

T.C

KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ

ANABİLİM DALI

**RESVERATROLÜN SPİNAL KORD İSKEMİ-REPERFÜZYON**

**HASARI ÜZERİNE ETKİSİ**

**DENEYSEL ÇALIŞMA**

**DR.KAPTANIDERYA TAYFUR**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**DOÇ.DR.İSMAİL KORAMAZ**

**TRABZON-2009**

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	ii
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	iv
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vi
<b>RESİMLER DİZİNİ</b> .....	vii
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>2.GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Aort Cerrahisinin Tarihsel Gelişimi .....	3
2.2. Aortun Anatomik ve Histolojik Özellikleri.....	6
2.3. Etyoloji ve Patogenez .....	7
2.4. Sınıflama .....	10
2.5. İnsidans ve Doğal Seyir .....	12
2.6. Risk Faktörleri .....	14
2.7. Semptom,Bulgular ve Klinik .....	15
2.8. Tanı,İzlem ve Pre-op Değerlendirme .....	17
2.9. Cerrahi Endikasyonlar .....	21
2.10. Cerrahi .....	22
2.10.1. Anestezi .....	22
2.10.2. Cerrahi İnsizyon.....	24
2.11. İskemi-Reperfüzyon Hasarı.....	25
2.11.1. İskemi.....	26
2.11.2. Reperfüzyon.....	29
2.12. Spinal Kord.....	34
2.12.1. Spinal Kord Anatomisi ve Kanlanması .....	34
2.12.2. Aort Oklüzyonu ve İskemi-Reperfüzyon Hasarının Spinal Korda Etkileri .....	37

2.12.3. No-Reflow Fenomeni ve Spinal Kord.....	41
2.12.4. Spinal Kord Koruma Yöntemleri .....	42
2.12.4.1. Basit Klemp Tekniği.....	43
2.12.4.2. Distal Aort Perfüzyonu.....	45
2.12.4.2.1. Pasif Şant. ....	46
2.12.4.2.1. Aktif Distal Perfüzyon.....	47
2.12.4.3.Derin Hipotermik CPB ve Total Sirkulatuar Arrest....	51
2.12.4.4. Serebrospinal Sıvı Drenajı.....	55
2.12.4.5.Hipotermi ve Lokal Spinal Kord Soğutması. ....	56
2.12.4.6. Segmenter Arterlerin Selektif Perfüzyonu. ....	57
2.12.4.7. Somatosensoriyel Evoked Potansiyel Monitorizasyonu (SSEP) .....	58
2.12.4.8. Miyojenik Motor Evoked Monitorizasyonu (MEP )	58
2.12.4.9. Spinal Kord Perfüzyonunu Sağlayan Vasküler Dağılımın Belirlenmesi .....	59
2.12.5. Spinal Kord Korumasında Farmakolojik Ajanlar .....	60
2.13. Resveratrol.....	60
2.13.1. Nitrik Oksid .....	60
2.13.2. Resveratrol.....	63
<b>3.MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>67</b>
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>72</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>79</b>
<b>6.ÖZET. ....</b>	<b>83</b>
<b>7.KAYNAKLAR .....</b>	<b>84</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

TAAA → Torakoabdominal aort anevrizması

AAA → Abdominal aort anevrizması

NO → Nitrik oksid

NOS → Nitrik oksit sentetaz

L-NAME → L<sup>G</sup> -nitro-L-arjinin metil ester

M Ö → Milattan önce

A T P → Adenozin trifosfat

XDH → Ksantin dehidrogenaz

XO → Ksantin oksidaz

O<sub>2</sub><sup>-</sup> → Süperoksit

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> → Hidrojen peroksit

OH<sup>-</sup> → Hidroksil radikali

COX → Siklooksijenaz

PG → Prostaglandin

MPO → Myeloperoksidaz

MDA → Malondialdehid

TX → Trombaksan

I/R → İskemi-Reperfüzyon

VCAM 1 → Vascular cell adhesion molecule-1

ICAM 1 → Intercellular adhesion molecule-1

SOD → Süperoksit dismutaz

ONOO<sup>-</sup> → Peroksinitrit

TNF- $\alpha$  → Tümör necrosis faktör

HE → Hematoksilen eozin

cGMP → Siklik guanozin monofosfat

KOAH → Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

yNOS → Yapısal NOS

i NOS → İndüklenebilir NOS

DHSA → Derin hipotermik sirkulatuar arrest

NMDA → N-metil-D-aspartat

AMPA → Alfa-Amino 3-Hidroksi-5-Metilisokzasole-4-Propionik asit.

## TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo</b> TAA'ların etyolojik sınıflaması.....	9
<b>Tablo</b> TAA cerrahisinde pre-op risk faktörleri .....	20
<b>Tablo</b> Serbest radikallerin başlıca oluşum mekanizmaları .....	30
<b>Tablo</b> Arteria radikularis magna'nın insanlardaki lokalizasyon oranları .....	36
<b>Tablo 5:</b> Spinal kord hasarı gelişmesini belirleyen faktörler.....	38
<b>Tablo 6:</b> Spinal kord'u koruma teknikleri.....	42
<b>Tablo 7:</b> Basit klemp tekniğinin avantajları.....	44
<b>Tablo 8:</b> Pasif distal perfüzyonun dezavantajları.....	47
<b>Tablo 9:</b> Aktif distal perfüzyonun avantajları.....	51
<b>Tablo 10:</b> Hipotermimin nöroprotektif etkisinin mekanizmaları.....	52
<b>Tablo 11:</b> Derin hipotermik sirkulatuar arrestin kullanılacağı lezyonlar .....	55
<b>Tablo 12:</b> Derin hipotermik sirkulatuar arrestin avantajları .....	55
<b>Tablo 13:</b> Reperfüzyon hasarında kullanılan farmakolojik ajanlar .....	60
<b>Tablo 14:</b> Resveratrolün ana biyolojik aktiviteleri .....	64
<b>Tablo 15:</b> Kontrol ve çalışma grupları.....	67
<b>Tablo 16:</b> Grupların tarlov skorları.....	72
<b>Tablo 17:</b> Grupların ortalama biyokimyasal değerleri .....	72
<b>Tablo 18:</b> Spinal kord I/R hasar skorlama sonuçları .....	73
<b>Tablo 19:</b> Grupların kruskal-wallis test sonuçları .....	75

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> Fuziform ve sakküler anevrizma.....	10
<b>Şekil 2:</b> TAAA'nın Crawford sınıflaması.....	11
<b>Şekil 3:</b> I/R'u takiben oksijen radikali oluşumunun ksantin oksidaz yolu.....	28
<b>Şekil 4:</b> I/R hasarının biyokimyasal mekanizması.....	33
<b>Şekil 5:</b> Nitrik oksit'in koruyucu ve zararlı etkileri.....	62
<b>Şekil 6:</b> Trans ve Cis resveratrol.....	64

## RESİMLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Resim 1:</b> Median laparotomi insizyonu .....	68
<b>Resim 2:</b> Santral arter-ven kateterizasyonu .....	68
<b>Resim 3:</b> Aortun 0-0 ipekle dönülmesi .....	69
<b>Resim 4:</b> Aortun klempenmesi.....	69
<b>Resim5:</b> Laparotomi insizyonunun kapatılması.....	70
<b>Resim 6:</b> Normal histolojik görünüm .....	73
<b>Resim 7:</b> Ciddi hücresel hasar.....	74
<b>Resim 8:</b> Orta derecede hücresel hasar .....	74
<b>Resim 9:</b> Hafif derecede hücresel hasar .....	75



## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Spinal kord hasarının mekanizması oldukça karmaşık ve multifaktöriyel bir süreç izlemektedir. Günümüzde hem anestezi hem de kardiyovasküler cerrahideki gelişmelere rağmen torakoabdominal cerrahiler sonrasında spinal kord hasarına bağlı görülen paraparezi ve parapleji halen en önemli ve korkulan bir komplikasyon olmakla beraber insidansı %3 ila %30 arasında değişmektedir. Spinal kord iskemisine bağlı nörolojik komplikasyonlar , iskeminin süresi ,şiddeti , kan akımının yeniden sağlanması ve reperfüzyon hasarı ile ilgilidir.Bu nedenlerden dolayı operatif ve non-operatif birçok metod kullanılarak spinal kordun iskemiye toleransı artırılmaya ve nörolojik hasarı minimale indirmeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır (1).

İskemi sonrası gelişen spinal kord hasarında pek çok faktör etkilidir. Metabolizmanın sürdürülmesi için ihtiyaç duyulan enerji eksikliğinin yanında eksitoksisite , infarkt çevresinde depolarizasyon dalgası oluşumu , oksidatif stres ve gen ekspresyonundaki değişiklikler spinal kord hasarı patogeneğinde önem taşır. Bu faktörler arasında belkide en önemlisi reperfüzyon sonrasında oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonu ve yaygın hücre ölümü olarak kabul edilmektedir. Serbest oksijen radikallerinin sitokinler üzerinden sinir dokusunda iskemi ve reperfüzyon sonrası oluşan inflamatuvar reaksiyonların gelişiminde etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bu toksik radikallere karşı girişimler sinir dokusunun iskemi-reperfüzyon hasarından korunmasında büyük önem taşımaktadır (2).

İskemi şiddetinin azaltılması için ; BOS drenajı , hipotermi , interkostal ve lumbar arter reimplantasyonu , parsiyel bypass ve şantlar gibi teknikler ile ek farmakolojik tedaviler günümüze kadar denenip kullanılmıştır.Anca bu teknik ve farmakolojik yaklaşımlarla genel kabul gören bir çözüm geliştirilememiştir (3).

Resveratrol (3,4,5 trihidroksi stilben ) , doğada üzüm kabuğunda bulunan polifenol yapıda doğal ve kuvvetli bir antioksidandır (2). Resveratrol'un antioksidan özelliği ve endotelyal nitrik oksit (NO) üretimini artırması, torakoabdominal aort cerrahisi sırasında resveratrol'un intravenöz verilmesinin iskemi-reperfüzyon hasarını önleyici , spinal kord koruyucu etkisinin olup olmadığını araştırmaya yöneltmiştir.

Bu çalışmada antioksidan ve vazodilatatör özellikleri nedeniyle resveratrol'un spinal kord iskemi-reperüzyon hasarında koruyucu etkisini araştırmak istedik.Aynı zamanda bir nitrik oksid sentaz inhibitörü olan L-NAME ile kombine kullanılarak ; iskemi-reperfüzyonda doku hasarına neden olabilen nitrik oksid salınımını bloke ederek Resveratrol+L-NAME kombinasyonunun spinal kord İ/R hasarına koruyucu etkisinin ne düzeyde olacağını araştırmayı amaçladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Aort Cerrahisinin Tarihsel Gelişimi

Aort cerrahisi ve hastalıkları ile ilgili bilinen ilk yazılı kayıtlar M.Ö 131-200 yıllarına kadar uzanmaktadır. Bu dönemde ilk defa kullanılan ‘anevrizma’ terimi Yunanca kökenlidir ve genişleme anlamına gelmektedir. Anevrizma’nın ilk tanımı de Yunan’lı bilim adamı Galen’e aittir. Galen arterler genişlediği zaman oluşan hastalığı ‘anevrizma’ olarak isimlendirmiştir (4).

M.Ö 2.yüzyılda yaşamış olan Antyllus anevrizmatik arterin proksimal ve distalini bağlayarak ligasyon yöntemini tarif etmiş , travmaya bağlı yalancı anevrizmalar ile dejeneratif veya sifilitik kökenli silindirik şeklindeki anevrizmalar arasındaki farkları vurgulamıştır. Arterin proksimal kısımdan ligatüre edilmesine Anel , distal kısımdan ligatüre edilmesine Brasdor , anevrizmanın hemen önünden ve arkasından ligatüre edilmesine Pasquin operasyonu adı verilmiştir. Pasquin operasyonunun modifiye edilmiş şekli olan Antyllus operasyonunda ligasyona ilave olarak anevrizma kesesi boşaltılmakta ve sarılarak paketlenmektedir (4,5).

Andreas Vesalius 1555 yılında abdominal aort anevrizmasını bir hastada vertebranın yanında pulsasyon veren bir tümör olarak tanımlamış ve ‘aortun dilatasyonu’ adını vermiştir(6). 1728 yılında Lancisi abdominal aort anevrizmaları hakkında yazdığı kitabında anevrizmaların etyolojisi , patolojisi ve vaka takdimlerini yayınlamıştır (4). William Hunter arteriovenöz fistüllerin tanımı ve popliteal anevrizmaların cerrahi tedavisine katkıları ile bilinir. 1756’da aort diseksiyonu’nu üçüncü tip anevrizma olarak tarif etmiştir. Morgagni 1761 yılında anevrizma diseksiyonlarını tarif etmiştir. 1817 yılında Sir Astley Cooper

, rüptüre eksternal iliak anevrizmalı hastanın aortunu bifurkasyon seviyesinden bağlamıştır (4,7).

Moore ve arkadaşları 1864 yılında bir torasik anevrizmanın içine pıhtı oluşturmak amacıyla yabancı cisim yerleştirmişler ve oluşan pıhtı ile anevrizma rüptürünü engellediklerini düşünmüşlerdir (4,7). Anevrizma tedavisinde geliştirilen bir diğer yöntem de anevrizma'nın çevresine sarılan 'cellophane' gibi plasti film tabakaları ile periarteriyel fibrozis oluşumunu uyarmak ve anevrizmanın çevre dokulara yapışmasını sağlayarak rüptürü önlemektir. Chandy ve Harrison bu tedavi yöntemini ilk uygulayan araştırmacılarıdır (4,8).

Anevrizmanın tedavisinde ve bunun yanında arteriyel dolaşımın devamlılığının sağlanmasına yönelik ilk yöntem ise 1888 yılında Matas tarafından önerilen 'obliteratif endoanevrizmorafi'dir'. Matas o güne kadar anevrizma tedavisinde kullanılan teknikleri de kan basıncının azaltılması , dolaşımın velositesi'nin düşürülmesi , kanın koagülabilesi'nin artırılması ve anevrizma içine yerleştirilen araçlarla trombüs gelişiminin sağlanması olarak sınıflamıştır (9).

Günümüzde yapılan anevrizma cerrahisi ise homogreft arteriyel dokuların ve sentetik greftlerin kullanıma girmesiyle başlamıştır. Fransız cerrah Alexis Carrel , operatif teknikler ve bypass greftlerin deneysel kullanımı konusunda önemli çalışmalar yapmıştır (4,7).

Anevrizma'nın cerrahi onarımını greft kullanarak ilk kez 1951 yılında Charles Dubost yapmıştır. Dubost infrarenal abdominal aort anevrizmalı 51 yaşındaki bir hastada ekstraperitoneal yaklaşım ve torakoabdominal insizyon kullanarak torasik aortik homogreft tedavisini gerçekleştirmiştir (10).

De Bakey ve Cooley 1952 yılında bifurke aortik homogreft ile infrarenal düzeydeki abdominal aorta'dan iliak arterlere bypass yapmışlar ve abdominal aort anevrizmalı 7 hastada homogreft kullanımını bildirmişlerdir (11).

Asendan ve arkus aort anevrizmalarında cerrahi tamir 1950 yılından sonra kalp-akciğer pompasının Gibbon'un öncülüğünde klinik kullanıma girmesiyle mümkün olmuştur. 1950'li yıllarda Cooley ve De Bakey Houston'da asendan

aort anevrizmasını ve 1957 yılında da arkus aorta anevrizmasını kardiopulmoner bypass(CPB) ve homogreft arter dokusu kullanarak başarılı şekilde tamir etmişlerdir (12).

Homogreft dokular o yıllarda aortik operasyonlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ancak erken ve geç dönem takiplerde bu greftlerin çeşitli dezavantajları ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine sentetik greft materyallerine yönelim olmuştur. Voorhes , Jareztki ve Blackmore 1952 yılında plastik fiber ve Vinyon-N karışımı greflerini ilk kez klinik kullanıma sunmuşlardır. 1958 yılında De Bakey ise 'felexible knitted dacron' greftlerin klinik kullanımını tarif etmiştir (13).

Damar cerrahisi'nin tamiri en zor lezyonlarından olan torakoabdominal aort anevrizması'nın (TAAA) cerrahi tedavisine Etheredge ve Crawford öncülük etmiştir. 1954 yılında Etheredge ilk başarılı TAAA tamirini sunmuştur. Crawford ise 1965 yılında endovasküler inklüzyon tekniği kullanarak bir TAAA greftlemiş ve TAAA tamiriyle ilgilialen geçerli olan prensipleri sunmuştur (14). 1965 yılında De Bakey , De Bakey klasifikasyonu denen ve halen kullanılan sınıflamayı bildirmiştir. 1967 yılında Vincent Gott desenden aort operasyonlarında kros-klemp sonrası ortaya çıkan hemodinamik problemleri azaltılması için şant tekniklerini geliştirmiştir.

Arkus aorta anevrizmaları'nın cerrahi tedavisi sırasında karşılaşılan sorunlar Griep ve Ergin'in 1975 yılında derin hipotermi ve total sirkulatuar arrest'i kullanmaya başlamasıyla önemli ölçüde azalmıştır (15).

Bütün bu çabalar sonucunda bugün için aort hastalıkları'nın cerrahi tedavisinde kullandığımız temel prensipler oluşturulmuştur. Günümüzde daha etkili , mortalite ve morbidite'nin daha düşük olduğu yeni yöntemler bulmaya yönelik çalışmalar araştırmacılar tarafından sürdürülmektedir.

## 2.2. Aort'un Anatomik ve Histolojik Özellikleri

Desenden aorta yaklaşık 4.torakal vertebra hizasından başlar ve posterior mediastende kolumna vertebralis'in sol kenarından aşağıya doğru ilerleyerek , 12. torakal vertebra hizasında diyafragma'yı geçerek batına girer ve abdominal aorta adını alır. Aorta kaudal yönde seyrederken vertebral kolonun solundan önüne orta hatta doğru yer değiştirir. Abdominal aorta , hiatusun hemen distalinde yaklaşık T12 hizasında çölyak trunkusu verir. Birinci lumbar vertebra hizasında superior mezenterik arteri veren aorta'dan yaklaşık 1-2cm aşağıda renal arterler çıkar. 3. lumbar vertebra düzeyinde inferior mezenterik arter ayrılır ve 4 hizasında iliak bifurkasyonu oluşturur.

Aort klinikte farklı segmentlere ayrılarak incelenmektedir.

Valsalva Sinüsleri: Aort kapağın valüllerinden sinotübüler bileşkeye kadar olan segment.

Sinotübüler Bileşke: Valsalva sinüsleri ile asendan aort arasındaki geçit bölgesi.

Asendan Aort: Sinotübüler bölge ile innominate arter çıkışı arasındaki bölge.

Arkus Aorta: Innominate arter çıkışının proksimali ile sol subklavyen arter çıkışının distali arasındaki bölge.

Desenden Aort: Sol subklavyen ter çıkışının distali ile diyafragmadaki aortik hiatus arasında yer alan bölge.

Abdominal Aort: Aortik hiatustan bifurkasyona kadar uzanan bölge.

Suprarenal → Çölyak arter ile renal arterler arasındaki bölge.

İnfrarenal → Renal arterler ile aort bifurkasyonu arasındaki bölge.

Normal aort dokusu insanlarda 5 farklı tabakadan oluşur. En içteki tabaka olan tunika intima endotel hücreleri içermektedir ve az miktarda temel madde ile bağ dokusundan oluşan bazal membran üzerine yerleşmiştir. Tunika intima ve tunika media arasındaki sınır elastik liflerden oluşan internal elastik lamina ile ayrılmaktadır. Aort duvarına şeklini veren tunika media konsantrik olarak yerleşmiş aort dokusundan oluşmuştur. Ayrıca proteoglikandan oluşan temel madde ve düz kas hücreleri içermektedir. Tunika media'nın 1/3 dış kısmı vazovazorumlardan beslenmektedir. Tunika media ile en dış tabaka olan tunika adventisya arasında eksternal elastik lamina yer almaktadır. Güçlü bir tabaka olan tunika adventisya , kollajen ve elastik lifler içermektedir.

### **2.3. Etyoloji ve Patogenez**

Anevrizma temel olarak arterin normal bütünlüğünün bozulması sonucu gelişir. TAAA etyolojisinin'de en önemli faktörün media tabakasındaki dejenerasyona bağlı olduğu ancak intimayı ilgilendiren aterosklerozun çoğunlukla olaya eklendiği kabul görmektedir. Medial dejeneratif hastalıkta temel patoloji elastik liflerde azalma ve düzensizliktir. Elastin aort'un elastik özelliği , kollajen ise yapısal kuvveti için gereklidir. Elastik dokunun kaybı progresif dilatasyona ve bu artış birim alandaki kollajen miktarında azalmaya neden olur. Bunlardan dolayı aort duvarı zayıflar , artmış çap ve incelmış duvar kombinasyonu duvar geriliminde artışa neden olur.

Media tabakasındaki dejenerasyondan sonra TAAA'na yol açan ikinci en sık sebep kronik aort diseksiyonudur. Kronik diseksiyona sekonder anevrizma gelişen hastalar dejeneratif anevrizmaları olanlara göre daha genç ve anevrizmatik alan daha yaygındır. Spontan aort diseksiyonu gelişen hastaların %25'i literatüre göre , yalancı lümenin dış duvarının kronik anevrizmal

dilatasyonu sonucu geç dönem anevrizma rüptürü nedeniyle ölüm riski altındadır (16).

TAAA'nın etyolojisinde genetik geçişli konnektif doku hastalıklarında önemli bir faktördür. Otozomal dominant geçişli Marfan Sendromu , aort anevrizması ve diseksiyonu ile birlikte en sık görülen bağ dokusu hasalıdır. Marfan sendromunda mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi torakoabdominal aort anevrizması , torasik aort diseksiyonu , aort yetmezliğini içeren kardiyovasküler komplikasyonlardır. Bu sendromda , 15.kromozomun uzun kolunda olan fibrilin geninde (FBN1) mutasyon vardır. FBN1 , ekstrasellüler bir glikoproteindir ve mikrofibrillerin yapıtaşı olarak elastin ile birlikte aort duvarının biyomekanik özelliklerini belirler. Mutasyon sonucu elastik fibrillerin fragmantasyonu ve aşırı mukopolisakkarid birikimi olur , bu da aort duvarında zayıflamaya yol açar. Bu hastalarda elastik lif kaybına düz kas hücrelerinin kaybıda eşlik eder. Kistik medial nekroz denen bu durum Marfan sendromlularında anevrizma ve diseksiyona neden olan patolojidir (18).

Ateroskleroz , herhangi bir medial hastalıkla beraber olabilir ve genelde kronik anevrizmalı yaşlı hastalarda görülür. Son yıllarda özellikle yaşlı hastalardaki aort anevrizmalarının tarifinde aterosklerotik anevrizma yerine anevrizmal medial dejeneratif hastalık terimi kullanılmaktadır. Bunun nedeni , anevrizma zemininde her zaman aterosklerozun bulunmaması , bulunduğu zaman sıklıkla aort'un media tabakasını ilgilendirmemesidir. Oysa periferik damarlarda ve koroner arterlerde rastlanan ateroskleroz çoğunlukla intima tabakasını tutmaktadır. Aortun media tabakasının aterom , fibrozis ve skar dokusu tarafından infiltrasyonu'nun dejenerasyona bağlı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (19).

Anevrizma etyolojisinde infeksiyon da önemli rol oynar ve infeksiyona sekonder TAAA'larına yaklaşım daha komplikedir. Çünkü prostetik greftin kontamine bir alana insitu rekonstrüksiyonu gereklidir. TAA'larda en sık izole edilen bakteriler salmonella , stafilokoklar , mycobacterium tuberculosis ve



treponema pallidum'dur. Enfeksiyon orjinli anevrizmaların çoğunluğu sakkülerdir. Mikotik anevrizmalar sıklıkla arkus aorta'nın kısa kenarında visseral dalların karşısına gelen aort duvarından gelişir (20).

Biyokimyasal faktörlerinde aort anevrizma etyolojisinin de rol oynadığı belirtilmektedir. Çalışmalarda , elastin degradasyonuna yol açan ve aktive olmuş lökositlerden veya diğer kaynaklardan salınan elastazın aşırı üretimi anevrizma gelişiminde faktör olarak görülmüştür (21). Elastaz , aortun duvarındaki elastik liflere zarar vermekte ve sonuçta elastikiyeti ve kompliyansı bozulan aort dilate olmaktadır (22). Elastin fibrillerine zarar verdiği kanıtlanan ve anevrizmalı hastaların dolaşımlarında yüksek miktarlarda bulunan jelatinaz B'nin (MMP-9) anevrizma çapı ile ilişkili olduğu ispatlanmıştır. MMP-13 ve insan makrofaj elastazı (MMR-12)'ninde anevrizmatik dokularda yüksek olduğu gösterilmiştir (23).

Aterosklerozda damar lümeninde oluşan daralmaya cevap olarak arterin çapının daha da genişlemesi , aterosklerozun medianın konsantrik lamellerini tahrip edip zayıflatması , zamanla aterosklerotik plakların dejenerasyonu ve adventisyal fibrozis anevrizma gelişimine katkıda bulunan başlıca faktörlerdir. Ayrıca kollajenaz ve elastaz anevrizma duvarında artmıştır (24).

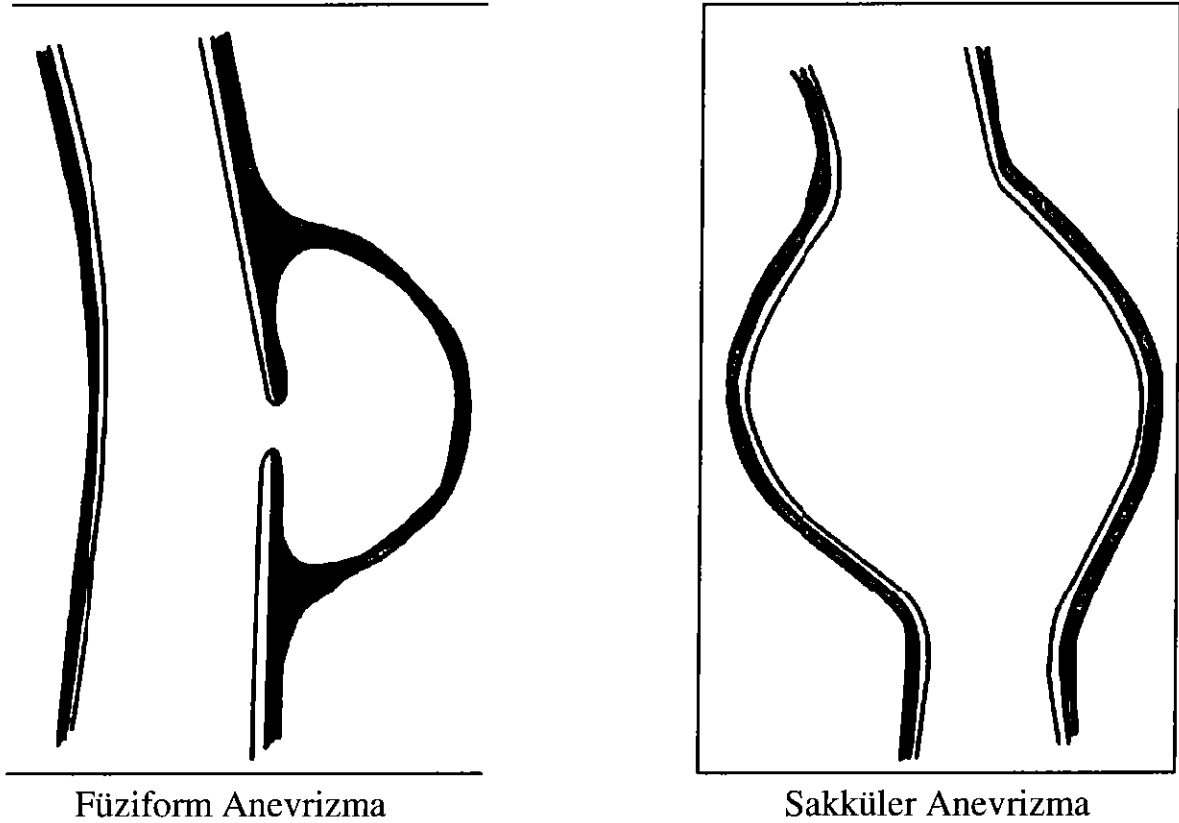
TAAA'ların en sık sebepleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** TAAA'ların Etiyolojik Sınıflaması

<b>Etyoloji</b>	<b>Sıklık</b>
Dejeneratif	%80
Kronik Diseksiyon	%15-20
Marfan Sendromu	%5
Ehlers Danlos Sendromu	%4
İnfeksiyon	%2
Aortit	%1-2

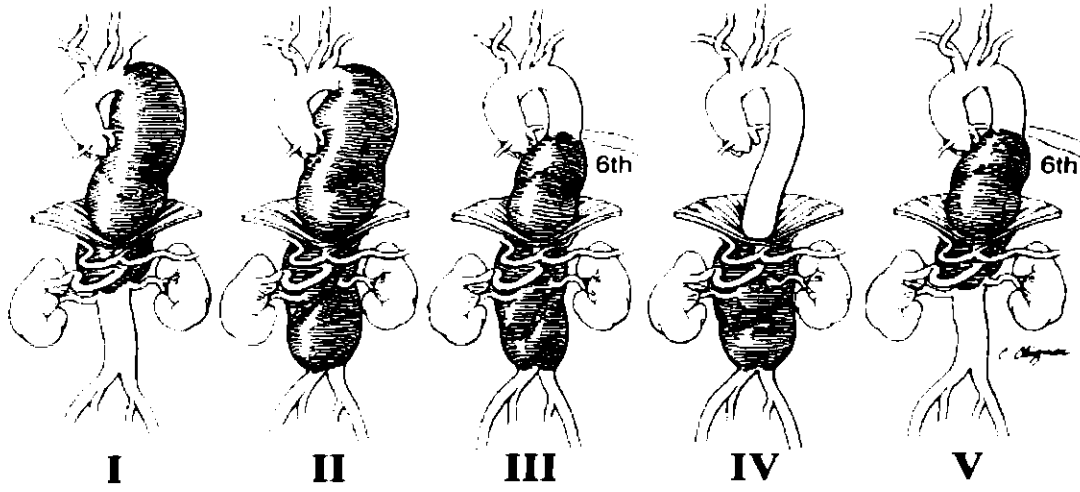
## 2.4. Sınıflama

TAA'lar genelde füziform özelliktedir , daha az olarakda sakküler özellikte olabilirler. Pseudo ya da false (yalancı) anevrizmalar ise iç yüzünde aortik intima ile kaplı olmayan anevrizmalardır. Yalancı anevrizmalar , prostetik greft kullanılarak yapılan aortik anastomoz hatlarında , uç-uca tamir hatlarında , aort koarktasyonunun yamayla tamir edildiği alanlarda , aort duvarının enfekte olduğu mikotik anevrizmalarda ve penetran veya künt aort travmalarında görülürler ve sakküler görünüme sahip olarak gerçek sakküler anevrizmaları taklit ederler (25).



**Şekil 1:** Füziform ve Sakküler Anevrizmalar

Crawford ve arkadaşları 1986 yılında TAAA'larının lokalizasyonu , yaygınlığı ve cerrahi sonuçları arasında ilişki olduğunu göstermişler ve anevrizmaları 4 gruba ayırmışlardır (26). Son yıllarda Safi ve arkadaşları bu sınıflamaya eklem yaparak Tip V TAAA'nı tanımlamışlardır (27).



**Şekil 2:** Torakoabdominal Aort Anevrizmalarının Crawford Sınıflaması

**Tip I**→Sol subklavyen arterin altından başlayıp çölyak ve superior mezenterik arterin hizasına kadar yada renal arterlerin çıkışına kadar devam eden anevrizmalar.

**Tip II**→Sol subklavyen arterin altından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar. Bu tip bazen proximalde arkus ve asendan aortu içine alabilir.

**Tip III**→Middesenden aortada yaklaşık 6. interkostal aralık hizasından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.

**Tip IV**→Supraçölyak abdominal aorta'da yaklaşık 12.torakal vertebra hizasından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.

**Tip V**→Yaklaşık 6.interkostal arter hizasından başlayıp iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar.

Crawford sınıflaması , proksimal yayılım ile çıkan aort veya arkus aortayı da etkileyen anevrizmaları değerlendirmeye almaz. Dejeneratif TAA bulunan hastaların %6-13'ünde beraber proksimal anevrizma bulunur. Proksimale devam eden bir arkus aort anevrizması nadirdir ; tipik olarak De Bakey Tip I aort diseksiyonu bulunan , özellikle Marfan sendromu olan hastalarda görülür (28).

TAA tipleri içinde en yüksek mortaliteye ve morbiditeye sahip olan anevrizmalar TipII ve Tip I'dir. Svensson ve Crawford'un geniş bir hasta popülasyonunda yaptıkları çalışmaya göre parapleji insidansı Tip I'de %15 , Tip II'de %7 , Tip IV'de %4'dür (29).

## **2.5. İnsidans ve Doğal Seyir**

TAA'nın beklenen seyri etyoloji ne olursa olsun progresif genişleme ve sonunda gelişen rüptürdür. TAAA cerrahisinin elektif uygulanmasından elde edilen sonuçlar son yıllarda büyük bir gelişme göstermiş olmakla beraber bu anevrizmaların rüptürleri günümüzde hastaların hayatını tehdit etmeyi sürdürmektedir. Torakoabdominal aort anevrizmalı hasta sayısının abdominal aort anevrizmalı hasta sayısına göre oldukça az olması ve bu anevrizmaların cerrahi tedavisinde deneyimli merkez sayısının yetersiz olması nedeniyle bu lezyonların cerrahi ve tıbbi tedavi sonuçlarını karşılaştırma şansı az olmuştur (19).

Bicker Staff ve arkadaşları Mayo Klinik'ten yayınladıkları çalışmada , TAA insidansının 5,9/100.000 hasta olarak belirtmiş , rüptür oranının bu hastalarda %74 olduğunu ve rüptürün genellikle ölümle sonuçlandığını , diseksiyon içeren anevrizmalarda rüptür oranının içermeyenlere göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Bu hastaların 5 yıllık yaşam süresi %13 olarak bildirilmiştir (30).

TAAA'nın doğal seyirlerini ilk inceleyen çalışma Crawford ve De Natale'nin 94 hasta üzerinde yaptıkları çalışmadır. Bu hastalarda başlıca takip gerekçeleri ; ileri yaş , yandaş hastalıkları , hastanın cerrahi tedaviyi kabul etmemesi , anevrizmanın çapının küçük olmasıdır. Anevrizma nedeni %24 oranında kronik diseksiyon , %76 oranında dejeneratiftir. 2 yıllık takiplerde sağ kalım oranı ancak %24 olmuştur. Ölümlerin yarısı ise anevrizmanın rüptürüne bağlı olmuştur (26).

1995 yılında Cambria ve arkadaşları TAAA'lı 57 hastayı ortalama 37 ay takip ederek rapor etmişlerdir. Çalışmaya kronik diseksiyonlu olgular , >75 yaşındaki hastalar , ileri derecede kardiyak , renal , pulmoner problemi olan hastalar , anevrizma çapı <5cm olan hastalar ve operasyonu kabul etmeyen hastalar dahil edilmemiştir. Takip sonunda mortalite %60 olmuştur. Çalışma süresince nonoperatif takip edilen 42 hastada mortalite %71 olurken takip dönemi içinde opere edilen 15 hastada mortalite %20 olarak bildirilmiştir. Medikal takip edilen olgularda en sık ölüm nedeni %24 ile kardiyopumoner hastalıklar ve %19 ile anevrizma rüptürü olmuştur. TAA'ların ortalama rüptüre olduğu çap 5,8cm olarak bulunmuş , gruplarda TAA çapı <5cm olan hiçbir hastada rüptür gözlenmemiştir. Bu çalışmada anevrizmanın yıllık genişleme hızının 0,2cm , rüptür gelişen hastalarda bu hızın daha fazla olduğu (0,36cm/yıl) saptanmıştır (31).

Operate edilmemiş 223 olgu üzerinde Sziagy ve arkadaşlarının retrospektif yaptıkları çalışmada , 5 yıllık yaşam oranlarını anevrizma çapı 6cm'den büyük hastalar için %10 , küçük anevrizmalarda için %50 civarı bulmuştur. On yıllık rüptür riskleri ise küçük anevrizmalarda %20 , büyük anevrizmalarda ise %40'ın üstünde bildirmişlerdir (32). Prssler ve Mc Namara diseksiyonu olmayan ve cerrahi tedavi görmemiş 22 torasik anevrizmalı hastayı izlemiş ve 5 yıllık sağ kalım oranını %15 olarak bildirmişlerdir ve ölümlerin yarısının anevrizma rüptüründen olduğunu saptamışlardır. Ancak bu çalışmada rüptür 1 hasta hariç çapı 10cm'den büyük olan anevrizmalarda gözlenmiştir.

Bicker Staff ve arkadaşları torasik aort anevrizmalarında kadın/erkek oranını eşit bulmuşlardır (30). Buna karşılık De Bakey ve Noon cerrahi tedavi gerektiren anevrizmanın erkeklerde , kadınlara oranla 9 kat daha sık bulunduğunu bildirmişlerdir (32).

## **2.6.Risk Faktörleri**

Anevrizmada rüptürü belirleyen en önemli faktörlerden biri anevrizmanın çapıdır. Laplace kanununa göre anevrizma duvarına uygulanan basınç anevrizma çapıyla doğru orantılıdır. Anevrizma çapının 5cm'nin üzerinde olması halinde rüptür olasılığı kuvvetlenmektedir ve anevrizma çapının bunun üzerinde artması rüptür riskini paralel olarak artırmaktadır. Bunun yanında anevrizmanın yaygınlığında önemli bir faktördür. Crawford ve arkadaşları rüptüre anevrizmaların %88'inde çapın 10cm'in altında , %20'sinde ise 6cm'nin altında olduğunu tespit etmişlerdir (26).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının varlığı anevrizma rüptüründe çok güçlü belirleyici ve risk faktörüdür ve bu durum Mayo Klinik'ten yayımlanan çalışmalar ve infrarenal anevrizma rüptürü ile ilişkili değişkenleri araştıran raporlarla uyumludur (33).

Sigara içme hikayesi de anevrizmanın büyümesi ve rüptürü için önemli bir risk faktörüdür. Sigara içenlerde anevrizma'nın büyüme hızı ve rüptür şansı içmeyenlere göre daha fazladır , bu nedenle anevrizmalı hastalar da sigaranın bırakılması şarttır (34).

Yaşlanmaya paralel olarak da anevrizma rüptürü sıklığı artmaktadır. Kuvvetli risk faktörlerinden bir de ağrı'nın varlığıdır ve bu bulgu literatürdeki çalışmalarla uyum göstermektedir (35).

Anevrizmalı hastaların büyük kısmının anamnezinde hipertansiyon mevcuttur. Özellikle diastolik hipertansiyon anevrizma gelişmesi ile çok sıkı bağlantı içindedir. Anevrizmalı hastaların  $\beta$ -bloker yada antihipertansif ajanlar

ile tedavisi hastalığın ilerlemesini belirgin olarak azaltmaktadır. Hipertansiyon tedavisi kadar hipertansiyonun kontrol edilemediği hastalarda elektif cerrahinin kısa zamanda uygulanmasıda önemlidir. Torakoabdominal aort anevrizmaların da renal yetmezlik varlığı ve Marfan sendromu gibi bağ dokusu hastalıklarında rüptür için risk faktörleridir (19).

Kronik distal aort diseksiyonlarında rüptür desenden torakal ve torakoabdominal aort anevrizmalarına göre daha erken meydana gelir (36). Çapı < 5cm olan anevrizmaların rüptür riski oldukça azdır ; çapı 5-6cm olan anevrizmaların rüptür riski cerrahi mortalite ve morbiditenin getirdiği riskten fazla değildir ; ancak çapı > 6cm olan anevrizmaların rüptür riski anlamlı derecede artmaktadır. Perko ve arkadaşları , anevrizma çapının 6cm eşik değerini geçtiğinde rüptür riskinin 5 kat arttığını rapor etmişlerdir (35).

Abdominal aort anevrizmaları çalışmalar dikkate alındığında ; artan anevrizma çapı , anevrizmanın yaygınlığı , KOAH varlığı , ağrının bulunması , kadın cinsiyet , ileri yaş ve böbrek yetmezliğinin bulunmasının rüptür riskini artırdığına dair literatürde yeterince çalışma vardır (31,37).

## **2.7.Semptom , Bulgular ve Klinik**

Tüm anevrizmaların yaklaşık %75'i asemptomatiktir ve rutin muayenede , göğüs radyogramında yada tesadüfen ultrason yada başka bir tanısal işlem yapılırken saptanmaktadır. Anevrizmaların araştırılmadığı geçmiş dönemlerde , asemptomatik anevrizma sıklığı %30 oranında bildirilmiştir (38).

Semptomatik anevrizmalı hastalarda görülebilen bulgu ve semptomlar arasında , asendan yada arkus aortayı tutan medial dejeneratif anevrizmalarda kalp yetmezliği , myokard infarktüsü , rüptür , kardiyak tamponad , sağ kalp yetmezliği , superior vena kava sendromu , aritmi , üfürüm , ateş , geçici nörolojik olalar , konvülziyon , inme , noniskemik atipik göğüs ağrısı , sırt ağrısı , nefes darlığı , yutma güçlüğü , ses kısıklığı , hemoptizi , çarpıntı , boyunda

şişlik sayılabilir (25). Desenden torakal aort anevrizması olan hastalar ise göğüs ve sırtta ağrı , parapleji , paraparezi ve böbrek yetmezliği bulgu ve semptomları ile başvurabilirler. Görülebilen omuz ağrısının sebebi ise genellikle diafragma irritasyonudur. Abdominal anevrizmalardaki semptom ve bulgular arasında , karında hassasiyet ve kitle , bel ve kasıkta ağrı , bulantı , kusma , mide retansiyonu , hematemez , melena , böbrek yetmezliği , sık idrara çıkma , batın distansiyonu sayılabilir. Anevrizma duvarından köken alan embolik materyallerin distalde tıkanıklığa yol açmasında görülebilir.

Bu bilgiler ışığında TAAA'da görülebilen en sık semptom ve bulguları sıralarsak;

■ Rekürren larengeal sinir basısına bağlı ses kısıklığı (39).

■Anevrizma kesesinin gastrointestinal sisteme yaptığı bası ve erozyonsonucu , disfaji ve gastrointestinal sistem kanamaları , safra yollarının tıkanmasına bağlı sarılık (40).

■Trakeabronşiyal ağaç ve akciğer parankimine yaptığı kompresyon ve erozyona bağlı olarak öksürük , dispne , hemoptizi , wheezing .

■AAA ve TAA'nın çoğunda anevrizma kesesinin içindeki trombüslerin koparak periferik embolilere ve intraabdominal organlarda ani organ iskemilerine sebep olabilir.

■Anatomik olarak komşuluğundaki venlere yaptığı bası sonucu arteriyovenöz fistül oluşumu.

■Spinal kordu besleyen arterleri tromboze olması yada embolizasyon sonucunda nörolojik semptomlar.

■Arkus kostarum altında pulsatil kitle.



## 2.8.Tanı , İzlem ve Preoperatif Değerlendirme

Torakoabdominal aort anevrizmalarının tanısında ve tedavi planlamasında tam bir radyolojik inceleme şarttır. TAAA'lı hastaların çoğu asemptomatik olduğu için anevrizma varlığı çoğunlukla göğüs röntgeni sırasında aort topuzunda belirginleşme , mediastinal genişleme şeklinde gözlenebilir.

Aort hastalıklarının tanısı için kullanılan ana inceleme yöntemleri kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) , manyetik rezonans (MR) , ultrason , ekokardiyografi (EKO) , ve aortografi'dir.

Ultrasonografik yöntemler ile (EKO ve ultrason) aort kapak fonksiyonları , çıkan aort , arkus aorta , inen aorta ve abdominal aorta ile organ perfüzyonları değerlendirilebilir. Ultrasonografi infrarenal aort anevrizmalarının tespitinde faydalı olmasına rağmen akciğer dokusunun uzanımından dolayı torasik ve suprarenal aortanın değerlendirilmesinde faydalı değildir. Transösefagial EKO diseksiyonun varlığını tespit etmede faydalıdır fakat transvers aortik ark ve üst abdominal aortanın değerlendirilmesinde sınırlıdır.

Klinik muayene veya rutin radyografi sonucu bir aortik hastalığın varlığından şüphe ediliyor ise tanının konmasını sağlayacak en kesin ve en kolay uygulanabilecek noninvaziv tanı yöntemi göğüs ve abdomenide içine alan kontrastlı BT'dir. Göğüs ve abdomenin birlikte incelenmesinin ana nedeni anevrizmal hastalığın multisegmenter olabilmesidir. Torasik anevrizması olan hastaların %25'inde , abdominal aort anevrizması olan hastaların ise %10'unda birden fazla anevrizmaya rastlanabilmektedir (41). BT anevrizmanın büyüklüğünü ve ne kadarlık bir aortik segmenti içine aldığını gösteren en kesin tanı yöntemidir. Hızlı uygulanmasında önemli avantajdır. Aynı zamanda koroner arter kalsifikasyonu ve patensisi veya greftlerinin patensisi , perikardiyal sıvı yada tamponad olup olmadığı , aort duvarının patensisi , ventriküler duvar kalınlığı , olaya kemik yapıların katılıp katılmadığı , anevrizmanın renal arterlerle olan ilişkisi , büyük damarların pozisyonu ve olaya katılıp

katılmadıkları , aortavenöz fistül olup olmadığı , aort ve iliak arterlerin çapı ve içinde trombüs olup olmadığı hakkında bilgi verir.

BT'nin en önemli dezavantajı ise renal hastalığın bulunması veya ek bir anjiogram gerektiği zamanlarda hastanın fazla opak madde alması nedeniyle renal yetmezliğe girmesidir. Ayrıca aort kapağın durumu ve aort dallarındaki stenozla ilgili de bilgi vermez (42,43).

Aortagrafi , diseksiyon tanısında sensitivitesi %82 ile %98 arasında değişirken , spesifitesi %100'lere kadar çıkmaktadır. Aortagrafi ile saptanabilen önemli kritik noktalar;

- Tanının kesinleştirilmesi
- Diseksiyonda primer intimal yırtık ve sekonder reentry'nin yerinin saptanması
- Aort kapağının durumunun saptanması
- Brakiyosefalik ve visseral arterlerin durumunun saptanması
- Retrograd aort kökü enjeksiyonunda koroner arterlerin veya eski bypass greftlerinin incelenmesidir (44,45).

Dezavantajları ise kontrast maddeye bağlı oluşan renal yetmezlik , alerjik reaksiyonlar ile ağrı ve katatere bağlı oluşan komplikasyonlardır. Katatere bağlı komplikasyonlar arasında aort dallarına aterotromotik materyal embolizasyonu , yalancı anevrizma gelişimi , enfeksiyon , arterial stenoz , arteriovenöz fistül ve venöz tromboz sayılabilir (46).

MR özellikle aort diseksiyonunun daha önce yerleştirilmiş aortik greftin çevresindeki dokunun araştırıldığı durumlarda diğer tekniklere göre daha avantajlıdır. İnflamatuar anevrizmanın tanısı da MR ile kesin olarak koyulur. En önemli avantajı aort çevresinde toplanan sıvının ne tür bir sıvı olduğunu , eğer bu sıvı kan ise akut olarak mı kronik olarak mı toplandığını saptayabilmesi ve hematoma , trombüs ve yavaş akan bir akım olup olmadığını ayırt edebilmesidir. Aort duvarı ve çevreindeki doku hakkında ayrıntılı bilgi vermesi , özellikle inflammatuar anevrizmaların tanısının kesin olarak konmasını sağlamaktadır. Dezavantajı ise pacemaker veya titanyum olmayan kalıcı protezleri olan

hastalarda bu görüntüleme yönteminin kullanılmamasıdır. Önemli bir dezavantajı ise uzun çekim süresi olması ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda uygulanamamasıdır (43).

Hastalara uygulanacak tanı yöntemlerinde öncelik;

→Hastanın durumuna

→Ön tanıya

→Hastanede uygulanabilecek tanı yöntemlerine

→Kişilerin deneyimine bağlı olarak değişebilmektedir.

Adominal aort anevrizmasının batın ultrasonuyla tanınması ve izlenmesi alışılmış bir klinik yöntemdir. Abdominal aorta'da yaklaşık 40mm çapındaki anevrizmanın büyüme hızı yılda ortalama 3mm civarındadır. Bu tip anevrizmalara altı ayda bir ultrasonla takip yapılması önerilen bir yöntemdir (47). İnfrarenal aortadaki normal aort çapını saptamak için Lucarotti ve arkadaşları 65 yaş üzerindeki 748 erkekte abdominal aortayı incelemiştir. Bu popülasyonun %88'inde aort çapı 1.5cm'nin altında , %10'unda 2,6 ile 4cm arasında ve %1,5'unda 4cm'nin üzerinde bulunmuştur. Ortalama aort çapı ise 2,1cm olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma sonucunda 65 yaş üzerindeki erkeklerin %97,5'unda aorta çapının 3,3cm'den daha az olduğu ortaya konmuştur. Abdominal aort çapı 3,3cm'nin üzerinde olan kişilerde aort anevrizmasının varlığından şüphelenilmelidir (48).

Desenden torasik aort izleminde ultrason güvenilir değildir. Bu hastaların seri izleminin yapılması için BT , MR daha uygun yöntemlerdir. TAA'da büyüme hızı yapılan çalışmalarda yılda yaklaşık 4,2mm olarak bulunmuştur. Bu çalışmalar torakal aort anevrizmaları'nın büyüme hızının abdominal aort anevrizmalarına göre daha fazla ve rüptür riskinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (49).

TAAA'lı elektif tüm hastalara karotis doppler tetkiki yapılmalı ve %70'in üzerinde bir darlık varsa karotis endarterektomi uygulanmalıdır. Desenden ve TAAA olan hastalarda , koroner arter hastalığı semptomları ve bulguları olmasa

dahi koroner arter hastalığının ekarte edilebilmesi için preoperatif koroner anjiyografi yapılmaktadır. Proksimal desenden aortanınolaya katıldığı desenden torasik veya TAAA'sı olan hastalarda koroner revaskülarizasyon uygulanacaksa sol internal mammarian arterin insitu kullanılması tavsiye edilmemektedir. Çünkü , anevrizmaların tamiri sırasında sol subklavyen arterin klempe edilmesi sırasında perioperatif myokard iskemisi ya da infarktüs oluşabilme ihtimali vardır.

Bazı risk faktörlerini preoperatif eksiksiz incelenmesi cerrahi yaklaşımın oluşturulmasında ve postoperatif yaklaşımda yol göstericidir. Hollier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pre-op risk faktörleri şöyle özetlemiştir (50):

**Tablo 2:** TAAA cerrahisinde preop risk faktörleri

Sigara Alışkanlığı	%90
Koroner Arter Hastlığı	%67
KOAH	%42
Kronik Böbrek Yetmezliği	%38
Geçici İskemik Atak	%12
Diabet	%6

Hastaların , operasyon sırasındaki myokardiyal iskemi riskinin değerlendirilmesi için , operasyon öncesi talyum myokard sintigrafisi gibi non-invazif tetkikler yapılmalıdır. Pulmoner kapasitesi ciddi şekilde azalan hastalar sadece anamnez ile teşhis edilseler bile , solunum fonksiyon testleri (SFT) operasyon öncesi rutin uygulanmalıdır. Pre-op yapılan SFT'de hastaların %25'inde belirgin KOAH teşhis edilir (FEV1<%50). Yine pre-op muayenede hastaların %15'inde serebrovasküler hastalık yada periferik damar hastalığına rastlanmaktadır (51).

Cambria ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada , hastaların %15'inde preoperatif renal yetmezlik saptanmıştır (serum kreatinin>1,8mg/dl). Renovasküler hastalık ve biraz renal yetmezlik TAA ile beraber bulunabilir ve

bu birliktelik perioperatif riskin ve renal fonksiyonların uzun dönem korunması için alınacak önlemlerin değerlendirilmesinde önemli bir yer tutar. Renal arterlerin üzerinde sonlanan Tip I TAA haricinde , Tip II , Tip III , Tip IV TAA'lar , anevrizmal dejenerasyonun olduğu aortik segmentin etrafındaki visseral damarları da etkilerler. Renal yetmezliği olan ve TAA nedeniyle cerrahi planlanan hastaların , operasyon sırasında renal arter rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyabileceği akılda tutulmalıdır. Pre-op çalışmalar sonucunda renal arter rekonstrüksiyonu ile böbrek fonksiyonlarının korunması kararı verilen hastalar dışında ciddi azotemi (serum kreatinin>2,5mg/dl) elektif operasyon için relatif kontrendikasyondur (51). Bazı çalışmalarda , anormal serum kreatinin düzeylerinin bağımsız olarak perioperatif mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (29,52,53). Preoperatif olarak renal foksiyonun ve ilişkili renovasküler hastalığın incelenmesi , operasyon öncesi hastanın değerlendirilmesi ve cerrahi yaklaşımda önemli yere sahiptir.

Preoperatif anamnezde kalp yetmezliği hikayesi mevcut olan ve muayenede semptomatik olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonu mutlaka değerlendirilmelidir. Hasta operasyondan en az 12 saat önce hospitalize edilmeli , IV hidrasyon , lavman ve antibiyotiklerle hem mekank hem de bakteriyel bağırsak temizliği yapılmalıdır. Cohen ve arkadaşları , aortun çölyak trunkus üzerinden kleplendiği vakalarda , bağırsağın mekanik olduğu kadar antibiyotiklerle operasyona hazırlanmasının bakteriyel translokasyonun operasyon sırasında koagülopatiyeye katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir (54).

## **2.9.Cerrahi Endikasyonlar**

Genellikle anevrizmalı olan hastalar elektif cerrahiye alınırken anevrizmanın çapı , yaygınlığı ve genişleme hızı birer kriter olarak alınıp hastanın yaşı ve ek hastalıklarında birlikte değerlendirilip cerrahi endikasyon buna göre konmaktadır. Burada önemli olan konu asemptomatik hastalarda

cerrahinin zamanlamasıdır. Asemptomatik TAA'lı hastalarda anevrizma çapı , normal aortanın 2 katını geçtiğinde veya 5cm'nin üzerinde olduğunda cerrahi önerilmektedir (55). Bu durum özellikle çapı 5cm'nin üzerinde TAA'sı olan asemptomatik hastalarda cerrahi mortalitenin düşük olmasına dayanmaktadır. Marfan sendromlu asemptomatik olgularda ise çapı 4,5cm'lik anevrizmalar bile olsa yüksek rüptür riski nedeniyle cerrahi önerilmektedir (55,56).

Asemptomatik abdominal aort anevrizması olan hastalar için günümüzde eğer yandaş belirgin bir hastalığı yoksa aort çapı normal çapın 2 katını geçtiğinde veya anevrizma çapı 4cm'nin üzerine çıktığında cerrahi önerilmektedir. Treiman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 4cm'nin üzerindeki asemptomatik anevrizmaların cerrahi tamirinin yoğun olacağını bildirmişlerdir (57).

Sonuç olarak sağlıklı ve genç ancak anevrizmalı bir olguda yandaş semptomlar varsa , anevrizma çapında artma izleniyorsa , çevre dokulara bası yada erozyon semptomları , enfeksiyon , inflamasyon , distal embolizasyon varsa ve anevrizma sakküler bir yapı gösteriyorsa , çapı normal aort çapının 2 kat üzerine çıkmış veya 4cm'yi geçmiş anevrizmalarda cerrahi önerilmektedir.

## **2.10.Cerrahi**

Operasyon sırasında özellikle spinal kord koruması başta olmak üzere kalp , böbrek , beyin ve visseral organların korunması amacıyla çok farklı yöntemler geliştirilip önerilmiştir.

### **2.10.1.Anestezi**

TAAA opeasyonu yapılacak hastaların genelde ileri yaşa sahip olması ve ek kardiyak hastalık riski nedeniyle anestezi indüksiyonunun minimal kardiyak etkiye sahip ajanlar ile yapılması gereklidir. Hastalar cerrahi sırasında sol

akciğerin söndürülebilmesi için çift lümenli endotrakeal tüple entübe edilirler. Bu olgularda tek akciğer ventilasyonu daha iyi bir görüş sağlamakta , kalp ve akciğerlere olan bası ve çekilmeyi azaltmaktadır. Genellikle radyal arter yolu ile arteriyel kan basıncı ve kan gazı monitorizasyonu yapılır. Cerrahi tamirin hipotermik sirkulatuar arrest altında yapılmasının planlandığı hastalara sürekli elektroensefalografi monitorizasyonu için kranial elektrodlar yerleştirilmelidir. Pulmoner artere swan-ganz katateri internal juguler vene yüksek volümde infüzyon yapabilmeye olanak sağlayan hemodiyaliz katateri koyulur. Swan-ganz katateri ile sürekli olarak pulmoner arter basıncı , wedge basıncı ve kardiyak output ölçümü yapılır. Hızlı volüm replasmanı için en az iki tane kalın branül ile periferik damar yolu açılmalıdır. Operasyon süresince hastanın volüm ihtiyacı yakından takip edilmeli ve laktatlı ringer solüsyonu gibi kristaloid solüsyonlar ile gerekli volüm santra venöz basınç 7-10 civarında tutulmaya çalışılarak verilmelidir. Aorta'nın klempenmesi ve klempin açılmasından sonra sistemik ve pulmoner kan basınçlarının optimal seviyede tutulması için sodyum nitroprussid ve nitrogliserin gibi vazodilatör ajanların kullanılması ve kan ve kan ürünlerinin hızlı bir şekilde transfüze edilmesi çok önemlidir.

TAAA nedeniyle opere edilecek olgulardan nörolojik sekel gelişimi yüksek olanlara (Tip I ve Tip II TAAA,kritik interkostal lokalizasyonu olan T8-L1 üzerinde klempaj gerektiren lezyonlar) operasyon süresince ve postoperatif dönemde serebrospinal sıvı drenajı yapılabilmesine hazırlık olarak preoperatif lokal anestezi ile L3-L4 vertebralar arasından BOS drenaj sistemi yerleştirilir. İntraoperatif aortik klemp uygulanmasından itibaren BOS basıncını 10mmhg'nın üstüne geçirmeyecek şekilde BOS drene edilmelidir.

## 2.10.2.Cerrahi İnsizyon

Anestezi ve kataterizasyon işlemleri tamamlandıktan sonra hasta sol toraks üstte kalacak şekilde yatırılır. Operasyonun türüne göre hastaya sol lateral dik yada sol anterolateral oblik pozisyon verilmektedir. Torakoabdominal anevrizmalarda omuzlar masa ile 60° ve pelvis yaklaşık 30°'lik bir açı yapacak şekilde ayarlanır. Sağ ve sol kasığın ulaşılabilir olmasına özellikle dikkat edilmelidir. Kola hafif bir traksiyon uygulanarak skapulanın yukarıya ve ileri doğru çekilmesi sağlanır. Alt ekstremitte arteriyel basıncını monitorize edebilmek için tercihen sağ femoral artere basınç katateri yerleştirilir. Sirkulatuar arrest uygulanacaksa sıklıkla aol femoral arter ve ven tercih edilir (19).

Yapılacak olan insizyonun uzunluğu ve şekli girişimde bulunulacak aort lezyonuna göre değişiklik göstermektedir. İnsizyonlar desenden torasik aort'un proksimal 1/3'ünü ve subklavyen arter çıkışını ilgilendiren anevrizmalarda 4. , middesenden aort lezyonlarında 5. , 1/3 distal desendan aorta lezyonlarında ise 6. , 7. yada 8.interkostal aralıktan yapılmalıdır. Geniş torakal anevrizmalarda tek bir cilt insizyonu yapıp , sıklıkla 4. ve 6. interkostal aralıklardan olmak üzere iki ayrı kot aralığından toraks boşluğuna girilerek anevrizmanın hem proksimaline hem de distaline aynı cilt insizyonundan ulaşılabilir. Proksimal desendan aort tamirlerinde insizyonu submammarian bölgeye doğru uzatmak gereklidir. Anevrizmanın distal ucu renal veya isseral arterler seviyesinde olduğunda insizyon umblikus seviyesinde sonlandırılabilir.

Torakoabdominal insizyonda kesi spinal çıkıntılarla skapula arasındaki orta noktadan başlayarak skapulanın alt kenarından döner ve göbeğe kadar uzanır. Torakal ve abdominal insizyonların birleştiği nokta arkus kostayı kestiği için bu bileşke mümkün olduğu kadar yumuşak bir seyir göstermeli , açılanmayı ve ayrıca karın duvarı nekrozunu önlemek için ksifoid çıkıntıdan uzak olmasına dikkat edilmelidir. İnsizyonun altındaki latissimus dorsi , serratus anterior ve rektus abdominis kasları koterle divize edilir. Toraksa girerken cerrahi



görünümü rahatlatmak için 6.kot rezeke edilebilir ve sol akciğer söndürülür. Crawford Tip III ve Tip IV anevrizmalarda 6.kotun yerine daha alt düzeydeki bir kot rezeke edilir.

Abdominal insizyon ve diyafram kesisi başlıca 2 şekilde yapılabilir. Birincisi transperitoneal yaklaşımdır. Bu insizyon ile inen kolon , dalak , distal pankreas ve böbrek retroperitoneal refleksiyonlarıyla birlikte sağa doğru devrilerek abdominal aort olduğu gibi cerrahi sahaya getirilebilir. Diyafram 6.kotun hizasından ortaya doğru radyal bir insizyonla divize edilir. İkinci yaklaşım ise ekstraperitoneal yaklaşımdır. Periton intakt olarak tutulup retroperitoneal bölgeye girilerek karın içi organlar sağlam peritonla birlikte sağa doğru devrilir. Bu yaklaşımda diyaframı daha sirkumfarensiyel bir insizyonla kesmek mümkündür (19). Radyal insizyon ile proksimal frenik sinir dallarının kesilmesinin bir etkisinin olup olmadığı net değildir. Svensson ve arkadaşları transperitoneal ve ekstraperitoneal yaklaşımda solunum yetmezliği yönünden büyük bir fark olmadığını tespit etmişlerdir (58).

## **2.11.İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

Uzamış kros-klemp sonrası oluşan iskemi önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Aortik klemp sonrasında böbrekler , barsaklar ve karaciğerde de hipoksi ve iskemi riski olsa da beyin ve spinal kord hasarı daha çok önem kazanmıştır. Nöral dokular iskemiye karşı ileri derecede duyalıdırlar. Kısa süreli hipoksi sonrasında dahi irreversibl hasar oluşabilir. Sinir hücrelerinde kısa süreli iskemi sonrasında tamamen ölüm olmasa bile çok uzun süreli disfonksiyon gelişebilir. Bu nedenle öncelikli amaç iskemik dönemin uzunluğunu ve derecesini azaltmak olmalıdır. Aort cerrahisi sonrasında iskemik hasarın önemli üç nedeni yetersiz kan akımı ve oksijene bağlı iskemi , reperfüzyon hasarı , mikrosirkülasyon olmamasıdır. İskemi sırasındaki nöronal metabolizma hızı

spinal iskemi sonrasındaki nörolojik defisit riskini belirleyen faktörlerden biridir.

### 2.11.1.İskemi

Kan akımının yetersiz olması sonucunda doku oksijeninin ve metabolik substrat ihtiyaçlarının karşılanamaması sonucunda oluşan patolojik durumdur. Normal hücrel fonksiyonların ve dengenin sağlanması için gerekli olan ATP intrasellüler aerobik oksidatif mekanizmalarla üretilir. Bunun için gerekli temel faktör ise oksijendir. Bu sayede protein sentezi , membran bütünlüğü , iyon transportu , lipogenez ve fosfolipid döngüsü için gerekli olan açılasyon-deaçilasyon olayları gerçekleşebilir. İskemi ve hipoksi sonucunda ATP üretimi anaerobik yolla olur. Anaerobik glikolizle her glikoz başına üretilen ATP , aerobik glikolizle üretilen toplam ATP'nin %7'si kadardır (59). Glikoliz sonucu oluşan laktik asid ve diğer inorganik fosfatların birikimi sonucunda intrasellüler ph düşer. İntrasellüler asidoz normal enzim kinetiklerini değiştirir ve lizozomal membranları zedeler. Lizozomlar da RNAaz , DNAaz , proteaz , fosfataz , glikozidaz ve katepsinler bulunur. Bu enzimlerin lizozomlardan sızması hücrel komponentlerin enzimatik sindirimine neden olur.

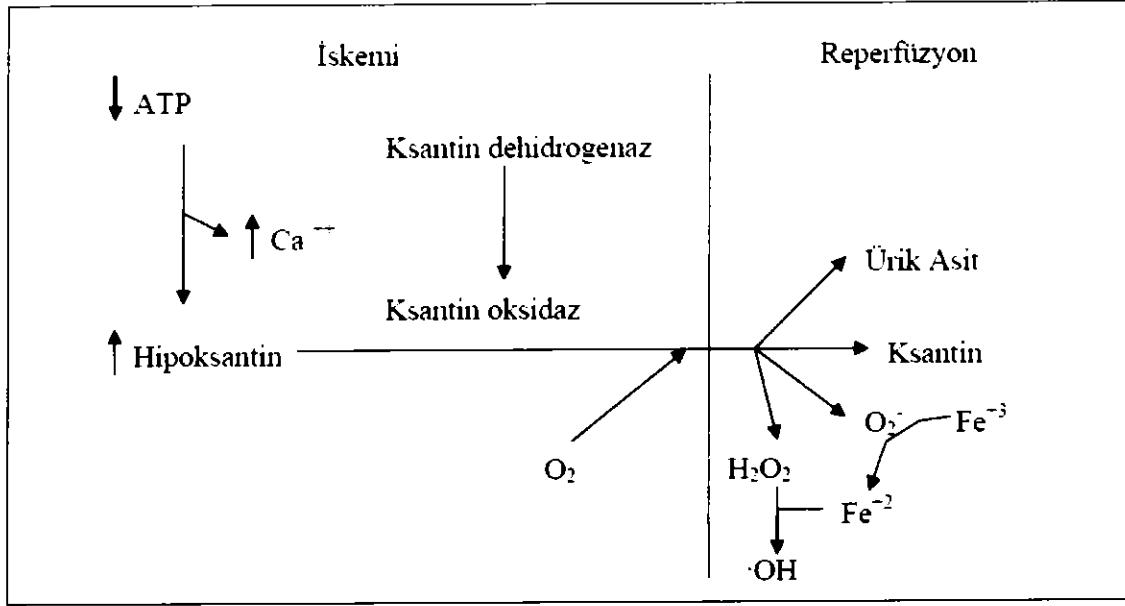
Normotermide mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ATP ve yüksek enerjili fosfat depolarının tükenmesinden 3-4 dakika sonra biter ve intrasellüler kalsiyum dengesini yönlendiren ATP'ye bağımlı membran iyon pompaları bozularak normal iyon gradiyentleri bozular (60). Membranda  $Na^+$  ve  $K^+$  alışverişinden  $Na^+-K^+-ATP'$ az sistemi sorumludur. Düşük ATP konsantrasyonunda hücre içinde  $Na^+,Cl^-$  ve su konsantrasyonu ve düşen  $K^+$  konsantrasyonu soucu hücre ödemi ve ölümü ortaya çıkar. Ekstrasellüler alanda ise  $K^+$  konsantrasyonunda ilk iki dakika içinde yavaş yavaş bir yükselme daha sonra ise ani bir artış yanında  $Ca^{2+}$  ,  $Na^+,Cl^-$  konsantrasyonlarında çok hızlı bir azalma olur (61). Hücre içinde artan  $Na^+$  konsantrasyonunu dışarıya çıkarmak

için Na-Ca pompa sistemi çalışmaya başlar. Bu sistem hücre içindeki artmış  $\text{Na}^+$  dan bir adet dışarıya çıkarırken bunun yerine bir adet  $\text{Ca}^+$  içeriye taşır. Bunun sonucu olarak hücre içi  $\text{Ca}^+$  miktarı artar. Artmış olan  $\text{Ca}^+$ , ortamda ATP olmadığından hücrenin kasılabilirliğini arttıramaz. Buna karşılık mitokondrilerde şişme matrikste hidroksiapatit kristallerinin birikmesine yol açmaktadır.  $\text{Ca}^+$  iyonunun iskemi sırasındaki hücre ölümünden sorumlu mediatör olduğu düşünülmektedir (62).

Intrasellüler kalsiyum artışı ile aktive olan önemli enzim ksantin dehidrogenaz'dır (XDH). Aerobik durumda , ATP metabolizmasının son ürünlerinden biri olan hipoksantin , NADH bağımlı şekilde , XDH tarafından oksitlenir ve ksantin ile ürik asit oluşur. Fakat iskeminin yarattığı anaerobik durumda , ATP hidrolizi nedeniyle hücre içinde hipoksantin düzeyleri artar. Fosfolipaz A2 , Nükleaz gibi proteazların kalsiyum bağılı aktivasyonu ile XDH formundaki enzim , ksantin oksidaz (XO) formuna dönüşür ve eksitator nörotransmitterler salınır. Kanlanmanın tekrar sağlanıp dokunun oksijenlenmesi ve reperfüzyonu sonucunda , XO bir yandan hipoksantini ksantin ve ürik asit'e çevirirken bir yandan da süperoksit anyonu ( $\text{O}_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2^-$ ) oluşturmak üzere moleküler oksijeni indirgeyen reaksiyonu katalize eder. Böylece XO reperfüzyon sırasında serbest radikal üretimine ve nörotoksik aminoasitler olan aspartat ve glutamat'ın salınmasına neden olur (63,64).

Eksitator aminoasitlerden glutamat ve aspartat'ın iskemi sırasında nörotransmitter olarak nörotoksik özellikleri olduğu düşünülmektedir (65). Glutamat'ın yüksek ekstrasellüler konsantrasyonlarda eksitotoksik olduğu ve global veya fokal iskemi sonrasında artmış ekstrasellüler konsantrasyonun tespit edildiği bildirilmiştir (66). Glutamat erken nekrozu olduğu gibi gecikmiş apoptoziside indükleyebilir. Gri cevherde glutamat ve aspartat 3 reseptör subtipi yoluyla etki ederler. Quisqualate , Kainate , ve NMDA. Anoksik veya iskemik durumlarda aşırı miktarda salınarak postsinaptik reseptörleri aktive ederler. Kainate ve quisqualate reseptörleri aktive olduklarında monovalent katyon

kanalları açılarak sodyum iyonunun girişine ve potasyum iyonunun hücre dışına çıkışına neden olurlar (67). Masif eksitator aminoasit salınımı , bu aminoasitlerin etki ettiği reseptörlerde persistan membran depolarizasyona neden olur ve magnezyum iyon kontrolünü bozarak aşırı kalsiyum birikmesine yol açar (68).



**Şekil 3:** İskemi-Reperfüzyonu takiben oksijen radikali oluşumunun ksantin oksidaz yolu.

İskemi ile birlikte sitozolde serbest yağ asitleri ve  $\text{Na}^+$  konsantrasyonu artar (69). Serbest yağ asitleri kalsiyum'un mitokondriden salınımını artırarak etkisini artırır. Yüksek intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu kalsiyum'a bağlı fosfolipazA2'yi aktive ederek plazma membranından serbest yağ asitlerinin sitozole salınmalarını artırır (60). Salınan yağ asitleri siklooksijenaz ve lipooksijenaz tarafından prostoglandinlere çevrilir. Araşidonik asit metaboliti olan trombaksan  $\text{A}_2$ 'nin nöronal iskemi gelişiminde rolü vardır. Platelet agregasyonu ve vazokonstriksiyon , mikrosirkulatuar kan akımında azalmaya ve iskemik hücre hasarına yol açar (70). Kuvvetli bir kemoatraktant'tır ve nötrofillerin endotele adezyonunu artırır. Plateletleri aktive ederek vazospazma

ve iskeminin artmasına neden olur. Siklooksijenaz inhibitörü olan indometazin de prostaglandin üretimini engelleyerek serebral kan akımını artırır ve iyileşmeye yardım eder. İskemi sonrasında pentobarbital de arasıdonik asit ve serbest yağ asidi düzeyini düşürerek etki eder (71,72).

İskemide endojen aparatlarda santral sinir sistemi hasarını potansiyelize ederler. Opiatların iskemide genel etkileri serebral kan akımını azaltırlar , vasküler rezistansı arttırlar , tek bir nöronun ileti hızını baskırlar ve santral sinir sisteminde asetilkolin turnoverini azaltırlar (73,74).

Lökositlerde iskemide hasarı artırıcı önemli rol oynarlar. Lökositler mikrovasküler oklüzyon oluşturarak iskemik hasarı otansiyelize ederler (75). Nötrofiller , lökositlerin büyük miktarlarda oksijen radikali oluşturmalarını sağlayan , NADPH oksidaz enzimine sahiptirler. Bu enzim , nötrofiller , lökotrien B4 , platelet aktive edici faktör gibi inflamtuar mediatörlerle karşılaştığında aktive olur. Nötrofillerdeki NAPH oksidaz , moleküler oksijeni indirgeyerek  $O_2^-$  oluşumuna neden olur ve oluşan  $O_2^-$  spontan olarak  $H_2O_2$ 'ye dönüştürülür. Endotelyal hücrelerdeki  $H_2O_2$ 'den farklı olarak , nötrofil kaynaklı  $H_2O_2$  ,  $OH^-$  oluşturmak için demir katalizli reaksiyonlara girmez , hipoklorik asit (HOCl) oluşturur. Hücrenel aktivasyon sonucu nötrofilik granüllerden salınan myeloperoksidaz (MPO) varlığında  $H_2O_2$  ,  $Cl^-$  iyonları ile reaksiyona girerek HOCl oluşturur. Hücre içinde  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  için antioksidan enzimler mevcuttur fakat HOCl için benzer detoksifikasyon mekanizmaları mevcut değildir. Sonuçta lökositlerin endotele adezyonu serbest oksijen radikallerinin oluşumu , nitrik oksit ve dier kimyasal mediatörlerin salınımı gibi olayları tetikler (76).

### **2.11.2.Reperfüzyon**

Reperfüzyon iskemiye maruz kalan dokunun kanlandırılarak tekrar oksijenlendirilmesidir. Enerji sağlanması tekrar başlar ve hücrenel denge tekrar geriye döner. Ancak reperfüzyonun iskemi tarafından oluşturulan hasara ek olarak oluşturduğu zararlı etkileride vardır. Bu etkiler iskemi-reperfüzyon (İ/R)

olarak tanımlanır. Zararlı etkiler başlıca reperfüzyon sırasında geçici olarak ortaya çıkan serbest radikallere ve sitozolik kalsiyum miktarındaki aşırı artışa bağlıdır (77).

Enerji depoları tükenmiş ve metabolizması bozulmuş olan hücrelerin iskemi sonrasında yeniden oksijenlenmesi reaktif oksijen ürünlerinin oluşmasını tetikler. Bu ürünlerin bazıları normal şartlarda mitokondride üretilirler , XO ve siklooksijenaz gibi enzimlerle katalize edilirler. İskemi sırasında ATP hipoksantine degrade olur XDH ksantin oksidaza çevrilir. İskemik dokuya fazla miktarda oksijen geldiğinde ksantin oksidaz hipoksantin'in ürik asit'e dönüşmesini katalize eder ve ortama süperoksit radikalleri salınır. Ksantin oksidaz reaksiyonlarının bu toksik ürünleri endojen serbest radikal koruyucuların kapasitesini aşınca hücrel hasara yol açar (78).

Yüksek derecede toksik olan serbest radikaller muhtemelen kan akımının yeniden sağlanmaya başladığı dönemdeki inkomplet oksijenizasyona bağlı olarak üretilirler (79). Serbest radikallerin başlıca oluşum mekanizmaları aşağıda tabloda belirtilmiştir (80).

Tablo 3: Serbest Radikalleri Başlıca Oluşum Mekanizmaları

Artmış ksantin oksidaz aktivitesi
Nötrofil aktivasyonu
Araşidonik asit kaskadının aktivasyonu
İntramitokondrial elektron transport sisteminin bozulması

En önemli 3 serbest radikal;

→süperoksit ( $O_2^-$ )

→hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )

→hidroksil iyonu ( $OH^-$ )

Serbest radikallerin oluşumu bazı mekanizmalarla sitozolde aşırı bir kalsiyum birikimine yol açar. Bunların önemlileri;

■ Sarkoplazmik retikulumun iyanodin kanallarını bozarak sarkoplazmik retikulum'dan sitozole kalsiyum salınımına yol açar (81).

■ Sodyum-Kalsiyum değişimini stimüle eder (82).

■ Voltaja bağımlı akımı artırır (83).

■ Hücre membranı'nın kalsiyum iyonuna olan geçirgenliğini artırır.

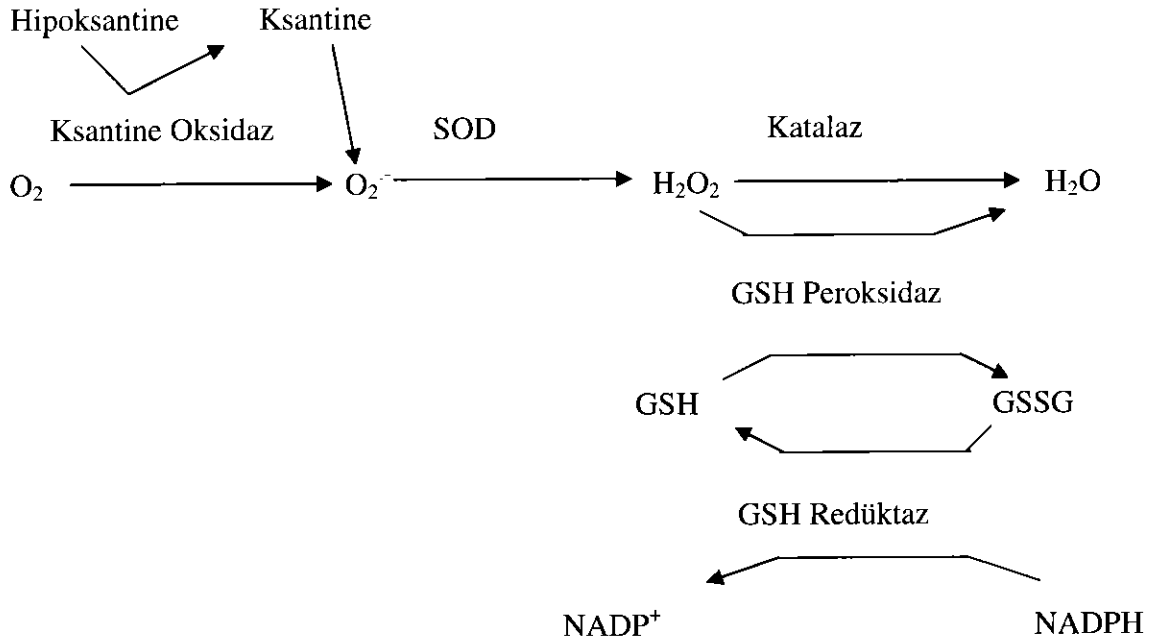
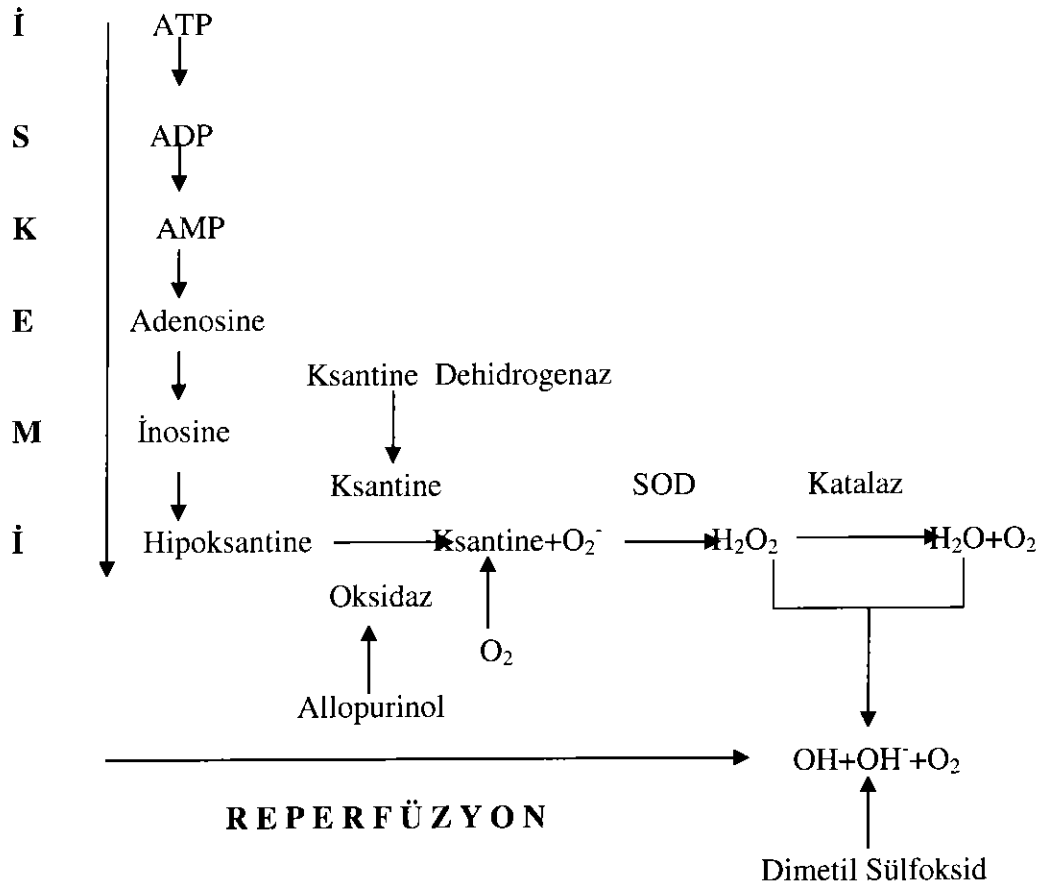
Serbest radikaller normal olarak oksidatif metabolizma sırasında oluşur ancak enzimatik ve nonenzimatik sistemler tarafından kontrol edilir. Süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz bu radikallere karşı en önemli intrasellüler enzimatik savunma sistemidir. Radikaller aşırı derecede labil ve reaktiftirler. Proteinler , lipidler, karbonhidratlar gibi organik yada inorganik kimyasallarla , özellikle membran ve nükleik asitlerdeki anahtar moleküllerle reaksiyona girerler (84). İki radikal birbirleriyle kombine olurlarsa stabil moleküller oluşur. 2 OH<sup>-</sup> radikalinden H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşursa bu doku için zararlıdır.

3 önemli serbest radikalden en potenti ve hücre hasarının çoğundan sorumlu olan OH<sup>-</sup> radikalleridir. O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve onun metaboliti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> zayıf reaktif ajanlardır ve dokulara kendi başlarına zarar vermezler (85). Demir gibi metallerin varlığında daha potent olan ve serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarının en büyük bölümünü gerçekleştiren reaktif formlar olan OH<sup>-</sup> radikallerine ve diğer reaktif demir-oksijen komplekslerine dönüşürler. İskemik ve hemorajik hasar sonucu hemoglobinden oluşan demir ihtiyaç olan demirin kaynağıdır. Böylece H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'den OH<sup>-</sup> radikalleri oluşumu devam eder. Santral sinir sistemi ferritin gibi intrasellüler depolardan demir salınımı yapan molekülleri inhibe eden SOD'dan fakir olduğu için demire bağlı free radikal hasarına çok duyarlıdır (86). Desferoksamin demir bağlayıcı bir ajandır ve ferrik demire büyük afinitesi vardır. OH<sup>-</sup> radikal formasyonunu engelleyerek reperfüzyonu veya hemorajik beyin hasarını azaltır (87).

XO postiskemik dokudaki serbest radikallerin ana kaynağıdır. İskemi ve AMP'den derive olan XO ve hipoksantin gibi metabolitler birikir. Reperfüzyon olduğunda iskemik olan bölgeye moleküler oksijen gelir. XO enzimi NADPH varlığında hipoksantini ksantin'e çevirmek için moleküler oksijeni kullanır ve reaksiyon sonrası moleküler oksijeni  $O_2^-$  radikallerine çevirir. XO metabolizmasıyla oluşan serbest radikaller DNA'yı hasara uğratar. Hücredeki yapısal elemanları ve membran bütünlüğünü bozarak vazoaktif prostaglandin'lerin oranını arttırır (77).

Serbest radikaller doymamış serbest yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olabilirler. Yağ asitleri ve lipidlerin peroksidasyonları epitelyumal ve endotelial hücre membranlarını bozar , çift sarmallı DNA kırılır , hücre ve bazal membrandaki hyalüronik asit ve kollagenler yıkılır sonuçta hücresel bütünlük bozular (88) .Lipid peroksidasyonu serbest radikaller tarafından oluşturulan hücre hasarının patogenezinin altında yatan nedendir. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan Malondialdehit (MDA) lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kullanılabilir (89). Lipid peroksidasyonu ile oluşan araşidonik asit siklooksijenaz ile PG'den trombaksan ve prostasiklin'e dönüşür. Bu ajanların platelet fonksiyonu ve vasküler yapı üzerine önemli etkileri vardır. PG'in yapımı vazospazm ve mikrosirküler trombozu tetikleyerek iskemiye arttırır. Bunlar moleküler oksijenin , hücrenin değişik bölgelerinde değişik oksidatif enzimlerle reaksiyonu sonucu oluşurlar (60).





**Şekil 4:** İskemi-Reperfüzyon Hasarının Biyokimyasal Mekanizması

## 2.12. Spinal Kord

### 2.12.1. Spinal Kord Anatomisi ve Kanlanması

Aort kros klempinin spinal kord'a olan etkilerini anlamak ve cerrahi sonrasında spinal kord hasarının önlenmesi için spinal kord anatomisi ve kanlanmasını iyi bilmek gerekir.

Spinal kord içinde kan arteriol ve kapillerler ile dağılır ve otonöregülasyon sistemi ile kontrol edilir. 50-135mm/hg arasındaki basınçlarda otonöregülasyon mekanizması dilatasyon veya konstrüksiyon ile eşit bir şekilde kanlanma sağlar (90). Spinal kord kanlanması aorta'dan çıkan dallar yoluyla 3 basamakta olur;

#### 1.basamak: Primer bölüm

Vertebral arter→Servikal segment

İnterkostal arterler→Torasik segment

Lomber arterler→Lomber segment

#### 2.basamak: İntermedier bölüm

Radikülomedüller arterler→Dallanarak anterior sinir kökleri boyunca spinal korda girerler.

#### 3.basamak: Terminal bölüm

Anterior spinal arter

Posterolateral arterler

İskemiye en duyarlı basamak , damar sayısının az olması ve düzensiz dağılım nedeniyle ikinci basamaktır.

Vertebral kolonun segmental arterleri bir çift olarak aortun posterolateral yüzünden çıkarlar ve vertebra etrafında dönerek intervertebral foramene ilerlerler. Bu arterlerin yaklaşık 12-14 tanesi direkt olarak aortadan çıkarken ortalama 13-16 tanesi vertebral,tiroservikal , kostoservikal ve iliak arterlerden gelişirler. Bu arterler intervertebral foramene ilerlerken anterior ve posterior dallara ayrılırlar. Anterior dal toraksta interkostal arter olarak devam ederken

abdominal bölgede karın duvarının posterolateral duvarının beslenmesini sağlar. Posterior dal ise spinal arterleri oluşturur. Spinal arterler de daha sonra anterior ve posterior radiküler arterlere ayrılır. Anterior radiküler arter anterospinal arter ile birleşerek spinal kordu besler. Torasik ve lomber bölgede segmental arterler interkostal ve lomber arterler olarak adlandırılır. Spinal kordun servikal bölümünde bu arterler subklavyen yada vertebral arterlerin dallarından çıkarlar. Sakral bölgede ise , lateral sakral arter , orta sakral arter , iliolumbar arter ve alt lomber artelerden çıkarlar.

Kordun üst bölümü (C1-T3) , 3-5 anterior radiküler arter tarafından beslenir. Orta bölümde (T4-T7) , bir tane anterior radiküler arter varır. Aşağı torasik ve lomber spinal kord ise içlerinde arterio radikularis magna'nında bulunduğu 3-5 anterior radiküler arter tarafından beslenir (91).

Spinal kord boyunca longitudinal olarak yerleşen anterior spinal arter ve posterolateral spinal arter radiküler arterleri birbirine bağlar. Spinal kord'un kan akımının %75'i anterior spinal arter'den çıkan santral arterlerden sağlanır (92). Anterior spinal arter , spinal kordu segmental olarak besler. Spinal kord başlıca sol subklavyen ve aortik bifurkasyon arasından çıkan segmenter arterlerden perfüze olmaktadır. Torakal düzeyde T3-T4 ve T12 arasındaki interkostal arterler ve batin bölgesinde L1-L4 arasındaki lomber arterler spinal kord'un ana kan kaynaklarıdır (93,94).

Spinal kord'un distalinde ise önemli anastomozlar vardır. Bu anastomozlar yumak şeklinde olup posterolateral spinal arterleri ve anterior spinal arteri besler (94). Anatomik diseksiyon verilerine göre anterior spinal arter anterior median sulkusta spinal kord boyunca sürekli ilerler. Posterior spinal arterler ise postero-inferior serebellar arterden köken alırlar. Bu arterler spinal kord boyunca duplike olarak posterolateral spinal arter olarak seyrederler. Bu damarlar medulla oblongata ile conus medullaris ve posterior sinir kökleri arasında uzanırlar. İki arter arasında yaygın bir ilişki vardır (95). Conus medullaris'de ise sabit ve önemli bir anastomoz vardır. Arteria radikularis magna'nın birleşme

yeri ile bu anastomoz arasında anterior spinal arter uniform çapa sahiptir. İnsanların %80'inde geniş iliolumber radiküler arter anterior spinal arter ile sıklıkla birleşir (95). Anterior spinal arterin torasik ve üst abdominal düzeydeki en büyük kaynağı keskin bir kıvrım yapar ve arteria radikularis magna adını alır. Bu en geniş radiküler arter Adamkiewicz arteri adıyla adlandırılır.

Arteria radikularis magna , T7-L5 arasında herhangi bir aralıktan çıkabilirse de , olguların %90'ında T7-L1 arasından çıkar. %7 oranında da T9-T12 arasından orjin alır. En sık T10'dan çıkar (93,94,95).

**Tablo 4:** ARM'nin İnsanlardaki Lokalizasyon Oranları

T5-T8	% 15
T9-T12	% 75
L1-L2	% 10
L3	% 1,4
L4-L5	% 0,2

ARM vakaların yaklaşık %80'inde sol segmental yada lomber arterden kaynaklanır (94). Hayvan modellerinde ARM'nin bağlanmasıyla %70 civarında parapleji olmuştur (96). Kadavralarda yapılan anatomik çalışmalarda spinal kord kanlanması ile ilgili olarak , T7-L1 arasındaki interkostal arterlerin spinal kord kanlanması açısından kritik olduğunu ortaya koymuştur. Eğer mümkün ise cerrahi sırasında bu interkostal arterlerin grefte implante edilmesi önerilmiştir (6,29,94).

Sadece arteria radikularis magna ve kaudalindeki lomber arterlerin perfüze edilmesi sonucunda lomber spinal kord iskemiden korunurken alt torasik spinal kord tehlike içinde kalmış olacaktır (94,97). ARM'nin tersine torasik radiküler arterler , anterior spinal arterle birleştikleri yerde spinal kordu hem kranyale hem de kaudale doğru beslerler. Bu nedenle distal aortik perfüzyon ve bu arterlerin reimplantasyonu daha iyi bir spinal koruma sağlayabilir.

## 2.12.2.Aort Oklüzyonu ve İskemi-Reperfüzyon Hasarının Spina Kord'a Etkileri

Kanlanmasındaki kendine has özelliklerinden dolayı , spinal kord iskemik hasara karşı aşırı duyarlıdır ve be nedenle çok dikkatli olunmalıdır. Akut aort diseksiyonunda olduğu gibi spinal kord'u besleyen önemli dalların ani obstrüksiyonunda parapleji görülme olasılığı çok yüksek iken , aterosklerotik plak , mural trombüs veya kronik malperfüzyonda kollateral ağ oluştural iskemiye tolerans gelişir.

Bölgesel hipoperfüzyona karşı spinal kord'un gösterdiği duyarlılık ve nörolojik defisit oranı , aortik lezyonun natürü , aort hastalığının yaygınlığı , kronik yada akut oluşu , replase edilen aort bölümünün büyüklüğü , preoperatif hipotansiyon , aort klempaj süresi , kritik interkotalleri beslenmesinin kesilmesi , artmış serebrospinal sıvı basıncı , aort diseksiyonu varlığı ve iskemireperfüzyona bağlı postoperatif biyokimyasal olaylar gibi faktörlerin etkisiyle belirlenir (6,29,98,99). Spinal kord'un kan akımının ani olarak kesilmesinin nörolojik hasara yol açtığı kesindir (98,100). Fakat hastanın bu iskemiye tolere edebileceği süreyi önceden bilmek mümkün değildir. Crawford ve arkadaşları 45 dakikalık iskemi süresinin ek çok olgu tarafından tolere edilebileceğini bildirmişlerdir (101). TAA'larında nörolojik defisit gelişme oranı %10-20'lere , akut aort diseksiyonlarında %40'lara çıkmaktadır (102).

İnsanlarda normal serebral kan akımı 50ml/100gr/dk'dır. İskemi için eşik düzey 18ml/100gr/dk'dır. Spinal kord kan akımı 4ml/100gr/dk'nın altına düştüğünde tüm deneklerde parapleji görülmüştür (6). Besleyici damarların değişik orjinleri ve anterior spinal arterin kesintisiz bir formatta olmayan kan desteği TAAA cerrahisinde spinal kord iskemisi riskinin önceden tahmin edilmesini zorlaştırır. Bazı hastalarda aterom plakları , kalsifikasyon , trombüs yada diseksiyon nedeniyle bu arterlerin orifisleri oklüde olur. Radiküler arterlere

kan akımı sağlanamaz. Bu durumda spinal kord canlılığının devam etmesi için kollaterallere ihtiyaç vardır.

**Tablo 5:** Spinal Kord Hasarı Gelişmesini Belirleyen Başlıca Faktörler

Aort kros klempisi sırasında meydana gelen iskeminin şiddeti ve süresi
Perioperatif hipotansiyon
BOS basıncında artış
Aortik patolojinin yaygınlığı ve diseksiyon varlığı
Post-op hipotansiyon , İ-R'a bağlı post-op biyokimyasal olaylar
Spinal kord kanlanması kritik olan interkostal ve lomber arterlerin grefte reimplante edilmesi sonucu oluşan spinal kord iskemisi

Spinal kord İ-R hasarının mekanizması hücresel düzeyde diğer dokularla aynıdır. Spinal kord santral sinir sisteminin diğer bölümleri gibi gri ve beyaz cevherden oluşmaktadır. Bu dokuların iskemiye karşı duyarlılıkları farklı olduğu gibi oluşan iskemik hasarın mekanizması da farklıdır. Sitoplazmik enzimlerin aktivasyonu ve intrasellüler kalsiyum birikimi iskemik hasarın ortak bir sonucu olmakla birlikte kalsiyum paradoksuna yol açan mekanizmalar aynı değildir. Gri cevherde N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörü olarak bilinen spesifik membran reseptörlerinin aşırı stimülasyonu intrasellüler kalsiyum migrasyonuna yol açarken , beyaz cevherdeki myelin aksonlarda ilk önce sodyum birikimi görülür ve sodyum-potasyum kanalları ters çalışarak aşırı kalsiyum birikimine yol açar (103). Sonuçta oluşan aşırı hücre içi kalsiyum birikimi , sitoplazmik enzimlerin salınımını stimüle ederek DNA ve yapısal proteinlerin hasarlanmasına neden olur , XO ise reperfüzyon sırasında serbest radikal üretimine ve nörotoksik aminoasitler olan aspartat ve glutamat salınımına sebep olur (63).

Morfolojik olarak iki tür hücre ölümü bulunur ve hücre ölümü geri dönüşümsüzdür. Eksitoksik hasarın morfolojik karakteri nekroz ile uyumludur. Fakat bazı nöronlar endojen hücre ölümü sürecini takiben ölürlere ve buna apoptozis denir (104). Nekroz , sitoplazmik proteinlerin koagülasyonu ve denatürasyonu , hücre organellerinin yıkılması ve fokal doku yıkımı , ağır hücre şişmesi veya hücre rüptürü ile karakterizedir. Programlanmış hücre ölümü ise apoptozistir. İstenmeyen hücre yığınlarını engeller. Apoptozis başlangıçta subletal yada borderline iskemik hasardan dolayı ortaya çıkar ve gecikmiş nöronal ölümü gösterir. Bu durum klinik olarak gecikmiş paraplejinin patofizyolojik mekanizmasından sorumlu olabilir (105,106).

Gecikmiş paraplejinin mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmış değildir. Postoperatif hipotansiyon , spinal arterlerin tromboz yada emboli ile tıkanması sorumlu olabilir. Yada iskemi sonrası oluşan serbest radikal hasarı ve mikroglia veya lökositlerin sitotoksik etkileri nedeniyle spinal kord'da ortaya çıkan ödeme bağlı gelişebilir (107,108). Spinal kan akımını etkileyen faktörlerin başında arteriyel basınç gelmektedir. Normalde spinal kord 60-160mm/hg arasındaki basınçları otoregülasyon mekanizması ile ayarlar (109). 60mm/hg'nın altında perfüzyon basıncı azalır. 160mm/hg'nın üstündeki basınçlarda ise artmış hidrostatik basınç kan-beyin bariyerinde bozulmaya neden olur (7).

Feedback mekanizmaları spinal kord'un normal fonksiyonlarını idame ettirmesini sağlar. Kros klemp sonrasında bu mekanizmalar bozulur ve hipoksi oluşur. İyon dengeleri bozulur sitotoksikite oluşur. İskemiye 'no-reflow' fenomeni takip eder. Vazospazm , platelet agregasyonu ve perikapiller ödem sonucunda perfüzyon kaybolur. Kros klemp altında iken spinal kord kan akımı , kollateraller ile gerçekleşir. Kollateral akımın yeterli olması için arteriyel basıncın yüksek olması gerekir. Kros klemp sırasında spinal kord'un kan akımı klempin proksimalindeki damarlar tarafından sağlanır. Anterior spinal arterin ve posterolateral arterlerin spinal kord boyunca longitudinal olarak ilerlemesi , süreklilik göstermesi , bol miktarda kollateral vermesi , konjenital koarktasyonlu

veya aterosklerozlu olgularda bu kollaterallerin otoregulator mekanizmayla 'self-shunting' mekanizmasına sahip olması nedeniyle yaklaşık 60mm/hg'nin üzerinde bir distal perfüzyon basıncı sağlayarak klempe süresince herhangi bir sorun oluşmasını engelleyebilir. En önemli kollateral yollar vertebral, servikal radiküler ve torasik radiküler arterlerdir (110,111).

Oluşturduğu olumsuz sonuçlar nedeniyle aort kros klempinden sonra oluşan proksimal hipertansiyon mutlak kontrol edilmelidir. Aort kros klempisi sırasında proksimal hipertansiyonu kontrol etmeye yönelik girişimlerin serebrospinal sıvı dinamikleri ve spinal kord perfüzyon basıncı üzerine etkileri vardır. Bu nedenle nörolojik hasarın patogeneğinde önemli rol oynar (112). Spinal kord perfüzyon basıncı ortalama arteriyel kan basıncı ile serebrospinal sıvı basıncı arasındaki farka eşittir. Bu fark spinal kord kan akımını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Bu faktörlerden bir yada ikisini etkileyecek farmakolojik yada mekanik girişimler sonuç olarak spinal kord kan akımına direkt etki yapacaktır.

Artmış serebrospinal basınçtan dura ve nöral aksisteki venlerdeki artmış kanlanma sorumludur. Serebrospinal basınç spinal kanaldaki lokal venöz basıncı aştığında drenaj ağı kontrakte olmaya zorlanır ve outflow rezistansı artarak spinal kanalın kompliyansı azalır. Proksimal hipertansiyonun aort kros klempajı sırasında konvansiyonel kontrolü sodyum nitroprussid ile yapılmaktadır. Sodyum nitroprussid serebrospinal sıvı basıncını arttırıp, distal aort basıncını düşürdüğü için serebrospinal perfüzyon basıncını azaltır. Yüksek dozlarda infüze edilmesi halinde serebrospinal perfüzyon basıncında oluşturduğu olumsuz etkiler serebrospinal sıvı drenajı ile ortadan kaldırılamaz (113). Bu etki serebrospinal sıvı oluşumundaki artmaya değil daha çok sodyum nitroprussid'in spinal kord'un kendi dokusunda ödeme neden olup kompartman sendromu oluşturmasına bağlıdır. Sodyum nitroprussid küçük dozlarda dahi spinal kan akımının artmasına neden olur. Bu durum 'sodyum nitroprussid çalma fenomeni' olarak adlandırılır (114). Sistemik vazodilatasyon spinal kord'un



relatif olarak yüksek rezistanslı kollaterallerinden vazodilate arteriyel yatağa kan kaçmasına yol açar (111).

Normal şartlarda spinal kord kan akımının otoregülasyon özelliği nedeniyle serebrospinal sıvı basıncındaki küçük düzeyli artışlar spinal kord kan akımını azaltmaz. Ancak ortalama sistemik kan basıncı 50mm/hg gibi kritik değerin altına indiği zaman serebrospinal sıvı basıncındaki küçük artışlar bile spinal kord kan akımını bozabilir (112).

### **2.12.3. No-Reflow Fenomeni ve Spinal Kord**

Mikrosirkler düzeydeki blokaj nedeniyle reperfüzyon girişiminin başarısız olmasıdır. Bunun muhtemel sebebi interstisyel ödem , endotelyal şişme ve azalmış kan viskozitesi sonucunda artmış rezistansdır (115). Blokajın derecesi iskeminin uzunluğu ile orantılıdır. Sebep tam açıklanamamakla birlikte mikrosirkülasyondaki bu değişiklik posthipoksik hasarın major bir sonucudur. Nitrik oksid'in mikrosirkülasyonun regülasyonunda ve nöral hasarda önemli rolü vardır. Çeşitli dokularda NO vasküler tonusu ve lokal kan akımını regüle eder. NO'in normal salınımı fizyolojik vazodilatasyon oluşturur. Nitrik oksid sentetaz yoluyla bazal olarak salınan NO fizyolojik şartlarda platelet ve lökosit agregasyonunu inhibe ederek serebral endoteli korur (116). NO invivo ve invitro olarak serebral kan akımı üzerinde potent dilatör olarak davranır. Endotelden salındıktan sonra düz kasta solübl guanilat siklaz'ı stimüle ederek cGMP'de artışa ve relaksasyona neden olur (117). Kan damarlarının asetilkolin , serotonin , bradikinin , substans P ve ATP'ye yanıt olarak relaksasyonu NO formasyonuna bağlıdır ve bu yanıt endoteli soyulmuş damarlarda görülmeyebilir. Niprus ve Nitrogliserin NO salınımını artırır.

NO'in aşırı salınımı doku hasarına ve hücreölümüne yol açabilir (118). NO , serbest radikal reaksiyonlarına da katılabilir ve glutamatla indüklenmiş nörotoksisiteyi yönlendirerek dokuları hasara uğratabilir (119). NO'in iskemi-

reperfüzyon sonrası nörotoksisite oluşumundaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte NO'in nörotoksisitesi muhtemelen ya kendine bağlı yada  $O_2^-$  serbest radikali ile birleşip önce peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) daha sonrada serbest radikal oluşturmasına bağlıdır (120). Artmış  $O_2^-$  yapımı endotel hücrelerinden derivate edilmiş NO'yi inaktive eder ve lökosit-endotelyal hücre adezyonu ve vasküler protein kaçağı olur. NO sepsiste görülen ve yüksek kardiyak output , kan akımındaki maldistribüsyon , periferik oksijen kullanımındaki değişiklikler , doku hipoksisi , organ yetmezliği ve ölüme karakterize hemodinamik değişikliklerden ön planda sorumludur (121). Spinal kord'da iskemi sırasında yada sonrasında NO üretimi ile ilgili çok bilgi olmamasına rağmen kros klemp sonrasında spinal kord'da görülen hiperemi'nin NO salınımına bağlı vazodilatasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Spinal kord'un anterior boynuz hücreleri iskemiye daha duyarlıdır ve hasarı motor defisit oluşturur.

#### 2.12.4. Spinal Kord Koruma Yöntemleri

TAAA cerrahisinde spinal kord'u iskemi-reperfüzyon hasarından korumak için kullanılan yöntemler aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

**Tablo 6:** Spinal Kord'u Koruma Teknikleri

Basit klemp hızlı cerrahi tekniği (clomp and sew/clomp and go)
Distal aortik perfüzyon
Derin hipotermi ve total sirkulatuar arrest
Bölgesel hipotermi
BOS drenajı
Cerrahi sırasında tüm yada seçilen interkostallerin implantasyonu
Somatoensoriyel evoked potansiyel monitorizasyonu (SSEP)
Motor evoked potansiyel monitorizasyonu (MEP)
Pre-op anjio ile spinal kord perfüzyonunu sağlayan vasküler dağılımın bilinmesi
Hasara karşı kullanılan farmakolojik ve metabolik ajanlar

##### 2.12.4.1 Basit Klemp Tekniği (Clamp and sew/Clamp and go)

TAA'ların onarımında spinal kord'daki iskemik hasarı önlemek için birçok teknik kullanılmaktadır. Fakat bunların hiçbiri tam olarak koruyucu yöntem olmamakla birlikte kendine özgü komplikasyonları vardır. İlk kez Crawford'un uyguladığı ve inklüzyon yöntemi de denen bu teknik hala geçerliliğini korumaktadır. Crawford'a göre TAAA'lara cerrahi yaklaşımda tercih edilmesi gereken bu yöntem , basit ve hızlı bir teknik olduğu gibi , ameliyatta eksternal şant veya bypass'lara gerek olmaz. Kros klemp zamanı oldukça kısadır , aort'un anterior kısmında yapılan diseksiyon minimaldir ve intraoperatif kanama komplikasyonlarına yol açabilen sistemik antikoagülasyona gerek yoktur (98).

Basit klemp tekniği herhangi bir perfüzyon sistemine gerek kalmadığı için diğer yöntemlere göre daha kolaydır. Bu teknikte genel anestezi altında , çift lümenli endotrakeal tüp ile tek akciğer ventilasyonu sonrası standart 4.-5. yada 6.-7. interkostal aralıktan insizyon yapılır. Proksimal aort klemp için hazırlanır ve standart heparinizasyon sonrası aort klempe edilir. Kros klemp sonrası proksimal arteriyel basınç artar fakat anevrizma kesesi açıldıktan sonra proksimal basınç , santral venöz basınç ve bunları takibende serebrospinal sıvı basıncı düşer. Operasyon esnasındaki kan ototransfüzyonla hastaya geri verilir. Proksimal anastomoz sonrası klemp kaldırılarak grefte alınır. Oblik distal anastomoz ile kanayan interkostallerin distal anastomoz içine alınması sağlanmalıdır. Segmenter arter orifisleri bağlanarak heparin protamin'le nötralize edilir.

İnterkostal ve lomber arterlerin kanamasına izin vermekle ilgili değişik görüşler mevcuttur. Cooley segmenter arterlerde geri kanamaya izin verilmesini önermekte iken (122) , bazı araştırmacılar serbest kanayan patent interkostal arterlerin kros-klemp sırasında 'çalma' fenomenine yol açabileceğini ve spinal kord perfüzyon basıncında bir azalmaya neden olacağını belirtmişlerdir (123,124). Cambria ve arkadaşları T4-T7 arasındaki kanayan interkostalleri ve T8-L1 arasında grefte reimplante edilmesi düşünülmeyen segmenter arterleri bağlayıp , implante edilecek olan arter orifislerinin balonlu kataterlerle geçici olarak oklüde edilmesini ifade etmişlerdir (123).

**Tablo 7: Basit Klemp Tekniği'nin Avantajları**

Basittir , distal anastomoz sahası temizdir.
Oblik distal anastomoz ile segmental arterler de tamirin içine dahil edilmiş olur ve ayrıca bir interkostal butona gerek yoktur.
Sınırlı bir distal diseksiyon yeterli olur , diyafram ve batının açılmasına gerek kalmaz.
Kardiyopulmoner bypass'ta kullanılan heparin dozunun çok daha azı kullanılarak posoperatif kanama riski en az indirilir.
Parsiyel kanama nedeniyle santral venöz basınç düşük olduğu için spinal kord çevresindeki venöz pleksus basıncı da düşük olur , bu da serebropinal sıvı basıncının düşük olmasını sağlar.

Ancak bu tekniğin bazı noktalarda dezavantajları vardır. Sol subklavyen arter hizasına kros-klemp yerleştirildiğinde proksimal basınç hızla yükselir ve kalp çok yüksek bir ardyük'le karşılaşmaktadır. Bu nedenle periferik vasküler direnci azaltmak ve kardiyak hemodinamiyi korumak amacıyla klemlenme sırasında hastalara vazodilatatör ajanlar uygulanmaktadır. Fakat kardiyak fonksiyonları sınırda olan hastalarda bu yöntemin kullanımı , kalbin doruda dekomprese edilememesi nedeniyle sıkıntılı olabilir. Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş , düşük ejeksiyon fraksiyonlu,kardiyak yönden stabil olmayan hastalarda basit kros-klemp tekniği yerine kalbi dekomprese eden diğer yöntemler tercih edilir. Ayrıca yaygın lezyonların tamirinde uzun klemp süresi gerekli olduğundan bu tip vakalarda basit klemp tekniği uygun değildir.

Herhangi bir yardımcı tekniğin kullanılmadığı 30 dk'yı aşan operasyonlarda nörolojik hasar riski oldıka yüksektir. Cooley ve arkadaşlarının 112 hastalık serilerinde 7 hastada postoperatif nörolojik komplikasyon gelişmiştir. Bu hepsinde klemp süresi 30 dk'nın üzerinde iken nörolojik komplikasyon gelişmeyen hastalarda bu süre 33,8dk'dır (122). Livesay ve arkadaşları 30dk'nın üzerindeki klemp sürelerinde parapleji riskinin %3'ten %11'e çıktığını

göstermişlerdir (125). Svensson ve arkadaşları aortik klempin süresinin spinal kord iskemisini belirleyici bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir (29). Safi ve arkadaşlarının uzun süreli kros-klemp uyguladıkları distal aortik patolojilerde nörolojik sekel oranı %8,5'dur (126). Bu çalışmada aortik patolojinin TAAA Tip II olması ve 30 dakika üzerindeki klemp süreleri nörolojik sekel gelişimi üzerine etkili faktörler olarak saptanmıştır. 30 dakika üzerindeki her dakika riski %1,04 oranında arttırmaktadır. Ek tedavi yöntemi uygulanan olgularda uygulanmayanlara oranla nörolojik hasar görülme riski istatistiksel olarak anlamlı oranda azalmaktadır.

Bu sorunu ortadan kaldırmak için , ilk etapta operasyonların daha hızlı yapılmaya çalışılması beraberinde diğer önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kanamayı getirmiştir. Bu nedenle daha sonraki yıllarda , spinal kord'un iskemiyeye duyarlılığını arttıracak başka yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmıştır.

#### **2.12.4.2. Distal Aort Perfüzyonu**

TAAA cerrahisinin'de distal aort perfüzyonu ilk olarak Pontius tarafından önerilmiştir (127). Distal perfüzyo'nun temel amacı proksimal aort klempajı sonucu oluşan proksimal hipertaniyon , sol ventrikül yüklenmesi , serebrospinal sıvı basıncı'nın artması ve distal hipotansiyonun spinal kord perfüzyonu üzerindeki olumsuz etkilerinin giderilmesidir. Spinal kord fonksiyonları'nın korunmasındaki önemli nokta proksimal kros-klemp sırasında distal aortik perfüzyonun sağlanmasıdır. Yeterli bir spinal kord perfüzyonu elde etmek için distal aortik basınç 60-70mm/hg düzeyinde tutulmalıdır. Pompa ile distal aortik perfüzyon yapıldığında ve buna özellikle serebrospinal sıvı drenajı da eklenirse spinal kord kan akımı artar. Distal aortik perfüzyon ile sol ventrikül afterload'ı düşürüldüğü gibi perioperatif myokard infarktüsü riskide azaltılır. Aynı zamanda alt ekstremitte iskemisini , visseral ve renal iskemiyi azaltır ve reperfüzyon hasarını önler (111). Son yıllarda geliştirilen distal aortik perfüzyon

teknikleri , sentrifugal pompa başları ve yeni CPB teknolojisi kanama riskini ve ölüm oranlarını önemli derecede azaltarak distal perfüzyon yöntemlerinin tekrar tercih edilmesini sağlamıştır.

Distal perfüzyon teknikleri;

- Eksternal yada internal aortik şantlar (pasif şant).
- Hipotermi kullanarak yada kullanmayarak yapılan aktif distal perfüzyon.
- CPB altında hipotermik sirkulatuar arrest.

#### **2.12.4.2.1. Pasif Şant**

Distal perfüzyon sağlanmasında asendan aort ile desendan aort yada sol ventrikül apeksi ile femoral arter arasına yerleştirilen pasif şantlardır. Asendan aort ve desendan aort arasındaki şant ilk olarak Gott tarafından tarif edilmiştir ve kendi adıyla anılmaktadır (128). Bu şant 7-9mm çapında nontrombojenik polyurethane polyvinyl tüplerden oluşur. İç çapları yaklaşık 5-6mm'dir. Bu şantlarla ilgili en önemli sorunlar proksimal dolaşımı yeterli derecede dekomprese edememesi ve distalde edememesi ve distalde yeterli perfüzyonu sağlayamamasıdır. Gott şantındaki akımı sınırlandıran faktörler ; proksimal aort basıncı , şantın çapı ve uzunluğu ve distal vasküler rezistans'dır. Bu şantlardaki kan akımı statik'tir.

Elastik olmayan tüpe bağlı lüminal rezistans vardır. İç çapı yaklaşık 6 mm olan bir şant normal bir aort'un yaklaşık olarak %7'si kadar bir alana sahiptir ve 60 mmhg üzerindeki gradiyentlerle sağlanan maksimum akım hızı , kalp debisi'nin yaklaşık %50'sidir. Şantın efektif olabilmesi için akımın klemp öncesi dönemin yaklaşık %60'ı düzeyinde olması gerekmektedir (129). Kaplan ve arkadaşları pasif şant kullanıldığında kardiyak output'un ortalama %43,5'unun şant edilebildiğini , proksimal kan basıncının kros klemp konulmadan önceki düzeyin yaklaşık %30 daha üzerinde seyrettiğini ve ortalama distal basıncın 40mmhg'nın altında olduğunu tespit etmişlerdir

(130). Verdant ve arkadaşları proksimal aort ile lezyon distalindeki aort arasında heparin kaplı şant kullanılan olgularda parapleji gözlememişler ancak inme ve aort yırtıkları nedeniyle %12 oranında mortalite ile karşılaşmışlardır (131). Heparin kaplı şantlarda sistemik heparinizasyon ihtiyacı olmaması bir avantajdır.

**Tablo 8: Pasif Distal Perfüzyon'un Dezavantajları**

Sol ventrikülde suboptimal boşalma sağlar.
Aktif pompaya göre daha düşük perfüzyon basıncı oluşturur.
Serebrospinal sıvı basıncındaki artışı engelleyemez.

#### **2.12.4.2.2. Aktif Distal Perfüzyon (Sol Atriofemoral Bypass)**

Sol atriofemoral bypass , TAAA cerrahi tedavisi sırasında hem kansız ortam sağlamak , hem de başlıca klemlenen aorta proksimalinde ani basınç yüklenmesinin neden olduğu hemodinamik instabiliteyi dengelemek amacıyla , akciğerlerden kalbe dönene oksijenlenmiş kanın sol atrium , bazen de pulmoner venlerden alınarak klem distalindeki aorta ve ana dallarının aktif olarak pompalanması anlamına gelmektedir. Roller pompalar 1960-1970'li yıllarda distal aortik perfüzyon amacıyla kullanılmışlardır. Ancak roller pompa kullanımı heparinizasyon gerektirir. Bu hastaların %20-30'unda kanama komplikasyonu görülürken, ölümlerin 1/3'ü kanamaya bağlıdır. Sentrifugal pompalar pasif şantlara ve roller pompalara göre daha iyi bir distal perfüzyon sağlamaktadır. Sentrifugal pompayla akım regüle edilebilir. Kan elemanlarının hasarı da roller pompaya göre daha az olur. Sentrifugal pompa başlarının kullanılmasıyla heparin verilmesine gerek kalmadan yada çok düşük doz verilerek atriofemoral bypass'ın uygulanmaya başlaması distal perfüzyon tekniklerinin kullanımını artırmış , bu hastalarda kan ve kan ürünü kullanımı önemli derecede azaltmıştır (55,132).



Atriofemoral bypass , sistemik vazodilaörlere olan ihtiyacı azaltarak , bu ajanların spinal kord dolaşım sistemindeki yüksek vasküler rezistans üzerine olan olumsuz etkilerini önler (133). Bu şant ile proksimal ve distaldeki basınç ve akım , Gott şantından farklı olarak istenildiği şekilde ayarlanabilir , böylece aort'taki akımın kros-klemp ile kesilmesini takiben oluşan proksimal hipertansiyon ve ventriküler ardyük artışı mekanik boşalma sağlayarak önlenir ve serebrospinal sıvı basıncı düşer. Spinal kord iskemi olasılığı böylece azaltılmış olur. Bu teknikte hastanın 30°C düzeyine kadar soğutulması renal yetmezlik ve myokard hasarı oranını düşürmektedir (6). Soğutma ve klemp kaldırıldıktan sonra hastanın ısısının artırılarak stabil duruma gelmesi operasyon süresini bir miktar uzatmakla birlikte kanama riski , kardiyak ritm bozuklukları , renal yetmezlik ve spinal kord hasarı oranları azalmaktadır (134).

Atriofemoral bypass uygulamak için öncelikle gerekli kanülasyonların yapılması gerekmektedir. Akciğer laterale retrakte edilerek frenik sinir ve akciğer hilusu ortaya çıkarılır. Perikard frenik sinirin posteriorundan insize edilerek sol aurikula açığa çıkarılır. Sol aurikula'nın tabanına purse dikişler konulur. Atrium aurikulasında yapışıklıkların olduğu olgularda sol inferior pulmoner ven tercih edilmelidir. Proksimal kan akımı sol atrium aurikulasına yerleştirilen 28-32 Fr tercihen 90° açılı bir kanül ile sağlanır. Sol femoral arter 14-16 Fr katater ile kanüle edilir. ACT 170-200 saniye civarında tutulacak şekilde düşük doz heparinizasyon uygulanır. Sol atriumdan gelen kan sentrifugal pompa ile sol femoral artere aktarılır. Aort'un proksimali'nin daha iyi mobilize olması için duktus arteriozus divize edilir. Bu rekürrent larengeal siniri ve vagusu travmadan korur. Proksimal anastomoz yerinin daha proksimalindeki aort dokusu prepare edilerek gereğinde kros-klemp koymaya uygun hale getirilmelidir. Klempleme sahasının yukarısında kalan proksimal aorta da 80mmhg civarı basınç , distalde kalan inen aorta da ise 70 mmhg civarı basınç hedeflenmelidir (135). Klemp açılacağı zaman pompa durdurulur ve hipotansiyonu engellemek için preload ve afterload arttırılır. Kros-klemp sol

karotis ile sol subklavyen arter arasına konulacaksa burada dikkat edilmesi gereken posterior distal arkusun perforasyonu edilmemesidir. Aort proksimalde , lezyonun büyüklüğüne göre sol subklavyen arterin distalinden ve sol karotis kominis ile sol subklavyen arter arasından klemplenebilir. Bu durumda sol karotis nabızı kontrol edilmeli bazı durumlarda klempleme sol karotid'deki akımı bozar ve serebral iskemiyi geliştirebilir. Klempleme proksimalindeki basınç düşürülmek istendiğinde pompanın debisini arttırmak yeterlidir. Eğer proksimaldeki basınç fazla düşmüşse , atriyo-femoral bypass debisi düşürür. Pulmoner arter basıncı ortalama 20 mmHg düzeyinde tutulmalıdır.

Atriyo-femoral bypass'a geçildikten sonra sol subklavyen arter düzeyinde proksimal anastomoz yapılırken distal klempleme proksimal desendan aorta'ya konmakta , böylece sadece proksimal desendan aorta'nın bir segmenti iskemik kalmakta , femoral arter yoluyla yapılan distal perfüzyon spinal kord ve visseral organların perfüzyonunu sağlamaktadır. Proksimal aort'a klempleme edildikten sonra lümen açılır , proksimal aort'a sol subklavyen arterin distalinde transekte edilir. Aort tam olarak transekte edilmeli böylece ösofagus korunmalıdır. Posteriorunda derinde sol ana bronş komşuluğu vardır dikkat edilmelidir. Segmental interkostal arterlerden çok fazla kanama varsa üst torakal interkostal arterler T7 düzeyine kadar dikilerek kapatılır. Proksimal anastomoz tamamlandıktan sonra proksimal klempleme alınarak greftin üzerine konur. Olası ise distalde bulunan klempleme daha aşağı kaydırılarak çölyak trunkusun üstündeki aortaya konur ve distalinde yer alan visseral organların atriyo-femoral bypassla perfüzyonuna devam edilir. T7-L1 arasındaki kritik olduğu düşünülen patent interkostal arterler grefte açılan deliğe buton tarzında implante edilir. Bu işlemden sonra greft üzerindeki klempleme interkostal butonu'nun distaline konur ve interkostal arterlerin perfüzyonuna başlanır. Distal klempleme ise infrarenal aorta'ya konur ve atriyo-femoral bypass sonlandırılır. Böylelikle spinal kord iskemisi mümkün olan en kısa süreye indirilmiş ve interkostal arterler grefte dahil edilmiş olur. Daha sonra çölyak, superior mezenterik ile sağ ve sol renal arterlerin

bulunduğu aort dokusu tek bir buton şeklinde grefte implante edilir. Bu bölgede anevrizma çok büyük ise sıklıkla sol bazen de sağ renal arterin grefte separe olarak yada bir interpozisyon greftiyle anastomoz edilmesi gerekir.Viseral arterlerin çıkış yerindeki stenoza endarterektomi ile düzeltilmelidir. Bu stenoza semptom vermeseler dahi ciddi darlıkla endarterektomi şarttır. Renal ve superior mezenterik arterlerdeki total oklüzyon yada distal stenoza bulunması halinde dakron greft kullanarak distaldeki sağlam renal arter ile aortik greft arasında interpozisyon yapılmalıdır.

Çölyak arterin total oklüde olduğu yada distal stenozun bulunduğu hallerde eğer hasta asemptomatik ise lyak artere yönelik bir girişime gerek yoktur. İzole lyak arter tıkanıklığının postoperatif olarak sorun yaratma şansı düşüktür (136). Bu anastomozlar bittikten sonra greftteki klemp viseral arter butonlarının altına alınarak böbrekler ve karın içi organların perfüzyonu sağlanır. Daha sonra aort bifurkasyonu düzeyinde distal greft ile aort arasındaki anastomoz gerçekleştirilir ve operasyon tamamlanır.

Sol atriyofermal bypass ile yapılan çalışmalara baktığımızda Borst ve arkadaşları , torakoabdominal aorta replasmanlarında sol kalp bypass tekniğinin kullanılmasının aortik oklüzyon sırasında proksimal dolaşım yükünün etkin biçimde azaltılabildiğini , distal organlara yeterli perfüzyon sağlanabildiğini bildirmişlerdir (137). Coselli ve arkadaşları , Crawford Tip I ve Tip II TAAA'sı nedeniyle opere ettikleri 710 olguluk serilerinde sol kalp bypass'ı kullandıkları 312 hasta ile kullanmadıkları 398 hastada sonuçları kıyaslamışlardır (138). Genel parapleji/paraparezi insidansı %6 iken , Crawford Tip I grubunda sol kalp bypss'ı ile %4,9 , kullanmadıkları grupta %3,7 oranında parapleji/paraparezi'ye rastlanmıştır. Öte yandan en riskli grubu oluşturan Crawford Tip II grubunda parapleji/paraparezi insidansı bypass kullanılan grupta %4,8,kullanılmayanlarda ise %13,1 bulunmuş , aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş.

**Tablo 9:** Aktif Distal Perfüzyonun Avantajları

Sentrifugal pompa ve heparin kaplı sistem ile heparinizasyon ihtiyacı minimaldir.
Kardiyak önyükü efektif olarak azaltır.
Yeterli distal perfüzyon basıncı sağlar.
Asidoz oluşumunu engeller ve NaHCO <sub>3</sub> ihtiyacını azaltır.
Serebrospinal basınç artışını engeller.
Isı değiştirici kullanımı ile hastanın ısı kontrol edilir.
Viseral organ perfüzyonu sağlanır.
Sodyum nitroprussid ihtiyacını minime indirir.

Bu avantajlara karşın sol kalp bypass'ı;

- Rüptür riskinin yüksek olduğu hastalarda,
  - Distal arkusta proksimal klemp konulacak mesafe bulunmayan hallerde,
  - Aşırı büyük çaplı lezyonlarda,
  - Ateromatöz plak yada debris kaldırma riski yüksek olgularda,
- tercih edilmemektedir.

Daha proksimal , klempin konmadığı durumlarda total sirkulatuar arrest teknikleri kullanılmalıdır.

#### **2.12.4.3. Derin Hipotermik Kardiyopulmoner Bypass ve Total Sirkulatuar Arrest**

Distal aort lezyonlarında hipotermi altında tamir koruyucu bir yöntem olarak kullanılmaktadır (139,140). Bu teknik özellikle proksimal klempin güvenli olmadığı ve arkus'unda değiştirilmesi gerektiği durumlarda veya geniş aort tamirinin yapılması gerektiği durumlarda kullanılabilir (139,141). İlk olarak Kouchoukos ve arkadaşları tarafından önerilen hipotermik total sirkulatuar arrest altında proksimal anastomoz tekniği , nörolojik komplikasyonlardan korunmak

için günümüzde halen tercih edilmektedir (141). Hipotermi nörolojik dokuları iskemiye karşı koruyan en etkili yöntemdir. Aort oklüzyonu sırasında hipotermimin spinal kord fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi kanıtlanmıştır (142,143). Hipotermi'nin nöral dokular üzerine olan olumlu etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte oksijene ihtiyacı azaltarak hipoksik duruma toleransı artırdığı bilinmektedir. Isı düzeyi ile iskemiye tolerans arasında lineer bir ilişki olduğu ve vücut ısısındaki her 10°C'lik düşmenin emniyetli iskemik süreyi yaklaşık olarak 5dk. artırdığı iddia edilmiştir. 15-18°C'deki hipotermimin kompleks kardiyak ve arkus aorta cerrahisinde koruyucu olduğu gösterilmiştir (144,145).

**Tablo 10:** Hipotermi'nin Nöroprotektif Etkisi'nin Mekanizmaları

Gecikmiş paraplejiye neden olduğu düşünülen apoptozis'i önler. Hipotermi'nin koruyucu etkisini reperfüzyon sırasındaki hiperemik yanıtı önleyerek gösterdiği iddia edilmektedir (146).
Plazma membranı'nın stabilizasyonunu sağlar.
Postiskemik serebral ödem ve lökotrien oluşumunu suprese eder.
Hipoksik iskemik hasarın patogenezin'de rol oynayan eksitator nörotransmitterler'in salınımını engeller.
Resusitasyon sonrası dönemde hipotermi'nin serbest oksijen radikal oluşumunu baskılayıp beyindeki serbest radikal harcanımını engellediği gösterilmiştir (147).

Cerrahın operasyon öncesi proksimal aorta'nın sol karotid arter düzeyinde klempenip klempenmeyeceği hakkında görüşü olmalıdır. Eğer bu düzeyde klemp koymak zor yada mümkün değilse derin hipotermi ve sirkulatuar arrest kullanmak için hazırlık yapmak gerekmektedir. Anevrizma göğüs duvarına kadar uzanıyorsa yada daha önceki plevral effüzyon veya anevrizmadan olan sızmalar nedeniyle geniş bir skar dokusu ve yapışıklık varsa göğüs açılmadan önce derin hipotermi ve sirkulatuar arrest'i başlatmak gerekebilir. CPB için sol

femoral arter ve sol femoral ven kanülasyonu yapılır. Femoral ven'in kanüle edilemediği durumlarda pulmoner arter kanülasyonu yapılabilir. Uzun venöz kanüller ile kanülün ucunun sağ atrium içinde olması sağlanır. Bunun için 32-36 Fr düz toraks drenikullanılabilir. 4.-5. interkostal aralıktan sol posterolateral torakotomi yapılır. CPB'a girip hasta soğutulmaya başlanır. Femoral venöz kanül atriuma kadar ilerletilebilmiş ise 2-2,2lt/dk/m<sup>2</sup>'lik pompa debisine rahatlıkla ulaşılır. Soğutma rektal ısı 16-18°C'ye gelinceye kadar devam eder. Arrest öncesi 30mg/kg dozunda metilprednizolon verilir. Sol akciğer söndürülerek tek akciğer ventilasyonu'na geçilir. Kalp vent edilmek istenirse perikard açılarak sol inferior pulmoner ven yada apeks yoluyla vent edilebilir. Sol ventrikülün distandü olduğu durumlarda , sol inferior pulmoner ven'den yada sol ventrikül apeksinden vent konulması yeterli olmaktadır.Ventrikül fonksiyonları iyi olan hastalarda vent gereksizdir. Soğutma sırasında anevrizma'nın toraks duvarı ve akciğer ile olan yapışıklıkları ayrılır. Hastalıklı segmentin proksimal ve distalindeki sağlam aort bölümleri prepare edilir. Elektroensefalografi monitorizasyonunda elektroserebral aktivitenin kaybolması ve pupillerin fix dilate olması dolaşımın durdurulması için güvenli durumun sağlandığını gösterir. Hasta trendelenburg pozisyonuna getirilerek dolaşım durdurulur ve yaklaşık 1500 cc kan pompa rezervuarına alınarak hasta boşaltılır. Aort açılarak proksimal anastomoz için prepare edilir. Greft olarak kollajen ile muamele edilmiş 'woven dacron' greft tercih edilir. Anastomoz posterior yüzden başlanarak 3-0 yada 4-0 polipropilen suturele kontinü olarak yapılır. Arrest süresince femoral ven kanülü yoluyla beyin retrograd olarak arteriyelize kan ile perfüze edilir. Retrograd serebral perfüzyon bu hastalarda 2 şekilde yapılır ; amaç her iki yöntemde de santral venöz basıncı 20mmhg düzeyine çıkarmaktır.

Aktif perfüzyon→Femoral arter hattı klempenir ve arteriyel kan pompanın 'H' hattından femoral ven kanülüne , oradan da sağ atriuma ulaşır.

Pasif perfüzyon→Aort'a midtorakal düzeyde klemplenir ve femoral arter hattından yaklaşık 1lt/dk/m<sup>2</sup> debi ile kan perfüze edilir. Bu arada venöz kanüle parsiyel klemp konularak santral venöz basınç 20mmhg düzeyine çıkarılır.

Proksimal anastomoz sonrasında grefte arteriyel kanül sokularak hava çıkarılır. Kanülün distalinde grefte klemp konarak arrest periyodu sonlandırılır. Hasta ısıtılmaya başlanarak açık teknikle distal anastomoz gerçekleştirilir. T6 düzeyi'nin distalindeki patent interkostal arterler grefte implante edilmeye çalışılmalıdır. DHSA tam heparinizasyon gerektirir ve akciğer kompresyonuna bağlı kontüzyon , intrapulmoner kanama , koagülopati , myokardı koruma problemleri gibi ciddi komplikasyonları vardır.

Rokkas ve arkadaşları yaptıkları 96 hastalık çalışmada , 30 günlük mortaliteyi %7,3 , spinal kord iskemik hasar oranı'nı %3,3 olarak bildirmişlerdir (148). Crawford ve arkadaşları bu yöntemi daha kompleks anevrizmalarda tercih etmişler , mortaliteyi %16,spinal kord iskemik hasar oranı'nı %9,5 olarak bildirmişlerdir (133). DHSA'te hasta'nın kaç dereceye kadar soğutulması gerektiği ve güvenli arrest süresinin ne kadar olduğu araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Güncel olarak birçok cerrah 20°C'de 35-40 dk'lık arrest süresinin güvenli olduğunu düşünmektedir. McCullough ve arkadaşları 13°C'de tahmini güvenli arrest süresinin sadece 29dk olduğunu göstermişler ve yeterli beyin koruması için kullanılmakta olandan daha düşük ısılar ve daha kısa süreli arrest uygulamak gerektiği sonucuna varmışlardır (149). Reich ve arkadaşları 25 dk'dan uzun arrest uygulanan hastalarda geçici nörolojik defisit riskinin arttığını ve psikometrik testle bilişsel disfonksiyonun daha da bozulduğunu saptamışlardır (150).

**Tablo 11:** DHSA'in Kullanılabileceği Lezyonlar

Çok büyük olan
Distal arkusu içine alan
Distal arkus'ta emniyetli klemp konulabilecek alan bulunamayan
Distal arkusta yaygın kalsifikasyonu olan
Aort hastalığı çok yaygın ise ve parapleji riski yüksek ise
Torakotomi yada eksplorasyon sırasında rüptüre olan
Pulmoner arterin hasarlandığı
PDA'nın bulunduğu
Kompleks reoperasyonlar
Hipotansiyon , rüptür ve kardiyak komplikasyonlar nedeniyle resusitasyon uygulanan olgular.

**Tablo 12:** DHSA'in Avantajları

Aort klempajı yapılmaması
Proksimal klemp gereksinimi olmaması
Kansız bir saha oluşturması
Distal perfüzyon yapılabilmesi
Aorta'nın minimal diseksiyonu
Proksimal arkus ve asendan aortayada ulaşılabilme imkanı sağlaması
Beyin,spinal kord,böbrek gibi organlara maksimum koruma sağlaması.

#### 2.12.4.4. Serebrospinal Sıvı Drenajı

Medulla spinalis'in beslenebilmesi desendan veabdominal aort'un verdiği interkostal ve lomber dallar aracılığı ile olmaktadır. Spinal kord'un perfüzyon basıncı bu dallar aracılığı ile sağlanan arteriyel basınç ile serebrospinal sıvı basıncı'nın farkına eşittir. Operasyonlar esnasında aorta'nın klempe edilmesi ile



aorta'dan çıkan dallardan akım kesilir ve perfüzyon kollaterallerden sağlanır. Ancak buradan sağlanan basınç normalin altında olduğundan spinal kord perfüzyon basıncı azalır. Bu sebeple spinal kord perfüzyonu'nun devamı sistemik arter basıncının düşürülmesine ve serebrospinal sıvı basıncı'nın yükselmesine bağlıdır. Torasik aorta'nın geçici olarak klempe edilmesi sırasında serebrospinal sıvı drenajı yapılarak spinal kord iskemisinin engellenmesi ilk olarak Miyamoto ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (151).

Günümüzde yüksek riskli distal aort patolojileri'nin cerrahi tedavisin'de serebrospinal sıvı drenajı distal perfüzyon tekniklerine ek olarak önerilmektedir (152). Torasik aorta'nın klempe edilmesi sırasında serebrospinal sıvı drenajı sadece perfüzyon basıncı'nın devamı üzerine etki göstermez. Kros klemp sırasında serebrospinal sıvı içine nörotoksik maddelerin sekresyonu artar. Serebrospinal sıvı drenajı bu zararlı proteinlerin serebrospinal sıvıdan uzaklaştırılmasını sağlar. Operasyon sırasında aortik klemp uygulanmasından itibaren serebrospinal sıvı basıncı 10mmhg'nin üstüne çıkmayacak şekilde seviye farkına bağlı olarak serebrospinal sıvı drene edilmelidir. Drenaj L2-L5 düzeyinde intervertebral aralıktan intratekal alana erleştirilen katater ile yapılır. Katater 5-10cm ilerletilir. Başlangıçta 20-50ml sıvı drene edilir. Eğer başlangıçtaki basınç çok yüksekse drenaj yapılması serebral herniasyon riskini arttırabilir. Operasyon süresine ve 100ml'ye kadar sıvı drene edilebilir. Drenaj hasta'nın klinik durumuna göre 24-72 saat süreyle devam edilebilir.

#### **2.12.4.5. Hipotermi ve Lokal Spinal Kord Soğutması**

Spinal kord'un travmatik yaralanmalarından sonra sekonder hasarı önlemek için intratekal kataterler kullanılarak soğutulması 1960'lı yıllarda uygulanmış ancak sınırlı bir başarı sağlanmıştır (153). Soğutma sistemindeki temel komponent T10-T12 düzeyine yerleştirilen ve sefalik yönde 4-5cm ilerletilen 4 Fr bir epidural kataterdir. İkinci bir 4 Fr intratekal katater L3-L4 düzeyine

yerleştirilir ve yine sefalik yönde ilerletilir. Epidural katater lokal anestezi ve soğuk serum fizyolojik infüzyonu için, spinal katater ise serebrospinal sıvı basıncını ve ısısını ölçme de kullanılır. Aort kros klempisi öncesinde serebrospinal sıvı ısısının 23-25°C'ye indirilmesi amaçlanır. Araştırmacıların 1990-1995 yılları arasında Crawford Tip I, Tip II ve Tip III TAAA nedeniyle cerrahi tedavi uyguladıkları hastalar içinde epidural soğutma kullanılanlarda nörolojik defisit oranı %2,9 iken , kullanılmayan grupta %23'tür. Bu yöntemle alt ekstremitelerde nörolojik komplikasyon gelişme oranı yaklaşık 10 kat azaltılmıştır (123). İnfüze edilen soğutucu solüsyonun miktarının fazla olmasına bağlı olarak serebrospinal sıvı basıncında artış gözlenebilir ve spinal kord basısı ile quadrepleji gelişebileceği bildirilmiştir (154).

#### **2.12.4.6. Segmenter Arter'lerin Selektif Perfüzyonu**

Crawford ve arkadaşları cerrahi sırasında interkostal arterlerin balonlu kataterlerle perfüze edilmesini denemişlerdir. Selektif perfüzyonun aynı zamanda bu arterler'den olacak geri kanamayı azalttığını ve çalma fenomenini önlediğini ileri sürmüşlerdir (98). Ancak bu ince kataterler yoluyla interkostal ve lomber arter'lere yeterli akımın sağlanması için çok yüksek perfüzyon basıncına ihtiyaç vardır. Bunun yanında küçük kataterlerle perfüze edildiğinde arter orifislerinde hasarlanma ve tromboz oluşabilir. Balonların fazla şişirilmesi damarların hasarlanmasına hatta rüptürüne neden olabilir ve interkostal buton kanamalarına yol açar. Bu nedenle lomber ve interkostal arterlerin selektif kanülasyonu ve perfüzyonunun sonuçları tatmin edici olmamıştır.

#### **2.12.4.7. Somatosensoriyel Evoked Potansiyel Monitorizasyonu (SSEP)**

SSEP monitorizasyonu emniyetli , kolayca uygulanabilen ve operasyon sırasında tekrarlanabilen bir yöntemdir. Ayak bileğinde medial malleol düzeyinde posterior tibial sinirin ardışık elektriksel uyarılarla kutanöz stimülasyonu ile kafa derisinden SSEP dalgaları elde edilir. Aort oklüzyonun'dan önce ölçümler yapılarak normal durum kaydedilir. Daha sonra operasyon süresince 2 dk'lık aralıklarla yeni ölçümler yapılır. 200 tane ardışık uyarı verilerek spinal kord'un posterior ve lateral segmentin'den proksimale doğru ilerletilir. Kraniuma yerleştirilen elektrodlarla iki parametre monitorize edilir. Sinyal amplitüdündeki yada sinyalin ortaya çıkış hızındaki değişikliklerin başlangıçtaki değerlerle karşılaştırılması spinal kord iskemisi derecesi hakkında bilgi verir. SSEP sinyal komponentlerindeki bozulma posterior ve lateral spinal kolonlardaki duyu iletiminin azaldığını gösterir ve spinal kord perfüzyonu'nun bozulmakta olduğuna işaret eder. Yaklaşık 15 yıldan beri aort cerrahisi sırasında veya postoperatif dönemde posterior ve lateral spinal kolondaki duyuşal iletiyi monitorize etmek amacıyla kullanılmaktadır (155).

#### **2.12.4.8 Miyojenik Motor Evoked Potansiyel Monitorizasyonu (MEP)**

Bu yöntemde paslanmaz çelikten elektrodlar intratekal katater yardımıyla torasik spinal kord boyunca yerleştirilmiş ve elektrodu'un stimüle edilmesi sonucu alt ekstremitelerde oluşan nöromyojenik potansiyeller ölçülmüştür. Bu hastalarda nöromusküler blokaerler kullanılmamakta ve bu nedenle alt ekstremitenin hareket etmesi cerrahi sırasında bazı sorunlar doğurmaktadır. TAAA tamiri sırasında spinal kord kan akımının da ani kesilme sonrasında transkraniyel MEP amplitüdünün de başlangıç değerinin %25'inden daha fazla bir azalma oluşmakta ancak sinyalin oluşmasında anlamlı bir gecikme görülmemektedir (156). Spinal kord iskemisi dakikalar içinde tespit edilebilir

bu da cerraha bir avantaj sağlar. Myojenik cevapların kaybı daima parapleji'yi gösterir.

#### **2.12.4.9. Spinal Kord Perfüzyonu'nu Sağlayan Vasküler Dağılımın Belirlenmesi**

Spinal kord'u besleyen interkostal ve lomber arter'lerin sayı ve düzeyleri hastadan hastaya önemli miktarda değişmektedir. Bu nedenle kritik interkostal arter'lerin ve özellikle ARM'nın preoperatif olarak saptanması için interkostal arterlerin yüksek selektif anjiyografisi önerilmiştir (157). Kieffer ve arkadaşları , ARM'yı tanımlamak için 45 hastada anjiyografik çalışma yapmıştır. Olguların %85'inde ARM preoperatif olarak tespit edilmiş ve bu arter'in grefte implante edilmesinden sonra parapleji oranı % 5 olmuştur. ARM'nın preoperatif tespit edilmediği olguların % 60'ında parapleji görülmüştür (158).

Svensson ve arkadaşları'nın yaptığı prospektif bir çalışma kritik interkostal arterlerin patent olduğu hallerde , özellikle Crawford Tip I ve Tip II TAA'da bu arter'lerin reimplantasyonunun postoperatif spinal kord hasarı'nın önlenmesi açısından kritik olduğunu ortaya koymuştur (99). Özellikle T10 ve L1 segmentleri arasında patent interkostal arterleri bulunmayan hastalarda reimplantasyon gerekmediği gibi spinal kord hasarı gelişme riski çok düşüktür. T7-L1 arasında özellikle de T10-L1 arasında patent interkostal arterleri bulunan hastalar cerrahi sırasında bu arterler grefte implante edilmez ve dikilir ise yüksek bir spinal kord hasarı ihtimali ile karşı karşıyadır. Bu sebeple bu damarları korumak için her girişim denenmelidir.

### 2.12.5. Spinal Kord Korumasında Farmakolojik Ajanlar

İskemik dönem sonrası kanlanan spinal kord'da reperfüzyon hasarı riski her zaman mevcuttur. pinal kord'u korumaya yönelik yukarıda anlatılan yöntemlerin dışında pek çok araştırmacı reperfüzyon hasarını azaltmak için antioksidan etkinliğide olan değişik farmakolojik ajanlar kullanmışlardır (159).

**Tablo 13:** Reperfüzyon Hasarında Kullanılan Bazı Farmakolojik Ajanlar

Süperoksit Dismutaz	Allopurinol	Mannitol
Steroidler	Naloksan	Papaverin
Penflorokarbonlar	Vitamin E	PG E1
Gangliozidler	MgSO4	Pentoksifilin
İndometazin	Barbitüratlar	Vitamin C
Desferoksamin	Lidokain	Nimodipin
Dosisiklin	Kolşisin	Adenozin

### 2.13. Resveratrol

#### 2.13.1. Nitrik Oksit

Nitrik Oksit bütün memeli hücreleri tarafından sentezlenebilen , genel olarak serebral sirkülasyonda dahil çeşitli dokularda vasküler tonusu ve lokal kan akımının regülasyonunu ayarlayan , sinirler arası iletişimden savunma sistemine kadar pek çok olayda önemli rol oynayan bir moleküldür.

Hücrelerde NO sentezi için L-arjinin aminoasiti kullanılmaktadır. L-arjinin eşit 2 guanidin azotu taşıdığından oksidasyona elverişlidir. L-arjinin'in guanido

grubundaki nitrojen'in hidrosilasyonu ile ki bu reaksiyonu nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi gerçekleştirir ve sentez başlatılır. Reaksiyon'un sonunda NO ve L-Sitrülin elde edilir (160). NOS enzimi'nin 3 farklı izoformu mevcuttur:

→ Endotel hücrelerinde bulunan endotelyal NOS (e NOS )

→ Sinir ve bazı hücre tiplerindeki ( mide , pankreas ) nöronal NOS (n NOS )

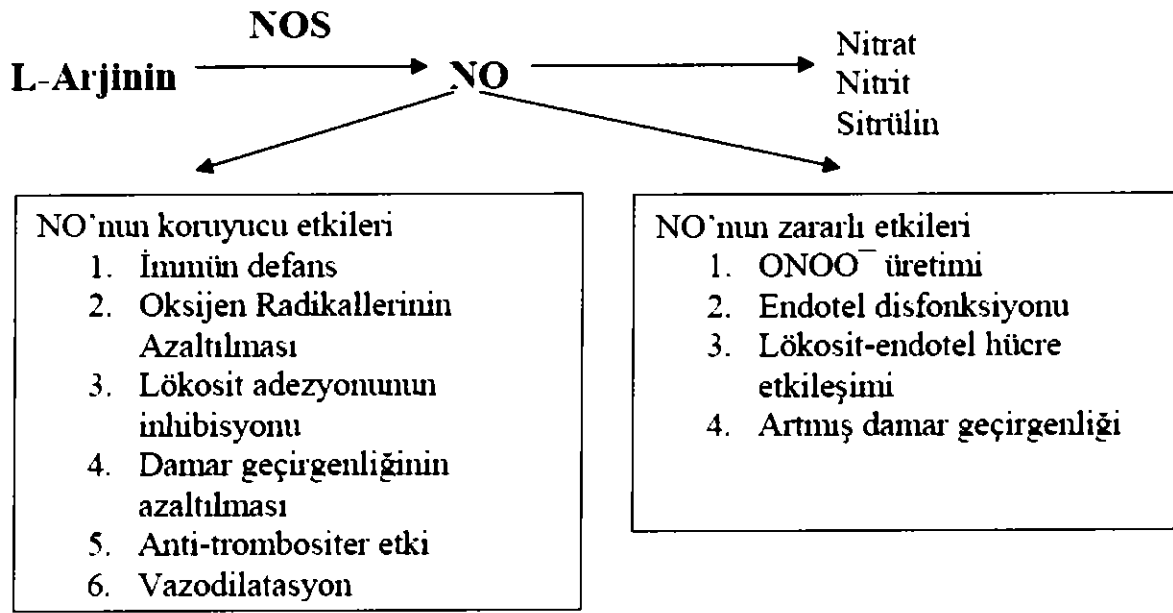
→ İmmünolojik uyarılarla aktive olan ve bütün çekirdekli hücrelerde bulunan indüklenebilir NOS (i NOS )

Her 3 NOS izoformu'nun aktivasyonu içinde Ca'un kalsiyumun' e bağlanması gereklidir. Fakat iNOS'un aktivasyonu için hücre içi Ca artışı gerekli değildir. Fazla sentezlenen NO, NOS üzerinde negatif feedback bir kontrol sağlayarak aşırı NO oluşumunu kontrol altında tutar. NO depolanmayan , sentez edildikçe salınan bir moleküldür. Fazla miktarda oluşumu dokular için toksiktir. NO , guanilil siklaz'ın 'hem' grubuna bağlanarak , hücre içi ikincil haberci molekül olarak çalışan cGMP'nin birikmesine neden olur. GMP , myozin hafif zincir kinaz'ın defosforilasyonuna neden olarak düz kas gevşemesini yapar. NO , n-metil-d-aspartat reseptörlerini down-regüle eder ve nöroprotektif etki sağlar . Ayrıca NO, süperoksit serbest radikali ile birleşerek peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) , hidroksil (OH<sup>-</sup>) ve NO<sup>-</sup> gibi çok güçlü radikallere dönüşerek dokulara sitotoksik etki yapmaktadır (120). NO'in , L tipi Ca kanallarından Ca girişini engellediği , intrasellüler depolardan Ca salınmasını önlediği ve intrasellüler depolara sarkoplazmik endoplazmik retikulum Ca-ATPaz aracılığıyla Ca depolanmasını arttırdığı yani sonuçta hücre içi kalsiyumu düşürdüğü anlaşılmıştır (161).

NO'in I-R hasarındaki rolüyle ilgili araştırmalar , NO salınan bileşiklerin lökosit-endotelyal hücre adezyonu, trombosit-lökosit agregasyonu , mast hücre degranülasyonu ve artmış vasküler geçirgenlik gibi İ-R hasarı ile tetiklenen durumlarda NO'in koruyucu özelliği olduğunu göstermiştir (162). NO , PG I<sub>2</sub> ile sinerjik davranır ve trombosit agregasyonunu engeller ve önceden oluşmuş olan agregatların çözünmesine yardımcı olur. NO salınımını artıran bileşiklerin ,

reperfüzyonla tetiklenen lökosit adezyonu ile beraber vasküler geçirgenlik artışı engellemenin oldukça etkili oldukları kanıtlanmıştır (161).

İ-R'ü takiben 2 çeşit hücre ölümü vardır. Hücre'nin şişmesi , membran rüptürü ve hücre içeriğinin dışa salınımıyla karakterize nekroz yada programlanmış hücre ölümü olan apoptoz'dur. Kısa iskemik periyodları takiben , hasarlanmış hücrelerde apoptoz hakim olan hücre şeklidir fakat iskemi'nin ciddiyeti ve süresi arttıkça nekroz ön plana çıkar. NO , apoptozis sürecinde hem yararlı hem de zararlı olabilir. Eğer NO, i NOS tarafından salgılanırsa zararlıdır. Reperfüzyon sonrası gözlenen i NOS aktivitesindeki artış , aynı zamanda apoptoz'uda indükleyen TNF- $\alpha$  yüzünden olabilir (163). i NOS aktivitesini bloklayan ajanlar apoptoziside engellemektedir.



**Şekil 5:** Nitrik Oksit'in Koruyucu ve Zararlı Etkileri

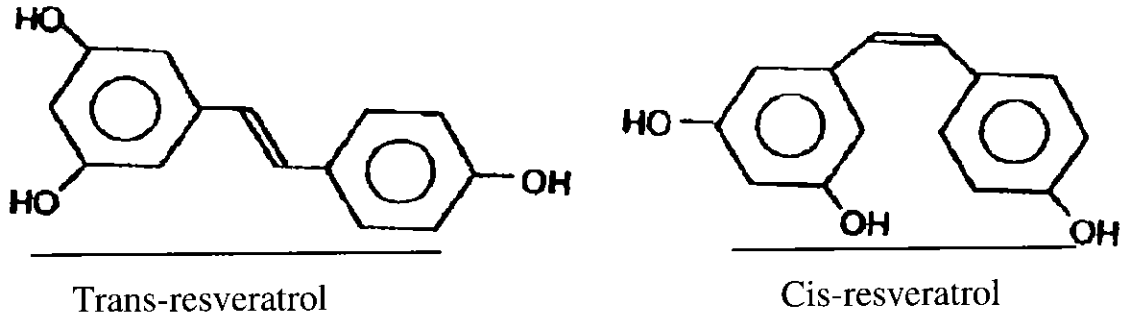
L-arjinin'den NO sentezi , L-arjinin'in analoglarıyla inhibe edilir. Bunlar arasında L<sup>g</sup>-N-nitro-L-arginine-methyl-ester (L-NAME) ve N<sup>g</sup>-monometil-L-arjinin (L-NMMA) önemlidir (161). L-NAME non-selektif genel NOS inhibitörüdür. e NOS , iskemik hasarın azaltılmasında olumlu , n NOS ve i NOS'un hasarı artırıcı etkilerinin olacağı ileri sürülmüştür. Fakat NOS inhibitörleriyle yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.Yapılan geçici fokal serebral iskemik çalışmada , iskemik süreçte NO yapımının arttığını ve düşük dozda verilen L-NAME'in beyin hasarını %50 oranında azalttığı bildirilmiştir (164).

### **2.13.2. Resveratrol**

Trans-resveratrol 1976'da Pryce ve Langcake tarafından 'Vitis Vinifera' bitkisinden izole edilmiştir. Bu araştırmacılar bileşiğin genellikle Botrytis Cinerea adlı mantarın saldırısına karşı veya ultraviyole ışığa maruz kalan bitkinin yaprak dokularında üretildiğini bulmuşlardır. Resveratrol , 1992 yılında Creasy ve Siemann adlı araştırmacıların resveratrol'un kırmızı şarabın içinde bulunduğunu iddia etmeleriyle dikkat çekmiştir (165). Resveratrol , travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı bitkiler tarafından sentezlenen flavonoid yapıda bir fitoaleksindir.

3,4,5 trihidroksistilben ve 3,4,5 stilbenetriol adlarıyla da bilinen resveratrol cis ve trans izomerik formlarında bulunur. En çok üzüm kabuğunda bulunmakla birlikte yer fıstığında , kırmızı şarapta , dut'ta ve 'Polygonum Cuspidatum' bitkisi'nin kök ve gövdesinde bulunur (165).





**Şekil 6:** Trans- ve Cis- resveratrol

**Tablo 14:** Resveratrol'un Ana Biyolojik Aktiviteleri

Antioksidan aktivite (Lipid peroksidasyon inhibisyonu)
Vazorelaksan aktivite
Östrojenik aktivite
Trombosit agregasyon inhibisyonu
Antiinflamatuvar aktivite
Antikanser aktivite
Bakır şelasyonu

Resveratrol , antioksidan etkisini esas olarak bakırla şelasyon yaparak göstermektedir (166). Resveratrol'un her iki izomerinin'de eşit oranda serbest radikal süpürücü etkisi vardır fakat cis- izomeri'nin şelat yapma kapasitesi trans-izomeri'nin yarısı kadardır. Yapılan bir çalışmada LDL'ye trans-resveratrol eklenmesinin bakırın katalize ettiği oksidasyonu azalttığını göstermişlerdir (167). Resveratrol , membran lipidleri'nin peroksidasyonu'nu inhibe eder , LDL'nin apoB proteinini okside etmesini önler ve apoB'nin intrasellüler konsantrasyonlarını azaltır. Kolesterol sentezi'nin hız kısıtlayıcı basamağı olan monooksijenazı inhibe ederek kolesterol biyosentezini azaltır (168). Yapılan çalışmada resveratrol'un antioksidan ve antimutajenik etkilerinin yanında hücre

ölümünü de azalttığı gösterilmiştir (169). Endotelyal hücrelerde TNF- $\alpha$  ile indüklenen ICAM-1, VCAM-1 ve TF gen ekspresyonlarını azalır (170). Resveratrol östrojen reseptörüne bağlanarak aktive eder ve bundan dolayı fitoöstrojen olarak da bilinir (165).

Resveratrol'un hücre farklılaşması'nın indüklenmesi , karsinojenlerin detoksifikasyonları , lösemi hücrelerinde ribonükleotid redüktaz inhibisyonu , hücre siklusu'nun S ve G<sub>2</sub> aşamalarında durdurulması ve COX-2 inhibisyonu gibi antimutajenik etkileri de mevcuttur. Bu etkilerden resveratrol'un hidroksil grupları'nın sorumlu olduğu bildirilmiştir (165,171). Resveratrol'un lipooksijenaz ürünleri ve TxB<sub>2</sub> üretimini inhibe ederek trombosit agregasyon inhibisyonu yaptığıda gösterilmiştir (165).

Resveratrol'un vazodilatatör etkisinin mekanizmasının araşidonik asit metabolizmasının inhibisyonuna va NO sentezi'nin indüksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (172). Endotelyal hücreler NO ve endotelin gibi vasküler düz kaslara etki ederek arteriyel damar tonusunu ayarlayan vazoaktif maddeler sentezler. Domuzlarla yapılan çalışmada , noradrenalin veya KCl ile kastırılmış arterlerde resveratrol'un doz bağımlı olarak hem rezistans hem de konduktan arterler de vazodilatasyon yaptığı ancak rezistans damarlarda bu etkinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (172). Resveratrol'un endotel bağımlı etkisi'nin düşük konsantrasyonda belirgin olduğu ve L-NAME gibi NOS inhibitörleriyle bloke edilebildiği , buna karşın endotel bağımsız etkisi'nin yüksek konsantrasyonda ortaya çıktığı ve NOS inhibitörleriyle bloke edilemediği düşünülmektedir (172). Ayrıca resveratrol'un düz kas hücre membranı ile , bir membran reseptörü veya kalsiyum kanalları yoluyla birleşerek vazorelaksan aktiviteyi indüklediği bildirilmiştir. L-NAME ile resveratrol bağımlı vazorelaksasyonun önlenmesi , resveratrol'un endotelden NOS salınımı yoluyla etkisini gösterdiğini göstermiştir (173).

Resveratrol'un glial hücrelerde iskemi-reperfüzyon sonrası gelişen IL-6 gen ekspresyonunu ve sekresyonunu baskıladığı gösterilmiş , iskemik inme sonrası

gelişen inflamatuvar yanıtın baskılanmasında kullanılabileceği düşünülmüştür. Yapılan çeşitli deneysel iskemi-reperfüzyon modellerinde resveratrol'un İ-R hasarını azaltarak kardiyoprotektif ve renoprotektif etkileri olduğu gözlenmiştir. Çeşitli global ve fokal beyin iskemisi modellerinde de denendiğinde oksidatif stresi azaltarak nöroprotektif olduğu gösterilmiştir (2).

### 3.MATERYAL VE METOD

24 adet Yeni Zelanda tavşanı çalışmaya alındı. Etik kurul raporu (Tarih:12.02.2008 Toplantı no:2008/2 Karar no:01) alınan çalışmada ‘Principles of Laboratory Animal Care’ ve ‘Guide for the Care and Use of Laboratory Animals’ (NIH Publication No.80-23, revised “ 1985) prensiplerine uygun biçimde çalışıldı. Tüm deneyler K.T.Ü Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapıldı. Deney tavşanları’nın ortalama ağırlığı  $2,8\pm 0,4$  kg idi. Hayvanlar musluk suyu ve standart tavşan yemi ile beslendiler. Hayvanlar 6’şarlı gruplar halinde Sham , Kontrol , Resveratrol (R) ve Resveratrol+L-NAME (RL) olarak 4 gruba ayrıldılar. Resveratrol+L-NAME grubundan 2 hayvan post-op 24.saat sonunda mantar enfeksiyonu geliştiğinden çalışma dışı bırakıldılar.

**Tablo 15:** Kontrol ve Çalışma Grupları

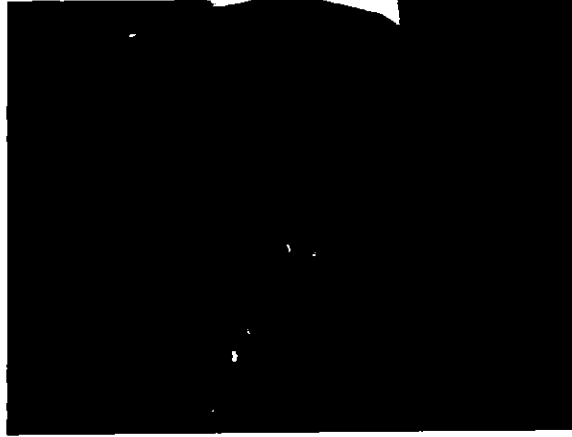
Grup	Resveratrol	L- NAME	n
Sham	–	–	6
Kontrol	–	–	6
R	10mg/kg		6
RL	10mg/kg	3mg/kg	4

Hayvanlara anestezik indüksiyon için ketamin (35mg/kg) ve ksilazin (10mg/kg) intramuskuler olarak verildi ve mekanik ventilasyon uygulanmadı. İhtiyaç durumunda ksilazin’in ek dozları intravenöz olarak verildi. Hayvanların yanında bulunan ısıtıcı ile hipotermiye girmelerine izin verilmedi ve rektal sıcaklık 38°C civarında tutuldu. İlaçların sistemik uygulanabilmesi ve sıvı infüzyonu için hayvanların kulağındaki marjinal vene , kan örneklerinin alınabilmesi içinde santral kulak arterine kataterler yerleştirildi (resim 1).



**Resim 1:**Kulak veninin ve arterinin kateterizasyonu

Steril koşullarda , ortalama 5 cm. uzunluğunda , median laparotomi insizyonu yapılarak batına girildi ve abdominal aort explore edildi (resim 2).



**Resim 2:** Median laparotomi insizyonu

Abdominal aort explore edildi ve abdominal aort ile yakın ilişkili olan mezenterik lenf duktusuna hasar verilmemeye dikkat edildi. Abdominal aort 0-0 ipek suturele dönüldü. Kros-klemp konulmadan önce her hayvana 50 IU/k heparin uygulandı ve sol renal arter çıkışının hemen distaline atravmatik vasküler klemp konarak abdominal aort kleplendi (resim 3-4 ).



**Resim 3:** Abdominal Aort'un 0-0 İpekle Dönülmesi



**Resim 4:** Aortun Klemplenmesi

Abdominal aort'a klemp konulmasını takiben , aşırı ısı ve sıvı kaybını önlemek için viseral organlar tekrar eski pozisyonlarına alındılar. Aorta 30 dk. boyunca kros-klempli tutuldu. Kros-klemp alındıktan sonra klemp distaline kan akımının geçişi vizüel olarak izlendi. Prosedürün bitişini takiben insizyonlar kapatılarak operasyon sonlandırıldı (resim 5).



### **Resim 5: Laparotomi İnsizyonunun Kapatılması**

Farmakolojik ajanlar , kros-klemp konulmadan 30 dk. önce yavaş olarak infüze edildiler. Kan örnekleri tüm gruplarda batın açılmadan ve reperfüzyonun 48. saatinde alındılar. Operasyon sonrası kafeslerine konan denekler 48 saat sonra nörolojik değerlendirmesi yapıldıktan sonra yüksek doz IV KCL ile sakrifiye edilerek lomber spinal kord örnekleri alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra oda ısısında 30 dk. bekletilip , 3000 devir/dakika hızında 5 dakika santrifüj edildi ve plazmalar eppendorflara konularak -40°C'de donduruldu. Alınan kan örneklerinden serum nitrit/nitrat , MPO ve MDA düzeyleri , spinal kord dokusundan ise doku MDA düzeyleri incelendi.

Nörolojik değerlendirme , modifiye Tarlov skorlaması kullanılarak prosedür tamamlandıktan 48 saat sonra alt extremitedeki nörolojik fonksiyon durumu skorlandı (174). Her hayvan için 0 ila 5 arasında Tarlov skoru elde edildi.

- 0→İstemli ekstremitte hareketi yok.
- 1→Farkedilebilir eklem hareketi var
- 2→Aktif hareket var , desteksiz oturma yok
- 3→Desteksiz oturma var fakat zıplama yok
- 4→Zayıf zıplama var
- 5→Alt ekstremitte fonksiyonları normal

Doku örnekleri , %10'luk formalin fiksasyonu , dehidrasyon ve parafin bloklara gömmeyi takiben mikrotomla 5 mikron inceliğinde kesitler alınarak hemotoksilen-eozin ile boyanıp tek bir histolog tarafından ışık mikroskopunda incelenmiştir. İ-R hasarına yönelik bulgular Capparelli ve arkadaşlarının tanımladığı yöntemle (175) , axonal ödem , piknoz , inflamatuvar hücre inflamasyonu gibi nörolojik hasarı destekleyen bulgular esas alınarak 0+ ila 4+ arasında semikantitatif olarak skorlanmıştır.

0→Belirgin nekroz

1→Ciddi hücresel hasar

2→Orta derecede hücresel hasar

3→Hafif hücresel hasar

4→Normal histolojik görünüm

İstatistik olarak tüm değerler  $\pm$  SD olarak verilmiştir.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Grupların biyokimyasal analiz sonuçları , Tarlov skoru ve Histolojik skorların karşılaştırılması Kruskal Wallis Varyans Analizi ve Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır.



#### 4.SONUÇLAR

Çalışma sonunda gruplardan elde edilen Tarlov skorları tablo 16'da özetlenmiştir.

**Tablo 16:** Grupların Tarlov Skorları (\* p<0.05).

Gruplar	Tarlov Skoru
S	5
K	0,83±0,75
R	2,6±0,81
R+L	4,5±0,57*

Bu sonuçlara göre R+L grubunun Tarlov skoru K ve R gruplarına göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıştır (p<0,05).

Batın açılmadan ve reperfüzyonun 48. saatinde alınan kan örneklerinin biyokimyasal değerlendirme sonuçları tablo 17'de özetlenmiştir.

**Tablo 17:** Grupların ortalama biyokimyasal değerleri.

Grup	dMDA	pMDA1	pMDA2	MPO1	MPO2	NO1	NO2
S	178±48,29	0,32±0,31	0,38±0,17	42±24,69	85±98,8	568±289,1	738±258,9
K	146±33,18	0,31±0,59	0,37±0,20	34±32,15	22±11,1	598±234,7	866±362,3
R	150±32,43	0,31±0,28	0,37±0,24	57±28,53	7,7±6,7	250±119,3	916±50,04
R+L	177±29,78	0,35±0,10	0,38±0,11	26±5,28	21±6,9	885±82,80	709±53,07

(1:Batın açılmadan , 2:Reperfüzyonun 48. saati ; pMDA:plazma MDA , dMDA:doku MDA , NO: nitrik oksit )

Grupların ortalama biyokimyasal değerlerinde , gruplar arasında herhangi bir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

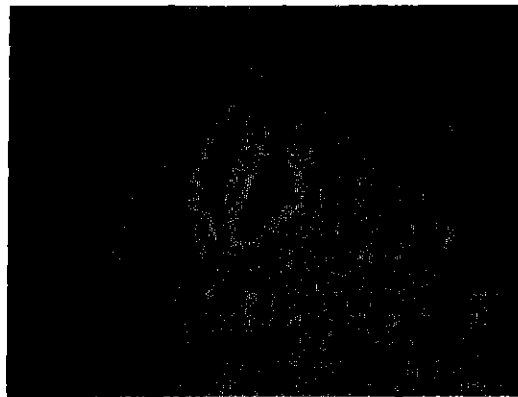
Deney sonunda spinal kord'dan alınan örneklerin patolojik değerlendirmesi ve I/R hasar skorlaması tablo 18'de özetlenmiştir.

**Tablo 18:** Spinal kord I/R hasar skorlama sonuçları (\* p<0.05).

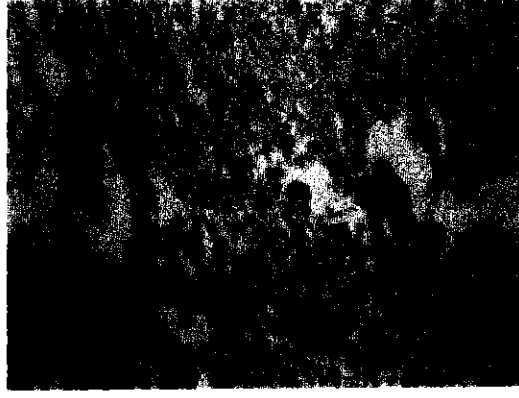
Grup	Patolojik Hasar Skoru
S	4
K	1,6±0,51
R	2,5±0,54
R+L	3,2±0,50 *

Resveratrol + L-NAME uygulanan grubun hasar skoru sham grubu dışında K ve R grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

Sham grubunda normal histolojik görünüm izlenirken (Resim 6) , kontrol grubunda ciddi hücresel hasara rastlanmıştır (Resim 7).

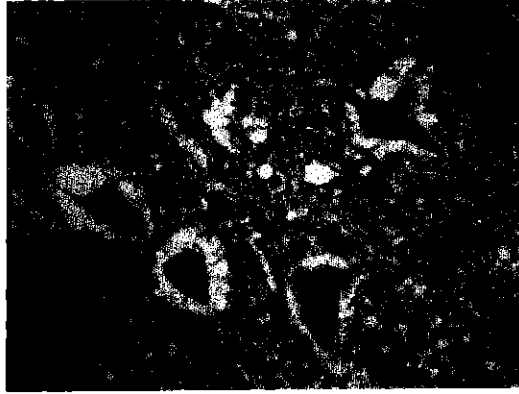


**Resim 6:** Normal histolojik görünüm (HEX40)

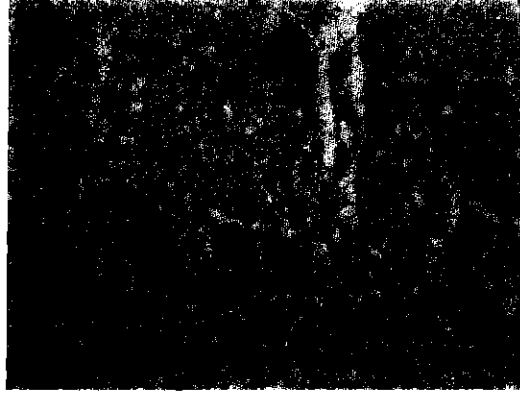


**Resim 7:** Ciddi hücresel hasar (HEX40)

Sadece Resveratrol verilen grupta orta derecede hücresel hasar izlenirken (Resim 8) , Resveratrol + L-NAME verilen grupta sham grubuna en yakın histolojik görünüm olarak hafif derecede hücresel hasar gözlenmiştir (Resim 9).



**Resim 8:** Orta derecede hücresel hasar (HEX40)



**Resim 9:** Hafif derecede hücresel hasar (HEX40)

Çalışmada değerlendirilen tüm parametrelerin gruplara göre Kruskal-Wallis test sonuçları tablo 19'da özetlenmiştir.

Tablo 19:Grupların Kruskal Wallis Test Sonuçları (\*  $p < 0,05$ )

parametre	grup	Mean rank	Kw kikare	sd	p
dMDA	1	14,08	3,06	3	.38
	2	9,25			
	3	9,33			
	4	14,25			

parametre	grup	Mean rank	Kw kikare	sd	p
pMDA 1	1	10,42	2,15	3	.54
	2	10,92			
	3	8,80			
	4	14,75			
pMDA 2	1	11,58	1,72	3	.63
	2	8,42			
	3	9,63			
	4	12,88			

parametre	grup	Mean rank	Kw kikare	sd	p
MPO 1	1	12,00	5,11	3	.16
	2	8,33			
	3	16,00			
	4	7,25			
MPO 2	1	13,33	6,88	3	.07
	2	10,67			
	3	4,75			
	4	11,75			

parametre	grup	Mean rank	Kw kikare	sd	p
NO 1	1	13,33	10,56	3	.01
	2	10,67			
	3	4,75			
	4	11,75			
NO 2	1	10,00	3,04	3	.38
	2	11,50			
	3	11,50			
	4	8,75			

parametre	grup	Mean rank	Kw kikare	sd	p
patoloji	1	19,00	17,84	3	.000
	2	4,50			
	3	9,25			
	4	14,13			
Tarlov	1	18,50	18,96	3	.000
	2	3,75			
	3	9,42			
	4	15,75			

Bu sonuçlara göre doku MDA analizinde  $\chi^2 = 3,06$  ,  $p > 0,05$  düzeyinde tespit edilmiş ve gruplar arasında anlamlı bir farka rastlanamamıştır. Yine MPO NO ve plazma MDA analizlerinde  $p > 0,05$  olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır.

Grupların patolojik skor analizinde  $\chi^2 = 17,84$  ,  $p < 0,05$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Gruplar arasında R+L grubunun sham grubundan sonra 14,13 ortalama rank değeri ile grup K ve grup R'ye göre daha fazla ortalama rank değeri elde ettiği ve bununda istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$  , Tablo 18 ).

Yine grupların Tarlov skoru analizinde  $\chi^2 = 18,96$  ,  $p < 0,05$  düzeyinde anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu analizde de gruplar arasında R+L grubunun sham grubundan sonra 15,75 ortalama rank değeri ile diğer gruplardan daha fazla değer elde ettiği ve bununda istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (Tablo 16).

## 5.TARTIŞMA

Torakoabdominal aort cerrahisi sonrası gelişebilecek paraparezi ve parapleji günümüzde halen en korkulan komplikasyonlardan biridir. Spinal kord iskemisine bağlı nörolojik komplikasyonlar , iskeminin süresi , şiddeti , kan akımının yeniden sağlanması ve reperfüzyon hasarı ile ilgilidir. Bu nedenlerden dolayı operatif ve nonoperatif birçok metod kullanılarak spinal kordun iskemiye toleransı artırılmaya ve nörolojik hasarı minimale indirmeye yönelik çalışmalar yapılmaktadır (1).

Reperfüzyon hasarı , spinal kord iskemisini takiben oluşan nörolojik disfonksiyonun patogenezindeki en önemli komponentlerden biridir. Enerji kullanan hücrelerin reoksijenasyonu serbest oksijen radikallerinin masif üretimine neden olur. Membran lipidlerinin peroksidasyonu ve membran fonksiyonlarının kaybı hücre ölümüyle sonuçlanır. Aynı zamanda mikroglialar ve aktive olmuş nötrofiller tarafından üretilen sitokinlerle oluşan inflamatuvar cevap , serbest radikallerin hasar verici etkilerine yardım eder (78-180).

Üzüm , yer fıstığı , greyfurt gibi bitkilerden elde edilen resveratrol'un çeşitli iskemi-reperfüzyon modellerinde , aktive olan lipid peroksidasyonunun inhibisyonu , lökosit adezyonu azaltıcı etki , serbest radikal süpürücüsü , antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri ile NO salınımını stimüle edici etkileri gösterilmiştir (176). Resveratrol'un vasküler etkileri'nin hem düşük resveratrol konsantrasyonlarında ve NOS inhibitörleriyle inhibe edilebilen endotel bağımlı, hem de yüksek resveratrol konsantrasyonlarında ve NOS inhibitörleriyle inhibe edilemeyen endotel bağımsız olduğu düşünülmektedir (172).

Kızıltepe ve arkadaşlarının yaptığı tavşan çalışmasında , 10mg/kg dozunda uygulanan resveratrol'un , iskemi-reperfüzyona bağlı gelişen nörolojik ve histopatolojik hasara karşı koruyucu etki ettiği bildirilmiştir (2).



Bu deneysel çalışmada , antioksidan ve vazodilatör özellikleri nedeni ile resveratrol'un spinal kord'da iskemi-reperfüzyon hasarına olan etkisini biyokimyasal , histopatolojik ve nörolojik verilerle araştırdık. Bu çalışmada aynı zamanda , resveratrol ile kombine olarak bir NOS inhibitörü olan L-NAME'i kullanarak NO'ı inhibe ederek NO'un I/R hasarına olan etkisini incelemek istedik.

Resveratrol'un vazodilatasyon etkisinin mekanizması , araşidonik asit metabolizmasının inhibisyonuna ve NO sentezinin indüksiyonuna bağlanmıştır (172). L-NAME ile resveratrol bağımlı vazorelaksasyonun önlenmesi, resveratrol'un endotelden NO salınımı yoluyla etkisini gösterdiğini ispatlamıştır (173). Resveratrol , endotelyal NOS mRNA ekspresyonunun upregulasyonu ve degradasyonunun yavaşlatılması aracılığıyla NO üretimini artırır (181-182).

Spinal kord iskemi reperfüzyon hasarında enerji yetersizliği , eksitoksisite ve oksidatif stres gibi faktörler rol oynar. Bunlar arasında oksidatif stres serbest oksijen radikallerinin üretimi açısından diğerlerinden daha önemlidir. İskemi sırasında oluşan hipoksi nedeniyle ATP sentezi anaerobik mekanizmayla gerçekleşir. Anaerobik mekanizmayla düşük miktarda ATP sentezlendiği için hücreye gerekli maddelerin sentezi azalır ve membran pompalarının işleyişi bozularak hücre hasarı oluşur (60).

NO'un normal dokular üzerindeki etkisi çok tartışmalıdır. Fakat NO'un I/R hasarındaki fonksiyonel ve metabolik etkileri halen aydınlatılamamıştır. NO potent bir endojen vazodilatör gibi davranabildiği halde , I/R gibi patofizyolojik durumlarda doku hasarına neden olabilen bir molekül gibi de davranabilmektedir (177). NO'un I/R hasarındaki rolüyle ilgili araştırmalar , NO salınım bileşiklerinin lökosit endotelyal hücre adezyonu , trombosit-lökosit agregasyonu , mast hücre degranülasyonu ve artmış vasküler geçirgenlik gibi I/R hasarı ile tetiklenen durumlarda NO'un koruyucu özelliği üzerine yoğunlaşmıştır (162). Diğer yandan NO , reperfüzyon periyodu esnasında süperoksit serbest radikali ile reaksiyona girerek peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) gibi çok

güçlü radikallere dönüşerek nörotoksisiteye neden olabilir (120). NO nanomolar düzeylerde iNOS üzerinden proinflamatuvar ve hasar oluşturucu etkiler gösterir. Oksidatif stres altında NO'un apoptozisi , sitotoksisiteyi , mutagenезisi ve DNA hasarını artırıcı etkisi vardır (178).

İskemi reperfüzyon ile tetiklenen oksidatif stresin apoptozisi indüklediği bilinmektedir. NO apoptozis sürecinde yNOS tarafından salgılanırsa koruyucu, iNOS tarafından salgılanırsa zararlıdır. iNOS aktivitesini bloklayan tedaviler aynı zamanda apoptozisi de durdurarak I/R hasarını azaltırlar (163). Diğer yandan reperfüzyon sırasında hem  $O_2^-$  hem de NO üretimi söz konusudur ve bu iki molekül  $ONOO^-$  oluşturur.  $ONOO^-$  ise güçlü oksidandır. NOS inhibisyonu ile  $ONOO^-$  oluşturan komponentin baskılanması yine reperfüzyon hasarını azaltacaktır (179).

Kaplan ve arkadaşları yaptıkları tavşan modeli çalışmada, 100 $\mu$ gr/kg dozunda profilaktik olarak kullanılan resveratrol'un spinal kord'u iskemi-reperfüzyon hasarına karşı nörolojik ve histopatolojik olarak koruduğunu bildirmişlerdir (1).

Bizim çalışmamızda da biyokimyasal parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşamazken , histopatolojik ve nörolojik değerlendirme olarak gruplar arasında Resveratrol ve Resveratrol+L-NAME grubunda kontrol grubuna göre çok daha iyi sonuç elde edilmiştir. Ve bu sonuç Resveratrol+L-NAME grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmıştır. RL grubunda nörolojik olarak alt extremitedeki iyileşme tama yakın gözlenirken histopatolojik olarak da doku hasarı diğer gruplara göre minimal izlenmiştir.

Resveratrol'un nöroprotektif etkisinin , oksijenaz aktivitesini artırarak serbest oksijen radikal nötralizasyonu ile ayrıca mix glial hücrelerde IL-6 üretiminin inhibisyonu ile inflamatuvar cevabı suprese ederek oksidatif stresi azalttığı ispatlanmıştır (183).

Nöronal ölümün diğer bir mekanizması eksitoksisitedir. Spinal kord iskemisini takiben , eksitoksik transmitter olan glutamatın açığa çıkması ve N-

metil-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonu , nöronal ölüme neden olan aşırı intrasellüler kalsiyum artışına ve reaksiyonlar zincirinin tetiklenmesine neden olur (184). Bazı çalışmalar NO'un nörotoksik etkisinin peroksit formasyonu ve glutamat kaynaklı eksitoksisite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (185). Her yerde rol alan bir nörotransmitter olmasına rağmen , glutamat nöronlara çok toksiktir.

Eksitoksisite de ana faktör aşırı hücre içi kalsiyum birikimidir. Hücre içi  $Ca^{+2}$ 'un aşırı miktarları nöronal disfonksiyon ve hücre ölümüne yol açabilir. Kalsiyum artışı;

- glutamat salınımında artış,
- membran hasarına neden olan proteaz ve lipazların aktivasyonu,
- serbest radikal üretiminde artışa neden olan ve aynı zamanda glutamat uptake'inde inhibisyona neden olan araşidonik asit salınımında artış,
- Nitrik oksid sentaz'ın aşırı aktivasyonu ile üretilen NO'un perosinitrit ve hidroksil serbest radikallerinin meydana gelmesi , gibi nörotoksik olaylar zincirini tetikler.

Glutamat , NMDA , AMPA ve metabotropik reseptörleri aktive eder. AMPA reseptörlerinin aktivasyonu , kalsiyum girişini sağlayan hücre depolarizasyonuna neden olur. Depolarizasyon , aynı zamanda daha fazla glutamat salınımına neden olan voltajla aktive olan kalsiyum kanallarını açar. Metabotropik reseptörler ise endoplazmik retikulum'dan  $Ca^{+2}$  salınımına neden olur. Depolarizasyon , glutamat uptake'ini inhibe eder böylece ekstrasellüler glutamat konsantrasyonu artar. NMDA reseptör aktivasyonu nöral dokularda NO sentezini indükler. NO ise glutamat salınımını artırarak eksitotoksik nöral hasarı artırır. Bu çalışmada da Resveratrol+L-NAME verilen grupta sonuçların daha iyi görünmesi , L-NAME ile NO sentez ve indüklenmesinin bloke edilmesi bu bilgileri doğrular nitelikte görünmektedir.

Bu bilgiler ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda , resveratrol antioksidan ve NO salıcı bir ajan olarak davranırken , L-NAME resveratrol'un salınımını stimüle ettiği NO üretimini inhibe ederek NO'un medulla spinalisdeki nöronlar

üzerindeki nörotoksik etkilerini azaltmıştır. Gruplardaki denek sayısı artırılarak ve farmakolojik ajanlar farklı periyotlarda tek tek ve kombine olarak kullanıldığında biyokimyasal parametrelerdeki farklarda anlam kazanabilir. Resveratrol tek başına koruyucu etki gösterdiği halde bu etki Resveratrol+L-NAME grubunda nörolojik ve histopatolojik olarak istatistiksel anlamlı gözlenmiştir ve nöral korumada daha etkili olacağı izlenimi vermiştir.

Spinal kord iskemi reperfüzyon hasarı ve nöronal ölüme çok etkili olduğu bilinen eksitoksisitenin mekanizmasında rol oynayan ve nörotoksik etki gösteren NO'un , bir NOS inhibitörü ile bloke edilmesinin nöronal korumada etkili olacağını düşünmekteyiz. Ayrıca antioksidan ve koruyucu etkileri ispatlanmış olan resveratrol'un NOS inhibitörü olan L-NAME ile kombine kullanımının spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarını daha yüksek oranda azaltacağı ve nöral korumada daha etkili olacağı kanaatindeyiz.

Sonuç olarak , spinal kord'da iskemi-reperfüzyona bağlı gelişen nörolojik ve histopatolojik doku hasarına karşı iskemi öncesi uygulanan 10mg/kg Resveratrol ve 3mg/kg dozunda L-NAME kombinasyonu koruyucu etki göstermiştir. Bu etkinin oluşum mekanizmasının tam anlaşılması ve optimum sonuçların elde edilmesi amacıyla ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

## 6.ÖZET

**Amaç:** Torakoabdominal aort anevrizmaları'nın cerrahi tedavisi sırasında oluşabilen spinal kord hasarı halen korkulan bir komplikasyondur. Bu çalışmanın amacı , tavşan modelinde bir antioksidan olan resveratrol'un tek başına ve NO sentaz inhibitörü olan L-NAME ile kombine kullanılarak spinal kord iskemi-reperfüzyon hasarına koruyucu etkisini araştırmaktır.

**Materyal:** 24 adet tavşan 4 gruba ayrıldı. Gruplar ; Grup1: Sham grubu , Grup 2: Kontrol grubu , Grup 3:Resveratrol grubu , Grup 4:Resveratrol+L-NAME grubu idi. Kan örnekleri batın açılmadan ve reperfüzyonun 48.saatinde alındı. 48 saatin sonunda nörolojik değerlendirmeyi takiben denekler sakrifiye edildiler ve spinal kord dokuları histopatolojik değerlendirme için alındı.

**Bulgular:** Biyokimyasal analizler bakımından gruplar arasında istatistiksel fark izlenmezken , nörolojik ve histopatolojik değerlendirmede istatistiksel fark bulundu. Gruplar içinde nörolojik en iyi fonksiyonel iyileşme gösteren grup ( $4,5 \pm 0,57$  Tarlov skoru ile) Resveratrol+L-NAME grubudur ( $p < 0,05$ ). Aynı zamanda histopatolojik değerlendirmede de ( $3,2 \pm 0,50$  skoru ile) Resveratrol+L-NAME grubu anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak bu çalışmada kullanılan deneysel I/R modelinde Resveratrol+L-NAME kombinasyonu'nun tek başına Resveratrol'e göre histopatolojik ve nörolojik olarak spinal kord hasarına daha olumlu etki ettiği kanıtlanmıştır. Daha fazla denek sayısı ve farklı periyotlarda tek tek ve kombine kullanımda biyokimyasal olarakda anlamlı fark çıkacağı kanaatine varılmıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kaplan S , Bislieri G , Morgan J , Cheema F , Öz M. Resveratrol , a natural redwine polyphenol , reduces ischemia-reperfusion induced spinal cord. *Ann. Thorac. Surg.* 2005;80:2242-2249.
2. Kızıltepe U , Turan N, Han Ü , Ulus T , Akar F. Bir kırmızı şarap polifenolü olan resveratrol'un spinal kord koruyucu etkisi. *Turkish J. Vasc. Surg.* 2003;12 (2):17-23.
3. Safi HJ , Miller cc 3rd , Huynh TT , et all. Distal aorticperfusionand cerebrospinal fluid drainege for thoracoabdominal and descending thoracic aortik repair:ten years of organ protection. *Ann. Surg.* 2003;238(3):372-80.
4. Cooley DA: Aortic aneurysm operations : past , present and future. *Ann. Thorac. Surg.* 1999 ; 67 : 1959-62.
5. Eryılmaz S , Akar R. Aort cerrahisinin tarihçesi. *Eren NT (Ed).Aort Cerrahisi.Çağdaş Medikal Kitabevi Ankara,2003;1-25.*
6. Svensson LG , Crawford ES. Cardiovascular and Vascular disease of the aorta. *First Edition WB Saunders Company.1997:1-5.*
7. Svensson LG , Crawford ES: Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: Clinical observation,experimental investigations and statistical analyses. *Part II Curr Probl Surg.* 1992;29:913.
8. Borst HG , Heinemann MK , Stone CD: Surgical treatment of aortic dissection. *First Edition Churchill Livingstone Inc.1996 pp 7-12.*
9. Cooley DA: Endoaneurysmorrhaphy revisted. *Texas Heart Inst. J.* 1984;11:8-9.
- 10.Dubost C , Allanz M , Oeconomos N: Resection of an aneurysm of thoracoabdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft , with results after five months. *Arch. Surg.* 1952;64:405.

11. De Bakey ME , Cooley DA: Successful resection of aneurysm of thoracic aorta and replacement by graft. *JAMA* 1953;152-673
12. Cooley DA , De Bakey ME: Resection of the entire ascending aorta in fusiform aneurysm using temporary cardiac bypass. *JAMA* 1956;162:1158.
13. De Bakey ME , Cooley DA , Crawford ES , et all. The clinical applications of a new flexible knitted dacron arterial substitute. *Arch. Surg.* 1958;77:713-24.
14. Crawford ES: Thoracoabdominal and abdominal aortic aneurysm involving renal , superior mesenteric and celiac arterias. *Ann. Surg.* 1974;179-763.
15. Ergin MA , Gala JD , Lansman SL , et all: Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta : determinants of operative mortality and neurologic outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994;107-788.
16. Schor JS , Yerlioğlu ME , Gala JD , Lansman SL , Ergin MA , Griep RB. Selective management of acute type B aortic dissection: longterm follow-up. *Ann. Thorac. Surg.* 1996;61(5):1339-41.
17. Sakai LY , Kene DR , Engvall E. Fibrillin , a new 350-kD glycoprotein , is a component of extracellular microfibrils. *J. Cell. Biol.* 1986;103:2499.
18. Trotter SE , Olsen EG. Marfan's disease and Erdheim's cystic medionecrosis: a study of their pathology. *Eur. Heart J.* 1991;12:83-7.
19. Buket S , Yağdı T , Hamulu A , Aşkar F. Distal dejeneratif aort anevrizmalarında cerrahi. *Buket S, Yağdı T (Eds). Aort Cerrahisi. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım A.Ş. İstanbul, 2003;303-347.*

- 20.Safi HJ , Huynh TT , Estrera AL , Miller CC. Thoracoabdominal aortic aneurysms. *Rutherford RB (Ed). Vascular Surgery (Sixth Edition).WB Saunders Company Ltd. Pennsylvania,2005;1490-1512.*
- 21.Anidjar S , Salzmann JL , Gentric D , et all. Elastase-induced experimental aneurysm in rats. *Circulation 1990;82:973-81.*
- 22.Baxter BT , McGee GS , Shively VP , Drummond IA , Dixit SN, Yamauchi M , Pearce WH. Elastin content , cross-links , and mRNA in normal and aneurysmal human aorta. *J. Vasc. Surg. 1992 Aug;16(2):192-200.*
- 23.Curci JA , BaxterBT , Thompson RW. Arterial aneurysms:Etiologic considerations. *Rutherford RB (Ed).Vascular Surgery (Sixth Edition). WB Saunders Company Ltd. Pennsylvania 2005;475-492.*
- 24.Wassef M , Baxter BT , Chisholm RX , Dalman RL , Fillinger MF, Heinecke J.Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: A Multidisciplinary research program supported by the National Heart,Lung,and Blood Institute. *J. Vasc. Surg. 2001;34:730-8.*
- 25.Buket S , Atay Y , Çıkrıkçıoğlu M , Sarıbülbül O. Dejeneratif Aort Anevrizmaları. *Buket S, Yağdı T (Eds).Aort Cerrahisi.Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım A.Ş. İstanbul,2003;259-277.*
- 26.Crawford ES , De Natale RW. Thoracoabdominal aortic aneurysms:observations regarding the natural course of the disease. *J.Vasc. Surg. 1986;3(4):578-82.*
- 27.Safi HJ , Miller CC 3rd. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair. *Ann. Thorac. Surg. 1999;(6):1937-9;discussion 1953-8.*
- 28.Panneton JM , Hollier LH. Nondissecting thoracoabdominal aortic aneurysms: Part I. *Ann. Vasc. Surg. 1995;Sep;9(5):503-14.*



- 29.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):357-70.
- 30.Bickerstaff LK , Pairolero PC , Hollier LH , Melton LJ , Van Peenen HJ , Cherry KJ , Joyce JW , Lie JT. Thoracic aortic aneurysms: a population based study. *Surgery* 1982 Dec;92(6):1103-8.
- 31.Cambria RA , Gloviczki P , Stanson AW , et all. Outcome and expansion rate of 57 thoracoabdominal aortic aneurysms managed nonoperatively. *Am. J. Surg.* 1995;170:213-217.
- 32.De Bakey ME , Noon G: Aneurysms of the thoracic aorta. *Mod concept Cardiovasc. Disease* 1975;44:53-8.
- 33.Cronenwett JL , Sargent SK , Wall MH , Hawkes ML , Freeman DH, Dain BJ , Cure JK , Walsh DB , Zwolak RM , Mc Daniel MD , et all. Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. *J. Vasc. Surg.* 1990 Feb;11(2):260-8;discussion 268-9.
- 34.Gallaj D , Ergin MA , Lansman SL , DeAsla RA , Nguyen KH , McCullough JN , Griep RB. Identification of risk factors in patients undergoing thoracoabdominal aneurysm repair. *J. Card. Surg.* 1997 Mar-Apr;12 (2 Suppl):292-9.
- 35.Perko MJ , Norgoard M , Herzog TM , Olsen PS , Schroeder TV, Petterson G. Unoperated aortic aneurysm:a survey of 170 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 1995 May; 59 (5):1204-9.
- 36.Pitt MPI , Bonser RS. The natural history of thoracic aortic aneurysms:A population-based study. *Surgery* 1982;92:1103-1108.
- 37.Masuda Y , Takanishi K , Takasu J , Moroka N , Inagaki Y. Ekpansion rate of thoracic aortic aneurysms and influencing factors. *Chest.* 1992 Aug;102(2):461-6.

38. Darling RC , Messina CR , Brewster DC , et al: Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms:the case for early resection. *Circulation* 1976;56 (2 Supp):161.
39. Dillon ML , Young WG , Sealy WC. Aneurysm of descending thoracic aorta. *Ann. Thorac. Surg.* 1967;3:430-438.
40. Crawford ES , Hess KR , Cohen ES , et all. Ruptured aneurysms of descending thoracic and thoracoabdominal aorta ; Analysis according to size and treatment. *Ann. Surg.* 1991;213:417-426.
41. Crawford ES , Cohen ES. Aortic aneurysm: a multifocal disease. *Ann. Surg.* 1982;117:1393.
42. Svensson LG , Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observation, experimental investigations and statistical analyses. *Part I Curr. Probl. Surg.* 1992;39:819-912.
43. Buket S , Posacıoğlu H , Cıkırıkcıoğlu M , Şen M , Uc H. Tanı yöntemleri. *Buket S, Yağdı T (Eds). Aort cerrahisi Yüce Reklam Yayın Dağıtım A.Ş. İstanbul;2003:15-32.*
44. Petasnick JP: Radiologic evaluation of aortic dissection. *Radiology* 1991;180-297.
45. Soto B , Harman BA , Ceballos R , Barcia A. Angiographic diagnosis of dissecting aneurysm of the aorta. *Am. J. Roentgenol Radium Ther. Nucl. Med.* 1972;116-146.
46. Beall AC Jr , Crawford ES , Couves CM , et al. Complications of aortography , factors influencing renal function following aortography with 70 per cent urokon. *Surgery* 1958;43:364-80.
47. Collin J , Heather B , Walton J: Growth rates of subclinical abdominal aortic aneurysms-implications for review and rescreening programmes. *Eur. J. Vasc. Surg.* 1991;5:141-4.
48. Lucarotti ME , Shaw E , Heather BP: Distribution of aortic diameter in a screened male population. *Br.J. Surg.* 1992;79:641-2.

- 49.Imakita S , Naito H , Nishimura T. Aortic aneurysms: growth rates measured with CT. *Radiology* 1992;185:249-52.
- 50.Coseeli JS , Le Maire SA , Miller CC 3rd , Schmittling ZL , Koksoy C , Papan J , Curling PE. Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic repair: a risk factor analysis. *Ann. Thorac. Surg.* 2000 Feb. ;69(2):409-414.
- 51.Cambria RP. Thoracoabdominal aortic aneurysms. Rutherford RB (Ed). *Vascular Surgery* (fifth edition). WB Saunders Company Ltd. Pennsylvania,2000;1303-1326.
- 52.Cambria RP , Davison JK , Zannetti S , L'Ialien G , Atamian S. Thoracoabdominal aneurysm repair: perspectives over a decade with the clamp-and-sew technique. *Ann. Surg.* 1997 Sep; 226(3):294-303.
- 53.Gilling-Smith GL , Worswick L , Knight PF , Wolfe JH , Mansfield AO. Surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysm: 10 year's experience. *Br. J. Surg.* 1995 May;82(5):624-9.
- 54.Cohen JR , Angus L , Asher A , Chang JB , Wise L. Disseminated intravascular coagulation as a result of supraceliac clamping implications for thoracoabdominal aneurysm repair. *Ann. Vasc. Surg.* 1987 Dec; 1(5):552-7.
- 55.Svensson LG , Sun J , Nadolony E , et al. Prospective evaluation of minimal blood use for ascending aorta and aortic arch operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59:1501-8.
- 56.Svensson LG , Crawford ES , Coselli JS , et al. Impact of cardiovascular operation on survival in the Marfan patient. *Circulation* 1989;80 (3pt1):233-42.
- 57.Treiman RL , Hartman SL , Cossman DV , et al. Late results of small untreated abdominal aortic aneurysm. *Ann. Vasc. Surg.* 1991;5:359-62.

58. Svensson LG , Hess KR , Coselli JS , et al. A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J. Vasc. Surg.* 1991;14:271-82.
59. Lehninger AI. Generation of ATP in anaerobic cells. In: *Bioenergetics, ed 2. Menlo Park, Calif. W. H. Freeman: 1971;53-71.*
60. Krause GS , White BC , Aust SD , et al. Brain cell death following ischemia and reperfusion: A proposed biochemical sequence. *Crit. Care Med.* 1988;16:714-26.
61. Siesjö BK. Mechanism of ischemic brain damage. *Crit. Care. Med.* 1988 ; 16:954-63.
62. Borgers M , Van Reempts J. The distribution of calcium in normal and ischemic brain tissue. *Clin. Res. Re.* 1984;4:70-71.
63. Rothman S. Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J. Neurosci.* 1984;4:884-1891.
64. Kubler W , Katz AM. Mechanism of early "pump" failure of the ischemic heart: possible role of adenosine triphosphate depletion and inorganic phosphate accumulation. *Am. J. Cardiol.* 1977 Sep;40 (3):467-71.
65. Rothman S. Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* 1983;226-850.
66. Rothman SM , Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic-ischemic brain damage. *Ann. Neurol* 1986;19:105-111.
67. Mayer MI , Miller RJ. Excitatory amino acid receptors , second messengers and regulation of intracellular calcium in mammalian neurons. *Trends Pharmacol. Sci.* 1990;11:254-60.
68. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J. Neurosci.* 1987;7:369-79.

69. Cook HW , Land WE. Mechanism for suppression of cellular biosynthesis of prostaglandins. *Nature* 1976;260-2:630.
70. Hamberg M , Svensson J , Samuelsson B. Thromboxane: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 1975;72:2994-8.
71. Hallenback JM , Furlow TW. Prostaglandin I<sub>2</sub> and indomethacin prevent impairment of post-ischemic brain reperfusion in the dog. *Stroke* 1979;10:629-637.
72. Nylander WA , Plunkett RJ , Hammon JW , et al. Thiopenta modification of ischemic spinal cord injury in the dog. *Ann. Thorac. Surg.* 1982;33:64-8.
73. Bloom JD , Segal D , Ling N , et al. Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new etiological factors in mental illness. *Science* 1976;194:630-632.
74. Moroni F , Cheney DL , Costa E. B-endorphin inhibits ACH turnover in nuclei of rabbit brain. *Nature* 1977;267:267-268.
75. Schmid-Schonbein G. Capillary plugging by granulocytes and the flow phenomenon in the microcirculation. *FASEB* 1987;46:2397-2401.
76. Hallenbeck JM , Dutka AJ. Background review and current concepts of reperfusion injury. *Arch. Neurol.* 1990;47(11):1245-1254.
77. McCord JM. Oxygen-Derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 1985;312:159-163.
78. Kuroda S , Siesjö BK. Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows. *Clin. Neurosci.* 1997;4:199-212.
79. Halliwell B. Free radicals , reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Br. J. Exp. Pathol.* 1989;70:737-57.

- 80.Hess ML , anson NH. Molecular oxygen: friend or foe? The role of the oxygen free radical system in the calcium paradox. The oxygen paradox and ischemia/reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1984;16:969-85.
- 81.Holmberg SRM , Cumming DE , Kusama Y , et all. Reactive oxygen species modify the structure and function of the cardiac sarcoplasmic calcium-release channel. *Cardio. Science.* 1991;2:19-25.
- 82.Hearse DJ. Reperfusion induced injury: a possible role for oxidant stres and its manipulation. *Cardiovasc. Drugs. Ther.* 1991;5:225-36.
- 83.Opie LH. Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circulation* 1989;80:1049-62.
- 84.Robbins SL. Cellular injury and cellular death. *In:Robbins SL, ed. Pathologic Basis of Disease. 5 thed. Philadelphia,WB. Saunders CO.* 1994; 1-34.
- 85.Halliwell B , Gutteridge JMC. Oxygen toxicity,oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem. J.* 1984;219:1-14.
- 86.Davalos A , Fernandez-Real JM , Ricard W , et all. Iron-related damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1543-46.
- 87.Aust DS , White BC. Iron chelation prevents tissue injury ischemia. *Adv. Free. Rad. Biol. Med.* 1985;1:1-17.
- 88.Granger DN Parks DA. Role of oxygen radicals in the pathogenesis of intestinal ischemia. *Physiologist* 1983;26:159-64.
- 89.Slater TE. Free radical mechanism in tissue injury. *Biochem.* 1984;222:1-15.
- 90.Hickey R , Ablin SM , Bunegin L , et all. Autoregulation of spinal cord blood flow: is the cord a microcosm of the brain. *Sroke* 1986;17:1183-1188.

91. Mauney MC , Blackbourne LH , Langenburg SE , et all. Prevetion of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aort. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59:245-252.
92. Cunningham JN , Laschinger JL , Merkin HA , et all. Measurement of spinal cord ischemia during operations upon the thoracic aorta: initial clinical experience. *Ann. Surg.* 1982;196:285-96.
93. Dommissse GF. The blood supply of the spinal cord. *J. Bone Joint Surg.(Br).* 1974;56:225-35.
94. Svensson LG , Klepp P , Hinder RA. Spinal cord anatomy of the baboon: comparison with man and implications on spinal cord blood flow during thoracic aortic cross-clamping. *S. Afr. J. Surg.* 1986;24:32-34.
95. Dommissse GF. The arteries and veins of the human spinal cord from firth. *Edinburgh, Churchill Livingstone.* 1975;23:432-46.
96. Wadouh F , Lindemann EM , Aindt CF , et all. The arteria radicularis magna anterior as a decisive factor influencing spinal cord damage during aortic occlusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1984;88:1-10.
97. Svensson LG , Richards E , Coull A , et all. Relation ship of spinal cord blood flow to vascular anatomy during thoracic aortic cross-clamping and shunt in. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986;91:71-78.
98. Crawford ES , Crawford JL , Safi HJ , et all. Thoracoabdominal aortic aneurysm: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operation in 605 patients. *J. Vasc. Surg.* 1986;3:389-404.
99. Svensson LG , Hess KR , Coselli JS , Safi HR. Influence of segmental arteries , extent and aorto-femoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *J. Vasc. Surg.* 1994;20:255-62.

100. Miyamoto K , Ueno A , Wada T , et all. A new and simple method of preventing spinal cord damage following temporary occlusion of the thoracic aorta by draining the cerebrospinal fluid. *J. Cardiovasc. Surg.* 1960;16:188-199.
101. Crawford ES , Fenstermacher JM , Richardson W , et all. Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of thoracic aortic aneurysms. *Surgery* 1970;67:182-196.
102. Crawford ES , Coselli JS. Thoracoabdominal aneurysm surgery. *Semin Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991 Oct;3(4):300-22.
103. Follis FM , Blisard KS , Varvitsiotis PS , et all. Selective protection of gray and white matter during spinal cord ischemic injury. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67:1326-9.
104. Bredesen DE. Neurol apoptozis. *Ann. Neurol.* 195;38:839-851.
105. Kato H , Kannelopoulos GK , Matsuo S , et all. Protection of rat spinal cord from ischemia with dextrorphan and cycloheximide: Effects on necrosis and apoptozis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997;114:609-618.
106. Mackey ME , Wu Y , Hu R , et all. Cell death suggestive apoptozis after spinal cord ischemia in rabbits. *1997;28:2012-2017.*
107. Jacops TP , Shohami E , Baze W , et all. Deteriorating stroke model: histopathology edema and eicosanoid changes following spinal cord ischemia on rabbits. *Stroke* 1987;18:741-50.
108. Moore WM , Hollier JR. The influence of severity of spinal cord ischemia into etiology of delayed-onset paraplegia. *Ann. Surg.* 1991;213:427-432.
109. Griffiths IR , Pitts LH , Crawford RA , et all. Spinal cord compression and blood flow. The effect of raised cerebrospinal fluid pressure on spinal cord blood flow. *Neurology* 1978;28:1145-51.



110. Svensson LG , Hinder RA. Hemodynamics of aortic cross clamping: experimental observation and clinical applications. *Surg. Annu.* 1987;19:41-65.
111. Cunningham JR , Laschinger JL , Spencer FL , et all. Monitoring of somatosensory evoked potentials during surgical procedures on the thoracoabdominal aorta: iv clinical observation and results. *J. THorac. Cardiovasc. Surg.* 1987;94:275-85.
112. Marini CP , Levison J , Caliendo F , et all. Control of proximal hypertension during aortic cross-clamping: It's effect n cerebrospinal fluid dynamics and spinal cord perfussion pressure. *Semin Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998;10:51-56.
113. Woloszyn TT , Marini CP , Coons MS , et all. Cerebrospinal fluid drainage does not counteract the negatie effect of sodium nitroprusside on spinal cord perfussion pressure during aortic cross-clamping. *Curr. Surg.* 1989;46:489-492.
114. Marini CP , Grubbs PE , Toporoff B , et all. Effect of sodium nitroprusside on spinal cord perfusion and paraplegia during aortic cross-clamping. *Ann. Thorac. Surg.* 1989;47:379-383.
115. Fischer EG , Ames A , Headley-White ET , O'Gorman S. Reassessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relation ship to the "no-reflow phenomenon". *Stroke* 1977;8:36-9.
116. Rosenblum WI , Nishiura h , Ellis EF , Nelson GH. The endothelium dependent effects of thimerosal on mousepial arterioles invivo evidence for control of microvascular events by EDRF as wellas prostaglandins. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1992;12:703-706.

117. Arnold WP , Mittal CK , Katsuki S , Murad F. Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3:5-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1977;74:303-3027.
118. Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992;257:494-96.
119. Moncada S , Palmer RMJ , Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev.* 1991;43:109-142.
120. Beckman JS , Beckman TW , Chen J , et all. Apperent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc. Natl. Acad Sci. USA* 1990;87:1620-1624.
121. Kubler W , Katz AM. Mechanism of early pump failure of the ischemic heart: possible role of ATP depletion and inorganic H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> accumulation. *Am. J. Cardiol.* 1977;40:467.
122. Cooley DA. Single clamp repair of aneurysms of the descending thoracic aorta. Results of "open" distal anastomosis. *Ann. Thorac. Surg.* 1994;58:19-22.
123. Cambria RP , Davison JK , Zannetti S , et all. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 1997;25:234-43.
124. Acher CW , Wynn MM , Hoch JR , Kranner PW. Cardiac function is a risk factor for paralysis in thoracoabdominal aortic replacement. *J. Vasc. Surg.* 1998;27:821-30.
125. Livesay JL , Cooley DA , Ventemiglia RA , et all. Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. *Ann. Thorac. Surg.* 1985;39:37-46.

126. Safi HJ , Winnerkvist A , Miller CC , et all. Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann. Thorac. Surg.* 1998;66:1204-9.
127. Pontius RG , Brockman HI , Hardy EG , et all. The use of hypothermia in the prevention of paraplegia following temporary aortic occlusion:experimental observations. *Surgery* 1954;36:33-38.
128. Gott VL. Heparinized shunts for thoracic vascular operations. *Ann. Thorac.Surg.* 1972;14:219-222.
129. Molina JE , Cogordan J , Einzing S , et all. Adequacy of ascending aorta-descending aorta shunt during cross-clamping of the thoracic aorta for prevention of spinal cord injury. *J. Thorac. Surg.* 1985;90:126-136.
130. Kaplan DK , Atsumi N , D'Ambra MN , et all. Distal circulatory support for thoracic aortic operations. *Ann. Thorac. Surg.* 1990;50:543-47.
131. Verdant A , Cossette R , Pagg A , et all. Aneurysm of the descending aorta: three hundred sixty-six consecutive cases resected without paraplegia. *J. Vasc. Surg.* 1995;21:385-391.
132. Coselli JS , LeMaire SA , Ledesma DF , et all. Initial experience with the Nikkiso centrifugal pump during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J. Vasc. Surg.* 1998;27:378-83.
133. Buket S , Yağdı T , Cıkırıkcioglu M , Özbaran M. Distal aort cerrahisi sırasında spinal kord korunması. *Buket S, Yağdı T (Eds). Aort Cerrahisi. Yüce Reklam Yayım Dağıtım A.Ş. İstanbul 2003;65-133.*
134. Svensson LG. Editorial: Central nervous system injury after aortic surgery: profits of amending old ways. *Ann. Thorac. Surg.* 1997;63:9-11.

135. Schepens M , Vermeulen F , Morshius W , et all. Impact of left heart bypass on the results of thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67:1963-7.
136. Svensson LG , Crawford ES , Hess KR ,et all. Thoracoabdominal aortic aneurysms associated with celiac , superior mesenteric and renal artery occlusive disease. Methods and analysis of result in 271 patients. *J. Vasc. Surg.* 1992;16:378-90.
137. Borst HG , Jurmann M , Bühner R , Laas J. Risk of replacement of descending aorta with a standadized left heart bypass technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994;107:126.
138. Coselli JS , LeMaire SA. Left heart bypass reduces paraplegia rates after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67(6):1931-4.
139. 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;94:824-27.
140. Guilmet D , Rosier J , Richard T , et all. Chirurgie des aneurysms thoracique et thoracoabdominaux interrestant l'artere'd Adamkiewicz. *La Nouv. Pres. Med.* 1981;7:3303.
141. Kouchoukos NT , Wareing TH , Izomuto H , et all. Elective hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for spinal cord protection during operations on the thoracoabdominal aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990;99:659-64.
142. Pontius RG , Brockman H , Hardy G , et all. The use of hypothermia in the prevention of paraplegia following temporary aortic occlusion: experimental observation. *Surgery* 1954;36:33-38.

143. Berguer R , Porto J , Fedoronko B , Dragović L. Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in dog model. *J. Vasc. Surg.* 1992;15:62-71.
144. Hollier LH. Protecting the brain and spinal cord. *J. Vasc. Surg.* 1987;5:524-8.
145. Svensson LG , Crawford ES , Hess KR , et al. Deep hypothermia with circulatory arrest: determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993;106:19-31.
146. Rokkas CK , Sundaresan S , Shuman TA , et al. Profound systemic hypothermia protects the spinal cord in a primate in model of spinal cord ischemia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1993;1024-1035.
147. Hagerdal M , Harp J , Nilsson L , et al. The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. *J. Neurochem.* 1975;24:311-16.
148. Rokkas CK , Kouchoukos NT. Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Semin Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998 Jan;10(1):57-60.
149. McCullough JN , Zhang N , Reich DL , et al. Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *Ann. Thorac. Surg.* 1999;67:1895.
150. Reich DI , Uysal S , Ergin MA , Bodian CA , Hossain S , Griep RB. Retrograde cerebral perfusion during thoracic aortic surgery and late neuropsychological dysfunction. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001;19:594-600.
151. 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 draining the cerebrospinal fluid. *J. Cardiovasc. Surg.* 1960;16:188-97.

152. Alayunt A , Atay Y , Çalkavur T , Posacıoğlu H , Gürcün U , Yağdı T , Tetik Ö , Buket S , Bilkay Ö. Abdominal aort anevrizmalarının cerrahi tedavisinde açık teknik. *Damar Cerrahisi Dergisi* 1997;6:7-14.
153. Negrin JJ. Selective local hypothermia in neurosurgery. *NY J. Med.* 1961;1:2951-2965.
154. Cambria RP , Brewster DL , Moncure A , et al. Recent experience with thoracoabdominal aneurysm repair. *Arch. Surg.* 1989;124:620-624.
155. Guerit JM , Verhelst , Rubay J , et al. Multilevel somatosensory evoked potentials for spinal cord monitoring in descending thoracic and thoracoabdominal aortic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996;10:93-104.
156. De Haan P , Kalkman LJ , De Mol BA , et al. Efficacy of transcranial motor evoked myogenic potentials to detect spinal cord ischemia during operations for thoracoabdominal aneurysms. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997;113:87-101.
157. Williams GM , Perler BA , Burdick JF , et al. Angiographic localization of spinal cord blood supply and its relationship to postoperative paraplegia. *J. Vasc. Surg.* 1991;13:23-33.
158. Kieffer E , Richard T , Chiras J , et al. Preoperative spinal cord arteriography in aneurysmal disease of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta: preliminary results in 45 patients. *Ann. Vasc. Sur.* 1989;3:34-46.
159. Hamilton JR , Hollier LH. Thoracoabdominal aortic aneurysms. *In Moore WS (ed) Vascular Surg: A Comprehensive Review , ed 5. Philadelphia, PA, Saunders, 1997; pp 417-434.*

160. Lefer AM. Nitric oxide: A critical determinant in ischemia-reperfusion. *Ignarro LJ (Ed). Nitric Oxide Biology and Pathobiology Academic Press London, UK, 2000; 649-660.*
161. Granger DN , Stokes KY. Role of nitric oxide in ischemia-reperfusion injury. *Ignarro LJ (Ed). Nitric Oxide Biology and Pathobiology. Academic Press London, UK, 2000; 633-647.*
162. Kurose I , Wolf R , Grisham MB , Granger DN. Modulation of ischemia-reperfusion induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ. Res. 1994 Mar; 74(3): 376-82.*
163. Ferrari R , Agnoletti L , Comini L , Gaia G , Bachetti T , Cargnoni A , Ceconi C , Curello S , Visioli O. Oxidative stress during myocardial ischemia and heart failure. *Eur. Heart J. 1998 Feb; 19 supply B: B2-11.*
164. Tümer C. Fokal serebral iskemide nitrik oksit'in rolü. *Dicle Tıp Dergisi; 2002, 29: 3.*
165. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci. 2000 Jan 14; 66(8): 663-73.*
166. Belguendouz L , Fremont L , Linard A. Resveratrol inhibits metal ion-dependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem. Pharmacol 1997 May; 53(9): 1347-55.*
167. Frankel EN , Waterhouse AL , Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet 1993 Apr 24; 341(8852): 103-4.*
168. Laden BP , Porter TD. Inhibition of human squalene monooxygenase by tellurium compounds: evidence of interaction with vicinal sulfhydryls. *J. Lipid Res. 2001 Feb; 42(2): 235-40.*
169. Chanvitayapones S , Draczynska-Lusiak B , Sun AY. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC 12 cells. *Neuroreport. 1997 Apr 14; 8(6): 1499-1502.*

170. Li HF , Chen SA , Wun SN. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol Ca (2+)-activated K<sup>+</sup> current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 2000 Mar;45(4):1035-45.
171. Hsigh TL , Juan G , Darzynkiewicz Z , Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase induces accumulation of p53 and p21 (WAF 1/CIP 1) and supresses cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res.* 1999 Jun 1;59(11):2596-601.
172. Naderali EK , Smith SL , Doyle PJ , Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guing-pies. *Clin. Sci. (Lond)* 2000 May;98(5):537-3.
173. Naderali EK , Smith SL , Doyle PJ , Williams SG. The mechanism of resveratrol induced vasorelaxation differs in the mesenteric resistance arteries of lean and obese rats. *Clin. Sci. (Lond)* 2001 Jan;100(1):55-60.
174. Katircioğlu SF , Ulus AT , Gökçe P , Surucu S. Iloprost protects the spinal cord during aortic cross-clamping in a canine model. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 2000;41(1):89-93.
175. Caparelli DJ , Cattaneo SM , Bethea BT , et all. Pharmacological preconditioning ischemia. *Ann. Thorac. Surg.* 2002;74:538-45.
176. Hung LM , Su MJ , Chu WK , Chiao CW , Chan WF , Chen JK. The protective effect of resveratrols on ischemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy. *Br. J. Pharmacol* 2002;135(7):1627-1633.
177. Kobama M , Tatsumi T , Takeda M , Mano A , Yamanoka S , Shiraishi J , Keira N , Matoba S , Asayoma J , Nakagawa M. The dual effects of nitric oxide synthase inhibitors on ischemia-reperfusion injury in rat hearts. *Basic Res. Cardiol* 2003 Sep; 319-28.



178. Gross SS , Wolin MS.1995. Nitric Oxide: Pathophysiological mechanism. *Annu. Rev. Physiol.* 57: 737-769.
179. Radi R , Beckman JS , Bush KM , et all. Peroxynitrite oxidation of sulphhydryls thecytotoxic potential of superoxide and nitric oxide. *J. Biol. Chem.* 1991;266:4244-50.
180. E.P. Wei and H.A. Kontos , Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Physiologist* 30 (1987), pp. 122-128.
181. S. Shigimatsu , S Ishida , M Hara , N Takanishi , H Yoshimatsu , T Sakata et al. Resveratrol a red wine constituent polyphenol prevents superoxide-dependent iflammatory responses induced by ischemia/reperfusion, platelet-activating factor oxidants. *Free Radic Biol Med* 34 (2003), pp. 810-817.
182. T Wallerath , G Deckert , T Ternes , H Anderson , H Li , K Witte et al. Resveratrol a polyphenolic phytoalexin present in red wine enhances expression and activity of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 106 (2002), pp 1652-58.
183. M J Wang , H M Huang , S J Hsigh , K C Jeng nd J S J Kuo. Resveratrol inhibits interleukin-6 production in cortical mixed glial cells under hypoxial hypoglicemia followed by reoxygenation. *Neuroimmunol* 112 (2001), pp. 28-34.
184. D W Choi , M Maulucci-Gedde and A R Krigestein. Glutamate neurotoxicity incortical cell culture. *J Neurosci* 7 (1987), pp. 357-68.
185. S A Lipton. Neuronal protection and destruction by NO. *Cell Death and Differ* 6 (1999), pp. 943-951.