TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

MEDULLA SPİNALİS İSKEMİK HASARINI ENGELLEMEDE UZAK ORGAN İSKEMİK ŞARTLANDIRMASININ ETKİSİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali SAPMAZ

Danışman
Prof. Dr. Cüneyt KÖKSOY

Ankara
2009

TUTANAK

İlgi: 11.05.2009 tarih ve 10820 sayılı yazınız.

Dr. Ali Sapmaz'ın tez değerlendirme jürisi 26.05.2009 Salı günü Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında toplandı. Adayın tezi incelendi ve sözlü savunması alındı.

Sonuç olarak Dr. Ali Sapmaz'ın "Medulla Spinalis İskemik Hasarını Engellemede Uzak Organ İskemik Şartlandırmasının Etkisi " çalışması uzmanlık tezi olarak başarılı bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize arz ederiz.
Saygılarımızla

Prof. Dr. Cüneyt Köksoy
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Tez Danışmanı / Jüri Başkanı

Prof. Dr. İskender Alaçayır
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Üye

Prof. Dr. Ethem Geçim
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Tez konusu seçimi ve çalışmanın sürdürülmesi konusunda ve genel cerrahi eğitimi konusunda da her zaman desteğini yanımda hissettiğim değerli tez danışmanım Prof. Dr. Cüneyt KÖKSOY'a, uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan başta anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Sadık ERSÖZ olmak üzere tüm genel cerrahi öğretim üyelerine, ayrıca yine tez süresince yardım ve deneyimlerinden faydalandığım Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümünden Doç. Dr. Tulga ULUS'a ve tezin bütün aşamalarında değerli yardımlarıyla yanımda olan araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Serhan YIMAZ, Dr. Şiyar ERSÖZ, Dr Ebru ESEN ve genel cerrahi bölümü personellerinden Servet TAŞTAN'a ve sabır ve sevgilerini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Dr. Ali SAPMAZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI i
TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. İskemi Ve Reperfüzyon Hasarı Patofizyolojisi 4
2.1.1 İskeminin hücresel etkileri 4
2.1.2 Hipoksinin vasküler etkileri 6
2.1.3 Lökositlerin rolü 7
2.1.4 "No-reflow" fenomeni 8
2.1.5 Reaktif oksijen türlerinin (ROS) rolü 8
2.1.6 Komplemanların rolü 9
2.1.7 İskemi-reperfüzyon hasarının klinik belirtileri 10
2.1.7.1 "Myocardial stunning " 10
2.1.7.2 Reperfüzyon aritmileri 10
2.1.7.3 Santral sinir sistemi iskemi-reperfüzyon hasarı 11
2.1.7.4 Gastrointestinal iskemi-reperfüzyon hasarı 11
2.1.7.5 Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS) 12
2.1.8 Tedavinin Etkileri 12
2.1.8.1 Lökosit Tedavisi 12
2.1.8.2 İskemik ön-şartlandırma 14
2.1.8.3 Antioksidan Tedavisi 15
2.1.8.4 Kompleman Tedavisi 15
2.2 Spinal Kord Korunması 16
2.2.1 Cerrahi 16
2.2.1.1 Hızlı cerrahi (Basit klempaj tekniği/ clamp and sew/ clamp and go) 16
2.2.1.2 Distal aortik perfüzyon 18
2.2.1.2.1. Eksternal ya da internal aortik şantlar (Pasif Şant) 19

2.2.1.2.2. Sol atriofemoral bypass (Aktif distal perfüzyon) 21
2.2.1.2.3. Derin hipotermik kardiyopulmoner bypass ve total sirkulatuar arrest 28
2.2.2 Diğer yöntemler 33
2.2.2.1 İntratekal vazodilatatörler 33
2.2.2.2 İnterkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonu 34
2.2.2.3 Beyin-omurilik sıvısının (BOS) drenajı 34
2.2.2.4 Spinal Kordun İskemiye Toleransının Artırılması 36
2.2.2.4.1 Kortikosteroidler 36
2.2.2.4.2 Kalsiyum Antagonistleri 36
2.2.2.4.3 Eksitatuar amino asit antagonistleri 36
2.2.2.4.4 Anestezik ajanlar 36
2.2.2.5 Reperfüzyon Hasarının Azaltılması 37
3. MATERYAL ve METOD 38
3.1 Nörolojik Değerlendirme 44
3.2 Örneklerin Toplanması 44
3.3 MPO Ölçümü 44
3.4 İstatistiksel analiz 45
4. Bulgular 46
5. Tartışma 48
6. ÖZET 51
7. SUMMARY 53
8. KAYNAKLAR 55

KISALTMALAR

MPO	: myeloperoksidaz
i.f.y.	: istatistiksel fark yok
İ-R	: iskemi- reperfüzyon
ATP	: adenozin 5'- trifosfat
ROS	: reaktif oksijen türevleri
NO	: nitrik oksit
HIF-1	: hipoksi bağımlı faktör-1
VEGF	: vasküler endotelyal büyüme faktörü-1
PAS	: Per- ARNT- Sim
PMNL	: polimorfo nükleer lökosit
AdoRA2B	: adenozin A2B
HBP	: heparin bağlayıcı protein
PSGL-1	: P- selektin glikoprotein-1
ICAM-1	: hücre içi adhezyon molekülü-1
PECAM-1	: platelet- endotel hücre adhezyon molekülü-1
HOCl	: hipokloröz asit
H2O2	: hidrojen peroksit
$O2^-$	: süperoksit anyonları
OH^-	: hidroksil radikalleri
NF-$_K$B	: çekirdek faktörü $_K$B
AP-1	: aktivatör protein-1
MODS	: çoklu organ yetmezliği sendromu
SSS	: santral sinir sistemi
Gİ	: gastrointestinal
SIRS	: sistemik inflamatuar yanıt sendromu
ARDS	: akut solunum distres sendromu
DİK	: dissemine intravasküler koagülasyon
PAF	: platelet aktivasyon faktörü
LTB4	: lökotrien B4
Si RNA	: small interfering RNA
PKC	: protein kinaz C
COX-2	: siklooksijenaz-2
ACE	: anjiyotensin converting enzim
TAAA	: torakoabdominal aort anevrizması
SSEP	: somatosensöriyel evoked potansiyel
HSA	: hipotermik sirkulatuar arrest
NMDA	: N-metil D- aspartat
BOS	: beyin omurilik sıvısı
mmHg	: milimetre civa
dk	: dakika
cm	: santimetre
nm	: nanometre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde en önemli ölüm nedenlerinin başında kardiyovasküler sistem hastalıkları gelmektedir. Myokard enfarktüsünde olduğu gibi hastalığın kendisine, ya da aorta anevrizması için ameliyatta klemp kullanımı gibi tedavi metoduna bağlı nedenlerle dokularda gelişen iskemi kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. İskeminin etkilerini en aza indirmeyi amaçlayan bir çok deneysel metod geliştirilmiş olmakla beraber, halen klinikte yaygın kullanım kazanmış olan etkili, güvenilir, ucuz ve kolay bir yöntem bulunmamaktadır.

Toplumun 50 yaş üzeri kesiminde %3-10 oranında rastlanan aorta anevrizmalarında klasik tedavi cerrahi olarak aortanın klempe edilip anevrizmanın eksizyonu ve greft yerleştirilmesidir. Özellikle torasik aorta anevrizmaları için yapılması zorunlu olan aorta cerrahisi morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir girişimdir. Medulla spinalisin ameliyat esnasında iskemiye maruz kalması sonucunda %15–40 oranında gelişen parapleji aorta cerrahisinin en korkulan komplikasyonudur. Parapleji hastaların hem yaşam kalitesini, hem de yaşam süresini azaltmaktadır. Önerilen birçok koruyucu yönteme karşın, bu komplikasyondan sakınmak için yaygın kabul görmüş etkin, ucuz, güvenilir ve kolay bir yöntem geliştirilememiştir.

Bir dokunun geçici ve çok uzun süreli olmayan iskemiye maruz kaldıktan sonra daha uzun süreli iskemiye dirençli hale gelmesi olan iskemik ön-şartlandırma iskeminin olumsuz etkilerini engellemede kullanılabilecek olan ümit verici bir yöntemdir.[1] Daha çok myokard üzerine çalışılmış olan iskemik ön-şartlandırma en son olarak karaciğer rezeksiyonlarında kullanılarak klinikte potansiyel bir yöntem olabileceği gösterilmiştir.[1-2] Ön-şartlandırma iskemi gelişecek dokuda yine kısa süreli iskemi kullanılarak yapılabileceği gibi, farmakolojik ajanlarla yani sistemik yöntemlerle veya fiziksel olarak örneğin ısı kullanarak da benzer bir koruma sağlanabilmektedir.[3] Bu uyaranların sonunda doku iskemiye ya da zor şartlara karşı direnç kazanmaktadır. İskemik ön-şartlandırmanın mekanizması tam olarak

aydınlatılamamış olmakla beraber aralarında prostaglandinler, kalsiyum kanalları, serbest oksijen radikalleri, antioksidan enzimler, ısı şok proteinleri, kininler, endotel adezyon molekülleri, adenozin sinyal sistemi, nitrik oksit, protein kinaz C, PARS yolağı, ve apoptozisin olduğu bir çok faktörün bu olaya aracılık ettiği bildirilmektedir.[4,5]

Günümüzde iskemi-reperfüzyon hasarının engellenmesine yönelik binlerce çalışma yapılmış ve halen de yapılıyor olmasına karşın pratikte uygulama şansı bulmuş olan yöntem sayısı son derece kısıtlıdır. Bunun bir nedeni olayın mekanizmasının tam bilinmemesidir. Son yıllarda ortaya atılan iskemik ön-şartlandırma aslında soruna organizmanın kendi kendine geliştirmiş olduğu bir çözümdür. Bu çözümün mekanizmasının aydınlatılması bu alandaki klinisyenlerin eline çok etkili ve pratik yöntemler verebilecektir.

Bu çalışmada aorta iskemisine bağlı medulla spinalis hasarının engellenmesine uzak organda oluşturulan iskemik şartlandırma yöntemlerinin etkinliğinin ve zamanlamasının araştırılması amaçlanmıştır. Aorta cerrahisinin son derece kötü sonuçlara neden olabilen ve kendini parapleji seklinde belli eden medulla spinalis iskemik hasarını "ön-şartlandırma" ile engellemeyi ve bunun mekanizmasını aydınlatmayı amaçlamıştır. Ayrıca bu tezde ön-şartlandırmanın bir başka dokunun iskemisi ile tetiklenip tetiklenemeyeceği gösterilmeye çalışılacaktır.

Eğer bu gösterilebilirse, ön şartlandırmanın sistemik yollarla da aktivasyonunun mümkün olabileceğinin ortaya konulması bu alandaki bilgilere çok önemli bir katkı sağlayabilecektir. Çünkü bu bir dokudan salınan bir faktör ya da faktörlerin bir başka organda iskemiye karşı koruma sağlayabileceğine işaret edecektir. Pratikte bu ameliyat sırasında aksiller artere birkaç dakika için klemp konularak "ön-şartlandırma" ve sonrasında esas aorta cerrahisinin yapılması şeklinde sonuçlanabilir. Bu hiç kuşkusuz gerek medulla spinalis, gerekse diğer organ iskemilerine ve bunları izleyen çoklu organ yetmezliğine karşı koruma sağlayabilecektir.

Sonuçlar kliniğe aktarıldığında aorta cerrahisine maruz kalan hastalarda bu önemli komplikasyon ucuz, güvenilir ve etkili bir yöntemle engellenebilmiş

olacaktır. Bu sayede hastaların cerrahiye bağlı mortalite ve morbidite oranı azaldığı gibi, bu komplikasyona maruz kalan hastaların rehabilitasyon ve tedavi masrafları azaltılarak sağlık harcamalarında düşüş sağlanabilecektir. Her ne kadar aorta cerrahisi çok sık yapılmasa da, bu projenin sonuçları iskeminin çok daha sık rastlandığı diğer alanlara da uyarlanabilecektir. Daha geniş bir perspektifte, bu çalışmadan elde edilecek olan sonuçlar iskemi reperfüzyonun olduğu her alandaki (myokard enfarktüsü, koroner arter cerrahisi, transplantasyon ve damar cerrahisi) araştırmalara kaynak oluşturabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İskemi ve Reperfüzyon Hasarı Patofizyolojisi

Bir organı kan akımından yoksun bırakmanın sonuçlarının inme, hemorajik şok, myokard enfarktüsü ve organ naklinin klinik sonuçlarında kritik bir faktör olduğu uzun zamandır bilinmektedir.

Her ne kadar iskemik organa kan akımının tekrar sağlanması kalıcı doku hasarını önlemede mutlak gerekli olsa da, reperfüzyon bazen doku hasarını tek başına iskemiden bile daha fazla arttırabilmektedir. Örneğin, 3 saat süren karaciğer ya da barsak iskemisi sonrası 1 saat reperfüzyon ardından görülen histolojik değişiklikler, tek başına 4 saat süren iskemi sonrası oluşan değişikliklerden çok daha kötüdür [6,7]. Reperfüzyon sonrasında, önceden canlı iskemik dokularda görülen hücresel hasara iskemi-reperfüzyon (İ-R) hasarı denir [8].

İ-R hasarı pek çok durumda gözlenebilir (trombolitik tedavi, koroner anjioplasti, organ nakli, aortanın kross-klemplenmesi ya da kardiyopulmoner bypass gibi). İskemik dokuların reperfüzyonu hem lokal hem de sistemik bir inflamatuar cevaba sebep olur, bu da yaygın mikrovasküler disfonksiyon ve değişmiş doku bariyer fonksiyonuna kadar ilerleyebilir. Değişiklikler yeterince şiddetliyse, oluşacak inflamatuar cevap sistemik inflamatuar yanıt sendromuna ya da çoklu organ yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Bu durum yoğun bakımlarda görülen ölümlerin yaklaşık %30-40'ının sebebidir [9]. Bu sebeple İ-R hasarı iskemik alanı aşıp, daha uzaktaki iskemik olmayan bölgelerde de hasara neden olabilir.

2.1.1. İskeminin Hücresel Etkileri

Oksijen hemostazı insan fizyolojisi için vazgeçilmezdir. Adenozin 5′-trifosfat (ATP) yapımı için zorunululuk, hücresel lipidlere, nükleik asitlere ve proteinlere karşı oluşacak oksidatif hasar riskini dengelemektedir. Hücresel ve sistemik oksijen konsantrasyonları kısa ve uzun etkili yanıt mekanizmaları ile ciddi şekilde kontrol

edilmektedir.

Uzamış iskemi pek çok hücresel ve yapısal değişiklik ile sonuçlanır (Tablo 1). Her ne kadar hipoksiye tolerans hücre türlerine göre değişse de, uzamış anoksi (oksijenin olmaması) ya da şiddetli hipoksi (metabolik ihtiyaca kıyasla oksijen miktarının azalmış olması) sonucunda hücresel nekroz kaçınılmaz olarak meydana gelecektir. İskemi ile ilişkili hücresel oksidatif fosforilasyondaki azalma enerjiden zengin fosfatların üretimini engelleyecektir. Bunun sonunda hücre zarındaki ATP bağımlı iyon pompalarının fonksiyonları bozulacak, hücre içerisine su, kalsiyum ve sodyum girişi olacaktır. Dahası, iskemi sırasında adenin nükleotid katabolizması hücre içerisinde hipoksantin birikimine yol açacak, bu ürün de oksijenin tekrar ortama girmesi ile toksik reaktif oksijen türevlerine (ROS) dönüşecektir [10]. Endotel içerisinde, iskemi ile birlikte çeşitli proinflamatuar gen ürünlerinin (ör. Lökosit adhezyon molekülleri, sitokinler) ve biyoaktif ajanların (endotelin, tromboksan A2) ekspresyonu artacak, "koruyucu" gen ürünleri [constitutive nitrik oksit (NO) sentaz, thrombomodulin] ve "koruyucu" biyoaktif ajanlar (prostasiklin, NO) ise azalacaktır [8,11]. İskemi ile proinflamatuar bir durum meydana gelecektir ve doku reperfüzyonu ile oluşacak hasara karşı savunmasız kalacaktır.

Tablo 1. İskemi veya hipoksinin hücresel etkileri

- Hücresel asidoz
- Değişmiş membran potansiyeli
- Değişmiş iyon dağılımı (artmış hücre içi Ca2+/Na+ oranı)
- Hücresel şişme
- Hücre yapısında bozulma
- Artmış hipoksantin
- Azalmış ATP
- Azalmış fosfokreatin
- Azalmış glutatyon
- Hipoksi bağımlı faktör 1 (HIF-1)' in stabilizasyonu ve nükleer translokasyonu
- Artmış lökosit adhezyon molekülü
- Artmış nükleotid fosfohidrolizi (CD39 ve CD73 aracılığı ile) ve adenozin sinyali

Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF) anjiogenezde önemli bir rol oynar. Hipoksi, VEGF ekspresyonunu tetikler bu sayede gerekli durumda doku perfüzyonu sağlanır. Hem artmış üretime hem de azalmış yıkıma bağlı olarak hipoksik hücrelerde VEGF mRNA seviyesi artar . Buna karşın genel olarak hücredeki protein sentezi azalır ve VEGF mRNA etkin bir biçimde proteine çevrilir [12]. Bu işlemdeki gerekli basamak olan transkripsiyonel aktivasyon HIF-1'in hipoksi-cevap elemanına bağlanmasıyla kontrol edilir. HIF-1 basit bir "helix–loop–helix" Per-ARNT-Sim (PAS) proteinidir. HIF-1α ve HIF-1β altgruplarını içerir[13]. HIF-1α protein ekspresyonu hipoksik olmayan hücrelerde ubikuitinizasyon ve proteozomal degredasyon ile kısıtlanır. Hipoksi durumunda, HIF-1α protein seviyeleri dramatik olarak artar ve ubikuitinize olan kısmı azalır. Bunun sonucunda hipoksi, HIF-1α'nın çekirdekte artmasıyla sonuçlanır. Burada, HIF-1β ile dimerleşerek 5′-RCGTG-3′ çekirdek DNA sekansına bağlanır ve VEGF diğer pek çok hedef genin transkripsiyonel aktivasyonuna yol açar[14].

2.1.2. Hipoksinin Vasküler Etkileri

İ-R hasarının patogenezi vasküler endotel üzerinde hipoksi ile başlar. Vasküler endotel sadece vasküler bir bariyer olmakla kalmaz, aynı zamanda PMNL (polimorfonükleer lökosit) akışını organize eder [15,16]. Daha önce de belirtildiği üzere, hipoksi; transkripsiyonel ve non-transkripsiyonel mekanizmaları aktive eder. Dokunun hipoksiye cevabı ile akut inflamatuar süreç pek çok noktada paralellikler sergiler [15]. Örneğin, PMNL'ler hipoksi sırasında intravasküler alandan interstisyuma geçerler ve bu yanıt reperfüzyon sırasında belirgin hücre hasarına katkıda bulunur [17]. Dahası, inflamasyon bölgelerine myeloid hücre göçü hipoksiye adaptif mekanizmalara ciddi anlamda bağımlıdır [15,18]. Endotel bariyerinden PMNL göçü bu doku bariyerlerini bozmakta ve ekstraselüler sıvı kaçısı ve ödem oluşumu için potansiyel bir risk yaratmaktadır [19].

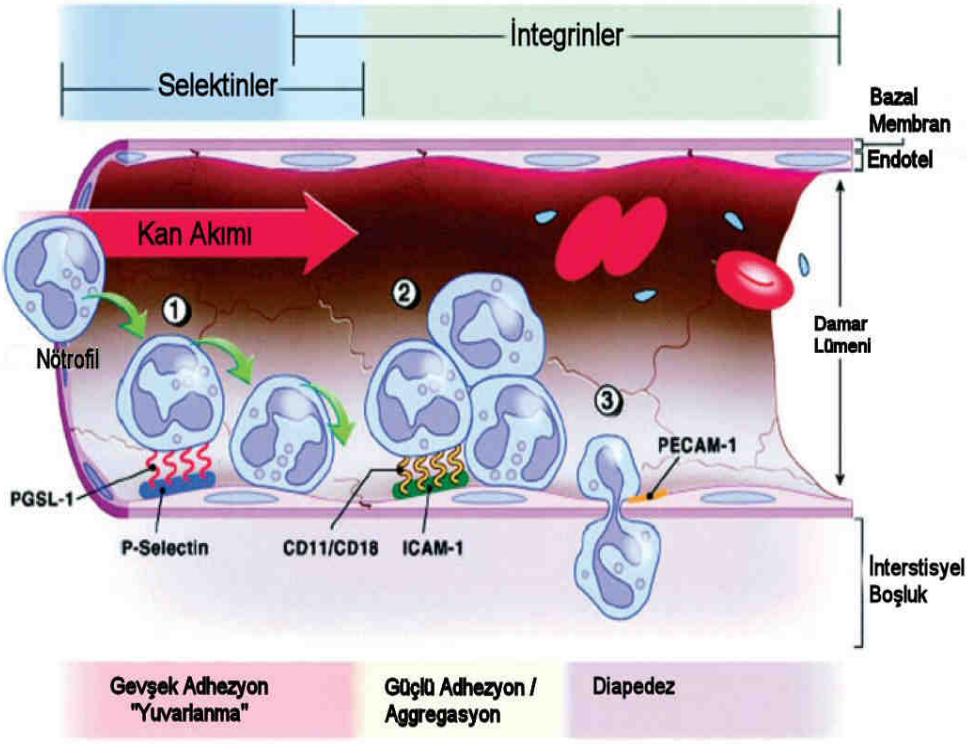
İskemik ataklar sırasında vasküler bariyeri koruyacak pek çok endojen mekanizma mevcuttur. Aktive edilmiş PMNL'ler vasküler geçirgenliği düzenleyecek pek çok medyatör salarlar [20,21,22]. Bu medyatörler içerisinde özellikle adenozin mikrovasküler bariyer fonksiyonunu PMNL transmigrasyonu sonrasında hücre

bağlarını tekrar oluşturarak korur [23]. Hipoksik endotel, aktive olmuş PMNL'lere karşı artmış bir koruyucu cevap sergiler. Dahası, hücre dışı ATP metabolizması ve sinyal gönderimi; fonksiyonel endotel yüzey apirazı (CD39), 5′-ecto-nucleotidaz (CD73) ve adenozin A2B-reseptörleri (AdoRA2B)'nin hipoksi ile birlikte ekpresyonlarının artması aracılığıyla artar. Yani hipoksi, koordine bir endotel bariyer koruycu cevabı tetikler [20,21].

Buna karşıt olarak, PMNL'lerden bariyer fonksiyonunu bozacak bir takım ajanlar da salınır. PMNL'lerin β2 integrinler ile aktivasyonu gap formasyonu ve hücresel mimaride değişikliğe yol açacak faktörlerin salınmasına sebep olur [24]. PMNL kökenli geçirgenlik faktörlerinden biri de, azurosidin ya da CAP37,24 olarak da bilinen heparin-bağlayıcı protein (HBP)'dir. HBP, diğer nötrofil granül proteinlerinin aksine (elastaz, katepsin G) endotelde Ca2+ bağımlı yapısal değişiklikleri indükler ve makromoleküler kaçağı tetikler. İlginç olarak, endotel hücrelerinin bazı koşullar altında geçirgenliği düzenlemek için bizzat HBP saldıkları gösterilmiştir.

2.1.3. Lökositlerin Rolü

İ-R hasarı lökosit aktivasyonu, kemotaksi, lökosit-endotel hücre aktivasyonu ve transmigrasyonu ile karakterizedir [8]. Lökositler vasküler endotel ile bir çok basamaktan oluşan bir paradigma sayesinde ilişkide bulunurlar[16]. (Şekil 1). Bu mekanizmaya göre ilk basamak İ-R tarafından tetiklenenerek artan endotelyal P-selektin (CD62P) yüzey ekspresyonu ve bunun lökosit karşıt reseptörü P-selektin glikoprotein 1 (PSGL-1) ile etkileşmesi ile başlar. Bu ilk interaksiyon "lökosit yuvarlanması" ile sonuçlanır. Sağlam lökosit bağlanması; lökosit β2 integrin CD11a/CD18 ve CD11b/CD18'in endotel hücre içi adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ile etkileşimiyle olur. Lökosit transmigrasyonu platelet-endotel hücre adhezyon molekülü 1 (PECAM-1) ile sağlanır. Endovasküler kompartmana ulaşıldığında aktive olmuş lökositler toksik ROS, proteazlar ve elastazlar salarlar. Bunların salınımı ile mikrovasküer geçirgenlik artar, ödem oluşur, tromboz ve parankim hücrelerinin ölümü gerçekleşir [3]. Ekstravasküler alanda PMNL birikimi de hipoksik dokulardan salınan interlökin 8 (IL-8) ile düzenlenir [25].



Şekil 1: Lökositlerin vasküler endotelle olan ilişkisi

2.1.4. "No-reflow" Fenomeni

"No-reflow" fenomeni klinik olarak gözlemlenen; iskemik bir organa kan akımının, tıkanıklığın giderilmesinin ardından tam olarak sağlanamaması durumudur. Bu durumu açıklayabilecek muhtemel mekanizmalar, platelet-lökosit agregasyonu, lökosit endotel hücre yapışması, interstisyel sıvı toplanması ve endotel bağımlı vazorelaksasyonun azalmasıdır [11,26]. Fenomen klinik olarak reperfüzyon dönemi sonrasında organ disfonksiyonunun devam etmesi şeklinde gözlenir. Köpek modeli kullanılan deneysel çalışmalarda, lökosit adhezyonunun / şıkışmasının ana rol oynadığı görülmüşür. Bu modelde lökosit azaltılması koroner kan akımını düzeltmiş, myokard enfarktüs boyutunu azalmış ve ventrikül aritmilerini seyrekleştirmiştir [27].

2.1.5. Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Rolü

İskemik dokuların reperfüzyonu süperoksit anyonları (O2−), hidroksil radikalleri (OH−), hipokloröz asit (HOCl), hidrojen peroksit (H2O2) ve peroksi nitrit gibi toksik ürünlerin oluşmasına neden olur [10]. Hücre iskemisinde ATP degredasyonu

ve bunun sonucunuda hipoksantin oluşumu görülür. Normal fizyolojik şartlar altında hipoksantin ksantin dehidrojenaz ile ksantine çevrilir. Ancak, ksantin dehidrojenaz iskemik durumlarda ksantin oksidaza dönüşür. Diğerinin aksine, ksantin oksidaz oksijen kullanır; bu nedenle de işlemdeki katalizör etkisi iskemi durumlarında görülmez. Dokuda çok miktarda hipoksantin birikimi olur. Reperfüzyon sırasında oksijenin tekrar mevcut olması ile birlikte bu fazla hipoksantinin ksantine çevrilmesi sırasında toksik ROS açığa çıkar [28].

ROS pek çok değişik mekanizma ile doku hasarı oluşturur; lipid peroksidasyonu ile direkt hücre zarı hasarı oluşturabildiği gibi aynı zamanda araşidonik asidin plazma membran fosfofolipaz A2 ile düzenlenmiş halinin indüklenmesi ile lökosit aktivasyonu ve kemotaksisini de stimüle eder [29,30]. ROS, çekirdek faktörü κB (NF-κB) ve aktivatör protein 1 (AP-1)'i aktive ederek lökosit adhezyon molekülü ve sitokin gen ekspresyonunu arttırır [29] .

2.1.6. Komplemanların Rolü

İ-R ile birilikte kompleman sistemi aktive olur ve pek çok anahtar inflamatuar ajanın oluşumuyla vasküler hemostazda değişiklikler meydana gelir. Bu anahtar medyatörler anafilotoksin, C3a ve C5a, ile kompleman sisteminin bileşenlerinden iC3b ile C5b-9'dur [31]. C5a bu medyatörler içerisinde en güçlüsü olup C3a'dan yaklaşık 20 kat daha etkilidir. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksiyi direkt olarak stimüle etmelerinin yanı sıra, C5a; IL-1,IL-6, MCP-1 veTNF-α gibi pek çok proinflamatuar sitokinin yapımı ve salınımını sağlayarak İ-R'a karşı inflamatuar cevabı da kuvvetlendirir [31].

Vasküler endotel fonksiyonu aynı zamanda C5b-9 ve iC3b ile de etkilenebilir. iC3b; C3b'nin kesilmesi sonrasında oluşur ve lökositin β2 integrin CD11b/CD18 (Mac-1) yoluyla vasküler endotele tutunması için özel bir bağlayıcıdır. C5b-9 endotelyal NF-κB yi aktive ederek lökosit adhezyon molekül transkripsiyonunu ve ekspresyonunu arttırır [31]. Kompleman sistemi ile kontrol edilen lökosit adhezyon molekülleri VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin'dir [31]. C5b-9'un da lökosit aktivasyonu ve kemotaksiyi arttırdığı gösterilmiştir. Son olarak da, C5b-9'un, endotel bağımlı gevşemeyi inhibe ederek ve cGMP'yi azaltarak

vasküler tonusu değiştirdiği bilinmektedir [31]. Neticede, kompleman sistemi vasküler hemostazı değiştirerek ve lökosit endotel adhezyonunu arttırarak iskemik dokularda kan akımını daha da bozabilir.

2.1.7. İskemi-reperfüzyon Hasarının Klinik Belirtileri

İ-R hasarının klinik belirtilerini geçici reperfüzyon aritmilerinden ölümcül MODS'a (çoklu organ yetmezliği sendromu) kadar çok geniş bir yelpazede değerlendirmek mümkündür. Her ne kadar İ-R'a cevap her birey için farklı olsa da, diyabet, hipertansiyon ya da hiperkolesterolemi gibi risk faktörleri kişiyi hasara karşı daha savunmasız kılar[8].

2.1.7.1. "Myocardial Stunning"

Myocardial stunning, reperfüzyon sonrasında herhangi bir kalıcı hasar olmaksızın devam eden myokard disfonksiyonu olarak tanımlanabilir. Kasılmadaki disfonksiyon geçici olup zamanla tamamen düzelir, ancak geçici bir süre inotrop desteği ya da mekanik destek gerekli olabilir. Myocardial stunning ile "hibernasyondaki" miyokard arasındaki farka dikkat edilmelidir, çünkü bu durumda istirahat halindeki disfonkisyon direkt olarak iskemi ile ilişkilidir (reperfüzyon daha başlamamıştır). Myocardial stunning oluşum mekanizmasındaki faktörler azalmış ATP resentezi, koroner mikrovasküler spazm ya da tıkanma, ROS-ilişkili sitotoksik hasar ve değişmiş hücre içi kalsiyum salınımı ve geri alınımıdır[11,30].

2.1.7.2. Reperfüzyon Aritmileri

Reperfüzyon aritmileri trombolitik tedavi ya da cerrahi myokard revaskülarizasyon ameliyatları geçiren hastalarda sık görülür ve koroner iskeminin düzelmesinden sonra görülen ani ölümlerin bir sebebidir. Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ya da hızlanmış idioventriküler ritimler, normal koroner arterlere sahip hayvanlarda myokard İ-R'u sonrasında sıkça görülür. Bu durum en sık olarak reperfüzyon iskemisinden 15-20 dakika sonra aniden başlarsa görülür[32]. Bu aritmiler, iskemik doku içerisindeki ani konsantrasyon değişiklikleri nedeniyle olmaktadır. Planlı kademeli akım sağlanması ya da geçici asit reperfüzyonu bu

malign aritmilerin görülmesini azaltabilir[32]. Buna karşın, akut myokard enfarktüsü hastalarında yapılan trombolitik tedavi çalışmaları, tedavi edilen vakalarda edilmeyenlere göre çok daha az malign aritmi geliştiğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu durum referfüzyonun genel olarak ani ölüm riskini azalttığını telkin etmektedir [11].

2.1.7.3. Santral Sinir Sistemi İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Santral sinir sisteminin (SSS) reperfüzyon hasarı; inme, kafa travması, karotis endarterektomisi, aort anevrizma tamiri ve derin hipotermik dolaşım arrestinin mortalite ve morbiditesini arttırmaktadır. SSS'nin İ-R hasarı kan-beyin bariyerinin bozulması ile karakterize olup, beyin ödemi, kafa içi basınç artışı ve çevre beyin dokusuna lökosit transmigrasyonu ile sonuçlanır[33]. Sonrasında lökositlerden salınan çaşitli proteazlar, lipid kökenli medyatörler ve ROS kalıcı doku hasarına yola açabilir. Dahası, serebral vazoreaktivite kaybına bağlı gelişebilecek reaktif hipertermi, oluşan beyin ödemini daha da ciddileştirecektir. Neticede SSS'nin İ-R hasarı klinik olarak bozulan duyu, motor ve kognitif fonksiyon ve ölüm ile karakterizedir.

2.1.7.4. Gastrointestinal İskemi-Reperfüzyon Hasarı

SSS'deki İ-R hasarına benzer olarak, gastrointestinal (Gİ) İ-R hasarı da azalmış barsak bariyer fonksiyonu ile karakterizedir. Gİ İ-R hasarının meydana gelebileceği patolojik durumlar ya da cerrahi işlemler içerisinde barsak strangülasyonu, hemorajik şok ve barsak iskemisine yol açan damar cerrahilerini sayabiliriz. Normal fizyolojik şartlar altında, barsak bariyer mekanizması vücudu barsak lümeni içerisindeki zararlı ortamdan korur. Ancak Gİ İ-R, bu koruyucu mekanizmayı bozar, bu da barsak geçirgenliğinin artmasına ve portal ve sistemik dolaşıma bakteri translokasyonuna yol açar[34]. Gİ İ-R hasarı aynı zamanda bozulmuş barsak motilitesi ve emilimi ile de ilişkilendirilebilir. Bakteriler tarafından dolaşımdaki lökositlerin ve kompleman sisteminin aktivasyonu SIRS (sistemik inflamatuar cevap sendromu) gelişmesine sebep olablir.

Hipoksi sırasında barsak bariyer sistemini koruyacak pek çok mekanizma tanımlanmıştır. Fizyolojik şartlar altında, epitelyal adenozin reseptörlerinin

aktivasyonu klor salınımını düzenler ve barsak bariyer fonksiyonunu destekler[35]. Daha önce de belirtildiği üzere, hücre dışı adenozinin üretilmesi CD73 denetiminde olan AMP'nin adenozine çevrilmesi sistemine bağımlıdır. CD73'ün hipoksi sırasında bariyer fonksiyonunu korumada kritik öneme sahip olduğu gösterilmiştir[22]. Bu tür çalışmlar Gİ İ-R sonrasında gelişen SIRS'ın önlenmesinde yardımcı olarak tedavi yaklaşımlarının oluşturulmasında faydalı olacaktır.

2.1.7.5. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu (MODS)

İ-R'nin korkulan bir sonucu da uzak organ hasarı ve MODS gelişimidir. MODS, yoğun bakımlarda yatmakta olan kritik hastalardaki ölümün en sık sebebidir. Mortalite, bozulan organ sistemi sayısı ile doğrudan ilişkilidir[9]. MODS için risk faktörleri; sepsis, majör travma, dolaşım şoku, aorta kross klempleme, yanıklar, pankreatit ve immünolojik bozukluklardır[8]. MODS hastalarında en sık etkilenen sistem solunum sistemidir. Sendrom iskemik olayın gerçekleşmesi sonrasındaki 24-72 saat içerisinde sıklıkla gözlenir. Solunum yetmezliği ve akut solunum distres sendromu (ARDS) hızlı gelişir[36]. Solunum yetmezliğini sıklıkla hepatik, renal, gastrointestinal, myokardial ve SSS bozuklukları izler. MODS, mikrovasküler geçirgenlikteki artışa ek olarak, koagülasyon ve bağışıklık sistemlerinin bozulması ile karakterizedir. Bu da tromboz, DİK (dissemine intravasküler koagulasyon) ve immün yetmezliğe yol açar.

2.1.8. Tedavinin Etkileri

Biyoteknoloji ve ilaç endüstrileri İ-R hasarını engellemek ya da sınırlamak için yeni tedavi stratejileri gelştirmek için yoğun çaba sarfetmektedirler. Her ne kadar pek çok yöntem deneysel modellerde başarı sağlamaktaysa da, klinik çalışmalarda etkisiz kalmakta ya da klinik çalışma fazlarına bile gelememektedir. Bu yüzden iskemik bölgenin zamanında reperfüzyonu hala tedavinin belkemiğini oluşturmaktadır.

2.1.8.1. Lökosit Tedavisi

Lökosit-kontrollü İ-R hasarını engellemeye yönelik tedavi stratejileri arasında

lökosit adhezyon molekülü sentezini, inflamatuar medyatör salınımını, reseptör birleşimini, endotel hücre yapışmasını önleme sayılabilir. Platelet aktivasyon faktörü (PAF), histamin, lökotrien B4 (LTB4) ve TNF-α lökosit aktivasyonunu düzenlerler. Bu medyatörlerin salınımını ya da reseptörlere bağlanmalarını önlemeye yönelik deneysel çalışmalar mevcuttur. Bunlara ek olarak, asprinin lipoksin adı verilen bioaktif eikasonoidlerin biyosentezini tetiklediği gösterilmiştir[37]. Lipoksinler lökosit kemotaksisinin güçlü inhibitörleri olup, konağın inflamatuar cevabını baskılamada rol oynadıkları düşünülmektedir. Biostabil lipoksin analoglarının damar bariyerleri üzerinde PMNL kontrollü değişimleri azalttığı gösterilmiştir[37]. Neticede lipoksin analogları ile PMNL konrolündeki İ-R hasarına karşı bir tedavi stratejisi oluşturulabilir.

İ-R hasarını engellemede ya da sınırlamada bir diğer yaklaşım da lökosit adhezyon molekül sentezini baskılamaktır. Sıkça kullanılan anti-inflamatuar ilaçlar (asprin, glukokortikoidler, altın tuzları, D-penicilamin gibi) trankripsiyon faktörlerinin (NF-κB, AP-1 gibi) aktivasyonunu azaltmaktadır. Bu da, lökosit adhezyon molekülü sentezini ya da sitokin ekspreyonunu baskılamaktadır[38].

Antisense oligodeoksinükleotidleri ve transkripsiyon faktör "decoy"ları da ekspresyon ve salınım engellemede başarıyla kullanılmaktadır[38]. Antisense oligodeoksinükleotidleri, özel bir nukleik asit sekansına bağlanabilen ve gen ekspresyonunu engelleyebilen tek sarmallı DNA molekülleridir. Bunun aksine transkripsiyon faktör "decoy"ları, gen regülasyonunu bozan çift sarmallı antisense oligodeoksinükleotidleridir. Yakın geçmişte, "small interfering RNA" (siRNA) molekülleri, insan memeli hücre kültürlerinde spesifik gen ürünlerini hedef alacak şekilde başarıyla kullanılmıştır. siRNA 'knockdown'unu takiben, her spesifik gen ürününün fizyolojik görevlerini ve etkilerini incelemek mümkün olmuştur[39].

İ-R hasarı lökosit-endotel ilişkisini kısıtlayarak azaltılabilir. Lökosit adhezyon moleküllerine ya da çözünebilir hallerine (PSGL-1, sialyl-Lewisx ya da ICAM-1) karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar, çeşitli deneysel modellerde başarılı biçimde kullanılmaktadır[38]. Her ne kadar bu stratejiler hayvan modellerinde oldukça etkili olsa da, insanlara ilişkin klinik veriler sınırlıdır[38].

2.1.8.2. İskemik Ön-Şartlandırma

Dokuların kısa süreler için ardı ardına iskemiye ya da hipoksemiye maruz bırakılması uzun dönem İ-R'nin zararlı etkilerine karşı bir koruma sağlayabilir. Bu fenomene iskemik ön-şartlandırma denir. İ-R'nin deneysel modellerinde, iskemik ön-şartlandırmanın ventrikül fonkisyonunu arttırdığı, myokardda nötrofil birikimini azalttığı ve apopitozu önlediği gösterilmiştir[40]. Buna karşın insanlarda klinik veriler oldukça sınırlıdır. Koroner bypass cerrahisi geçiren hastalarda postoperatif aritmi riskini[41] ve hepatektomi yapılan hastalarda karaciğer hasarını azalttığı[2] gösterilmiştir.

İnsandaki akut ve gecikmiş iskemik ön-şartlandırmada çeşitli mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Akut iskemik ön-şartlandırma; adenozin ya da α1-adrenerjik reseptör ile düzenlenen pertussis-duyarlı G preteinlerin aktivasyonu ile ilişkilidir. Bu proteinler fosfolipaz C ya da D'yi uyararak protein kinaz C'yi (PKC) aktive ederler. Akut iskemik ön-şartlandırmanın yararlı etkileri ATP duyarlı potasyum kanallarının PKC bağımlı fosforilasyonu[42] ve 5'-nüklotidaz translokasyonuna bağlıdır. Bu mekanizmlar ile adenozin üretimi ve hücresel enerji depoları artar ve de lökosit bağlanması azalır[42].

Her ne kadar kısa ve uzamış iskemi süreleri arasındaki zaman dilimi 2 saatin üzerine çıktığında akut ön-şartlandırmanın yararlı etkileri azalsa da, kısa iskemi sürelerinden 24 saat sonra uzamış iskemi ile karşılaşıldığında ön-şartlandırmanın geç etkisini görmek mümkündür[8]. Akut cevabın aksine, gecikmiş ön-şartlandırma gen ekspresyonuna ve NO sentetaz ve ısı şok proteinleri gibi yeni proteinlerin sentezine bağlıdır[8].

Daha önce de değinildiği üzere, iskemi/hipoksemi sırasında doku korunması için adenozin oldukça kritik bir faktördür. İskemik ön-şartlandırmada hücre dışı adenozin üretiminde artış olur[43]. Her ne kadar hipoksik dokulardaki interstisyel adenozinin kaynağı konusunda tartışmalar devam etmekteyse de, CD73 kontrolünde AMP defosforilasyonun hücre dışı adenozin yapımında majör bir yol olduğu genellikle kabul görmektedir. Gerçekten de, invivo ve invitro ortamlarda hipoksi sırasında CD73 transkripsiyonu artar[22]. Myokard iskemisinde de hücre dışı adenozin yapımı artar.

İskemik ön-şartlandırmada adenozin sinyal mekanizmasının kritik rolüne ek olarak, indüklenebilir NO sentazın rolü de tartışılmaktadır. Örneğin, siklookisjenaz-2'nin (COX-2) geç iskemik ön-şartlandırmanın kardioprotektif etkilerini düzenlediği bilinmektedir. Yakın zamanda, COX-2'nin NO-kontrolünde aktivasyonunun kalbin iskemik ön-şartlandırmasında altta yatan mekanizma olduğu gösterilmiştir[44]. Buna ek olarak, indüklenebilir NO sentazın hem böbrek[45] hem de beyindeki[46] iskemik ön-şartlandırmayı etkileyebileceği de gösterilmiştir. Bu bilgiler; endotel ya da nöronal NO sentaz eksikliği olan "knockout" farelerde hızlı iskemik ön-şartlandırmanın bir koruma sağlamadığı çalışmasıyla da desteklenmektedir[46].

2.1.8.3. Antioksidan Tedavisi

N-asetilsistein, ACE (anjiotensin converting enzim) inhibitörleri, mannitol, demir bağlayıcı bileşikler, katalaz, superoksid dismutaz, allopurinol, kalsiyum kanal antagonistleri ve E vitamini kullanılan deneysel çalışmalardan elde edilen veriler antioksidan tedavinin İ-R hasarını azaltabileceğini göstermektedir[11]. Hemorajik şok hastalarında insan rekombinant superoksid dismutaz kullanılan prospektif bir çalışma, 5 gün sürekli intravenöz superoksid dismutaz kullanımının organ hasarını anlamlı şekilde azalttığını, yoğun bakımda kalma süresini kısalttığını, düşük serum fosfolipaz ve PMNL elastaz konsantrasyonlarına yol açtığını göstermiştir[48]. Superoksid dismutaz'ın ayrıca greft sağ kalımında ve akut rejeksiyonun önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir[48]. Ancak, antioksidan kullanımı ile İ-R hasarını engellemeye yönelik yapılan pek çok insanlı çalışma belirsiz sonuçlar ortaya koymuştur. Bu sebeple, randomize insan çalışmaları mutlaka yapılmalıdır[48].

2.1.8.4. Kompleman Tedavisi

Pek çok deneysel model kompleman aktivasyonunun engellenmesinin İ-R hasarını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir[31]. Rat modelinde, çözülebilir kopleman reseptör 1 (C3 konvertaz inhibitörü) uygulanması myokard enfart alanını anlamlı şekilde azalmıştır (%44 oranında)[49]. Benzer şekilde, insan C5'i için özgün bir rekombinant tek-zincir antikorunun (pexelizumab) kompleman ve lökosit aktivasyonunu yavaşlattığı ve myokard hasarı ve postoperatif mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir[50]. Her ne kadar bu iki bileşik ve diğer birçok yeni antikompleman ajan

halen insan çalışmaları fazında olsa da, antikompleman tedavisi gelecekte myokard hasarını önlemede çok stratejik bir yerde olacaktır.

2.2. Spinal Kord Korunması

2.2.1. Cerrahi

2.2.1.1. Hızlı Cerrahi (Basit klempaj tekniği/ clamp and sew/ clamp and go)

Cerrahi olarak günümüzde halen geçerliliğini koruyan teknik Crawford ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş olan inklüzyon tekniğidir[51,52]. Crawford ve arkadaşlarına göre bu yöntem basit ve hızlı bir teknik olmasının yanı sıra ameliyat sırasında eksternal şant veya bypass'lara da gerek olmamaktadır, kross-klemp zamanı oldukça kısadır, aortanın anterior kısım diseksiyonu minimaldir ve ameliyat sırasında kanamaya neden olabilen sistemik antikoagulasyona ihtiyaç yoktur[53].

Pulmoner ödem ve buna bağlı olarak gelişebilecek kardiak yetmezlik riski aortik klempi takiben oldukça düşük olmakla birlikte spinal kord hasarı halen önemli bir sorun olmayı sürdürmektedir. Cerrahi tamir sırasında değişik teknikler başta spinal kord olmak üzere beyin, kalp, böbrek ve diğer visseral organların iskemiden korunması için önerilmiştir[51,54]. Bu tekniklerden bazıları şant ya da pompa kullanılarak bypass ile distal dolaşımın sağlanması, nöroleptik ajanların kullanılması, hipotermi veya serebrospinal sıvı drenajıdır. Basit ve hızlı bir yöntem olan "klemp and sew" zaten kompleks bir işlem olan bu operasyonları daha da zorlaştırmamak amacıyla kullanılmaktadır[52,55]. Kan kaybı ve mortalite bu teknik kullanılarak hızlı bir şekilde opere edilen hastalarda daha düşük oranda görülmektedir[56].

Genel anestezi, çift lümenli endotrakeal tüple tek akciğer ventilasyonu uygulamalarını takiben standart torakoabdominal insizyon ile yapılır. Klempleme için proksimal aorta hazırlanır kross-klemp, 1mg/kg heparin uygulanması sonrası konulur. Proksimal arteriyel basınç klemp konulduktan sonra artar proksimal basınç ve santral venöz basınç anevrizma kesesi açıldıktan sonra yavaşça düşer ve bunu

takiben serebrospinal sıvı basıncı düşer, cerrahi sahadaki tüm kan ototransfüzyon cihazına çekilerek, yıkanıp tercih halinde hastaya tekrar transfüze edilebilir[56]. Proksimal anastomoz yapıldıktan sonra klemp greft distaline kaydırılıp proksimal anastomoz kontrol edilir. Proksimal basınç klemp yavaşça kaldırılarak kontrollü olarak düşürülür, kanayan segmenter arter orifisleri bağlanıp heparin, protamin ile nötralize edilir. Bazı araştırmacılar serbest kanayan patent interkostal arterlerin kross-klemp sırasında "çalma" fenomenine yol açabileceği ve spinal kord perfüzyon basıncında azalmaya neden olabileceğini belirtseler de[57,58] Cooley segmenter arterlerden geri kanamaya izin verilmesini önermektedir[58]. Cambria ve arkadaşları T_4-T_7 arasında kanayan interkostal arterleri ve T_8-L_1 arasında grefte reimplante edilmesi düşünülmeyen segmenter arterleri bağlayıp, implante edilecek olan arter orifislerinin balonlu kataterle geçici olarak oklüde edilmesini önermişlerdir[58]. Torakoabdominal aorta anevrizması (TAAA) tamiri sırasında süperior mezenterik, çölyak ve her iki renal arter buton tarzında distal anastomoz sonrası grefte implante edilmelidir. Vazopressörlerden kaçınılmalıdır.

Single klemp ve hızlı cerrahi tekniğin çeşitli avantajları vardır. Single klemp ve hızlı cerrahi basittir, oblik distal anastomoz ile segmenter arterler de tamir içine dahil edilerek ekstra bir interkostal butona gerek kalmamaktadır, sınırlı bir distal diseksiyon yeterlidir, kardiopulmoner bypass'ta kullanılan heparin dozunun çok daha azı kullanıldığı için postoperatif kanama riski en aza indirilmiştir. Santral venöz basınç parsiyel kanatma nedeniyle düşük olduğu için spinal kord çevresindeki venöz pleksus basıncı da düşük olur ve bu sayede serebrospinal sıvı basıncı da azalmış olur[56].

Basit klempaj yöntemi yaygın lezyonların tamirinde uzun klemp süresi gerektirdiği için uygun bir yöntem değildir. Nörolojik hasar riski; 30 dakikayı aşan, herhangi bir yardımcı tekniğin kullanılmadığı operasyonlarda oldukça yüksektir[56]. Livesay ve arkadaşları klemp süresinin 30 dakikadan uzun olduğu vakalarda parapleji riskinin %3'den %11'e çıktığını göstermişlerdir[60]. Cooley ve arkadaşlarının yaptığı 112 hastalık seride postoperatif nörolojik komplikasyon sadece 7 hastada gelişmiştir. Bu hastaların hepsinde kross-klemp süresi 30 dakikayı aşmaktadır[59]. Safi ve arkadaşlarının uzun süreli kross-klemp uyguladıkları distal aortik patolojilerde

nörolojik sekel oranı %8.5'tir[61]. Bu çalışmada nörolojik sekel gelişimi üzerinde etkili faktörler aortik patolojinin TAAA tip 2 olması ve 30 dakikayı aşan kross-klemp süresi uygulanması olarak saptanmıştır. 30 dakikanın üzerindeki her dakika riski %1.04 oranında arttırmaktadır. Ek tedavi yöntemi uygulanan olgularla uygulanmayanlar, nörolojik sekel görülme riski açısından karşılaştırıldığında ek tedavi yöntemi uygulanmış hastalarda riskin anlamlı oranda azaldığı tespit edilmiştir (sırasıyla %38'e %7.3; p< 0,001). Bu sorunu ortadan kaldırmak için ilk etapta operasyonlar daha hızlı yapılmaya çalışılmış ancak önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan kanama gelişmiştir. Böylece spinal kordun iskemiye dayanıklılığını arttıracak kalp, beyin ve visseral organları iskemik hasardan koruyacak başka yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır. İskemik hasarı önlemek için çeşitli araştırmacılar bazı yöntemler geliştirmiştir. Biglioli ve arkadaşları interkostal arterleri aorta klemp koymadan önce bağlayarak iskemik süreyi azaltmayı amaçlamışlardır. İnterkostal arterlerin bağlanmasına rağmen kronik anevrizmalı hastalarda yeterli kollateral sirkülasyon oluşması için yeterli zaman olduğundan spinal kord beslenmesinin bozulmadığını öne sürmüşlerdir[63]. Acher ve arkadaşları basit klemp, serebrospinal sıvı drenajı ve düşük doz naloksan kullandıkları 147 hastanın sadece 5'inde (%3.4) nörolojik komplikasyon gözlemlemişlerdir. Bu araştırmacılar nörolojik komplikasyon oranlarının kross-klemp sırasında kardiak indeksinde belirgin düşme olanlarda anlamlı bir şekilde arttığını göstermişlerdir, bu artışı klemp sırasında spinal kordu koruyucu fonksiyonu olan kollateral dolaşımın kardiak indeksdeki düşme ile yetersiz kanlanmasına bağlamışlardır. Bu çalışmada interkostal reimplantasyon ugulanmamış ve kross-klemp sırasında kanın kollaterallerden geri kaçmasını önlemek için anevrizma açılır açılmaz bağlanmaları önerilmiştir[57].

2.2.1.2. Distal Aortik Perfüzyon

TAAA operasyonları sırasında klemp süresi 30 dakikayı aştığında spinal kord hasarını engellemek amacıyla bazı yöntemlere başvurulabilmektedir. Coselli ve arkadaşlarının TAAA ameliyatının mortalite ve morbiditesini araştırdıkları 1220 hastalık serilerinde çeşitli distal aortik perfüzyon teknikleri kullanılmış ve sonuç olarak anevrizmanın tip 2 olması ve diabet bulunması parapleji gelişimi açısından

risk faktörü olarak gösterilmiştir. Tüm seride distal perfüzyon kullanılmayan hastalarda %15-40 arasında değişen parapleji gelişim oranını %4.6 seviyesine indirgemişlerdir[62]. Distal perfüzyon tekniklerinin amacı hem proksimal basınç artışı nedeniyle ortaya çıkacak olan hemodinamik dengesizlikleri engellemek hem de distalde oluşan akım kaybı nedeniyle medulla spinalis ve anevrizmanın yerine göre diğer visseral organlarda oluşabilecek olan iskemik hasarı engellenmek olarak özetlenebilir.

İnen aorta ve TAAA sırasında distal aortik perfüzyon tekniği ilk defa Pontius tarafından önerilmiştir[64]. Distal aortik perfüzyon yapıldığında ve buna özellikle serebrospinal sıvı drenajı eklendiğinde spinal kord kan akımı artmaktadır, distal aortik perfüzyon ile sol ventrikül art yükü düşürüldüğü gibi perioperatif miyokard enfarktüsü riski de azalmaktadır.

Distal aortik kan basıncının 60-70 mmHg. seviyesinde tutulması halinde medulla spinalisin etkin olarak korunduğu deneysel olarak gösterilmiştir[65]. Bu tekniklerin çoğunda distal aorta retrograd olarak perfüze edilmektedir. Roller pompa, pasif şantlar veya sentrifugal pompa aracılığıyla atrio-femoral, femoro-femoral bypass düzeneği veya Gott şantı kullanarak kross-klempin distalinde kalan aorta bölümüne proksimalden kan akımı sağlanmaktadır.

Özellikle atrio-femoral bypass yöntemi giderek daha sık kulanılmaktadır. Distal aortik perfüzyon yöntemleriyle böbrek ve medulla spinalisin etkin şekilde korunduğu gösterilmiştir[66]. Distal aortik şant yöntemleri 3 şekilde sınıflanabilir.

2.2.1.2.1. Eksternal ya da İnternal Aortik Şantlar (Pasif Şant)

Şantlar çıkan aorta ile inen aorta ya da sol ventrikül ile femoral arterler arasında uygulanabilir. Çıkan ve inen aorta arasındaki şant yöntemini ilk olarak Gott tarif etmiştir [67]. Gott şantında akım, proksimal aorta, sol subklavyen arter veya sol ventrikül apeksinden alınır ve distal perfüzyon pasif bir şekilde anevrizmanın distalindeki aorta segmentine veya transfemoral yaklaşım yardımıyla retrograd olarak sağlanır[68]. Gott şantındaki akımı, proksimal aorta basıncı, şantın çapı ve uzunluğu ile distal vasküler rezistans sınırlar. Akım statiktir. Elastik olmayan tüpe

bağlı lüminal rezistans vardır. İç çapı yaklaşık 6mm. olan bir şant abdominal aortun yaklaşık olarak %7'si kadar bir alana sahiptir ve 60mmHg üstü gradiyentlerle sağlanan maksimum akım hızı kalp debisinin yaklaşık %50'si kadardır. Şantın efektif olabilmesi için akımın klemp öncesi dönemin yaklaşık %60'ı düzeyinde olması gerekir[69]. Kaplan ve arkadaşları, pasif şantlar kullanıldığında kardiyak outputun ortalama %43.5'inin şant edilebildiğini, proksimal kan basıncının kross-klemp konulmadan önceki düzeyin yaklaşık %30 daha üzerinde seyrettiğini ve ortalama distal basıncın 40mmHg'nın altında olduğunu tespit etmişlerdir[70]. Verdant ve arkadaşları proksimal aorta ile lezyon distalindeki aorta arasında heparin kaplı şant kullanılan olgularda parapleji gözlememişler ancak inme ve aorta yırtıkları nedeniyle %12 oranında bir mortalite ile karşılaşmışlardır[71]. Akımın teknik ve anatomik nedenlerle sınırlanabildiği bu yöntemde, bazı cerrahlar pasif distal aortik perfüzyonu sağlayabilmek için, operasyonun başında interpoze ettikleri sağ aksiller-femoral bypass greftini kullanırlar[72]. Sol ventriküldeki boşalma suboptimaldir. Aktif distal perfüzyon tekniklerine göre, sağlanan perfüzyon basıncı daha düşüktür. Ayrıca, serebrospinal sıvı basıncındaki artışı engelleyemez[73]. Cunningham ve Laschinger aortik klemp sonrasında distal basıncın 50 mmHg'nin altına düşmesi halinde Somatosensoriyal evoked potansiyel (SSEP) monitorizasyonu ile SSEP'lerin kaybolmaya başladığını gözlemlemişlerdir[74]. Pasif distal perfüzyonun dezavantajları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Pasif distal perfüzyonun dezavantajları

• Sol ventriküldeki boşalma suboptimaldir.
• Aktif distal perfüzyon tekniklerine göre sağlanan perfüzyon düşüktür.
• Serebrospinal sıvı basıncındaki artışı engelleyemez[70].

2.2.1.2.2. Sol Atriofemoral Bypass (Aktif distal perfüzyon)

Sol atriofemoral bypass; torakal aorta ya da torakoabdominal aortadaki bir lezyonun cerrahi tedavisi sırasında hem kansız ortam sağlamak, hem de başlıca klemplenen aorta proksimalinde ani basınç yüklenmesinin neden olduğu hemodinamik instabiliteyi dengelemek amacıyla, akciğerlerden kalbe dönen oksijenlenmiş kanın sol atriyum, bazen de pulmoner venlerden alınarak klemp distalindeki aorta ve ana dallarına (femoral arter) aktif olarak pompalanması anlamına gelmektedir .

TAAA cerrahi tedavisinde aortanın klemplenmesini takiben oluşan kardiyak ve serebral hipertansif yüklenme medikal ajanlarla nispeten önlenebilmektedir. Roller pompalar 1960'lı yıllarda distal aortik perfüzyon amacıyla kullanıma girmiştir. Ancak bu pompa kullanımı heparinizasyon gerektirmekte ve hastaların % 20-30'unda kanama komplikasyonu görülmekte ve ölümlerin 1/3'ü kanamaya bağlı olmaktadır. 1984 yılında Olivier, bir sentrifugal pompa yardımı ile distal perfüzyonun devamını sağladığını bildirmiştir. Sentrifugal pompa ve düşük doz heparinizasyon ile atriofemoral bypass'ın uygulanmaya başlanması distal perfüzyon tekniklerinin kullanımını arttırmış, bu da hastaların kan ve kan ürünü ihtiyacını azaltmıştır[56]. Hatta heparin kaplı sistemlerle kullanıldığında sistemik heparinizasyona ihtiyaç kalmaz[75]. Ancak çoğu cerrah, atriofemoral bypass kullanımında en azından düşük doz heparinin verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Genellikle bypass süresi 1 saaten az sürmesine rağmen, kanın şekilli elemanlarına daha az travmatik olması, kan-yabancı cisim temasında daha fizyolojik olan özelliklerinden dolayı sentrifugal pompaların roller pompalardan daha üstün bulunduğu, hatta bu ameliyatlar için ideal oldukları ileri sürülmektedir[76,77]. Pompaya

kan getiren (afferent) ve pompalanan kanı artere taşıyan (efferent) hatlar ve bunların organizmayla fiziksel bağlantısını sağlayan kanüller sol kalp bypass devresinin en basit konfigürasyonunu oluştururlar. İhtiyaç ve tercihe göre, pompa gerisinde pompalanacak kanın biriktirilebilmesini ve dolayısıyla sistem üzerinde daha fazla kontrolü ve güvenirliği mümkün kılan bir rezervuar, verilecek kanın ısıtılıp soğutulmasını sağlayacak sıcaklık dengeleyici ya da hemofiltre ve hatta oksijenatör (travmatik olgularda akciğer kontüzyonu mevcudiyetinde) gibi değişik amaçlar için kullanılabilecek başka komponentler devreye kolayca eklenebilir. Gott şantından farklı olarak bu şant ile proksimal ve distaldeki basınç ve akım istenildiği şekilde ayarlanabilmektedir. Böylece aortadaki akımın kross-klemp ile kesilmesini takiben oluşan proksimal hipertansiyon ve ventriküler ard-yük artışı mekanik boşalma sağlayarak önlenir ve serebrospinal sıvı basıncı düşer. Atriofemoral bypass, sistemik vazodilatörlere olan ihtiyacı azaltarak, bu ajanların spinal kord dolaşım sistemindeki yüksek vasküler rezistans üzerine olan olumsuz etkilerini önler[56]. Atriofemoral bypass uygulamak için öncelikle gerekli kanülasyonların yapılması gereklidir. Akciğer laterale retrakte edilerek frenik sinir ve akciğer hilusu açığa çıkartılır. Sol aurikula ortaya çıkarılır. Sol aurikulanın tabanına purse dikişleri konulur. Sol atriumun aurikulasında ciddi yapışıklıklar varsa, sol inferior pulmoner ven tercih edilebilir. Proksimal kan akımı sol atrium aurikulasına ya da sol pulmoner venlere yerleştirilen 28-32 Fr tercihen 90° açılı bir kanül ile sağlanır. Sol femoral arter 14-16 Fr kateter ile kanüle edilir. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı 170-200 saniye civarında tutulacak şekilde 1-1.5mg/kg'lık düşük dozda heparinizasyon uygulanır. Sol atriumdan gelen kan sentrifugal pompa yardımı ile sol femoral artere aktarılır. Tam heparinizasyon yapılmadığından trombozu önlemek için pompanın debisi 500cc/dk'nın altına düşürülmemelidir[78]. Toraksın ve karın bölgesinin geniş olarak açılması ve diseksiyon işlemleri sırasında genellikle vücut ısısının kendiliğinden 32-33°C'ye düşmesine izin verilir (Passive, permissive hypothermia)[79]. Aortaya klemp konulmadan evvel olan bu soğumanın renal yetmezlik ve miyokard hasar oranını düşürdüğü bildirilmiştir [80]. Soğutma ve hastanın ısısının arttırılarak stabil duruma gelmesi operasyon süresini bir miktar uzatmakla birlikte kanama riski, kardiyak ritm bozuklukları, renal yetmezlik ve spinal kord hasarı oranlarını azaltmaktadır[81]. Atriofemoral bypass, bunun yanında bazı cerrahlar tarafından travmatik aort

ruptürlerinin cerrahisi sırasında güvenlik sağladığı için kullanılmaktadır[90-92]. Aktif distal perfüzyonunun avantajlarını sıralamak gerekirse:

- Sodyum nitroprussit ihtiyacını minimale indirir,
- Kardiyak önyükü efektif olarak azaltır,
- Sentrifugal pompanın ve heparin kaplı sistemlerin kullanımıyla heparinizasyon ihtiyacı minimale indirilir,
- Isı değiştirici kullanımı ile hastanın ısısı kontrol edilir,
- Yeterli distal perfüzyon basıncı sağlar,
- Visseral organ perfüzyonu sağlanır,
- Serebrospinal basınç artışını engeller,
- Asidoz oluşumunu engeller ve NaHCO3 ihtiyacını azaltır.

Sol kalp bypass ile yapılmış çalışmalardan Borst ve arkadaşlarının çalışmasında torakoabdominal aorta replasmanlarında sol kalp bypass tekniğinin kullanılmasının aortik oklüzyon sırasında proksimal dolaşım yükünün etkin biçimde azaltılabildiği, distal organların yeterli perfüzyonunun sağlanabildiği bildirilmiştir[82]. Coselli ve arkadaşlarının 1999 yılında Crawford tip I ve II TAAA'sı nedeniyle opere ettikleri 710 olguluk serilerinde sol kalp bypass'ı kullandıkları 312 hasta (%43.9) ile kullanmadıkları 398 hastada (%56.1) aldıkları sonuçları kıyaslamışlardır[83]. Genel parapleji/paraparezi insidansı %6 iken, Crawford tip I grubunda sol kalp bypass ile %4.9, kullanmadıkları grupta %3.7 oranında parapleji/parapareziye rastlanmıştır (p=0.6). Aradaki fark, sol kalp bypass grubunda iskemik süreler daha uzun olmasına rağmen istatiksel olarak önemli çıkmamıştır, yazarlar bunu da sol kalp bypass lehine yorumlamışlardır. Öte yandan, en riskli grubu oluşturan Crawford tip II grubunda parapleji/paraparezi insidansı sol kalp bypass kullanılan grupta %4.8, kullanılmayanlarda ise %13.1 bulunmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı yazarlar 2002 yılında serilerini güncellemek amacıyla 1773 TAAA olgusunu içeren yeni bir çalışma yayınlamışlar ve sol kalp bypass ile agresif interkostal ve lumber arter reimplantasyonun postoperatif parapleji ve paraparezi insidansını azalttığını ileri sürmüşlerdir[84].

Rekürrent laringeal siniri ve vagusu operatif travmadan korumak amacıyla aortanın proksimalinin daha iyi mobilize olması için duktus arteriozus divize edilir. Proksimal anastomoz yapılması planlanan segmentin daha proksimali, kross-klemp koyabilmek için hazırlanmalıdır. Kross-klemp konulmadan önce hastaya mannitol veya furosemid verilerek diürez sağlanır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dopamin infüzyonu faydalı olabilir. Kross-klemp konulmadan önce 20 ml. serebrospinal sıvı hastanın kateterinden çekilir. Kross-klemp sol karotis ile sol subklavyen arter arasına konulacaksa, burada dikkat edilmesi gereken posterior distal arkusun perfore edilmemesidir. Aorta proksimalde, lezyonun büyüklüğüne göre sol subklavyen arterin distalinden veya sol karotis kommunis ile sol subklavyen arter arasından klemplenebilir. Sol karotis kommunis ile sol subklavyen arter arasına klemp konulursa, anestezi doktoru palpasyonla sol karotis arterdeki nabzı palpe ederek kontrol etmelidir; bazı durumlarda klemp sol karotis arterdeki akımı bozar ve serebral iskemiye neden olabilir. Kross-klemp konulduktan sonra proksimaldeki basıncın atriofemoral bypass ile ayarlanması önemlidir. Proksimaldeki basınç düşürülmek istendiğinde pompanın debisini arttırmak yeterlidir. Eğer proksimaldeki basınç gereğinden fazla düşmüşse, atriofemoral bypass debisi düşürülmelidir. Pulmoner arter basıncı ortalama 20 mmHg düzeyinde tutulmalıdır. Pompa debisi distal aort basıncı 70 mmHg olacak şekilde 1500-2500cc/dk arasında değiştirilerek ayarlanır. Efektif atriofemoral bypass a rağmen klemp proksimalinde kan basıncı yüksek kalıyorsa sodyum nitroprussit ilavesi ile basınç kontrol altına alınır. Aorta klempli iken, spinal kord distal perfüzyon ile korunuyorsa, bu basıncın düşmesi spinal kord iskemisi riskini arttırabilir[75]. Ancak hastalar üzerinde bu potansiyel riskin sonuçları kesin değildir. Arteriyel basınç üstünde hızlı ve kolay geri çevrilebilen bir kontrol sağlayan sodyum nitroprussit, ardyük azaltıcı ajan olarak halen ilk sırada tercih edilmektedir. Atriofemoral bypass'a geçildikten sonra anevrizma açılmadan, mümkünse T_7 seviyesine, aorta ikinci bir klemp konulur. Böylece proksimal inen aortanın bir segmenti iskemik kalmakta, femoral arter yoluyla yapılan distal perfüzyon spinal kord, böbrekler ve diğer visseral organların perfüzyonunu sağlamaktadır[56]. Proksimal aorta klemplendikten sonra anevrizma kesesi vertikal bir kesi ile açılır, proksimal aorta, sol subklavyen arter distalinde transekte edilir. Aorta tam olarak transekte edilmeli ve bu şekilde özefagus korunmalıdır. Bunun

yapılmadığı durumlarda anastomoz sırasında dikişlerin, özefagustan da geçerek ileride infeksiyon veya aortoözefajial fistül oluşturma tehlikesi olur[79]. Posteriorda aşağıda ve derinde sol ana bronş komşuluğu vardır; yaralamamaya dikkat edilmelidir. Segmental interkostal arterlerden çok fazla miktarda kanama varsa, üst torakal interkostal arterler T_7 düzeyine kadar dikilerek kapatılır. Genellikle nativ aortanın çapına uygun olarak seçilmiş (20-28mm) jelatin kaplı veya jelatin emdirilmiş knitted dakron bir greft ve 3-0 polipropilen dikişlerle anastomoz gerçekleştirilir. Reoperasyonlarda, mikotik anevrizmalarda ve bronşiektazi gibi akciğerlerde infeksiyon odağı olabilecek patolojilerde infeksiyona dirençli gümüşle muamele edilmiş greftler de kullanılabilir. Proksimal anastomoz tamamlandıktan sonra kross-klemp alınarak greftin üzerine yerleştirilir. Anastomoz sahasındaki kanamalar kontrol edilir. Mümkünse, distalde yer alan klemp ise aşağı kaydırılarak çölyak trunkusun üzerindeki aortik segmente yerleştirilir ve klempin distalinde kalan böbrekler ve diğer visseral organların perfüzyonu devam eder. Bu pompadan çekilen bir hat yardımı ile böbrekler, barsaklar ve diğer abdominal organların perfüzyonu şeklinde olabildiği gibi, soğuk kristalloid solüsyonların perfüzyonu olarak da gerçekleştirilebilir. Pompadan yapılan perfüzyonlarda 150-450ml/dk akım hızı çoğunlukla yeterlidir. Hastanın dakikada 0,5ml/kg idrar çıkarması yeterli perfüzyonun sağlandığını gösterir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan olgularda renal arterlerden soğuk ringer laktat solüsyonu verilmesi, böbreği soğutarak renal korumanın sağlanmasına katkıda bulunur. Hatta birçok cerrah kendi deneyimlerine göre, ringer laktatın yanına mannitol ve steroid eklemektedir. Ayrıca, eksternal olarak böbrek soğuk serum veya buz torbalarıyla soğutularak renal koruma arttırılmaya çalışılır. Svensson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, atriofemoral bypass ve soğutma yöntemlerinin böbrek korunmasında yararlı olduğunu bildirmişlerdir[51].

Rutherford RB, TAAA'larına yaklaşımda, operatif yarar ve basitliği elde edebilmek için eksternal bypass'ların, sistemik hipotermi ve heparinizasyonun kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması gerektiğini bildirmiştir[75]. Spinal kord ve renal koruma için, Svensson gibi, spesifik rejyonel hipotermik ilave solüsyonların kullanımını bildirmiştir. TAAA onarımı esnasında iskemik hasar nedeniyle en çok risk altında bulunan spinal kord segmentlerine rejyonel hipotermik koruma tekniğini

geliştirmiştir[58,85]. Rutherford RB'nin sistemi, aortanın klemplendiği kritik periyotta spinal korda orta derecede hipotermi (25-27°C) sağlayan epidural buzlu salin infüzyonu kullanır. Aorta açıldıktan sonra, renal arter osteumunun içinden böbrek koruyucu solüsyon (4°C'de Ringer laktat solüsyonu, 25g/L mannitol, 1g/L metilprednizolon) direkt olarak infüze edilir. İlk etapta, 250 ml. solüsyon her iki renal arter osteumundan bolus olarak infüze edilir; takiben 6 Fr boyutundaki balon uçlu kateterden devamlı infüzyona geçilir. Bu yöntem sayesinde, bolusu takiben renal parankimin ısısı 15°C'ye düşmekte, devamlı infüzyon sırasında, renal kortekse yerleştirilen ısı problarından ölçüldüğü üzere, 25°C'yi geçmemektedir. Rutherford RB'nin bu yöntem dışında visseral organ koruması için kullandığı diğer teknik ise mezenterik şanttır. Proksimal anastomozun yapılmasını takiben, hemen anastomozun distaline 10mm Dacron grefti yerleştirip, klempi bu dikilen uç-yan greftin hemen distaline alır. 20-24 Fr boyutundaki arteriyel perfüzyon kanülünü bu uç-yan grefte bağlar ve diğer ucunu çölyak trunkus veya süperior mezenterik arter osteumuna verir. Böylece elde edilen, pulsatil perfüzyon sayesinde visseral iskemi zamanı ve bu sürenin koagülopatiye bağlı kanama üzerindeki etkisini azaltmaya çalışır[75]. Rutherford RB'a göre pulsatil arteriyel perfüzyon, aortik kross-klempin konulmasını takiben ortalama 25 dakika içinde başlatılabilmektedir[75]. T_7-L_1 arasında kritik olduğu düşünülen ve patent olan interkostal arterler, grefte buton şeklinde anastomoz edilirler. Anevrizma duvarında gelişen trombotik olaylar, bu interkostal arterlerin çoğunu tromboze eder. Bu nedenle dejeneratif anevrizmalı hastalarda reimplante edilmesi gereken patent segmenter interkostal arter sayısı, kronik diseksiyonlu olgulara göre oldukça azdır[51]. İnterkostal arterlerin grefte implantasyonu tamamlandıktan sonra, greft üzerindeki klemp, son implante edilen interkostal arter butonunun distaline yerleştirilir ve interkostal arterlerin perfüzyonuna böylece başlanmış olur. Distal klemp ise aşağı kaydırılarak infrarenal aortaya konulur ve atriofemoral bypass sonlandırılır. Bu yöntemle, spinal kord iskemi süresi mümkün olduğunca kısaltılmış ve interkostal arterler grefte dahil edilmiş olur. Daha sonra çölyak, süperior mezenterik ile sağ ve sol renal arterlerin bulunduğu aorta dokusu tek bir buton şeklinde grefte implante edilir. Bu bölgedeki anevrizma geniş ise, genellikle sol, bazı durumlarda da sağ renal arterin grefte ayrı olarak ya da bir interpozisyon greftiyle anastomoz edilmesi gerekebilir. Visseral arterlerin çıkış

yerlerindeki stenozlar endarterektomi yöntemiyle düzeltilmelidir. Bu stenozlar semptomatik olmasalar bile, eğer ciddi bir darlık söz konusu ise endarterektomi mutlaka yapılmalıdır. Renal veya süperior mezenterik arterlerde total oklüzyon varsa veya distal stenoz mevcutsa dakron greft kullanılarak distaldeki sağlam renal arter ile aortik greft arasına interpozisyon yapılmalıdır. Çölyak arterin total oklüde olduğu veya distal stenoz bulunduğu durumlarda eğer hasta asemptomatik ise, çölyak artere bir girişim yapmaya gerek yoktur. İzole çölyak arter oklüzyonunun postoperatif olarak bir sorun yaratma olasılığı oldukça düşüktür[86]. Bu anastomozlar tamamlandıktan sonra greftteki klemp aşağı kaydırılarak visseral arter implantasyonlarının altına alınır ve böbrek ve karın içi organların perfüzyonu sağlanır. Takiben aorta bifurkasyonu düzeyinde distal greft ile aorta arasındaki anastomoz gerçekleştirilir ve operasyon tamamlanır. Bazen iliyak dallara veya femoral arterlere anastomoz yapmak gerekebilir. Bu durum, hastanın yatış pozisyonu nedeniyle özellikle sağ tarafa yapılacak işlemler açısından teknik sorunları beraberinde getirir. Yapılacak diseksiyonlarda ve greftin sağ bacağının anastomoz sahasına taşınması sırasında sigmoid kolonun, üreterlerin ve yandaş venlerin hasar görmemesi için azami özen gösterilmelidir. Özellikle distal anastomozlar sırasında arterden retrograd kan akımının yeterli olduğu kontrol edilmelidir. Şüpheli durumlarda distal sistemin bir Fogarty kateteri ile kontrolü yararlı olmaktadır. Anastomozlar tamamlandıktan sonra yeterli hemodinami sağlandığından emin olup kanüller çekilir. Anastomoz hatları ve anevrizma kesesinde lomber ve interkostal arterlerden olası kanamalar kontrol edilir. Bu aşamada heparin, protamin ile nötralize edilir. Ancak belirgin bir kanama yoksa protamin ile nötralizasyonu bazı cerrahlar önermemektedirler[79]. Anevrizma kesesi gevşek bir şekilde greft üzerinden dikilir. Barsaklar ve böbrekler iskemi açısından yeniden değerlendirildikten sonra kapatma işlemine geçilir. Diyafram, toraks duvarında bırakılan parçasına sürekli 0-polipropilen dikişlerle dikilir. Toraksa iki adet göğüs tüpü yerleştirilerek kotlar birbirine dikilir. Karında retroperitona ve Douglas boşluğuna birer dren yerleştirilerek diğer kesi katları anatomik plana uygun şekilde kapatılır. Kapatma işlemi bittikten sonra hasta supin pozisyona getirilir. Çift lümenli tüp çıkarılarak tek lümenli endotrakeal tüple yeniden entübe edilir.

Postoperatif nörolojik sekel ve böbrek komplikasyonlarının gelişme riskini etkili bir şekilde azaltan atriofemoral bypass; ruptür riskinin yüksek olduğu hastalarda, distal arkusta proksimal klemp konulacak mesafe bulunmayan hallerde, aşırı büyük çaplı lezyonlarda, ateromatöz plak veya debris kaldırma riski yüksek olgularda uygulanamamaktadır. Bu tür olgularda derin hipotermik total sirkulatuar arrest altında proksimal anastomoz yapılmakta ve kardiyopulmoner bypass ile operasyon tamamlanmaktadır[87].

Sol kalp bypass'ı postoperatif renal yetmezlik ve nörolojik sekel gelişim riskini önlemektedir. Bu yöntem rüptür riskinin yüksek olduğu hastalarda, proksimal klemp mesafesi dar olan hastalarda, büyük çaplı anevrizmalarda tercih edilmelidir. Bunun yanında sol kalp bypass, diseksiyonlara ya da mevcut diseksiyonların ilerlemesine neden olabilir. Sol atrial adezyonların mevcudiyetinde, sol kalp bypass yerine femoro-femoral bypass tercih edilebilir[88].

2.2.1.2.3. Derin Hipotermik Kardiyopulmoner Bypass Ve Total Sirkulatuar Arrest

İskemik süreye toleransı arttırmak ve irreversibl hasar oluşmadan tamirin tamamlanmasını sağlamak için metabolizmanın yavaşlatılması düşünülmüştür. İlk kez Bigelow ve arkadaşları tarafından 1950 yılında deneysel olarak kardiyak cerrahide yüzeyel vücut soğutulması uygulanmıştır[89]. Asendan ve arkus aorta anevrizmasının tedavisinde hipotermik sirkulatuar arrest (HSA) yöntemini ilk olarak 1963 yılında Barnard ve Schire kullanmıştır[90]. HSA, 1975 yılında Griepp ve arkadaşları tarafından arkus aortanın daha proksimal ve geniş anevrizmasının rezeksiyon ve greft ile tamirindeki yerini belirleyen makale yayınladıktan sonra arkus aorta cerrahisinde geniş kabul gören bir yöntem olmuştur[91].

Hipoterminin nöroprotektif etkisi doku metabolizmasındaki yavaşlamaya atfedilse de mekanizma çok daha karmaşıktır. Hipotermi; geçikmiş paraplejiye neden olduğu düşünülen apoptozisi önler. Hipoterminin koruyucu etkisini reperfüzyon sırasındaki hiperemik yanıtı önleyerek gösterdiği düşünülmektedir[92]. Hipotermi hipoksik iskemik hasarın (özellikle aortik kross-klemp uygulamasından sonra) patogenezinde rol oynayan eksitatör nörotransmitterlerin (glutamat vb.) salınımını

engeller[93]. Plazma membranın stabilizasyonunu sağlar. Post-iskemik serebral ödem ve lökotrien oluşumunu baskılar. Resusitasyon sonrası dönemde hipoterminin, oksijen serbest radikal oluşumunu baskılayıp beyindeki serbest radikal harcanımını engellediği gösterilmiştir[94].

Belli bir ısıda güvenli sirkulatuar arrest süresi kesin bir şekilde ifade edilememektedir. Vücut ısısı 18 derecedeyken 15 dakikalık bir iskemiden sonra oksijen tüketimi yeniden başlamakta ve serebral venöz kanda laktat saptanmaktadır[95]. Ancak bu sürenin sonunda yeterli perfüzyon tekrar sağlanırsa beyinde kalıcı bir hasar olması beklenmemektedir. Deneysel ve klinik çalışmalarla 15-18 derecede 40 dakikalık sirkulatuar arrest süresince kalıcı nörolojik hasar gelişme olasılığının az olduğu bulunmuştur[96].

Anevrizmanın göğüs duvarına kadar uzanım gösterdiği veya daha önceki plevral effüzyon ya da anevrizmadan olan sızıntılar nedeniyle geniş bir skar dokusu ve yapışıklık olan hastalarda hipotermik sirkulatuar arrest uygundur. Aorta duvarının frajil olduğu olgularda, aortanın klemplenmesi sonrasında oluşacak proksimal hipertansiyon sonucu meydana gelebilecek olan rüptürleri önlemek için de bu tekniğe başvurulabilir. HSA'in kullanılabileceği lezyonlar tablo 3'de sınıflandırılmıştır.

Tablo 3: Hipotermik sirkulatuar arrestin kullanılabileceği lezyonlar

• Çok büyük olan
• Distal arkusu içine alan
• Distal arkusta emniyetli klemp konulabilecek alan bulunamayan
• Distal arkusta yaygın kalsifikasyonu olan
• Aorta hastalığı çok yaygın ise ve parapleji riskinin yüksek olduğu düşünülüyorsa
• Torakotomi ya da eksplorasyon sırasında rüptüre olan
• Pulmoner arterin hasarlandığı
• Patent duktus arterioyozus'un bulunduğu
• Kompleks reoperasyonlar
• Hipotansiyon, rüptür ve kardiyak komplikasyonlar nedeniyle resusitasyon uygulanan olgular

Kardiyopulmoner bypass için sol femoral arterin (20/22 Fr kısa kanül) ve sol femoral venin (32/36 Fr uzun kanül) kanülasyonu gereklidir. Femoral venin kanüle edilemediği durumlarda pulmoner arter kanüle edilebilir. Moriyama ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda, retrograd femoral arter kanülasyonunun olumsuz etkilerinden kaçınmak amacıyla arteriyel perfüzyonun sağlanması için sol subklavian arterin kullanılmasını önermişlerdir[97]. Uzun venöz kanüller kullanılarak kanülün ucunun sağ atrium içinde olması sağlanır. Bu amaçla 32-36 Fr düz toraks dreni kullanılır. Transözefagial ekokardiyografi, kanülün sağ atrium içindeki lokalizasyonunu tespit edebileceği gibi, pompa sırasında beynin nasıl perfüze olduğu, torasik aortanın yapısı ve kalitesi hakkında yararlı bilgiler verir. Dördüncü veya beşinci interkostal aralıktan sol posterolateral torakotomi yapılır. Kardiyopulmoner bypass'a girilip hasta soğutulmaya başlanır. Femoral venöz kanül atriuma kadar ilerletilebilmiş ise 2-2.2L/dk/m²'lik pompa debisine kolaylıkla ulaşılabilir. Aktif

soğutma rektal probun gösterdiği ısı 16-18°C olana kadar devam eder. Arrest öncesi hastaya intravenöz metil prednizolon (30mg/kg) verilir. Sol akciğer söndürülerek tek akciğer ventilasyonuna geçilir ve sol akciğer yumuşak kompres ile sarılarak kanamaya yol açabilecek manipülasyonlardan uzak durulur. Distansiyonu azaltmak için sol ventrikül apeksinden kanül konulması, eğer hastada aort kapak yetmezliği yoksa genellikle gereksizdir. Eğer hastada preoperatif dönemde saptanmış bir aorta yetmezliği patolojisi varsa, sol ventrikülün distandü olduğu durumlarda sol inferior pulmoner venden veya sol ventrikül apeksinden konulması yeterli çözümü sağlamaktadır. Sol atriuma vent yerleştirilen olgularda özellikle sirkulatuar arrest sırasında aorta açıldığında sol ventrikül boşluklarına ve sol atriuma hava kaçmasını engellemek için, aorta açılmadan önce vent klemplenmelidir. Aort açıldığı sırada sol ventrikül boşluklarına ve sol atriuma vent yoluyla hava çekilmesi, postoperatif nörolojik inme insidansını arttırır. Hastanın soğutulması esnasında, anevrizmanın toraks duvarı ve akciğerle olan yapışıklıkları diseke edilir. Çok geniş olan, toraks duvarı ve akciğerde yaygın yapışıklıkları olan hastalarda, kanama riskini azaltmak amacıyla fazla diseksiyon yapılmaz. Hastalıklı segmentin proksimal ve distalindeki anastomoz yapılacak bölgeleri mobilize etmek yeterli olacaktır. Elektroensefalografik monitorizasyonda elektroserebral aktivitenin kaybolması ve pupillerin fiks dilate olması, sirkulatuar arrest için güvenli ortamın sağlandığını gösterir. Hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilerek dolaşım durdurulur ve yaklaşık 1500 cc kan pompa rezervuarına alınarak hasta boşaltılır. Aorta açılır ve proksimal anastomoz için hazırlanır. Greft olarak kollajen ile muamele edilmiş "woven dacron" greft tercih edilmelidir. Aorta çapına uygun greft seçilerek posterior yüzden başlayarak 3-0 ya da 4-0 polipropilen sutür ve kontinü teknikle anastomoz yapılır. Arrest süresince femoral ven kanülü yoluyla beyin retrograd olarak arteriyelize kan ile perfüze edilir. Proksimal anostomoz sonrasında grefte arteriyel kanül sokularak hava çıkartılır. Kanulün distalinde grefte klemp konarak arrest periyodu sonlandırırlır. Hasta ısıtılmaya başlanarak açık teknikle distal anostomoz gerçekleştirilir. T_6 düzeyinin distalindeki patent interkostal arterler grefte reimplante edilmeye çalışılmalıdır. HSA'in avantajları tablo 4'de belirtilmiştir.

Tablo 4: Hipotermik sirkulatuar arrestin avantajları

• Aorta klemplemesi yapılmaması
• Distal perfüzyon yapılabilmesi
• Aortanın minimal diseksiyonu
• Proksimal klemp gereksiniminin olmaması
• Proksimal arkusa ve çıkan aortaya ulaşabilme imkanı
• Kansız bir saha oluşturması
• Beyin, spinal kord, böbrek ve abdominal organlara maksimum koruma sağlanması

Güncel olarak bir çok cerrah 20 derecede 35-40 dakikalık bir HSA süresinin güvenli olduğunu düşünmektedir fakat güvenli sürenin muhtemelen daha kısa olduğuna dair bulgular artmaktadır. Reich ve arkadaşları 25 dakikadan uzun HSA uygulanan hastalarda geçici nörolojik defisit riskinin arttığı ve psikometrik testle bilişsel disfonksiyonun daha da bozulduğunu saptamışlardır[98]. McCullough ve arkadaşları 13 derecede tahmini güvenli HSA süresinin sadece 29 dakika olduğunu göstermişler ve yeterli beyin koruması için kullanılmakta olandan daha düşük ısılar ve daha kısa süreli HSA uygulamak gerektiği sonucuna varmışlardır[99]. Kouchoukos ve arkadaşları ise 17'si (%11) aortik rüptür veya akut diseksiyon nedeniyle acil ameliyat edilen ve diğerleri ise torasik veya TAAA lı 161 hastalık serilerinde bu yöntemi uygulayarak 30 günlük mortalite oranını %6.2, 90 günlük mortalite oranını %11.8; ameliyattan çıkan 156 hastanın %3.2'sinde parapleji geliştiğini; 4 hastada diyaliz gerektiğini; 8 hastanın kanama nedeniyle revize edildiğini; 17 hastada 48 saati geçen mekanik ventilasyon gerekliliğini ve 3 hastada inme geliştiğini bildirmişlerdir[100]. Crawford ve arkadaşları bu yöntemi daha kompleks

anevrizmalarda tercih etmişler, mortaliteyi %16, spinal kord iskemik hasar oranını %9.5 olarak bildirmişlerdir.

Desenden torasik ve TAAA cerrahisinde derin hipoterminin iskemik spinal kord hasarını azalttığı ya da ortadan kaldırdığına dair bilgiler az olmakla beraber, bazı çalışmalarda yaygın TAAA'da (Crawford tip II) derin hipotermi kullanılmasının, basit klempleme, atriofemoral bypass veya femoro-femoral bypass tekniklerinden daha az postoperatif spinal kord hasarına yol açtığı gösterilmiştir[101,102].

2.2.2. Diğer Yöntemler

2.2.2.1. İntratekal Vazodilatatörler

100 yıldan fazla bir süredir çeşitli durumlarda kulanılan papaverin intratekal verildiğinde, longitüdinal spinal arterleri özellikle de anterior spinal arteri antispazmodik etkisiyle dilate ederek spinal kord hasarının önlenmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir. Böylece omurilik boyunca antegrad kan akımı sağlanabilmekte ve Adamkiewicz arteri ile beslenen segment güvenliği sağlanmaktadır. Bu tarz bir koruma distal perfüzyonun etkin olup olmadığına veya Adamkiewicz arterinin orijin aldığı segmentin hangisi olduğuna bağlı değildir. Papaverinin arteriyel dilatasyon dışında başka etkileri de vardır. Protektif etkisine katkıda bulunduğu düşünülen bu etkilerin arasında, kalsiyum kanal blokajı, oksidatif fosforilasyon esnasında elektron transferinin inhibisyonu, krebs siklusundaki substratların aerobik oksidasyonunun önlenmesi, süperoksit oluşumunun önlenmesi ve pürin siklik nükleotid parçalanmasının blokajı gibi etkiler bulunmaktadır[103,104]. Sun ve arkadaşları[104], domuz modelinde, Svensson ve arkadaşları[105], maymun modelinde intratekal olarak verilen papaverinin spinal kord kan akımını arttırdığını ve 60 dk.'lık aorta kross-klempi uygulamasından sonra hiç parapleji gelişmediğini bildirmişlerdir. Maughan ve arkadaşları da[106], köpek modelinde vazodilatatör etkisi bilinen %20 Fluosol-DA ve oksijene perflüorokarbonu intratekal vererek spinal kord hasarını önlediklerini bildirmektedirler.

2.2.2.2. İnterkostal ve Lomber Arterlerin Reimplantasyonu

Başta Adamkiewicz arteri olmak üzere, inen aortadan çıkan ve spinal kordun kanlanmasına katkıda bulunan arterleri, desendan torasik ve torakoabdominal aorta tamirinden sonra, grefte reimplante ederek parapleji komplikasyonunun önlenebileceği, spinal kord iskemisinin paraplejinin esas nedeni olarak kabul edildiği günümüzde, hiç değilse majör damarların reimplantasyonunun gerekli olduğu savunulmaktadır[107]. Preoperatif dönemde bu arterlerin tespit edilmesi operasyon esnasında cerraha kolaylık sağlar ve zaman kazandırır. Ancak klinik çalışmalar, preoperatif dönemde anjiografik olarak bu arterleri tespit etmede teknik sorunlar yaşandığını, bu arterlerin kronik tıkanıklığı ya da stenozu nedeniyle sağlıklı olarak belirlenemeyeceğini göstermektedir. Bu nedenle çoğu zaman bu arterler cerrahın operasyon anındaki gözlemine göre körlemesine reimplante edilmektedir . Hollier ve arkadaşları[108] tüm segmental arterleri, Svensson ve arkadaşları ise[109] T_8-L_1 arasındaki segmental arterleri reimplante etmeyi savunmaktadır. Svensson ve arkadaşları[107] domuz modelinde intraoperatif hidrojen testi ile spinal kordu besleyen arterleri tespit etmişler ve bu arterleri kestiklerinde büyük oranda parapleji veya paraparezi geliştiğini, fakat bu arterleri koruduklarında nörolojik defisit sıklığının önemli oranda düştüğünü göstermişlerdir. Bu nedenle, spinal kordu besleyen damarların izole perfüzyonu veya grefte reimplantasyonu spinal kord hasarı riskini düşürme açısından önemlidir.

2.2.2.3. Beyin-Omurilik Sıvısının (BOS) Drenajı

Aortaya kross-klemp konunca, klempin proksimalinde intra-aortik basıncın yükseldiği, bunun sonucu kardiak ardyükün ve BOS basıncının arttığı bilinmektedir. Blaisdell ve Cooley[110], paraplejinin esas sebebinin kross-klemp konulmasını takiben proksimal aortada kan basıncının aniden yükselmesine paralel olarak intrakranial basıncın süratle artışı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu artış, BOS'a yansımakta ve bu da medulla spinalisin beslenmesini iki yolla bozmaktadır.

1. Spinal kord perfüzyon basıncında azalma-iskemi,

2. Spinal damarlara ve nöral dokuya kompresyon.

BOS drenajının köpek deneylerinde paraplejiyi azalttığı gösterilmiştir[103]. "Spinal kord perfüzyon basıncı=ortalama distal aortik basınç-BOS basıncı" formülüne göre, spinal kord perfüzyon basıncının sayısal değerini arttırmak için ortalama distal aortik basıncın yükseltilmesi gerekmektedir. 50mmHg.'lık perfüzyon basıncı, otoregülatuar sistemlerin normal spinal kord kan akımını devam ettirebileceği en alt sınırdır. Bu basıncın 50 mmHg.'dan büyük tutulması gerekir. Bunun yapılamadığı durumlarda santral ven basıncı düşürülmelidir. Torasik aortanın kross-klempi esnasında oluşan proksimal hipertansiyon kafa kaidesinde volüm artmasına ve dural boşluktaki venöz kapasitansta volüm değişikliklerine ve dolayısıyla intrakranial kompartmanlarda kan birikimine neden olup BOS basıncının artmasına neden olmaktadır. Spinal kordun arteriyel beslenmesinin iyileştirilemediği hallerde daha iyi perfüzyon sağlanması amacıyla belli miktarda BOS boşaltılmaktadır.

İlk olarak Miyamoto ve arkadaşları tarafından torasik aortanın geçici olarak klempe edilmesi sırasında serebrospinal sıvı drenajı yapılarak spinal kord iskemisinin engellenmesi önerilmiştir[111]. Coselli ve arkadaşlarının serebrospinal sıvı drenajının parapleji ve postoperatif mortalite üzerine etkisini ortaya koymak amacıyla yaptıkları çalışmaya 145 hasta dahil edilmiş ve bu hastalara uygulanan standart tedavi yöntemi (sol kalp bypass, heparinizasyon, hipotermi) ile birlikte hastaların 76'sına serebrospinal sıvı drenajı uygulamışlar ve diğerlerine serebrospinal sıvı drenajı yöntemini kullanmamışlardır. Serebrospinal sıvı drenajı uygulanmayan grupta 30 günlük mortalite %5.3 görülürken drenaj uygulanan grupta bu oran %2.9 olarak bulunmuştur. Paraparezi ya da parapleji görülme oranı ise drenaj uygulanan grupta %2.6 görülürken diğer grupta bu oran %13 oranında gözlemlenmiştir[119]. Ayrıca drenaj uygulanan grupta hiç kalıcı nörolojik hasar gözlemlenmemiştir. Günümüzde yüksek riskli distal aorta patolojilerinin cerrahi tedavisinde BOS drenajı standart olarak önerilmektedir[61]. Torasik aortanın klempe edilmesi sırasında BOS drenajı sadece perfüzyon basıncının devamı üzerinde etki göstermez. Kross-klemp sırasında BOS içine nörotoksik maddelerin sekresyonu artar. BOS drenajı beyin omurilik sıvısından bu zararlı proteinlerin uzaklaştırılmasını sağlar[112].

2.2.2.4. Spinal Kordun İskemiye Toleransının Artırılması

Medula spinalisin iskemiye toleransının artırılması amacıyla bölgesel veya sistemik hipotermi, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, eksitatuar aminoasit antagonistleri ve anestezik maddeler kullanılmaktadır.

2.2.2.4.1. Kortikosteroidler

Steroidlerin koruyucu etkilerinin membran stabilize etme, immün sistem modülasyonu ve serbest radikal temizleyici etkileri ile ilgili olduğu düşünülmektedir[103]. Fowl ve arkadaşları[113], tavşanlarda 21-amino steroid olan U-74006F vererek spinal kord hasarını önlediklerini bildirmişlerdir.

2.2.2.4.2. Kalsiyum Antagonistleri

Kalsiyum kanal blokerlerinin serebral iskemiden sonra, beyin kan akımını artırdığı ve böylece nörolojik fonksiyonları olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Schittek ve arkadaşları[114] nimodipinin spinal kord iskemisini de önlediğini deneysel olarak göstermişlerdir.

2.2.2.4.3. Eksitatuar Amino Asit Antagonistleri

Eksitatuar amino asit antagonistlerinden n-metil d-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti MK-801'in tavşan spinal kord iskemi modelinde koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir[115]. Tobinaga[116] tavşan modelinde postoperatif spinal kord hasarının MK-801'i intra-aortik vererek önemli ölçüde azaldığını rapor etmiştir.

2.2.2.4.4. Anestezik Ajanlar

Vasküler düz kaslar üzerinde gevşetici etkisi bulunan ve sinaptik iletiyi bloke eden tiopental gibi barbitüratların, membran iyon pompa ve kanallarını inhibe ederek hücre membran stabilizasyonunu sağlayan kokain türevi lokal anestezik ajanların hayvan deneylerinde nöroprotektif oldukları gösterilmiştir[103]. Bir opiat reseptör antagonisti olan naloksanın, deney hayvanlarında nöroprotektif etkisi olduğu ve iskemik spinal kord hasarını önlemede yararlı olabileceği düşünülmektedir[117].

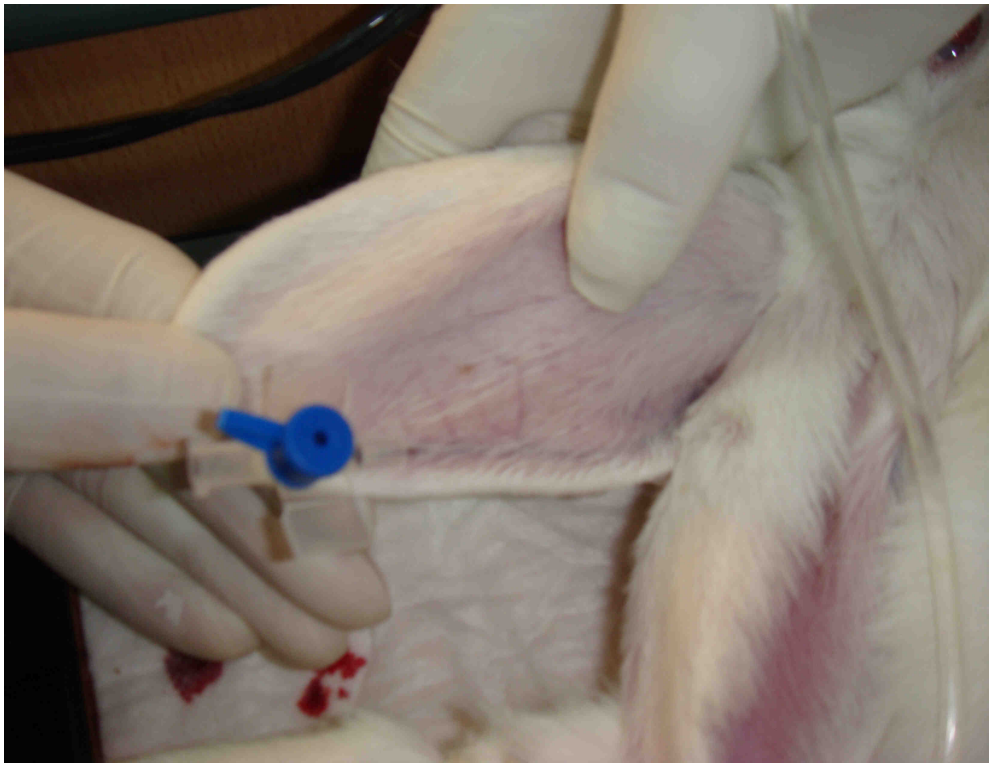
2.2.2.5. Reperfüzyon Hasarının Azaltılması

Reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla immün sistem düzenleyicileri, serbest radikal temizleyicileri ve adenozin gibi birçok ajan kullanılmıştır. Aortik kross-klemp uygulaması sırasında, spinal kord kan akımının azalması nedeniyle iskemi ve ardından post-iskemik resirkülasyon hasarının mutlak olduğu bilindiğinden bu hasarı en aza indirmek üzere primer sorumlu ajanların ortamdan uzaklaştırılması önem kazanmaktadır. Serbest oksijen radikal giderici olarak süperoksit dismutaz gibi enzimler, allopurinol, E vitamini, koenzim q, sistein, glutatyon, albümin, serüloplasmin, transferin gibi çeşitli maddeler mevcuttur[118].

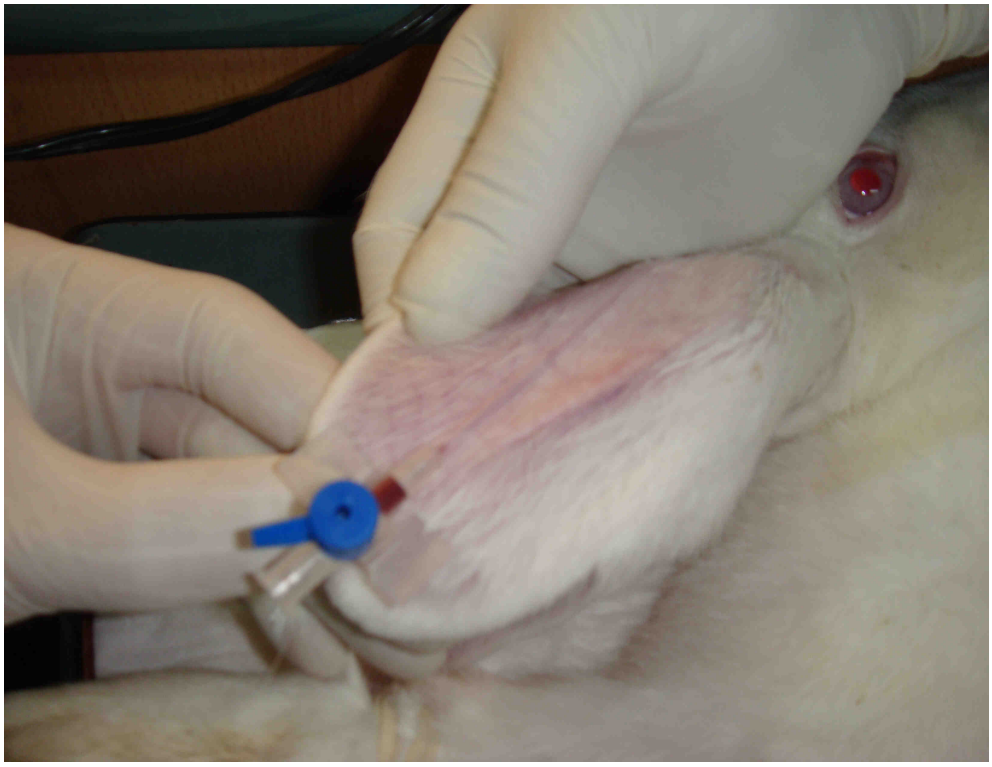
3. MATERYAL ve METOD

Çalışma 40 adet Yeni Zellanda tavşanı ile gerçekleştirildi. Etik kurul raporu alındıktan sonra "Principles of Laboratory Animal Care" ve "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (NIH Publication No.80-23, revised 1985) şartları sağlanarak denekler üzerinde araştırma yapıldı. Deneylerin tamamı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D Vasküler Cerrahi Hayvan Labaratuarı 'nda gerçekleştirildi. Hayvanlar standart tavşan yemi ve musluk suyuyla beslendiler. Deney tavşanlarının ortalama ağırlığı 2.72 kg idi (2,5 kg- 3,5kg). Deney hayvanları sham, iskemi, aortik ön-şartlandırma, uzak ön-şartlandırma ve aynı zamanlı uzak ön-şartlandırma olmak üzere 5 gruba ayrıldı.

Anestezik indüksiyon için ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) intramusküler olarak verildi. Hayvanlara ventilasyon uygulanmadı. Deneyler sırasında, ihtiyaç durumunda, ksilazinin ek dozları intravenöz olarak verildi. Hayvanlar ısıtıcı yardımıyla ısıtıldı ve deney süresince rektal ısı takibi yapılarak vücut sıcaklıkları 38°C'de tutuldu. İlaçların sistemik olarak uygulanabilmesi ve sıvı infüzyonu için, hayvanların kulağındaki marjinal vene kateter yerleştirildi. Tüm hayvanlara cerrahi sırasında 5 ml/kg/st hızında izotonik sodyum klorür infüze edildi. Arteriyel kan basıncının takibi ve kan örneklerinin alınabilmesi için de santral kulak arterine başka bir kateter yerleştirildi (resim1,2).



Resim 1: Marjinal ven kateterizasyonu



Resim 2: Arter kateterizasyonu

Sham grubunda, yaklaşık 4 cm'lik laparotomi kesisini takiben karın içerisine girilip barsaklar lateralize edilerek abdominal aorta üzerine düşülüp bu bölge diseke edilip mezenterik lenf duktusu ve vena cava ya zarar vermeden aorta bu bölgede diseke edilip barsaklar tekrar karın içerisine konulup 30 dakika beklendikten sonra karın kapatıldı.

İskemi grubunda yine aynı kesi ve işlemleri takiben aorta infrarenal seviyeden askıya alınıp infrarenal olarak vasküler bir klemple klempe edildi. Klemp konulmadan önce tüm gruplardaki hayvanlara intravenöz yoldan 50 IU/kg heparin verildi. Barsaklar yerine konulup 30 dakika beklendikten sonra klemp kaldırılıp karın kapatıldı.

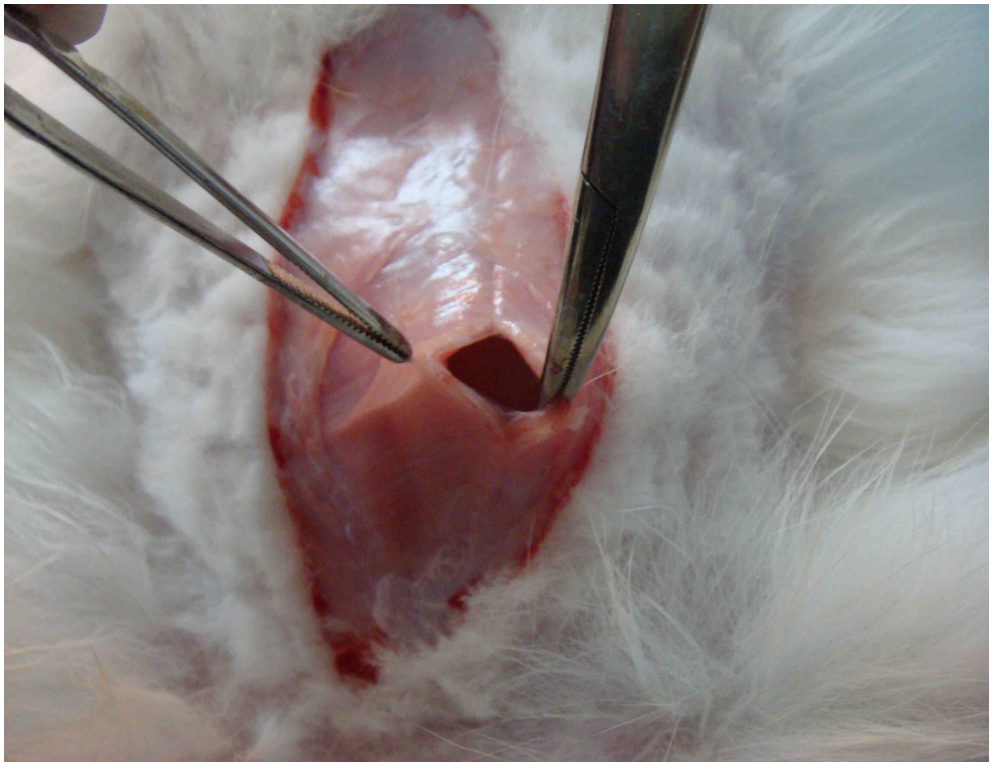
Aortik ön-şartlandırma grubunda aynı kesi ve işlemleri takiben aorta infrarenal seviyeden askıya alınıp infrarenal olarak 5 er dakikalık aralıklarla aorta 5'er dakika süreyle 3 kez klemplenip 15 dakika beklendikten sonra 30 dakika klempe edildi. Daha sonra karın kapatıldı.

Uzak ön-şartlandırma grubunda aksillaya yapılan yaklaşık 3cm'lik kesiden girilerek sağ aksiller arter bulundu ve askıya alınıp 5'er dakika aralıklarla 3 kez 5'er dakika klemp konulup 15 dk. beklendi bu bekleme süresinde yine abdominal yaklaşık 4cm'lik insizyonla karın açılıp aorta aynı şekilde diseke edilip askıya alınarak 15 dakikanın sonunda infrarenal seviyeden klemplendi. Barsaklar yerine konulup 30 dk. beklendikten sonra klemp kaldırılıp karın ve aksilla kapatılarak deney sonlandırıldı.

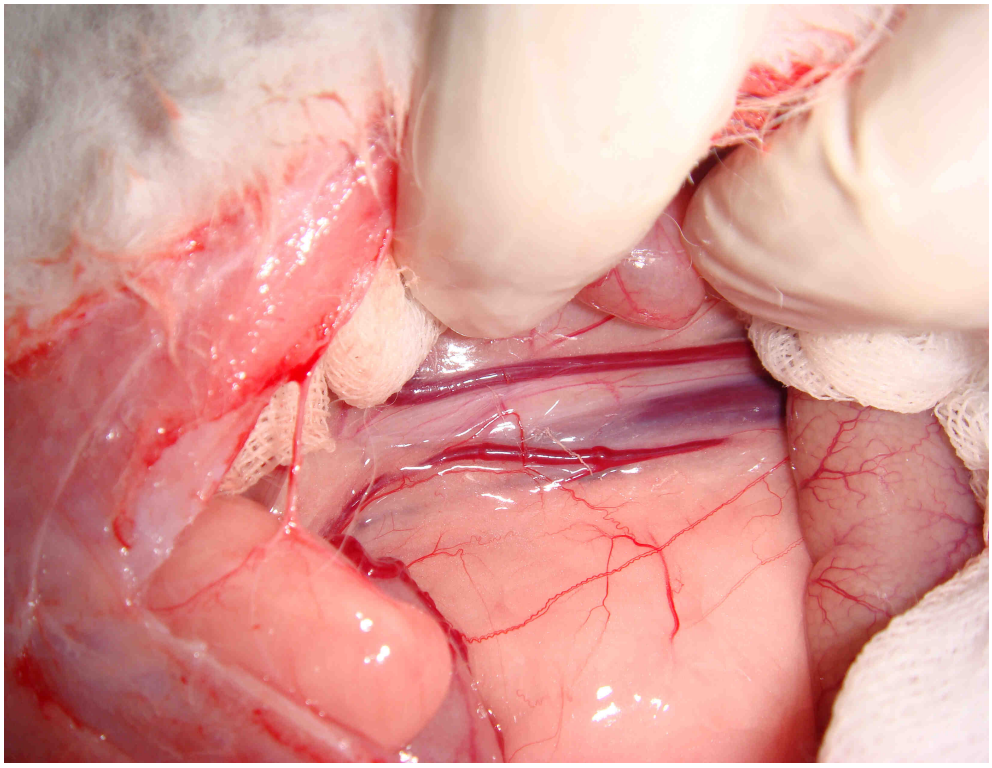
Aynı zamanlı uzak ön-şartlandırma grubunda ise aksiller arter ve aorta aksiller ve abdominal insizyonlardan girilip hazırlandıktan sonra eş zamanlı olarak ikisi de klemplendi. Aortadaki klemp 30 dk. süre ile bekletilirken, aksiller arter klempi yine 5'er dakikalık aralıklarla 3 kez 5'er dakika klemplendi. 30 dakikanın sonunda karın ve aksilla kesileri kapatılarak deney sonlandırıldı.



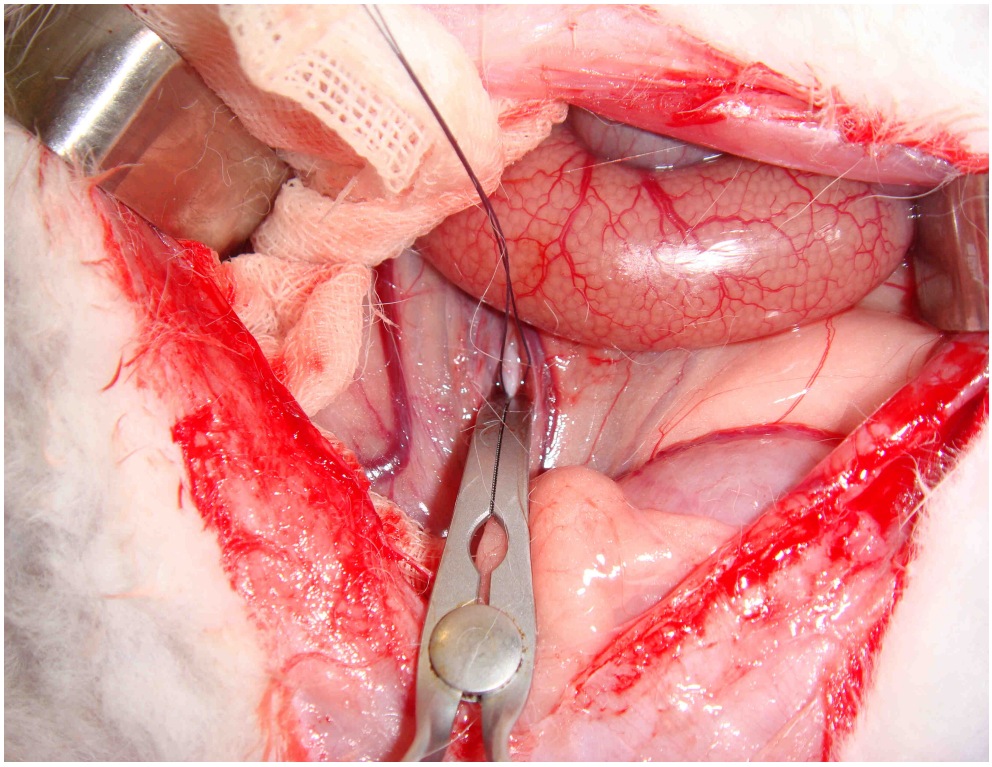
Resim 3: laparotomi kesisi



Resim 4: karın açılması



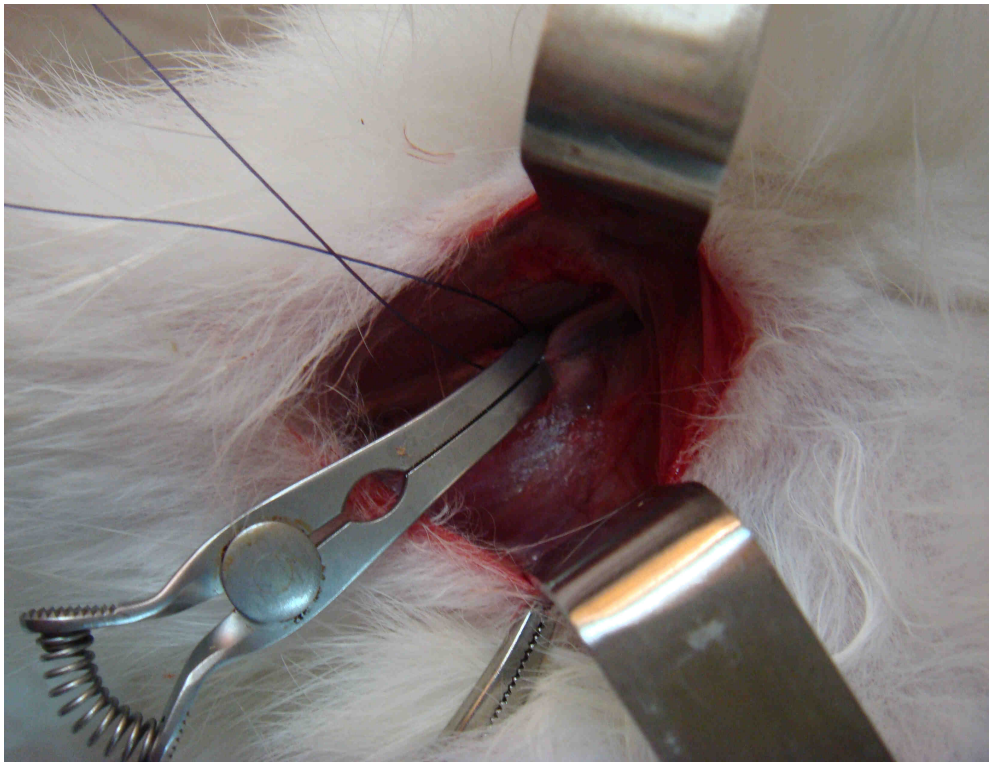
Resim 5: Barsaklar lateralize edilmiş pozisyonda abdominal aorta ve vena cava



Resim 6: aortanın klempe edilmesi



Resim 7: Aksillanın açılması



Resim 8: aksiller arter klemplenmesi

Operasyon sonlandırıldıktan sonra hayvan kafesine konuldu ve 24 saat yaşatıldı. 24 saatin sonunda hayvana intravenöz pentobarbital (50 mg/kg) verilerek sakrifiye edildi ve spinal kord örnekleri alındı.

3.1. Nörolojik Değerlendirme

Modifiye Tarlov skorlama sistemi kullanılarak, prosedür tamamlandıktan 24 saat sonra alt extremitedeki nörolojik fonksiyon durumu skorlandı[160]. Her hayvan için 0 ile 5 arasında Tarlov skoru elde edildi.

0- istemli ekstremite hareketi yok;

1- farkedilebilir eklem hareketi var;

2- aktif hareket var fakat desteksiz oturma yok;

3- desteksiz oturma var fakat zıplama yok;

4- zayıf zıplama var;

5- alt ekstremite fonksiyonlarında komple iyileşme var.

Bu şekilde düşük Tarlov skoru kötü nörolojik duruma işaret etmektedir.

3.2. Örneklerin Toplanması

Nörolojik değerlendirme reperfüzyondan 24 saat sonra yapıldı ve deney hayvanları sakrifiye edilip lumbar spinal kord dokuları MPO ölçümü için çıkarıldı. Tüm ölçümler ve hesaplamalar gruplar bilinmeksizin körlemesine yapıldı.

3.3. MPO Ölçümü

Nötrofil spesifik MPO aktivitesi küçük modifikasyonlar yapılarak ölçüldü. Spinal kord segmentleri %0.5 hexadecyltrimethylammonium bromide (HTAP) içeren 50mmol/L potasyum fosfat solüsyonu (Ph: 6) kullanılarak buzda homojenize edildi ve homojenler 20 dk. boyunca 10.000 g.'de santifüj edildi. HTAP nötrofil

granüllerinden MPO salınımınını sağlayan bir deterjandır. Supernant MPO aktivitesi o-dianesidine dihydrochloride (0.167 mg/ml) ve hidrojen peroksid (0.0005) içeren 0.1M fosfat solüsyonunun 0.6ml'si kullanılarak ölçüldü. 1 ünite MPO aktivitesi standart olarak MPO kullanılarak tanımlandı. 460nm'deki absorbans spektrofotometre kullanılarak monitörize edildi ve saflaştırılmış MPO için hazırlanmış standart eğri kullanılarak ölçüldü.

3.4. İstatistiksel analiz

Çalışmada tüm nümerik bilgiler ortalama ve standart hata şeklinde verilmiştir. Kategorik olan değişkenler chi-square, nümerik olanlar ise student-t testi kullanılarak analiz edilmiştir. MPO analiz sonuçaları ise Mann-Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. P değeri 0.05'den küçük olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

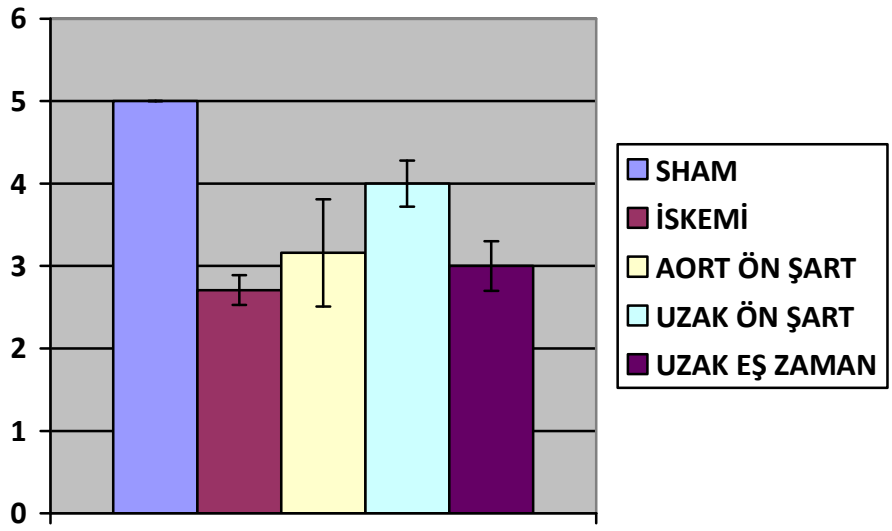
Ağırlıkları 2.5 ila 3 kg arasında erkek Yeni Zellanda tavşanlarında aorta iskemisi infrarenal aortanın 30 dakika süresince klempe edilmesi ile oluşturulmuştur. Uzak organ şartlandırma grubunda aksiller arter beşer dakikalık aralıklarla beş dakika süresince 3 kez klemplenmiştir. Çalışma grupları: Sham (n=6), İskemi (n=7), Aortik ön-şartlandırma (n=6), Uzak ön-şartlandırma (n=9), aorta ile eş zamanlı uzak ön-şartlandırma (n=8) olmak üzere 5 grup oluşturuldu. Tüm deneklerin 24 saat sonra alt ekstremite nöromuskuler fonksiyonu Tarlov skoru ile değerlendirildi ve hayvanlar sakrifiye edildi.

Deney süresince her grupta birer hayvan ölmüştür. Nörolojik değerlendirmede kullanılan değerlendirme sonuçları Tablo 5 de verilmiştir.

Tablo 5: Gruplara göre tarlov skoru sonuçları

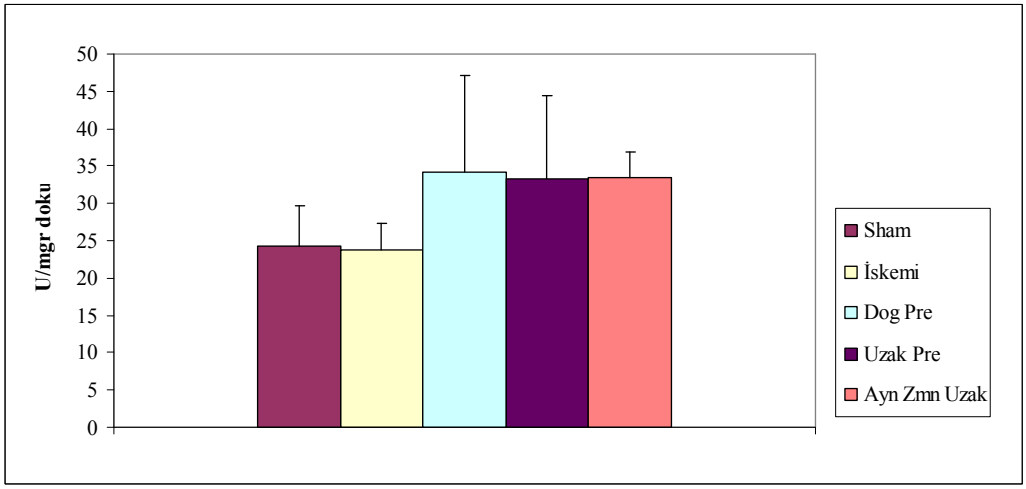
GRUPLAR	TARLOV SKORU	İskemi grubu ile karşılaştırma (p)	Sham grubu ile karşılaştırma (p)
Sham (n=6)	5 (0)	0.001	-
Iskemi (n=7)	2.71 (±0,18)	-	0.001
Aortik Ön-şartlandırma (n=6)	3.16 (±0,65)	i.f.y	0.05
Uzak ön-şartlandırma (n=9)	4 (±0,28)	0.01	0.01
Aortayla eş zamanlı uzak şartlandırma (n=8)	3(±0,3)	i.f.y	0.001

(i.f.y.) istatistiksel fark yok



Şekil 2: Gruplara göre tarlov skoru sonuçları ve karşılaştırılması

Medulla spinalis örneklerinden yapılan MPO analizleri sonucunda sham grubunda ortalama düzey 24.30 U/mgr, aortik ön-şartlandırma grubunda 34.15 U/mgr, uzak ön-şartlandırma grubunda düzey 33.36 U/mgr, aynı zamanlı uzak ön-şartlandırma grubunda düzey 33.48 U/mgr ve iskemi grubunda düzey 23.82 U/mgr olarak ölçülmüştür ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tesbit edilememiştir.



Şekil 3: Gruplara göre MPO sonuçları

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre aortanın iskemisi öncesinde uzak organa yapılan iskemik ön-şartlandırma aorta iskemisine karşı etkin koruma sağlayan bir yöntemdir. Çalışmanın sonuçlarına göre deney hayvanlarında oluşturulan kısa süreli iskemiler sayesinde nörolojik fonksiyonlarda anlamlı şekilde iyileşme sağlanabilmiştir. Uzak organda oluşturulan ön-şartlandırma, aortanın kendisinde oluşturulan ön-şartlandırmadan daha etkilidir. Ancak uzak organda aortadaki iskemi sırasında oluşturulan eş zamanlı şartlandırmanın aortanın iskemik hasarını engellemede etkin olduğu gösterilememiştir. Ayrıca klinik kullanım kolaylığı nedeniyle de son derece basit ve kullanışlı bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır.

Medulla spinalis hasarını engellemek amacıyla distal aortik perfüzyon, kritik interkostal arterlerin tekrar anastomozu, hipotermi, serebrospinal sıvı drenajı ve değişik farmakolojik ajanların kullanımı gibi birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin hepsi bu hasarın oluşumunda sınırlı faydalar sağlayabilmektedir ancak bu konuda kesin koruma sağlayabilecek bir yöntem halen geliştirilememiştir[120,121]. Myokard, karaciğer gibi bazı organların hasarını engelleyebilmek için yapılmış ön-şartlandırma çalışmaları uzun yıllardır uygulanmasına rağmen aorta cerrahisinde oluşabilecek medulla spinalis iskemik hasarına yönelik iskemik-şartlandırma çalışmaları oldukça sınırlıdır. Bir dokuyu iskemiye hazırlamak ve iskeminin etkilerini hafifletmek için dokunun küçük ve tekrarlanan iskemik uyaranlara maruz bırakılması olarak tanımlanabilecek olan iskemik şartlandırma bir çok şekilde yapılabilmektedir. İskemik şartlandırma iskemiye maruz bırakılan organda yapılabilir ancak bu aorta gibi hassas dokularda komplikasyonlara (distal embolizasyon, diseksiyon, v.b.) neden olabileceği için klinik uygulanabilirliği düşüktür. Buna karşın iskemik şartlandırma başka organlarda da yapılıp, aorta için koruyucu olabilir[122,123]. Ancak başka organlarda oluşturulan iskemik uyaranların aorta iskemisine göre zamanlaması konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada temel olarak uzak organ iskemik şartlandırmasının zamanlama ve etkinliği araştırılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre uzak organda oluşturulan iskemik uyaranlar ancak aorta iskemisi öncesinde yapıldığında etkili olabilmektedir.

Uzak organ iskemik ön şartlandırmasının etkinliği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmalar iskemi süresi, sayısı ve uygulanan uzak organ açısından çeşitlilik göstermektedir. Qi Jing YU[122] ve arkadaşlarının doğrudan aortik ön-şartlandırma yaptıkları çalışmada ön-şartlandırma yapılan gruptaki deneklerin nörolojik fonksiyonel durumları değerlendirildiğinde, her ne kadar bizim çalışmamızda EMG analizi kullanılmamasına rağmen, nörolojk fonksiyonel değerlendirmenin iyi bir yöntemi olan tarlov skorlaması sonuçlarıyla benzer şekilde, ön-şartlandırma yapılan gruplarda istatiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi nörolojik sonuçlara ulaşılmıştır. Yine benzer olarak fakat uzak ön-şartlandırmanın da yapıldığı Gürcün [123] ve arkadaşlarının çalışmasında hem uzak hem de ön-şartlandırma yapılan gruplarda yine fonksiyonel olarak nörolojik değerlendirme sonuçları istatiksel olarak anlamlı ve bizim sonuçlarımızla paralel şekilde daha iyi bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamıza benzer şekilde EMG yerine Tarlov nörolojik değerlendirme skalası kullanılmıştır. Fakat bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hem çalışmanın amacı olan operasyonda kullanılamayacak olan aynı zamanda da ameliyat sahasında sıklıkla bulunabilecek bir arter olan sol renal arter ön-şartlandırma amaçlı kullanılmış hem de bütün bunların dışında klinik uygulaması daha zor olabilecek bir yöntem tercih edilmiştir. Zira ön şartlandırma amacıyla aksiller arterin kullanımı renal arterin kullanımından çok daha pratik bir yöntemdir. Klinik uygulama açısından düşünülürse, bu tezimiz klinik uygulama şansı bulduğunda belki de bu yöntem hiçbir cerrahi ek prosedür gerektirmeyecek şekilde sadece bir tansiyon manşonu kullanılarak da uygulanabilecektir. Yine de bu iki çalışma da ön-şartlandırmanın İ-R hasarını nörolojik fonksiyonel değerlendirme açısından oldukça iyi engelleyebildiğini göstermektedir.

Uzak organda aorta ile eş zamanlı olarak oluşturulan tekrarlanan iskemik uyaranların aortanın iskemik hasarını engellemedeki etkinliği bu çalışmada gösterilememiştir. Aslında klinik alanda çok pratik etkileri olabilecek olan bu yöntem yeni ve hakkındaki bilgi sınırlıdır. Ancak etkinliğinin gösterilememesi çalışmamızın metodolojisine bağlı olabilir. Örneğin eş zamanlı iskeminin süresi ve sayısı diğer gruplarla aynı tutulmuş olmasına karşın, daha farklı süre ve sayılarda cevap alınabilirdi. Bunun yanısıra ölçme ve değerlendirme yöntemlerimiz yeterince hassas olmayabilir. Literatürde olan benzer çalışmalardakine nazaran çalışmamızda

nörolojik değerlendirme açısından Tarlov skalası dışında başka bir değerlendirme yöntemi kullanılmamıştır. Tarlov skalası görsel değerlendirmeye dayanırken bize herhangi bir ek objektif veri sağlamamıştır. Belki de bu değerlendirmenin EMG ile desteklenmesi daha yararlı olacaktır. Çalışmamızda tüm deneklerden biyokimyasal olarak değerlendirme yapabilmek amacıyla kan örnekleri alınmasına rağmen henüz sonuçlar elde edilemediğinden sonuçlar çalışmamızın değerlendirmesine alınamamıştır. Ayrıca reperfüzyon sonrası 24 saatte, sakrifikasyon öncesi uzak organ doku örnekleri ve medulla spinalis örnekleri alınıp elektron mikroskopik değerlendirmeye tabi tutulmasına rağmen erken dönemde veriler alınamadığından yine sonuçlarımıza yansıtılamamıştır. Bu veriler ışığında belki de daha anlamlı sonuçlara ulaşılabilecektir. Yine literatürdeki çoğu çalışmada iskemi süreleri daha uzun tutulmasına rağmen iyi sonuçlar alınırken bizim çalışmamızdaki iskemi süresi diğerlerine nazaran daha kısadır. Çalışmadaki denek sayısının da daha fazla tutulması istatiksel analizler açısından daha sağlıklı bilgiler verebilecektir.

Tüm bunlarla birlikte ön-şartlandırmanın nörolojik açıdan aortik cerrahi sonrası faydalı olabileceği literatüründe ışığında açıktır. Çalışmamızdaki yöntem klinik uygulama açısından düşünüldüğünde de oldukça kolay uygulanabilir olabilecektir. Uzun yıllardır etkin bir tedavi yöntemi geliştirilememiş olan ve parapleji komplikasyonu da oldukça sık görülen TAAA operasyonları için de basit ve kullanışlı bir yöntem olabilir. Ayrıca klinikte bu yöntem aksiller arterin klemplenmesi yerine manşon kullanılarak kolda iskemi oluşturulması şeklinde modifiye edilebilir.

Amacının TAAA operasyonlarında sık görülen ve morbid seyreden bir komplikasyonu önlemek olduğu araştırmamız bugün için literatürle de benzer şekilde yüz güldürücü bir sonuç ortaya koymuştur. Kullanımda olan tüm diğer cerrahi ve farmakolojik yöntemler gibi uzak organ ön-şartlandırması faydalı sonuçlar vermektedir ve klinik olarak belki diğer yöntemlerle kombine şekilde ya da tek başına koruyucu bir yöntem olarak gelecekte kullanılabilir. Ancak tek başına ya da kombine edilerek kullanım alanı bulabilmesi için hem bizim çalışmamızın diğer sonuçlarını görmek gerekecektir hem de çok daha fazla denek kullanılarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olacaktır.

6. ÖZET

Medulla Spinalis İskemik Hasarını Engellemede Uzak Organ İskemik Şartlandırmasının Etkisi

Bu çalışmada aorta iskemisine bağlı medulla spinalis hasarının engellenmesine uzak organda oluşturulan iskemik şartlandırma yöntemlerinin etkinliğinin ve zamanlamasının araştırılması amaçlanmıştır.

Ağırlıkları 2.5 ila 3.5 kg arasında erkek Yeni Zellanda tavşanlarında aorta iskemisi infrarenal aortanın 30 dakika süresince klempe edilmesi ile oluşturulmuştur. Uzak organ şartlandırma grubunda aksiller arter beşer dakikalık aralıklarla beş dakika süresince 3 kez klemplenmiştir. Çalışma grupları: Sham (n=6), İskemi (n=7), Aortik ön-şartlandırma (n=6), Uzak ön-şartlandırma (n=9), aorta ile eş zamanlı uzak ön-şartlandırma (n=8) olmak üzere 5 grup olarak oluşturulmuştur. Tüm deneklerin, 24 saat sonra alt ekstremite nöromuskuler fonksiyonu Tarlov skoru ile değerlendirilmiş ve hayvanlar sakrifiye edilmiştir. Medulla spinalis örnekleri myeloperoksidaz (MPO) düzeyi çalışılmak üzere alınmıştır.

Deney süresince her grupta birer hayvan ölmüştür. Nörolojik değerlendirmede kullanılan değerlendirme sonuçları Tablo da verilmiştir.

Tablo: Gruplara göre tarlov skoru sonuçları ve karşılaştırılması

GRUPLAR	TARLOV SKORU	İskemi grubu ile karşılastırma (p)	Sham grubu ile karşılastırma (p)
Sham	5 (0)	0.001	-
Iskemi	2.71 (±0,18)	-	0.001
Aortik Ön-şartlandırma	3.16 (±0,65)	i.f.y	0.05
Uzak ön-şartlandırma	4 (±0,28)	0.01	0.01
Aortayla eş zamanlı uzak şartlandırma	3(±0,3)	i.f.y	0.001

(i.f.y.) istatistiksel fark yok

Bu çalışmanın sonuçlarına göre aortanın iskemisi öncesinde uzak organa yapılan iskemik şartlandırma aorta iskemisine karşı etkin koruma sağlayan bir yöntemdir. Gruplar arasında lökosit birikiminin ve enflamasyonun bir ölçütü olan MPO yönünden fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak medulla spinalisteki iskemik hasarı engellemede bir uzak organda oluşturulan ön-şartlandırma etkili bir yöntemdir. Bu konunun klinikte kullanımını araştıracak olan deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

Effect of End-Organ Ischaemic Conditioning in Prevention of Spinal Cord Ischaemic Injury

This study was designed in order to investigate the effects and timing of end-organ ischaemic preconditioning in the prevention of spinal cord injury due to aortic ischaemia. Aortic ischaemia was caused by infrarenal clamping of aorta (for a duration of 30 minutes) in a group of male New Zealand rabbits (weighing 2.5 to 3.5 kilograms). In the ischaemic preconditioning group, the axillary artery was clamped three times (with 5-minute intervals) for 5 minutes five study groups, namely the sham (n=6), ischaemia (n=7), aortic preconditioning (n=6) ,end-organ preconditioning (n=9) and synchronic preconditioning of end-organ with aortic clamp (n=8) were formed. At the end of 24 hours after completion of the procedures, lower extremity neuromuscular functions were evaluated to record Tarlov scores and all the animals were sacrificed. Spinal cord sampling was made in order to measure myeloperoxidase levels.

Throughout all the experiment, 1 rabbit in every group died before the end of the procedures. The findings of the neurologic evaluation are presented in the table.

Table: Tarlov score results and their comparision between groups

GROUPS	TARLOV SCORE	Comparision with ischaemia group (p)	Comparision with the sham group (p)
Sham	5 (0)	0.001	-
Ischaemia	2.71 (±0,18)	-	0.001
Aortic preconditioning	3.16 (±0,65)	n.s.d	0.05
End-organ preconditioning	4 (±0,28)	0.01	0.01

Synchronic preconditioning of end-organ with aortic clamping	3(±0,3)	n.s.d	0.001

n.s.d no significant statistical difference

The results of this study show that end-organ ischaemic preconditioning provides an effective prevention against the effects of aortic ischaemia. There was no significant statistical difference between MPO values that shows inflammation and leukocyte accumulation in the tissue.

As a result, ischaemia, devoloped in an end-organ is effective for prevention of ischaemic damage in spinal cord might be develop in aortic surgery. There is need for more studies that will investigate clinical use of this issue.

8. KAYNAKLAR

1. Murry CE, JenningsRB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986;74:1124-36.

2. Clavien P-A, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. Ann Surg 2000;232:155-62.

3. Kume M, Yamamato Y, Yamagami K,ve ark. Pharmacological hepatic preconditioning: involvement of 70kDa heat shock proteins (HSP72 and HSP73) in ischaemic tolerance after intravenous administration of doxorubicin. Br J Surg 2000;87:1168-75.

4. Nakano A, Cohen MV, Downey JM. İschemic preconditioning from basic mechanisms to clinical applications. Pharmacol Therap 2000;86:263-75.

5. Bulkley GB. Preconditioning for protection from ischemic injury: Discriminating cause and effect from epiphenomenona. Ann Surg 232:163-5

6. Varadarajan R, Golden-Mason L, Young L et al. (2004) Nitric oxide in early ischaemia reperfusion injury during human orthotopic liver transplantation. Transplantation, 78, 250–256.

7. Parks DA, Granger DN (1986) Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. Am J Physiol, 250, G749–G753.

8. Carden DL, Granger DN (2000) Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury. J Pathol, 190, 255–266.

9. Neary P, Redmond HP (1999) Ischaemia–reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome. In Grace PA, Mathie RT (eds) Ischaemia–Reperfusion Injury. Oxford: Blackwell Science, 123–136.

10. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial WJ (2002) Oxidative stress and neutrophil activation—the two keystones of ischemia/reperfusion injury. Int J Cardiol, 86, 41–59.

11. Maxwell SR, Lip GY (1997) Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. Int J Cardiol, 58, 95–117.

12. Stein I, Itin A, Einat P, Skaliter R, Grossman Z, Keshet E (1998) Translation of vascular endothelial growth factor mRNA by internal ribosome entry: implications for translation under hypoxia. Mol Cell Biol, 18, 3112–3119.

13. Wang G, Jiang B, Rue E, Semenza G (1995) Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix–loop– helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 5510–5514.

14. Semenza GL (2000) HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol, 88, 1474–1480.

15. Kong T, Eltzschig HK, Karhausen J, Colgan SP, Shelley CS (2004) Leukocyte adhesion during hypoxia is mediated by HIF-1-dependent induction of beta2 integrin gene expression. Proc Natl Acad Sci USA, 101, 10440–10445.

16. Springer TA (1994) Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. Cell, 76, 301–314.

17. Collard CD, Park KA, Montalto MC et al. (2002) Neutrophil-derived glutamate regulates vascular endothelial barrier function. J Biol Chem, 277, 14801–14811.

18. Cramer T, Yamanishi Y, Clausen BE et al. (2003) HIF-1alpha is essential for myeloid cellmediated inflammation. Cell, 112, 645–657.

19. Luscinskas FW, Ma S, Nusrat A, Parkos CA, Shaw SK (2002) Leukocyte transendothelial migration: a junctional affair. Semin Immunol, 14, 105–113.

20. Eltzschig HK, Thompson LF, Karhausen J et al. (2004) Endogenous adenosine produced during hypoxia attenuates neutrophil accumulation: coordination by extracellular nucleotide metabolism. Blood, in press.

21. Eltzschig HK, Ibla JC, Furuta GT et al. (2003) Coordinated adenine nucleotide phosphohydrolysis and nucleoside signaling in posthypoxic endothelium: role of ectonucleotidases and adenosine A2B receptors. J Exp Med, 198, 783–796.

22. Synnestvedt K, Furuta GT, Comerford KM et al. (2002) Ecto-5′-nucleotidase (CD73) regulation by hypoxia-inducible factor-1 mediates permeability changes in intestinal epithelia. J Clin Invest, 110, 993–1002.

23. Lennon PF, Taylor CT, Stahl GL, Colgan SP (1998) Neutrophil-derived 5′-adenosine monophosphate promotes endothelial barrier function via CD73-mediated conversion to adenosine and endothelial A2B receptor activation. J Exp Med, 188, 1433–1443.

24. Gautam N, Olofsson AM, Herwald H et al. (2001) Heparin-binding protein (HBP/CAP37): a missing link in neutrophil-evoked alteration of vascular permeability. Nat Med, 7, 1123–1127.

25. Colgan SP, Dzus AL, Parkos CA (1996) Epithelial exposure to hypoxia modulates neutrophil transepithelial migration. J Exp Med, 184, 1003–1015.

26. Reffelmann T, Hale SL, Dow JS, Kloner RA (2003) No-reflow phenomenon persists long-term after ischemia/reperfusion in the rat and predicts infarct expansion. Circulation, 108, 2911–2917.

27. Romson JL, Hook BG, Kunkel SL, Abrams GD, Schork MA, Lucchesi BR (1983) Reduction of the extent of ischemic myocardial injury by neutrophil depletion in the dog. Circulation, 67, 1016–1023.

28. Berry CE, Hare JM (2004) Xanthine oxidoreductase and cardiovascular

disease: molecular mechanisms and pathophysiological implications. J Physiol (Lond), 555, 589–606.

29. Toyokuni S (1999) Reactive oxygen species-induced molecular damage and its application in pathology. Pathol Int, 49, 91–102.

30. Li C, Jackson RM (2002) Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. Am J Physiol, 282, C227–C241.

31. Collard CD, Lekowski R, Jordan JE, Agah A, Stahl GL (1999) Complement activation following oxidative stress. Mol Immunol, 36, 941–948.

32. Yamazaki S, Fujibayashi Y, Rajagopalan RE, Meerbaum S, Corday E (1986) Effects of staged versus sudden reperfusion after acute coronary occlusion in the dog. J Am Coll Cardiol, 7, 564–572.

33. Collard CD, Park KA, Montalto MC et al. (2002) Neutrophil-derived glutamate regulates vascular endothelial barrier function. J Biol Chem, 277, 14801–14811.

34. Kong SE, Blennerhassett LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC (1998) Ischaemia-reperfusion injury to the intestine. Aust NZ J Surg, 68, 554–561.

35. Madara JL, Patapoff TW, Gillece-Castro B et al. (1993) 5′-adenosine monophosphate is the neutrophil-derived paracrine factor that elicits chloride secretion from T84 intestinal epithelial cell monolayers. J Clin Invest, 91, 2320–2325.

36. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 342, 1334–1339.

37. Chiang N, Gronert K, Clish CB, O'Brien JA, Freeman MW, Serhan CN (1999) Leukotriene B4 receptor transgenic mice reveal novel protective roles for lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in reperfusion. J Clin Invest, 104, 309–316.

38. Panes J, Perry M, Granger DN (1999) Leukocyte–endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. Br J Pharmacol, 126, 537–550.

39. Brummelkamp TR, Bernards R, Agami R (2002) A system for stable expression of short interfering RNAs in mammalian cells. Science, 296, 550–553.

40. Kloner RA, Jennings RB (2001) Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 1. Circulation, 104, 2981–2989.

41. Wu Z-K, Iivainen T, Pehkonen E, Laurikka J, Tarkka MR (2002) Ischemic preconditioning suppresses ventricular tachyarrhythmias after myocardial revascularization. Circulation, 106, 3091–3096.

42. Jerome SN, Akimitsu T, Gute DC, Korthuis RJ (1995) Ischemic preconditioning attenuates capillary no-reflow induced by prolonged ischemia and reperfusion. Am J Physiol, 268, H2063–H2067.

43. Linden J (2001) Molecular approach to adenosine receptors: receptor-mediated mechanisms of tissue protection. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 41, 775–787.

44. Shinmura K, Xuan Y-T, Tang X-L et al. (2002) Inducible nitric oxide synthase modulates cyclooxygenase-2 activity in the heart of conscious rabbits during the late phase of ischemic preconditioning. Circ Res, 90, 602–608.

45. Park KM, Byun J-Y, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV (2003) Inducible nitricoxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. J Biol Chem, 278, 27256–27266.

46. Park KM, Byun J-Y, Kramers C, Kim JI, Huang PL, Bonventre JV (2003) Inducible nitricoxide synthase is an important contributor to prolonged protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney. J Biol Chem, 278, 27256–27266.

47. Marzi I, Buhren V, Schuttler A, Trentz O (1993) Value of superoxide dismutase for prevention of multiple organ failure after multiple trauma. J Trauma, 35, 110–120.

48. Salvemini D, Cuzzocrea S (2003) Therapeutic potential of superoxide dismutase mimetics as therapeutic agents in critical care medicine. Crit Care Med, 31, S29–S38.

49. Weisman HF, Bartow T, Leppo MK et al. (1990) Soluble human complement receptor type 1: in vivo inhibitor of complement suppressing post-ischemic myocardial inflammation and necrosis. Science, 249, 146–151.

50. Shernan SK, Fitch JC, Nussmeier NA et al. (2004) Impact of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg, 77, 942–950.

51. Svensson LG , Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ.Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg. 1993 Feb;17(2):357-68; discussion 368-70.

52. Crawford ES , Crawford JL, Safi HJ, Coselli JS, Hess KR, Brooks B, Norton HJ, Glaeser DH. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. J Vasc Surg. 1986 Mar;3(3):389-404.

53. Crawford ES, Mizrahi EM, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ, Patel VM. The impact of distal aortic perfusion and somatosensory evoked potential monitoring on prevention of paraplegia after aortic aneurysm operation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988 Mar;95(3):357-67. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg 1989 May;97(5):665.

54. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Influence of segmental arteries, extent, and atriofemoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic operations. J Vasc Surg. 1994 Aug;20(2):255-62.

55. Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ. Partial cardiopulmonary bypass, hypothermic circulatory arrest, and posterolateral exposure for thoracic aortic aneurysm operation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1987 Dec;94(6):824-7.

56. Büket S, Yağdı T, Çıkırıkçıoğlu M, Özbaran M. Distal Aort Cerrahisi Sırasında Spinal Kord Korunması. Büket S, Yağdı T (Eds). Aort Cerrahisi. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım a.ş. İstanbul, 2003;65-133..

57. Acher CW, Wynn MM, Hoch JR, Kranner PW. Cardiac function is a risk factor for paralysis in thoracoabdominal aortic replacement. J Vasc Surg. 1998 May;27(5):821-8; discussion 829-30.

58. Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Brewster DC, Gertler JP, Moncure AC, LaMuraglia GM, Abbott WM. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg. 1997 Feb;25(2):234-41; discussion 241-3.

59. Cooley DA. Single-clamp repair of aneurysms of the descending thoracic aorta. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Jan;10(1):87-90.

60. Livesay JJ, Cooley DA, Ventemiglia RA, Montero CG, Warrian RK, Brown DM, Duncan JM. Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. Ann Thorac Surg. 1985 Jan;39(1):37-46.

61. Safi HJ, Winnerkvist A, Miller CC 3rd, Iliopoulos DC, Reardon MJ, Espada R, Baldwin JC. Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg. 1998 Oct;66(4):1204-9.

62. Coselli JS, LeMaire SC, Miller CC, Schmittling ZC, Köksoy C, Pagan J, Curling PE Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: A risk factor analysis Annals of Thoracic Surgery 2000;69:409-414

63. Biglioli P, Spirito R, Porqueddu M, Agrifoglio M, Pompilio G, Parolari A, Dainese L, Sisillo E. Quick, simple clamping technique in descending thoracic aortic aneurysm repair. Ann Thorac Surg. 1999 Apr;67(4):1038-43; discussion 1043-4.

64. Pontius RG, Brockman HL, Hardy EG, Cooley DA, DeBakey ME. The use of hypothermia in the prevention of paraplegia following temporary aortic occlusion: experimental observations. Surgery. 1954 Jul;36(1):33-8.

65. Dillon ML , Young WG , Sealy WC . Aneurysm of descending thoracic aorta. Ann Thorac Surg 1967;3:430-438

66. Crawford ES, Hess KR, Cohen ES, et al. Ruptured aneurysm of descending thoracic and thoracoabdominal aorta: Analysis according to size and treatment. Ann Surg 1991;213:417-426

67. Gott VL. Heparinized shunts for thoracic vascular operations. Ann Thorac Surg. 1972 Aug;14(2):219-20.

68. Donahoo JS, Brawley RK, Gott VL. The heparin-coated vascular shunt for thoracic aortic and great vessel procedures: a ten-year experience. Ann Thorac Surg. 1977 Jun;23(6):507-13.

69. Molina JE, Cogordan J, Einzig S, Bianco RW, Rasmussen T, Clack RM, Borgwardt B. Adequacy of ascending aorta-descending aorta shunt during cross-clamping of the thoracic aorta for prevention of spinal cord injury. J Thorac Cardiovasc Surg. 1985 Jul;90(1):126-36.

70. Kaplan DK, Atsumi N, D'Ambra MN, Vlahakes GJ. Distal circulatory support for thoracic aortic operations: effects on intracranial pressure. Ann Thorac Surg. 1995 Feb;59(2):448-52.

71. Verdant A, Cossette R, Page A, Baillot R, Dontigny L, Page P. Aneurysms of the descending thoracic aorta: three hundred sixty-six consecutive cases resected without paraplegia. J Vasc Surg. 1995 Mar;21(3):385-90; discussion 390-1.

72. Comerota AJ, White JV. Reducing morbidity of thoracoabdominal aneurysm repair by preliminary axillofemoral bypass. Am J Surg. 1995 Aug;170(2):218-22.

73. Follis FM, Blisard KS, Varvitsiotis PS, Pett SB Jr, Temes RT, Wernly JA. Selective protection of gray and white matter during spinal cord ischemic injury. Ann Thorac Surg. 1999 May;67(5):1362-9.

74. Cunningham JN Jr , Laschinger JC , Merkin HA , Nathan IM , Colvin S , Ransohoff J , Spencer FC . Measurement of spinal cord ischemia during operations upon the thoracic aorta: initial clinical experience. Ann Surg. 1982;196(3):285-96

75. Cambria RP. Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. Rutherford RB (Ed). Vascular Surgery (Fifth Edition). WB Saunders Company Ltd. Pensnsylvania, 2000; 1303-1326.

76. Szwerc MF, Benckart DH, Lin JC, Johnnides CG, Magovern JA, Mogovern GJ Jr, Mogoven GJ Sr. Recent clinical experience with left heart bypass using a centrifugal pump for repair of traumatic aortic transaction. Ann Surg 1999;230:484-90.

77. Leach WR, Sundt TM 3rd, Moon MR; Cardiopulmonary Perfusion Staff. Oxygenator support for partial left-heart bypass. Ann Thorac Surg 2001;72:1770-1.

78. Büket S, Atay Y, Çıkırıkçıoğlu M, Sarıbülbül O. Dejeneratif Aort Anevrizmaları. Büket S, Yağdı T (Eds). Aort Cerrahisi. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım a.ş. İstanbul, 2003; 259-277.

79. Eren NT. Torakoabdominal Aort Anevrizmaları. Eren NT (Ed) Aort Cerrahisi. Çağdaş Medikal Kitabevi Ankara, 2003; 245-281

80. Svensson LG, Crawford ES. Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1997.

81. Svensson LG. Central nervous system injury after aortic operations: profits of amending old ways.Ann Thorac Surg. 1997 Jan;63(1):9-11.

82. Borst HG, Jurmann M, Bühner R, Laas J. Risk of replacement of descending aorta with a standadized left heart bypass technique. J Thorac Cardivasc Surg 1994;107:126

83. Coselli JS, LeMaire SA. Left heart bypass reduces paraplegia rates after thoracoabdominal aortic aneurysm repair**.** Ann Thorac Surg. 1999;67(6):1931-4

84. Cosselli JS, Conklin LD, LeMaire SA. Thoracoabdominal aortic aneurysm repair: review and update of current strategies. Ann Thorac Surg 2002;74:S1881-4.

85. Davison JK, Cambria RP, Vierra DJ, Columbia MA, Koustas G. Epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair. J Vasc Surg. 1994 Aug;20(2):304-10.

86. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Thoracoabdominal aortic aneurysms associated with celiac, superior mesenteric, and renal artery occlusive disease: methods and analysis of results in 271 patients. J Vasc Surg. 1992 Sep;16(3):378-89; discussion 389-90.

87. Büket S, Yağdı T, Hamulu A, Aşkar F. Distal Dejeneratif Aort Anevrizmalarında Cerrahi. Büket S, Yağdı T (Eds). Aort Cerrahisi. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım a.ş. İstanbul, 2003; 303-347.

88. Aomi S, Hashito A, Tagusari O, et al. A new supportive method of aortic aneurysm surgery: centrifugal left heart bypass cmbined with an oxygenator and a heat exchanger. Artif Organs 1996;20:700-3.

89. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann Surg. 1950;132(5):849-66.

90. Barnard CN, Schrire V. The surgical treatment of acquired aneurysm of the thoracic aorta. Thorax 1963;18:101

91. Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, et al: Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta: determinants of operative mortality and neurologic outcome. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;07:788

92. Rokkas CK , Sundaresan S , Shuman TA , et al. Profound systemic hypothermia protects the spinal cord in a primate model of spinal cord ischemia. J Thorac Cardiovasc Surg. 1993;106(6):1024-35.

93. Faden AI , Simon RP . A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. Ann Neurol 1988;23:623-26

94. Hagerdal M , Harp J , Nilsson L , Siesjo BK . The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. J Neurochem. 1975;24(2):311-6

95. Kimura T, Murako R, Chiba Y, et al. Effect of deep hypothermic circulatory arrest on cerebral anaerobic metabolisms: preliminary report. Nippon Geka Zasshi 1994;95:480

96. Griepp RB, Ergin MA, Lansman SL, Galla JD, Pogo G. The physiology of hypothermic circulatory arrest. Semin Thorac Cardiovasc Surg.1991;3:188-93

97. Moriyama Y, Iguro Y, Hisatomi K, et al. Thoracic and thoracoabdıminal aneurysm repair under deep hypothermia using subclavian arterial perfusion. Ann Thorac Surg 2001;71.29-32

98. Reich DI, Uysal S, Ergin MA, Bodian CA, Hossain S, Griepp RB. Retrograde cerebral perfusion during thoracic aortic surgery and late neuropsyshological dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:594-600

99. McCullough JN, Zhang N, Reich DL, et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. Ann Thorac Surg 1999;67:1895.

100. Kouchouskos NT, Masetti P, Rokkas CK, Murphy SF, Blackstone EH. Safety and efficacy of hypotermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Ann Thorac Surg. 2001;72:699-707.

101. Caramutti VM, Dantur JR, Favaloro MR, Weinschelbaum EF, Favaloro RG. Deep hypothermia and circulatory arrest as an elective technique in the treatment of type B dissecting aneurysm of the aorta. J Cardiac Surg 1989;4:206-15

102. Westaby S. Hypothermic thoracic and thoracoabdominal aneurysm operation: A central cannulation technique. Ann Thorac Surg 1992;54:253-8

103. Farid C, Joel L, Mary J.D, et al: Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Chest. 1996;109:799-809

104. Sun J, Hirsch D, Svensson G: Spinal cord protection by papaverine and intrathecal cooling during aortic crossclamping. J. Cardiovascular Surgery (Torino). 1998;39: 839-42.

105. Svensson L.G, Von Ritter C.M, Groeneveld H.T: Crossclamping of the thoracic aorta: influence of aortic shunts, laminectomy, papaverine, calcium channel blocker, allopurrinol, and superoxide dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. Annals of Surgery. 1986;206:38-47.

106. Maughan R.E, Mohan C, Nathan I.M: Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. Annals of Thoracic Surgery. 1992;54:818-25.

107. Svensson L.G, Patel V, Robinson M.F, et al: Influence of preservation or perfusion of intraoperatively identifed spinal cord blood supply on spinal motor evoked potentials and paraplegia after aortic surgery. Journal of Vascular Surgery. 1991;13:355-65.

108. Hollier L.H, Moore W.M: Avoidance of renal and neurologic complications following thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Acta. Chir. Scand. Supp. 1990;555:129-35.

109. Svensson L.G, Hess K.R, Coselli J.S, et al: A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. Journal of Vascular Surgery. 1991;14:271-82.

110. Blaisdell F.W, Cooley D.A: The mechanism of parapleji after temporary thoracic aortic occlusion and its relationship to spinal fluid pressure. Surgery. 1962;51:351- 55.

111. Miyamoto K, Ueno A, Wada T, et al: A new and simple method for preventing spinal cord damage following temporary occlusion of thoracic aorta by dranining the cerebrospinal fluid. J. Cardiovascular Surgery 1960;16 :188-97.

112. Svensson L.G, Hess K.R, Diagostino RS et al: Reduction of neurologic injury high risk thoracoabdominal aortic operation. Ann. Thorac. Surgery. 1998;66:132-8.

113. Fowl R.J. Patterson R.B. Gewirtz R.J, et al: Protection against postischemic spinal cord injury using a new 21- aminosteroid. Journal of Surg. Res. 1990;48:597-600.

114. Schittek A, Bennink B, Cooley D.A, et al: Spinal cord protection with intravenous nimodipine: a functional and morphologic evaluation. Journal of Thoracic and Cardiovas. Surgery.1992;104:1100-5.

115. Svensson L.G, Crawford E.S: Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: Clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Current Problems in Surgery. 1992;Part -I:819-89.

116. Tobinaga S: Spinal kord protection: effect of N-methyl-D-aspartate receptör antagonist Mk-801 for spinal cord ischemia in a rabbit model. J. Kurume Med. 2000;47: 45-53.

117. Michael C.M, Lorne H.B, Scott E.L, et al: Prevention spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. Annals of Thoracic Surgery. 1995;59:245-52.

118. Chan P.H, Longar S, Fishman R.A: Protective effects of liposom entrapped superoxide dismutase on post-traumatic brain edema. Ann. Neurol. 1987;21:540- 7.

119. Coselli JS, LeMaire SA, Köksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia following thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Results of a prospective randomized trial. Journal of Vascular Surgery 2002;35:631-940

120. Wan IY, Angelini GD, Bryan AJ, Ryder I, Underwood MJ. Prevention of spinal cord ischaemia during descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2001;19:203.

121. Tetik O, Islamoglu F, Goncu T, Cekirdekci A, Buket S. Reduction of spinal cord injury with pentobarbital and hypothermia in a rabbit model. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002;24:540.

122. Yu QJ, Wang YL, Zhou QS, Huang HB, Tian SF, Duan DM. Effect of repetitive ischemic preconditioning on spinal cord ischemia in a rabbit model. Life Sci. 2006 Sep 5;79(15):1479-83.

123. Gurcun U, Discigil B, Boga M, Ozkisacik E, Badak MI, Yenisey C, Kurtoglu T, Meteoglu I. Is remote preconditioning as effective as direct ischemic preconditioning in preventing spinal cord ischemic injury?. J Surg Res. 2006 Oct;135(2):385-93.