir. Son yıllarda özellikle uterin fibroidlerin, menenjiyomların ve arteriyovenöz malformasyonların tedavisinde kullanılan embolizasyon teknikleri ve farklı embolizan ajanların karşılaştırıldığı deneysel ve klinik çalışmalar yapılmaktadır (1-5)

Polivinil alkol (PVA) partikülleri, girişimsel radyolojik transarteryal embolizasyon (TAE) işlemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Bununla birlikte düzensiz şekilli ve hidrofobik PVA partiküllerinin, kateter sisteminde tıkanma, proksimal büyük damar oklüzyonu ve geç dönem rekanalizasyon gibi istenmeyen özellikleri alternatif embolizan ajanların üretilmesi gereksinimini ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla farklı maddelerden oluşan çok sayıda ajan üretilmiştir. Ancak bunların arasında yalnızca kalibre edilip şekillendirilmiş mikrosferler kullanım onayı alabilmiştir. Geliştirilen bu embolizan ajanlar içinde, tris-akril jelatin mikrosferler (Embosphere; Biosphere Medical, Roissy, Fransa), akrilik ko-polimerin (tris-akril) jelatinle birleştirilmesiyle oluşturulmuş, hidrofilik ve mikroporöz yapıda, kalibre edilmiş küreciklerdir. Polivinil alkol mikrosferler (Contour SE®, Boston Scientific Corp, Fremont CA, ABD) ise PVA'nın kalibre edilip küre haline getirilmiş hidrofilik formudur. Bu ajanın da mikroporöz yapısı, sıkıştırılabilme ve daha küçük mikrokateter ve arteryel yapılardan geçebilme özelliği kazandırmaktadır. Kalibre edilmiş mikrosferlerin, düzgün şekil ve yüzey özellikleri nedeniyle daha az oranda

kateter tıkanmasına ve istenmeyen proksimal embolizasyona yol açacağı öngörülmüştür.

Mükemmel devaskülarizasyon, mümkün olan en distal ve kalıcı damar oklüzyonu ve bunun sonucunda oluşan tümör nekrozu olarak tanımlanmaktadır. Laboratuvar ve klinik çalışmalarda mikrokürelerin daha distal oklüzyon sağlayarak PVA partiküllerine oranla daha etkin bir embolizasyon sağladığı gösterilmiştir (1, 3, 6). Bununla birlikte, Avrupa ve ABD'de klinik kullanım onayı almış tüm embolizan ajanları karşılaştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır. Sınırlı istatistikî değere sahip bu deneysel çalışmada (1) tüm embolizan ajanlarda benzer anjiyografik rekanalizasyon ve hedef dışı embolizasyon oranları bildirilmiştir.

Quadrasphere®, kontrast madde ya da izotonik salinle karşılaştığında genişleyebilme özelliğine sahip tris-akril jelatin türevi bir embolizan ajandır. ABD'de yakın zamanda (6.11.2006) klinik kullanım onayı almıştır. Negatif yüklü olması nedeniyle pozitif yüklü maddelerle iyonik etkileşim yoluyla selektif bağ kurabilir. Sıvıyı abzorbe edip genişleyerek, damarın şeklini alıp daha geniş bir temas yüzeyi ile daha etkin bir oklüzyon sağlayabileceği öngörülmektedir. Ajanın su bazlı maddeyi emip genişlemesi sonucunda mikrosferlerin kendi aralarında ya da damar duvarı ile embolik madde arasında boşluk kalmamaktadır. Bu özelliğin istenmeyen proksimal ve distal oklüzyon olasılığını azaltacağı öngörülmektedir. Böylece hedefe yönelik embolizasyon artırılarak rekanalizasyon oranları da azaltılabilir. Literatürde süperabzorban embolik materyallerle ilgili yalnızca bir hayvan deneyi (4) bulunmaktadır. Bu araştırmada, süperabzorban embolik materyaller, PVA ve EM ile karşılaştırılmıştır. Her bir ajan için 3 hayvanın gruplandırıldığı bu çalışmada işlemden yalnızca 1 hafta sonraki anjiyografik ve histopatolojik veriler karşılaştırılmıştır.

Farklı patolojilere ve organlara yönelik embolizasyon işlemlerinde kullanılacak embolizan ajanın seçimi işlem başarısında çok önemli bir yer tutmaktadır. Araştırmamız, yeni kullanıma giren bu ajanla (Quadrasphere®) birlikte perkütan transarteryel embolizasyonda yaygın olarak kullanılan

partiküler embolik ajanların in-vivo davranış özelliklerini anjiyografik ve histopatolojik olarak karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1 Transkateter Embolizasyonun Tarihçesi

Embolizasyon ve farklı embolizan ajanlara yönelik çalışmalar geçtiğimiz yıllarda artmış olmakla birlikte vasküler embolizasyonun ilk uygulandığı olgu 1904 yılına tarihlenir. Baş ve boyun tümörlü hastalarda Dawbain (7) eksternal karotid artere preoperatif erimiş parafin (vazelin) enjeksiyonunu tanımlamıştır. 1930'da Brooks, travmatik karotikokavernöz fistülleri partikül embolizasyonu ile tıkmak amacıyla, internal karotid artere, gümüş klipse tutturulmuş kas parçacığı enjeksiyonunu kullanmıştır. 1963 yılında, Nusbaum ve Baum, yayınlanan makalelerinde gastrointestinal kanamayı anjiyografik olarak görüntülemiştir. Bu gelişmeyi, hemorajinin intraarteryel vazopressin infüzyonu ile tedavisi izlemiştir. Bunun ardından 1972'de Rösch'ün akut gastroinestinal kanamada gastroepiploik arterin otolog pıhtı ile embolizasyonu konusundaki makalesi yayınlanmıştır (7)

1970'lerde kateter teknolojisi ve embolizan ajanlardaki teknolojik gelişmeler embolizasyon ile ilgili çalışmalarda ivmelenme sağlamıştır. Önceden şekillendirilmiş kateterlerin ve koaksial sistemlerin ortaya çıkması, süperselektif kateterizasyon ve embolizasyonun neredeyse rutin kullanıma geçmesinin sağlamıştır. 1972'de Zanetti ve Sherman, doku adeziv izobutil siyanoakrilat kullanımını tanımlamıştır. Carey, 1974 yılında gelfoam partiküllerinin embolik ajan olarak kullanıldığını bildirmiştir. Aynı yıl, Minnesota Üniversitesi'nde Tadavarthy, Ivalonun partikül formunu kalıcı embolik ajan olarak kullanmıştır (7).

4.2 Perkütan Transkateter Embolizasyon

Perkütan transkateter embolizasyon, tedavi amacıyla damarda tıkanma yaratmak için intravasküler partikül, sıvı ya da mekanik ajanların yerleştirilmesi

işlemi olarak tanımlanabilir (8). Embolik vasküler oklüzyon, geniş arterlerden venlere ya da kapiller yatağa kadar tüm seviyelerde geçici ya da kalıcı olarak uygulanabilir. Amaç kür ya da lezyonun palyasyonu olabilir.

Başarılı embolizasyon, fokal lezyonun devaskülarizasyonu ya da hedef organ ya da vasküler yatağın istemli olarak kan akımının kesilmesi ya da azaltılmasıyla sonuçlanır. Teknik başarıdan söz edebilmek için anjiyografi sırasında oklüzyonun gösterilmesi gereklidir. Klinik başarı, embolizasyondan sonraki ilk 30 günde ortaya çıkan sonuçları yansıtır ve yakın hasta takibi ile değerlendirilir. Tam klinik başarı, embolizasyon işlemi öncesi var olan bulgu ve semptomların tamamen ortadan kaybolması olarak tanımlanabilir. Tam olmayan klinik başarı, işlemden sonra bulgu ve semptomlarda belirgin iyileşme ve hastanın klinik gidişinde pozitif etki olarak tanımlanır.

Hedef alan, devaskülarize edilecek, fokal lezyon, damar, damar yatağı ya da organdır. Hedef iskemi, hedefin vasküler sınırları içerisindeki alanlarda devaskülarizasyon sonucunda ortaya çıkan semptomları tanımlar (Örneğin, üst gastrointestinal kanamayı durdurmak amacıyla gastroduodenal arter embolizasyonu sonrasında oluşan duodenal stenoz). Hedef dışı embolizasyon, embolik materyalin istenmediği halde hedef alan dışındaki bir bölgede bulunması olarak tanımlanır (Renal embolizasyon sırasında ortaya çıkan kolonik ya da spinal enfarkt).

TAE Endikasyonları

1. Konjenital ya da edinsel vasküler anomalilerin embolizasyonu (ör. Anevrizma, psödoanevrizma, arteriyovenöz fistül, arteriyovenöz malformasyon ve hemanjiyom).
2. Akut ya da tekrarlayan hemorajinin tedavisi (ör. hemoptizi, gastrointestinal kanama, post travmatik ve iyatrojenik kanama ve hemorajik neoplazi).
3. Neoplazilerin palyasyon amaçlı devaskülarizasyonu ya da cerrahi sırasındaki kan kaybının azaltılması (ör. Baş-boyun tm ve menenjiyomlar gibi)

4. Hastada zararlı etkilere yol açan non-neoplastik dokunun ablasyonu (ör., refrakter renovasküler hipertansiyon, hipersplenizm, proteinüri, varikosel, priapizm, pelvik konjesyon sendromu ve abdominal gebelik).
5. Normal dokuyu korumak için akımın yeniden düzenlenmesi (ör., hepatik arter kemoembolizasyonunda gastroduodenal arter embolizasyonu ya da pelvik hemoraji tedavisinde proksimal süperior gluteal arter embolizasyonu).

Perkütan transkateter embolizasyon kararı, her hasta için risk ve yararlar değerlendirildikten sonra verilmelidir. Koagülopati, sepsis ve renal yetmezlik, perkütan kateter embolizasyon için göreceli kontraendikasyonlardır. Hedef bölgeye ulaşım için emniyetli yaklaşımın olmaması diğer bir kontraendikasyonu oluşturmaktadır. Bazı hastalarda, hedef ve komşu vital yapılar arasında vasküler bağlantı olabilir (ör, bronşiyal, interkostal ya da lomber damarlardan kaynaklanan spinal arterler). Bu durum, bazı yazarlar tarafından mutlak kontraendikasyon; diğerleri tarafından ise göreceli kontraendikasyon olarak kabul edilir.

Komplikasyonlar

Komplikasyon oranları operatörün deneyimine, vasküler alana, spesifik lezyonun özelliklerine ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Hemodinamik instabilitesi, multiorgan yetmezliği, malignansi, koagülopati, renal yetmezlik ya da enfeksiyonu olan hastalarda daha yüksek komplikasyon oranları görülecektir. Anjiyografik işleme ait komplikasyonların tümü, perkütan transkateter arteryel embolizasyon için de geçerlidir. Splenik embolizasyonda ve bakteriyel kontaminasyon oranının yüksek olduğu durumlarda (ör, kolon, açık travma ve bazı hepatik embolizasyonlarda) antibiyotik profilaksisi ile enfeksiyon komplikasyonları azaltılabilir.

Embolizasyon işlemi her zaman kontrol anjiyografi ile tam embolizasyonun sağlandığı gösterildikten sonra sonlandırılmalıdır. Tam olmayan embolizasyon işleminin operasyon sırasında kanama riskini arttırabileceği gösterilmiştir (9). Tam olmayan embolizasyonun hemolize neden olabileceği bildirilmiştir (10). Perkütan transkateter embolizasyonda karşılaşılabilecek majör komplikasyonlar Tablo 1'de sıralanmıştır:

Komplikasyon	Oran (%)
Sepsis	<1
Abse	0.3-4.8
Hedef iskemi	0.4-8
Hedef dışı embolizasyon	0.6-5.5
Hemoraji	<1
Spinal enfarkt	<1
Ölüm (işleme bağlı)	0.3-0.9
Tüm majör komplikasyonlar	0.6-12

Tablo 1

4.3 Transkateter Arteriyel Embolizasyonda Kullanılan Embolik Ajanlar

Etkili embolizasyon teknikleri için, hedef patolojinin ve vasküler anatomisinin, embolik ajanları hedefe ulaştırmada kullanılacak kateter gibi aygıtların ve doğal olarak seçilecek embolik ajanın özelliklerinin çok iyi bilinmesini gerektirir.

Embolik ajan seçimi, tıkanacak damarın çapı ve yaratılacak oklüzyonun ne kadar uzun sürmesinin istendiğine bağlıdır. Geniş damarların oklüzyonunda koil ya da balon gibi mekanik embolik ajanlar kullanılabilir. Ana damarın daha küçük boyutlu dallarının ve kapiller düzeydeki damarların embolizasyonu için partikül ya da sıvı ajanlar tercih edilir.

İdeal bir embolik ajandan, standart boyutlarda (aynı üretim boyutunda farklı partiküller arasında boyut eşitliği) ve radyopak olması, kateterde tıkanma yaratmaması, toksik ve alerjenik olmaması ve ucuz olması beklenir. Embolik ajan, hedef vasküler alana mikrokater sisteminden kolayca aktarılıp istenilen süre boyunca hedef organı devaskularize durumda bırakabilmelidir. İdeal embolik ajanın üretimine yönelik çabalar devam etse de bugün kullanımda olan

embolik ajanlardan hiç birisi bu özelliklerin hepsine aynı anda sahip değildir. Farklı endikasyonlarda, embolik ajanların farklı özelliklerinden faydalanılır ve her bir ajanın hazırlanması ve kullanılması farklılık gösterir. Her bir klinik durum ve endikasyon için uygun embolik ajanın seçimi ve uygun ve güvenli bir teknik kullanarak embolizasyonun gerçekleştirilmesi girişimsel radyoloğun görevidir.

Aşağıda, bazıları günümüzde de kullanılan ve tarihsel önemi olan partikül ve sıvı embolik ajanların özellikleri tartışılmıştır. Bu tartışmada; koil ya da ayrılabilir balon gibi mekanik embolik ajanlar yer almamaktadır.

Gelfoam

Gelfoam, steril kağıtlar ya da toz formunda sunulan ucuz bir jelatin süngerdir. Mekanik obstrüksiyon, tromboz ve damar duvarında inflamasyon yaratarak damarda tıkanmayı sağlar. Gün ve haftalar içerisinde; jelatin çözülür ve arterin rekanalizasyonu gerçekleşir (11). Kalıcı oklüzyona neden olmadığından; travma ve peptik hastalık gibi dokunun iyileşmesi beklenen durumlarda ya da rezeksiyondan hemen sonra kan kaybını azaltmak için kitle ya da organın geçici devaskülarizasyonu için kullanılabilir. 2-4 mm. çapındaki damarlar için, 2-3 mm. genişliğinde ve 5-10 mm. uzunluğunda gelfoam kesilip iki parmak arasında yuvarlanarak şekil verilir ya da steril drape kullanılarak rulo haline getirilerek gelfoam torpidoları oluşturulur. Torpido, seyreltilmiş kontrast ile doldurulmuş 1 mL.'lik enjektörün ucuna takılır ve floroskopi eşliğinde hedef damara enjekte edilir. Hedef dışı bir artere reflüyü engellemek için kateter damar içerisine güvenli bir şekilde yerleştirilmelidir. Peptik ülserle bağlı kanamada gastroduodenal arterin pankreatikoduodenal dalları gibi küçük dalların embolizasyonunda, gelfoam 1-2 mm.'lik parçalara ayrılıp 3 mL.'lik enjektöre yerleştirilir. Bu enjektör seyreltilmiş kontrast ile doldurulmuş başka bir 3 mL.'lik enjektör ile üç yollu stopcock aracılığıyla birleştirilerek gelfoam ve kontrast hızlı bir şekilde aspire edilip enjekte edilerek karıştırılabilir. Daha sonra, distal dallarda tama yakın staz başlayana kadar karışım yavaşça enjekte edilir. Geniş ana arteri embolize etmek için torpidolar eklenebilir. Tam staz tercih edilmez; çünkü o noktadan sonra gelfoam hedef arterden başka bir yöne doğru reflü yapabilir. Kontrastla dolu enjektörde, gelfoam enjektörün arkasında

toplanır. Bunu engellemek için enjeksiyon sırasında enjektörün ucu yukarıya bakmalıdır.

Duodenal kanamayı tedavi etmek için karışım gastroduodenal arterde kullanıldığında; midenin büyük kurvatürünü korumak ve karışımı pankreatikoduodenal dallara yönlendirmek için, sağ gastroepiploik arterin proksimal kesimi metalik sarmallar ile oklüde edilebilir.

Gelfoam tozları, 40-60 μ boyutlarındadır ve 100-200 μ çapındaki damarları oklüde edebilirler. Yukarıda söz edilen gelfoam parçacıkları ile oluşturulan karışım ve gelfoam torpidoları ile karşılaştırıldığında gelfoam tozları daha distal düzeyde oklüzyona ve daha ağır iskemiye yol açarlar. Bu nedenle; tümör ve organların preoperatif embolizasyon için kullanışlı olmakla birlikte doku nekrozu riski nedeniyle gastrointestinal hemorajilerde kullanılmamalıdır.

Mikrofibriller kollajen

Avitene ve Angiostat, sığır derisinden elde edilen kollajen lif preparatlarıdır. Lifler, 5 μ çapında ve 70-200 μ uzunluğundadır ve 25-250 μ çapındaki damarlarda tıkanmaya neden olurlar. Avitene, granümatöz reaksiyona yol açarken, Angiostat inert bir maddedir ve mekanik obstrüksiyon oluşturur (12). Damarlarda rekanalizasyon yaklaşık 1 hafta içersinde başlar ve 1-2 ay devam eder. Kollajenin kendisi, yıkılıp 3 ay sonra tamamen rezorbe olur. Gelfoam tozları gibi; kollajen lifleri de küçük boyutları ve enfarkt riski nedeniyle gastrointestinal sistem kanamalarının embolizasyonunda uygun değildir. Kollajen, tümör embolizasyonunda preoperatif ve palyatif amaçla kullanılabilir ve karaciğer kitlelerinde kemoembolizasyonda da kullanılmıştır.

Nişasta mikrosferleri

Bu biyobozunabilir partiküller, patates nişastasından üretilirler. Sferik şekillidirler ve kateterden kolayca geçmelerini sağlamak için deforme olabilirler. Nişasta, amilaz tarafından hızla metabolize edilir. Yarı ömrü 25 dakika olduğundan; iskemi kısa sürer ancak periferik oklüzyon nedeniyle ağır bir iskemi söz konusudur. Ana kullanım alanı, kemoembolizasyonda geçici iskemi sırasında yüksek oranda ilaç salınmasının sağlanmasıdır (13).

Sıvı Embolik Ajanlar

Prekapiller düzeyde kalan partiküllerden farklı olarak sıvı sklerozan ajanlar, kapiller seviyeye ve venöz dolaşıma geçebilirler. Tümör, organlar, venler ve vasküler malformasyonların ablasyonu gibi mutlak doku yıkımının istendiği durumlarda, bu özellikleri sıvı sklerozanları avantajlı hale getirmektedir. Vasküler oklüzyon, tromboz ve genelde kalıcı olan damar endotelinin destrüksiyonu ile oluşur.

Sıvı ajanların kullanımı, partiküllerle karşılaştırıldığında daha zordur. Radyoopak olmamaları ve dokuda daha derine penetre olmaları dağılımlarının kontrol edilmesini zorlaştırır ve hedef dışı embolizasyon riskini artırır. Buna örnek olarak; renal tümör ablasyonunda alkol kullanımını ele alabiliriz. Tümörün alkol ile yıkanması yüksek akımlı renal venöz sistemde hızlı dilüsyon nedeniyle zararlı değildir. Ancak; perinöral dolaşım ile bağlantılı anjiyografik olarak görüntülenemeyen retroperitoneal dalların perfüzyonu, paralyze neden olabilir ve aortaya reflü viseral enfarkt ile sonuçlanabilir. Sıvı sklerozan ajanları enjekte ederken mümkün olan her durumda oklüzyon balonu kullanılması önerilmektedir. Genelde kullanılan teknikte, renal arterde oklüzyon balonu şişirilir ve tümörü doldurmak için gerekli kontrast miktarını belirlemek için yeterli miktarda kontrast enjekte edilir. Daha sonra balon indirilir; kontrast geri çekilir ve balon tekrar şişirilir ve alkol enjekte edilir. Trombozun gerçekleşmesi için, balon, birkaç dakika şişmiş halde bırakılır. Balon indirilmeden önce kateter, arterde alkol kalıp aortaya reflü olmasını engellemek için aspire edilir.

4.4 Çalışmada Karşılaştırılan Embolik Ajanlar

Polivinil alkol partikülleri (PVA)

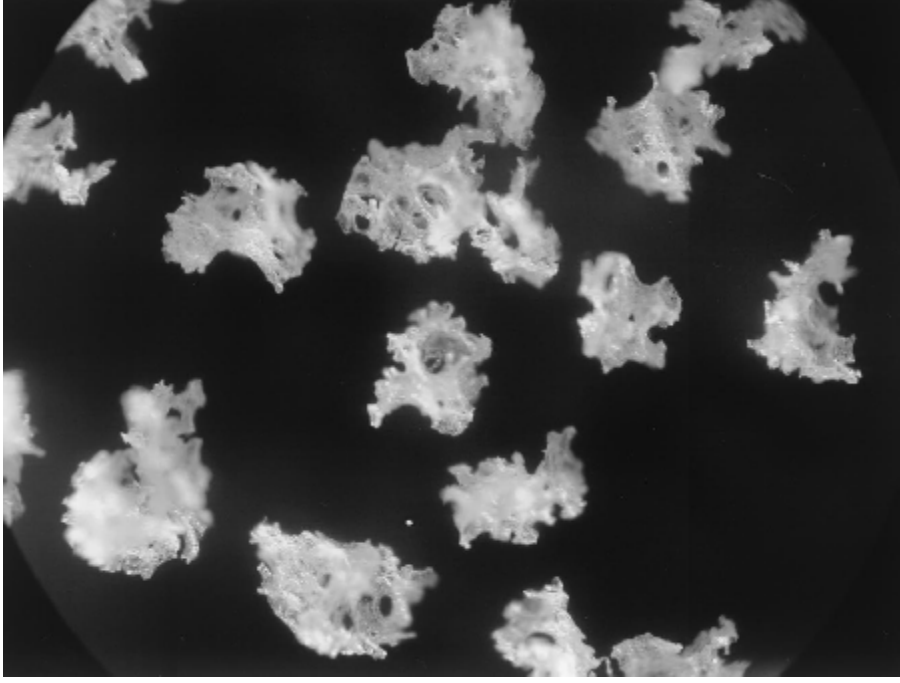
Polivinil alkol (PVA), inert plastik bir sünger olup, bloklar ya da yapraklar halinde ya da 100-1000 µ arası boyutlarda kaba şekilli partiküller olarak piyasaya sunulmuştur. Damar lümeninde, kalıcı mekanik oklüzyon ve takip eden trombüs ve fibrin oluşumuna neden olur (14). Düzensiz krater şeklindeki

yüzeyleri nedeniyle; agregatlar halinde toplanıp nominal boyutlarından daha büyük damarlarda oklüzyona yol açma eğilimleri vardır. Özellikle süspansiyonun yoğun olduğu durumda; kateter oklüzyonu, sık karşılaşılan bir sorundur. PVA süspansiyonu, 1 mL.'lik küçük şişenin içeriği 25 mL. kontrast ile steril metal bir kaptaki karıştırılıp; 3 ya da 5 mL.lik bir enjektör kullanılarak karışım homojenize edilir. Bu işlem sırasında, partikülleri tutabilecek hava kabarcıkları oluşturmamaya dikkat edilmelidir. Spinal malformasyonlar gibi daha küçük vasküler alanlarda daha düşük partikül-kontrast oranları kullanılabilir. PVA karışımı hazırlamada diğer bir yöntem de, 0.1-0.2 mL.'lik PVA 5 ml: lik enjektöre çekildikten sonra; stopcock ile diğer bir 5 mL.'lik enjektörle birleştirilip gelfoam karışımı hazırlanırken kullanılan yöntemle benzer şekilde karıştırılmasıdır. Kateterin tıkanmasını engellemek için mikrokaterlerde 250 µm'den küçük partiküller kullanılmalıdır. Gelfoamdaki gibi; PVA partikülleri de kontrast içerisinde yüzme eğiliminde olduğundan; enjeksiyon sırasında enjektörün ucu yukarıyı işaret etmelidir.

PVA embolizasyonunun kalıcılığı ve distal seviyedeki oklüzyon yeteneği, arteriyovenöz malformasyonlarda ve tümörlerde tercih edilen embolik ajan olmasını sağlamıştır.

PVA, 1974 yılından beri intravasküler embolik ajan olarak kullanılmaktadır ve histolojik etkileri çok iyi tanımlanmıştır. Bu etkiler inflamatuvar yabancı cisim reaksiyonundan damar duvarının fokal anjiyonekrozu ve tromboza kadar değişmektedir (15). PVA partiküllerine bağlı anjiyonekroz partiküllerin damar duvarı ile temas halinde olduğu lokalizasyonlarda gerçekleşmekte ve perivasküler yanıtı neden olmaktadır. PVA partiküllerinin yarattığı oklüzyonun süresi oldukça değişkendir. Trombusun organizasyonu, inflamatuvar infiltratın rezolüsyonu ve bağ dokunun büyümesi sonucunda aylarca süren oklüzyonlar rapor edilmiştir (16). Bununla birlikte; literatürde trombus rezorbsiyonu ve anjiyogeneze bağlı rekanalizasyonlar da bildirilmiştir (15).

Üretim ve kalibrasyon aşamasındaki yeni gelişmelere karşın bu materyalin düzensiz şekli partiküllerin granülometrik boyutlarında büyük değişkenliğe neden olmaktadır. Arteriyel oklüzyon düzeyi (hedef arterin lümen çapı), oklüzyona neden olan partiküllerin üretim çapları ile korole değildir (17).



Resim 1: 300–500- μ m partikül ajanların 10x büyütmede fotomikrografilerinde PVA partiküllerinin düzensiz şekilleri ve homojen olmayan boyutları görülmektedir.

PVA partiküllerinin vasküler yapıya penetrasyonlarını birçok etken belirlemektedir. Partiküllerin ambalajlarında belirtilen boyutu belirleyen orta aks çapıdır ve partiküllerin damar içersinde akıma paralel olarak uzun eksenleri boyunca yerleşecekleri ve kendi çaplarına yakın bir damar segmentine ulaştınca burada takılacakları öngörülmüştür. Fakat, bu düzensiz şekilli partiküllerin uzun eksenleri orta eksenlerindeki çaplarından çok daha uzundur (18). PVA partiküllerinin bu özellikleri embolizasyon sırasında kateterin tıkanmasına ya da daha sonra kapiller yatağın revaskülarizasyonuna yol açacak proksimal geniş damar oklüzyonuna neden olabilir(18).

Polivinil alkol mikroküreleri (ContourSE ®)

PVA partikülleri kullanımı ile ortaya çıkan sorunlara çözüm bulmak amacıyla sferik ajanlar geliştirilmiştir. Sferik ajanlardan beklenen agrega olmama, boyut homojenitesi ve mikrokateterden kolayca enjekte edilebilme gibi özellikleri içeren bir ajan elde etmek ve PVA'nın yıllarca kullanımı sonrasında kabul edilmiş biyouygunluğundan faydalanmak için 2002 yılında PVA

mikroküreleri (PVAS) üretilmiştir (Contour SE®, Boston Scientific Corp., Fremont CA, ABD). Üretici firmaya ait kullanım kılavuzunda vial içerisinde 1 ya da 2 mL.'lik embolik materyel ile birlikte 5 mL. salin bulunduğu bildirilmektedir. Materyel bu bileşime 5 mL. kontrast madde eklenerek hazırlanır. Siskin ve ark. (1), domuz böbrek modelinde, PVA mikrokürelerini PVA partikülleri ve tris akril jelatin mikroküreleri ile karşılaştırdıkları çalışmalarında bu ajana ait aşağıdaki özellikleri bildirmişlerdir:

PVA mikroküreleri, PVA partiküllerine oranla diğer tüm sferik ajanlar gibi daha distal oklüzyona neden olmakta ve daha küçük boyutlu arterlerde izlenmektedir. Ajanlar inflamatuvar yanıt açısından karşılaştırıldıklarında en hafif yanıt PVA mikrokürelerin kullanıldığı olgularda saptanmıştır. PVA içeren ajanlara yanıtta akut dönemde nötrofillerin baskın olduğu daha sonra ise dev hücre reaksiyonunun daha belirgin olarak ortaya çıktığı gözlenmiştir. Diğer ajanlarda ise inflamatuvar yanıtın daha geç dönemde ortaya çıktığı ve lenfositlerin daha sık olarak gözlemlendiği bildirilmiştir. Embolizasyona bağlı olarak gelişen perivasküler inflamasyonun tedavi sonrasında görülen postembolizasyon sendromunun temeli olduğu düşünülmektedir. Bu araştırmanın sonucunda ayrıca PVA mikrokürelerinin hedef organ embolizasyonu oluşturmada diğer ajanlarla benzer etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.

Laurent ve ark. ise koyun böbrek modelinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında (3) aynı boyuttaki PVA mikrokürelerinin EM'lere oranla daha distal oklüzyon sağladıklarını belirtmiştir. Literatürde PVA mikrokürelerinin, beyin ve spinal hemanjiyoblastomlarda preoperatif embolizasyonunda, uterin fibroid embolizasyonda ve idiyopatik portal hipertansiyonda parsiyel splenik embolizasyon amacıyla kullanıldıkları bildirilmektedir.

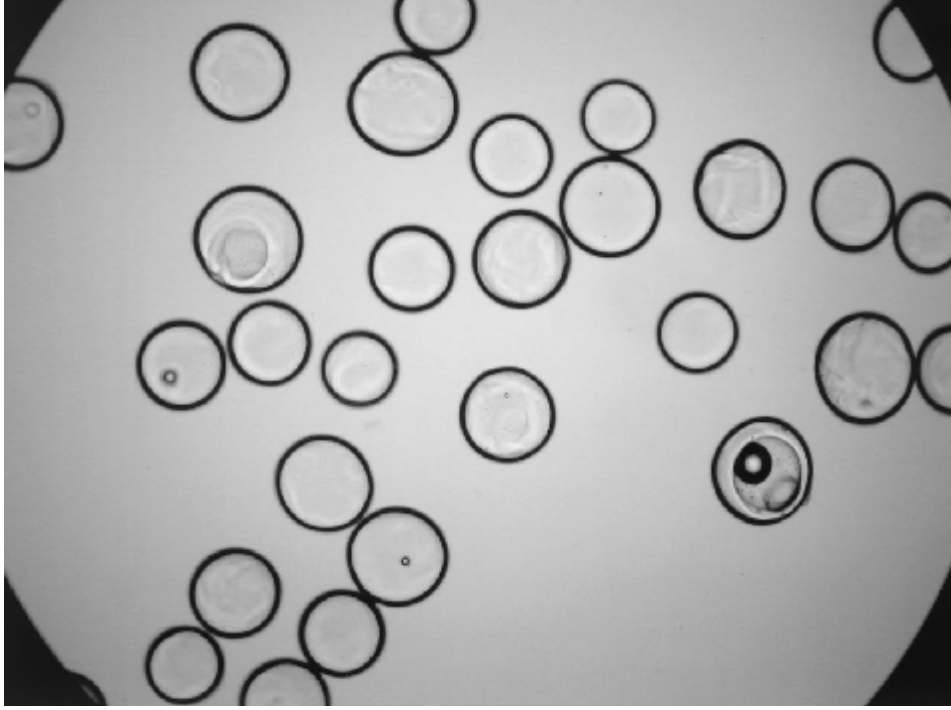
Trisakril Jelatin Mikroküreler (Embosphere ®)

Trisakril jelatin mikroküreler; metinde üretici firmanın kullandığı isimle (Embosphere®) anılmıştır. Bu yazım yönteminin nedeni bu ajan ile aynı özelliklerde klinik kullanım onayı almış başka bir ajanın bulunmamasıdır. Embosphere® (EM), 1997 yılında Avrupa Birliği'nde AVM embolizasyonları,

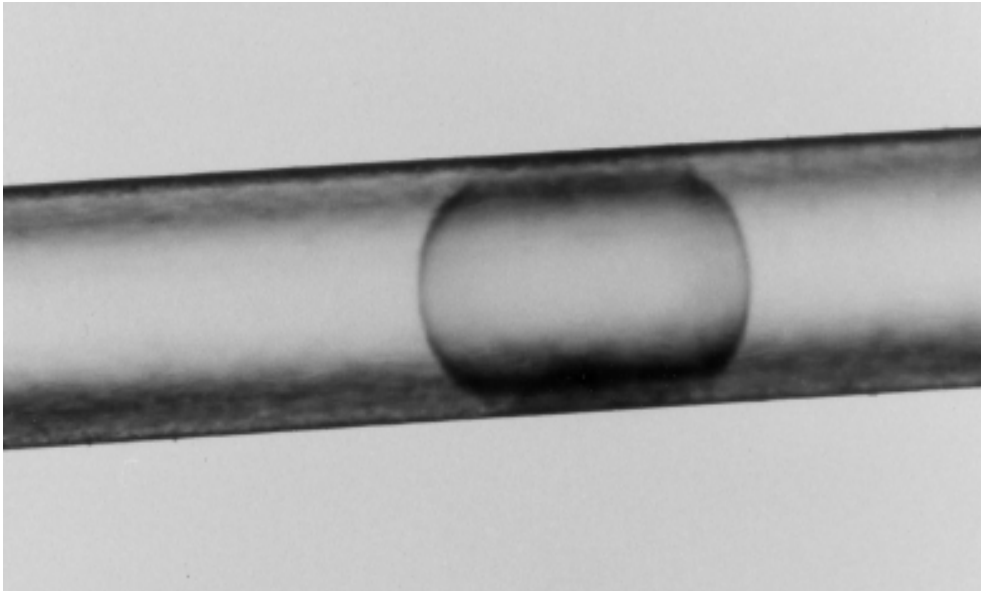
hipervasküler tümör embolizasyonları ve hemorajilerde kullanılmak üzere onay almıştır. ABD’de ise; 2000 yılında hipervasküler tümör ve AVM embolizasyonlarında kullanılabilmesi FDA tarafından onaylanmış ve 2002 yılında ise uterin leiomyomlarda kullanılmaya başlamıştır. EM, porsin jelatin ile birleştirilmiş ve kalibre edilmiş akrilik polimer mikrokürelerdir. Hidrofiliktirler ve abzorbsiyon özellikleri yoktur. Steril apirojen % 0.9’luk NaCl ile birlikte 1 ya da 2 mL.’lik önceden hazırlanmış karışımlar Luerlock tipi enjektörlerin (Resim 2) içerisinde piyasaya sürülmüştür. Mikrokürelerin tümü düzgün yüzeyli ve küre şeklindedir. Bu özelliklerinin mikrokürelerin hedef embolizasyon alanının proksimalinde toplanma olasılığını azaltacağı düşünülmüştür (Resim 3). Farklı boyutlardaki partiküller uygun boyutlu mikrokaterlerden kolayca enjekte edilebilir ve bir miktar komprese olarak kateter boyutuna uyum sağlarlar (Resim 4). EM partikülleri kendi boyutlarından daha küçük çaplı kateterlerden dahi geçebilmiştir (6). Üretici firmanın kullanma kılavuzundaki verilere göre 100-300 µm boyuttaki ürünün 1 mL. sinde 100.000 partikül bulunmaktadır. Enjektörün içerisindeki karışıma steril bir kaptan %50- %50 salin ve kontrast eklendikten sonra 1-3 mL.’lik enjektörler kullanılarak embolik madde mikrokaterlerden enjekte edilir.



Resim 2: 2 mL.’lik enjektör içerisinde hazırlanmış 700-900 µm EM partikülleri.



Resim 3: Embosphere® mikrokürelerinin tümünün düzgün yüzey özellikleri ve şekilleri görülmektedir.



Resim 4: Mikrokateterinin distal şeffaf kısmı (iç lümen çapı yaklaşık 360 μm) içerisinde 700-900 μm embosfer partikülünün deforme olarak kateter lümeninin şeklini aldığı görülüyor.

EM' lerin daha derine penetre olabilme yetenekleri sayesinde menenjiyom gibi hipervasküler tümörlerde daha etkin embolizasyon sağlanabilir. Embolizasyon bu tümörlerin tedavisinde cerrahiye alternatif olabilir (19). Bendzus ve ark. menenjiyomların preoperatif embolizasyonunda EM ve PVA partiküllerinin etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada postembolizasyon anjiyogramlarında devaskülarizasyon açısından anlamlı bir fark bulmadıkları halde; cerrahi sırasında embosfer kullanılan olgularda belirgin bir biçimde daha az kanama ile karşılaştıklarını belirtmişlerdir.

Uterin fibroid olguları gibi tümörlerin çevre dokuların gereksiz nekrozuna neden olmadan EM ile sınırlı embolizasyonu, küratif bir tedavi seçeneği olarak öne sürülmüştür (20) .

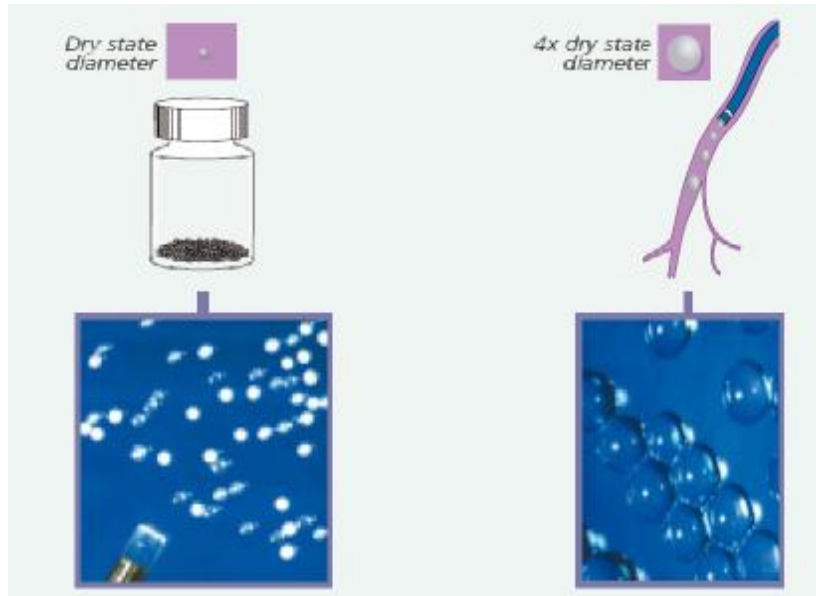
Beaujeux ve çalışma arkadaşları (21), embolizasyon sırasında tam oklüzyon sağlamak için partikül boyutunu giderek arttırmak gerektiğini belirtmişlerdir. Araştırmacılar, bu durumu partikül boyutunu belirlemek için PVA partikülleri ile deneyimlerine dayanarak seçim yapmalarına bağlamışlardır.

Distal penetrasyon etkin embolizasyon için avantaj oluşturmakla birlikte; lezyon içerisinde arteriovenöz şant bulunması durumunda teorik olarak pulmoner embolizasyona neden olabilir (6).

Genişleyebilir mikroküreler (Quadrasphere®)

Genişleyebilir mikroküreler, aynı özelliklerde başka bir ajan bulunmadığından dolayı çalışma metninde marka adı olan Quadrasphere® (QS) adıyla kullanılmıştır. Avrupa Birliği ülkelerinde Hepasphere® adıyla karaciğer malignansilerine yönelik hepatik arteriyel embolizasyonda kullanılan ve ABD'de 6 Kasım 2006'da FDA tarafından kullanım onayı alan Quadrasphere® (QS), polivinil alkol ve sodyum akrilat kopolimerlerinden oluşmaktadır. QS, hidrofilik olmakla birlikte en önemli özelliği insan serumu, non-ionik kontrast madde ve %0.9 NaCl ile karşılaştığında kuru haldeki çapının 4 katına ulaşabilmesidir (Kuru haldeki partikül hacminin 64 katı hacme ulaşır) (Resim 5, Tablo 2). QS'den önce benzer özelliklerde bir ajan Japonya'da Shinichi Hori tarafından geliştirilmiştir (4) .

QS, önceden hazırlanmış negatif basınçlı şişelerde piyasaya sunulmuştur. Embolizasyondan önce 10 mL %50 / %50 oranında kontrast madde ve %0.9 NaCl enjektöre çekilir. 10 mL'lik enjektör embolik materyalin şişesinin lastik kapağına batırılır ve negatif basınçla kontrast ve NaCl karışımı embolik ajanla birleşir. Şişe çalkalandıktan sonra embolik karışım 10 mL.'lik enjektöre çekilir ve 10 mL.'lik enjektör 3 yollu stopcock aracılığıyla 1 mL.'lik enjektöre aktarılır. Mikrokater uygun pozisyona yerleştirildikten sonra floroskopi eşliğinde genel embolizasyon kurallarına uyularak embolizasyon gerçekleştirilir.



Resim 5

Kuru partikül boyutu µ	İyonik kontrast madde içerisindeki boyut µ	Genişlemiş partiküllerin - İnsan serumu - Non-iyonik kontrast madde - NaCl % 0.9 içerisindeki boyutları	Renk kodu	Mikroküre miktarı mg.
50-100	100-200	200-400	Sarı	25-50
100-150	200-300	400-600	Mavi	25-50
150-200	300-400	600-800	Kırmızı	50

Tablo 2

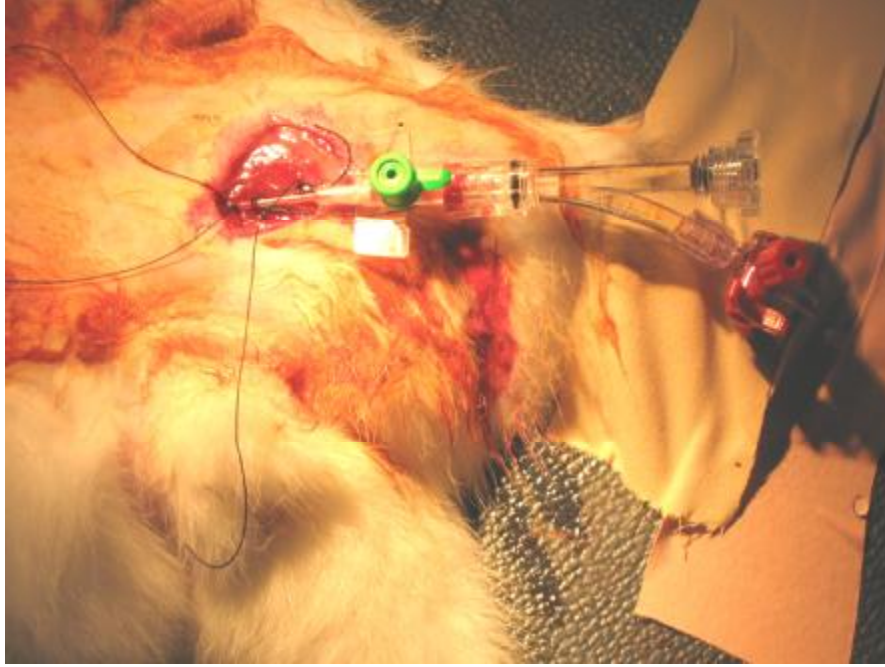
Sodyum akrilat ve vinil alkol polimerlerinin hepatoselüler karsinomların (HCC) ve yüksek akımlı arteriyovenöz malformasyon embolizasyonlarında kullanıldığı Osaka ve ark. tarafından bildirilmiştir (22, 5). Bu yayınlarda süperabzorban polimer mikrosferlerin (SAP-MS), ionik kontrast madde ve insan serumu içerisinde partikül çapının kuru halinin 2.5-3 katına çıktığı belirtilmektedir. HCC embolizasyonu sonrasında yapılan histolojik değerlendirmelerde SAP-MS partiküllerinin tümör içerisinde ve tümörün kenarlarında homojen olarak dağıldığı gösterilmiştir. Aynı merkezde yürütülen bir başka çalışmada ise (5). 25 hastada AVM'lerin primer ve preoperatif embolizasyonlarında SAP-MS kullanılmıştır. İki fasiyal ve iki parmak AVM'sinin histolojik analizlerinde partiküllerin, damar lümenine göre deforme olarak hedef lezyon içerisindeki damarları, yaratmadan lümeni oklüde ettikleri görülmüştür. Çevre dokularda inflamatuvar yanıt ya da iskemik doku hasarı tespit edilmemiştir. SAP-MS partikülleri kapiller seviyeye ulaşmamış ve normal dokuya ait mikrosirkülasyon korunmuştur.

5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Transarteriyel embolizasyon çalışmalarında tavşan böbreği modeli birçok araştırmada başarıyla kullanılmıştır (23, 24, 25, 26, 4). Çalışmamızda 16 adet 2,6-3.5 kg (ort. 3.1 kg.) ağırlığında, Yeni Zelanda suşu tavşan kullanıldı. Tavşanların sağ böbrekleri 4 farklı embolizan ajan (PVA, PVAM, EM, QS) için her grupta 4 tavşan olacak şekilde gruplandırıldı. Embolizasyon işleminden önce 1 hafta boyunca hayvanlar deney hayvanları araştırma laboratuvarında standart barınma koşullarda izlendi ve hayvanlara su ve standart yem verildi. İşlemden bir gün önce en az 12 saat boyunca besin verilmedi. Her bir hayvan 1'den 16'ya kadar numaralandırıldı. Hayvanlar işlem günü kendi kafeslerinde hastanemiz radyoloji bölümü anjiyografi ünitesine taşındı.

Anestezi için Ketamin 35 mg/kg ve Ksilazin 5 mg/kg intramusküler olarak uygulandı (23) .Hayvanlar taşıma tahtasına fikse edildikten sonra, sağ kasık temizlenip sağ femoral arter eksplere edildi. Sağ femoral arterin distal kesimi ligate edilip, proksimaline 4,0 ipek sütürle tansiyon uygulanırken 18G branül ile

ponksiyon yapıldı (5,6). Daha sonra branül arkasına “Y” konnektör eklendi ve sistem 2 mL serum fizyolojik %0.9 NaCl ile irriga edildi (Resim 6).



Resim 6: Femoral artera yerleştirilmiş 18G branül ve bunun arkasına eklenmiş “Y” konnektör sistemi görölmektedir. Sistem femoral artere sütünlerle sabitlenmiştir. Kontrast ve serum fizyolojik %0.9 enjeksiyonu için “Y” konnektörün bir ucuna üçlü musluk eklenmiştir.

Bu sistem sağ kasığa fikse edildikten sonra, hayvanlar anjiografi masasına sırayla taşındı (Resim 7).



Resim 7: Femoral artere yerleştirilmiş kateter sistemi ile birlikte tavşan anjiyografi masasına steril koşullarda yatırılmıştır.

İlk anjiyografi sırasında, 2.3 F mikrokater (SL-10 Boston Scientific/Target Therapeutics Inc., Fremont, California, ABD) ve 0.016 inch J tel (Transcend 14 guidewire Boston Scientific/Target Therapeutics Inc. Fremont, California, ABD), femoral artere yerleştirilip ilk önce abdominal aortogram elde edildi. Bilateral böbreklerin normal fonksiyonu ve damarlanması görülüp onaylandıktan sonra sağ böbrek selektif olarak kateterize edildi ve 2 mL. kontrast madde (İomeron 300/100, Bracco Imaging. ing SpA, Milan, İtalya) kullanılarak renal anjiyogramlar elde edildi. Bu işlemler daha önceden tanımlanmış benzer hayvan modelleri ile uyumlu idi (25). Daha sonra ana renal arterden embolizan madde enjeksiyonu yapılarak sağ böbrek embolize edildi. Birinci grupta PVA (150-250 μ m), 2. grupta PVAS (150-300 μ m), 3. grupta EM (100-300 μ m) (1) ve 4. grupta QS (50-100 μ m) 1 mL. lik solüsyonları 10 mL salin ve 10 mL. kontrast madde ile seyreltildi. Her bir tavşan için tüm işlem boyunca kullanılacak toplam kontrast madde miktarının kilograma 2 mL standartı ile 7 mL.'yi geçmemesi sağlandı. Kateter, her enjeksiyondan sonra 3 mL. serum fizyolojik, %0.9 NaCl ile yıkandı.

Başarılı embolizasyon için kriterler embolizan ajanların tümü için, akımda staz, parankimal boyanma ve kontrast maddenin renal arter proksimaline reflüsü olarak kabul edildi (6).

Sağ renal arter kateterize edildikten sonra başarılı embolizasyon kriterleri sağlanana dek yavaş enjeksiyon uygulanmıştır. İşleme alınan her tavşanda kullanılan her bir ajan için embolizasyon başlangıcından bitimine kadar geçen süre (dakika) ve kullanılan toplam embolik ajan miktarı (mL.) kaydedildi. Aynı zamanda embolizasyon sonrası böbrekte kontrast madde ve embolik maddenin tutulum paterni not edildi. Embolizasyon ardından kontrol anjiyografi incelemesi yapılarak tam olarak damarın oklüde olduğu görüldü. Daha sonra kateter çekildi ve 4.0 suture ile sağ femoral arter bağlandı. Hayvanlar deney hayvanları araştırma laboratuvarına geri götürüldü. Deney hayvanları araştırma laboratuvarında hayvanlar standart barınma ve beslenme koşullarında izlenmişlerdir. Deneyde kullanılan her hayvana işlem sonrası 3 gün boyunca intramusküler Ceftazole sodium (100 mg/kg. 1x1) enjeksiyonu yapıldı.

2 hafta sonra hayvanların sol femoral arterleri explore edildi. Sol femoral arterin distal kesimi ligate edilip, proksimaline 4.0 ipek suture ile tansiyon uygulanırken 18G branül ile ponksiyon yapıldı (23, 4). Daha sonra branül arkasına Y konnektör eklendi, irrigate edildi. Bu sistem sol kasiğa fikse edildikten sonra kontrol anjiyografi yapıldı. Sağ renal arter 2.3 F mikrokaterle (SL-10 Boston Scientific/Target Therapeutics Inc., Fremont, California, ABD) kateterize edilip öncelikle abdominal aortadan non-selektif kontrast madde enjeksiyonu yapıldı. Daha sonra selektif olarak yapılan sağ renal arter anjiyogramlarda anjiyografik enfarkt ve rekanalizasyon embolizasyon kontrol edildi. Kontrol anjiyografik incelemeler sonrası hayvan yüksek doz ketamin kullanılarak sakrifiye edildi. Sakrifikasyondan sonra anjiyografi ünitesinde abdominal orta hat insizyonu ile diseksiyon yapıldı ve her deney hayvanında sağ böbrek histopatolojik inceleme için çıkarıldı.

Böbrekler % 10 formalin ile 24 saat boyunca fikse edildikten sonra 2 mm kesit kalınlığında, üst polünden alt pole, hilustan kortekse doğru, yüzeye dikey olarak patolojik spesimenler elde edildi. Herbir spesimen %10 formalin ile fikse edilip parafin bloklar içerisine gömüldü. Her parafin bloktan 4 mikrometre

kalınlıkta kesitler alınarak hematoksilen-eozin ve Elastica van-Gieson ile boyandı.

Tüm kesitlere optik mikroskop ile bakıldı (Nikon E600, Japan). Ölçümler x4, x10 ve x20 büyütme ile yapıldı. Embolik ajan içeren tüm damarlar ölçüldü. Oklüde olan 3 damarların, böbrek içerisindeki lokalizasyonları belirlendi. Bu şekilde renal sinüs boyunca seyreden segmental arterler, renal parankim içerisindeki dallarına kadar izlendi. Her pyramidal yapı tabanında, interlober arterlerin ayrıldığı arkuat arterler kortikomedüller bileşke boyunca böbrek konturlarına paralel olarak izlendi. Arkuat arterlerin ışınsal olarak interlobuler arterleri oluşturduğu görüldü. Derin korteks içerisindeki interlobüler arterler, süperfisiyal interlobüler arterler olarak adlandırıldı. Süperfisiyal korteks içindekiler de distal interlobuler arterler olarak adlandırıldı.

Histopatolojik kesitlerde, embolize olmuş arterler, internal elastik lamina (İEL) , media ve eksternal elastik laminadaki (EEL) ayrılma, damar duvarı ve lümenindeki değişiklikler, oblitere olmuş damarların çapları, ekstrasvazasyon, mikrosferlerin şekilleri, enfarkt hacmi, mikrosferlerdeki fragmantasyon, yabancı cisim reaksiyonu, kapiller oluşumu, embolik materyal rezorbsiyonu, inflamasyon, damar hasarı ve partiküllerin lümen içindeki çapları ölçülerek değerlendirildi.

Elastica van-Gieson boyalı kesitler, arteryel elastik liflerin boyanması için kullanıldı. Vasküler hasarlanma derecesi, 4 sıralı ölçek ile değerlendirildi (1). Bu ölçek aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Damar duvar hasarı derecesi	
0	IEL sağlam
1	IEL'de ayrılma
2	IEL ve Mediada ayrılma
3	IEL, Media ve EEL'de ayrılma

Tablo 3 (İnternal elastik lamina (İEL) , media , eksternal elastik lamina (EEL))

Intraluminal ve perivasküler hücresel yanıt, 4 dereceli inflamasyon skoru (0= inflamasyon yok, 1= hafif derecede inflamasyon, 2= orta derecede inflamasyon, 3= yaygın inflamasyon) ile değerlendirildi ve hücresel içerik not

Herbir kesitte enfarkt sınırları işaretlendi. İnfarkt hacmi ($V(\text{inf})$) ölçümü için Cavalieri'nin tarafsız hacim hesaplama yöntemi kullanıldı (27). Bu yöntemde, kesitlerde bilinen bir mesafeyle ayrılan parametreler t (10 mm), grideki tek bir noktayla ilişkili alan a (4 mm²) ve enfarkt kesitine çarpan nokta numaralarının çarpımıyla hesaplanır.

Hesaplamaların başında ilk 10 noktadan sonra, σ^2 alan varyansı, P total varyansı Nugget etkisi (i.e. her bir tahminin bağımsız varyansı), and Nug yüzdesi nokta samak için %24.86'da tutulmuştur (28). Hata oranını simgeleyen P total varyansı %6.1 olarak kabul edildi. Şekil 1'de Cavalieri yöntemiyle enfarkt hacminin hesaplanmasında kullanılan parametreler gösterilmiştir.

ÇALIŞMANIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

İstatistik programı olarak SPSS 11.0 kullanıldı. İstatiksel analiz için nümerik veriler, ortalama değer ve standart hata olarak kaydedildi. Değişkenlik ve fark analizi için Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Parametreler açısından dört grup arasında anlamlı farklılık olup olmadığına Kruskal-Wallis testi ile saptandıktan sonra gruplar arasında karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapıldı. $P < .05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

6. **BULGULAR**

6.1 **Embolizasyon Tekniği ve Anjiyografiye Ait Bulgular**

Embolizasyon tekniği embolik karışımın mikrokateterden enjeksiyonu açısından değerlendirilmiştir. Enjeksiyon tüm ajanlar için 1 mL.'lik luer lock enjektörlerle gerçekleştirilmiştir. PVA kullanılan tüm enjeksiyonlarda aynı olguda ikinci veya üçüncü enjeksiyondan sonra enjeksiyon hızında azalma ve sürtünme dikkati çekmiştir. Özellikle mikrokateter proksimal ucunda, kateterin "hub" kısmında partiküllerin birikmesi sonucunda tıkanma gerçekleşmiş ve Seldinger iğnesinin ucu kullanılarak ve serum fizyolojik ile irige edilerek bu tıkanıklık açılmaya çalışılmıştır. Tıkanıklığın açılmadığı durumlarda mikrokateter değiştirilmiştir. Diğer embolik ajanların hiçbirisinde benzer sorun yaşanmamıştır. Enjeksiyon istenilen hız ve miktarda yapılabilmiştir. Her bir ajan için mikrokateterin renal arterde istenilen düzeye yerleştirilip embolizasyon için enjeksiyona başlanması ve başarılı embolizasyon kriterlerine ulaşana kadar geçen süre enjeksiyon süresi olarak not edilmiştir. Ayrıca her olguda kullanılan toplam embolik solüsyon miktarı da kaydedilmiştir. Bu veriler ortalama değerler ve standart hata değerleri ile birlikte aşağıdaki tabloda (Tablo 4) yer almaktadır.

	MİKTAR (mL.)	SÜRE (dak.)
PVA	2.42 ± 1.20	4.75 ± 1.93
PVAS	2.95 ± 0.80	5.07 ± 2.22
EM	2.45 ± 0.60	3.17 ± 0.63
QS	0.7 ± 0.07	2.62 ± 0.24

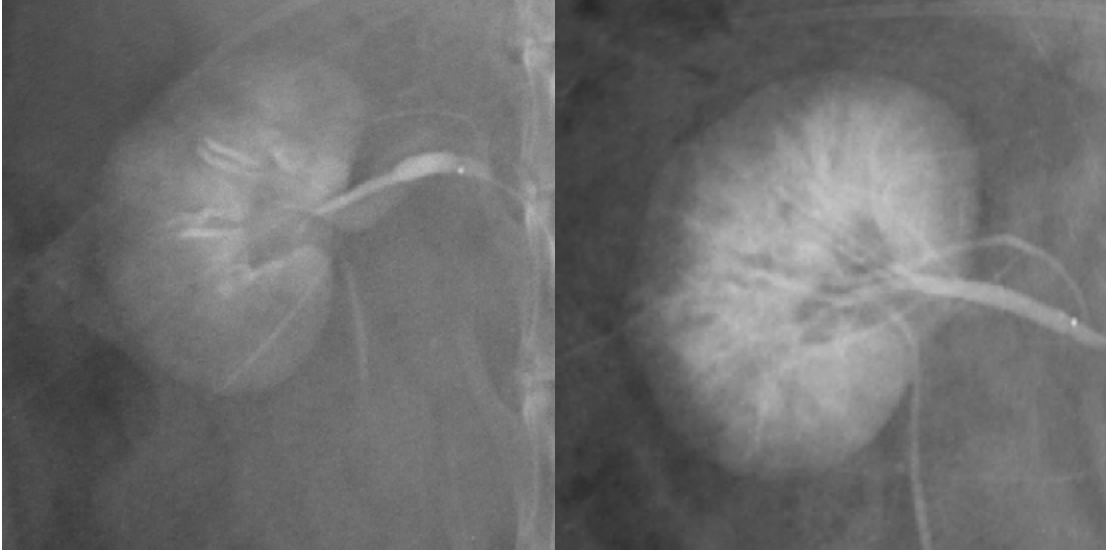
Tablo 4

Bu veriler üzerinden istatistiksel analiz yapıldığında embolizasyon süreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak kullanılan embolik karışımların miktarları karşılaştırıldığında Quadrasphere® ile daha az embolik madde kullanılarak renal arterin oklüde edilebildiği görülmektedir. QS ile yapılan embolizasyonlarda diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı (tüm gruplar için p=0.020) oranda

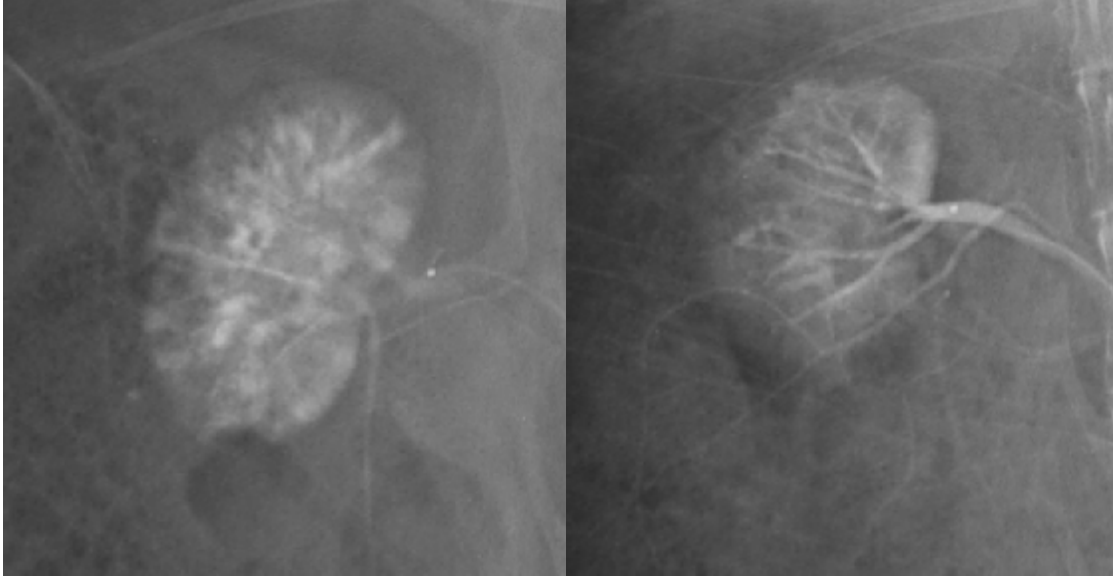
daha az embolik karışım kullanılmıştır. PVA, PVAS ve EM ajanlarının kendi aralarındaki farklar ise anlamlı bulunmamıştır.

Embolizasyon Paterni

Embolizasyon sırasında kontrast madde ile karıştırılarak elde edilmiş embolik solüsyonun hedef böbrekte dağılımı homojen veya heterojen olarak iki farklı şekilde tanımlanmıştır. PVA ve PVAS gruplarında homojen dağılım (Resim 8) gözlenirken; EM ve QS kullanılan olgularda ise böbreklerde heterojen (Resim 9) bir boyanma paterni dikkati çekmiştir.



Resim 8A-B: PVA (Res. 8A) ve PVAS (Res 8B) ile embolize edilen böbreklerde homojen embolizasyon paternleri görülmektedir.



Resim 9A-B: Resim 9A'da EM kullanılan böbrekteki embolizasyon paterninin ve Resim 9B'de QS ile embolize edilen böbrekteki embolizasyon paterninin heterojen olduğu görülmektedir.

Anjiyografik rekanalizasyon

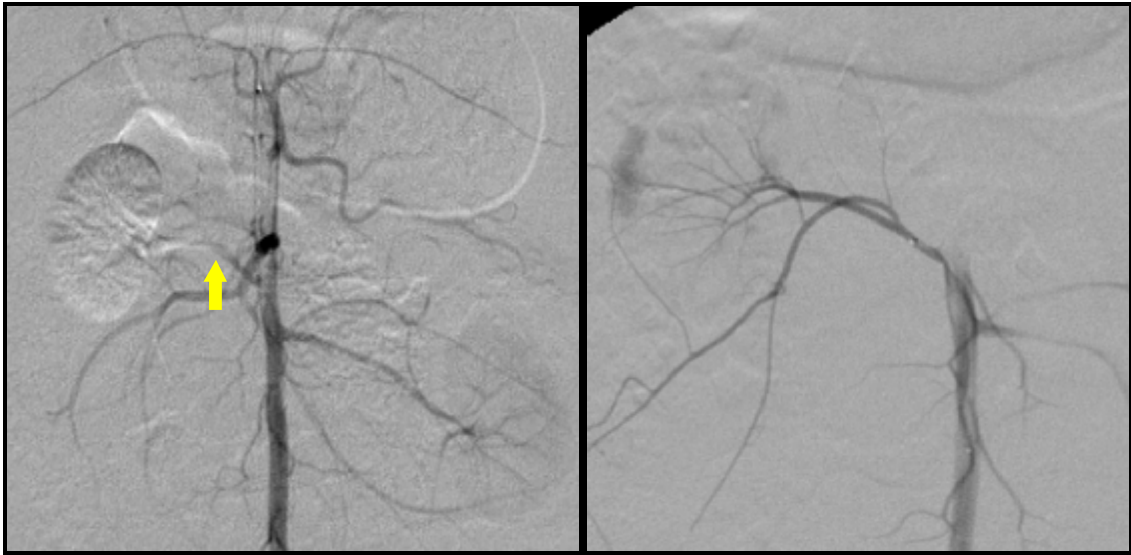
Embolizasyondan iki hafta sonra yapılan kontrol anjiyografide sağ renal arterde ve sağ böbrek damarlanmasında ortaya çıkan rekanalizasyonlar not edilmiştir (Tablo 5). PVA ile embolize edilen olguların hiçbirisinde rekanalizasyon görülmemiştir. Benzer şekilde EM grubunda da rekanalizasyon (Resim 10) saptanmamıştır. Ancak PVAS grubundaki olguların %75'inde renal arterde rekanalizasyon izlenmiştir (Resim 11). Quadrasphere grubunda ise bütün olgularda (%100) rekanalizasyon saptanmıştır (Resim 12). Rekanalizasyon açısından istatistiksel analiz amacıyla gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında Quadrasphere® kullanılan embolizasyonlarda PVA ve Embosphere®'ye oranla daha fazla ($p=0,014$) rekanalizasyon saptanmıştır.

	Anjiyografik rekanalizasyon (%)
PVA	0.0
PVAS	75.0
EM	0.0
Q	100.0 *

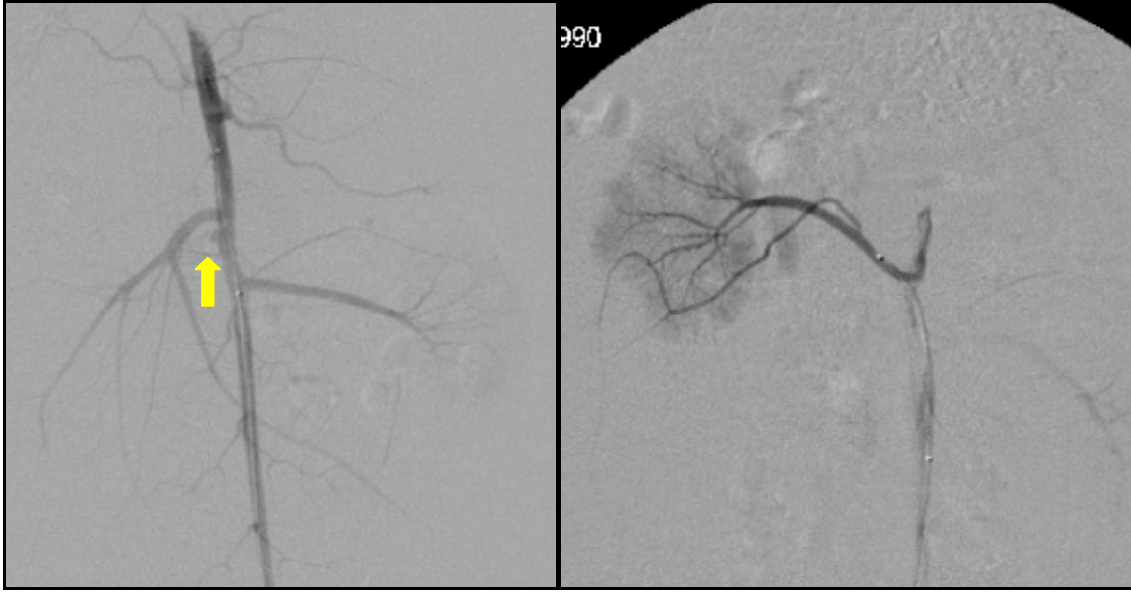
Tablo 5 (* Quadrasphere® grubunda EM ve PVA grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda rekanalizasyon saptanmıştır.)



Resim 10A-B: Resim A'da EM ile embolize edilen sağ renal arterin tamamen oklüde (sarı ok) olduğu ve sol renal arterin normal olduğu görölmektedir. Embolizasyondan iki hafta sonra yapılan kontrol anjiyografide rekanalizasyon yoktur.



Resim 11: Resim A'da PVAS ile oklüde sağ renal arter ok ile işaretlenmiştir. Sol böbrekte normal perfüzyon izlenirken embolizasyon sonrası sağ böbrekte perfüzyon yoktur. Resim B'de ise embolizasyondan iki hafta sonra yapılan kontrol anjiyografide sağ renal arterde rekanalizasyon görölmektedir ve sağ böbreğin segmenter ve lobar dalları patenttir.

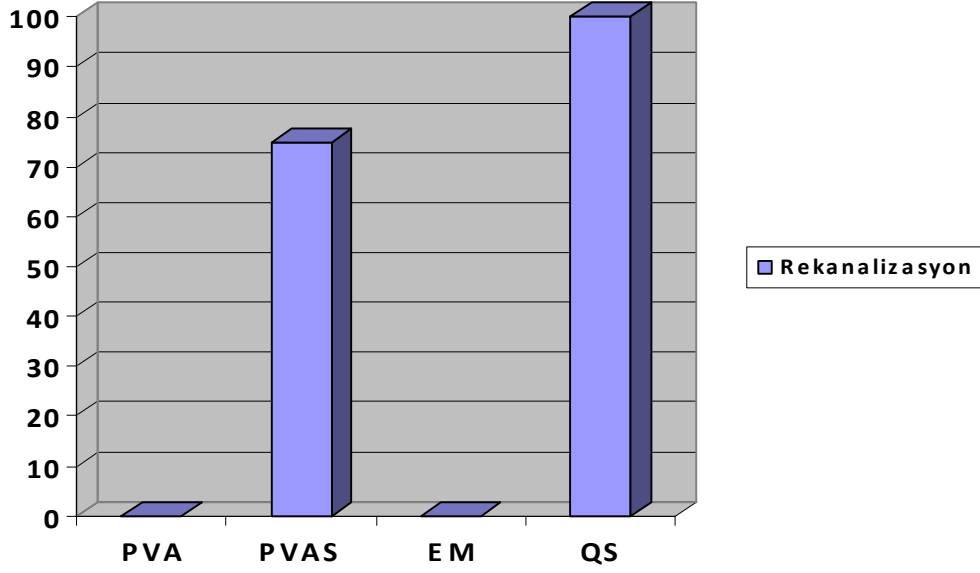


Resim 12 A-B: Resim A' da Quadrasphere ile embolize edilen sađ renal arterin tamamen oklűde olduđu gűrűlmektedir. Sol renal arter ve segmenter dallar izlenebilirken sađ renal arterin ıkımdan itibaren oklűde olduđu okla gűsterilmiřtir. Resim B'de embolizasyondan iki hafta sonra yapılan kontrol anjiyografide sađ renal arterde normal dolum izlenmektedir ve segmenter ve interlober dallar tamamen rekanalize olmuřtur.

PVAS, diğer gruplarla karşılaştırıldığında anjiyografik rekanalizasyon açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0.071$).

EM ve PVA ile embolizasyonun gerçekleştirildiği olgularda rekanalizasyon saptanmadığından istatistiksel değerlendirme bu gruplar arasında yapılmamıştır.

Tűm anjiyografik kontrollerde sol bűbrekler olası hedef dıřı embolizasyon için abdominal aortografi ile kontrol edilmiřtir. Olguların hiç birisinde sol bűbrekde hedef dıřı embolizasyon gűrűlmemiřtir.



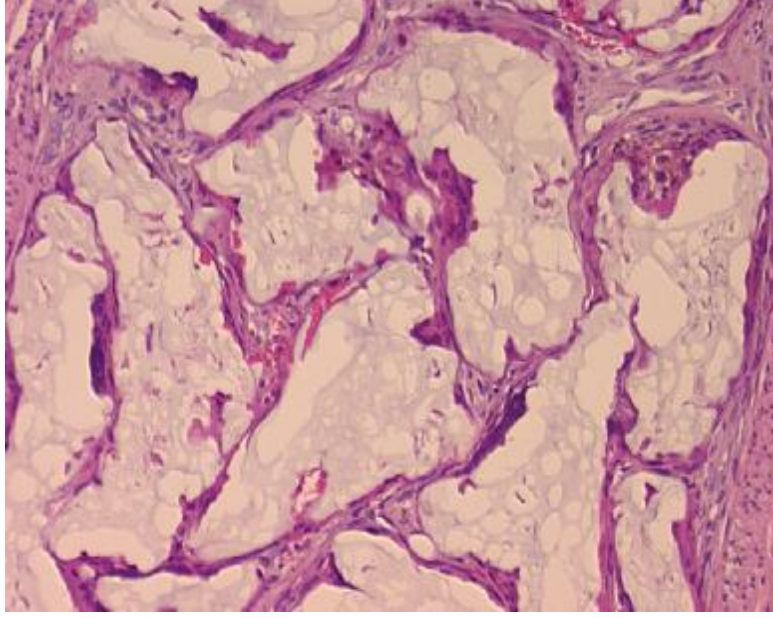
Grafik 1: Kontrol anjiyografilerde gruplarda görülen anjiyografik rekanalizasyonlar şekilde gösterilmiştir.

6.2 Histopatolojik Bulgular

Mikroskopik Özellikler ve Granülometrik Ölçümler

PVA partikülleri

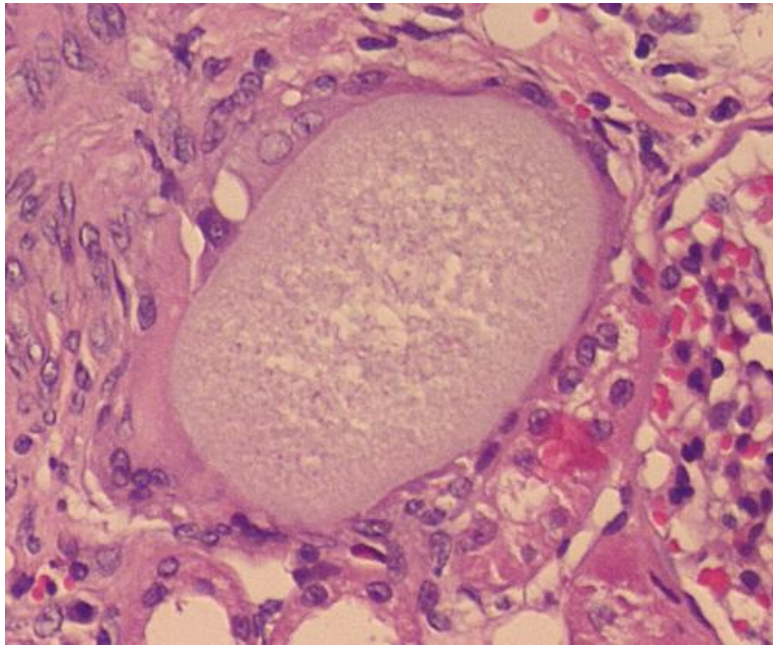
PVA partiküllerinin, damar içerisinde trombositler ile birlikte kümeler oluşturduğu gözlenmiştir (Resim 13). PVA partiküllerinin şekil ve boyut özellikleri kümeleşmeler nedeniyle ayırt edilememektedir.



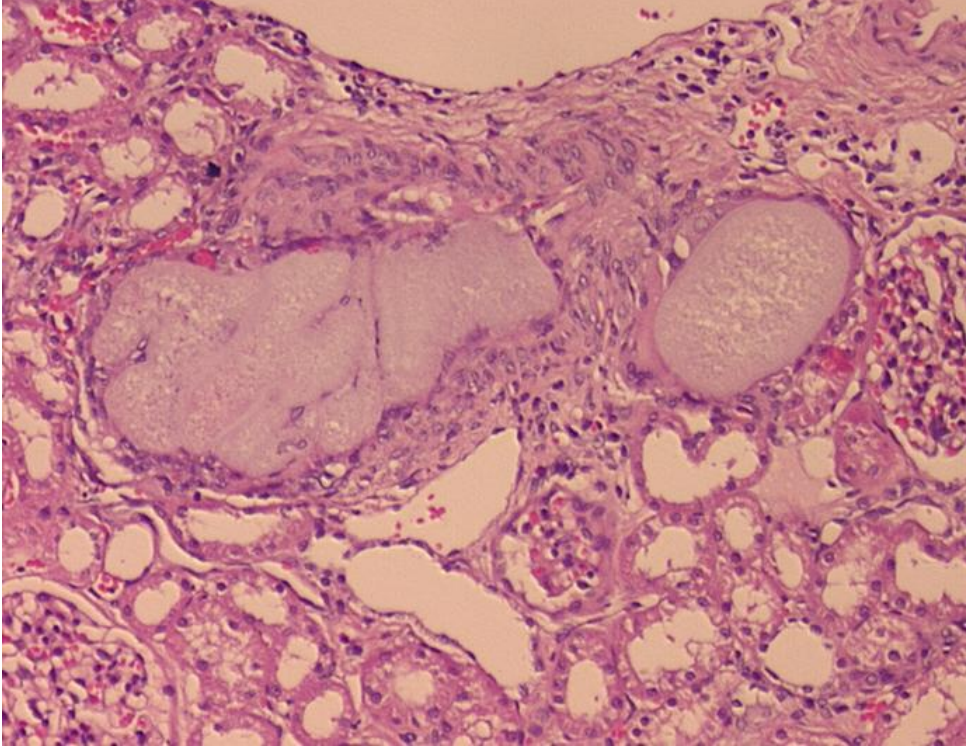
Resim 13: Segmenter arter lümenlerinde trombositlerle birlikte küme oluşturmuş PVA partikülleri görülmektedir.

PVAS mikroküreleri

PVAS mikroküreleri ise santralleri retiküler yapıda bazofilik görünümde mikroküreler şeklinde görülmüştür (Resim 14). Bazı PVAS mikrokürelerinde belirgin deformasyon görülmektedir. Bu mikroküreler küre şeklini kaybetmiş ve ovoid şekilli düzensiz konturlu partiküller olarak izlenmiştir (Resim 15).



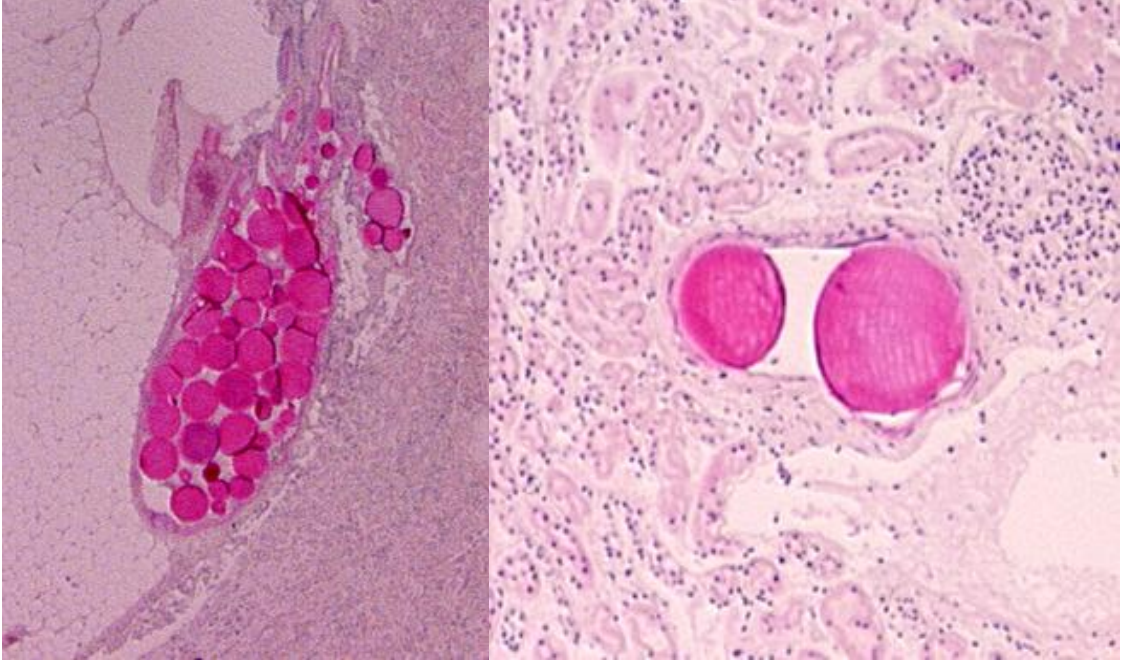
Resim 14



Resim 15: Resmin solunda normal şeklini korumuş bir PVAS mikroküresi izlenirken hemen yanında deforme olmuş ve birbirlerinden net sınırlarla ayrılamayan PVAS mikroküreleri görülmektedir.

Embosphere® mikroküreleri

Tris akril jelatin mikroküreleri, eozinofilik görünümde, homojen, düzgün şekilli ve belirgin olarak deformasyon göstermeyen küreler şeklinde görülmüştür (Resim 16). İnterlobar arterler düzeyinde yer yer küme oluşturmakla birlikte distalde arkuat arter düzeyinde tek tek görülmüşlerdir. Küme halindeyken mikroküreler arasında küçük boşluklar izlenmiştir. küçük boşluklar izlenmiştir.

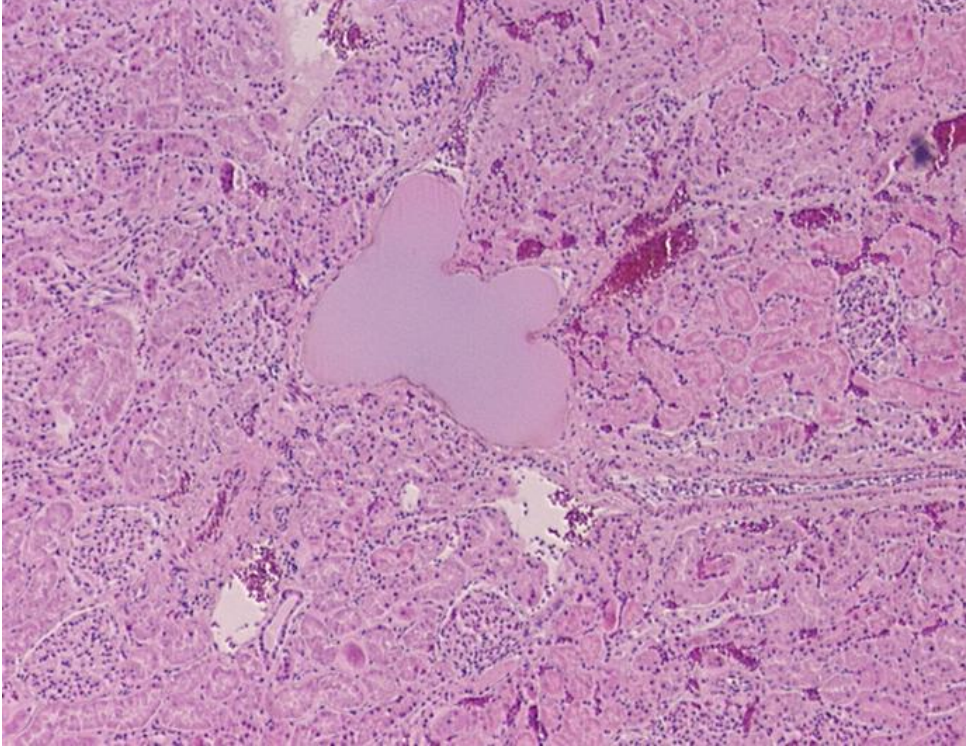


Resim 16A-B: Küçük büyütme Resim A’da kümeleşmiş EM mikroküreleri görülmektedir. Büyük büyütmede ise EM mikrokürelerinin şekillerini korudukları izlenmektedir.

Spesimenlerde EM mikrokürelerinin çapları ölçülmüş ve çapların 125-200 μm arasında değiştiği görülmüştür. EM mikrokürelerinin tıkadıkları en küçük boyuttaki arterin çapı 175 μm ; en büyük boyuttaki arter ise 500 μm çapındadır.

Quadrasphere® Mikroküreleri

Quadrasphere® mikroküreleri, bazofilik ve homojen yapıda oldukları gözlenmiştir. En dikkat çekici özellikleri konforme olarak damarın şeklini almaları ve genelde hiçbir boşluk bırakmadan damarı tıkamalarıdır (Resim 17).

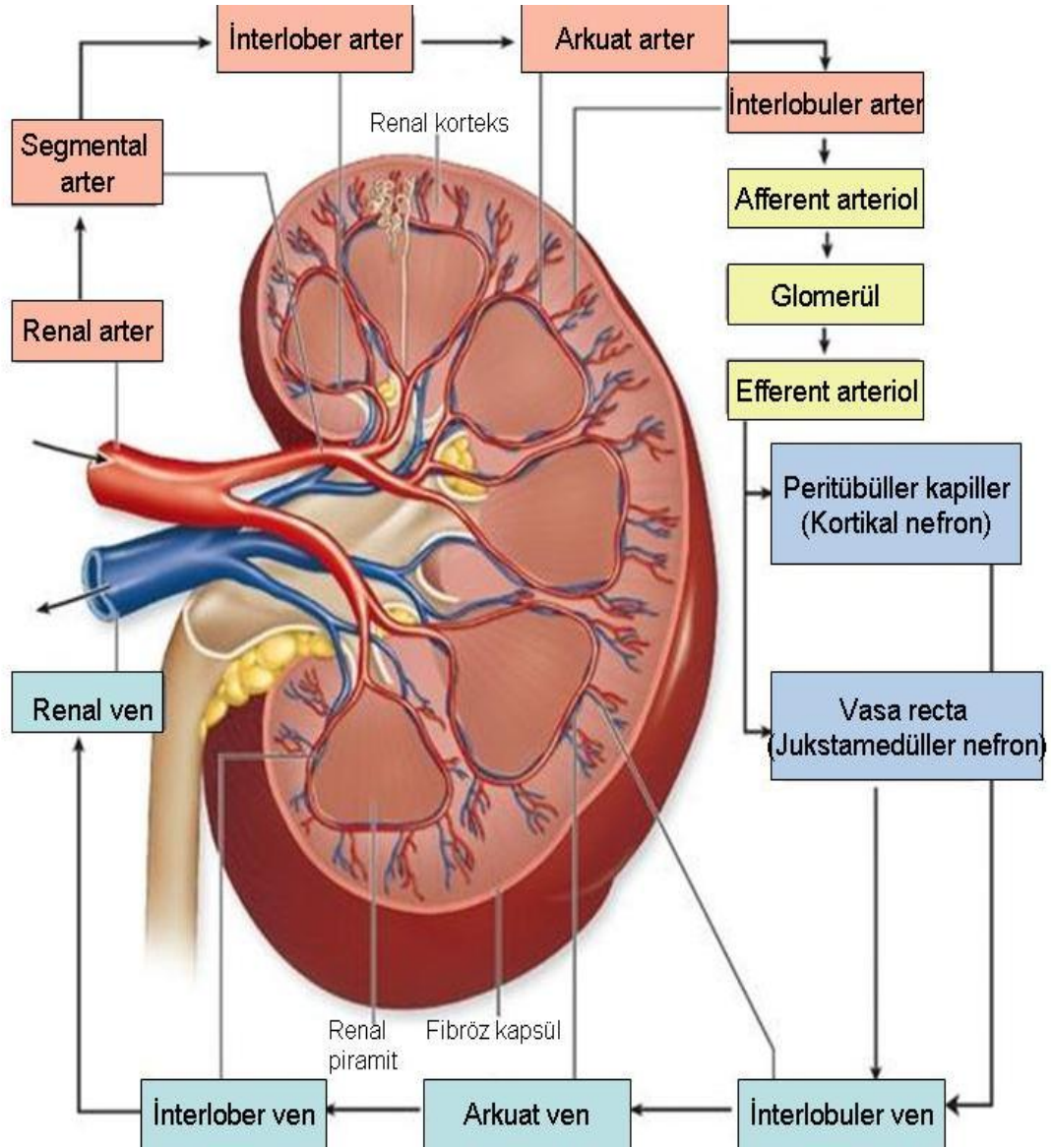


Resim 17: Damarın dallanmasına uygun şekilde form kazanarak damarı hiç boşluk bırakmadan tıkayan bir Quadrasphere® mikroküresi izlenmektedir.

Quadrasphere® mikrokürelerinin boyutlarının spesimenlerde 200-400 μm arasında değiştiği gözlenmiştir. Oklüde ettikleri en küçük boyutlu damar 250 μm çapındayken; Quadrasphere® mikrokürelerinin izlendiği en büyük boyutlu damar ise 590 μm çapındadır.

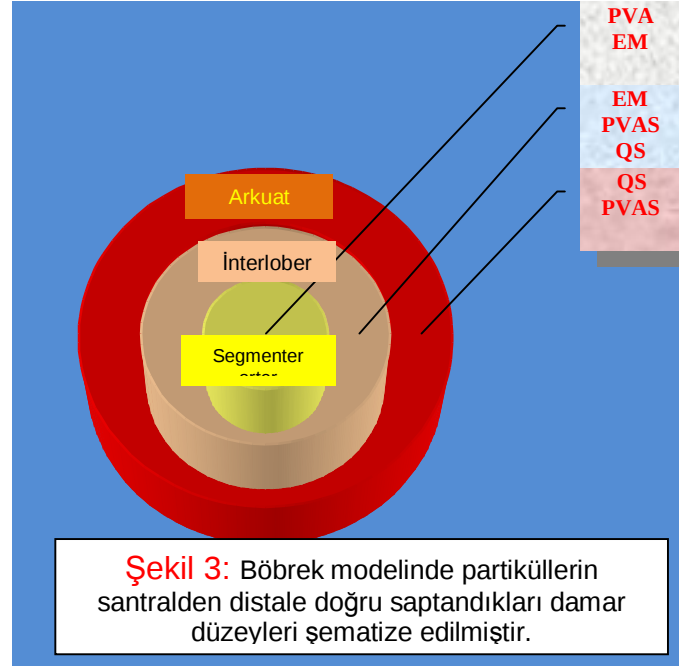
Embolizasyon Düzeyi

Partiküllerin böbrek parankimi içerisinde en distalde saptandıkları düzey embolizasyon düzeyi olarak kabul edilmiştir. Segmental arterler, renal sinüsler boyunca uzanır ve renal parankimde interlobar arterleri verirler. Her bir piramidin tabanında arkuat arterler oluşur ve kortikomeduller bileşke boyunca böbrek konturuna paralel olarak uzanırlar. Arkuat arterler radyal olarak interlobuler arterleri verirler. Derin kortekste interlobuler arterlere süperfisyel interlobuler arterler; yüzeysel kortekste arterlere ise distal interlobuler arterler denir (Şekil 2).



Şekil 2

En proksimalde toplanmayı tercih eden partiküllerin PVA partikülleri olduğu görülmüştür. İlk üç böbrekte PVA partikülleri segmental arterin distaline erişemezken; yalnızca PVA4’de partiküllerin en distalde ulaştığı nokta interlobar arter düzeyi olmuştur. PVAS grubunda tüm böbreklerde interlobar arter ve arkuat arter düzeyinde partikül saptanmıştır. Benzer şekilde Quadrasphere® grubunda da interlobar arterin distalinde arkuat arter düzeyinde de embolik madde görülmüştür. Embosphere® grubunda ise interlobar arterin distalinde partikül gözlenmemiştir. Embolizan ajanların böbrek modelinde bulundukları düzeyler Şekil 3’de şematize edilmiştir.



Fragmantasyon

Tüm patolojik spesimenler partikül fragmantasyonu açısından incelendiğinde yalnızca QS1 numaralı tavşan böbreğinde Quadrasphere® partikülünde fragmantasyon saptanmıştır (Resim 18). Diğer böbreklerde ya da diğer embolizan ajanlarla başka fragmente partikül saptanmamıştır. Bu bulgu istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç oluşturmamaktadır.



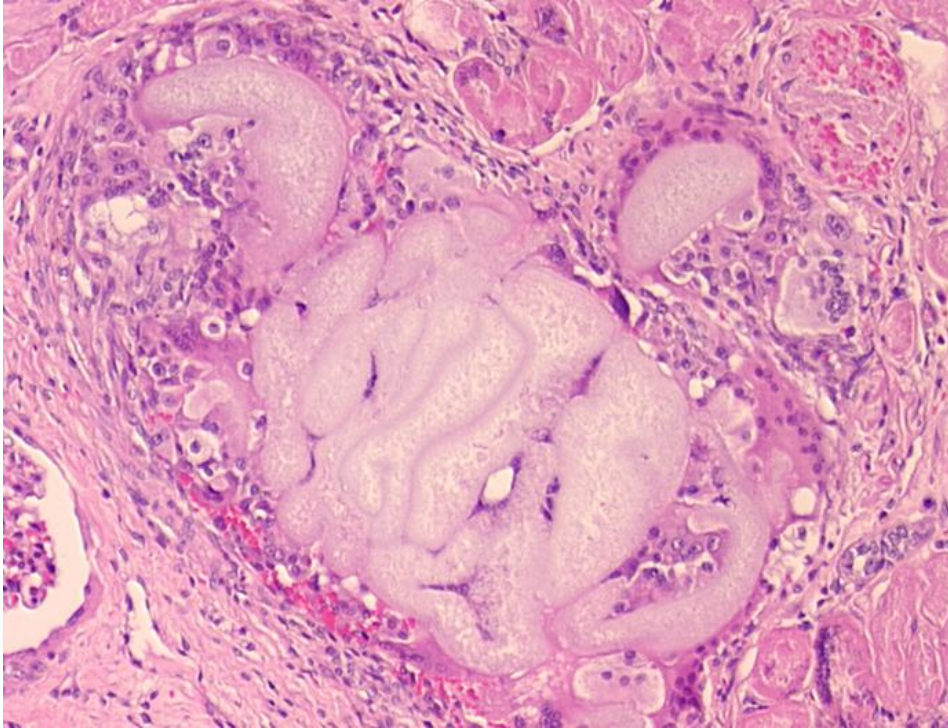
Resim 18: Quadrasphere partikülünde kalsifikasyon ve fragmantasyon izlenmektedir.

Ekstravazasyon

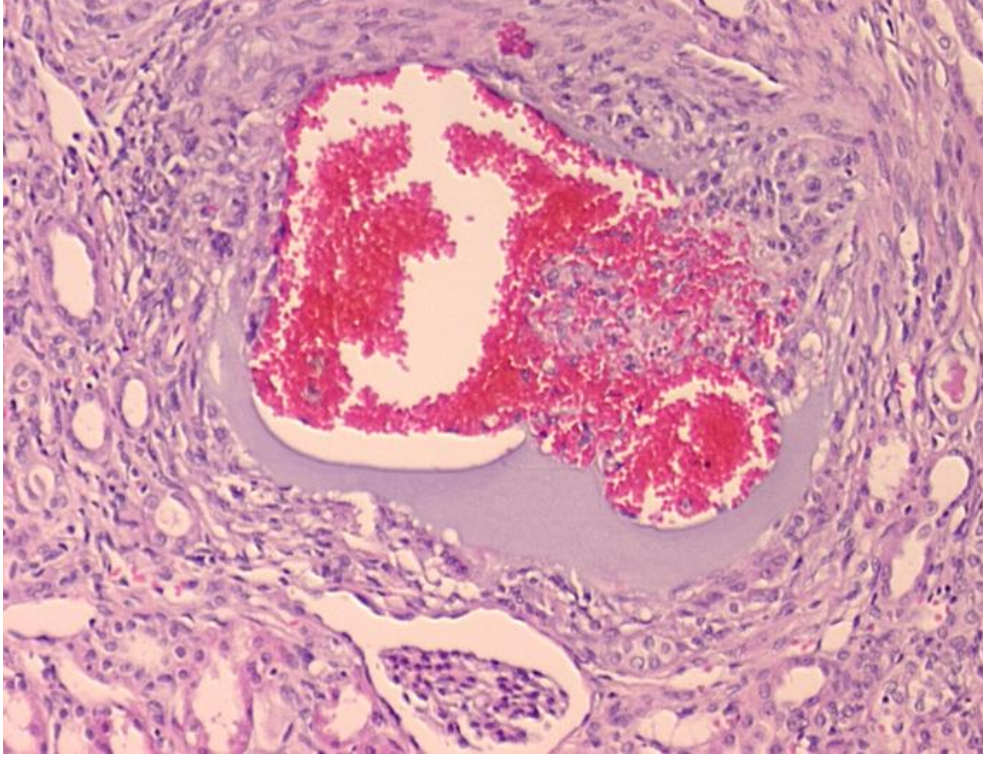
Ekstravazasyon açısından spesimenler değerlendirildiğinde PVA grubundan PVA2 ve PVA3 numaralı böbreklerde partiküllerin damar dışına çıktığı görülmüştür. PVAS grubunda ise yalnızca PVAS1'de ekstravazasyon saptanmıştır. Embosphere ile embolize edilen böbreklerde ekstravazasyon görülmemiştir. Quadrasphere® grubunda ise QS2, QS3 ve QS4'de ekstravazasyon görülmüştür (Resim 19). Bu denekler dışındaki diğer böbreklerde ekstravazasyon görülmemiştir. Tablo 6'da gruplar, ekstravazasyon yüzdeleri açısından karşılaştırılmıştır.

Embolik ajan	Ekstravazasyon (%)
PVA	50.0
PVAS	25.0
EM	0.0
QS	75.0

Tablo 6



Resim 19: PVAS partikülünün ekstravazasyonu okla gösterilmiştir.



Resim 20: Damar dışına çıkmış Quadrassphere® partikülü okla gösterilmiştir.

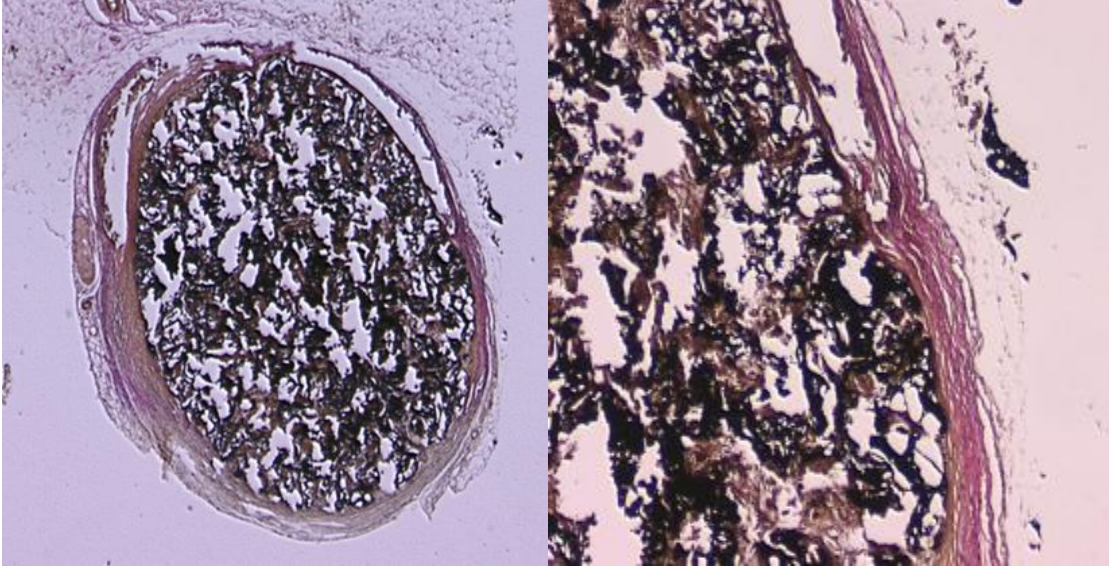
Ekstravazasyon yüzdeleri istatistiksel farklılık açısından incelendiğinde bulgular aşağıdaki gibidir:

PVA-PVAS arasındaki fark $p=0.50$, PVA-EM arasındaki fark $p=0.21$, PVA-QS arasındaki fark $p=0.50$, PVAS-EM arasındaki fark $p=0.50$, PVAS-QS arasındaki fark $p=0.24$, EM ve QS arasındaki fark ise $p=0.71$ olarak hesaplanmıştır. Bu değerler istatistiksel anlamlı fark oluşturmamaktadır.

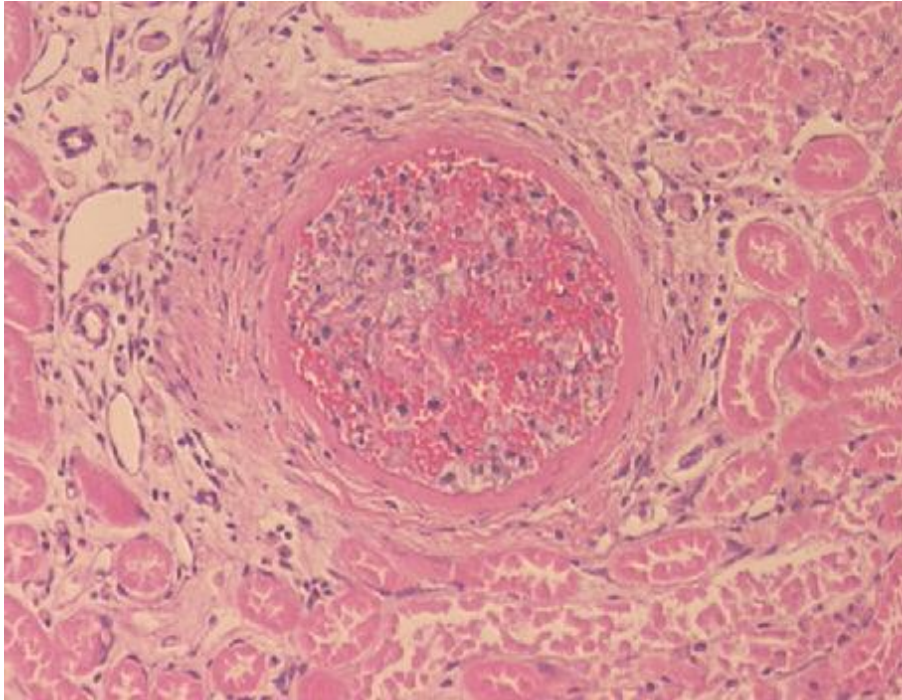
Damar Duvar Hasarı

Damar duvar hasarı, 4 evrede derecelendirilmiş ve tanımlanan ölçütlere göre; 0=İntakt internal elastik lamina; 1=İnternal elastik laminada bozulma; 2=İnternal elastik lamina ve mediada bozulma ve 3=Diğerleriyle birlikte eksternal elastik lamina hasarı olarak kabul edilmiştir. PVA grubunda, PVA2 numaralı tavşan böbreğine ait kesitlerde internal elastik lamina hasarı; PVA3'de ise eksternal elastik lamina da dahil olmak üzere tüm tabakalarda bozulma saptanmıştır. PVA3'de ayrıca damar duvarında nekroz da görülmüştür.

görülmüştür (Resim 21). Bu olgu dışında eksternal elastik lamina hasarı (3. derece duvar hasarı) başka hiçbir böbrek preperatında görülmemiştir.

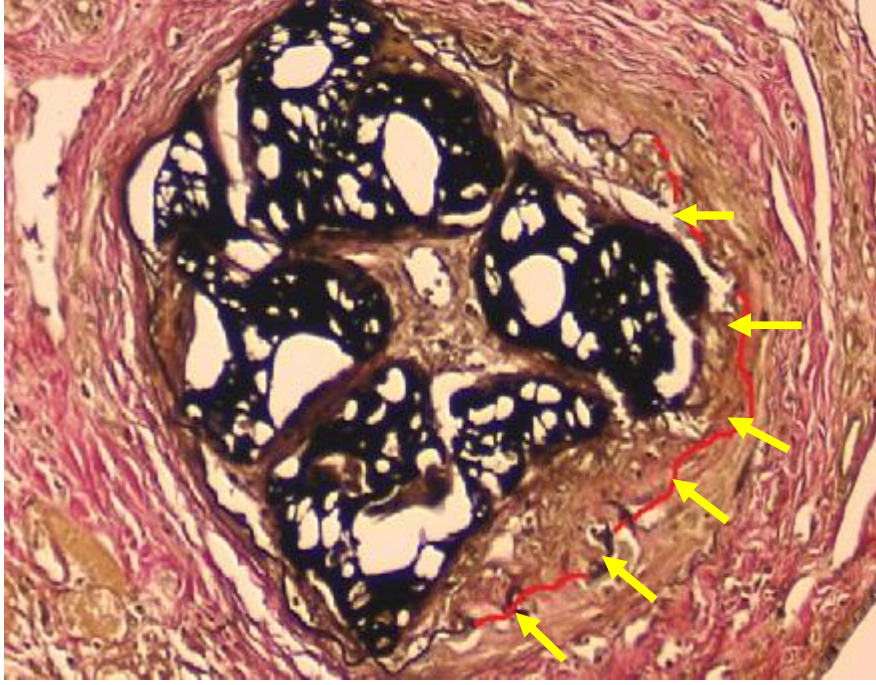


Resim 21: PVA ile embolize edilen böbreğe ait segmenter arterde küçük ve büyük büyütmede damar duvarındaki tüm tabakalarda hasar gösterilmiştir.



Resim 22: PVA ile embolize edilen damarda duvar nekrozu görülmektedir.

PVAS grubunda PVAS1, PVAS2 ve PVAS4'de 1. derece hasar görülmüştür (Resim 23).



Resim 23: Elastica van Giemsa ile boyalı spesimende PVAS partikülleri ile oklüde olmuş damar duvarında internal elastik laminanın bir kısmındaki bozulma kırmızı hat ve oklarla gösterilmektedir.

PVAS3'de damar duvarı tamamen intakt olarak izlenmiştir. Embosphere® grubunda, EM1'de 2. derece hasar saptanmıştır. Bu grupta damar duvarında hasar görülen diğer olgular ise EM3 ve EM4 olup yalnızca internal elastik lamina hasarı saptanmıştır. EM2'de ise damar duvarı tamamen intakt olarak izlenmiştir.

Quadrasphere grubunda QS1'de damar duvarı intakt iken diğer olgularda QS2, QS3 ve QS4' de yalnızca internal elastik laminada hasar görülmüştür. Damar duvar hasarı açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

Perivasküler İnflamasyon

Dört dereceli (0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır) inflamasyon skoru ile intraluminal ve perivasküler yanıt değerlendirilmiş ve hücre tipleri kaydedilmiştir. PVA1'de polimorfonükleer lökositlerden oluşan hafif derecede hücresel yanıt saptanmıştır. PVA4'de kesitlerde mononükleer lökositlerin baskın olduğu hafif derecede hücresel yanıt görülmüştür. PVA2 ve PVA3 olgularında inflamatuvar yanıt izlenmemiştir.

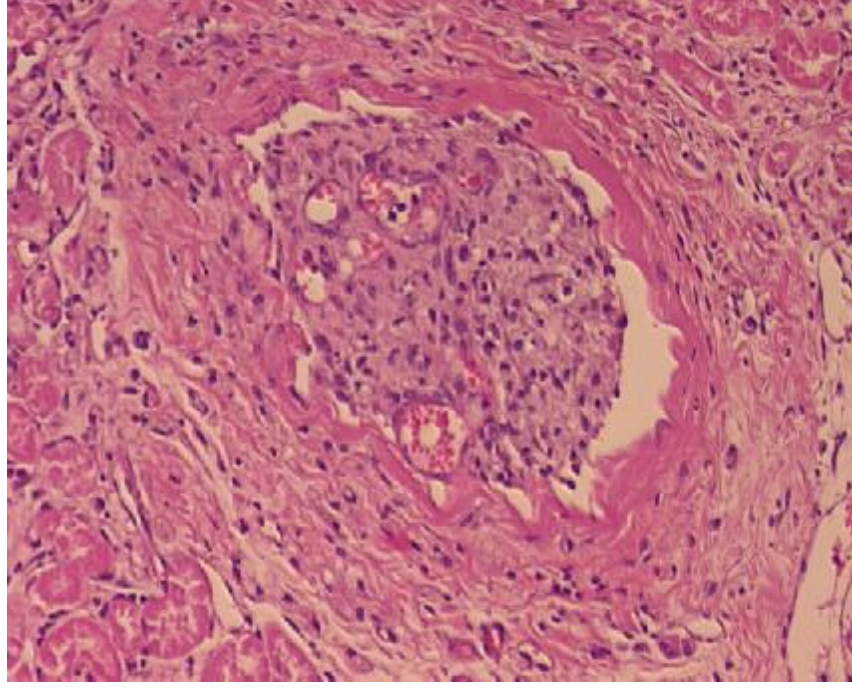
PVAS grubunda PVAS1'de izlenen mononükleer lökositlerden oluşan hafif dereceli hücresel yanıt dışında diğer örneklerde inflamasyon saptanmamıştır.

EM grubunda, EM1 ve EM2'de inflamasyon izlenmezken, EM3'de polimorfonükleer lökositlerin baskın olduğu; EM4'de ise mononükleer lökositlerin hakim olduğu hafif derecede hücresel yanıt gözlenmiştir.

QS grubunda yalnızca QS1'de inflamasyon saptanmamıştır. Q2'de hafif derecede ve mononükleer lökositlerden oluşan hücresel yanıt gözlenmiştir. QS3 ve QS4'de ise mononükleer lökositlerin oluşturduğu orta derecede hücresel yanıt görülmüştür. Diğer tüm gruplarda hafif dereceli inflamasyon gözlenirken Quadrasphere® grubunda ise iki olguda orta derecede hücresel yanıt saptanmıştır. Perivasküler inflamasyon açısından gruplar arasındaki farklar istatistiksel anlamlılık oluşturmamaktadır.

Yeni Kapiller Oluşumu

PVA ile embolize edilen böbreklerin tümünde partiküllerle oklüde damarlarda yeni kapiller oluşumu gözlenmiştir (Resim 24). Benzer şekilde PVAS'ın kullanıldığı böbreklerde de oklüde damar lümenlerinde yeni endotelizasyon gözlenmiştir.



Resim 24: PVA partikülleri ve trombositlerin oluşturduğu emboli içerisinde yeni kapiller oluşumu okla işaretlenmiştir.

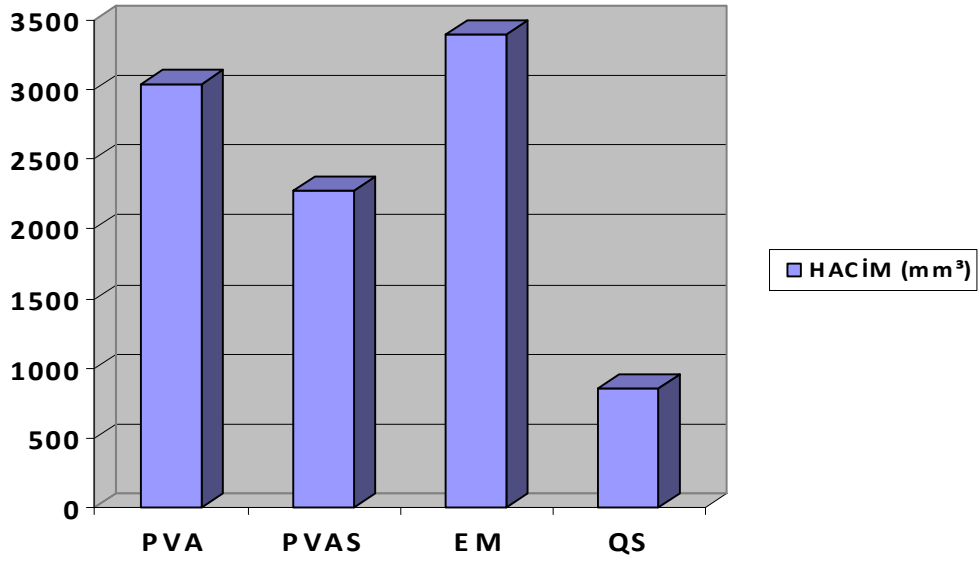
Embosphere® ve Quadrasphere® gruplarında ise oklüde damarlarda yeni kapiller oluşumuna rastlanılmamıştır. PVA ile EM ve QS grupları, yeni kapiller oluşumu açısından karşılaştırıldığında EM ve QS'in PVA'ya oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda ($p<0.05$) daha az yeni kapiller oluşumuna neden olduğu hesaplanmıştır. Benzer şekilde PVAS ile oklüde damarlarda yeni kapiller oluşumu ve endotelizasyon gözlenmiştir ve bu bulgu EM ve QS ile karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.014$).

İnfarkt Hacmi

Gruplar embolize edilen böbreklerde yarattıkları enfarktın hacimleri açısından karşılaştırıldığında en fazla enfarkt Embosphere® ile embolize edilen böbreklerde görülmüştür (Grafik 2). En az enfarkta yol açan ajanın ise Quadrasphere® olduğu saptanmıştır. Embolik ajanların oluşturdukları enfarkt hacimleri ortalama değer ve standart hata değerleriyle aşağıdaki tabloda (Tablo 7) yer almaktadır.

Embolik ajan	Enfarkt Hacmi (mm ³)
PVA	3040.00 ± 878.18
PVAS	2270.00 ± 531.50
EM	3390.00 ± 554.10
QS	855.00 ± 163.99

Tablo 7



Grafik 2

İnfarkt hacmi açısından Kruskal-Wallis testiyle değerlendirme yapıldığında gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p=0.022$). Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında ise Quadrasphere® ile embolize edilen böbreklerdeki enfarkt hacminin diğer üç ajanla embolize edilen böbreklere göre anlamlı ($p=0.021$) oranda daha az olduğu görülmüştür. Diğer gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

7. TARTIŞMA

Günümüzde gelişen teknoloji ve tıp alanında hastalık ve tedaviye yaklaşımın değişmesiyle birlikte cerrahi işlemler yerlerini daha az invazif yöntemlere bırakmaktadır. Özellikle hipervasküler patolojilerde girişimsel radyolojik işlemler tedavinin vazgeçilmez bir bileşeni olarak yerini almaktadır. Partiküler ajanların kullanıldığı transarteriyel embolizasyon işleminin endikasyonları ve bu alana yönelik araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır. Bu araştırmaların büyük bir kısmı ideal embolik ajanın ortaya konulmasına yönelmiştir. Embolik ajan öncelikle kolay uygulanabilmeli ve mikrokaterlerden kolayca geçebilmelidir. İdeal embolizan ajan vasküler oklüzyon yaratmada etkin olmalıdır. Embolik ajanın yaratacağı vasküler oklüzyon hedefe yönelik geniş bir alanı etkilemeli ve kalıcı olmalıdır. Bunun yanında embolizan ajanın biyolojik olarak uyumlu ve zararsız olması beklenir. Embolizasyona karşı oluşacak hücresel yanıt ise görece hafif bir inflamasyon şeklinde olmalıdır (1-6,29).

Çalışmamızda karşılaştırdığımız embolik ajanlar günümüzde partiküler transarteriyel embolizasyonda en sık kullanılan ajanları (PVA, PVAS, EM) içermektedir. Buna benzer deneysel modeller ve klinik çalışmalar daha önceden oluşturulmuştur (1-6). Ancak farklı ajanları karşılaştıran sınırlı özellikte ve az sayıda çalışma mevcuttur (1,4). En son klinik kullanıma giren Quadrasphere® adlı embolik ajanla ilgili olarak iyi yapılandırılmış bir çalışma mevcut değildir. Ancak tek bir çalışmada QS'ye benzer özelliklerde bir materyal (SAP-MS), PVA ve EM ile bir haftalık süre içinde karşılaştırılmıştır (4). Klinik kullanımda bulunan tüm partiküler embolik ajanları karşılaştıran deneysel ya da klinik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda bir ilk olarak daha önceden yaygın kullanılan PVA, PVAS, EM ve yeni kullanıma giren QS embolik ajanlarının etkinlikleri ve in vivo davranış özellikleri deneysel olarak tavşan böbrek modelinde karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızda deneysel model olarak tavşan böbreği kullanılmıştır. Tavşan böbrek modeli transarteriyel embolizasyon ile ilgili farklı materyallerin incelendiği birçok araştırmada başarıyla kullanılmıştır (4,23-26). Tavşan böbrek modelinin insan böbrek vasküler anatomisine yakınlığı ve uygunluğu

kanıtlanmış bir model olması çalışmamızda tavşan böbrek modelinin seçilmesine neden olmuştur.

Deneysel modelimizde embolizasyon sonrası kontrol anjiyografi ve histopatolojik değerlendirme 2. haftada yapılmıştır. Deney süresinin bu şekilde seçilmesi daha önceden yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. Literatürde transarteriyel embolizasyon ile ilgili deneysel çalışmalarda embolizasyona karşı oluşan hücresel yanıtın 1.ve 2. haftalar arasında belirginleştiği bildirilmektedir (1,23). Farklı ajanlara karşı oluşan hücresel yanıtlar arasındaki anlamlı farklılıklar ise yine bir haftadan sonra ortaya çıkmaktadır (1). Tavşan böbrek modelinde embolizasyondan yedi gün sonra anjiyografik rekanalizasyonun görülmezken (4); domuz böbrek modelinin kullanıldığı bir başka çalışmada ise üç hafta sonra rekanalizasyon bildirilmiştir (1). Deneysel model olarak tavşan modelinde embolizasyon sonrası erken dönem sonuçların ikinci haftada değerlendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (4,24). Kullanılan hayvan modeline uygun zamanlama ve embolizasyonun etkilerini değerlendirebilecek en uygun süreyi kullanmak amacıyla embolizasyon ardından 14. günde kontrol anjiyografi ve sakrifikasyon gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları ideal bir embolizan ajanın sahip olması gereken özellikleri göz önünde bulundurarak aşağıda yer alan başlıklara göre değerlendirilmiştir:

Mikrokateterden kolay enjekte edilebilme özelliği

PVA partiküllerinin enjeksiyon sırasında mikrokateterde oklüzyona neden oldukları çok uzun süredir bilinmektedir. PVA partiküllerinin bu özellikleri ve hedef embolizasyon düzeyinin proksimalinde kümeleşip proksimal oklüzyona neden olmaları nedeniyle alternatif embolik ajanlar üretilmesine çalışılmıştır (1, 17, 30). Bizim çalışmamızda literatürde PVA'nın bu özelliğini dile getiren tüm yayınlara paralel olarak PVA ile embolizasyon sırasında mikrokateterde oklüzyon sorunu yaşanmıştır ve bu sonuç zaman zaman enjeksiyon hızının kontrolünü zorlaştırmıştır. Mikrokürelerde ise kateter oklüzyonu veya kontrolsüz enjeksiyon sorunu yaşanmamıştır. Mikroküre özelliğindeki herüç ajanda da enjeksiyon istenilen hız ve miktarlarla yapılabilmektedir. Daha önceden de tanımlandığı gibi EM mikrokürelerinin düzgün ve pürüzsüz yüzeyleri, pozitif

yüzey yükleri, hidrofilik olmaları ve deforme olabilme özellikleri mikrokateterden kolay enjekte edilmelerini sağlıyor olabilir (6). PVAS mikroküreleri ile ilgili literatürde bir hayvan çalışması yer almaktadır ancak bu çalışmada PVAS mikrokürelerinin mikrokateterden enjeksiyonuna dair bir bilgi bulunmamaktadır (1). Bununla birlikte mikrokateterden sorunsuz enjekte edilebilmelerinin olasılıkla EM mikroküreleri ile benzer şekilde sferik olmalarına bağlı olduğu düşünülebilir. Quadrasphere® mikrokürelerinin yapısı ise EM mikroküreleri ile benzerlik göstermektedir. Mikroküreler genişledikten sonra da sferik formlarını korumakta ve esneyebilmektedir. Mikrokürelerin bu özellikleri, mikrokateterden kolay enjeksiyonlarını sağlamış olmalıdır.

Embolizasyon Düzeyi

Çalışmamızda embolizasyon düzeyleri açısından tanımlayıcı bir inceleme partiküler embolizan ajanların etkinliklerinin karşılaştırılmasına olanak sağlamaktadır. Buna göre en proksimalde oklüzyon yaratan ajanın PVA partikülleri olduğu görülmüştür. Bu sonuç literatürdeki yayınlarla paralellik göstermektedir. Siskin ve ark. (1) benzer şekilde yayınlarında istatistiksel anlamlı fark oluşturmamakla birlikte PVA mikroküreleri (PVAS) ve tris akril jelatin mikrokürelerinin (EM) PVA partiküllerine oranla daha distale ulaşabildiğini bildirmiştir. PVA partikülünün üretici tarafından belirtilen boyutu orta aksı üzerinden hesaplanır ancak bu düzensiz şekilli partiküllerin uzun aksları genellikle orta akslarından daha uzundur (6). Quisling ve ark. PVA partiküllerinin damar içerisinde akıma paralel uzun aksları boyunca uzanmak yerine büyük çaplı damarların duvarlarına yapışarak agregre olmayı tercih ettiklerini göstermiştir (31).

Çalışmamızda EM mikrokürelerinin tavşan böbreğinde interlober arter düzeyinde toplandıklarını ancak daha distale ulaşamadıklarını gördük. Derdeyn ve arkadaşları domuz rete mirabilisinde 100-300 µm Embosferler® ve 200-300 µm PVA partiküllerini karşılaştırdıkları çalışmalarında Embosfer'in PVA'ya göre daha distale penetre olabildiğini göstermiştir (6). Bu çalışmada mikroküreler retelyi aşarak beyin dokusuna kadar ulaşmıştır. Araştırmacılar EM mikrokürelerinin PVA partiküllerine oranla daha distale ulaşabilmelerini agregre olmamalarına, düzgün ve hidrofilik yüzeylerine ve deforme olabilme özelliklerine

bağlamışlardır. Aynı özelliklerin mikrokateterden daha kolay enjekte edilebilmelerini ve kateter oklüzyonu veya hub akümüasyonu yaratmamalarını sağladığını öne sürmüşlerdir. Laurent ve ark. (3), tümör ve AVM embolizasyonlarında EM mikrokürelerinin damar oklüzyon düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında yetersiz dilüsyon ve hızlı enjeksiyonlarda küçük EM mikrokürelerinin büyük damarlarda istenilen oklüzyon düzeyinin proksimalinde kümeleşebileceklerini belirtmişlerdir. Yazarlar, farklı boyutlardaki EM mikrokürelerini küme oluşturma ve agregasyon; dolayısıyla distal penetrasyon açısından değerlendirdiklerinde; yalnızca 40-120 µm boyuttaki partiküllerde agregasyon bildirmişlerdir. En küçük boyut olan 40-120 µm boyuttaki partiküllerde özellikle büyük boyutlu damarlarda kümeleşme ve zincir oluşturma eğilimi görülmüştür. Bu bulguyu açıklamak için 40-120 µm boyuttaki EM viallerinde diğer boyutlardaki partikül viallerine göre daha fazla sayıda partikül (40-120 µm vialde mililitrede 1.000.000 mikroküre; 100-300 µm vialde 100.000 mikroküre) bulunduğu bilgisini hipotez olarak kullanmışlardır. Biz, histolojik spesimenlerde 100-300 µm EM partiküllerinin de 500-575 µm çaptaki interlober arterler düzeyinde kümeleştiklerini gözlemledik. İstatiksel olarak diğer ajanlarla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık oluşturmamakla birlikte bu bulguyu açıklayacak neden hızlı enjeksiyon olamaz. Çünkü deney sırasında EM enjeksiyon süreleri PVAS veya QS grubundan daha kısa değildi. Çalışmamızda tavşan böbrek modeli için daha önceden belirlenmiş ideal partikül boyutları farklı ajanlar için standardize edilerek kullanılmıştır ve embolik solüsyonların tümü üretici firmaların açıklamalarındaki standart prosedürlere uygun olarak hazırlanmıştır, ancak yetersiz dilüsyon olup olmadığını kontrol etmek için literatürde objektif bir kriter bulunmamaktadır.

Çalışmamızda PVAS mikroküreleri interlober arter ve arkuat arter düzeylerinde gözlenmiştir. Laurent ve ark. (3) koyun böbreği embolizasyon modelinde PVAS ve EM mikrokürelerini saymışlar ve yüzdeleri karşılaştırdıklarında PVAS mikrokürelerinin daha distalde oklüzyona yol açtığını bulmuşlardır. Bu çalışmada her iki mikrokürenin üç farklı boyutu kullanılmıştır. 500-700 µm boyutlu mikroküreler karşılaştırıldığında enjekte edilen tahmini mikroküre sayısı her iki ajan için de aynı iken; boyut arttıkça aynı sayıda mikrokürenin enjekte edilmediği dikkati çekmektedir. Boyut 700-900 µm

olduğunda öngörülen enjekte PVAS sayısının EM'nin iki katından fazla; 900-1200 µm olduğunda ise PVAS mikrokürelerinin sayısının EM mikrokürelerinin üç katından daha fazla olduğu görülmektedir. Daha az mikrokürenin enjekte edildiği 900-1200 µm boyutlu mikroküreler embolizasyon düzeyleri açısından karşılaştırıldığında PVAS lehine istatistiksel anlamlı fark bulunmakla birlikte istatistiksel farkın küçük boyutlu partiküller arasındaki farka göre çok daha az olduğu dikkati çekmiştir (500-700 µm için $p<0.0001$; 900-1200 µm. için $p=0.0127$). Ayrıca bu çalışmada farklı boyutlardaki mikroküreler için embolizasyon düzeyleri açıklandığında yüzdeleri farklı olmakla birlikte derin (proksimal) interlobuler arter düzeyine kadar hem PVAS hem de EM partiküllerinin izlendiği belirtilmektedir. 700-900 µm boyutlu mikroküreler için her iki ajanın da distal interlobuler arter düzeyine kadar ulaştığı görülmektedir. 500-700 µm boyuttaki mikrokürelerde ise yalnızca PVAS distal interlobuler arter düzeyine ulaşırken; 900-1200 µm. ise yalnızca EM partikülleri distalde izlenebilmiştir. Yazarlar çalışmalarında iki ajan arasındaki bu farkı açıklamak için in vitro ve in vivo deformasyon açısından iki ajan arasındaki farkları kaynak olarak kullanmaya çalışmışlardır. İn vitro deformasyon açısından farkın çok az ($<1\%$) olması nedeniyle; embolizasyon düzeylerindeki farklılığı in vivo deformasyon farkıyla açıklamaya çalışmışlardır. PVAS ve EM'nin her ikisi de doku içerisinde deformasyon gösterirler fakat bu oran PVAS için %18 iken EM için yalnızca %9 dur. Bir ajanın diğerinden daha fazla deforme olması ise materyalin doğasına, üretim sürecine ve mikrokürelerin makroskopik yapılarının farklılığı ile ilişkili olabilir. Pratik kullanımda bu farkların embolizasyon etkinliği açısından nasıl bir farklılık yaratacağı tartışmaya açık bir konudur ve klinik çalışmalarda iki ajanın karşılaştırılmasını gerektirmektedir.

Laurent ve ark. (3) koyun böbreğinde düzeltilmiş damar çaplarının, interlober alanda ortalama 868 µm, bileşke zonunda (arkuat arter) ortalama 641 µm, proksimal interlobuler zonda 482 µm ve distal interlobuler zonda ise 362 µm olarak hesaplamışlardır. Bu değerler gözönüne alındığında mikrokürelerde deformasyon olmadan 900-1200 µm boyuttaki bir mikrokürenin 362 µm çapındaki bir damarda bulunmasını açıklamak mümkün olmayacaktır. Ayrıca yazarlar kendi boyutlarından çok daha küçük çaptaki bir damar içerisinde rastlanılan bir mikrokürenin deforme olmuş olması gerektiğini belirtmekle birlikte

yayında deformasyonun boyutu hakkında bir bilgi yer almamaktadır. Şeklini kaybedecek derecede deforme olan bir mikrokürenin mekanik oklüzyon yeteneği konusu da araştırmaya açıktır. Bizim çalışmamızda kullandığımız model olan tavşan böbreğinde ise interlobuler arterin çapı ortalama 115 µm olarak ölçülmüştür. Patolojik spesimenlerdeki ölçümlerimizde en küçük boyuttaki Embosphere® mikroküresinin çapı ise 125 µm olarak bulunmuştur. Tüm partiküler ajanlar için bu modeldeki en uygun ve küçük boyutlu partiküller seçilmeye çalışılmış olsa da tavşan böbreğinde deforme olmamış partiküllerin interlobuler arter düzeyine ulaşmamış olması normal olarak kabul edilmelidir.

Quadrastphere® mikroküreleri ise en sık arkaut arter düzeyinde gözlenmişlerdir. Literatürde Quadrastphere®'e benzer özelliklerde olan sodyum akrilat ve vinil alkol polimerlerinden oluşan süperabzorbant polimer mikrokürelerinin (SAP-MS) embolik etkinliklerini diğer ajanlarla karşılaştıran yalnızca bir çalışma bulunmaktadır (4). Bu yayında da SAP-MS partikülleri yalnızca EM mikroküreleri ve PVA partikülleri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada SAP-MS partiküllerinin EM mikrokürelerinin ulaşabildiği interlobuler arter düzeyine ulaşamadığı belirtilmiştir. SAP-MS'nin kullanıldığı ve Japonya'dan aynı araştırmacı grubunun yürüttüğü iki klinik çalışma (5, 22) bulunmaktadır. Bu çalışmalarda histolojik değerlendirmede özellikle embolizasyon düzeyleri ve partikülün penetrasyon özelliklerine dair özel bir vurgu yapılmamakla birlikte şu bulgular kaydedilebilir: SAP-MS partiküllerinin HCC embolizasyonlarında kullanıldığı çalışmada partiküller, hepatik sinüzoidlere ve peribiliyer pleksusa migre olmamış ve hepatik parankim ve intrahepatik safra yollarında iskemik hasara yol açmamıştır. SAP-MS partiküllerinin yüksek akımlı AVM'lerde kullanıldığı diğer çalışmada ise SAP-MS partikülleri kapiller dolaşım düzeyine ulaşmadığından klinik olarak iskemi ile uyumlu bir doku nekrozu veya sinir hasarı saptanmamıştır. Yazarlar partiküllerin kapiller seviyeye ulaşmamasını uygun partikül boyutu seçimi ve partiküllerin hedefe yönelik istenilen seviyede embolizasyon yaratmasına bağlamışlardır.

Embolizasyon düzeyi ve partiküllerin distal penetrasyonunun klinik önemi açısından literatürde farklı patolojilerde uygulanan embolizasyon ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde menenjiyom embolizasyonu ile ilgili yayınlardaki bulgular dikkat çekicidir. Manelfe ve ark. (32) embolik partiküllerin

distal ve daha derin penetrasyonlarının, menenjiyom gibi hipervasküler tümörlerde daha etkin devaskülarizasyon sağladığını belirtmiştir. Aynı çalışmada proksimal damar oklüzyonunda, anjiyografik devaskülarizasyona rağmen cerrahi sırasında reperfüzyon görülebileceği bildirilmiştir. Özellikle hipervasküler tümörlerde partiküller tümör santraline ulaşmadan proksimaldeki büyük çaplı besleyici arterlerde kümeleşirse tümörün kollateral damarlarla beslenmeyi sürdüreceği öngörülebilir. Bendzus ve ark. (2) Embosphere® ile embolize edilen olgularda PVA partikülleri ile embolize edilen menenjiyomların cerrahisine göre daha az kan kaybı bildirmişlerdir. Wakhloo ve ark (33), menenjiyomların preoperatif devaskülarizasyonunda çok küçük partiküllerin (45-150 µm) büyük boyutlu partiküllere oranla daha başarılı olduklarını öne sürmüş ve bu etkinin küçük partiküllerin daha distale pentre olmalarıyla ilişkilendirmişlerdir. Ancak başka yazarlar ECA embolizasyonunda kullanılan küçük partiküllerin ICA/ECA anastomozlarından geçerek fasiyal sinir palsilerine neden olduklarını bildirmişlerdir (34). Bu nedenle bazı yazarlar 100 µm'den küçük partikül kullanılmasını önermezler (33). Benzer sorun periferik AVM embolizasyonlarında çok küçük partikül kullanımında da yaşanabilir. Partiküller arteriyovenöz fistülden geçerek pulmoner emboliye sebep olabilirler.

Tüm bu nedenlerden ötürü hedefe yönelik istenilen düzeyde embolizasyonu sağlayacak partikülün kullanılması çok önemlidir. Yukarıda söz edilen ve farklı embolik ajanların karşılaştırıldığı tüm yayınlar göz önüne alındığında ortaya çıkan sonuç sferik ve kalibre edilmiş embolik ajanların PVA'ya göre daha fazla oranda hedefe yönelik embolizasyon gerçekleştirdikleridir. Sferik ajanlar kendi aralarında karşılaştırıldıklarında ise; az sayıdaki yayında (1, 3, 4) embolizasyon düzeyi ve distal penetrasyon açısından herkesin üzerinde anlaştığı üstün bir mikroküre bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda en dikkat çekici bulgu mikrokürelere göre PVA partiküllerinin daha proksimalde oklüzyon yaratmaları olmuştur. Farklı özellikteki mikroküreler arasında ise embolizasyon düzeyi açısından belirgin bir farklılık bulunmamaktadır.

Embolik ajana inflamatuvar yanıt

İnflamasyonun, iskeminin toksik etkilerine ve embolik ajanın kendisine karşı oluşan bir alerjik reaksiyon olarak başladığı bilinmektedir. Damar içerisindeki embolik ajana karşı oluşan inflamatuvar yanıt bir dereceye kadar embolizasyonun oluşması için fayda sağlar. Ancak aşırı inflamasyon ve sonucunda oluşabilecek damar duvar hasarı embolik partiküllerin damar dışına kaçmasına ve rekanalizasyona neden olabilir (36). Bizim çalışmamızda 2. haftada PVA, PVAS ve EM embolizasyonlarında perivasküler alanda hafif derecede inflamasyon gözlenirken Quadrasphere® partiküllerine ise %50 oranında orta derecede inflamatuvar yanıt saptanmıştır. Siskin ve ark. domuz böbrek modelinde PVA, PVAS ve EM mikrokürelerini karşılaştırdıklarında; akut dönem, 7. gün ve 28. gün sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Bu yayında zaman geçtikçe inflamasyon şiddetinin arttığını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın 2. hafta sonuçları bulunmamakla birlikte tris akril jelatin mikrokürelerinin akut dönemde inflamasyon yaratmazken 28. günde PVA partikülleri ile birlikte 3. derece inflamasyon yarattıkları görülmektedir. PVAS mikrokürelerinin ise 7. ve 28. günde PVA ve EM'ye oranla daha hafif inflamasyona (1. Derece) neden olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma dışında literatürde PVAS mikrokürelerinin oluşturduğu hücresel yanıtla ilgili bir başka yayın bulunmamaktadır. Khankan ve ark. çalışmasında ise 7. günde PVA partiküllerine karşı herhangi bir inflamatuvar yanıt gözlenmezken EM ve SAP-MS partiküllerine karşı hafif derecede inflamatuvar yanıt gözlenmiştir. Derdeyn ve ark. (6) domuz rete embolizasyon modelinde PVA partikülleri ve EM mikrokürelerine 48. saat ve 4. haftadaki inflamatuvar yanıtlar arasında bir fark görmemişlerdir. İki grupta da hafif derecede inflamatuvar yanıt gözlenmiştir. Stampfl ve ark., (35) porsin böbrek embolizasyon modelinde EM mikrokürelerine karşı yalnızca hafif derecede intra arteriyel yabancı cisim reaksiyonu gözlemlemişlerdir.

Bizim bulgularımızı değerlendirdiğimizde ise QS dışındaki ajanların yarattıkları hafif inflamasyon literatürde farklı çalışmalarda daha önceden tanımlanmış embolizasyona karşı oluşan inflamasyon ile benzerdir. QS'ye ait bulgularımız ise bu konuda ilk defa tanımlanmaktadır.

Bazı embolizasyon işlemlerinden sonra görülen postembolizasyon sendromu ile ilgili literatürde çalışma bulunmamakla birlikte, embolizasyona karşı oluşan aşırı inflamatuvar yanıt bu duruma neden oluyor olabilir. Çalışmamızda yer alan ajanların kullanıldığı klinik çalışmaları gözden geçirdiğimizde; Osuga ve arkadaşlarının (22) SAP-MS ile embolize ettikleri 6 HCC olgusunu postembolizasyon sendromu açısından değerlendirdiklerinde olguların tümünde ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) saptamışlardır. Ancak ateş dışında olgularda postembolizasyon sendromu ile uyumlu olabilecek başkaca bir farklılık saptanmamıştır. Quadrasphere mikrokürelerinin iç yapısının jelatin ve polivinil alkol polimerlerinden oluştuğu düşünülürse diğer ajanlar ile benzer materyallerden üretildiği görülür. Embolik ajana karşı oluşan inflamatuvar yanıtın önemli bir bileşeni de yabancı cisim reaksiyonudur. Dolayısıyla jelatin ve polivinil alkole karşı ağır bir inflamatuvar yanıt oluşmaması doğal kabul edilebilir. Bu araştırmada da yazarlar hafif derecede yabancı cisim reaksiyonu dışında başkaca inflamatuvar yanıt gözlemlenmemişlerdir (22). Embolik ajanlara karşı hücrel yanıt ve postembolizasyon sendromu arasındaki ilişki açıklanmayı bekleyen ve araştırmaya açık bir konu olarak kalmaktadır. Bu konuya yönelik olarak klinik ve deneysel araştırmaların yürütülmesi önemlidir.

Fragmantasyon

Khankan et al. (4) yayınlarında SAP-MS partiküllerinde fragmentasyon gözlemlenemediklerini bildirmektedir. Bizim çalışmamızda ise fragmentasyon gözlemlendiğimiz tek ajan Quadrasphere® idi. Yalnızca bir partikülde görülen bu bulgunun fragmentasyonun şekliinden spesimenlerin işlenilmesi sırasında oluşmadığı anlaşılmaktadır. Fragmentasyon embolik ajanların bulundukları oklüzyon düzeyinden daha distale doğru yer değiştirip hedef dışı embolizasyona neden olabilir. Fragmentasyon, embolik ajana karşı bir inflamatuvar yanıt sonucundan çok partikülün deforme olabilme özelliğinin zorlandığı bir noktada mekanik bütünlüğünün bozulması olarak düşünülmelidir. PVAS, EM ve QS mikrokürelerinin tümünün deforme olabilme özellikleri bilinmektedir. İn vitro deformasyon daha düşük oranda izlenirken doku içerisindeki deformasyon daha şiddetli olup ajanlar arasında farklılık göstermektedir. PVAS için bu oran %18 iken EM'nin in vivo deformasyon yüzdesi %9 dur (3). Quadrasphere®

mikrokürelerinde deformasyon ve neden olabileceği fragmantasyon gelecekteki çalışmalarla değerlendirilebilir.

Vasküler hasar ve ekstrasvazasyon

Vasküler hasar açısından grupları değerlendirdiğimizde tüm gruplarda en sık görülen bulgunun internal elastik laminada bozulma olduğunu gördük. PVA grubundaki böbreklerden bir tanesinde tüm tabakalarda bozulma ve duvar nekrozu saptanmıştır. Ancak değerlendirme ölçütlerine ekstrasvazasyon eklendiğinde gruplar arasında daha bariz farkların olduğu görülmüştür. EM mikrokürelerinde ekstrasvazasyon görülmezken QS ile embolize edilen arterlerin %75'inde ekstrasvazasyon görülmüştür. Bizim çalışmamızın aksine Khankan ve ark. (4) ise SAP-MS mikrokürelerinde ekstrasvazasyon olmadığını belirtmişlerdir.

Siskin ve ark. (1) ise PVA, PVAS ve EM'yi damar duvar hasarı açısından karşılaştırdıklarında çalışmadaki tüm böbreklerde zaman geçtikçe damar duvarındaki hasarın arttığını görmüşlerdir. Arter duvarlarındaki yıkım jelatin mikrokürelerle embolize edilen damarlarda PVA partikülleri ve PVA mikrokürelerine göre daha fazla olmakla birlikte bu fark her zaman istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır. Yalnızca 7. gündeki sonuçlar PVA bazlı embolik ajanlar lehine istatistiksel anlamlıdır. Bizim çalışmamızda da duvar hasarı açısından PVA, PVAS ve EM arasında anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Kwak ve ark. (23) çalışmasında vasküler hasarın 1. hafta ve 2. hafta arasında başlayıp zaman geçtikçe şiddetlendiğini görülmüştür.

Elastik lamina hasarını açıklamak için öne sürülen hipotezler arasında, iskemi, embolize materyallerin direk toksik etkileri ve embolik ajanlara bağlı fokal anjiyonekroz yer almaktadır (37). Bizim çalışmamızda damar duvarında hasar ve perivasküler inflamasyon arasında korelasyon görülmemiştir. Örneğin EM grubunda damar duvarında internal elastik laminada ve mediada hasar görülen bir spesimende perivasküler alanda inflamasyon görülmemiştir. PVAS grubunda ise hafif derecede perivasküler inflamasyonun görüldüğü bir böbrekte internal elastik laminada hasar izlenirken; perivasküler inflamasyon gözlenmeyen böbreklerde de internal elastik laminada bozulma tespit edilmiştir.

Tomashefski ve ark. (38) PVA ile bronşiyal arter embolizasyonlarında anjiyonekrozun PVA partiküllerinin damar duvarı ile temas halinde olduğu noktalarda görüldüğünü bildirmişlerdir. Bu bilgidan hareketle biz de Quadrasphere® mikrokürelerinde gördüğümüz ekstrasvazasyonu anjiyonekroza bağlayabiliriz. Quadrasphere® ile embolizasyonun en bilinen özelliği damar lümenini genişleterek duvar ile arasında hiçbir boşluk bırakmayacak şekilde lümeni oklüde etmeleridir.

Osuga ve ark. (5) SAP-MS partiküllerini yüksek akımlı AVM'lerin embolizasyonunda kullanmışlardır. 25 hastaya uygulanan toplam 72 transarteryel embolizasyon işlemi değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yalnızca iki parmak ve iki adet yüz AVM'sine ait spesimenlerin histolojik değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Bu çalışmada da partiküllerin genişleyerek damar lümeninde hiçbir boşluk bırakmayacak şekilde damarı tıkadığını, damarı rüptüre etmeden damar lümenini doldurup genişlettiklerini belirtmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda Quadrasphere® mikroküreleri ile %75 oranında ekstrasvazasyon görülmüştür. Bizim olgularımızdaki ekstrasvazasyonun nedeninin mikrokürelerin genişleyip damarı rüptüre etmesi olması olasılığı çok düşüktür çünkü oklüde damar ve partikül çapının en fazla olduğu olgu ekstrasvazasyonun görülmediği olgudur. Bu böbrekte oklüde damar çapı 590 µm ve partikül çapı 450 µm iken ekstrasvazasyon görülen üç olguda damar çapları ve partikül boyutları sırasıyla şöyleydi: Q2, 325-200 µm; Q3, 400-400 µm; Q4 250-250 µm. Bu veriler ışığında mikrokürelerin damar duvarına uyguladıkları basınca bağlı nekroz oluşturabilecekleri teorisi öne sürülebilir.

Rekanalizasyon

Çalışmamızda iki hafta sonraki anjiyografik kontrollerde PVA ve EM grubunda rekanalizasyon izlenmezken PVAS grubunda %75 oranında, Quadrasphere® grubunda ise %100 rekanalizasyon saptanmıştır. Siskin ve ark. (1) çalışmasında PVA partikülleri ile embolize edilen ve yedi gün sonra kontrol anjiyografi yapılan üç böbrekte rekanalizasyon görülmemiştir. 28 gün sonra anjiyografik kontrolü yapılan iki böbreğin ikisinde de rekanalizasyon görüldüğü belirtilmiştir. PVAS mikroküreleri ile embolize edilip anjiyografik kontrolleri akut olarak yapılan iki, yedi gün sonra yapılan dört ve 28 gün sonra yapılan üç

böbrek olmak üzere toplam dokuz böbreğin bir tanesi hariç tümünde rekanalizasyon saptanmıştır. Tris akril jelatin mikrokürelerle embolize edilen sekiz böbreğin tümünde rekanalizasyon görülmüştür. PVA ve PVAS gruplarındaki sonuçlar bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumludur ancak EM mikroküreleri kullanılan böbreklerde bizim çalışmamızda rekanalizasyon görülmemiştir. Literatürdeki çok az sayıdaki çalışmadan bir diğerinde de EM mikrokürelerinin rekanalizasyon özellikleri açısından bizim bulgularımızla çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Stampfl ve ark. (35) porsin modelinde 1-14 haftalar arasında hafif rekanalizasyon bildirmişlerdir. Ancak bu iki çalışmada da ana renal arter embolizasyonu yerine domuz modellerinde pol arterleri embolize edilmiştir. Yalnızca pol arterleri embolize edilerek sağlanacak bir devaskülarizasyonun tam olup olmayacağı tartışılabilir. Çünkü böbrek kan dolaşımında özellikle arkuat arterlerin seviyesi ve distalde kortekste yoğun kollateralizasyon mevcuttur. Çalışmamızın tasarlanması aşamasında ön çalışma olarak tavşan böbrek damarlanmasını görmek amacıyla bir tavşanın her iki böbreğine anjiyografi yapıldı. Bu anjiyografide böbrek pollerini besleyen belirgin büyüklükte bir arter olmadığını gördük ve pol olarak tanımladığımız alanın sınırlarını kesin konturlarla net olarak gösteremedik. Bunun üzerine çalışmada bias yaratmamak amacıyla tüm sağ böbreği sağ ana renal arter düzeyinden embolize etmeye karar verdik. Yukarıda sözü geçen her iki çalışmada da rekanalizasyonun kollateralizasyon mekanizması ile geliştiği düşünülebilir. Fournier ve ark. (39) rekanalizasyonu iki mekanizmayla açıklamaya çalışmışlardır: Revaskülarizasyon ve kollateralizasyon. Revaskülarizasyon, embolik materyalin çözünmesi veya tamamen kaybolması sonucunda lümenin tekrar açılmasıdır. Kollateralizasyon ise iskemik alanı besleyebilmek amacıyla damarlar arasında zaten var olan fakat aktif olmayan bağlantıların işler hale gelmesi, akımın ihtiyaç olan yöne doğru tersine dönmesi veya yeni damarların oluşturulması şeklinde gerçekleşir. Rekanalizasyona yol açabilecek bir başka mekanizma da vazospazm nedeniyle tam olmayan embolizasyonun gerçekleşmesi ve daha sonra dokunun reperfüze olmasıdır (40).

Yeni kapiler oluşumu histopatolojik düzeyde rekanalizasyon olarak değerlendirilebilir. Bir ajanın kalıcı oklüzyon sağlamadaki başarısı anjiyografik rekanalizasyona ek olarak histopatolojik olarak da değerlendirilmelidir. Histolojik

spesimenler intraluminal rekanalizasyon ve yeni kapiller oluşumu açısından değerlendirildiğinde EM ve QS ile embolize edilen damarların içerisinde endotelizasyon ve yeni kapiller oluşumuna dair bulgu gözlenmemiştir. Çalışmamızda, PVA ve PVAS ile embolize damarlarda ise istatistiksel anlamlı oranda daha fazla yeni kapiller oluşumu saptanmıştır. PVAS grubunda anjiyografik rekanalizasyon da gösterildiğinden damar içerisinde yeni kapiller oluşumu görülmesi şaşırtıcı değildir. Ancak PVA partikülleri ile embolize edilen damarlarda anjiyografik rekanalizasyon görülmediği halde yeni kapiller oluşumunun başlamış olmasının açıklanması gerekmektedir. Literatür verilerine göre bu durumun zamana bağlı olabileceği düşünülebilir (1,6,23). Farklı yayınlarda PVA ile oklüde damarlarda trombüsün rezorbsiyonu ile birlikte endotelizasyonun başladığı ve hatta bu bulgunun rekanalizasyonun habercisi olduğu bildirilmiştir (23).

Quadrassphere® ile embolize edilen böbreklerde ise damar içerisinde endotelizasyon ve kapiller oluşumu gözlenmediği halde anjiyografik rekanalizasyonun olmasını açıklamamız gerekmektedir. Bizim çalışmamızda ve Khankan ve ark.'nın yayınlarında olduğu gibi süperabzorban mikrokürelerin degradasyonuna dair bulgu yoktur. Damar içerisinde endotelizasyon olmadığı ve QS mikrokürelerinin de çözünmediği gerçeğinden yola çıkıldığında rekanalizasyonu açıklamak için geriye kalan tek hipotez mikrokürelerin lümeni terk etmiş olmalarıdır. Distal migrasyon bu durumu açıklayabilir ancak tüm histopatolojik spesimenler incelendiğinde arkuat arter distalinde partikül saptanmamıştır. Bu durumda geriye kalan en akılcı açıklama ekstrasvazasyon olabilir. Çalışmamızda Quadrassphere® mikrokürelerinde %75 oranında ekstrasvazasyon gözlemlenmiş olmamız bu hipotezi desteklemektedir. Vinters ve ark. (41) da duvar hasarı sonucunda oluşacak ekstrasvazasyonun rekanalizasyona yol açabileceğini belirtmişlerdir.

Rekanalizasyon açısından istatistiksel analiz amacıyla gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında; Quadrassphere® kullanılan embolizasyonlarda PVA ve EM'ye oranla istatistiksel anlamlı oranda daha fazla ($p=0,014$) rekanalizasyon saptanmıştır. PVAS ile embolize edilen böbreklerde görülen rekanalizasyon ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PVAS kullanılan olguların %75'inde

rekanalizasyon görüldüğü halde bu sonucun istatistiksel anlamlılık oluşturmaması gruplardaki hayvan sayılarının yeterli olmamasına bağlanabilir.

Sonuç olarak, rekanalizasyon ile ilgili veriler değerlendirildiğinde, tüm embolik ajanlar arasında en kalıcı embolizasyon Embosphere® ile sağlanmıştır. Quadrasphere®'in rekanalizasyonuna dair literatürde herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızda QS ile embolize böbreklerin tümünde gözlemlediğimiz rekanalizasyon, embolik etkinliği ile ilgili olarak büyük beklentiler oluşan bu yeni ajana ait çarpıcı bir özellik olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnfarkt Hacmi

Çalışmamızda en geniş enfarkt EM ile embolize edilen böbreklerde görülmüştür. En az enfarkta yol açan embolik ajan ise QS'dir. Quadrasphere® mikroküreleri ile embolize edilen böbreklerde görülen enfarktın diğer embolik ajanların yarattığı enfarkta oranla daha az olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.021$).

İnfarkt hacmi açısından yapılan değerlendirmede, Siskin ve ark. (1) PVA partiküllerinin EM ve PVAS mikrokürelerine oranla daha fazla enfarkta yol açtığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışmada enfarkt hacmi açısından fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise EM, PVAS ve PVA arasındaki enfarkt hacmi farkı anlamlı olmamakla birlikte özellikle EM, PVAS'a oranla daha fazla enfarkta yol açmaktadır. Literatürde PVAS ve EM mikrokürelerini enfarkt hacimleri ve devaskülarizasyon açısından karşılaştıran başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda QS grubunda diğer gruplara oranla anlamlı oranda daha az enfarkt görülmesi 2 hafta içerisinde gerçekleşen rekanalizasyona bağlı olarak dokunun tam devaskülarizasyonunun gerçekleşmemesine bağlanabilir. Osuga ve ark. (22) büyük boyutlu hepatoselüler kanser olgularında kemoterapi olmaksızın yalnızca SAP-MS ile transarteryel embolizasyon yöntemini kullanmışlardır. Bu çalışmada tam devaskülarizasyonun sağlanması için proksimal besleyicilerin geçici oklüzyonu amacıyla SAP-MS yerine jelatin

sünger partikülleri kullanılmıştır. Buna gerekçe olarak da sodyum akrilat ve vinil alkol kopolimerinin (SAP-MS) bioçözünebilir olmadığını öne sürmüşlerdir. Ancak biz kendi çalışmamızda, SAP-MS ile benzer yapıdaki Quadrasphere® ile embolize ettiğimiz tüm olgularda renal arter düzeyinde rekanalizasyon saptadık.

Klinik bir çalışmada, PVA partikülleri ve tris akril jelatin mikrokürelerinin uterin arter embolizasyonundaki etkinlikleri randomize olarak karşılaştırılmıştır (42). Bu çalışmanın sonuç kısmında iki ajan arasında uterin arter embolizasyonun sonuçları açısından herhangi bir fark olmadığı belirtilmiştir. Ağrı, ilaç kullanımı, tedavi sonrası semptomlar ve yaşam kalitesi açısından iki tedavi grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ryu ve ark. (43) EM ve PVA partiküllerini uterin arter embolizasyonu sonrası ağrı semptomu açısından karşılaştırdıkları non-randomize çalışmada da benzer şekilde herhangi bir farklılık bulunmamıştır. Ancak ağrı semptomu ve yaşam kalitesi gibi klinik sonuçlar ele alındığında her iki çalışmanın da sadece kısa dönem sonuçları değerlendirdiği göz önünde bulundurulmalıdır. Spies ve ark. (42) çalışmasında uterin arter embolizasyonu sonrası radyolojik kontrol kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılmıştır. MRG sonuçlarına göre mikroküreler kullanıldığında dominant fibroid hacminde PVA'ya göre daha fazla bir azalma sağlandığı görülmüştür. Dominant fibroidlerde tam enfarkt PVA embolizasyonlarında daha sık görülürken; tüm fibroidler (dominant ve non-dominant) ele alındığında iki grup arasında fark görülmemiştir. Görüntüleme bulguları değerlendirilirken en dikkat çekici bulgu ise her iki grupta da hastaların %25'ine yakınında fibroidlerde tam olmayan enfarkt görülmesidir. Bu bulgu ise çalışmada yetersiz embolizasyon olabileceğini akla getirmektedir. Uterin arter embolizasyonlarında yetersiz enfarkt sonucu fibroidlerde yeniden büyüme olabileceği Marret ve ark. tarafından daha önce bildirilmiştir (44). Bununla birlikte çalışmamızda en geniş enfarkt alanı EM ile embolize böbreklerde görülmüştür. Bu sonuçtan hareketle geniş devaskülarizasyon ve kalıcı oklüzyon amacıyla yapılacak embolizasyonlarda EM uygun bir ajan olarak görülebilir.

Literatürde Quadrasphere® gibi süperabzorban mikrokürelerin embolik etkinliklerini enfarkt hacmi açısından değerlendiren herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise QS mikrokürelerinin diğer embolik ajanlara oranla anlamlı oranda daha az enfarkt yarattıkları ortaya çıkmıştır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Tavşan böbrek modelinde PVA, PVAS, EM ve QS ajanlarının transarteryel embolizasyon etkinliklerini karşılaştırdığımız çalışmamızda PVA partiküllerinin literatüre paralel olarak enjeksiyon sırasında kateterde tıkanma ve hedeflenen dokuda proksimal oklüzyona yol açtığı görülmüştür. Embolizasyon düzeyleri karşılaştırıldığında PVA partiküllerinin benzer boyutlardaki PVAS, EM ve QS mikrokürelerin ulaşabildiği distal düzeylere ulaşamadığı saptanmıştır.

Embolik ajanlar rekanalizasyon açısından karşılaştırıldığında PVAS ve QS ile embolize edilen böbreklerde sırasıyla %75 ve %100 olarak saptanan rekanalizasyon oranları bu ajanların kalıcı oklüzyon sağlamada yetersiz olduğunu düşündürmektedir. Gruplar arasında anjiyografik rekanalizasyon açısından karşılaştırma yapıldığında QS grubunda saptanan rekanalizasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. PVAS ile embolize edilen böbreklerdeki rekanalizasyon ise diğer ajanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmamaktadır. Bununla birlikte PVAS ile embolize edilen böbreklerde yapılan histopatolojik değerlendirmede, EM ve QS gruplarına göre, istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla yeni kapiller oluşumu saptanmıştır. Bu bulgular PVAS'ın kalıcı oklüzyon sağlamada yetersiz olabileceğini gösteren diğer bulguları desteklemektedir. Yeni kapiller oluşumu ve intraluminal rekanalizasyon histopatolojik düzeydeki rekanalizasyon olarak değerlendirilebilir. Anjiyografik rekanalizasyon saptanmamakla birlikte PVA partiküllerinin kullanıldığı damarlarda da anlamlı oranda yeni kapiller oluşumu ve intraluminal rekanalizasyon görülmüştür.

Sonuç olarak tavşan böbrek modelinde, kalıcı embolizasyon açısından en başarılı ajanın embolize edilen böbreklerde anjiyografik veya histopatolojik düzeyde hiçbir rekanalizasyonun görülmediği Embosphere® olduğu ortaya çıkmaktadır.

Embolik ajanların in vivo davranışları gözlemlendiğinde inflamatuvar yanıt ve damar duvar hasarı açısından PVA, PVAS, EM ve QS arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Literatürde Quadrasphere® mikroküreleri ile benzer özelliklerdeki süperabzorban mikrokürelerin rekanalizasyon ve ekstrasvazasyon özelliklerinin değerlendirildiği tek bir çalışma vardır (4) ve bu çalışmada süperabzorban mikroküreleri ile rekanalizasyon veya ekstrasvazasyon bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda bu alanda bir ilk olarak Quadrasphere® ayrıntılı olarak değerlendirilmiş ve literatürde daha önceden tanımlanmamış rekanalizasyon, ekstrasvazasyon, fragmentasyon bulguları tanımlanmıştır.

Embolize böbreklerdeki enfarkt hacimleri değerlendirildiğinde en geniş enfarkt Embosphere® grubunda görülmüştür. Quadrasphere® ile yapılan embolizasyonların ise diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda daha az enfarkt hacmi ile sonuçlandığı saptanmıştır. Literatürde EM ve PVA ajanlarının benzer hipervasküler patolojilerin embolizasyonlarındaki etkinliklerinin karşılaştırıldığı klinik çalışmalar bulunmaktadır (2, 43). Ancak Embosphere® mikroküreleri ile polivinil alkol mikrokürelerinin tümörlerin transarteryel embolizasyonundaki etkinliklerinin karşılaştırıldığı klinik çalışma yoktur. Deneysel çalışma ile ortaya koyduğumuz özelliklerin klinik kullanımda yaratacağı farklılıkları gözlemleyebilmek için EM, PVAS ve QS gibi ajanların farklı hipervasküler patolojilerde kullanımıyla ilgili klinik sonuçlara ihtiyaç vardır. Ayrıca Quadrasphere® veya gelecekte üretilecek yeni genişleyebilir mikrokürelerin in vivo davranış özelliklerinin daha ayrıntılı deneysel çalışmalarda ve geniş olgu gruplarında gözlenmesi bu ajanların özelliklerinin uygun klinik durumlar için geliştirilmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak tavşan böbrek modelinde transarteryel embolizasyonda en geniş devaskülarizasyon sağlayacak ve en uzun süre kalıcı oklüzyon yaratacak embolik ajanın Embosphere® olduğu saptanmıştır. Transarteryel embolizasyonda çok yakın zamanda kullanılmaya başlanan Quadrasphere®'in ise diğer ajanlara göre daha az enfarkt yarattığı ve kalıcı oklüzyon sağlayamadığı görülmüştür.

8. KAYNAKLAR

- 1)** Siskin GP, Dowling K, Virmani R, Jones R Pathologic evaluation of a spherical polyvinyl alcohol embolic agent in a porcine renal model. J Vasc Interv Radiol. 2003 Jan;14(1):89-98
- 2)** Bendszus M, Klein R, Warmuth-Metz M, Hofmann E et al., Efficacy of trisacryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles in the preoperative embolization of meningiomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2000 Feb;21(2):255-61
- 3)** Laurent A, Wassef M, Chapot R, Houdart E et al., Arterial distribution of calibrated tris-acryl gelatin and polyvinyl alcohol microspheres in a sheep kidney model. Invest Radiol. 2006 Jan;41(1):8-14
- 4)** Khankan AA, Osuga K, Hori S, Morii E et al., Embolic effects of superabsorbent polymer microspheres in rabbit renal model: comparison with tris-acryl gelatin microspheres and polyvinyl alcohol. Radiation Medicine. 2004 Vol. 22 No. 6, 384-390
- 5)** Osuga K, Hori S, Kitayoshi H, Khankan AA, Okada A et al., Embolization of high flow arteriovenous malformations: experience with use of superabsorbent polymer microspheres. J Vasc Interv Radiol. 2002 Nov;13(11):1125-33
- 6)** Derdeyn CP, Graves V, Salamat MS, Rappe A Collagen-coated acrylic microspheres for embolotherapy: in vivo and in vitro characteristics. AJNR Am J Neuroradiol. 1997 Apr;18(4):647-53
- 7)** Castañeda-Zuniga W., Tadavarthy M., Vascular Embolotherapy, Interventional Radiology Vol.1 Second Edition 1992;9
- 8)** Drooz A., Lewis C., Allen T., Citron S. Quality improvement guidelines for percutaneous transcatheter embolization J Vasc Interv Radiol 2003; 14:S237-S242

- 9)** Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4:727-731
- 10)** Duzsak R, Haskal ZJ, Sacks D, Coffey JA. Massive hemolysis: a rare complication of transcatheter coil embolization *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7:603-606)
- 11)** Barth KH, Stranberg JD, Barth KL, White RI Jr. Long term follow up of transcatheter embolization with autologous clot, Oxycel and Gelfoam in domestic swine; *Invest Radiol* 1977;12:273-280
- 12)** Daniels JR, Kerlan RK, Dodds L, et al. Peripheral hepatic arterial embolization with cross linked collagen fibers. *Invest Radiol* 1987; 22:126-131
- 13)** Civalleri D, Esposito M, Fulco RA, et al. Liver and tumor uptake and plasma pharmacokinetics of arterial cisplatin administered with and without starch microspheres in patients with liver metastases. *Cancer* 1991;68:988-994
- 14)** Castañeda-Zuniga WR, Sanchez R, Amplatz K: Experimental observations on short and long-term effects of arterial occlusion with Ivalon. *Radiology* 1978;126:783-785
- 15)** Link DP, Strandberg JD, Virmani R, et al. Histopathologic appearance of arterial occlusions with hydrogel and polyvinyl alcohol embolic material in domestic swine. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7:897–905.11.
- 16)** White R, Stanberg JV, Gross G, Barth K. Therapeutic embolization with longterm occluding agents and their effects on embolized tissues. *Radiology* 1977; 125:677–687. 16. Germano IM, Davis RL, Wilson CB)
- 17)** Pelage JP, Laurent A, Wassef M et al. Uterine Artery Embolization in Sheep: Comparison of Acute Effects with Polyvinyl Alcohol Particles and Calibrated Microspheres *Radiology* 2002; 224:436–445)

- 18)** Derdeyn CP, Moran CJ, Cross T, Dietrich HH, Dacey RG. Polyvinyl alcohol particle size and suspension characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1335–1443
- 19)** Bendzus M, Martin-Schrader I, Schlake HP, Solymosi L. Embolisation of intracranial meningiomas without subsequent surgery. *Neuroradiology* 2003; 45:451–455
- 20)** Pelage JP, Le Dref O, Beregi JP, et al. Limited uterine artery embolization with trisacryl gelatin microspheres for uterine fibroids. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:15–20
- 21)** Beaujeux R, Laurent A, Wassef M, Casasco A, Gobin Y-P, Aymard A, Rufennacht D, Merland J-J. Trisacryl gelatin microspheres for therapeutic embolization, II: clinical evaluation in tumors and arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17:541–548
- 22)** Osuga K., Khankan AA., Hori S., Okada A. Transarterial embolization for large hepatocellular carcinoma with use of superabsorbent polymer microspheres: initial experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2002 Sep;13(9 Pt 1):929-34
- 23)** Kwak BK , Shim HJ, Han S, Park ES Chitin-based embolic materials in the renal artery of rabbits: pathologic evaluation of an absorbable particulate agent. *Radiology*. 2005 Jul;236(1):151-8
- 24)** Konya A, Van Pelt CS, Wright KC Ethiodized oil-ethanol capillary embolization in rabbit kidneys : temporal histopathologic findings. *Radiology*. 2004 Jul;232(1):147-53
- 25)** Fujiwara K, Hayakawa K, Hiraoka M, Nakamura T, Shimizu Y et al., Experimental embolization of rabbit renal arteries to compare the effects of poly L-lactic acid microspheres with and without epirubicin release against intraarterial injection of epirubicin. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2000 May-Jun;23(3):218-23

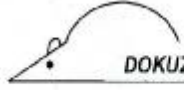
- 26)** Chang D, Seo M, Choi H, Lee H, Lee K et al., Application of transarterial embolization of renal artery in rabbits with experimental hydronephrosis. *J Vet Med Sci.* 2002 Aug;64(8):693-8
- 27)** Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. *APMIS.* 1988; 96: 379-394
- 28)** Gundersen HJ, Jensen EB, Kieu K, Nielsen J. The efficiency of systematic sampling in stereology--reconsidered. *J Microsc.* 1999; 193: 199-211
- 29)** Turjman F, Massoud TF, Vinters HV, Ji C, Tardy et al. Collagen microbeads: experimental evaluation of an embolic agent in the rete mirabile of the swine. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995 May;16(5):1031-6
- 30)** Derdeyn CP, Moran CJ, Cross DT III, Dietrich HH, Dacey RG Jr. Polyvinyl alcohol particle size and suspension characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:1335
- 31)** Quisling RG, Mickle JP, Ballinger WB, Carver CC, Kaplan B. Histopathologic analysis of intraarterial polyvinyl alcohol microemboli on rat cerebral cortex. *AJNR Am J Neuroradiol* 1984;5(1):101-4
- 32)** Manelfe C, Lasjaunias P, Rusalleda J. Preoperative embolization of intracranial meningiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7:963–972
- 33)** Wakhloo AK, Juengling FD, Van velthoven V, Schumacher M, Henning J, Schwechheimer K. Extended preoperative polyvinyl alcohol microembolization of intracranial meningiomas: assessment of two embolization techniques. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:571–581
- 34)** Handa J, Nakasu S, Matsuda I. Facial nerve palsy following therapeutic embolization. *Surg Neurol* 1980;14:377–380.

- 35)** Stampfl S, Stampfl U, Rehnitz C, Schnabel P Experimental evaluation of early and long-term effects of microparticle embolization in two different mini-pig models. Part I : kidney. Cardiovasc Intervent Radiol. 2007 Mar-Apr;30(2):257-67
- 36)** Link DP, Strandberg JD, Virmani R, Blashka K, Mourtada F, Samphilipo MA. Histopathologic appearance of arterial occlusions with hydrogel and polyvinyl alcohol embolic material in domestic swine. J Vasc Interv Radiol 1996; 7:897–905
- 37)** Davidson GS, Terbrugge KG. Histologic longterm follow-up after embolization with polyvinyl alcohol particles. AJNR Am J Neuroradiol 1995; 16:843–846.) Smetana K Jr. Multinucleate foreign-body giant cell formation. Exp Mol Pathol 1987; 46: 258–265
- 38)** Tomashefski JF, Cohen AM, Doershuk CF. Long-term histopathologic follow-up of bronchial arteries after therapeutic embolization with polyvinyl alcohol (Ivalon) in patients with cystic fibrosis. Hum Pathol 1988; 19:555–561
- 39)** Fournier D, Terbrugge K, Rodesch G, et al. Revascularization of brain arteriovenous malformations after embolization with bucrylate. Neuroradiology 1990;32:497–501
- 40)** Klisch J, Yin L, Requejo F et al. Liquid 2-poli-hidroxyethyl-metachrylate embolization of experimental arteriovenous malformations: Feasibility study. AJNR AM J Neuroradiol 2002;23:402-29
- 41)** Vinters VH, Lundie MJ, Kaufmann JC Long-term pathological follow-up of cerebral arteriovenous malformations treated by embolization with bucrylate. N Engl J Med. 1986 Feb 20;314(8):477-83
- 42)** Spies JB., Allison S., Flick P., McCullough M. et al. Polyvinyl Alcohol Particles and Tris-acryl Gelatin Microspheres for Uterine Artery Embolization for Leiomyomas: Results of a Randomized Comparative Study J Vasc Interv Radiol 2004; 15:793–800

43) Ryu R, Omary R, Sichlau M, et al. Comparison of pain after uterine artery embolization using tris-acryl gelatin microspheres versus polyvinyl alcohol particles. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003; 26:375–378.

44) Marret H, Alonso A, Cottier J, Tranquart F, Herbreteau D, Body G. Leiomyoma recurrence after uterine artery embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14:1395–1399

9. EKLER



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DENEY HAYVANI ARASTIRMALARI ETİK KURULU

35340, Inciraltı, İzmir-232 2777777-2254
http://tip.deu.edu.tr/etik/deneyetik/

Sayı : 04
Tarih : 10/01/2007
Toplantı No : 04/01/2007
Toplantı Tarihi : 05/01/2007

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

127 Protokol No'lu; Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Yiğit GÖKTAY'ın sorumlu olduğu; "Transkateter arteriyel embolizasyonda kullanılan ajanların embolik etkinlikleri ve in vivo davranış özelliklerinin tavşan böbrek modelinde karşılaştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa OLGUNER
Deney Hayvanı Araştırmaları
Etik Kurulu Başkanı

1. GENEL BİLGİLER A. Araştırma Projesinin

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ TEKLİF VE DEĞERLENDİRME FORMU

Projenin Adı : TRANSKATETER ARTERİYEL EMBOLİZASYONDA KULLANILAN AJANLARIN EMBOLİK ETKİNLİKLERİ VE İN VİVO DAVRANIŞ ÖZELLİKLERİNİN TAVŞAN BÖBREK MODELİNDE KARŞILAŞTIRILMASI

Takip No : 200735 Ne tür bir çalışma olduğu : TIPTA UZMANLIK
Kim tarafından : AHMET YİĞİT GÖKTAY
Bölüm : SAĞLIK

Proje Yöneticisinin
Unvanı, Adı ve Soyadı : PROFESÖR - AHMET YİĞİT GÖKTAY
Bölümü : RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI
Fakülte, Enstitü veya Yüksekokulu : TIP FAKÜLTESİ

B. Proje Personeli	Unvanı	Adı ve Soyadı	Fakülte, Enstitü veya Yüksekokulu	Bölümü	Projedeki Görevi
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ	ÇAĞIN	ŞENTÜRK	TIP FAKÜLTESİ	RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI	Yürütücü
PROFESÖR	KUTSAL	YÖRÜKOĞLU	TIP FAKÜLTESİ	PATOLOJİ ANABİLİM DALI	Yürütücü
PROFESÖR	ÖZGÜR	YERLİ	SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU	SAĞLIK HİZMETLERİ MESLEK YÜKSEKOKULU	Yürütücü

Başlangıç Tarihi ve Süresi : 12 Ay
Tebliğ Yöneticisi :
Kabul (B.A.P. Komisyonu) :

C. Projenin Toplam Bütçesi :
Tebliğ Yöneticisi :
Kabul (B.A.P. Komisyonu) :

Not: İstenen Cihazlar birim envanterimizde yer almamaktadır.

Proje Yöneticisi : PROFESÖR - AHMET YİĞİT GÖKTAY
Bölüm Başkanı :
Yüksekokul Müdürü :
Hastane Başhekimliği :
Enstitü Müdürü :
Dekan :

Tarih : 26.02.2007

REKTÖR

Tarih :
İmza :

* Boş bırakınız.

** Sağlık Bilimleri ile ilgili araştırmalarda.