



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN, SİNİR VE OMURİLİK CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**İNTRAKRANİYAL ANEVİZMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN
PLATİN KOİLE KARŞI BEYİN DOKUSUNDAKİ HÜCRESEL
REAKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasin TAŞKIN

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2021



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

BEYİN, SİNİR VE OMURİLİK CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**İNTRAKRANİAL ANEVİZMA TEDAVİSİNDE KULLANILAN
PLATİN KOİLE KARŞI BEYİN DOKUSUNDAKİ HÜCRESEL
REAKSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Yasin TAŞKIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Fatih Ersay DENİZ

TOKAT

2021

TEŞEKKÜR

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Fatih Ersay DENİZ başta olmak üzere, kliniğimiz öğretim üyelerinden Doç.Dr. Erol ÖKSÜZ, Doç. Dr. Özgür DEMİR ve Dr. Öğr. Üyesi Veysel KIYAK'a asistanlık eğitimim süresince desteklerini, bilgilerini ve deneyimlerini esirgemedikleri için;

Ayrıca Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Fikret GEVREK'e tezin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı;

Asistanlık sürecimde yardım ve katkıları ödenmeyecek olan Beyin ve Sinir Cerrahisi servisi sorumlu hemşiresi Öznur ECE, 3. Basamak Cerrahi Yoğun Bakım sorumlu hemşiresi Murat ÇETİNER, Beyin ve Sinir Cerrahisi Yoğun Bakım sorumlu hemşiresi Seyhan ALSANCAK, Beyin Cerrahisi Anjio Ünitesi teknikeri İsa ARGA başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma;

Yoğun çalışma temposu içerisinde hayatın her aşamasında bana desteğini ve sevgisini hiçbir zaman eksiltmeyen eşim Tuğba ve sonsuz mutluluk kaynağım olan canım kızım Ülgen'e;

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasin TAŞKIN

2021

ÖZET

İntrakranial Anevrizma Tedavisinde Kullanılan Platin Koile Karşı Beyin Dokusundaki Hücresel Reaksiyonun Değerlendirilmesi, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirurji Tezi, Tokat, 2021

Herhangi bir nedenle subaraknoid mesafeye (subaraknoid membran ile pia mater arasına) olan kanamalar subaraknoid kanama (SAK) olarak isimlendirilir. Kanama bir noktadan olmasına rağmen; kan, beyin omurilik sıvısı (BOS) aracılığı ile supratentorial, infratentorial ve spinal subaraknoid mesafeye yayılır. Yani, SAK santral sinir sisteminin belli bir bölgesini değil, tamamını ilgilendiren bir patolojik durumdur.

SAK serebrovasküler ölümlerin %25'ine neden olur. Son yıllarda tanı ve tedavideki ilerlemelere rağmen, SAK yüksek mortalite ve morbiditesi nedeni ile ciddi bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Genel olarak toplumda yılda ortalama 10/100000 oranında travmatik olmayan SAK görüldüğü kabul edilmektedir. Hastaların yaklaşık %75-90'ında sebebin anevrizma kanaması olduğu gösterilmiştir. SAK her yaşta görülebilirse de sıklıkla 50-65 yaş arasında meydana gelmektedir.

Anevrizmal SAK'ın en ciddi komplikasyonu ikinci kanamadır. Birinci kanamadan sonra mortalite %30 iken, ikinci kanama sonrası mortalite %60'a ulaşmaktadır.

Rüptüre anevrizma tedavisinde ön plandaki iki yöntem; cerrahi kliplleme ve endovasküler koil embolizasyondur. İki yöntem karşılaştırıldığında 2002 yılındaki ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) çalışmasında endovasküler koil embolizasyon yönteminin cerrahi klipllemeye göre mortalite ve morbidite açısından daha düşük oranlara sahip olması, daha öncelikli kullanılır ve tercih edilir yöntem olarak ortaya çıkarmıştır. Endovasküler tedavide ana hedef anevrizmanın total oklüzyonudur. Yapılan çalışmalarda anevrizma ne kadar sıkı doldurulursa da anevrizmal kese içine konulan koil hacminin anevrizma kesesi hacmine oranının en fazla %33,3 olduğu bilinmektedir. Anevrizmal kan akımının azalması, intraanevrizmal trombüs oluşumu, koili serbestleştirmek için kullanılan elektrik akımı gibi mekanizmalar sonucunda fibrozise kadar ilerleyen bir oklüzyon periyodu düşünülmektedir.

İntrakranial anevrizmaların endovasküler tedavisinde platin koiller yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda platinin inert (kimyasal olarak aktif olmayan) olduğu ve fibrozis sürecinde etkisinin zayıf olduğu düşünülmektedir. Ancak özellikle rüptüre olmuş anevrizmalarda platin koil ile tedavi sonrası beyin dokusu ile temasında etkisiyle fibrozis sürecinin etkilendiği düşünülmektedir.

Bu çalışmada ratların beyin dokusu ile temas eden platin koile karşı gelişen hücresel değişiklikler ve platin koilin fibrozis gelişimindeki rolü akut (3 gün) ve kronik (10 gün) dönemde histomorfolojik açıdan incelenmiş olup, rüptüre anevrizmalarda koil embolizasyon ile anevrizma tedavisinin güvenilirliğinin değerlendirilmesine rehberlik edecek bir proje olması hedeflenmiştir.

Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 gr arasında olan 40 adet genç-erişkin Winstar-Albino Rat deney hayvanı kullanılmıştır.

Ratlar Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırmaları Birimi'nde üretilmiş olup deney boyunca (hayvanın yaşadığı dönemdeki deney aşaması) sabit 21 (± 1) °C sıcaklıkta ve %50 (± 10) nemli ortamda tutulmuştur. Yapay gün/gece ortamı 12 saatlik devreler halinde aydınlatmayla sağlanmıştır.

40 adet rat randomize olarak, her bir grupta 10 tane olmak üzere akut ve kronik dönemde incelenmek amacıyla 4 gruba ayrıldı.

Hayvanlara yapılacak tüm girişimler genel anestezi altında uygulandı. Antibiyotik profilaksisi olarak cerrahiden 30 dakika önce 20 mg/kg sefazolin sodyum, işlem sırasında xylazine 3-10 mg/kg ve ketamine 90 mg/kg olarak tüm ratlara uygulanmıştır.

10'lu şekilde 4 gruba ayrılmış olan hayvanların akut ve kronik grup olmak üzere 2 gruba kranial orta hattın burr hole açılıp, interhemisferik aralığa platin koil konulmuş, diğer 2 gruba da sham operasyonu yapılmıştır. Hemostazı takiben tabakalar anatomik planda kapatılıp takiben 72 saat sonunda akut dönem etkileri ve 10. gün sonunda kronik dönem etkileri incelenmek amacıyla hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon sonrası ratların beyin dokuları çıkarılıp histomorfolojik incelemeye tabi tutulmuştur.

Histolojik analizler Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji laboratuvarında hemotoksilen ve eosin ile boyanıp ışık mikroskobu altında

gerçekleştirilmiştir. Platin koile karşı gelişmiş olan hücresel değişiklikler ve fibrozis gelişimi açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde; yapılan analizler sonucunda işlem gerçekleştirilen alanda oluşan reparatif dokunun en az koil+3günlük grupta olduğu, en fazla reparatif doku oluşumunun ise koilsiz 10 günlük grupta olduğu görüldü. Koilsiz 3 günlük grup ile koil+10 günlük gruplarda ise tamir dokusu oluşumu diğer gruplara göre ortalama düzeyde idi. Bu iki grup istatistiksel olarak birbirleri ile benzer, diğer gruplardan ise farklı olarak saptandılar.

Sonuç olarak platin koilin; doku reaksiyon gelişimini azalttığı, bu durumun belki tam oklüzyon gelişimi açısından dezavantaj olmakla birlikte, tromboemboli ihtimalini azalması ayrıca protrüde olan koil kısımlarının beyin dokusuna irritan bir etki yapmadığının gösterilmiş olması açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

Ve tarafımızca yapılmış deneysel çalışma benzeri bir araştırma literatür incelendiğinde görülememiş olmakla beraber platin koile karşı gelişen reaksiyonların değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Kalıcı oklüzyon sağlanabilmesi amacıyla embolizasyon işleminde kullanılan koillere karşı gelişen reaksiyonların değerlendirilebilmesi için daha uzun süreli ve mekanizmaların değerlendirilebilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Subaraknoid kanama, anevrizma, platin koil

ABSTRACT

Evaluation of Cellular Reaction in Brain Tissue Against Platinum Coil Usage in the Treatment of Intracranial Aneurysm, Tokat Gaziosmanpaşa University Faculty of Medicine, Thesis in Neurosurgery, Tokat, 2021

Hemorrhages in the subarachnoid space (between the subarachnoid membrane and the pia mater), for any reason, are referred as subarachnoid hemorrhage (SAH). Although bleeding arise from a certain point; blood diffuses into the supratentorial, infratentorial and spinal subarachnoid space via the cerebrospinal fluid (CSF). In other words, SAH is a pathological condition that does not only involve a specific area of the central nervous system, but the whole.

SAH causes 25% of cerebrovascular deaths. Despite the advances in diagnosis and treatment in recent years, SAH continues to be a serious health problem due to its high mortality and morbidity. In general, it is accepted that an average of 10/100000 non traumatic SAH is seen in the society annually. It has been shown that the cause is aneurysm bleeding in approximately 75-90% of patients. Although SAH can be seen at any age, it frequently occurs between the ages of 50-65.

The most serious complication of aneurysmal SAH is the second bleeding. While the mortality after the first hemorrhage is 30%, the mortality after the second hemorrhage reaches 60%.

Two prominent methods in ruptured aneurysms treatment; surgical clipping and endovascular coil embolization. When the two methods were compared in the ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) study in 2002, the endovascular coil embolization method had lower mortality and morbidity rates than surgical clipping, and revealed it to be a preferred method. The main target in endovascular therapy is total occlusion of the aneurysm. No matter how tightly the aneurysm is filled, it is known that the ratio of the coil volume placed in the aneurysmal sac to the volume of the aneurysm is at most 33.3%. An occlusion period that progresses to fibrosis is considered as a result of mechanisms such as decreased aneurysmal blood flow, intra aneurysmal thrombus formation, and electric current used to release the coil.

Platinum coils are widely used in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. In the studies conducted, it is thought that platinum is inert (chemically inactive) and its effect is weak in the process. However, especially after treatment with a platinum coil of a ruptured aneurysms, it may be thought that the fibrosis process, due to contact with the brain tissue, can be an important issue.

In this study, cellular changes emerging due to platinum coil contact with the brain tissue of rats and the role of platinum coil in the development of fibrosis were examined histomorphologically in acute (3 days) and chronic (10 days) periods, and it was aimed to be a project that will guide the knowledge of safety of aneurysm treatment by coil embolization in ruptured aneurysms.

In our study, 40 young-adult Wistar-Albino Rat experimental animals weighing between 250-300 g were used.

The rats were produced in the Experimental Medicine Research Unit of Gaziosmanpaşa University and were kept at a constant $21 (\pm 1) ^\circ \text{C}$ temperature and 50% (± 10) humidity throughout the experiment (the experimental stage of the animal's life). Artificial day/night environment was provided by lighting in 12-hour cycles.

40 rats were randomly divided into 4 groups, 10 in each group, in order to be examined in acute and chronic periods.

All attempts to be made to animals were performed under general anesthesia. As antibiotic prophylaxis 20 mg/kg cefazolin sodium 30 minutes before surgery and 3-10 mg/kg xylazine and 90 mg/kg ketamine, during the procedure, were administered to all rats.

Animals divided into 4 groups of 10, burr hole was performed from the cranial midline and a platinum coil was placed in the interhemispheric space in 2 groups (acute and chronic), and sham operations were done in the other two groups. Following hemostasis, the layers were closed in the anatomical plan, and animals were sacrificed in order to observe the effects at the end of 72 hours (the acute period) and at the end of the 10th day (chronic period). After sacrifice, the brain tissues of the rats were removed and subjected to histomorphological examination.

Histological analysis were performed under a light microscope after staining with hemotoxylin and eosin in the Histology Laboratory of Tokat Gaziosmanpaşa

University Medical Faculty. The evaluation was conducted in terms of cellular changes and fibrosis development against platinum coil.

When the results of our study are evaluated; as a result of the analysis, it was seen that the reparative tissue formed in the treated area was least in the coil+3-day group, and the most reparative tissue formation was in the 10-day group without the coil. The reparative tissue formation, compared to the other groups, was at an average level in the 3-day group without the coil and the coil+10-day group. These two groups were statistically similar to each other and different from the other groups.

As a result, it is thought that platinum coil reduces the development of tissue reaction. As well as this may be a disadvantage in terms of complete occlusion development, it is important to reduce the possibility of thromboembolism and to show that the protruding coil parts do not have an irritant effect on the brain tissue.

Although a research similar to the experimental study conducted by us could not be seen when the literature was inspected, it is of great importance to evaluate the reactions against platinum coil. Additional long-term studies are needed to evaluate the mechanisms and the reactions against the coils used in the embolization process in order to achieve permanent occlusion.

Key words: Subarachnoid hemorrhage, aneurysm, platinum coil.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vii
İÇİNDEKİLER	x
RESİMLER DİZİNİ	xii
TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	xiv
ONAY SAYFASI.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım-Tarihçe.....	3
3. ANATOMİ.....	6
3.1 İnternal Karotid Arter.....	6
3.2 Anterior Serebral Arter.....	8
3.3 Middle Serebral Arter.....	9
3.4 Vertebral Arter.....	10
3.5 Baziler Arter.....	11
3.6 Willis Poligonu.....	12
4. İNTRAKRANİAL ANEVRİZMALAR.....	13
4.1 Epidemiyoloji.....	13
4.2 Anevrizmalarda Yerleşim.....	15
4.3 Histoloji.....	15
4.4 Sınıflandırma.....	15
4.4.1 Sakküler Anevrizmalar.....	15
4.4.2 Fuziform Anevrizmalar.....	16
4.4.3 Dissekan Anevrizmalar.....	16
4.4.4 Mikotik Anevrizmalar.....	16
4.4.5 Kabarcık(Bilister) Anevrizmalar.....	16
4.4.6 Serpentin Anevrizmalar.....	17
4.4.7 Neoplastik Anevrizmalar.....	17

4.5 Klinik Prezantasyon.....	17
4.6 Subaraknoid Kanama ve Görüntüleme.....	21
4.7 Anevrizma Tedavisi.....	24
4.7.1 Cerrahi Tedavi.....	24
4.7.2 Endovasküler Tedavi.....	27
4.7.2.1 Parent Arter Oklüzyonu.....	27
4.7.2.2 Anevrizmanın Koil Embolizasyon Yöntemi İle Obliterasyonu.....	28
4.7.2.2.1 Primer Koil Embolizasyon.....	28
4.7.2.2.2 Balon Remodelleme İle Koil Embolizasyon.....	31
4.7.2.2.3 Stent Yardımlı Koil Embolizasyon.....	32
4.7.2.3 Anevrizmanın Sıvı Embolizan Ajan İle Obliterasyonu.....	33
4.7.2.4 Akım Çevirme Teknikleri.....	33
4.7.2.4.1 Dual ya da Teleskopik Stentleme.....	33
4.7.2.4.2 Akım Çevirme Cihazları İle Tedavi.....	34
5. GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
6. TARTIŞMA.....	45
7. SONUÇ.....	52
8. KAYNAKLAR.....	53

RESİMLER

Resim 1. İnternal karotid arter segmentleri	7
Resim 2. ACA ve segmentleri	9
Resim 3. MCA ve segmentleri	10
Resim 4. Vertebral arter ve segmentleri.....	11
Resim 5. Baziler arter (BA) ve Posterior serebral arter(PCA) segmentleri.....	12
Resim 6: Sağ MCA M1 segmentte geniş boyunlu anevrizmatik dilatasyon.....	26
Resim 7: Sağ MCA M1 segmentte geniş boyunlu anevrizmatik dilatasyon.....	26
Resim 8: Sağ MCA M1 segmentte cerrahi yöntemle kliplenmiş anevrizmanın kontrol DSA ile değerlendirilmesine ait görüntü, anevrizmada rezidü saptanmadı...26	
Resim 9: Sağ MCA M1 segmentte cerrahi yöntemle kliplenmiş anevrizmanın kontrol DSA ile değerlendirilmesine ait skopi görüntüsü, anevrizmada rezidü saptanmadı.....	26
Resim 10: Sol distal kavernöz-klinoid segmentte sakküler anevrizma.....	30
Resim 11: Sol distal kavernöz-klinoid segmentte sakküler anevrizmanın koil embolizasyon tedavisi sonrasında anevrizma kesesi içine kontrast dolumu izlenmiyor.....	30
Resim 12: Sol distal kavernöz-klinoid segmentte sakküler anevrizmanın koil embolizasyon sonrası skopi görüntüsü, anevrizma kesesi içine kontrast dolumu izlenmiyor.....	30
Resim 13: İşlem öncesi pozisyon aşaması.....	38
Resim 14: Saha temizliği sonrası yapılmış insizyon ile kemikte açılmış olan burr hole ve altındaki beyin dokusu ve damarsal yapı.....	38
Resim 15: İnterhemisferik alana koil yerleştirilmeden önceki aşama.....	39
Resim 16: İnterhemisferik alana koil yerleştirilme aşaması.....	39
Resim 17: İnterhemisferik alana koil yerleştirilirken.....	39
Resim 18: Sakrifikasyon sonrası çıkarılmış beyin dokusu ve ok işareti ile gösterilen platin koil yapısı ve etraf dokudaki reaksiyon.....	40
Resim 19: Beyin korteksleri üst kısımlarındaki hasar alanında oluşan reperatif dokuyu gösteren gruplardan temsili histolojik mikroskobik resimler.	44

TABLÖLAR VE GRAFİKLER DİZİNİ

Tablo 1. İnttrakraniyal Anevrizmalar İle ilişkili Hastalıklar.....	14
Tablo 2. Hunt-Hess Skalası.....	18
Tablo 3. Yaşargil Sınıflaması.....	19
Tablo 4. Glasgow Koma Skalası.....	20
Tablo 5. WFNS(World Federation of Neurosurgical Societies)-SAK(Subaraknoid Kanama) sınıflandırması.....	20
Tablo 6. Fisher Skalası.....	22
Tablo 7. İşlem yapılan yerde oluşan tamir dokusunun skortama kriterleri.....	42
Grafik 1. Grupların oluşan reperatif doku skorları ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi.....	43

KISALTMALAR DİZİNİ

- SAK:** Subaraknoid Kanama
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
ICA: İnternal Karotid Arter
ECA: External Karotid Arter
VA: Vertebral Arter
CCA: Kommon Karotid Arter
MCA: Orta Serebral Arter
ACA: Anterior Serebral Arter
PCA: Posterior Serebral Arter
PCOM: Posterior Kommunikan Arter
ACOM: Anterior Kommunikan Arter
BA: Basiller Arter
BT: Bilgisayarlı Tomografi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BTA: Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
DSA: Dijital subtraksiyon anjiyografi
AVM: Arteriovenöz Malformasyon
AVF: Arteriovenöz fistül
LP: Lomber Ponksiyon
PGA: Poliglikolik Asit
MRRC: Modified Raymond–Roy Classification
DMSO: Dimetil sülfoksit

ONAY SAYFASI

T.C
TOKAT GAZIOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 51879863-120
Konu :Karar

11.09.2020

Sayın: Prof.Dr. Fatih Ersay DENİZ

HADYEK’na değerlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz “**İntakranial Anevrizma Tedavisinde Kullanılan Platin Coile Karşı Beyin Dokusundaki Hüresel Değişiklikler ve Fibrozis Açısından Değerlendirilmesi**” başlıklı 2020 HADYEK-20 nolu projeniz kurulumuz tarafından değerlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Semiha Gülsüm KURT
HADYEK Bşk.

1. GİRİŞ

İntrakranial anevrizmaların %50-80'i rüptüre olmamaktadır (1). En sık komplikasyonu subaraknoid kanamadır. Subaraknoid kanamaların %85-90'ı intrakranial anevrizmalara sekonder gelişir. Gelişen subaraknoid kanamada mortalite %50'dir ve hastaların yaklaşık %15'i hastaneye ulaşmadan kaybedilmektedir (1,2).

Yapılan çalışmalarda 10 mm den küçük anevrizmalar için yıllık rüptür riski %0,05'tir. Rüptür riski anevrizma boyutuyla orantılı olarak artsa da anevrizmaların %90'ının 10 mm nin altında olduğu göz önüne alınmalıdır (1,3). Yani anevrizmal subaraknoid kanamanın oluşmayacağı güvenli bir boyut ya da yerleşim olmadığı bilinmelidir.(4)

Subaraknoid kanama genellikle ani ve şiddetli baş ağrısı semptomu ile ortaya çıkar. Hastanın hayatındaki en şiddetli baş ağrısı olarak tariflenir (5). Bulantı, kusma, ense sertliği, bilinç değişikliği, nöbet ve ölüm görülebilir (5,6). Erken tanı ve tedavi önemlidir. Tedavi edilmezse ikinci kanama ile mortalite %60-80'e kadar çıkabilmektedir (7,8).

Tedavi seçenekleri olarak cerrahi kliplleme ve endovasküler tedavi kullanılabilir. Cerrahi tedavide her anevrizma klipllemeye uygun olmayabilir. Rüptüre olmamış anevrizmaların cerrahi tedavisi sonrasında ortalama %3-4 mortalite-morbidite gelişme riski, tam olmayan oklüzyon, rekürrens riskleri görülebilir. Kanamış anevrizmalardaysa erken cerrahide beyin ödemi ve perioperatif mortalite risklerinden dolayı öncelikli olarak endovasküler koil embolizasyon yöntemiyle tedavi tercih edilmektedir (9,10,11,12).

Koil ile tedavi her ne kadar pahalı olsada hastanede kalış sürelerinin, morbiditenin ve dolayısıyla uzun dönem rehabilitasyon masraflarının az olması toplamda endovasküler tedaviyi cerrahi klipllemeye göre daha ucuz kılmaktadır (13,14). Standart platin koiller ve biyoaktif koiller kullanılmaktadır. Platin koillerin inert olduğu düşünülmekte, anevrizma total oklüzyonu açısından yetersiz trombüs oluşumunun ve endotelizasyonun olduğu düşünülmektedir. Ancak yeterli araştırma ve çalışmalar bulunmamaktadır (15,16,17).

Bu çalışmada ratların beyin dokusu ile temas eden platin koile karşı gelişen hücrenel değişiklikler ve platin koilin fibrozis gelişimindeki rolü akut (3 gün) ve kronik (10 gün) dönemde histomorfolojik açıdan incelenmiş olup, anevrizma tedavisinin ve oklüzyon başarısının değerlendirilmesinde yol gösterecek bir proje olması amaçlanmıştır.

Ayrıca anevrizma dışına dokuya doğru protrüde olması durumunda koilin beyin dokusu üzerindeki muhtemel etkileri incelenmek istenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

Anevrizma eski Yunancada genişleme anlamına gelen aneurisma kelimesinden türemiştir. Tanım olarak damar duvarının geri dönüşümsüz olarak fokal genişlemesidir (18).

İntrakraniyal anevrizmaların subaraknoid kanama nedeni olabileceği ilk kez 17 yüzyılda düşünülmüştür. Morgagni 1725 yılında her iki posterior serebral arterde insidental dilatasyonlar saptamıştır. 1765 yılında Milano'da Francesco Biumi ilk kez rüptüre olmamış intrakraniyal anevrizmayı bildirmiştir. 1814 yılında Blackall ilk rüptüre olmuş intrakraniyal anevrizmayı postmortem bulgulara dayanarak bildirmişlerdir. Hunter popliteal arter anevrizması için bacak amputasyonuna alternatif proksimal femoral arter ligasyonunu 1785 yılında tanımlamasından çok sonraları 19 yüzyılın sonlarına doğru Hunter ligasyonu olarak bilinen bu metod beyin ve boyun damarları için uygulanabilmiştir(19).

İntrakraniyal anevrizmalar ile ilgili ilk cerrahi deneyim 1885 yılında Victor Horsley'in bir kadın hastada orta beyin boşluğundaki tümörü çıkarmaya çalışırken pulstatil bir kitle ile karşılaşması, saptadığı intrakraniyal anevrizma için ana karotis arteri bağlaması ile gerçekleşmiştir. Horsley kadının 5 yıl sonrada iyi olduğunu belirtmiştir. Daha sonraları karotis ligasyonu için birçok metod, suture ve klemp geliştirilmiştir(19).

Bir intrakraniyal anevrizmaya ilk direkt yaklaşım ise 22 Nisan 1932 yılında Norman McComish Dott aşırı miktarda kanayan terminal karotid arter anevrizmasını hastanın uyluğundan aldığı kası anevrizmanın kubbesine sarmış, kanamanın 12 dakika sonra durduğunu görmüş işlemi anevrizmanın diğer kısımlarına ve parent arter çevresine sararak sonlandırmıştır. Dott böylece wrapping tekniği geliştirmiştir. Bunu trapping metodu izlemiştir. 1936 yılında Walter Dandy kavernöz anevrizmayı tedavi etmek için servikal ve supraklinoid internal karotis arter ligasyonu yapmıştır(19).

Anevrizma tedavisinde yeni bir sayfayı 1937 yılında Walter Dandy posterior komünikan arter orjinindeki anevrizma boynuna cerrahi klip uygulayarak açmıştır.

Bu V şekilli gümüş klip Harvey Cushing tarafından dizayn edilmiş ve MacKenzie tarafından modifiye edilmiştir. Daha sonra çok çeşitli klipler üretilmiştir.1966 yılında Pool JL ve Colton RP'nin disseksiyon mikroskopisini bulmaları ve Yaşargil ve Fox'un mükemmel mikrocerrahi teknikleri anevrizmalara cerrahi yaklaşımı yeniden tanımlamış ve sisternal, mikrovasküler anatominin anlaşılmasını sağlamıştır (19).

Kliplemeye alternatif endosakküler tedavi metodları ise 1936'da Gardner'in dev bir tümör olduğunu düşünerek açtığı dev internal karotid anevrizmasına beş adet sünger yerleştirmesi ile başlamıştır. 2 yıl sonra enfeksiyon nedeni ile süngerlerin çıkarılması ile hasta kaybedilmiştir.1941 yılında Werner ve arkadaşları orbital tavandaki dev internal karotis arter anevrizmasına transorbital yolla erişerek anevrizma kesesini görmüşler 30 feet uzunluğunda, 34 gauge gümüş elektrodu anevrizmaya yerleştirerek elektrodu 80 derecede 40 saniye bekletmişlerdir. Hastada rekürrens gelişmemiştir. Mullan 1965 yılında sterotaksik yerleştirdiği elektrodlarla elektrik akımı yolu ile tromboz oluşturmaya çalışmıştır. Tromboz olmasına rağmen cerrahi kliplemeye göre komplikasyonlar yüksek olmuştur. 1966 yılında Alksne ve arkadaşları ve Rosomoff birbirlerinden habersiz anevrizma kubbesine sterotaksik yerleştirilmiş mıknatıslar vasıtası ile internal karotis arterden verdikleri demir parçacıklarını anevrizma içinde biriktirdikleri metodu tanımlamışlardır. Ancak bu methodda distal emboli riski yüksek olmuştur. Bu nedenle Alksne bu tekniği modifiye ederek sterotaksik transfundal yol ile demir parçacıklarını enjekte etmiş ve bu esnada yine sterotaksik olarak anevrizma kubbesine yerleştirilen mıknatıs yardımı ile demir süspansiyonu anevrizma içinde tutulmaya çalışılmıştır(19).

1927 yılında Egas Moniz karotis damarından direkt cerrahi ile girerek hipofiz adenomu olan bir hastada ön ve orta serebral arterdeki itilmeyi anjiyografik olarak gösterebilmiştir. 1931 yılında Moniz arteriyel ve venöz fazları tam olan anjiyografiyi yapmıştır. 1936 yılında Loman ve Myerson'un karotis puncture tekniğini geliştirmesi ile birlikte anjiyografi yaygın olarak kullanılabilmiştir(19).

1962 yılında Rothenberg ve arkadaşları genişleyebilen manşonu olan bir kateter geliştirmişler ve hayvan modelleri üzerinde oklüzyon sağlamışlardır. 1962 yılında Rothenberg ve arkadaşları intrakraniyal anevrizmaların tedavisinde balonların kullanılabilceğini hayvan deneylerinde göstermiştir. 1970 yılında Kessler ve Wholey karotise kendiliğinden ayrılamayan balon yerleştirip intrakraniyal

anevrizmalarda parsiyel tromboz oluşturduklarını rapor etmişlerdir.1974 yılında Hilal ve arkadaşları bir baziller arter anevrizmasında ilk kez endovasküler yaklaşımla elektrik akımı ile oluşan elektrotrombozu tanımlamışlardır. Yine bu yıllarda proksimal kateter desteği güçlü, distali fleksibil ve yumuşak kateterler üretilmeye başlanmıştır. Bundan birkaç yıl sonra mikrokateterler üretilmeye başlanmıştır. 1982 yılında Romadonov ve Shcheglov kendiliğinden ayrılabilir lateks balonlar ile başarılı oldukları seriyi yayınlamışlardır.1985 yılında Braun ve arkadaşları Gianturco koiller ile ilk endovasküler koil embolizasyonunu rapor etmişlerdir. 1988 yılında Hilal ve arkadaşları Dacron kaplı platin koilleri (E.I. Dupont Nemours and Co, Wilmington, DE.) kullandıkları seriyi yayınlamışlardır. Bu tür koillerin itilebilir olması, tekrar toplanamaması kontrollerini zorlaştırdığından parent arter oklüzyon ve distal tromboz insidansındaki artış kullanımında temel problemi oluşurmaktaydı(19).

1991 yılında intrakraniyal anevrizma tedavisinde Gugliemi tarafından geliştirilen elektrik akımı ile kontrollü olarak ayrılabilen koillerin kullanılması ile önemli bir gelişme yaşanmıştır(20).

1997 yılında Moret ve arkadaşları parent artere koil sarkmasını önlemek ve anevrizmanın koiller tarafından daha sıkı bir şekilde doldurulabilmesi için balon remodelleme tekniğini tanımlamışlardır(21).

Stent teknolojisi son 10 yılda büyük gelişme göstermiştir. Damar içinde açılması, gerektiğinde toplanması, tortüyöz damarlarda bile navigasyonu ve açılmayı kolaylaştırması yönünde stentler gelişmiştir.(22,23).

Yine son 10 yılda yüksek yoğunluklu, dimetil sulfoksitte çözülmüş etilen vinil kopolimeri olan Onyx (MTI, Irvine, Calif.) sıvı embolizan ajanı özellikle dev anevrizmalarda kullanılabileceğini belirten çalışmalar yayınlanmıştır(24,25,26).

Koiller üzerindeki çalışmalar anevrizmalarda rekürrensın önlenmesine yönelik biyoaktif maddelerin geliştirilmesi yönünde olmuştur (27,28).

3. ANATOMİ

Beynin Vasküler Anatomisi

1664 yılında anatomist Thomas Willis, serebral dolaşım ile ilgili ilk tanımlamayı yapmış ve sonrasında beynin serebral dolaşımını oluşturan vasküler yapılar Willis Poligonu olarak adlandırmıştır (29).

Beynin beslenmesi solda arkus aortadan köken alan bir çift internal karotid arter (ICA) , sağda brakiosefalik trunkustan ve her iki subklavian arterden köken alan bir çift vertebral arter (VA) tarafından gerçekleşir.

3.1 İnternal Karotid Arter (ICA)

ICA ile ilgili ilk anjiyografik tanımlama Fischer tarafından yapılmıştır. Sonraki dönemde Gibo İCA'yı dört, Bouthiller ve arkadaşları ise yedi bölümde değerlendirmiş, günümüzde ise çoğunlukla kullanılan Bouthiller ve arkadaşlarının sınıflamasıdır (30) (Resim-1).

Kommon Karotid Arter (CCA) genellikle dördüncü servikal vertebra korpusu düzeyinde internal ve eksternal karotid arter (ICA ve ECA) olarak isimlendirilen iki dala ayrılıp ilerlemektedir. ECA yüzeyel ve lateralde, ICA derin ve medialde seyretmektedir (29).

ICA temporal kemikte petröz apeks yerleşimli karotid kanaldan geçip kafa tabanına girmektedir. Kavernoöz sinüs içerisinden geçmektedir. Durayı delerek subaraknoid mesafede seyretmektedir. Daha distalde middle serebral arter (MCA) ve anterior serebral arter (ACA) olarak adlandırılan iki dala ayrılmaktadır. ICA'nın bu seyri boyunca en sık yedi segmente ayrılıp, sınıflandırılmıştır (Resim 1).

A) Servikal Segment (C1): CCA bifurkasyonundan karotid kanala kadar olan bölümdür. Vagus siniri ve internal juguler ven ile birlikte karotis kılıf içinde ilerler. Dal vermemektedir.

B) Petröz Segment (C2): Karotid kanalın yer aldığı temporal kemiğin petröz apeksinden başlamakta, foramen lacerum'a kadar devam etmektedir (Meckel oluğunda bulunan Gasser ganglionunun inferomedialinde sonlanmaktadır).

C) Laserum segment (C3): Foramen laserum ve petrolingual ligament arasındaki segmenttir. Petrolingual ligamenti geçerken durayı delmekte ve kavernöz segmente dönüşmektedir. Dalları:

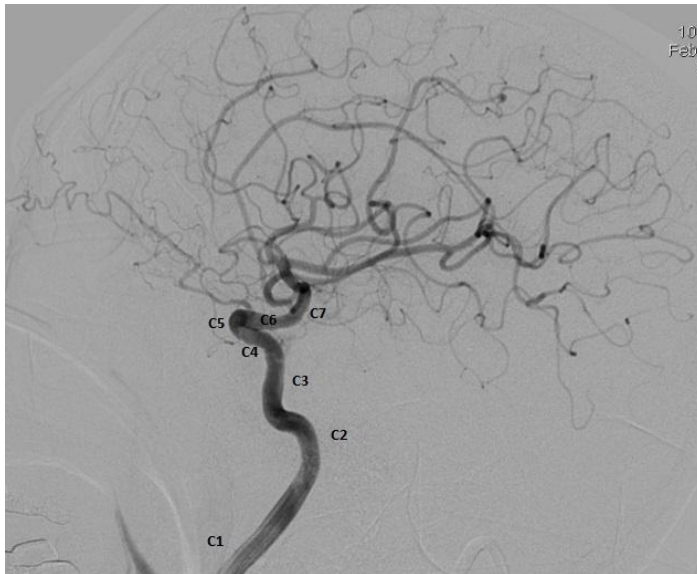
- Karotikotimpanik arter,
- Pterigoid(Vidian) dal

D)Kavernöz Segment(C4): Kavernöz sinüs içerisindeki segmenttir. Proksimal dural halkada sonlanmaktadır. Dalları; Meningohipofizyel trunkus(en proksimalde ve en büyük), Anterior meningeal arter, Kavernöz sinüsün inferior parçasına giden arter, Kapsüler arter

E) Klinoid Segment (C5): ICA'nın kavernöz sinüsü terk ettiği proksimal dural halka ile subaraknoid mesafeye geçtiği distal dural halka arasında kalan kısa bir segmenttir. Dal vermez.

F) Oftalmik Segment (C6): Distal dural halkadan başlayarak posterior kommünikan arter (PCom) orijinine kadar olan segmenttir. 2 dal verir; Oftalmik arter ve Süperior hipofiziyal arter'dir.

G) Kommünikan Segment (C7): PCom arter orijinininden, ICA bifurkasyonuna kadar olan segmenttir. Dalları; Posterior kommünikan arter, Anterior koroidal arter'dir



Resim 1. İnternal karotid arter segmentleri

3.2 Anterior Serebral Arter (ACA)

ICA'nın iki terminal dalından ince olanıdır ve sylvian fissürün medial son kısmından çıkmaktadır. Anteromediale doğru interhemisferik fissüre girmektedir. Frontal lobu ve pariyetal lobun süperiomedial kısmını beslemektedir. Her iki ACA'yı birbirine anterior kommunikan arter (ACom) bağlamaktadır. ACA, ACom'e göre iki kısma ayrılmakta olup, proksimaldeki segment prekommunikan (A1), distaldeki segment ise postkommunikan olarak adlandırılmaktadır. Postkommunikan arter dalları;

- İnfrakallosal (A2) segment
- Prekallosal (A3) segment
- Suprakallosal (A4) segment
- Posterokallosal (A5) segment

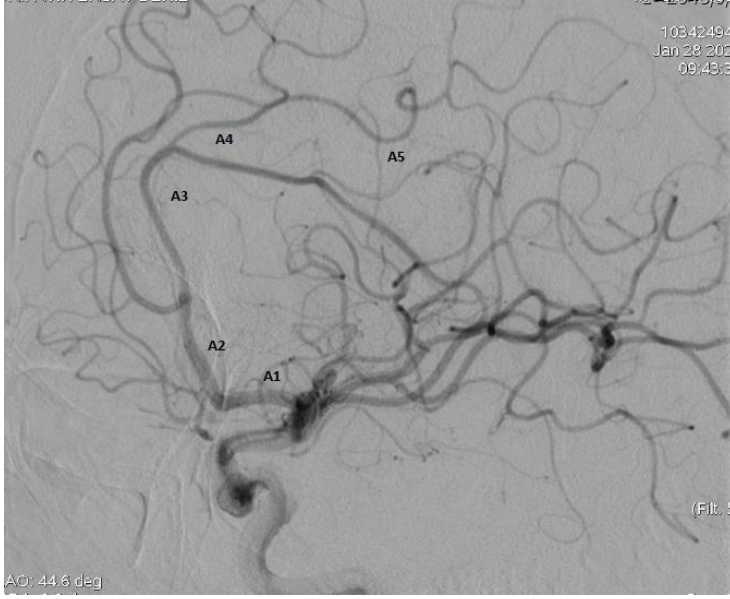
A1 Segmenti: Başlangıç noktasından ACom' e kadar olan kısımdır. Segment boyunca kısa perforan dallar çıkar ve talamus, kapsula interna ve bazal ganglionların rostral kısımlarını, hipotalamus, kiazma ve anterior komisürü beslemektedir. En geniş ve en uzun perforan arter olan Heubner Arteri çoğunlukla A1 distal ucu veya A2 proksimalinden (nadiren de ACom'den) köken alarak striatum ve kapsula internanın büyük bölümünü beslemektedir.

A2 (İnfrakallosal) Segment: İnterhemisferik fissür boyunca ACom'den korpus kallosumun rostrum ve genu bileşkesine kadar uzanmaktadır. Orbitofrontal ve frontopolar arterleri vermektedir.

A3 (Prekallosal) Segment: Korpus kallosumun genu boyunca dönen kısa bir segmenttir. Kallosomajinal arter major dalıdır. Ön, orta ve arka frontal arterler de çıkar. Parasentral ve precuneus loblarını besler.

A4 (Suprakallosal): A3' den sonra koronal sütün hizasına kadar olan segmenttir. Parasentral arter çıkar.

A5 (Posterokallosal) Segment: A4' den splenyal arterlerle olan anastomoza kadar olan kısımdır. Süperior ve inferior pariyetal arterler çıkmaktadır. Süperior pariyetal arter aracılığıyla prekuneusun süperior kısmını beslemektedir (31,32,95). (Resim 2).



Resim 2. ACA ve segmentleri

3.3 Orta serebral arter (MCA)

ICA'nın iki terminal dalından geniş ve büyük olanıdır. Ortalama çapı 4 mm olup, ACA'nın yaklaşık 2 katıdır. Frontal ve temporal lob arasında Sylvian fissürde seyretmekte ve dallarına ayrılmaktadır. Anatomik olarak dört ayrı kısımda incelenir; M1 (sfenoidal), M2 (insular), M3 (operküler), M4 (kortikal).

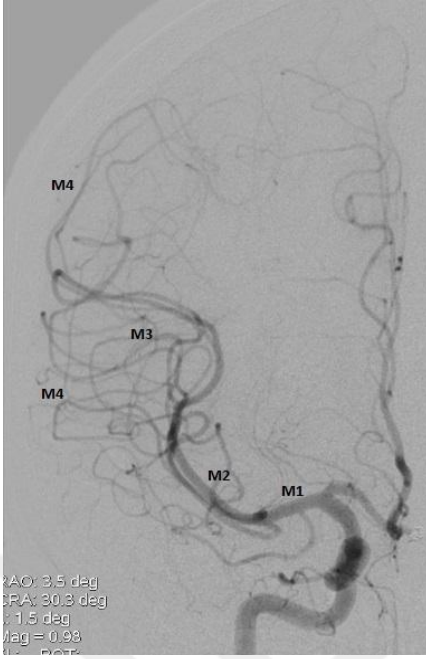
Bazı yazarlar bu ayrımı M4(Parasilvian) ve M5(Kortikal) olarak yapmışlardır.

M1 segmenti: ICA çıkışından bifurkasyon/trifikasyona kadar olan segmente denir. Sylvian fissür derinliğine ve lateral doğru uzanır. Ortalama 16 mm uzunluğundadır. Bazal ganglionları besleyen lateral lentikülostriat arterler bu segmentten çıkmaktadır.

M2 segmenti: MCA bifurkasyon/trifikasyonundan kortikal dalların başlangıcına kadar olan segmenttir. MCA trunklarının limen insulaya geçtiği yerden başlar ve insulanın sirküler sulkusunda sonlanır.

M3 segmenti: İnsulanın sirküler sulkusundan başlamaktadır ve Sylvian fissür yüzeyinde sonlanmaktadır.

M4 segmenti: Sylvian fissürü terkeden kortikal dallara denmektedir (33)(Resim 3).



Resim 3. MCA ve segmentleri

3.4 Vertebral Arter (VA)

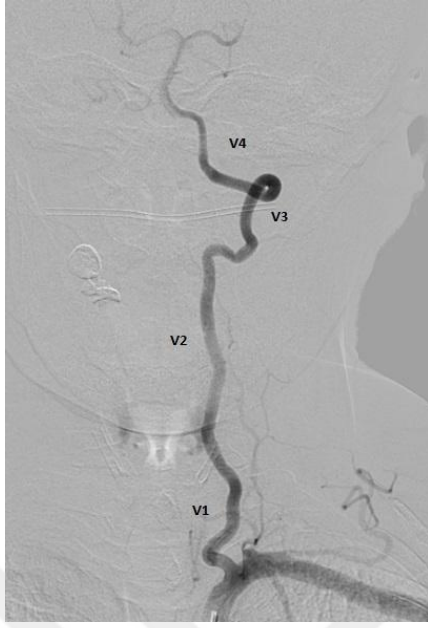
Her iki vertebral arter, genellikle bilateral subklavian arterlerden köken alır (subklavian arterin ilk ve en güçlü dalıdır) ve kraniale doğru seyri sırasında altıncı servikal vertebra düzeyinde(C6: %90, C5:%5, C4: %2 C3: %1, C7: %2) transvers foramenlere girip, ilerlerler. Atlasın üst yüzeyinde posteromediale kıvrılarak seyrederek ve foramen magnum aracılığıyla intrakranial bölgeye girmektedir. Ponsun ön yüzünde birleşerek baziller arteri (BA) oluştururlar. VA çapı ortalama 0,92-4,09 mm olup, büyük oranda sol VA (%60 civarında) dominant olarak izlenmektedir. Dört segmentten oluşur;

V1: Arter orjininden, altıncı servikal vertebra düzeyindeki transvers foramene girinceye kadar olan segmente denmektedir.

V2: Altıncı servikal vertebra ile ikinci servikal vertebra arasında kalan segmente denmektedir.

V3: İkinci servikal vertebra'nın transvers foramen düzeyinden duraya kadar olan segmente denmektedir.

V4: Foramen magnum düzeyinde dura başlangıcından baziller artere kadar olan segmente denmektedir (34)(Resim 4).



Resim 4. Vertebral arter ve segmentleri

VA medullanın ve spinal kordun arka yüzünü besleyen posterior spinal arter ile medullanın piramidlerini ve spinal kordun ön yüzünü besleyen anterior spinal arter ve posterior inferior serebellar arter (PICA) dallarını vermektedir. PICA(VA'in en büyük dalı) medullanın dorsolateral yüzünü, serebellumun inferior yüzünü, dördüncü ventrikülün koroid pleksusunu ve serebellar nükleusları beslemektedir.

3.5 Basiller Arter (BA)

İki vertebral arterin birleşmesiyle oluşmaktadır. Uzunluğu 20-40 mm, çapı 3-8 mm olup, pontomedüller sulkustan başlayıp, ponsun yüzeyindeki oluk içinde yukarıya doğru devam etmekte, pontomezensefalik bileşkede bifurkasyon ile sonlanarak Posterior Cerebral Arter (PCA) dallarını vermektedir.

BA'den; pons ve mesensefalonu sulayan paramedial ve circumferential perforan arterler, internal auditor arter, anterior inferior serebellar arter (AICA), süperior serebellar arter ve posterior serebral arter çıkmaktadır.

Posterior serebral arter 4 segmentten oluşmaktadır;

P1: Baziler arterden posterior kommünikan artere kadar olan segment şeklinde isimlendirilir.

P2: Posterior kommünikan arterden inferior temporal artere kadar olan kısımdır.

P3: Inferior temporal arter ile kalkarin ve parietooksipital arterlere kadar devam eden bölümdür.

P4: Kalkarin ve parietooksipital arter dallarından oluşmaktadır(35) (Resim 5).



Resim 5. Baziler arter (BA) ve Posterior serebral arter(PCA) segmentleri

3.6 Willis Poligonu

Beynin anterior beslenmesini sağlayan her iki karotis sistemi ile beynin posterior yapılarını, beyin sapını ve serebellumu besleyen vertebrobaziler sistem arasındaki bağlantılardan oluşan halkasal yapıya verilen addır. Bu halka olası oklüzyon durumunda kollateral dolaşımı ve beynin tüm yapılarının yeterli beslenmesini sağlayabilmektedir.

Willis Poligonunu oluşturan yapılar;

- 1- Sağ ve sol ICA
- 2- Sağ ve sol ACA'ların A1 segmentleri
- 3- Anterior komünikan arter
- 4- Sağ ve sol posterior kommünikan arter
- 5- Sağ ve sol PCA'ların P1 segmentleri
- 6- Baziler arter

Tam bir Willis poligonu insanların yaklaşık %42'sinde mevcut olup bu bölgede varyasyonlar yaygın şekilde görülmektedir. En sık görülen varyasyonlar hipoplazik posterior kommünikan arter ve hipoplazik A1şeklindedir (36,37).

4. İNTRAKRANİAL ANEVİRİZMALAR

Damar duvarının geri dönüşümsüz fokal genişlemesi anevrizma olarak adlandırılır. Nedeni net olarak bilinmesede, arterin dejeneratif hastalığı olarak kabul edilir. %80-90'ı sporadik olan intrakraniyal anevrizmaların yaşlanma ve hemodinamik stresinde etkisiyle damar duvar bütünlüğünü bozması neticesinde geliştiği düşünülmektedir. Sıklıkla 40-70 yaş arasında görülmektedir. (38)

4.1 Epidemiyoloji

Popülasyonda %1-2 civarında görülen intrakranial anevrizmalar, otopsi çalışmalarında erişkin yaş grubunda %5-6 ya kadar çıkmaktadır. (39). Kadınlarda yaklaşık 3 kat daha fazla görülmektedir. Görülme sıklığı 5-6. dekatta pik yapmaktadır. Büyük anevrizmalar kitle etkisiyle semptomatik olabilirken, 7 mm'den küçük anevrizmalar asemptomatik olup insidental olarak saptanmaktadır. Sıklıkla sporadik olmakla birlikte, intrakranial anevrizmalar ile ilişkili hastalıklar Tablo 1' de gösterilmektedir. Alkol, sigara, yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol hapları, kronik hipertansiyon ve kokain intrakraniyal anevrizma ihtimalini yükseltmektedir. (40). Görülme oranı yaşla birlikte artma eğiliminde olan anevrizmaların, çocuklarda atipik yerleşimde, sıklıkla mikotik veya travmatik ve büyük boyutlu olduğu görülmektedir. (41).

Tablo 1. İntrakraniyal Anevrizmalar İle ilişkili Hastalıklar

3M Sendromu
Alkaptonüri
Anderson Fabry Hastalığı
Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı
Behçet hastalığı
Aort Koarktasyonu
Kollajen Vasküler Hastalık
Ehler-Danlos Sendromu Tip IV
Ailesel İdiopatik Nonarteriosklerotik Serebral Kalsifikasyon Sendromu
Fibromusküler Displazi
Hereditör Hemorajik Telenjektazi
Homosistinüri
Marfan Sendromu
Moyamoya Hastalığı
Nörofibromatozis Tip 1
Noonan Sendromu
Psödoksantoma Elastikum
Orak Hücreli Anemi
Sistemik Lupus Eritematozus
Takayasu Hastalığı
Tuberoz Skleroz
Wermer Sendromu
Alfa Glukosidaz Eksikliği
Alfa 1 Antitripsin Eksikliği

Anevrizma oluşmasında genetik altyapı da önemlidir. Otozomal Dominant Polikistik Böbrek hastalığında Polikistin geni, NF-1’ de Nörofibromin geni, Marfan sendromunda Fibrillin, Hereditör Hemorajik Telenjektazide Endoglin geni, Ehler Danlos Sendromu Tip 2,3 ‘ te Kollajen 3, alfa-1 Anti-tripsin eksikliğinde alfa 1 anti-tripsin geni sorumludur. İki farklı 1. derece yakınında bağ doku hastalığı gelişmeden, intrakranial anevrizma tespit oranları %17 civarına yükselmektedir (42).

Anevrizmaların %90’ı semptomsuz seyredir. 1998 yılındaki bir metaanalize göre 1 cm den daha küçük semptomsuz anevrizmaların yıllık kanama oranı %0,7 olarak tespit edilmiştir. Sıklıkla 0,5-1,5 cm çaplı olan anevrizmalar semptomatiktir. 0,5 cm’nin altındaki anevrizmalar nadiren kanamaktadır. 25 mm ve üzerindeki dev anevrizmalar kitle etkisi yapabilirler (43).

4.2 Anevrizmaların Yerleşimi

İntrakranial anevrizmalar sıklıkla %85 anterior, %15 posterior sistemde görülmektedir. Sık görülen yerler; anterior komunikan arter %30-35, posterior komunikan arter %30, orta serebral arter bifurkasyonu %20, internal karotid arter bifurkasyonu %7,5 , baziler arter bifurkasyonu %7 şeklinde sıralanabilir (44).

4.3 Histoloji

Enfeksiyöz ve travmatik anevrizmalarda etyopatogenez bellidir. Ancak spontan anevrizmaların nedeni ile ilgili bilgiler kısıtlıdır ve patofizyolojisi halen tartışmalıdır. Genetik altyapı eşliğinde hipertansiyon ve sigara ile ilişkili damarsal değişikliklerin sebep olabileceği düşünülmektedir(45). Yaygın histolojik değişiklik arter duvarında orta musküler ile tunika media tabakasındaki kalınlıkta azalma görülmesidir. Serebral damarların çevresinde destek olacak bağ doku olmadığından arter dallanma noktalarında bu histolojik değişikliklerinde etkisiyle anevrizmatik dilatasyonlara yol açabilir(45). Sakküler anevrizmaların duvarı, kaynaklandığı damarın intima ve adventisyasından oluşan yoğun, kollajenden zengin dokudan meydana gelmektedir. Media tipik olarak anevrizmanın boyun kesiminde aniden sona erer. Anevrizmanın lümeni tabakalı bir tarzda trombus bulundurabilir. Anevrizmanın mikroskopik görünümü; internal elastik laminanın bozulması veya yokluğu, kas tabakasının yokluğu, frajil adventisya şeklindedir (46).

4.4 Sınıflandırma

İntrakranial anevrizmalar sakküler, fuziform, dissekan ve mikotik olmak üzere 4 temel morfolojik tiptedir. Serpentin, neoplastik ve blister anevrizmalar daha nadir tiplerdir. Çapı 25 mm'den büyük olanlara dev, 10-25 mm arasında olanlara büyük, 10 mm'den küçük olanlara küçük anevrizmalar denilmektedir.(47).

4.4.1 Sakküler Anevrizmalar

Yaygın olarak damar bifurkasyonlarında yerleşen, en sık (%90) görülen anevrizmalardır. Konjenital olabilmekle birlikte büyük oranda ateroskleroza bağlı geliştiği düşünülen, arter duvarındaki tunika muskularis defektlerinden

kaynaklanmaktadır. Plazma elastaz yüksekliđi ve kollajen dűşűklűđű anevrizma oluřumunda etkili olmaktadır (48).

4.4.2 Fűziform anevrizma

Yaygın olarak ileri yaşta ve posterior sistemde yerleşen, damarın uzunca bir kısmını tutan genişleme şeklinindedir. Damar duvarındaki ateroskleroz ve dejeneratif değişiklikler sonucu gelişebilir. Bu genişlemeler bası etkisi oluşturacak boyuta ulaşabilir. İskemik olaylara sebep olabilecek akımda azalmalara yol açabilir.

4.4.3 Dissekan anevrizma

Nadir gűrűlen anevrizmalardandır. Kanın damar duvarındaki defekt nedeniyle intima ile media tabakaları arasına yada media ile adventisya tabakaları arasına girmesi sonucu geliřir. Genellikle karotis yada vertebral arter yerleřimli olmakla birlikte, damar lűmenine bası nedeniyle iskemik bulgulara yada kanamaya sebep olabilir. Sifiliz, Fibroműskűler displazi, Poliarteritis nodoza olan hastalarda sık gűrűlűr. Posterior sistemde ve genç erkeklerde daha çok rastlanmaktadır(49).

4.4.4 Mikotik anevrizmalar

Genellikle subakut bakteriyel endokarditli hastalarda gűrűlen, en sık stafilokok ve streptokokların sebep olduđu, enfekte hastalarda rastlanan nadir anevrizma tűrűdűr. Vasa vasorumlara direkt bakteriyel tutulum veya septik emboli nedeniyle damar duvarlarında lokalize zayıflamalar olabilmektedir. Sıklıkla distal MCA yerleřimlidir. Kalın ve dűzensiz duvarlı, sakkűler anevrizmalardır. İntrevenűz ilaç kullananlarda da sık gűrűlebilir (50).

4.4.5 Kabarcık (Blister) anevrizmalar

Tanıısı zor, nadir, frajil duvarlara sahip, su kabarcıđına benzer řekildeki anevrizmalardır. Sık olarak İCA'nın dorsomedial kısmı ile nadiren baziler ve Acom' da gűrűlmektedir. Daha çok kűűk ve atipik yerleřimleri dolayısıyla radyolojik gűrűntűlerde tespiti zor olmaktadır. Anjiografi ile farklı açılardan alınacak gűrűntűlemeler ile tanı konma oranı artabilir. Yapılmıř patolojik çalıřmalarda fibrűz dokusu ve adventisyası ince, olađan kollajen tabakası olmayıp, fokal duvar defektleri

tespit edilen bu anevrizmaların sakküler anevrizmalara göre daha zayıf olduğu bilinmektedir (51). Geniş boyunlu, küçük boyutlu ve zayıf duvar yapısı nedeniyle koilizasyona yada cerrahi kliplmeye nazaran endovasküler akım çevirici cihazlar ile tedavi ön plana çıkmaktadır(53, 54).Bojanowski ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada blister anevrizmaları 4 alt tipe ayırmaktadır;

Tip 1 (Klasik): Damar duvarının bir parçası şeklindedir. Minimal kabarıklık mevcut.

Tip 2 (Berry-Like): Geniş boyunludur ancak boyun uzunluğu parent arter çapından küçüktür.

Tip 3 (Longitudinal): Boyun uzunluğu parent arter çapından uzundur.

Tip 4 (Sirkumferensiyel): Damar duvarının geniş bir alanda tutulduğu subtiptir (52).

4.4.6 Serpentin anevrizmalar:

Ayrı giriş ve çıkış yolları olan, parsiyel tromboze, dev, yavaş akımlı, düzensiz vasküler kanal şeklinde, damar duvarındaki tekrarlayan hemorajilere sekonder gelişen psödoanevrizmalardır.

4.4.7 Neoplastik anevrizmalar

Neoplastik hücrelerin serebral vasküler yapılara embolizasyonu neticesinde gelişirler. Anevrizma oluşumu, intima tabakasındaki neoplastik proliferasyon ve damar duvar bütünlüğünün kaybolması nedeniyle olmaktadır. Yaygın olarak koryokarsinoma ve kardiyak miksomaya bağlı gelişirler (55).

4.5 Klinik Prezantasyon

İntrakranial anevrizmalar genellikle asemptomatiktir. Son yıllarda görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması sebebiyle, insidental anevrizma sayısında artış görülmektedir. Yaygın semptom baş ağrısıdır. En sık klinik prezantasyon anevrizma rüptürüne sekonder subaraknoid kanama (SAK) gelişimidir. Büyük boyutlu anevrizmalar, nadir olarak kitle etkisi yada kranial sinir kompresyonuna bağlı bulgulara yol açabilmektedir. Kranial sinir paralizi, en sık posterior komunikan arter anevrizmasına bağlı 3. kranial sinirdeki hasarlanmadır. Pitozis ve

görme bozuklukları da eşlik etmektedir. Anevrizmalar nöbet, geçici iskemik atak (GİA) ve enfarkt gelişiminde sebep olabilirler(56, 57).

SAK ile prezente olmuş İA'larda yeniden kanama riski artmıştır. Kanamayı takiben ilk 24 saat içinde anevrizmaların % 2-4'ü, ilk 2 hafta içindeyse ortalama %15-20'si tekrar kanamaktadır (96). Tekrar kanama riski açısından erken tedavi yaklaşımı önemlidir. Bu yüzden kraniyal sinir paralizisi veya beyin sapı basısı bulguları ile başvuran hastalar mümkün olan en erken şekilde tedavi edilmelidir(58).

SAK nedeniyle hastaneye başvuran hastalar bu durumu ani başlangıçlı 'hayatı boyunca yaşadığı en şiddetli baş ağrısı' olarak tarif ederler. Baş ağrısı baş boyun hareketi, ses ve ışık gibi uyaranlarla artmaktadır. SAK geçiren hastaların %10'u hastaneye ulaşmadan hayatını kaybeder; çoğunluğu ise komada yada nörolojik defisit gelişmiş şekilde sağlık kuruluşuna getirilirler.

Subaraknoid kanama için geliştirilmiş bir takım derecelendirme skalaları mevcuttur. Hastalığın şiddeti ile ilgili ilk skala 1968 yılında Hunt ve Hess tarafından yapılmış olup, klinik verilerden oluşmaktadır (Tablo 2). Yine klinik verilere dayanan bir sınıflandırma sistemi de Prof. Dr. Gazi Yaşargil tarafından tanımlanmış olup, Yaşargil sınıflaması olarak adlandırılmaktadır (Tablo 3).

Tablo 2. Hunt-Hess Skalası

Derece	Belirti ve Semptomlar	Sağ kalım
1	Asemptomatik veya minimal baş ağrısı ve hafif ense sertliği	%70
2	Orta-ağır şiddette baş ağrısı, ense sertliği, kraniyal sinir felci dışında nörolojik defisit yok	%60
3	Uykuya meyil, konfüzyon, minimal nörolojik defisit	%50
4	Stupor, orta-ağır hemiparezi	%20
5	Derin koma, deserebre postür	%10

Tablo 3. Yaşargil Sınıflaması

Evre 0	a: Kanamamış anevrizma b: Kanamamış anevrizma, FND (+)
Evre 1	a: Şuur açık, SAK (+), MİB(-), FND(-) b: Şuur açık, SAK (+), MİB(-), FND(+)
Evre 2	a: Şuur açık, SAK (+), MİB(+), FND(-) b: Şuur açık, SAK (+), MİB(+), FND(+)
Evre 3	a: Şuur konfuze, dezoryante, SAK (+), MİB(+), FND(-) b: Şuur konfuze, dezoryante, SAK (+), MİB(+), FND(+)
Evre 4	Koma, genel durumu stabil, pupilla ışık reaksiyonu var ve ağrıya lokalize eder.
Evre 5	Derin koma, genel durumu unstabil, pupilla ışık reaksiyonu yok, ağrıya ekstansör yanıtı.

MİB: Menengial irritasyon bulgusu. **FND:** Fokal nörolojik defisit.

SAK tanısı için en değerli görüntüleme yöntemi bilgisayarlı tomografidir (BT)'dir. SAK sonrası ilk üç gün içerisinde çekilen BT ile kanama %90 oranında saptanabilir (59).

Glasgow Koma Skalası (GKS) hastanın bilinç durumunu değerlendirmek için kullanılır (Tablo 4). Nörolojik defisitlerin değerlendirilmesindeki yetersizlik nedeniyle WFNS (World Federation of Neurosurgical societies) komitesince Evrensel SAK Derecelendirme Skalası (Tablo 5) oluşturulmuş, derecelendirme sisteminde GKS ve nörolojik defisit birlikte değerlendirilmektedir.

Tablo 4. Glasgow Koma Skalası

Organ	Yanıt	Puan
Gözler	Spontan açık	4
	Sözel uyararla açar	3
	Ağrılı uyararla açar	2
	Cevapsız	1
Motor Cevap	Emirlere uyar	6
	Ağrıyla lokalize eder	5
	Ağrıya fleksör cevap	4
	Anormal fleksör cevap	3
	Ağrıya ekstansör cevap	2
	Cevapsız	1
Sözel Cevap	Oryante	5
	Dezoryante	4
	Anlamsız kelimeler	3
	Anlaşılmaz sesler	2
	Cevapsız	1

Tablo 5. WFNS - Evrensel SAK Derecelendirme Skalası

Evre	GKS	Motor defisit
I	15	Yok
II	13-14	Yok
III	13-14	Var
IV	7-12	Var veya yok
V	3-6	Var veya yok

Rüptür olasılığını arttıran anevrizmal faktörler;

1. Anevrizma çapı: Rüptür açısından en önemli risk faktörüdür. Anevrizma çapının 7 mm'den büyük olması riski arttırır.
2. Anevrizmanın lokalizasyonu: Posterior sistem, PCom ve vertebrobaziler sistem kaynaklı olanlarda rüptür riski daha yüksektir.
3. Anevrizma boyutu: Anevrizma uzunluğunun boynuna oranı (Aspect Ratio- AR) ve anevrizma uzunluğunun parent arter çapına oranı (Size Ratio-SR) arttıkça rüptür olasılığı artar. SR'nin AR'ye göre daha spesifik olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (60).

4. Anevrizmanın şekli: Duvarında psödoanevrizma olması rüptür açısından dikkat gerektirir(61).

4.6 Subaraknoid Kanama ve Görüntüleme

Beyin ve spinal kordun subaraknoid mesafesine genellikle arterial, nadir olarak venöz nedenlere sekonder gelişen kanamaya subaraknoid kanama (SAK) denir. Kalp hastalıklarından sonra ani ölümlerin ikinci sırasında yer almaktadır (62). SAK görülme sıklığı her 100000 kişide 2-16 arasındadır. 50 yaşın üzerinde, yaşla birlikte sıklığında artış görülmektedir. İleri yaş ve kadın cinsiyet SAK için değiştirilemez risk faktörleridir. SAK'lar travma, anevrizma, vasküler malformasyonlar, kanama bozuklukları, beyin tümörleri, antikoagülan tedavi komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, %20 vakada ise bir sebep bulunamayabilir. SAK yüksek mortalite ve morbiditeyle sahip bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda mortalite oranlarının %8-67 arasında değiştiği görülmektedir (63). Lantigua ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastaların %55'i primer kanama sebebiyle, %17'si rekürren kanama, %15'i medikal komplikasyonlar, %5 beyin ödemi ve %5'i de vazospazma bağlı diffüz serebral infarkt nedeniyle kaybedilmişlerdir (64). Sağlık teknolojilerindeki yeni gelişmeler, cerrahi ve endovasküler tedavi yöntemleriyle mortalite ve morbiditede azalma olduğu görülmektedir (63).

Travma, subaraknoid kanamanın etiyolojisinde en sık görülen sebeptir. Spontan (travmatik olmayan) subaraknoid kanama olgularının en sık nedeni % 80 ile intrakranial anevrizmalar, bunlar içinde de en sık sakküler anevrizmalardır.

Subaraknoid kanamada farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Kanamanın yeri ve şiddeti mevcut durumun ağırlığını belirlemede önemlidir. En yaygın belirti ani gelişen ve şiddetli baş ağrısıdır. Hastaların hayatındaki en şiddetli baş ağrısı olarak tarif edilir. Baş ağrısı fokal ya da jeneralize olabilir. Baş ağrısının fokal olması kanamanın yeri açısından bilgi verebilir. Baş ağrısına ek olarak bulantı, kusma, fotofobi, boyun ağrısında bulunabilir. Göz dibi bakısında vitröz kanama tespit edilmesi ve görme bozukluğunda eşlik ettiği yaklaşık %40 SAK'lı hastada görülebilen bu duruma Terson Sendromu denmektedir. (63).

Genellikle kanama miktarı ile şuur durumu orantılıdır. Klinik olarak normal olabilir, ancak çok kısa sürede bilinç kapanıp, koma durumu da gelişebilir. İlk değerlendirmede şuur değişikliği olmayan hastaların geçen zaman içerisinde nörolojik muayenesinde bozulma olması vazospazm, rekürren kanama veya beyin ödemi akla getirmelidir.

Bazen hastaların başvurusundaki şikayetleri atipik olabilir. Güçsüzlük, akut ensefalopati, subdural hematoma, birkaç haftadır süren baş ağrısı görülebilir.

SAK tanısında ilk önerilen görüntüleme tetkiki kontrastsız bilgisayarlı tomografidir (BT). Hızlı ve ucuz olması, kolay ulaşılabilirliği avantajlarıdır. SAK nedeni olabilecek anevrizmanın görüntülenmesi açısından çekilecek kontrastlı bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ile damarlar detaylıca incelenir ve etyolojik neden hızlı bir şekilde araştırılabilir. Anevrizma tanısında, DSA altın standarttır. Karşılaştırıldığında BTA %96-98 spesifite ve %96-98 sensitiviteye sahiptir (65).

Semptomların başlangıcından 12 saat sonra çekilen BT'nin sensitivitesi, SAK tanısında altın standart olarak kabul edilen lomber ponksiyon ile karşılaştırıldığında %98-100 olarak belirlenmiştir. Bu değer 24 saat sonrasında %93'e, 7 gün sonra %50'ye gerilemektedir (66).

Subaraknoid kanama özellikle rüptüre olmuş anevrizma çevresinde lokalize olarak bulunabilir yada yaygın bir şekilde sisternleri doldurabilir. Beyin BT aynı zamanda hematoma, ventriküller kanama, hidrosefali, enfarkt, sisterna ve fissürlerdeki kan düzeyi, muhtemel kanayan anevrizmanın yeri açısından ön bilgi vermesi açısından da kıymetlidir. Kanamanın BT bulguları Fisher Skalası ile değerlendirilir (Tablo 6).

Tablo 6. Fisher Skalası

Derece	BT bulguları
Evre 1	Kanama yok
Evre 2	1 mm'den ince diffüz SAK
Evre 3	1 mm'den kalın SAK ya da lokalize pıhtı
Evre 4	İntraserebral ya da intraventriküler kanama (SAK olsun ya da olmasın)

Yapılan çalışmalarda özellikle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) FLAIR sekansının akut ve subakut dönemdeki SAK'ı saptamada %100 duyarlılığa sahip olduğu dikkati çekmektedir. MRG'nin özellikle subakut kanamalarda duyarlılığı az olan BT'ye iyi bir alternatiftir. Anevrizma tanısındaki altın standart olan DSA ile karşılaştırıldığında 1,5T MR ile elde olunan MR anjiografinin sensitivitesi ise %75-100, spesifitesi %69-100 olarak saptanmıştır. Olumsuz tarafı ise ulaşımı daha zor, tetkik süresinin uzunluğu, harekete aşırı hassasiyet ve pahalı olmasıdır(67, 68).

SAK tanısında lomber ponksiyon (LP) en özgül yöntem olmakla birlikte ayırıcı tanı açısından (menenjit, ensefalit, intrakranial hipertansiyon gibi) kullanımı daha yaygındır. LP ile ardışık üç tüpe alınan BOS örneklerinde santrifüj sonrası ksantokromi görülmesi SAK için tanı koydurucudur. BOS'da ksantokromi 4 ila 6 saatte gelişmektedir (97).

Dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA), anevrizma tanısında altın standarttır. Anjiyografide anevrizmanın varlığı, anevrizma duvarının şekli, anevrizma sayısı, büyüklüğü, boynunun genişliği, yönü ve komşu vasküler yapılar ile olan durumu görülebilir. Farklı yön ve açılardan görüntüler alınıp, gerekirse 3D inceleme ile değerlendirilebilir, gerekli ve uygun görülmesi halinde aynı seansta endovasküler tedavi aşamasına bile geçilebilir (98).

SAK tedavisinde iki önemli amaç bulunmaktadır: 1-Kanama odağını tespit edip, rekürren kanamayı engellemek, 2- vazospazm gelişimine bağlı gelişebilecek enfarkt durumunu önlemek.

SAK sonrası sıklıkla 3-18. günler arası görülebilen vazospazm ve buna bağlı gelişen gecikmiş serebral iskemi en önemli morbidite sebeplerindedir. Vazospazm tedavisinde bugün için geçerli uygulama hipervolemi, hipertansiyon ve hemodilüsyonel (3H) tedavi yaklaşımıdır. Tedavi hedefi serebral perfüzyonu artırabilmektir. Tedavisinde oral nimodipin kullanımının faydalı olduğu düşünülmektedir. İleri düzeyde vazospazm gelişen hastalarda endovasküler yolla medikal(nimodipin, nikardipin, verapamil vs.) ya da balon anjioplasti yapılabilir (69).

Tedavi edilebilir en sık SAK sebebi anevrizmalardır. Bu anevrizmaların yaklaşık %90'ını da sakküler anevrizmalar oluşturur. Anevrizma tedavisinde iki yöntem kullanılmaktadır: 1-Cerrahi kliplleme ve 2-İntraarteryel endovasküler tedavi.

4.7 Anevrizma Tedavisi

Anevrizma tedavisinde ana amaç anevrizmanın tam ve kalıcı şekilde kapatılması ve tekrar kanama ihtimalinin yok edilmesidir. İntrakraniyal anevrizmalar için günümüzde ana iki tedavi yöntemi mevcuttur. Bunlar cerrahi ve endovasküler tedavidir.

4.7.1 Cerrahi Tedavi

Anevrizmanın kliplenmesi en yaygın kullanılan cerrahi yöntemdir. Anevrizmanın dolaşımıyla ilişkisini kapatmak için anevrizma boyun kısmına uygun şekilde seçilecek klipler yerleştirilmektedir. Anevrizmanın şekli, büyüklüğü, bulunduğu yer ve konfigürasyonuna bağlı olarak parent arterin cerrahi olarak bağlanması, vasküler by - pass cerrahisi gibi tedavi yöntemleri de tercih edilmektedir.

Cerrahi tedavinin avantajı, anevrizmanın; mevcut dolaşımı etkilemeden, ana damarı veya dallarını koruyarak kliplenebilmesidir. En önemli dezavantajları ise kraniyotomi ve beyin retraksiyonu gerekmesi, klip yerleşimi ile ana damarın hasarlanabilmesidir (70).

Yapılmış olan incelemelerde cerrahi yaklaşım sonrası mortalite ve morbidite açısından birbirinden farklı değerler görülmüştür. Raaymakers ve arkadaşlarının metaatanaliz çalışmasında morbidite oranı %10,9, mortalite oranı ise %2,0 şeklinde değerlendirilmiştir (71).

Çok sayıda farklı değerlendirmeler varsa da genel görüş hem endovasküler hem de cerrahi tedavi yönteminin etkinliğinin benzer olduğu, ancak EVT'nin cerrahi yaklaşıma göre daha düşük mortalite ve morbiditeye sahip olduğudur. EVT 'de daha kısa hastanede kalış süresi görüşü mevcuttur.

Başarılı cerrahi kliplleme sonrasında rüptüre karşı tama yakın korunma olduğu düşünülse, uzun dönem çalışmalarda %5,2 rezidü, %1,5 rekürrens, %0,26 civarında hemoraji ihtimali olduğu görülmüştür (72,73).

Brinjikji ve arkadaşlarının çalışmasında cerrahi yaklaşımın morbiditesi %14 mortalitesi %1,2 olup, EVT'nin morbiditesi %4,9 mortalitesi %0,6 şeklinde değerlendirilmiştir (74).

İlk sonuçları 2002'de yayınlanan ISAT çalışmasında EVT'nin mortalite ve morbidite yönünden cerrahi yaklaşıma daha düşük oranlara sahip olduğu bildirilmiştir ve kullanımı giderek artmaktadır. 2005 ISAT çalışmasında da koil embolizasyon yapılan anevrizma hastalarının % 26 'sı subtotal oklüde ya da boyun remnantı mevcutken, % 8 olguda rezidüel anevrizma doluşu izlenmiştir. 1 yıllık ölüm-bağımlılık yönünden rölatif ve mutlak risk azalması, endovasküler yaklaşım ile tedavi lehine sırasıyla %30,9 ve %7,4 olarak saptanmıştır. ISAT çalışmasının 2009'daki uzun dönem sonuçları ile EVT'de cerrahi yaklaşıma nazaran mortalite oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir. Beş yıllık takipte, endovasküler tedavi yapılmış olan grubun %11'i, cerrahi tedavi yapılmış grubun ise %14'ü ölmüştür. Bu da 5 yıllık ölüm riskinin, endovasküler gruba göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir(13, 75).

Teknolojik gelişmeler ışığında da EVT'nin kullanımı giderek artmaktadır. Balon remodelleme, stent eşliğinde embolizasyon, akım çevirici cihaz kullanımı tedavide kendine yer bulmaya başlamıştır.

Bir sonraki sayfada MCA M1 segmentinde tespit edilip, kliniğimizde cerrahi yöntemle tedavisi tamamlanmış olan geniş boyunlu anevrizmatik dilatasyonun preop ve postop DSA görüntüleri sunulmuştur (Resim 6-7-8-9).



Resim 6: Sağ MCA M1 segmentte geniş boyunlu anevrizmatik dilatasyon

Resim 7: Sağ MCA M1 segmentte geniş boyunlu anevrizmatik dilatasyon

Resim 8: Sağ MCA M1 segmentte cerrahi yöntemle kliplenmiş anevrizmanın kontrol DSA ile değerlendirilmesine ait görüntü, anevrizmada rezidü saptanmadı.

Resim 9: Sağ MCA M1 segmentte cerrahi yöntemle kliplenmiş anevrizmanın kontrol DSA ile değerlendirilmesine ait skopi görüntüsü, anevrizmada rezidü saptanmadı.

4.7.2 Endovasküler Tedavi

Anevrizma tedavisinde yıllarca standart tedavi yöntemi olarak cerrahi kliplleme kullanılmıştır. 1970' li yıllarda Fedor Sarbinenko, intrakranial anevrizmalarda endovasküler tedavi yöntemini ilk olarak kullanmıştır. 1991 yılında ayrılabilir platin koillerin Guglielmi tarafından endovasküler yolla anevrizma içine yerleştirilmiştir. Ve endovasküler tedavi, cerrahiye alternatif oluşturmuştur. EVT öncesinde anevrizmanın lokalizasyonu, boyutu, sayısı, morfolojisi(sakküler, dissekan, fusiform), boyun genişliği, komşu arterlerle ilişkisi, kanamış olup olmadığı, AVM'ye eşlik etmesi, mevcut klinik durumu, yaş, gebelik ve ek hastalık durumları dikkate alınmalıdır. Gelişen teknoloji ile birlikte EVT geçen zaman içerisinde anevrizma tedavisinde birincil seçenek yöntem haline gelmiştir. EVT'de aynı seansta birden fazla anevrizmaya müdahale edilebilmesi, gerekirse vazospazm tedavisine olanak sağlanabilmesi avantajlarına sahiptir (20).

Endovasküler yolla anevrizma tedavisinde günümüzde farklı yöntemler kullanılmaktadır:

- A. Endovasküler yol ile parent arter oklüzyonu
- B. Parent arteri koruyarak yapılan tedavi seçenekleri
 - 1. Anevrizmanın koil embolizasyon yöntemi ile oklüzyonu
 - a. Primer koil embolizasyon
 - b. Balon remodelleme ile koil embolizasyon
 - c. Stent yardımıyla koil embolizasyon
 - 2. Anevrizmanın sıvı embolizan ajanlar ile oklüzyonu
 - 3. Akım çevirme teknikleri
 - a) Dual ya da teleskopik stentleme
 - b) Akım çevirme cihazları ile tedavi

4.7.2.1 Parent Arter Oklüzyonu

İA'ların bazıları yeri, boyutu ve şekli sebebiyle cerrahi ya da endovasküler tedavi seçenekleri ile tedavisi yapılamayabilir. Böyle durumlardaki tedavi yöntemlerinden biri de endovasküler yolla parent arter oklüzyonudur. Tedavi

öncesinde beyin hemodinamisi ve fonksiyonunu gösteren balon oklüzyon testi yapılabilir. Anevrizma düzeyinde, anevrizma boynunun proksimali ve distalinden koil ve/veya ayrılabilir balonla yapılabilen bir yöntemdir.

Willis poligonundan yeterli miktarda kollateral akım olması kapatılması düşünülen damarın oklüzyonuna bağlı gelişebilecek komplikasyonların en aza indirilmesi açısından önemlidir. Bu yöntem büyük oranda posterior sistemdeki geniş boyunlu ya da dissekan anevrizmaların tedavisinde kullanılmaktadır (76).

4.7.2.2 Anevrizmanın koil embolizasyon yöntemi ile obliterasyonu

4.7.2.2.1 Primer Koil Embolizasyonu

İA tedavisinde 1992’de Dr. Guido Guglielmi’nin geliştirdiği ayrılabilir koillerin anevrizma içine istenen şekilde yerleştirilmesi ile EVT daha yaygın kullanılabilir hale gelmiştir. Kanamamış anevrizma tedavisinde EVT kullanımı 2001 de %20 iken, 2008 yılında %63 civarına yükselmiştir (74). EVT, gelişen teknolojinin etkisi ve mortalite ve morbiditedeki belirgin farklılık nedeniyle öncelikli tedavi yaklaşımı olmuştur.

Primer koil embolizasyon tedavisinde, anevrizma boynuna mikrokater ile ulaşılır ve anevrizmanın çapına göre uygun boyutta ve şekilde koil anevrizma içine yerleştirilir. Tamamen yerleştiğinin görülmesinin ardından parent artere sarkma yok ise koil anevrizma içinde kalacak şekilde ayrılır. Koil yerleştirilmesine, anevrizma içinde doluş sonlanana kadar devam edilir. Anevrizma hacminin yaklaşık %30 kadarı koil ile doldurulur. Kalan kısım akut dönemde trombozis ile, kronik dönemde fibrozis ile kapanmaktadır.

Koiller, mekanik embolizan ajanlar olup, kalıcı vasküler oklüzyon sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. 0,010-0,052 inç (0,25- 0,45 mm) çapında platin ya da çelikten üretilip, değişen ölçülerde, yumuşak radyopak maddelerdir. Etki mekanizması anevrizma boynunun neoendotelizasyonunu gerçekleştirmek ve anevrizma içi trombüsün matür fibrosellüler skar dokusuna dönüşünü hızlandırmaktır. Koiller ayrılması elektroliz ile (GDC; Guglielmi detachable coil gibi) ya da mekanik yol ile kontrollü şekilde olmaktadır (77).

Şekillerine göre (helikal, 2B, 3B, 360 derece) ve kaplandıkları malzemeye göre sınıflandırılırlar. Çıplak, platinum kaplı (GDC), kopolimer kaplı (Matrix), Cerecyte (Micrus endovascular, San Jose, CA), hidrojel kaplı Hydrocoil (Microvention Inc Tustin, CA, USA) koiller bulunmaktadır. Gueglielmi tarafından ilk kullanılan koiller platin koillerdi. Çıplak koillerde revaskülarizasyon oranı yüksek olması üzerine yapılan çalışmalar sonucu revaskülarizasyon oranları daha düşük olan diğer coil tipleri geliştirilmiştir.(78).

Hidrojel ile kaplı koiller, kan ile temas ettiğinde genişleme özelliğine sahiptir ve daha yüksek hacimsel oklüzyon oranları elde etmek ve buna sekonder rekanalizasyon oranlarının düşürülmesini sağlamıştır. Ancak hidrojel kaplı olmasından dolayı standart koillere göre daha sert olması ve mikrokater içinde şişme ihtimali olması, belli sürede uygulanma gerekliliği bulunması dezavantajlarıdır (79).

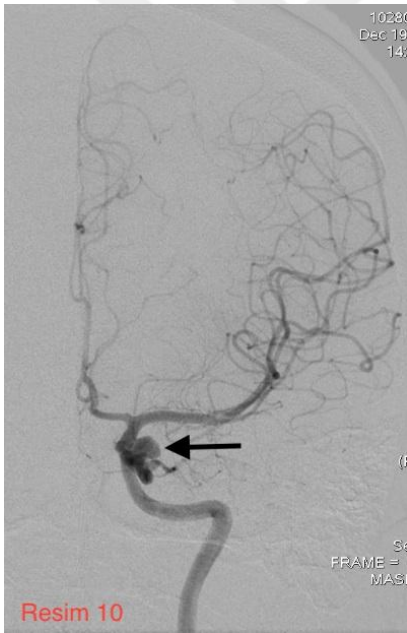
Cerecyte biyoaktif koiller, standart platin koillerin sarmalları içinde poliglolik asit monomer tarzında (PGA) ya da laktik asit ile (PGLA) çeşitli oranlarda polimerleştirilerek oluşturulmuştur. PGLA, fibrozis gelişimini uyaran bir maddedir. Cerecyte koiller saf PGA içermesine rağmen Matrix koiller PGA:PGLA polimeri içermektedir. Cerecyte koiller ile Matrix koiller arasındaki ana fark PGA materyalinin Matrix koillerde coil yüzeyinde, Cerecyte koillerde ise coil sarmalının lümeni içinde olmasıdır. Cerecyte koillerde coil yüzeyinde kanın PGA'yı hidrolize etmesi için boşluklar bulunmaktadır. Bundan ötürü işlem sırasında Matrix koillere göre daha az direnç ile karşılaşmaktadır (80).

PGLA kaplı Matrix koiller ile yapılan çalışmalarda histolojik analiz sonucu anevrizma boynunda anjiyografik bulgularla korele (coil kütlesi ile parent arter arasında radyolüsen boşluk) daha kalın bir dokunun olduğu gösterilmiştir. 2013 yılında Chun ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada Matrix koillerle tedavi edilen küçük anevrizmalarda başarı oranı platin kaplı koillere göre belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur (81). 2011 yılında Çekirge ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada da Cerecyte koillerin çıplak koillere göre daha dayanıklı olduğu ve tromboz oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (82).

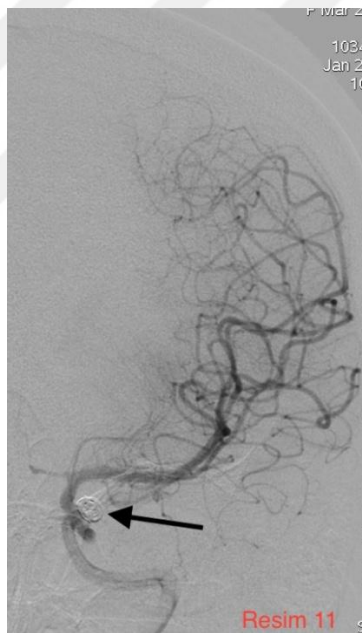
2012 yılında Molyneux ve ark. 494 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada ise Cerecyt koilleri ile çıplak koillerin başarı oranlarında 6 aylık takiplerde belirgin farklılık olmadığı görülmüştür (83).

Standart platin koillerin 32 P-Oligodeoksinukleotide ile kaplanması ile radyoaktif koiller oluşturulmuştur. Beta radyasyon yayan radyoaktif koillerin iyileşmeyi arttıran etkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiştir. Ancak henüz klinik kullanımı yaygınlaşmamıştır.

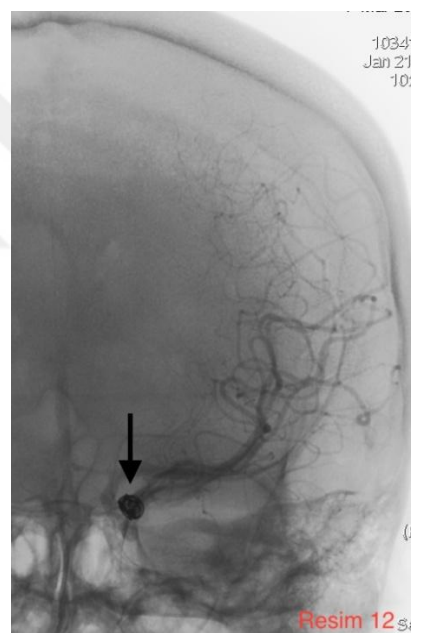
Aşağıda sol distal kavernöz-klinoid segmentte sakküler anevrizması olan hastanın kliniğimizde endovasküler yol kullanılarak coil embolizasyon yöntemiyle tedavi edilmesi aşamaları preop ve postop DSA görüntüleri ile sunulmuştur(Resim 10-11-12).



Resim 10



Resim 11



Resim 12

Resim 10: Sol distal kavernöz-klinoid segmentte sakküler anevrizma.

Resim 11: Sol distal kavernöz-klinoid segmentte sakküler anevrizmanın coil embolizasyon tedavisi sonrasında anevrizma kesesi içine kontrast dolumu izlenmiyor.

Resim 12: Sol distal kavernöz-klinoid segmentte sakküler anevrizmanın coil embolizasyon sonrası skopi görüntüsü, anevrizma kesesi içine kontrast dolumu izlenmiyor.

4.7.2.2.2 Balon remodelleme ile koil embolizasyon

Geniş boyunlu anevrizmalarda, anevrizma içerisine yerleştirilen koiller, bazen tedavi esnasında parent arter lümenine sarmakta ve işlemin başarısını azaltmaktadır. Balon remodelleme ile koil embolizasyon yöntemini 1997 senesinde Moret ve arkadaşları tanımlamışlardır.

Bu yöntemde iki adet mikrotel aynı sistem içinden kullanılmaktadır. Mikrokateter anevrizma içine yerleştirildiğinde balon şişirilerek anevrizma içine sarılan koiller desteklenmekte ve böylece stabilize edilmektedir. Özellikle kanamış geniş boyunlu anevrizmaların tedavisinde stent ve antiplatelet tedavi kullanımına ihtiyaç duyulmaması, bu yöneme geniş bir kullanım alanı yaratmaktadır. (21).

Nadiren kullanılan başka bir yöntem ise bifurkasyon yerleşimli anevrizmalarda iki balonun aynı anda şişirilmesini takiben anevrizmanın koillenmesidir.

Koil embolizasyon tedavisi sonrasında anevrizma oklüzyon oranlarını standardize etmek amacıyla, 2001 yılında Raymond ve arkadaşları yapmış oldukları sınıflandırmada oklüzyon oranlarını 3 gruba ayırmışlardır (84).

Raymond-Roy Sınıflaması;

Sınıf 1: Anevrizmanın total oklüzyonu

Sınıf 2: Anevrizmanın boyun kısmında kontrast dolumu(rezidü) olması

Sınıf 3: Anevrizma kesesi içerisine kontrast girişi olması

2014 yılında ise Mascitelli ve arkadaşları sınıflandırmada kısmi değişiklikler yapıp, Modified Raymond–Roy Classification (MRRC) olarak adlandırmışlardır (85).

Anevrizmanın embolizasyonu sonrasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan Modifiye Raymond-Roy klasifikasyonu:

Sınıf 1. Anevrizmada total oklüzyon.

Sınıf 2. Anevrizmanın boyun kısmında kontrast dolumu(rezidü) mevcut.

Sınıf 3a. Anevrizma içindeki koil boşlukları içerisinde kontrast dolumu.

Sınıf 3b. Anevrizma lümeni içerisinde koil ile doldurulmamış ve kontrast dolumu olan rezidü alan olması durumudur.

Modifiye Raymond-Roy Sınıflamasında Class IIIb olarak sınıflandırılan anevrizmalardaki rekürrens oranı, Klasik Raymond-Roy Sınıflamasında Class III olarak sınıflandırılan anevrizmalardan daha yüksek olduğu dikkati çekmiş, ikinci tedavi gerektirme oranları Class IIIa olan hastalarda %6,54, Class IIIb olan hastalarda %33,87 olarak saptanmıştır. Bu değerler Modifiye Raymond-Roy sınıflamasının rekürrensi değerlendirmede daha üstün olduğunu göstermektedir.

4.7.2.2.3 Stent yardımıyla koil embolizasyon

Geniş boyunlu primer koil veya balon yardımcı koil embolizasyona uygun olmayan anevrizmalarda kullanılan yöntemlerden biri de stent yardımıyla koil embolizasyonudur. Damar içinde yabancı bir maddenin kalıcı olarak bırakılması ve hastanın hayat boyu antiplatelet ajan kullanmak zorunda kalması yöntemin dezavantajlarıdır. Stentin görevi damar duvarı gibi davranıp, koillerin damara sarkmasını engellemektir. Ayrıca anevrizma içine giren kan miktarında ve hızında azalmaya neden olarak anevrizma içi trombozu hızlandırır. Stent duvarı endotelial proliferasyona kalıp oluşturarak duvar formasyonunun istenilen şekilde ve düzgün olmasını sağlar (86). (Şekil 19).

Damar çapı ve anevrizma boyun uzunluğu stent seçiminde önemlidir. Yerleştirilmesi planlanan stentin çapı damar çapından 0,5-1 mm daha kalın olmalı ve stent uzunluğu anevrizma boynunu distal ve proksimalden en az 5 mm geçmelidir (86).

Yayınlanan ilk serilerde kardiyolojik vakalarda kullanılan balon ile şişirilebilen (baloon-expandable) stentler kullanılmış, ancak bu stentlerin balon şişirilirken parent arterde rüptür riski bulunduğu ve serebral damarlarda yönlendirilmesi zor olduğundan kendiliğinden açılan (self-expandable) stentler geliştirilmiştir. Teknolojik gelişmelerle birlikte günümüzde oldukça farklı stent çeşitleri mevcuttur. Neuroform (Stryker), Leo (Balt Extrusion, Montmorency, France), Solitaire AB (ev3, Irvine, Calif) ve Enterprise (Codman Neurovascular, Raynham, MA) en sık kullanılan stentler olarak ön plana çıkmaktadır (87, 88). Stentler yardımıyla koil embolizasyon yöntemiyle ilgili birçok çalışma mevcuttur (89, 90).

4.7.2.3 Anevrizmanın sıvı embolizan ajanlar ile obliterasyonu

Likit embolizan ajanlar 1990'ların başında anevrizma tedavilerinde denenmeye başlandı. Onyx (Ev3) etilen-vinil-alkol kopolimerlerinden oluşan bir likit embolik ajandır. Kan veya su ile temas ettiğinde hızla, süngerimsi katı bir yapıya dönüşür.

Dimetil sülfoksit (DMSO) ile birlikte kullanılır. DMSO, Onyx'in katılaşmasına ve kateter duvarına yapışmasına engel olmaktadır. Anevrizma mikrokater ile kateterize edildikten sonra Onyx'in sistemik dolaşıma geçmemesi için anevrizma boynunda geri kaçıışı engelleyecek şekilde balon şişirilişip, mikrokater aracılığıyla anevrizmaya kontrast verilip kaçak olup olmadığı kontrol edilir. Olmadığı saptandığında ajan, anevrizma içerisine 0.1–0.2 mL/dk hızında verilmeye başlanır ve katılaşması için 3-5 dakika beklenir. Ve balon indirilip ve kontrol değerlendirme için görüntüler alınır. Lüzum halinde işlem tekrarlanabilir (86).

Özellikle arteriovenöz malformasyon (AVM) ve arteriovenöz fistül (AVF) tedavisinde tercih edilmektedir. Gelişen teknoloji etkisiyle üretilen akım çeviriciler ve koil sonrasında anevrizma tedavilerinde kullanımını azalmıştır.

4.7.2.4 Akım çevirme teknikleri

4.7.2.4.1 Dual ya da teleskopik stentleme

İki ya da daha fazla miktarda self-expandable stentin aynı segmentte iç içe açılmasına dual (multiple overlapping) ya da teleskopik stentleme adı verilir. Paralel konfigürasyonlarda açılır, aldığı şekle göre veya damarın anatomisine göre T, X, Y şeklinde isimlendirilir. Geniş boyunlu, fuziform ya da blister anevrizmaların tedavisinde primer koilleme ya da tek stent eşliğinde koilleme her zaman yeterli obliterasyonu sağlayamamaktadır. Teleskopik stentleme yöntemiyle stent etrafındaki örgülerin sıklığı artmakta ve anevrizmaya giren kan akımını azalmaktadır. Bu teknik tek başına ya da koil ile birlikte kullanılabilir (91, 92).

Yaygın görüş olarak dual ya da teleskopik stentlemenin düşük komplikasyon ve yüksek oklüzyon oranları sayesinde komplike anevrizmalarda faydalıdır.

4.7.2.4.2 Akım çevirme cihazları ile tedavi

Stentlere benzer görünümde olsalarda, daha sıkı bir örgüye sahip olmaları, anevrizma içine olan kanlanmayı azaltması, stagnasyon ve takiben trombozisi hızlandıran, anevrizma içi yerine endoluminal kullanılan cihazlardır. Sıkı örgülerden oluşması endotelial proliferasyon açısından avantajlı bir durum oluşturmaktadır. Ana arterden ayrılan büyük ve küçük perforan dalları koruyabilmesi en önemli özelliklerindedir.

Pipeline Embolizasyon Cihazı (Covidien, Mansfield, MA, USA), Silk (Balt Extrusion, Montmorency, France), Flow Re-direction Endoluminal Device (FRED) (Microvention, Tustin, CA, USA), p64 Flow-Modulation Device (Phoenix, AZ, USA), Surpass Flow-Diverter (Surpass; Stryker Neurovascular, Fremont, CA, USA) kullanıma girmiş akım çevirici cihazlardır (86).

Akım Çevirici Cihazlar

Pipeline Embolizasyon Cihazı (Covidien, Mansfield, MA, USA)

2011 yılında kullanımı için FDA onayı verilen ilk akım çevirici cihazdır. PEC, 48 örgülü kobalt kromium ve platinden oluşan silindirik stent benzeri bir cihazdır. Anevrizma içine olan akımı yavaşlatarak anevrizmanın tromboze olmasını kolaylaştırır, parent arterin açık kalmasını sağlar, yeniden endotel gelişimini kolaylaştırıp rekürrens ve rekanalizasyonu sınırlandırmaktadır. Ana damar hattında, kaplı stentlerin aksine aralarda mevcut olan boşluklar sayesinde büyük ve küçük damarların patent kalabilmeleri için yeteri miktarda kan geçişine uygun yapıdadırlar (93).

Flow Re-direction Endoluminal Device (FRED) (Microvention, Tustin, CA, USA)

FRED, artmış metal yüzey oranı, gelişmiş stent açıklığı, eşleştirilmiş çift katmanlı (stent içinde stent) , entegre, yüksek radyal gücü, gelişmiş stent açıklığı özelliklerinde, tork cihazına ihtiyaç duymadan yerleştirilebilme özelliğine sahip bir akım çevirici cihazdır.

Silk (Balt Extrusion, Montmorency, France)

Silk, yüksek yüzey metal kaplama oranı olan (%34), nikel ve titanyum alaşımlı 48 tel ile örgülü, 4 platin markerlı akım çevirici stenttir. Bir kapalı hücre stentidir, bu nedenle %90'ı açılabilir, toplanıp yeniden kullanılabilir.

Primer koil embolizasyonuna veya stent yardımcı koil embolizasyonuna uygun bulunmayan anevrizmaların tedavisinde, geniş boyuna sahip, dev veya büyük, fusiform, koil embolizasyona uygun olmayan küçük anevrizmalar, dalların çıktığı anevrizmalar, tedaviye rağmen rekürrens görülen anevrizmalarda, stentlere benzer etki mekanizması ve şekle sahip olan akım çevirici cihazlar alternatif tedavi olarak kullanılmaktadır.

İntraanevrizmal akım çevirme cihazı (WEB)

WEB cihazı (Sequent Medical, Palo Alto, California), anevrizma iç kısmına yerleştirilerek anevrizma girişinden kan akımını kesici vasıfta olan, ek gereçlere ihtiyaç duymadan kullanılabilen örgülü tel yapısındadır. Antiplatelet ilaç kullanımına gerek duyulmamaktadır. Çünkü anevrizma iç kısmında olduğundan parent arter lümeninden akımı bozmayacak şekilde düzgün örgülü bir yapı ile ayrıldığından dolaydır. İlk kullanılmaya başlandığında yırtılma riski olmayan, geniş boyunlu ve bifurkasyon bölgelerinde kullanılmıştır. Daha sonraları rüptüre olmuş anevrizmalarda daha hızlı anevrizmanın kapatılması açısından kullanılabileceği de görülmüştür. (94).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmanın bütünü Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Etik Kurulu tarafından incelenerek, 51879863-120 sayılı, 2020 HADYEK-20 nolu proje 11.09.2020 tarihinde onaylanmıştır. Ratlar Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretim ve Araştırma Merkezinden temin edildi ve takibi yapıldı. Çalışmanın deneysel bölümü, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvan Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Preparatların hazırlanması ve histopatolojik incelemeleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Çalışmada, daha önce herhangi bir çalışmada kullanılmamış, sağlıklı ve ağırlıkları 250-350 gr arasında değişen 40 adet yetişkin Wistar Albino ırkı erkek rat kullanıldı. Deneysel süresince deneklerin tümü oda sıcaklığında, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda kafeslerde tutuldu. Deneklere standart beslenme koşulları sağlandı. Denekler, her birinde on denek bulunan dört gruba randomize edilerek dağıtıldı. Çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Hayvan Üretim ve Araştırma Merkezinde standart cerrahi aletler kullanılarak gerçekleştirildi.

40 adet rat randomize olarak, her bir grupta 10 tane olmak üzere akut ve kronik dönemde incelenmek amacıyla 4 gruba ayrıldı.

Anestezi

Deneysel hayvanlarının anestezi, 12 saat önceden aç bırakılarak, spontan solunumda Ketamin Hidroklorür (60 mg/kg) (Alfamin %10) ve Xylazine Hidroklorür (10mg/kg) (Alfazyne %2) karışımının intraperitoneal enjeksiyonu ile sağlandı. Anestezi ratlar ağrıya yanıtızsız olacak ve deneysel sırasında spontan solunumlarına devam edecek şekilde ayarlandı. Gerektiğinde Xylazine ile ek doz anestezi yapıldı. Çalışma sonrası ratlar normal oda ısısında bırakıldı.

Cerrahi Teknik

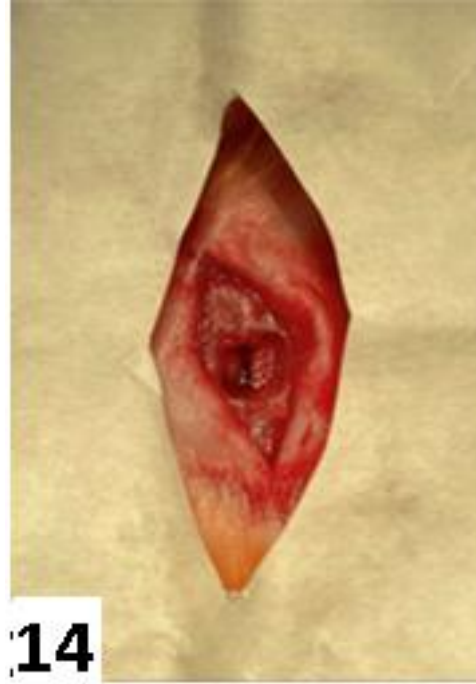
Hayvanlara yapılacak tüm girişimler genel anestezi altında uygulandı. Antibiyotik profilaksisi olarak cerrahiden 30 dakika önce 20 mg/kg sefazolin

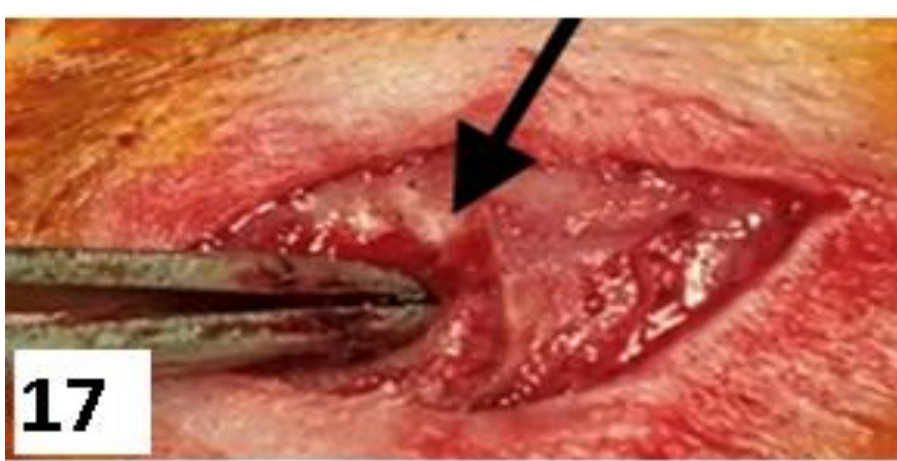
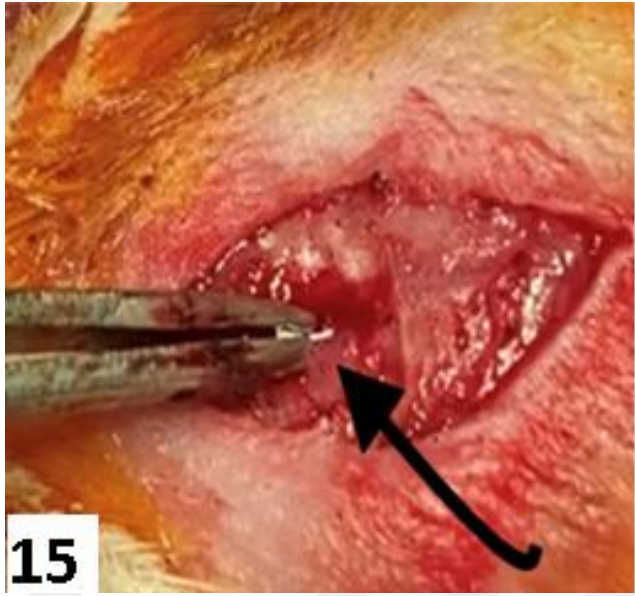
sodyum, işlem sırasında xylazine 3-10 mg/kg ve ketamine 90 mg/kg olarak tüm ratlara uygulanmıştır.

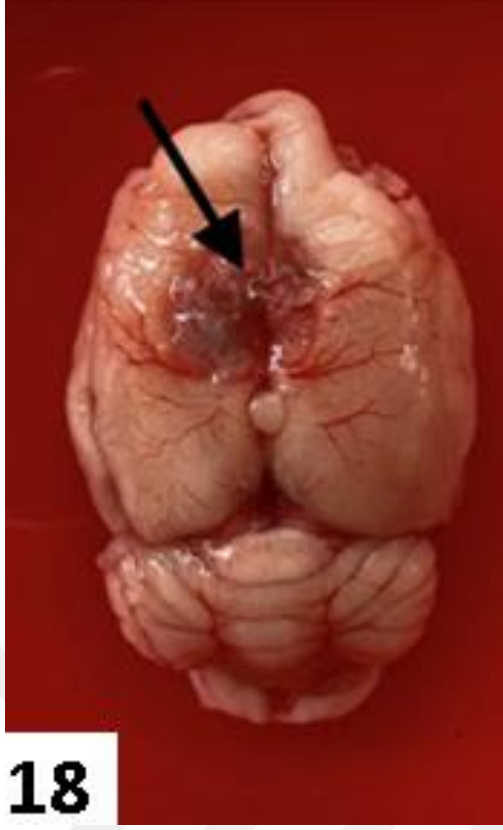
10'lu şekilde 4 gruba ayrılmış olan hayvanların akut ve kronik grup olmak üzere 2 grubun frontoparyetal alandaki tüyleri tıraş makinesi ile kesildikten sonra uygun saha temizliğini takiben orta hatta paryetalden frontale doğru yapılan lineer insizyon ile cilt tabakaları geçildi, ardından yüksek devirli motorun tur ucu kullanılarak kranial orta hattan burr hole açılıp interhemisferik aralığa yaklaşık 3 mm uzunluğunda çıplak platin intrakranial anevrizma koili konulmuş, diğer 2 gruba da sham operasyonu (koil konulma işlemi safhaları aynen yapılarak koil konulmadan sonuçlandırılan) yapılmıştır. Hemostazı takiben tabakalar anatomik planda kapatılıp takiben 72 saat sonunda akut dönem etkileri ve 10. gün sonunda kronik dönem etkileri incelenmek amacıyla hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Sakrifikasyon sonrası ratların beyin dokuları çıkarılıp histomorfolojik incelemeye tabi tutulmuştur. Sakrifikasyon zamanına dek ratlarda kayıp yaşanmamıştır.

Histolojik analizler Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji laboratuvarında hemotoksilen ve eosin ile boyanıp ışık mikroskobu altında gerçekleştirilmiştir. Platin koile karşı gelişmiş olan hücresel değişiklikler ve fibrozis gelişimi açısından değerlendirilmiştir.

Aşağıda ratlara yapılan işlemler resimler eşliğinde aktarılmıştır (Resim 13,14,15,16,17,18).







18

Resim 13: İşlem öncesi pozisyon aşaması

Resim 14: Saha temizliği sonrası yapılmış insizyon ile kemikte açılmış olan burr hole ve altındaki beyin dokusu ve damarsal yapı

Resim 15: İnterhemisferik alana coil yerleştirilmeden önceki aşama

Resim 16: İnterhemisferik alana coil yerleştirilme aşaması

Resim 17: İnterhemisferik alana coil yerleştirilirken

Resim 18: Sakrifikasyon sonrası çıkarılmış beyin dokusu ve ok işareti ile gösterilen platin coil yapısı ve etraf dokudaki reaksiyon

Histolojik işlemler

Deney sonunda sıçanlar anestezik halde iken servikal dislokasyonla sakrifiye edildiler. Beyinleri çıkarılıp histolojik analizler için direkt olarak %4'lük tamponlu nötral (pH:7.2) formalin solüsyonunda 72 saat bekletilerek fikse edildiler.

Tespit işlemleri için sıçanların beyinleri işlem yapılan yerin hemen başlangıcından koiller çıkarıldıktan sonra koronal bir şekilde keskin bir bistrü ile tek bir hamlede enine kesilerek işlem yapılan yerin olduğu beyin dokusu kısmı olacak şekilde yapıldı. Tespit sonrası gün boyu akarsuda yıkama, sonrasında artan alkol serilerinde (%70, 80, 90, 96, 100) tutularak dehidrasyon, üç ayrı ksilen serilerinde şeffaflaştırma ve 60°C de 3 ayrı eriyik parafin serilerinde sırası ile bekletip parafine emdirme sonrasında temiz parafine beyinlerin hepsi aynı yönelimde işlem yapılan yüzey ilk olarak kesilecek pozisyonda dik olarak hepsi aynı yönelimde olacak şekilde gömülerek bloklandı. Bloklanan beyinler rotary mikrotom (Leica RM2135, Germany) ile 5µm kalınlıkta ardışık ince seri kesitler alındı. Alınan beyin dokusu kesitleri hematoksilin eosin boyama için rodajlı frozen lamalar üzerine alınarak histolojik olarak boyanabilecek preparatlar haline getirildiler.

Hematoksilen-Eozin Boyama

Formalinle fikse edilip parafin bloklara gömülen beyin dokularına ait 5µm kalınlıktaki doku kesitleri, 60°C etüvde bekletme sonrası ksilenlerden (3x5dak) geçirilerek deparafinizasyon ve %100, %96, %90, %80, %70'lik alkol serilerinin her birinde sırası ile 5'er dakika bekletilip distile suya indirilerek rehidrate edildiler. Kesitler 10-15 dakika hematoksilinde bekletildi daha sonra 5 dakika akarsuda yıkama, asit alkole daldırma ve tekrar akan çeşme suyunda yıkama sonrası eosin boya solüsyonunda 3 dakika bekletilip distile suya alındı ve fazla boyanın uzaklaşması için distile suda birkaç değişim yapıldı. Sonra kesitler sırasıyla %80, %90'lık alkollere daldırma %95'lik alkolde 1 dakika, absolu alkolde 2 dakika bekletildi. Ksilenlerde (3x5dak) tutulduktan sonra lam üstündeki kesitler üzerine entellan damlatılıp lamel ile kapatılarak hematoksilin eosin boyalı beyin dokusu preparatları yapıldı.

Histolojik analiz:

Hazırlanan bu hematoksilin eosin boyalı beyin dokusu preparatları entellanı kuruduktan sonra araştırma ışık mikroskobu (Nikon Eclipse 200; Nikon) ile işlem yapılan yerde reperatif doku oluşumu tespiti için analiz edildiler. Analizler her bir

bireye ait ardışık ortalama 5-6 kesitte işlem yapılan beyin dokusu korteksi kısmındaki tamir doku oluşumu bölgesinde gerçekleştirildi. İşlem yapılan bölgede oluşan reperatif doku yara alanını kapama durumuna göre aşağıdaki tabloda belirtilen kriterlere göre 4 kategoriye ayrılarak skorlandı. Yara bölgesinin %75'inden fazlasını dolduracak şekilde oluşan dokunun skoru 4, yarısı ile %75'ine kadarını dolduracak şekilde olanlar 3, %25'den yarısına kadar olanlar 2, %25'ine kadar yeri dolduracak şekilde oluşan doku skoru ise 1 olacak şekilde belirlenmiştir (Tablo 7).

Böylece oluşan doku semikantitatif olarak değerlendirilmiş oldu. Sonrasında her grubun reperatif doku skorlarının ortalama değerleri hesap edilerek istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Tüm histolojik analizler gruplardan habersiz bir histolog tarafından kör bir çalışma şeklinde gerçekleştirildi.

Tablo 7. İşlem yapılan yerde oluşan tamir dokusunun skorlama kriterleri.

Skor	Oluşan doku miktarı
1	% 1-25
2	% 25-50
3	% 50-75
4	% 75-100

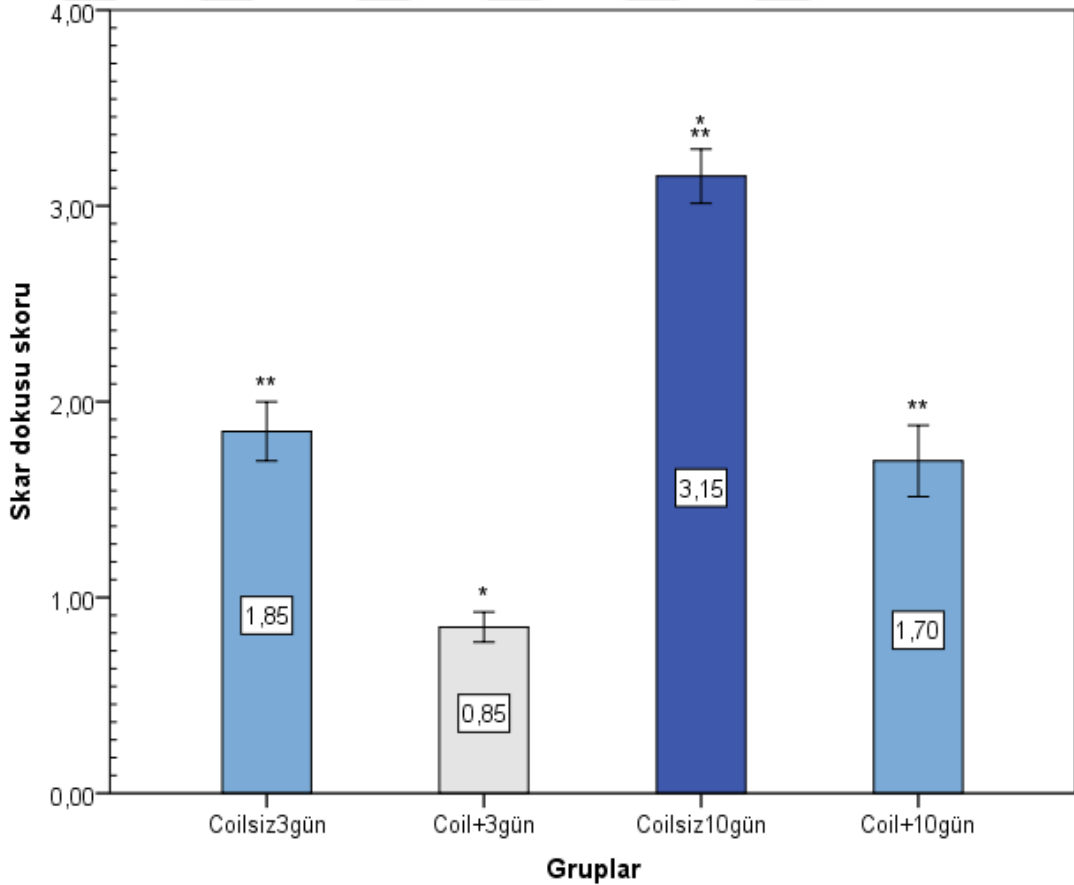
İstatistiksel analiz:

İstatistiksel analizler IBM SPSS-22 Windows istatistik paket programı One-Way ANOVA ile yapıldı. Analizler sonunda elde edilen bireylere ait değerlerin Varyans homojenite testi sonrası Leneve değeri sonucuna göre, grupların reperatif doku skorları ortalama analiz değerlerin karşılaştırılması One-Way ANOVA Post Hoc çoklu testlerden Tamhane ile yapıldı. Grup ortalama değerleri \pm standart error mean (SEM) şeklinde ifade edildi. $P < 0.05$ olması istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

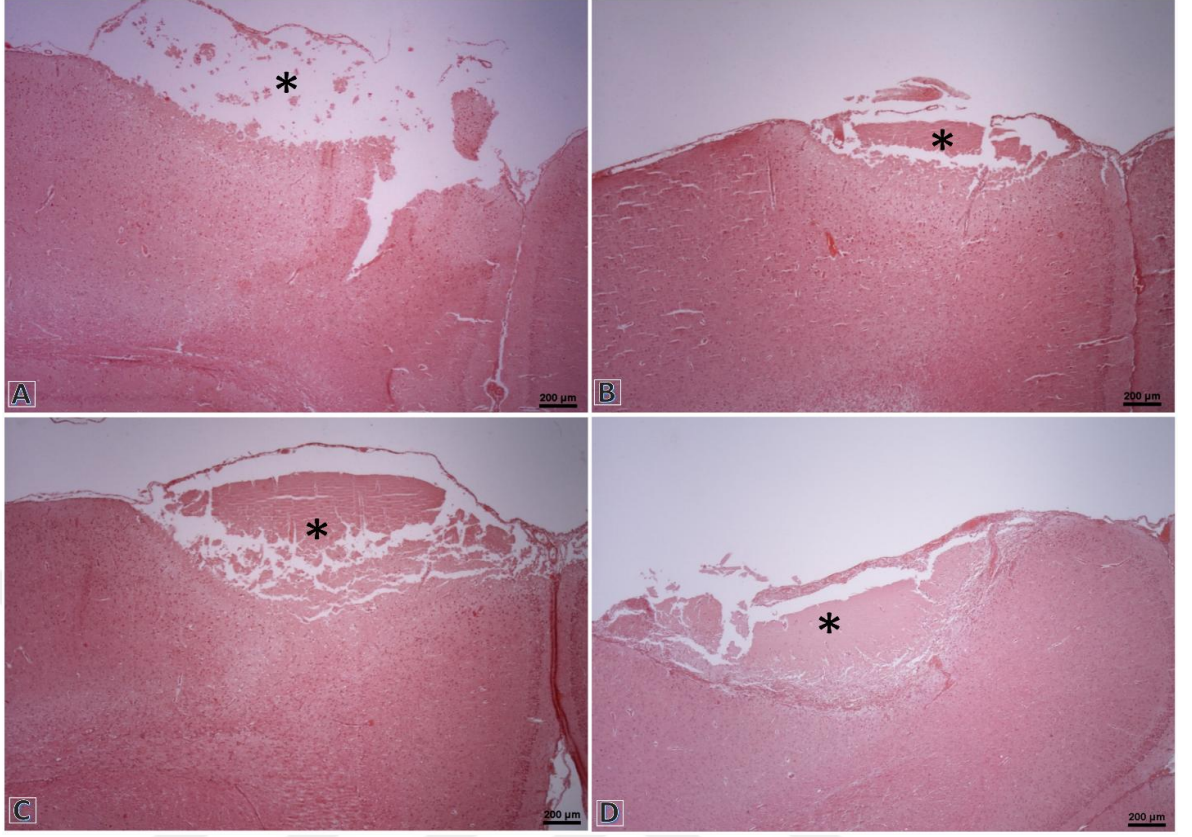
Histopatolojik Bulgular

Yapılan analizler sonucunda işlem gerçekleştirilen alanda oluşan reparatif dokunun en az coil+3günlük grupta olduğu tespit edildi ($p<0,05$). En fazla reparatif doku oluşumunun ise coilsiz 10 günlük grupta olduğu görüldü ($p<0,05$). coilsiz 3 günlük grup ile coil+10 günlük gruplarda ise tamir dokusu oluşumu diğer gruplara göre ortalama düzeyde idi. Bu iki grup istatistiksel olarak birbirleri ile benzer ($p>0,05$) diğer gruplardan ise farklı idiler ($p<0,05$) (Grafik 1 ve Resim 19).

Grafik 1. Grupların oluşan reparatif doku skorları ortalama değerlerinin grafiksel gösterimi



Sütün/bar renkleri ve üzerlerindeki simgeler istatistiksel farklılık ve benzerlikleri ifade etmektedir



Resim 19. Beyin korteksleri üst kısımlarındaki hasar alanında oluşan reperatif dokuyu gösteren gruptardan temsili histolojik mikroskobik resimler.

A: koil+3gün, B: koil+10gün, C: koilsiz 3gün, D: koilsiz 10gün. *: reperatif doku (H&E, bar:200µm).

6. TARTIŞMA

ISAT çalışmasının sonuçlarıyla birlikte İA tedavisindeki altın standart yöntem olarak kabul edilen cerrahi kliplene her vakada ilk tercih olmaktan çıkmıştır. Endovasküler koil embolizasyonu ile cerrahi kliplene yöntemi kıyaslandığında mortalite ve işlem sonrası 1 senelik morbiditede endovasküler koil embolizasyon tedavisi ile belirgin oranda düşüş olduğu gösterilmiştir (13). ISAT çalışmasında endovasküler yöntemin kullanıldığı grupta mortalite oranında %7,6 lık bir düşüş tespit edilmiştir. İlerleyen dönem sonuçları olarak endovasküler koil embolizasyonunda en dikkat çekici sorun yüksek rekanalizasyon oranıdır. Ayrıca boyun kısmında rezidü kalmış, progrese olmamış anevrizmalarda kanama ihtimali de gözardı edilmemelidir(99). Raymond ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada takip süresinde kanama gelişen hastaların rezidülerinde artma olanlar olduğu görülmüştür. Bundan dolayı belirgin rekanalize olan anevrizmalar kaygı vericidirler(100). Rekanalizasyon gelişme ihtimalini en aza indirmek için standart platin koillere eklentiler yapılmıştır. Bunlar içinde hidrofilik kaplı, biyolojik aktif yüzeyli veya radyoaktif yapılar bulunduranlar mevcuttur.(17,101,102). Ayrıca geniş boyunlu anevrizmalar için stent destekli tedaviler ön plana çıkmıştır

İA tedavisinde 1992’de Dr. Guido Guglielmi’nin geliştirdiği ayrılabilir koillerin anevrizma içine istenen şekilde yerleştirilmesi ile EVT daha yaygın olarak kullanılabilir hale gelmiştir. Gelişen teknolojinin etkisiyle koillerdeki sınırlı morfoloji ve sert yapı, yerini farklı morfolojilerde ve çeşitli sertlikteki daha az travmatize edici, bükülebilir, anevrizma içini daha iyi sarabilen, geri alınıp yeniden pozisyonlandırılabilen vasıfta özellikleriyle total oklüzyonun sağlanmasında daha etkin olan koillere bırakmıştır. Koil embolizasyon tedavisinde öncelikle mikrotel aracılığıyla mikrokateter anevrizma içine ilerletilir. Mikrokateterin anevrizma içinde olduğundan emin olunduktan sonra kateter vasıtasıyla GDC ’nin çelik iletim sistemine bağlı distal platin bölümü anevrizma içerisine ilerletilir. Anevrizma içerisine yerleştirilen platin koilin radyopak olmasından dolayı floroskopi sistemiyle takip edilebilmesi önemlidir. Platin koiller anevrizma duvarını travmatize etmeyecek özellikte, yumuşak olmasıyla anevrizma içi basıncı yükseltmeksizin konulabilir ve anevrizma şeklini alabilir özelliktedir. Koilin koparılma aşamasında

itici telin proksimal ucuna (+), hastanın omuz ya da kasığına (-) elektrik yükü verilip, elektroliz yardımıyla platin koil çelik ana yapı ile olan bağlantı yerinden koparılır. Ayrıca artık direk koparanlarda kullanıma girmiştir. Ve bu aşamalar anevrizma içi koil ile doldurulana kadar devam eder. Bu aşamada pozitif yüklü elektron kan ile karşılaşınca negatif yüklü kırmızı ve beyaz kan hücrelerini, fibrinojeni ve plateletlere çekim uygulayarak trombus gelişimi başlamaktadır. Elektrotromboz için platin kullanılması; paslanmaz çeliğe göre 3 kat trombojenik yapıya sahip olması ve pozitif ucunun diğer metaller gibi çözülmemesinden kaynaklıdır. Ancak yapılmış histopatolojik çalışmalarda biyolojik açıdan inert yapıdaki çıplak platin üzerinde endotelizasyon ve trombus oluşumunun az ve yavaş olduğu düşünülmüştür(15, 16).

Sato ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, anevrizma olabildiğince sıkı doldurulsa bile anevrizma kesesi içindeki koiller, kese hacminin maksimum %33,3' ü olabilmektedir(103).

Sonrasında anevrizma içi trombus ile dolar. Bu konuda farklı görüşler vardır. Koil ayrılması esnasında yapılan elektroliz ile elektrotromboz geliştiği ya da diğer bir görüş kan akımının azalması ve kesintiye uğramasıyla anevrizma içinde tromboz olduğu ve trombozisin devamında fibrozis oluşumu yönündedir(15,16).

Histopatolojik olarak değerlendirme yapılan GDC ile embolize edilmiş anevrizmalarda yavaş şekilde gelişen pıhtılaşma organizasyonu olduğu gösterilmiştir (15,104,105,106,107,108). Koil embolizasyon yapılmış anevrizmalarda yapılmış bazı histolojik araştırmalarda anevrizma içinde inkomplet tromboz olduğu görülmüştür. Ayrıca dev anevrizmalarda ise trombusün yeterince organize olmadığı ve anevrizma boynunun aylarca süre kapanmadığı görülmüştür(105,106).

Bazı araştırmalarda anevrizmanın koille embolize edilmesi sonrası 36 saatte küçük anevrizmaların boynunda fibrin tabaka geliştiği (107) ve tedavi işleminden 4 haftalık süre sonraki erken periyotta endotelize olduğu (109) görülmüştür. Çoğu çalışmada koil embolizasyon yapılmış anevrizmalarda ilerleyici bir iyileşme varlığı gösterilmiştir. Bavinzski ve arkadaşları (15) tarafından yapılan bir araştırmada 1. haftada organize olmamış trombus yapısını, 2-3. haftalarda trombusün fibrine inkomplet şekilde dönüşümünü ve işlemten sonraki yaklaşık 4. yılda kollajenden zengin doku olduğunu tespit etmişlerdir. Bir vakada da koil embolizasyon sonrası 6. hafta da anevrizma boynunun endotelize olduğu tespit edilmiştir (15). Groden ve

arkadaşları işlemden sonraki 5. günde organize olmamış trombüsü, 13 gün sonrasında pıhtı içindeki makrofajları göstermişlerdir. Tedaviden 10 ay sonra anevrizma kesesinin konnektif doku ile dolmuş olduğunu bildirmişlerdir (110).

Bazı histopatolojik ve in vitro araştırmalarda platinin inert olduğu görülmüş ve bundan dolayı platin koiller üstünde trombüs oluşumunda ve endotelizasyon gelişiminin yeterli olmadığı düşünülmüştür(15).

Tamatani tarafından yapılan bir araştırmada çıplak-platin koil yüzeyinde endotelial proliferasyonun gelişmediğini göstermiştir(16).

Platin koillerle embolize edilmiş olan anevrizmada yeterli trombüs, endotelizasyon, fibrozis gelişmemesi ya da koillerin mekanik başarısızlığı neticesinde kan akımının pulsatil etkisiyle birlikte koillerde yer değişimi, kompaksiyon gelişebilir. Ve bu rekanalizasyon sürecinin başlangıcı, anevrizma içi trombüs gelişimini engelleyici bir durum kabul edilebilir (15,16,24). Bu sebeple pıhtı matürasyonunu ve fibrozisi hızlandırmak için koillerde modifikasyonlar yapılarak ya da balonla destekleme, stentle kombine etme gibi fikirler doğmuştur.

1997 senesinde Moret ve arkadaşları balon remodelleme yöntemiyle parent artere koil sarkmasını engelleyip, anevrizma kesesinin daha sıkı doldurulabilmesini sağlamışlardır(21).

Anevrizmada rezidü veya rekürrens gelişimini önlemek ve anevrizma içerisinde daha fazla doldurulabilmesi için farklı koil kombinasyonları(üç boyutlu, kompleks) kullanılıp standart helikal olanlara nazaran başarılı sonuçlar alınmıştır(111,112,113).

Hydrocoil expansil hibrid hidrojel kaplı platin koiller kan ile temas ettiğinde hibrid hidrojenin şişmesi ile beraber daha sıkı şekilde anevrizmanın doldurulmasına sebep olur. The Hydrocoil for Endovascular Aneurysm occlusion(HEAL) araştırmasıyla yapılan 184 hastanın 191 anevrizmasına yönelik değerlendirmede, işlem sonrası komplikasyon ve oklüzyon başarısında standart platin koile benzer olsada, takiplerde rekanalizasyon oranındaki düşüklük ve daha stabil oklüzyon olduğu şeklinde değerlendirilmiştir(114). Gaba ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada standart platin koil ve Hydrocoil karşılaştırmış; Hydrocoil ile rekürrens daha az, oklüzyonun daha fazla olduğu görülmüştür(115). Ancak standart platin koile

göre daha sert olması ve işlem süresinde uzama durumunda mikrokater içinde şişmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır.

Raymond ve arkadaşlarınca yapılan deneysel çalışmada P32 ile iyon implantasyonu yapılan radyoaktif koillerin, çıplak platin koillere göre daha düşük oranda rekanalizasyon geliştiği saptanmıştır(27,28).

Biyoaktif coil embolizasyonu ile anevrizma boynunda ve lümeninde koillere yönelik gelişen inflamasyonun artmasına neden olarak ve bunun sonucunda güçlü bir fibröz doku gelişmesi ve uzun dönemde rekanalizasyon gelişme ihtimalinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bu amaçla birçok coil modifikasyonu çalışılmıştır. Muramaya ve arkadaşlarının yapmış olduğu deneysel araştırmada GDC koilleri tip 1 kollajen, fibrinojen, fibronektin, laminin, vitronektin ile kaplanmış, deneysel anevrizmalarda çıplak GDC koillere göre daha yoğun ve hızlı fibröz reaksiyon tespit etmiştir(17,116).

Tavşanlar üzerinde yaptıkları araştırmada ise Marx ve arkadaşları, fibroblast doku allogreftleri yerleştirdikleri koiller ile çıplak koilleri kıyaslamışlardır. Çıplak platin koillerin konulduğu damar segmentlerinde organize olmamış trombüs saptanmış, diğer biyoaktif koillerin yerleştirildiği damar kısmında ise yoğun hücrel reaksiyon ve takiben fibrozis görülmüştür(117) .

Abraham ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptığı araştırmada, vasküler endotelial büyüme faktörüyle modifiye edilmiş koiller, kollajen kaplı ve çıplak koiller ile kıyaslanmıştır. Yerleştirildikleri damar segmentinde çıplak ve kollajen kaplı koillere göre daha çok fibröz reaksiyon geliştiği ve duvar kalınlaşmasına neden olmuştur(118).

Özellikle geniş boyunlu anevrizma tedavisinde coil ve stent kombinasyonu kullanılması rekanalizasyon gelişmesini de büyük ölçüde azaltmıştır. Stent, koile destek görevi dışında kan akım yönünde etki ederek endotel gelişmesine yardımcı olabilmektedir. Ancak antiagregan kullanımı gerektirmesi, stenoz, tromboemboli gelişimi gibi dezavantajları da bulunmaktadır(22,23).

Muramaya ve arkadaşları tarafından yapılmış olan deneysel araştırmada polimer karışımlarının koillerde kullanılmasının anevrizma iyileşmesini artırabileceğini saptamıştır(17). Bu açıdan Poliglikolik Asit(PGA) , Polilaktit (PLA), poliglikolik/poli-L-laktik asit kopolimer (PLGA) gibi biyoaktif materyaller

kullanılmaktadır. Üç boyutlu iskelet yapı oluşturup, hücrelerin yapışmasına olanak sağlayan ve dokuların tamir ve yeniden oluşumuna yardımcı Poliglikolik Asit(PGA) sütün materyali ile modifiye edilerek elde edilen Cerecyte ve Matrix koiller geliştirilmiştir. Poliglikolik asit(PGA) polimeri Cerecyte koillerde sarmalın lümeninin içindedir ve koil yüzeyindeki boşluklardan su girerek PGA'yı hidrolize eder. Matrix koillerde ise sarmalın yüzeyindedir(100,120,121,122,123).

Murayama ve arkadaşlarının yaptıkları hayvan deneysel çalışmalarında Matrix koillerle işlem yapılanlarda, GDC koillere göre anevrizma boynunda daha kalın neointimal ve neoendotelial büyüme ve fibrozis geliştiğini 2 hafta ve 3 aylık sürelerde göstermişlerdir. Ayrıca, Matrix koillerle tedavi edilen bazı anevrizmaların boyutlarının küçüldüğü izlenmiştir. Bunun oluşan matür skar dokusunun yaranın iyileşme aşamasında retraksiyon oluşturmasından kaynaklandığı düşünülmüştür(17).

Benzus ve arkadaşlarının Cerecyte koiller kullanılarak yapılan anevrizma tedavisine yönelik 25 hastalık serinin ilk 6 aylık sonuçlarında düşük oranda rekürrens ve iyi düzeyde başlangıç oklüzyon oranları(%68 Raymond sınıf 1 oklüzyon, %32 Raymond sınıf 2 oklüzyon) saptanmıştır(80). Cerecyte koillerin, çıplak platin koiller ve PGA ile kaplı Matrix koillerle kıyaslandığı araştırmada anevrizma boynunda yüksek düzeyde endotelizasyon ve iyileşme reaksiyonu görüldüğü bildirilmiştir(119).

Szikora ve arkadaşları tarafından 1996 ve 2003 yılları arasında SAK sebebiyle EVT uygulanmış 18 hastadaki 18 anevrizmadan alınan örneklerin histopatolojik incelenmesinde Matrix koil ile embolizasyon yapılan ve 8.günde örneklenen anevrizmada GDC ile embolizasyon yapılanlar arasında farklılık tespit edilememiş, ama EVT'den 6 ay sonraki örneklerde anevrizma kesesinin matür fibrosellüler granülasyon dokusu ile dolmuş olduğu saptanmıştır. 3 yıl sonra GDC ile embolizasyon yapılanlardan alınan örneklerde matür granülasyon dokusu görülememiştir(124).

Tarafımızca yapılmış olan deneysel çalışmada platin koile karşı damar dışı beyin dokusunda gelişen skar dokusu formasyonu araştırılmıştır. Skar dokusu oluşumunda platin koil, trombüs ve beyin dokusu temasında etkili olabileceği veya olup olmayacağı olduğu düşünülmektedir. Bilindiği gibi bazen koil sonrası mikrocerrahi olarak ameliyat edilen hastalarda koillerin bir kısmının anevrizma dışında beyin dokusu içinde olduğu görülebilmektedir. Rüptüre olmuş

anevrizmalarda, anevrizma kesesi içerisine yerleştirilen platin koillerin yeterince doluluk sağlandıktan sonra aktif kan akımının kesilmesiyle birlikte mevcut trombüs formasyonu yanında, kese duvarındaki defekt aracılığıyla beyin dokusu teması fibrozis gelişimi ve hasarlı damar duvarının ve anevrizma kesesinin skar dokusu ile dolabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda da platin koillerin beyin dokusu ile temasını takiben 3 ve 10. günlerdeki skar dokusu gelişimi, koil konulma işlemi safhaları aynen yapıp koil konulmadan sonuçlandırılan sham operasyonu-kontrol grubu sonuçları değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalarda platin koil üzerinde elektroliz sonrası gelişen elektrotrombozu takiben fibröz doku oluşumuna giden süreçlerden bahsedilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda bu fibröz doku gelişiminin uyarıcısı olan elektroliz olmaması yönüyle farklı olup, sonuç olarakta skar dokusu gelişiminde elektroliz gerekliliğini ya da başlatıcı mekanizma olması konusunda şüpheye düşürmüştür. Anevrizma içerisine olan kan akımının kesilmesi de trombüs gelişimini kolaylaştırıcı olarak düşünülebilir. Çalışmamızda koilin endovasküler bir alan gibi aktif kan akışının olmadığı bir sahada olmasından ötürü, intraanevrizmal koil üzerindeki trombüs, fibröz doku gelişiminin uyarıcı basamağı olarak düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızda platin koillerin sadece damar duvarında kapalı kalmayıp, rüptüre anevrizmalardaki gibi beyin dokusu teması olması skar dokusu gelişiminde taklit edip sonuçlarının araştırılması açısından önemlidir. Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde beyin dokusundaki koil konulmuş alanlara 3. gün yeterli skar oluşumu olmamasına rağmen 10. gün %50 ye yakın düzeyde doku tamiri gelişmiştir. Birçok çalışmada da modifiye edilmiş birçok koil kullanım alanı bulmuş olmasına rağmen total oklüzyon açısından platin koile göre üstün olduğu düşünülmüş ancak yeterli skar dokusu gelişimi açısından halen istenen düzeyde değildir. Diğer bazı çalışmalarda platin koil trombüs gelişimi, fibrozis formasyonu araştırılmıştır, çalışmamızda koil direk beyin dokusu içine yerleştirilmiş ve koilin beyin dokusuna protrüde olduğunda neler olabileceği araştırmıştır. beklenti yabancı cisim etkisi ile reaksiyonel doku artışı olması yönünde olduğu halde çalışmamızda koil konulan beyinlerin reaksiyonel doku formasyon miktarı koil konmamış beyinlerden daha az tespit edilmiştir. Bunun izahı için hücre düzeyinde çalışmalar yapmak gerekmektedir birlikte, platinin antienflamatuvar etkisine bağlı olabilir. Bu çalışma ile platin koilin

beyin dokusu içine protrüzyonun ek bir reaksiyona yol açmayacağı, kullanımının güvenli olduğu yönünde bir sonuç çıkmıştır.



7. SONUÇ

İntrakranial anevrizmaların endovasküler yöntemler ile tedavisi yaklaşık son 30 yılda tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaya başlandı ve cerrahiye iyi bir alternatif oldu. Endovasküler tedavi yöntemlerinin orta-uzun dönemdeki en büyük dezavantajı kalıcı oklüzyon sağlanması konusunda yetersizlik yaşanmasıdır. Bu durumun sebebinin anlaşılabilmesi ve total oklüzyonun daha çabuk nasıl sağlanabileceği konusunda birçok çalışma yapılmakta ve gelişen teknolojiyle beraber yeni cihazlar geliştirilmektedir. Platin koillerin inert olduğu, endotelizasyon yada skar dokusu gelişiminde yetersiz olduğu yönündeki çalışmalar takibinde skatrizan doku gelişimini hızlandırıp total oklüzyonun sağlanması ve sonucunda hastaların morbidite ve mortalite oranlarında düşüş sağlanması hedeflenmiştir. Ancak hem kolay ulaşılabilirlik, kolay uygulanabilirlik, hem rezidü ve nüks oranlarının kabul edilebilir düşüklükte olması hem de maliyet açılarından platin koil en çok kullanım alanı bulmuş koildir. Tarafımızca yapılmış deneysel çalışma benzeri bir araştırma literatür incelendiğinde görülememiş, platin koile karşı gelişen reaksiyonların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sonuç olarak doku reaksiyon gelişimini azalttığı, bu durumun belki tam oklüzyon gelişimi açısından dezavantaj olmakla birlikte, tromboemboli ihtimalini azalması ayrıca protrüde olan koil kısımlarının beyin dokusuna iritan bir etki yapmadığının gösterilmiş olması açısından önemli olduğu düşünülmüştür.

8. KAYNAKLAR

1. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007; 369: 306-318.
2. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, Van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population based study in King County, Washington. *Neurology*. 1993; 43: 712-718.
3. International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured intracranial aneurysms: risk of rupture and risks of surgical intervention. *N Eng J Med*. 1998; 339: 1725-1733.
4. Gilsbach J , Harders A, Hornyak M. Does vasospasm cause major morbidity and mortality in early aneurysm surgery. .New York, Raven Press, 1988: 489- 494.
5. Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, Van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid hemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65: 791-793.
6. Setton A, Davis AJ, Bose A, Nelson PK, Berenstein A. Angiography of cerebral aneurysms. *Neuroimaging Clinics of North America*. 1996; 6: 705- 738.
7. Roos YB, Haan Rj, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and subarachnoid hemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68: 337-341.
8. Brilstra EH, Algra A, Rinkel GJ, Tulleken CA, Van Gijn J. Effectiveness of neurosurgical clip application in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2002; 97: 1036-1041.
9. Day AL. Aneurysms of the ophthalmic segment. A clinical and anatomical analysis. *J Neurosurg*. 1990; 72: 677-691.
10. Dorsch NW, Young N, Kingston Rj, Compton JS. Early experience with spiral CT in the diagnosis of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1995; 36: 230- 236.
11. Najjar Ja, Carter LP. Saccular aneurysms of the internal carotid artery. *Neurovascular surgery*. New York, McGraw Hill. 1994: 649-658.
12. Nehls DG, Flom RA, Carter LP, Spetzler RF. Multiple intracranial aneurysms: determining the site of rupture. *J Neurosurg*. 1985; 63: 342-348.

- 13.** Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002;360:1267-1274
- 14.** Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups and aneurysm occlusion *Lancet*. 2005;366:809-817.
- 15.** Bavinski G, Talazoglu V, Killer M, Richling B, Gruber A, Gross CE, Plenk H Jr. Gross and microscopic histopathological findings in aneurysms of the human brain treated with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg*. 1999; 91: 284-293.
- 16.** Tamatani S, Ozawa T, Minakawa T, Takeuchi S, Koike T, Tanaka R. Histological interaction of cultured endothelial cells and endovascular embolic materials coated with extracellular matrix. *J Neurosurg*. 1997; 86: 109-112.
- 17.** Murayama Y, Tateshima S, Gonzalez NR, Vinuela F. Matrix and bioabsorbable polymeric coils accelerate healing of intracranial aneurysms: long term experimental study. *Stroke*. 2003; 34: 2031-2037.
- 18.** Wiebers DO. Unruptured intracranial aneurysms: natural history and clinical management. Update on the international study of unruptured intracranial aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am* 2006;16(3):383-90, vii.
- 19.** Prestigiacomo CJ. Historical perspectives: the microsurgical and endovascular treatment of aneurysms. *Neurosurgery*. 2006; 59: 39,47.
- 20.** Guglielmi G, Vinuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via an endovascular approach part 2: preliminary clinical experience. *J Neurosurg*. 1991; 75:8-1424. Osborne A. Intracranial aneurysms: Clinicopathologic correlations. ASNR Core Curriculum Course in Neuroradiology. ASNR 1995.
- 21.** Moret J, Cognard C, Weill A. The remodelling technique in the treatment of wide neck intracranial aneurysms: Angiographic results and clinical follow up in 56 cases. *Intervent Neuroradiol*. 1997; 3: 21-35.

- 22.** Fiorella D, Albuquerque FC, Deshmukh VR, McDougall CG. Usefulness of the Neuroform stent for the treatment of cerebral aneurysms: results at initial (3-6- mo) follow-up. *Neurosurgery*. 2005;56:1191–1201.
- 23.** Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Juravsky L, Meagher S. Initial clinical experience with a new self-expanding nitinol stent for the treatment of intracranial cerebral aneurysms: the Cordis Enterprise stent. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:1751–1756.
- 24.** Linfanto I, Ajay K. Brain Aneurysms and Arteriovenous Malformations: Advancements and emerging treatments in endovascular embolization. *Stroke* 2007;38:1411-1417.
- 25.** Molyneux AJ, Cerkirge S, Saatchi I, et al. Cerebral aneurysm multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centres. *Am J Neuroradiol* 2004;25:39–51.
- 26.** Cekirge HS, Saatchi I, Ozturk MH, Cil B, Arat A, Mawad M, Ergungor F, Belen D, Er U, Turk S, Bavbek M, Sekerci Z, Beskonakli E, Ozcan OE, Ozgen T. Late angiographic and clinical follow-up results of 100 consecutive aneurysms treated with Onyx reconstruction: largest single-center experience. *Neuroradiology*. 2006 Feb;48:113-126
- 27.** Raymond J, Leblanc P, Desfaits AC, Salazkin I, Morel F, Janicki C, Roorda S. In situ beta radiation to prevent recanalization after coil embolization of cerebral aneurysms. *Stroke*. 2002; 33: 421-427
- 28.** Raymond J, Roy D, Leblanc P, Roorda S, Janicki C, Normandeau L, Morel F, Gevry G, Bahary JP, Chagnon M, Guilbert F, Weill. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with radioactive coils: initial experience. *Stroke*. 2003; 34: 2031-2037.
- 29.** Ökten Aİ ve Güzel A, Beynin Arteryel Anatomisi, *Türk Nöroşirürji Dergisi* 2012, Cilt: 22, Sayı: 3, 171-188
- 30.** Bouthillier A, Van Loveren HR, Keller JT. Segments of the internal carotid artery: a new classification. *Neurosurgery*. 1996;38(3):425-433.
- 31.** Osborn AG, Osborn's Beyin Görüntüleme Patoloji ve Anatomi, Tekşam M (Çeviren) 1.baskı, Dünya Tıp Kitapevi, 2015, 105-106

32. Hernesniemi J, Dashti R, Lehecka M, Niemelä M, Rinne J, Lehto H, Ronkainen A, Koivisto T, Jääskeläinen JE. Microneurosurgical management of anterior communicating artery aneurysms. *Surgical Neurology*. 2008; 70(1): 8-28.
33. Bradack GB, *Cerebral Angiography*. 1st ed. Verlag Berlin Heidelberg, Springer 2011, 57-62.
34. Yaşargil M.G. *Microneurosurgery vol 1*, Georg Thieme Verlag Stuttgart,1984, 128-136.
35. Snell R.Klinik Nöroanatomi. İngilizce 4. baskıdan çeviri. Editör M.Yıldırım. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2000.
36. Krabbe-Hartkamp MJ, Van der Grond J, De Leeuw FE, De Groot JC, Algra A, Hillen B, Breteler MM, Mali WP. Circle of Willis: morphologic variation on three-dimensional time-of-flight MR angiograms. *Radiology*. 1998; 207(1): 103-111.
37. Schomer DF, Marks MP, Steinberg GK, Johnstone IM, Boothroyd DB, Ross MR, et al. The anatomy of the posterior communicating artery as a risk factor for ischemic cerebral infarction. *N Engl J Med* 1994;330:1565–70.
38. Evliyaoğlu Ç. İntrakraniyal Anevrizma Patofizyolojisi ve Genetiği. *Türk Nöroşirürji Dergisi*. 2012; 22: 189-196.
39. Nakagawa T, Hashi K. The incidence and treatment of asymptomatic, unruptured cerebral aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 1994; 80(2): 217-223.
40. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured Cerebral Aneurysms: Evaluation and Management. *The Scientific World Journal* 2015.
41. Krishna H, Wani AA, Behari S, Banerji D, Chhabra DK, Jain VK. Intracranial aneurysms in patients 18 years of age or under, are they different from aneurysms in adult population?. *Acta Neurochirurgica*. 2005; 147(5): 469-476.
42. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke*. 1998; 29(2): 359-362.
43. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, Van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms a systematic review. *Stroke*. 1998; 29(1): 251-256.
44. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Eng J Med*. 2006;355: 928-939.
45. Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997;336(1):28-40.

46. Osborn AG. Diagnostic Imaging. 1st ed. Canada: Friesens, Altona, Manitoba, 2005: I-3-14.
47. Hacin-Bey L, Provenzale JM. Current imaging assessment and treatment of intracranial aneurysms. *American Journal of Roentgenology*. 2011; 196(1): 32-44.
48. Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *McGill Journal of Medicine*. 2006; 9(2): 141-146
49. Hashimoto H, Iida J, Shin Y, Hironaka Y, Sakaki T. Subarachnoid hemorrhage from intracranial dissecting aneurysms of the anterior circulation. Two case reports. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. 1999; 39(6): 442–446.
50. Rennert RC, Santiago-Dieppa DR, Pannell JS, Khalessi AA. Management of Ruptured and Rapidly Progressive Mycotic Cerebral Aneurysms in the Setting of Unilateral Carotid Occlusion and Endocarditis with Valve Failure. *Journal of Neurological Surgery Reports*. 2015; 76(2): 222-226
51. Peschillo S, Miscusi M, Caporlingua A, Cannizzaro D, Santoro A, Delfini R, Guidetti G, Missori P. Blister-like aneurysms in atypical locations: a single-center experience and comprehensive literature review. *World Neurosurgery*. 2015; 84(4): 1070-1079.
52. Bojanowski MW, Weil AG, McLaughlin N, Chaalala C, Magro E, Fournier JY. Morphological aspects of blister aneurysms and nuances for surgical treatment. *Journal of Neurosurgery*. 2015;123(5):1156-1165.
53. Nerva JD, Morton RP, Levitt MR, Osbun JW, Ferreira MJ, Ghodke BV, Kim LJ. Pipeline Embolization Device as primary treatment for blister aneurysms and iatrogenic pseudoaneurysms of the internal carotid artery. *Journal of Neurointerventional Surgery* 2014;0: 1–7
54. Yoon JW, Siddiqui AH, Dumont TM, Levy EI, Hopkins LN, Lanzino G, Lopes DK, Moftakhar R, Billingsley JT, Welch BG, Boulos AS. Feasibility and safety of pipeline embolization device in patients with ruptured carotid blister aneurysms. *Neurosurgery*. 2014;75(4): 419-429.
55. Lee VH, Connolly HM, Brown RD. Central nervous system manifestations of cardiac myxoma. *Archives of Neurology*. 2007; 64(8): 1115-1120.
56. Broderick JP, Brown RD, Sauerbeck L, Hornung R, Huston J, Woo D, Anderson C, Rouleau G, Kleindorfer D, Flaherty ML, Meissner I. Greater rupture risk for

familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009; 40(6): 1952-1957.

57. Vergouwen MD, Jong-Tjien-Fa AV, Algra A, Rinkel GJ. Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage A hospital-based study. *Neurology*. 2016; 86(1): 59-63

58. Greenberg MS. SAH and aneurysms. In: Greenberg MS, ed. *Handbook of Neurosurgery*. 5th ed. New York: Thime Medical, 2000: 754-803.

59. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, Connolly ES, Mayer SA. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001; 32(9): 2012-2020.

60. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, Hopkins LN, Meng H. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery*. 2008; 63(2): 185

61. Kang H, Ji W, Qian Z, Li Y, Jiang C, Wu Z, Wen X, Xu W, Liu A. Aneurysm Characteristics Associated with the Rupture Risk of Intracranial Aneurysms: A Self-Controlled Study. *PloS one*. 2015;10(11): 1-10.

62. Baker CJ, Ortiz O, Solomon RA. Resolution of focal CT hypodense lesions in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surgical neurology*. 1993;39(2):158-162.

63. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015; 21(5): 1263-1287.

64. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why?. *Critical Care*. 2015; 19(1): 1-10.

65. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *American Journal of Neuroradiology*. 2008; 29(3): 594-602.

66. Sames TA, Storrow AB, Finkelstein JA, Magoon MR. Sensitivity of New-generation Computed Tomography in Subarachnoid Hemorrhage. *Academic Emergency Medicine*. 1996;3(1): 16-20.

67. Öztürk M, Erdoğan N, Özcan N, Güleç M, Kurtsoy A. Akut subaraknoid kanamaların FLAIR MRG tekniği ile değerlendirilmesi. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2001; 7: 3-8
68. Metens T, Rio F, Balériaux D, Roger T, David P, Rodesch G. Intracranial Aneurysms: Detection with Gadolinium-enhanced Dynamic Three-dimensional MR Angiography—Initial Results 1. Radiology. 2000; 216(1): 39-46.
69. Aburto-Murrieta Y, Marquez-Romero JM, Bonifacio-Delgadillo D, López I, Hernández-Curiel B. Endovascular treatment balloon angioplasty versus nimodipine intra-arterial for medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Vascular and endovascular surgery. 2012; 46(6):460-465.
70. Chyatte D, Fode NC, Sundt Jr TM. Early versus late intracranial aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage. Journal of Neurosurgery. 1988; 69(3): 326-331.
71. Raaymakers TW, Rinkel GJ, Limburg M, Algra A. Mortality and Morbidity of Surgery for Unruptured Intracranial Aneurysms A Meta-Analysis. Stroke. 1998; 29(8): 1531-1538.
72. Thornton J, Bashir Q, Aletich VA, Debrun GM, Ausman JI, Charbel FT. What percentage of surgically clipped intracranial aneurysms have residual necks? Neurosurgery. 2000;46(6):1294-1300.
73. David CA, Vishteh AG, Spetzler RF, Lemole M, Lawton MT, Partovi S. Late angiographic follow-up review of surgically treated aneurysms. Journal of Neurosurgery. 1999; 91(3): 396-401
74. Brinjikji W, Rabinstein AA, Nasr DM, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Better outcomes with treatment by coiling relative to clipping of unruptured intracranial aneurysms in the United States, 2001–2008. American Journal of Neuroradiology. 2011;32(6):1071-1075.
75. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J, ISAT collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. The Lancet Neurology. 2009; 8(5): 427-433.
76. Oishi H, Tanoue S, Teranishi K, Hasegawa H, Nonaka S, Magami S, Yamamoto M, Arai H. Endovascular parent artery occlusion of proximal posterior cerebral

artery aneurysms: a report of two cases. *Journal of Neurointerventional Surgery* 2015;0: 1-5

77. Baum S. *Abram's Angiography Interventional Radiology*. 2nd Ed. Philadelphia: William&Wilkins, Lippincott; 2006, 169–174, 178–179.

78. White PM, Lewis SC, Gholkar A, Sellar RJ, Nahser H, Cognard C, Forrester L, Wardlaw JM. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms (HELPS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2011; 377(9778): 1655-1662.

79. Kallmes DF, Fujiwara NH. New expandable hydrogel-platinum coil hybrid device for aneurysm embolization. *American Journal of Neuroradiology*. 2002; 23(9):1580- 1588.

80. Bendszus M, Solymosi L. Cerecyte coils in the treatment of intracranial aneurysms: a preliminary clinical study. *American Journal of Neuroradiology*. 2006; 27(10):2053- 2057.

81. Chun YI, Roh HG, Choe WJ, Cho J, Moon CT, Koh YC. Tiny aneurysms treated with single coil: morphological comparison between bare platinum coil and matrix coil. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013; 115(5): 529-534.

82. Cekirge HS, Yavuz K, Geyik S, Saatci I. A novel “Y” stent flow diversion technique for the endovascular treatment of bifurcation aneurysms without endosaccular coiling. *American Journal of Neuroradiology*. 2011; 32(7): 1262-1268.

83. Molyneux AJ, Clarke A, Sneade M, Mehta Z, Coley S, Roy D, Kallmes DF, Fox AJ. Cerecyte Coil Trial Angiographic Outcomes of a Prospective Randomized Trial Comparing Endovascular Coiling of Cerebral Aneurysms With Either Cerecyte or Bare Platinum Coils. *Stroke*. 2012; 43(10): 2544-2550.

84. Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke*. 2001; 32(9):1998-2004.

85. Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, Polykarpou MF, Patel AA, Doshi AH, Gologorsky Y, Bederson JB, Patel AB. An update to the Raymond–Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2015; 7(7): 496-502.

- 86.** Gemmete JJ, Elias AE, Chaudhary N, Pandey AS. Endovascular methods for the treatment of intracranial cerebral aneurysms. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2013; 23(4): 563-591.
- 87.** Wanke I, Doerfler A, Schoch B, Stolke D, Forsting M. Treatment of wide-necked intracranial aneurysms with a self-expanding stent system: initial clinical experience. *American Journal of Neuroradiology*. 2003; 24(6): 1192-1199.
- 88.** Behme D, Weber A, Kowoll A, Berlis A, Burke TH, Weber W. Low-profile Visualized Intraluminal Support device (LVIS Jr) as a novel tool in the treatment of wide-necked intracranial aneurysms: initial experience in 32 cases. *Journal of Neurointerventional surgery*. 2015;7(4):281-285.
- 89.** Pumar JM, Blanco M, Vázquez F, Castiñeira JA, Guimaraens L, Garcia-Allut A. Preliminary experience with Leo self-expanding stent for the treatment of intracranial aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*. 2005;26(10): 2573-2577.
- 90.** Mine B, Aljishi A, D'Harcour JB, Brisbois D, Collignon L, Lubicz B. Stent-assisted coiling of unruptured intracranial aneurysms: long-term follow-up in 164 patients with 183 aneurysms. *Journal of Neuroradiology*. 2014; 41(5): 322-328.
- 91.** Walsh KM, Moskowitz SI, Hui FK, Spiotta AM. Multiple overlapping stents as monotherapy in the treatment of 'blister' pseudoaneurysms arising from the supraclinoid internal carotid artery: a single institution series and review of the literature. *Journal of Neurointerventional Surgery*. 2014; 6(3): 184-194.
- 92.** Cohen JE, Melamed I, Itshayek E. X-microstenting and transmesh coiling in the management of wide-necked tent-like anterior communicating artery aneurysms. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2014; 21(4): 664-667.
- 93.** Fiorella D, Kelly ME, Albuquerque FC, Nelson PK. Curative reconstruction of a giant midbasilar trunk aneurysm with the pipeline embolization device. *Neurosurgery*. 2009; 64(2): 212-217.
- 94.** Lubicz B, Mine B, Collignon L, Brisbois D, Duckwiler G, Strother C. WEB device for endovascular treatment of wide-neck bifurcation aneurysms. *American Journal of Neuroradiology*. 2013; 34(6): 1209-1214.
- 95.** Perlmutter D, Rhoton AL Jr: Microsurgical anatomy of the distal anterior cerebral artery. *J Neurosurg* 49: 204–228, 1978

- 96.** Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998; 50(5): 1413-1418.
- 97.** Binet EF, Angtuaca EJC. Radiology of intracranial aneurysm. In Wilkins RH, New York. 1985; 1341-54.
- 98.** Uysal E, Yanbuluğlu B, Ertürk M, Kılınc BM, Başak M. Spiral CT angiography in diagnosis of cerebral aneurysms of cases with acute subarachnoid hemorrhage. *Diagn Interv Radiol* 2005; 11: 77-82
- 99.** Lin T, Fox AJ, Drake CG. Regrowth of aneurysm sacs from residual neck following aneurysm clipping. *J Neurosurg*. 1989; 70: 556-560.
- 100.** Raymond J, Guilbert F, Weill A, Georganos SA, Juravsky L, Lambert A, Lamoureux J, Chagnon M, Roy D. Long-term angiographic recurrences after selective endovascular treatment of aneurysms with detachable coils. *Stroke*. 2003; 34: 1398– 1403.
- 101.** Raymond J, Roy D, Leblanc P, Roorda S, Janicki C, Normandeau L, Morel F, Gevry G, Bahary JP, Chagnon M, Guilbert F, Weill A. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with radioactive coils: initial clinical experience. *Stroke*. 2003; 34: 2801–2806
- 102.** Cloft HJ, Kallmes DF. Aneurysm packing with Hydrocoil Embolic System versus platinum coils: initial clinical experience. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004; 25: 60–62.
- 103.** Satoh K, Matsubara S, Hondoh H, Nagahira S (1997) Intracranial aneurysm embolization using interlocking detachable coils. *Intervent Neuroradiol* 3 [Suppl 2]:125–128
- 104.** Horowitz MB, Purdy PD, Burns D, Bellotto D. Scanning electron microscopic findings in a basilar tip aneurysm embolized with Guglielmi detachable coils. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1997 Apr;18(4):688-90.
- 105.** Molyneux AJ, Ellison DW, Morris J, Byrne JV. Histological findings in giant aneurysms treated with Guglielmi detachable coils. Report of two cases with autopsy correlation. *J Neurosurg*. 1995 Jul;83(1):129-32.
- 106.** Mizoi K, Yoshimoto T, Takahashi A, Nagamine Y. A pitfall in the surgery of a recurrent aneurysm after coil embolization and its histological observation: technical case report. *Neurosurgery*. 1996 Jul;39(1):165-8; discussion 168-9.

- 107.** Stiver SI, Porter PJ, Willinsky RA, et al. Acute human histopathology of an intracranial aneurysm treated using Guglielmi detachable coils: case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1998;43:1203–08
- 108.** de Gast A.N., Altes T.A., Marx W.F., et al: Transforming growth factor beta-coated platinum coils for endovascular treatment of aneurysms: an animal study. *Neurosurgery* 49. 690-694.2001;discussion, 694–6
- 109.** Koizumi T, Kawano T, Kazekawa K, et al. Histological findings in aneurysm treated with IDC: scanning electron microscopical study. *No Shinkei Geka* 1997;25:1027– 31
- 110.** Groden C, Hagel C, Delling G, et al. Histological findings in ruptured aneurysms treated with GDCs: six examples at varying times after treatment. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:579–84
- 111.** S renowden. Interventional Neuroradiology. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 2005: 76 :48-63
- 112.** Piotin M, Iijima A, Wada H, Moret J. Increasing the packing of small aneurysms with complex-shaped coils: an in vitro study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:1446 –1448.
- 113.** Sluzewski M, van Rooij WJ. Packing performance of GDC 360 degrees coils in intracranial aneurysms: a comparison with complex orbit coils and helical GDC 10 coils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Feb;28(2):368-70
- 114.** Cloft HJ. HydroCoil for Endovascular Aneurysm Occlusion (HEAL)study: periprocedural results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:289 –292.
- 115.** Gaba RC, Ansari SA, Roy SS, Marden FA, Viana MA, Malisch TW. Embolization of intracranial aneurysms with hydrogel-coated coils versus inert platinum coils: effects on packing density, coil length and quantity, procedure performance, costs, length of hospital stay, durability of therapy. *Stroke.* 2006; 37: 143-1450.
- 116.** Murayama Y, Vinuela F, Suzuki Y, Akiba Y, Ulihoa A, Duckwiler GR, Gobin YP, Vinters HV, Iwaki M, Abe T. Development of the biologically active Guglielmi detachable coil for the treatment of cerebral aneurysms. Part II: an experimental study in a swine aneurysm model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999; 20(10): 1992-1999.

- 117.** Marx WE, Cloft HJ, Helm GA, Short JG, Do HM, Jensen ME, Kallmes DE. Endovascular treatment of experimental aneurysms by use of biologically modified embolic devices: coil-mediated intraaneurysmal delivery of fibroblast tissue allografts. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22(2): 323-333.
- 118.** Abrahams JM, Forman MS, Grady MS, Diamond SL. Delivery of human vascular endothelial growth factor with platinum coils enhances wall thickening and coil impregnation in a rat aneurysm model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22(7): 1410-1417.
- 119.** Ding YH, Dai D, Lewis DA, Cloft HJ, Kallmes DF. Angiographic and histologic analysis of experimental aneurysms embolized with platinum coils, Matrix, and Hydrocoils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26: 1757-1763.
- 120.** Murayama Y, Nien YL, Duckwiler G, Gobin YP, Jahan R, Frazee J, Martin N, Vinuela F. Guglielmi detachable coil embolization of cerebral aneurysms: 11 years' experience. *J Neurosurg.* 2003; 98(5): 959-966.
- 121.** Byrne J, Sohn MJ, Molyneux AJ. Five-year experience in using coil embolization for ruptured intracranial aneurysms: outcomes and incidence of late rebleeding. *J Neurosurg.* 1999; 90: 656-663
- 122.** Gruber A, Killer M, Bavinzski, Richling B. Clinical and angiographic results of endosaccular coiling treatment of giant and very large intracranial aneurysms: a 7-year, single center experience. *Neurosurgery.* 1999; 45(4): 793-802.
- 123.** Vinuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg.* 1997; 86: 475-482.
- 124.** Szikora I, Seifert P, Hanzely Z, Kulcsar Z, Berentei Z, Marosfoi M, Czirjak S, Vajda J, Nyary I. Histopathologic evaluation of aneurysms treated with Guglielmi detachable coils or matrix detachable microcoils. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Feb;27(2):283- 8.