

TC.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA SPİNAL KORD İSKEMİ VE
REPERFÜZYONU ÜZERİNE RENİN İNHİBİTÖRÜ
ALİSKRENİN ETKİLERİ.**

UZMANLIK TEZİ

DR. OĞUZ ERMAN HAŞHAŞ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR.Ş.BARAN UĞURLU

İZMİR-2012

ÖNSÖZ

Bugünlere gelmemi sağlayan eğitim hayatımın başından itibaren bana destek olan tüm hocalarıma saygılarımı sunarım.

Asistanlığımın en başından itibaren bana destek olan tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan mesleği ellerinden öğrendiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Öztekin OTO, Prof.Dr. Şevket Baran Uğurlu, Prof. Dr. Eyüp Hazan, Prof.Dr. Ünal Açikel, Prof. Dr. Osman Nejat Sariosmanoğlu, Prof.Dr. Hüdai Çatalyürek, Prof. Dr.Erdem Erinç Silistreli, Prof. Dr.Abidin Cenk Erdal, Prof Dr. Özalp Karabay ve Doç. Dr. Sadık Kıvanç Metin'e çok teşekkür ederim.

Birlikte zor günlerimizde hep birlikte çalıştığım benden önce uzman olan ve şu an halen asistanlık yapan tüm arkadaşlarıma ve ayrıca yine Uzm. Dr. Gökhan Albayrak ve tezimi oluşturmamda benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Mehmet Güzeloğlu'na teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm servis ve ameliyathane ekibine de ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan çok sevgili ailem ve eşim Dr. Arzu Seyhan Karatepe Haşhaş'ada çok teşekkür ederim.

Dr. OĞUZ ERMAN HAŞHAŞ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER.....	10
5. MATERYAL VE METOD.....	33
6. BULGULAR	47
7. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	54
8. KAYNAKLAR.....	58

KISALTMALAR

TAA : Torako-abdominal aort anevrizması

VCI : Vena Cava İnfior

MS : Medulla spinalis

GER : GranüllüEndoplazmik retikulum

ASA : Anterior spinal arter

BOS : Beyin omurilik sıvısı

ESP : Uyarılmış spinal kord potansiyelleri (Evoked Spinal Cord Potentials)

MEP : Motor uyarılmış potansiyeller (Motor evoked potantials)

NO : Nitrik oksit

NSE : Noron spesifik enolaz

SEP : Somatosensor uyarılmış potansiyeller (Somato-sensory Evoked Potantials)

1. ÖZET

Giriş ve Amaç: TAA cerrahisinde spinal kord iskemisine bağlı olarak gelişen, parapleji ve paraparezi postoperatif dönemde hastaların hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli nörolojik komplikasyonlardır. Bu komplikasyonların olmaması veya en azından azaltılması amacıyla birçok koruyucu yöntem geliştirilmiştir. Bu koruyucu yöntemlerin hiçbirisi tek başına yeterli olmamaktadır. Spinal kordun kros klemp esnasında iskemiden farmakolojik olarak korunması veya farmakolojik ajanlarla spinal kordun iskemiye toleransının arttırılması ve daha güvenli bir kros kleme zamanı sağlanması, iskemi reperfüzyon hasarının farmakolojik olarak önlenmesi veya şiddetinin azaltılması amacıyla birçok ajan kullanılmış olup, halen rutin klinik kullanıma geçmiş, bütün otörler tarafından kabul edilen bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır.

Bu çalışmayla selektif renin inhibitörü olan Aliskiren'in, spinal kord iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkilerini ve iskemi dokusunda infarkt düzeyinde azalma meydana getirip getirmediğini inceledik.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 17 adet (1.5-2.5 kg) tavşan (Erkek New Zealand White Rabbit) kullanıldı.. Renal arterlerin hemen üzerinden buldog klemplerle 30 dakikalık aortik oklüzyon uygulanarak, iskemi oluşturuldu. Denekler, sham grubu (n:3), kontrol grubu (n:7), Aliskiren grubu (n:7), olmak üzere 3 gruba ayrıldı. 48. saatte tarlov skalasına göre deneklerde nörolojik değerlendirme yapıldı. Nörolojik değerlendirme sonrası yüksek doz ketamin + xylazine ile sakrifiye edilen hayvanların torakolomber seviyeden çıkarılan spinal kordları, iskemik hücre değişiklikleri açısından elektron mikroskopisi ile histopatolojik olarak değerlendirildi. Norodejenerasyon açısından yapılan incelemede spinal kord noronlarındaki çekirdek, organeller düzeyinde hasarlanma ve ödem, myelinli sinir liflerinin yapısal dejenerasyonu, aksonem yapısı ve perikapiller ödem değerlendirildi.

Bulgular: Gruplar arasında nörolojik değerlendirmede anlamlı fark saptanmıştır.

($p < 0.05$)

Gruplar arasında yapılan histopatolojik değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p < 0,001$) Bu çalışmanın, histopatolojik değerlendirmesi sonucunda, Aliskiren'in, iskemi ve reperfüzyon sonucu gerçekleşen doku ödemi azalttığı saptandı.

Sonuç: Yapılan deneysel çalışmanın istatistiksel analiz sonuçları, Aliskiren grubunda nörolojik ve histopatolojik sonuçların kontrol grubuna göre anlamlı olduğu ve deneklerin bundan yararlandığını göstermektedir.

Sonuç olarak iskeminin öncesinde ve reperfüzyonun başlangıcında oral Aliskiren uygulamasının, spinal kordun korunmasında faydalı olduğu, bu uygulamanın diğer koruyucu metodlarla kombine edilmesinin TAA cerrahisi uygulanan hasta grubunda nörolojik komplikasyon görölme sıklığını azaltacağı kanısındaız.

Anahtar Kelimeler: Aorta; Torakoabdominal Aort Cerrahisi; Aliskiren

Farmakolojisi; İskemi Korunma ve Kontrol; Spinal Kord Kan Sunumu; Vazodilatatör

Ajanların Farmakolojisi

2. ABSTRACT

Introduction and Objective: The most important neurological complications experienced in TAA surgery are paraplegia and paraparesis which are the results of spinal cord ischemia. Despite of there are lots of preventive procedures developed to reduce these complications, unfortunately none of these methods is enough itself. To protect the ischemia-reperfusion injury of the spinal cord while cross clamping, increasing the ischemic tolerance of spinal cord by pharmacological agents is one of the methods that considered and tried. Considering lots of pharmaceutical substance have been tried in this aspect, none of these approved as a complete success by the authority.

The aim of this study is to evaluate the usability of Aliskiren as an ischemia reperfusion injury protector.

Material and Method: We used 17 New Zealand Rabbits weighted between 1500-2500 grams in this study. Ischemia formed with bulldog clamps applied on Aorta just above the Renal Arteries for 30 minutes. The test subjects divided three groups: Sham group (n:3), Control group (n:7), Aliskiren group (n:7). After neurologic evaluation, the subjects sacrificed with high doses of ketamine+xylazine and their thoracolumbar level spinal cords extracted to be examined histopathologically with light microscope. This histopathological evaluation focused on neurodegenerational determinants especially nucleus, organel level damage and edema, myelinated neural fibers structural degeneration, axoneme structure and pericapillary edema.

Findings: There is a statically meaningful difference between neurological evaluation of the groups ($p < 0.05$) and histopathological evaluation ($p < 0.001$). As a result of this research; Aliskiren found to reduce the ischemia reperfusion tissue edema. Aliskiren decrease the ischemia reperfusion injury

Result: This experimental work's statistical analysis report shows that; Aliskiren group subjects benefited the treatments. This can be seen either in histopathological and neurological results or in statistical conclusions outcome. As a result; implementation of Aliskiren before the ischemia and at the beginning of reperfusion is valuable in spinal cord protection and combining this method with other protective techniques in TAA surgery will reduce neurologic complications in this patient group.

Key Words: Aorta, Thoracoabdominal surgery; Aliskiren pharmacology; Ischemia prevention and Control; Spinal Cord blood supply; Vasodilator Agents pharmacology

3.GİRİŞ

Oksijenize kanı tüm vücuda dağıtan aortanın histolojik olarak üç tabakası vardır.İçten dışa intima,media ve adventisya olarak sıralanır.Kanın sol ventrikülden sistolik ejeksiyonu ile oluşan enerji aort duvarına transfer olduğunda meydana gelen basınç dalgası media ve adventisya tabakaları tarafından soğurulur.Mediya tabakasında bulunan yoğun miktardaki elastin aort duvarındaki kalbin sistolü sırasında oluşan yoğun gerilimin absorbe edilmesinden sorumludur.

Anevrizma terimi bir arterin normal çapından en az %50'den fazla genişlemesi anlamına gelir.Anevrizmalar etyolojik,anatomik veya yapısal olarak sınıflandırılabilir.

Yapısal açıdan anevrizmalar “GERÇEK” ve “PSÖDOANEVRİZMA” olarak iki ana gruba ayrılabilirler. Gerçek anevrizmalar fusiform veya sakküler olabilirler.İnfrarenal aort anevrizmaları anatomik lokalizasyon olarak en sık görülen gerçek anevrizmalar olup hemen daima fusiform'durlar.

Psödoanevrizmalar ise genellikle sınırlanmış arteryel rüptür olarak tanımlanabilirler.

Anevrizmalar etyolojik açıdan dejeneratif,konjenital,infeksiyöz,inflamatuvar,poststenotik veya Marfan sendromu gibi “Miks Konnektif Bağ Dokusu Hastalıkları”na bağlı olarak gelişebilir.

Anatomik olarak yapılan sınıflandırmada Torakoabdominal aort anevrizmaları 4. sıradadır.

**AORT ANEVRIZMALARININ ETYOLOJİK
OLARAK SINIFLANDIRILMASI:**

DEJENERATİF

Ateroskleroz, fibromuskuler distrofi.

KONJENİTAL

Tuberosklerozis, Turner sendromu.

KONNEKTİF DOKU HASTALIKLARI

Marfan, Ehler-Danlos sendromu

İNFEKSİYÖZ

İNFLAMATUAR

Behçet, TAKAYASU, KAWASAKİ, PAN, SLE

DİSSEKSİYON

POST-STENOTİK

AORTANIN ANATOMİK OLARAK SINIFLANDIRILMASI:

- AORTO-İLİAK ANEVİRİZMALAR

Abdominal aort anevrizması(AAA)-----%65

Torasik Aort anevrizmaları-----%19

AAA+İliak arter anevrizmaları-----%13

Torako-abdominal aort anevrizmaları-----%2

İzole iliak arter anevrizmaları-----%1

- PERİFERİK ARTER ANEVİRİZMALAR

Popliteal arter anevrizmaları-----%70

Femoral arter anevrizmaları

- VİSSERAL ARTER ANEVİRİZMALAR

Torako-abdominal aort ve inen torasik aort anevrizmalarının cerrahisinde uzun klempaj süresine bağlı olarak oldukça sık oluşan komplikasyonlardan olan parapleji ve paraparezi hastanın postoperatif dönemde yaşam kalitesini bozan yine postoperatif mortaliteyi de arttıran önemli komplikasyonlardandır. Paraparezi ve parapleji komplikasyonlarının azaltılması amacı ile geliştirilmiş birçok koruyucu yöntem mevcuttur. (Şekil 3.)

AORT ANEVİZMALARINDA SPİNAL KORD KORUMA YÖNTEMLERİ:

Spinal kord kan akımının sürdürülmesi:

- 1:Hızlı cerrahi (Basit klempaj – Clemp and go)
- 2:Distal aortik perfüzyon
- A: Pasif şantlar (Gott şantı)
- B: Atriofemoral bypass
- C: Fem-fem baypass ve derin hipotermik total sirkülatuar arrest
 - 3:İntratekal vazodilatatör ajanlar
 - 4:İnterkostal reimplantasyon
 - 5: BOS drenajı
 - 6: Segmental arterlerin selektif perfüzyonu

Spinal kordun iskekiye toleransının arttırılması:

- 1: Hipotermi
- 2:Anestezik ajanlar
- 3:Kortikosteroidler
- 4:Ca kanal blokerleri
- 5:Eksitatuvar amino asid anagonistleri

Reperfüzyon hasarının azaltılması

- 1:Serbest radikal gidericiler
- 2:İmmun sistem modülasyonu
- 3:Adenozin
- 4:Anti iskemik ajanlar:**ALİSKİREN**

Koruyucu yöntemlerin incelenmesinde iki ana başlık ön planda bulunmaktadır. Birincisi spinal kord kan akımının sürdürülmesinde yardımcı koruma yöntemleri, ikincisi ise reperfüzyon hasarının azaltılmasına yönelik yapılan koruyucu yöntemlerdir.

Spinal kordun korunmasında birçok mekanik ve farmakolojik yöntem bulunmasına rağmen bu yöntemlerden hiçbirisi mevcut parapleji riskini tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

Bu konu hakkında birçok klinik ve deneysel çalışma yapılmış ve halen de yapılmaktadır. Anevrizmanın tipi,hastanın yaşı, cross klemp süresine bağlı olmakla beraber %6-16 arasında değişmekte olan nörolojik komplikasyonlar bildirilmektedir.

Torako-abdominal aort anevrizmalarının ve inen torasik aort cerrahisi sonrasında gelişebilen nörolojik komplikasyonlar yardımcı koruma yöntemleri ile azaltılabilmış olmasına karşın halen oldukça sık görülmekte bu nedenle de hem klinik hem de deneysel bir çok çalışma halen yapılmaktadır.

Bu sebeplerden ötürü planlanmış olan bu projede amaç deneysel hayvan modeli ile oluşturulan aortik okluzyon ile indüklenen spinal kord iskemisinde selektif renin inhibitörü olan Aliskren'in etkilerinin nörolojik ve histopatolojik olarak araştırılmasıdır.

4.GENEL BİLGİLER:

Aort anevrizmalarının çok büyük bir bölümünü oluşturan Torakal ve Torako-abdominal aort anevrizmaları kalp damar cerrahisinin tedavi edilmesi güç ve karmaşık lezyonlarıdır. Eşlik eden multipl risk faktörleri nedeni ile cerrahi morbidite ve mortalitesi yüksektir.

Torako-abdominal aort anevrizmaları desendan torasik aortanın herhangi bir yerinden başlayarak, abdominal aortayı da içine alacak biçimde çok büyük boyutlara ulaşabilirler.

Torako-abdominal aort anevrizmalarının tedavisinde hem toraks hemde abdomenin açılması gerekliliği cerrahi süresini uzatmakta ve uzun süren cerrahi işlem sırasında hastalıklı segmentten çıkan interkostal, lomber arterlerin beslediği organ ve dokularda önemli iskemik hasarlar olabilmektedir.Cerrahi tamir sırasında karşılaşılan en önemli komplikasyonlar renal iskemiye bağlı renal yetmezlik, spinal iskemiye bağlı paralizi/pleji,kros klemp sonrasında ani gelişen basınç artışına bağlı hipertansiyon,mezenter iskemisi sayılabilir.

4.A. TARİHÇE:

Torako-abdominal aort anevrizmalarında cerrahi tedaviyi ilk defa 1955 yılında Etheredge ve yine 1956 yılında DeBakey uygulamıştır.[1]

Daha sonra cerrahi yöntemlerin geliştirilmesinde yine bugünde halen kullanılan cerrahi sınıflandırmanın yapılmasında Crawford büyük katkılarda bulunmuştur.Özellikle Crawford'un geliştirmiş olduğu greft inklüzyon tekniği cerrahi morbidite ve mortalitede önemli azalma sağlamıştır.Crawford'un cerrahi prosedüründeki ana başlıklar hızlı proksimal klempaj ve hemodinamik stabilizasyon için multi-farmakolojik ajanlardır. [2-4]

4.B. ETYOLOJİ:

Etyolojik sınıflandırmada Dejeneratif hastalıklardan ateroskleroz ve fibromusküler distrofi,Konjenital patolojilerden Tuberosklerozis ve Turner sendromu,Miks Konnektif Bağ Dokusu hastalıklarından Marfan ve Ehler-Danlos sendromu,İnflamatuvar hastalıklardan Behçet,TAKAYASU arteriti ,KAWASAKİ,PAN,Sistemik Lupus Eritematozus sayılabilir.

Marfan Sendromu:

Marfan Sendromu bağ dokusunun OD hastalığıdır, temel biyokimyasal anormallik; fibrilin'in hem kalitatif hem de kantitatif eksikliğidir. Tüm vücuttaki bağ dokusu etkilense de başlıca klinik bulgular iskelet sistemi, gözler ve kardiyovasküler sistemde görülür.

İskelet anormallikleri; İnce, uzun ve narin yapıdırlar. Kollar, bacaklar ve parmaklar ileri derecede uzundur. (araknodaktili). Yüksek damak, eklemlerde hiper-ekstansibilite, değişik spinal deformiteler (ağır kifoskolyoz), göğüs kafesi deformitesi görülebilir.Göz bulgusu; bilateral lens dislokasyonu veya sublüksasyonudur. (taşıyıcı ligamanların zayıflığına bağlı) Kardiyovasküler sistemde ise; Aort anevrizması ve disseksiyonu (tunika mediyadaki elastik liflerin parçalanmasına bağlı) Aort yetmezliği, Mitral ve triküspit kapak yetmezliği,konjestif kalp yetmezliği Aort rüptürü görülebilir.

4.C. SINIFLANDIRMA:

Torako-abdominal aort anevrizmaları, anevrizmanın toraks ve abdomen içindeki yerleşimi ve uzunluklarına göre Crawford tarafından 4 tipe ayrılmıştır.

Tip I: Sol subklavian arterin altından başlayıp çölyak ya da superior mezenterik arter hizzasına kadar ya da renal arterlerin çıkışına kadar devam eden anevrizmalar,

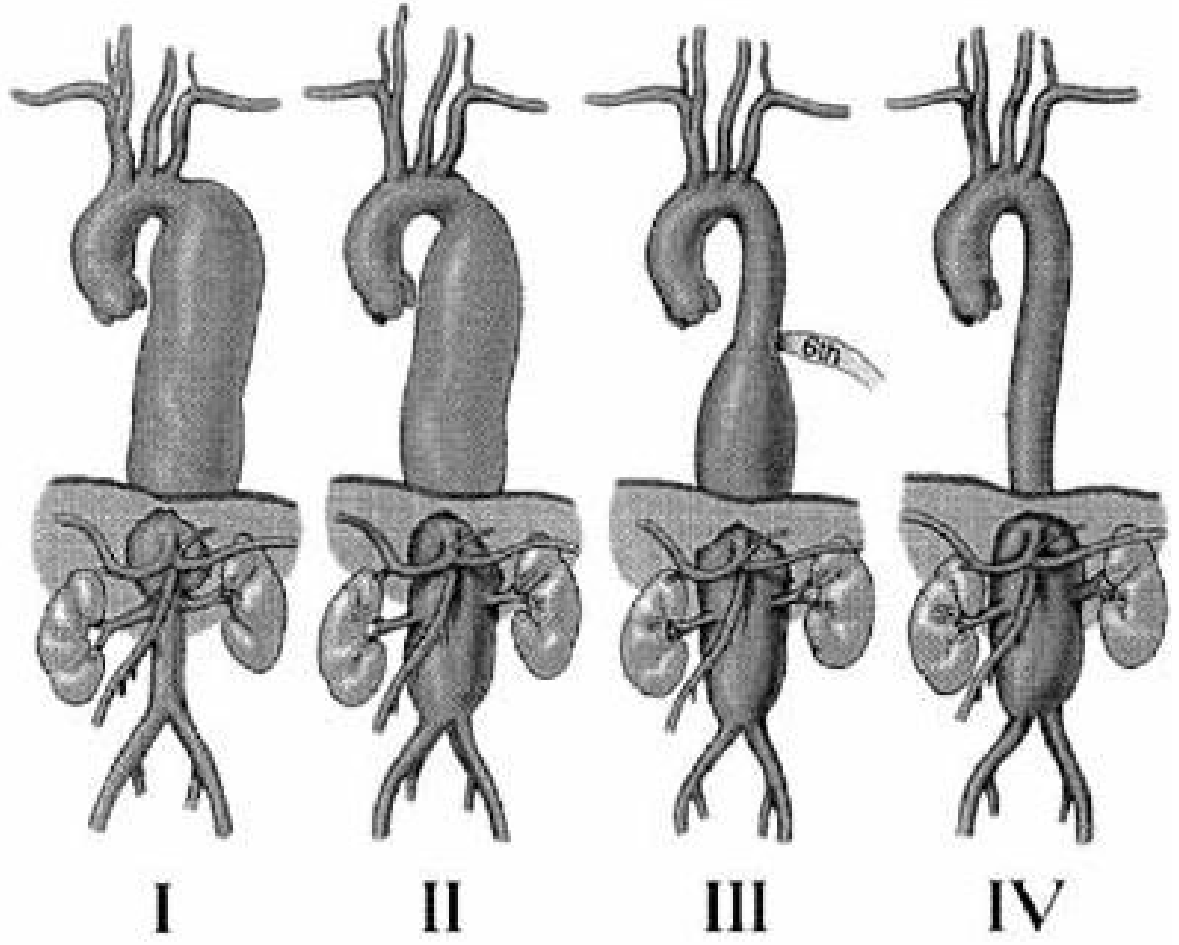
Tip II: Sol subklavian arterin altından başlayıp iliyak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar,(en komplike tip)

Tip III: İnen aortanın alt yarısından (yaklaşık 6. interkostal aralık) başlayıp iliyak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar,

Tip IV: Supra-çöliyak abdominal aortada (yaklaşık 12. torakal vertebra) hiatus seviyesinden başlayıp iliyak bifurkasyona kadar devam eden anevrizmalar,

Bu klasik sınıflamaya Safi ve arkadaşları tarafından beşinci tip eklenmiştir.

Tip V: İnen aortanın alt yarısından (yaklaşık 6. interkostal aralık) başlayıp renal arterlerin çıkışına kadar devam eden anevrizmalar,



Şekil 4.

4.D. MEDULLA SPİNALİS

Genel Bilgiler:

Medulla spinalis, embriyolojik nöral tüpün en az değişikliğe uğrayan ve primitif segmental durumunu erişkinlerde de koruyan bölümüdür. Merkezi sinir sisteminin canalis vertebralis içindeki bölümü olan medulla spinalis, insanda ortalama 40-45 cm uzunluğunda, 1 cm çapında ve 30 gr ağırlığındadır. Merkezi sinir sisteminin ancak %2'sini oluşturmasına rağmen, fonksiyonu bu oranla kıyaslanamayacak kadar geniş alanlı ve önemlidir. Medulla spinalis, insanda atlasın üst kenarı hizasında, beynin medulla oblongata (bulbus) bölümü ile birleşir. Koni şeklindeki alt ucu erişkin erkeklerde 1. ve 2. lumbal vertebralar arasındaki discus intervertebralis, kadınlarda ise 2. lumbal vertebranın ortaları veya alt sınırı hizasına kadar uzanır. Koni şeklindeki medulla spinalis'in alt ucuna conus medullaris denilir. Intrauterin hayatın 3. ayına kadar vertebral kanalın tümü boyunca uzanan medulla spinalis, kemik ve sinir dokusunun farklı büyümelerinden dolayı yavaş yavaş yukarı çekilerek, yeni doğan bir bebekte 3. lumbal omur, erişkinlerde de normal hizasına erişir. [5,6,7]

Kanlanması:

Medulla spinalis, a. vertebralis, a. cervicalis profunda, aa. Intercostales posteriores ve aa. lumbales'den gelen spinal dallarla kanlanmaktadır. Bu dallar a.spinalis anterior ve a.spinalis posterior'u oluşturur; Medulla spinalis boyunca uzanan uzunlamasına anastomatik kanallar oluştururlar. Spinal arterler ventral ve dorsal kökler boyunca ilerleyen ön (a. Radicularis anterior) ve arka (a. radicularis posterior) radiküler dallar gönderirler. A.radicularis anterior'ların çoğu küçük olup, ventral sinir kökünde ya da medulla spinalis'in pial pleksusunda sonlanır. Aa. radicales'in bazıları (genellikle 4-9), alt servikal, alt torasik ve üst lumbal bölgelerde yerleşmiş olup, sulcus medianus anterior'a uyacak kadar geniştirler. Bunlar;

ince olan yukarıya, geniş olan aşağıya uzanacak şekilde iki dala ayrılır. Bu dallar a.spinalis anterior ile anastomoz yaparak tek ya da kısmen çift sulcus medianus anterior yakınlarında uzunlamasına uzanan düzensiz çaplardaki damar(3)ı olu_tururlar. Alt torakal veya üst lumbal seviyede aortanın bir intersegmental dalından ayrılır. Bu damar medulla spinalis'e ulaştığı zaman iki dala ayrılır. Bu dallardan birisi a. spinalis anterior'a, diğeri dorsal köklerin ön taraflarında a. spinalis posterior'un dalı ile anastomoz yapmak üzere uzanırlar. Bazen bu damar, medulla spinalis'in alt üçte ikilik kısmını besleyen esas kaynaktır.

Adamkiewicz Arteri:

Medulla spinalis'in dorsolumbosakral kısmının büyük bölümünü Adamkiewicz arteri besler. A. radicularis anterior major da denilen bu arter aa. radicularis anteriores adı verilen aa. radicularis posteriores'e göre daha kalın dallar verir.

A. vertebralis

A. vertebralis, A. subclavia'nın ilk ve en kalın dalı olup, boyun kökünün derininde ve arterin arka-üst tarafından çıkar. Yedinci hariç olmak üzere tüm boyun omurlarının foramen transversarium'larından geçerek kafa tabanına gelir. Atlas'ın massa lateralis'i etrafında arkaya döner ve arcus posterior'un üst yüzündeki sulcus arteria vertebralis'den geçerek foramen magnum'dan kafa boşluğuna girer. Burada kısa bir seyirden sonra karşı tarafinki ile orta hatta birleşerek arteria basilaris'i oluşturur.

A. Spinalis Anterior:

Anterior Spinal Arter spinal kordun kanlanmasının ana kaynağıdır. Her iki vertebral arterin terminal kısmından çıkan iki dalın C2 hizasında birleşmesi ile oluşur. Anterior Spinal Arter perforan santral dallar aracılığı ile spinal kord toplam kitlesinin %75-80'ini besler.(Anterior ve lateral beyaz ve gri kolonun tamamı ile posterior gri kolonun bir kısmı) Çap ve devamlılık açısından oldukça değişkenlik gösterir. Servikal üst torasik bölgede iyi gelişmiştir. Orta torasik bölgede çapı azalır ve bazen de devamlılığını kaybeder.

Distalde Arteria Radikularis Magna'nın (ARM) giriş yerinde çapı genişler ve proksimalindeki segmentten 3 kat daha genişliğe ulaşabilir. Anterior Spinal Arter'in orta servikal ve üst torasik bolgedeki devamlılığı segmental radiküler arterler ile olan anastomozlarına bağlıdır.

Bu anastomozlar:

1- C3-C4 hizasında vertebral arterlerden köken alan 1-2 adet radiküler arter

2- C6 hizasında genellikle derin servikal arterden çıkan "servikal genişleme arteri " veya "Lazortes'in servikal arteri" de denen en büyük radiküler arter.

3- C8 hizasında kostoservikal trunkus veya suprema interkostal arterden çıkan radiküler arterdir. Orta torasik bolgede genellikle sol 3.4.5. interkostal arterden çıkan küçük bir radikuler dal Anterior Spinal Arter ile anastomoz yapar. Bu bolgenin kanlanması nispeten kötüdür.

Bu sebeple buraya "Watershead zone" adı verilir ve bu bölge de vasküler yaralanmalara daha az rastlanır. [8,9,10,11]

4.E. SPİNAL KORD KORUMA YÖNTEMLERİ

Torako-abdominal aort cerrahisi hala yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Komplikasyonların temelinde kros-klomp distalindeki organların iskemik hasarı yatmaktadır. Prosedür sırasında veya sonrasında gelişen, hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, parapleji ve paraparezi; iskemi, postoperatif spinal kord ödemi ve reperfüzyon hasarlarının kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır[12,13,14]

Hastalarda nörolojik defisitler anestezi etkisinin hemen bitiminde veya cerrahiden sonra geç dönemde genellikle de 1-5 gün sonra görülebilmektedir. İskemik hasara sekonder gelişen parapleji ve paraparezi, moleküler ve hücrel mekanizmalar seviyesinde, multifaktoryel bir etyolojiye sahiptir. Torako-abdominal aort cerrahisi sırasında veya sonrasında gelişen spinal kord hasarını azaltmaya yönelik çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalar sonucu, faydalı teknikler bulunmuş ve klinik uygulamaya girmiştir[15,16].

Geliştirilen cerrahi modifikasyonların hicbiri tek başına parapleji riskini sıfıra indirememektedir. Bu tekniklerden herbirine ek olarak uygulanabilecek farmakolojik yaklaşımlar ve nöroprotektif yöntemler ile kombine edildiğinde daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Dolayısıyla uygulanan korunma stratejileri kombinasyon ile iskemi ve iskemi reperfüzyon hasarı arasındaki denge sonucu belirleyecektir. Spinal kord iskemisi reperfüzyon hasarından korumak için başvurulabilecek yöntemleri şu başlıklar altında toplayabiliriz.

1. Spinal kord kan akımının sürdürülmesi:

1:Hızlı cerrahi (Basit klompaj – Clomp and go)

2:Distal aortik perfüzyon

A: Pasif şantlar (Gott şantı)

B: Atriofemoral bypass

C: Fem-fem bypass ve derin hipotermik total sirkülatuar arrest

3:İntratekal vazodilatatör ajanlar

- 4:İnterkostal reimplantasyon
- 5: BOS drenajı
- 6: Segmental arterlerin selektif perfüzyonu

2. Spinal kordun iskemiye toleransının arttırılması:

- 1: Hipotermi
- 2:Anestezik ajanlar
- 3:Kortikosteroidler
- 4:Ca kanal blokerleri
- 5:Eksitatuvar amino asid anagonistleri

Spinal Kord Kan Akımının Sürdürülmesi:

Hızlı Cerrahi(Basit klempaj- Clemp and go):

Aort cerrahisi deneyim, beceri ve hızlılık gerektirir. Çünkü özellikle TAA cerrahisinde uzamış operasyonlarda, kros-klemp distalindeki organların, özelliklede spinal kordun iskemisine bağlı olarak gelişen nörolojik komplikasyonlar artmaktadır.

Livesay ve arkadaşları kros-klemp zamanının 30 dakikayı aşması halinde parapleji riskinin %3'ten % 11'e yükseldiğini göstermişlerdir[22].

Svensson ve arkadaşları da kros-klemp zamanının spinal kord hasarında tek başına bir faktör olduğunu göstermişlerdir[23].

Hazim ve arkadaşları herhangi bir koruyucu metod kullanılmadığında güvenli kros-klemp süresinin 30 dakika olduğunu, ancak serebrospinal sıvı boşaltılması ve distal aortik perfüzyon kullanılarak yapılan TAA cerrahisinde uzun kros-klemp süresine bağlı parapleji görülme sıklığının azaldığını, bu sayede kabul edilebilir nörolojik hasar oranlarında cerraha 60 dakikalık bir süre sağlanabildiğini belirtmiştir.[24].

Farklı merkezlerde yapılan cerrahi serilerde çok farklı komplikasyon oranlarına rastlanmaktadır. Bazı serilerde kısa cerrahi süresine rağmen parapleji sıklığı yüksek görülürken, bazı serilerde uzun cerrahi süresine rağmen parapleji görülme sıklığı düşüktür. Tezat gibi görünen bu durumu diğer predispozan faktörlerin varlığı ile açıklamak mümkündür. Ancak predispozan faktörlerin benzer olduğu gruplar arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, kros-klemp süresinin uzamasının parapleji görülme sıklığını arttırdığı kesin olarak gösterilmiş olup, artık tüm otörler tarafından kabul görmektedir[25].

Distal Aortik Perfüzyon:

Spinal kord kan akımının optimal şartlarda olması için ortalama kan basıncının 50-135 mmHg arasında tutulması gerekmektedir.

Nicholas distal aortik kan basıncının 60-70 mmHg seviyesinde tutulmasının, spinal kordu etkin olarak koruduğunu deneysel olarak göstermiştir[26]. TAA cerrahisi sırasında aortaya kros-klemp konulması sonucu, klemp distalinde kan basıncı düşer ve distalde kalan organların ve spinal kordun yeterince kanlanmasına engel olur. By-pass veya şantlar ile distal perfüzyonun devam ettirilmesi, visseral organların ve spinal kordun iskemiden korunarak, proksimal anostomozun güvenle yapılmasına imkan tanır. Her ne kadar bütün cerrahlar tarafından kabul görmede [27], deneysel ve klinik sonuçlar distal aortik perfüzyonun rutin klinik kullanımını destekler görünmektedir. Distal aortik perfüzyon; kros-klemp esnasında distal aortik perfüzyon basıncını yükselterek spinal kord kan akımını arttırma amacını güder. Bu amaçla; roller pompa, pasif şantlar veya sentrifugal pompa aracılığıyla, sol atrium ile femoral arter arası by-passlar (atriyo-femoral) en yaygın kullanılanları iken; sol atrium ile distal aorta arası, kros-klemp proksimalindeki aorta ile femoral arter arası, femoro-femoral, aksillo-femoral bypasslar kullanılarak klemp distalinde kalan aort bölümüne proksimalden kan akımı sağlanmaktadır. Ortalama distal aortik basınç 60-70 mmHg arasına yükseltilmiş

olur. Ana dezavantajı heparine ihtiyaç göstermesidir. Heparinlenmiş pasif şantlar (Gott şantı) ile bunun üstesinden gelinir[28].

Schepens ve arkadaşları sistemik heparinizasyon olmaksızın pompalı by-pass uygulayarak, bu problemten kaçınmışlardır. Böylece, sistemik heparinizasyonun koagulopati, kanama gibi komplikasyonlarından korunmak mümkündür[29].

Heparinlenmiş Gott şantı; proksimalde çıkan aortaya, sol ventrikül apeksine veya arkus aortaya ve distalde ise klemp distalindeki aortaya veya femoral artere yerleştirilir. Sistemik antikoagülasyon gerektirmemesi bir avantajdır. Ancak oksijene by-pass devreleri ile kıyaslandığında, kan akım hızı ve basıncının kontrol edilememesi önemli dezavantajdır.

Yayınlanan iki raporda Gott şantı kullanılan hastalar ile sadece kros klemp

konulan hastalar arasında spinal kord hasarı gelişmesi yönünden bir fark olmadığı bildirilmiştir[30,31].

Pasif şantlar hakkındaki bu olumsuz raporların aksine Verdant ve arkadaşları inen torasik aorta anevrizmalı 366 hastaya Gott şantı kullanarak tamir uygulamışlar ve hiçbir hastada paraplejiye rastlamamışlardır[28]. Bu tekniklerin çoğunda distal aortanın kan akımı retrograd olarak sağlanmaktadır. Bypass ve şantların diğer bir avantajı, kros-klemp sırasındaki afterloadı azaltmalarıdır. Böylece serebrospinal sıvı basıncının azaltılmasına olumlu katkıları olur. TAA cerrahisinde, çoğu hastada spinal kordun alt kısımlarını besleyen radiküler arterler, onarım yapılacak olan segmentin distalinden orjin alır. Bu hastalarda spinal kordun alt kısımlarının perfüze edilmesi nörolojik hasar riskini azaltmaktadır. Son zamanlarda en sık kullanılan teknik atrio-femoral bypass yöntemidir. Bu yöntemle spinal kordun etkin şekilde korunduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber özellikle anevrizma bölgesinin uzun bir segmenti tuttuğu vakalarda, bu bypass yeterli olamamaktadır. Radicularis magna arterinin anevrizmatik segmentin içinde kaldığı vakalarda distal aortik perfüzyon koruyuculuğunu kaybetmektedir[23, 32].

İntratekal Vazodilatatörler:

Birçok araştırmacı, spinal kordu iskemik hasardan korumak için, intratekal yolla noroprotektif ajan kullanmayı denedi. Svensson ve arkadaşları, maymunlarda intratekal yolla papaverin kullanarak Anterior Spinal Arter’i dilate etti ve bunun alt torasik spinal kord kan akımını arttırdığını, 60 dakikalık kros-klemp süresinde tam koruma sağladığını ve hiç parapleji gelişmediğini tesbit ettiler. Daha sonra Sun ve arkadaşları aynı yöntemi domuzlarda denediklerinde aynı başarıyı elde ettiler[33, 34]. Papaverin intratekal yolla verildiğinde antispazmotik etkisiyle Anterior Spinal Arter’i dilate ederek, spinal kord boyunca antegrad kan akımı sağlanabilmekte ve Adamkiewicz arteri ile beslenen segment korunmaktadır. Papaverin ayrıca kalsiyum kanal blokajı, oksidatif fosforilasyon sırasında elektron transferinin inhibisyonu, krebs siklusundaki substratların aerobik oksidasyonunun önlenmesi, süperoksid oluşumunun önlenmesi ve pürin siklik nükleotid parçalanmasının blokajı gibi koruyucu etkilere sahiptir. Maughan ve arkadaşları, vazodilatatör etkisi olduğu bilinen bir oksijene perflorokarbon olan Fluosol’u köpeklerde intratekal yolla kullanarak iyi bir spinal kord koruması sağlamışlardır.[34-36].

Kritik İnterkostal Ve Lomber Arterlerin, Preoperatif Ve İntraoperatif

Lokalizasyonu Ve Re-implantasyonu:

Aort cerrahisinde komplikasyonların sebebi çoğunlukla spinal kordun iskemisine bağlı olduğuna göre, sadece perioperatif değil postoperatif dönemde de spinal kord kan akımının sağlanması gereklidir. Bu amaçla interkostal ve lomber arterlerin, aort tamiri yapıldıktan sonra, grefte implante etmek postoperatif dönemde spinal kord iskemiden koruyacaktır. Kan temininde, Adamkiewicz arteri gibi birkaç segmental arter kritik öneme sahiptir. Bu kritik arterlerin preoperatif veya intraoperatif olarak lokalizasyonlarının tanımlanması, bu arterlerin grefte implante edilmesini mümkün kılar. Böylece, spinal kord kan dolaşımında marjinal rol

oynayan damarların anastomoz edilmesi nedeniyle ortaya çıkacak zaman kaybından ve bununla ilgili komplikasyonlardan sakınmak mümkün olur. Spinal kordu besleyen kritik arterlerin lokalizasyonlarının tayini için kullanılan yöntemler arasında en önemlileri kateter anjiyografi ve manyetik rezonans anjiyografidir. Preoperatif anjiyografi teknik olarak zordur, fakat cerrahi planlama için faydalı bilgiler sağlar. Anevrizma görüntüsü, kritik arterlerin orjinlerinin üzerini kaplayarak görüntülemeyi zorlaştırabilir. Ayrıca, embolizasyon ve rüptür riskleri vardır.

Williams ve arkadaşları TAA'lı 47 hastaya, Adamkiewicz arteri orjinini saptamak için preoperatif selektif anjiyografi uygulamışlardır. Bir hastada emboli oluşmuş, bir hastada da alt ekstremitelerde geçici parestezi ortaya çıkmıştır. Dikkat çekilen bir noktada anjiyografinin 1-7 saatlik bir zaman kaybına neden olduğudur. Fakat bu hastalarda operasyon süresi kısalmıştır. Anjiyografi ile 21 hastada Adamkiewicz arteri T9-T12 arasından doğmaktadır. Makalede anjiyografinin postoperatif nörolojik komplikasyonlar üzerine olan etkileri açık olarak belirtilmemiştir[37].

Kieffer ve arkadaşları TAA'lı 45 hastada, Adamkiewicz arteri orjinini saptamak için interkostal ve lomber arterlere, preoperatif selektif anjiyografi uygulamışlardır. Vakalardan 5'inde tanımlama yapılamamıştır. Baskın arterin opere edilecek segmentten çıktığı 30 hasta tesbit edilmiş ve bunlardan yirmisine reimplantasyon uygulamışlardır. Kırkbeş hastanın dokuzunda iskemik spinal kord komplikasyonu görülürken, baskın arterin replase edilecek aorta segmentinden uzakta olması durumunda, komplikasyon görülmemiştir. Baskın arterin replase edilecek segment içerisinde yer aldığı ve reimplantasyonun başarı ile yapıldığı vakalarda spinal kord iskemik komplikasyon oranı % 5 (20 hastadan 1'i) iken, reimplantasyonun başarısız olduğu vakalarda bu oran % 50 (10 hastadan 5'i) olarak tesbit edilmiştir[37]. Yamada ve arkadaşları Adamkiewicz arteri orjinini saptamak için manyetik rezonans anjiyografiyi kullanarak, %69 vakada tanımlama yapmışlardır. Adamkiewicz arteri

orjininin görüntülendiği vakalarda, damarlar uygun şekilde re-implante edilmiştir. Bu seride postoperatif nörolojik komplikasyon hiç görülmemiştir[38]. Kawahadara ve arkadaşları 19 hastada, Adamkiewicz arteri orjinini saptamak için manyetik rezonans anjiyografiyi kullanmışlardır.%65 vakada başarılı olmuşlardır. Adamkiewicz arterinin preoperatif olarak tesbit edilip, reimplantasyon uygulanan vakalarda spinal kord hasarına rastlanmamıştır[39].

Beyin-Omurilik Sıvısının (BOS) Drenajı:

Serebral kan akımına benzer şekilde, spinal kord kan akımı içinde otonöregülasyon sistemi mevcuttur. Spinal kord perfüzyon basıncı 50 mmHg üzerinde olduğu müddetçe bu sistem spinal kordun kan akımını düzenler. Kros-klemp sonrasındaki spinal kord perfüzyon basıncının, klemp distalindeki aortanın ortalama basıncı ile BOS basıncı arasındaki farka eşit olduğu kabul edilir. Dolayısıyla klemp distalindeki aorta basıncını yükseltmek ve/veya BOS basıncını düşürmek spinal kord perfüzyon basıncını yükseltecek ve komplikasyon riskini azaltacaktır. BOS basıncının artması iki yolla spinal kordun beslenmesini bozar;

- Spinal damarlara ve nöral dokuya kompresyon,
- Spinal kord perfüzyon basıncında azalma.

Torasik aortik kros-klemp sonrasında venöz basınç ve serebral kan akımı ani olarak artış gösterir. Buna bağlı olarakta BOS basıncı artar[40, 41]. Reperfüzyon hasarı sonrasında kan beyin bariyerindeki bozulmaya bağlı doku ödemi ortaya çıkar. Bu durum erken ve geç gelişen spinal kord iskemik hasarında rol oynar. Spinal kord ödemi ve artmış BOS basıncı, rijit vertebral kanal içindeki spinal kordda, kompartman sendromuna benzer bir durum ile mikrosirkülasyonu bozar. Bu da aortik kros-klemp nedeniyle başlangıçta ortaya çıkan iskemik hasarı daha da kötüleştirir. BOS drenajının aortik kros-klempe bağlı paraplejiyi

önleyebileceğini ilk olarak bildiren Miyamoto ve arkadaşlarıdır. Daha sonra bu bulgu McCullough ve arkadaşlarının köpek deneyi ile doğrulanmıştır. Cambria ve arkadaşları devamlı monitörizasyon ve drenaj ile BOS basıncının 10 mmHg'nın altında tutulmasının, spinal kordun korunmasında önemli bir nokta olduğunu vurgulamaktadırlar[26]. Wada ve arkadaşları spinal kord perfüzyon basıncının 40 mmHg'nın üzerinde olması gerektiğini ileri sürmüşler ve kendi serilerindeki parapleji insidansını %3.6 olarak bildirmişlerdir[42]. Elmore ve arkadaşları 60 dakikalık aortik oklüzyon uygulanan deneysel çalışmada, BOS drenajı uygulanan hayvanlardaki spinal kord kan akımının, kontrol grubuna göre belirgin olarak artmış olduğunu göstermişlerdir[43]. Günümüzde halen kesin bir etkinliği gösterilemeyen bu yöntem, bazı merkezlerde rutin olarak özellikle de geniş bir segmenti tutan TAA cerrahisinde kullanılmaktadır. BOS drenajı perfüzyon basıncının yüksek tutulmasının dışında, iskemi sırasında BOS'a salınan norotoksik maddelerin uzaklaştırılmasını da sağlar.

Hipotermi:

Hipotermi ile her 10C'lik azalma için O₂ metabolik hızı yaklaşık %5 oranında yavaşlar. Böylece, intraselüler ATP kaybı azaltılır ve laktik asidoz erkenden önlenmiş olur. Bu durum dokuları iskemik hasardan korur ve reperfüzyon hasarını azaltır. Ayrıca hipotermi metabolik hızı azaltmanın yanında, eksitator aminoasit salınmasını da düzenleyerek, spinal kord ve beyin korumasına ek bir katkı sağlar. Soğutmanın derecesi oranında nöral dokunun enerji tüketimi azalır. Hipotermi membran stabilizasyonu sağlar ve uyarıcı norotransmitterlerin salınımını azaltır[44,45].

Spinal kordu korumak için en iyi yöntemin hangisi olduğu henüz kesinlik kazanmamakla beraber, halen farklı yöntemler kullanılmaktadır. Kardiyopulmoner arrest eşliğinde dolaşım arresti bu yöntemlerden birisidir. Bu yöntemin aort tamiri sırasında spinal kord iskemiden koruduğu gösterilmiştir. Dolaşım arresti ile uzun ve güvenli bir kros-klemp süresi kazanılır;

ancak miyokardiyal irritabilite, koagülopati, pulmoner disfonksiyon, ısıtma sonrası metabolik hızın aşırı artması ve post-operatif dönemde miyokardiyal iskemi riskinin yüksek olması gibi bir çok yan etkisi vardır. Bu sebeplerden dolayı daha güvenli ve etkili yöntemler araştırılmaktadır[46-48].Kouchoukos ve arkadaşları, spinal kord ve visseral organlarda artmış iskemik hasar riski nedeniyle, tüm TAAA operasyonlarında derin hipotermi kullanılması gerektiğini savunmaktadırlar[49]. Bununla birlikte, Kieffer ve Safi bu teknikle yüksek mortalite ve morbidite oranları rapor etmişlerdir. Moriyama ve arkadaşları derin hipotermik sirkulatuar arrest altında TAA tamiri uyguladıkları 10 hastadan hiçbirinde nörolojik defisit ile karşılaşmazken, bir hasta postoperatif 25. günde kaybedilmiştir[50]. Carrel ve arkadaşları derin hipotermik sirkulatuar arrest ile 38 hastada iyi sonuçlar elde etmişlerdir. 30 günlük mortalite oranı %5.2 iken, postoperatif parapleji %2.6 oranında görülmüştür[51].

Diğer bir yöntem olan parsiyel bypass ile distal spinal kord perfüzyonu sağlanırken, spinal kord soğutulur. Ancak bu yönteminde kendine özgü komplikasyonları mevcuttur. Hasta damarların kanülasyonu embolik olaylara neden olur, ayrıca total bypass'daki kadar olmasada hipotermiye bağlı komplikasyonlar azda olsa görülmektedir[52]. Hipotermiye bağlı sistemik yan etkilerden kurtulmak için bütün vücudun soğutulması yerine lokal soğutma üzerinde çalışmalar yoğunlaşmaktadır. Bu amaçla soğuk perfuzat direk olarak izole bir aort segmentine veya spinal kordu besleyen damarlara verilir. Colon ve arkadaşları, bu yöntemle 30 dakika içinde spinal kord ısısının 5.8 C düştüğünü yayınladılar. Ancak bu yöntemin uygulanabilmesi için perfuze edilecek segmentin, spinal kordu besleyen kritik damarları kapsamaması gerekmektedir. Aortik hipotermik perfüzyon için bir periyod gerektirmesi nedeniyle kros-klomp süresinin artması dezavantajdır[53]. Diğer bir yöntemdeyse soğuk perfuzat direkt olarak epidural veya intratekal boşluğa verilir. Deney aşamasında bulunan diğer bir yöntemde, hipotermik retrograd venoz perfüzyon ile spinal kord soğutulur.

Uyarılmış Potansiyel Monitorizasyonu:

Uyarılmış potansiyeller spinal kord fonksiyonlarının intraoperatif monitörizasyonunda kullanılır. Bu metodlarda, iskemi öncesinde ve iskemi sırasında oluşan potansiyeller kaydedilir. Kaydedilen potansiyellerde, iskemi sırasında ortaya çıkan değişiklikler izlenir. Bunlar; - Somatosensör uyarılmış potansiyeller (Somatosensory Evoked Potentials- SEP) - Uyarılmış spinal kord potansiyelleri (Evoked Spinal Cord Potentials- ESP) - Motor uyarılmış potansiyeller (Motor evoked potentials- MEP), olmak üzere üç ana başlık altında toplanır. Bu yöntemlerin avantaj ve dezavantajları ile birbirine olan üstünlükleri tartışmalıdır.

Somatosensör uyarılmış potansiyeller

(Somatosensory Evoked Potentials- SEP):

Bu yöntemde potansiyeller, Posteriyor tibial veya peroneal sinirlerin uyarılması ile, spinal kord posteriyor ve lateral kolonları yoluyla iletilen kortikal uyarıların, skalpten kaydedilmesi ile elde edilir. Bu yöntem 1980 öncesinden beri TAA cerrahisinde klinik uygulamada kullanılmaktadır. Basit, noninvaziv ve spinal kord iskemisinin intraoperatif monitörizasyonunda faydalı bir yöntemdir. SEP monitörizasyonu, iki dalga oluşumu arasındaki mesafe ve üretilen dalga cevabı yüksekliğinin, periyodik olarak izlenmesi esasına dayanır. Dalga yüksekliğindeki azalma veya mesafedeki uzama spinal kord iskemisine işaret eder. Bu yöntemle, motor iletim sisteminden çok duyu iletim sistemindeki değişiklikler ortaya çıkarılmaktadır. SEP kullanımını sınırlayan olumsuz durumlar vardır.

Zhao ve arkadaşları, SEP monitörizasyonunun reperfüzyon hasarı hakkında da bilgi vermediğini belirtmektedirler [54]. Yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkması nedeniyle de, intraoperatif değişmemiş SEP'e rağmen postoperatif parapleji görülebilir[42, 54, 55]. Cevap zamanının yavaş olması da kullanımını kısıtlar[56]. Bu sınırlamalara rağmen,

intraoperatif ve postoperatif SEP monitörizasyonu rehberliğinde iyi klinik sonuçlar elde eden ve bu yöntemin kullanılması gerektiğini savunan otörlerde mevcuttur[42,55, 57].

Uyarılmış spinal kord potansiyelleri

(Evoked Spinal Cord Potentials-ESP):

Bu yöntemle epidural alana yerleştirilen bir elektroda uyarı verilirken, yine epidural alana yerleştirilen ikinci bir elektrodan kayıt alınır.

Yamamoto ve arkadaşları klinik uygulamada ESP ve farklı yöntemleri eş zamanlı kullanarak, kros klempleme sonrasındaki nörolojik disfonksiyonu önceden tahmin etmede, lomber ESP'nin en güvenilir yöntem olduğunu göstermişlerdir [58].

Fan ve arkadaşları rat modelinde ESP'nin lomber spinal kord kan akımı ile belirgin uyumlu olduğunu göstermişlerdir[59].

Motor uyarılmış potansiyeller

(Motor evoked potentials- MEP):

MEP, motor korteks veya klempleme proksimalindeki spinal korda verilen uyarıların, daha aşağı seviyelerdeki spinal kord, periferik sinirler veya kaslara yerleştirilen elektrodlar aracılığı ile kaydedilmesi ile elde edilir [60].

Aortik kros-klempleme sonrasında, spinal kord anterior kolondaki motor nöronların irreversible iskemik hasarına bağlı olarak ortaya çıkan postoperatif nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesi için, intraoperatif spinal kord iskemisini araştırmadaki en mantıklı yöntem, Motor uyarılmış potansiyeller (Motor evoked potentials- MEP) olarak görünmektedir. Reuter ve arkadaşları subklavyan arterin altındaki aortik oklüzyon nedeniyle yetersiz spinal kord perfüzyonu sonrasında, periferik sinirlerdeki MEP'lerin 1 dakika içinde kaybolduğunu göstermişlerdir [61] MEP çok yaygın olarak kullanılan propofol, nitroz oksid

ve benzodiyazepinler gibi anesteziik ilaçlardan etkilenir[62]. Meylaert ve arkadaşları bu yöntemin ılımlı subdural hipotermide etkisiz olduğunu belirtmişlerdir[63].

Distal Aortun Klemplenmesinin Patofizyolojisi:

Medulla spinalisin metabolik ihtiyaçları ve bunun için gerekli kan akımı arasında hassas bir denge vardır. Kan medulla spinalise enerji üretimi icin gereken substrat ve oksijeni sağlar ve artık maddeleri uzaklaştırır. Beyinde olduğu gibi medulla spinaliste de kan akımı kendi kendini düzenleyen bir kontrol mekanizması altındadır.(Kan akımının otoregülasyonu) yle ki, perfüzyon basıncı 50 mmHg ve üzerindeyken kan akımı sabittir ve medulla spinalis perfüzyon basıncı distal aort basıncı ile BOS basıncı arasındaki farka eşittir. Torakal düzeyde aortun klempe edilmesi distal aort basıncını düşürürken, BOS basıncını arttırır.Bunun sonucunda MS'te hipoksi veya iskemi meydana gelir. İskemi iyon dengesinin kaybolmasına ve sitotoksik olaylara neden olur. 'No reflow' (geri dönüşümsüz-akımsızlık) fenomeni iskemiye takip edebilir. Bu fenomen; vazospazm, trombosit agregasyonu veya perikapiller ödem sonucu perfüzyonun durması ile karakterizedir. Distal aortun klemplenmesi esnasında M.S.'e giden kan miktarı kollateral damarlardaki akıma bağlıdır. Kollateral damarların perfüzyonunun sağlanması ise arteriyel basınca bağlıdır.

4.F.İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARI:

İskemik Hasarın Fizyopatolojisi:

Spinal kord iskemik hasarının fizyopatolojisi Medulla spinalisin metabolik ihtiyaçları ve bunun icin gerekli olan kan akımı arasında hassas bir denge vardır. Bazal şartlarda spinal kordun total kan akımı 30-35 ml./100 gr.doku/dk.'dır [79]. Enerji retimi için gerekli olan oksijen ve diğer substratların temini, atık maddelerin uzaklaştırılması otoregülasyon

mekanizmalarıyla dengede tutulmaktadır. Spinal kord akımı 50-135 mmHg. ortalama sistemik arter basıncında bu intrinsek kontrol mekanizmalarıyla güvenli bir şekilde sürdürülmektedir[6, 45, 79]. İskemi, kan akımı yetersizliği nedeniyle dokuların ihtiyacı olan oksijen ve metabolik substratların karşılanamadığı patolojik bir olaydır. Nöral doku iskemiye çok duyarlı olup oksijen depo edemediği ve rejenere olamadığı için, oksijen desteği kritik değerlerin altına düştüğü zaman canlılığını sürdüremeyecektir. Hasarın şiddeti, hipoksinin süresi ve derinliğine bağlıdır. Hipoksi durumunda, hücre canlılığının devamı için gerekli olan enerji (ATP), glikojen depolarından glikoliz yoluyla yani anaerobik olarak üretilmeye başlar. Bu esnada, aerobik glikoliz neredeyse durma noktasına gelmekte ATP'nın sadece %7'si bu yolla üretilmektedir[15].

Normal ısı derecesinde, 3-4 dakikalık iskemiye takiben ATP depoları tamamen boşalır, mitokondriyal oksidatif fosforilasyon durur. ATP düzeyi sıfıra yaklaştığında intraselüler iyonik homeostazis için gerekli olan ve ATP'ye bağımlı membran iyon pompaları çalışamaz olur [80].

İrreversibl sellüler hasar sürecinin başlamasında kalsiyum iyon homeostazisinin bozulması en kritik noktadır. İskemi esnasında, intraselüler kalsiyum hızla çoğalmakta, kalsiyum seviyesindeki bu artış sitoplazmik proteazlar ve nukleazların salınımını aktive etmektedir. Bunlar yapısal proteinlerin ve DNA'nın hasar görmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Kalsiyumun aktive ettiği fosfolipazlar, membran lipitlerini araşidonik asit ve diğer çeşitli vazoaktif metabolitlere dönüştürecektir. Endotelial ksantin dehidrogenaz ksantin oksidaza dönüşür ki bu enzim ileride değineleceği gibi reperfüzyon esnasında serbest radikal üretiminde rol alan önemli bir ajandır. Sonuç olarak, intraselüler kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme, beraberinde her ikisi de şiddetle nörotoksik olan aspartat ve glutamat miktarının artmasına neden olur [80].

Reperfüzyon hasarı fizyopatolojisi:

Post-iskemik resirkülasyon veya reperfüzyon, iskemik dokunun oksijenlenmiş kan ile perfüze edilmesiyle, enerji desteğinin sağlanması ve sellüler homeostazisin yeniden restorasyonu demektir [15]. Ancak, reperfüzyon esnasında ortaya çıkan bazı toksik ajanlara bağlı lokal doku hasarı ve olumsuz sistemik etkiler, son yılların popüler araştırma konularından biri olmuştur [16]. Braughler ve Hall [81], oksijenlenmiş kan ile reperfüze edilen iskemik nöral dokuda, serbest radikallerin rolünü detaylı bir şekilde bildirmişlerdir. İskemi sırasında, ATP'nin hızla metabolize olması nedeniyle ksantin ve hipoksantin seviyeleri artmaktadır. Ortamda nikotinamid-adenin dinukleotid fosfat (NADPH)'ın indirgenmiş formu ve ksantin veya hipoksantin bulunduğu, moleküler oksijenin ksantin oksidaz aracılığıyla süperoksit ve diğer serbest radikallere dönüşmesi söz konusudur. İskemik ortamda serbest radikal oluşumuna neden olan başka mekanizmalar da işlemektedir bunlar; doku hasarına bir cevap olarak oluşan aktif nötrofillerin yol açtığı respiratuar süreç, araşidonik asidin prostaglandin G2 ve H2' ye metabolize olması, demir gibi bazı metallerin ortamda bulunması halinde katekolaminlerin oto-oksidasyonudur. Serbest radikallerin zararlı etkileri, DNA hasarı, lipid peroksidasyonu sürecinin başlatılması, kollagen ve hiyaluronik asit gibi yapısal elementlerin parçalanması şeklindedir. Lipid peroksidasyonu, hücre membran bütünlüğünün bozulması, bazı kritik membran bağımlı enzim sistemlerinin inaktivasyonu ve tromboksan A2 gibi vazokonstrüktif prostaglandinlerin artmasından sorumludur [80]. Prostaglandin üretimindeki bu olağandışılık, nihayet inflamatuvar hücrelerde ve platelet agregasyonunda artış, ardından mikrovasküler vazospazm ve trombozisle sonuçlanacaktır. Bu olay

"no-reflow fenomeni" olarak da anılır. [45].

Reperfüzyon sırasında oluşan hiperemi, permeabilite artışı ve kompartman sendromunun da, spinal kord hasarından sorumlu olabileceği ileri sürülmektedir [15].

Brone ve arkadaşları 30 dakika süren torasik aort oklüzyonunu takiben resirkülasyon aşamasında distal spinal kord akımında bazal değerlere göre önemli derecede artış olduğunu deneysel olarak göstermişlerdir[82].

Svensson ve arkadaşları nörolojik komplikasyon görülen deneklerde spinal kordun fazla hiperemik olduğunu saptamışlardır[32].

Jacobs ve arkadaşları ise, reperfüzyon sırasında oluşan hiperemi ile kan-beyin bariyerinde albümine karşı geçirgenliğin artması sonucu ortaya çıkan medulla spinalis ödemi ve kompartman sendromunun bu komplikasyondan sorumlu olabileceğini ileri sürmektedirler[18]. Diğer bir çalışmada da reperfüzyon sırasında spinal kordun hiperemik cevabının azaltılması gerektiği savunulmaktadır [19].

Spinal Kordun İskemiye Toleransının Arttırılması:

Medula spinalisin iskemiye toleransının artırılması amacıyla bölgesel veya sistemik hipotermi, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, eksituar aminoasit antagonistleri ve anestezik maddeler kullanılmaktadır. Steroidlerin koruyucu etkileri, membran stabilize etme, immün sistem modülasyonu ve serbest radikal temizleyici etkileri ile ilgili olduğu düşünülüyor [34].

Fowl ve arkadaşları, tavşanlarda 21-amino steroid olan U-74006F vererek spinal kord hasarını önlediklerini rapor etmişlerdir[83].

Kalsiyum kanal blökerlerinin serebral iskemiden sonra, beyin kan akımını artırdığı ve böylece nörolojik fonksiyonları olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Schitteck ve arkadaşları bir kalsiyum antagonisti olan nimodipinle spinal kord iskemisini de önlediğini deneysel olarak göstermişlerdir[84].

Eksituar aminoasit antagonistlerinden n-metil d-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti MK-801'in tavşan spinal kord iskemi modelinde koruyucu etkisinin olduğu bildirilmiştir [45].

Tobinaga tavşan modelinde MK-801'i intra-aortik vererek postoperatif spinal kord hasarının önemli ölçüde azaldığını rapor etmiştir[85].

Reperfüzyon Hasarının Azaltılması:

Reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla serbest radikal temizleyicileri, immün sistem düzenleyicileri ve adenosin gibi birçok ajan kullanılmıştır. Aortik krossklemp uygulaması sırasında, spinal kord kan akımının azalması nedeniyle iskemi ve ardından post-iskemik resirkülasyon hasarının kaçınılmaz olduğu bilindiğine göre, bu hasarı en aza indirmek üzere primer sorumlu ajanların ortamdaki uzaklaştırılması önem kazanmaktadır. Serbest oksijen radikal giderici olarak, allopurinol, E vitamini, koenzim q, sistein, glutatyon, albumin, serüloplasmin, transferrin gibi çeşitli maddeler mevcuttur. Bu endojen ve eksojen radikal temizleyici ve inhibitörleri hakkında literatürde çok geniş bilgi mevcuttur [86, 87].

Desendan torasik yada torakoabdominal aort operasyonlarından sonra spinal kord hasarı büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hasarı önlemeye veya minimize etmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır ve arayışlar halen sürmektedir.

5.MATERYAL VE METOD:

Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Araştırmaları Laboratuvarında standart laboratuvar bakım koşullarında tutulan ve deney öncesinde motor nörolojik defisiti bulunmayan 17 adet (1.5-2.5 kg) tavşan (Erkek New Zealand White Rabbit) randomize olarak çalışmaya alındı. Denekler çalışmadan önce, aç bırakılmadı ve su alımlarına izin verildi. Tüm gruplardaki tavşanlara 40 mg/kg ketamin (ketalar) ve 5mg/kg xylazine intramuskuler verilerek anestezi uygulandı. Denekler, ketamin + xylazine anestezisi sonrası, karın derisi ve sol femoral bölge traş edilip, betadin solüsyonuyla temizlendi ve steril örtülerle örtüldü. Sol femoral bölge, perkütan girişimle veya vertikal insizyonla açılarak mavi renkli intraket (24 no) ile femoral arter kanüle edildi. Kulak arter ve venide sarı renkli intraketle (24 no) kanüle edildikten sonra transduser ile arteriyel distal ve aortik basınçlar sürekli monitörize edildi. Xiphoid altından başlayan mediyan 8-9 santimetrelilik batın insizyonu ile cilt, cilt altı kas dokuları disseke edilerek periton açılarak, periton boşluğuna girildi. Barsaklar sağ tarafa steril ıslak gazlı bez üzerine alınarak dışarı çıkarıldıktan sonra diğer batın içi organlar ekarte edilerek, abdominal aorta renal arterlerin üzerinde bulunarak eksplore edildi. Hayvanlar 100U/kg heparin ile antikoagüle edildikten 5 dakika sonra bulldog klemplerle renal arterlerin üzerinden klempe edildi. Distal aortada palpasyonla nabız olmadığı kontrol edildi. Aynı zamanda distal aort basınç trasesinin invaziv monitörde kaybolduğu görüldü. Bu yolla 30 dakikalık aortik oklüzyon uygulanarak, iskemi oluşturuldu. Bu sürenin sonunda bulldog klemp kaldırıldı. Oklüzyon bitiminde, kanama kontrolünü takiben, barsaklar batın içine yerleştirildikten sonra batın insizyonu anatomik yapıya uygun olarak 3/0 polipropilenle iki tabaka halinde kapatıldı. Sham grubundaki denekler ise ketamin + xylazine anestezisi sonrası aynı şekilde batın insizyonu yapılarak, abdominal aorta eksplore edildi. Klemp yerleştirilmeden batın insizyonu 3/0 polipropilenle usulüne uygun olarak kapatıldı.

İlaç Uygulamaları:

Denekler randomize olarak 3 gruba ayrıldı. Aliskren grubuna cerrahiden 14 gün önce 50mg/kg/gün dozunda aliskiren oragastrik lavaj ile vermeye başlandı ve hayvanların sakrifikasyonuna kadar devam edildi. Spinal iskemi grubundaki deneklere ise tedavi gruplarında uygulanan aliskrene eşit hacimde serum fizyolojik yine oragastrik lavaj ile aynı süre uygulandı.

Sham grubunda yer alan deneklerde abdominal aortaya aynı cerrahi teknik ile ulaşıldı, aort çevre dokulardan ince diseksiyon ile ayrıldı ancak abdominal aorta oklüde edilmedi.

1.grup: (n:3) Tamamen normali temsil eden ve sadece tıbbi premedikasyon ve cerrahi insizyonların yapıldığı ve sakrifiye edildikten sonra spinal kordun histopatolojik değerlendirilmesi yapılan, SHAM grubu.

2.grup: (n:7) Aliskiren ile eşit hacimde serum fizyolojik oragastrik lavaj ile verilen ve 30 dakikalık aortik oklüzyon ile iskemi oluşturulan, kontrol grubu.

1. grup: (n:7) cerrahiden 14 gün önce 50mg/kg/gün dozunda Aliskiren oragastrik lavaj ile verilmesi sonrasında 30 dakikalık aortik oklüzyon ile iskemi oluşturulan, İlaç grubu.



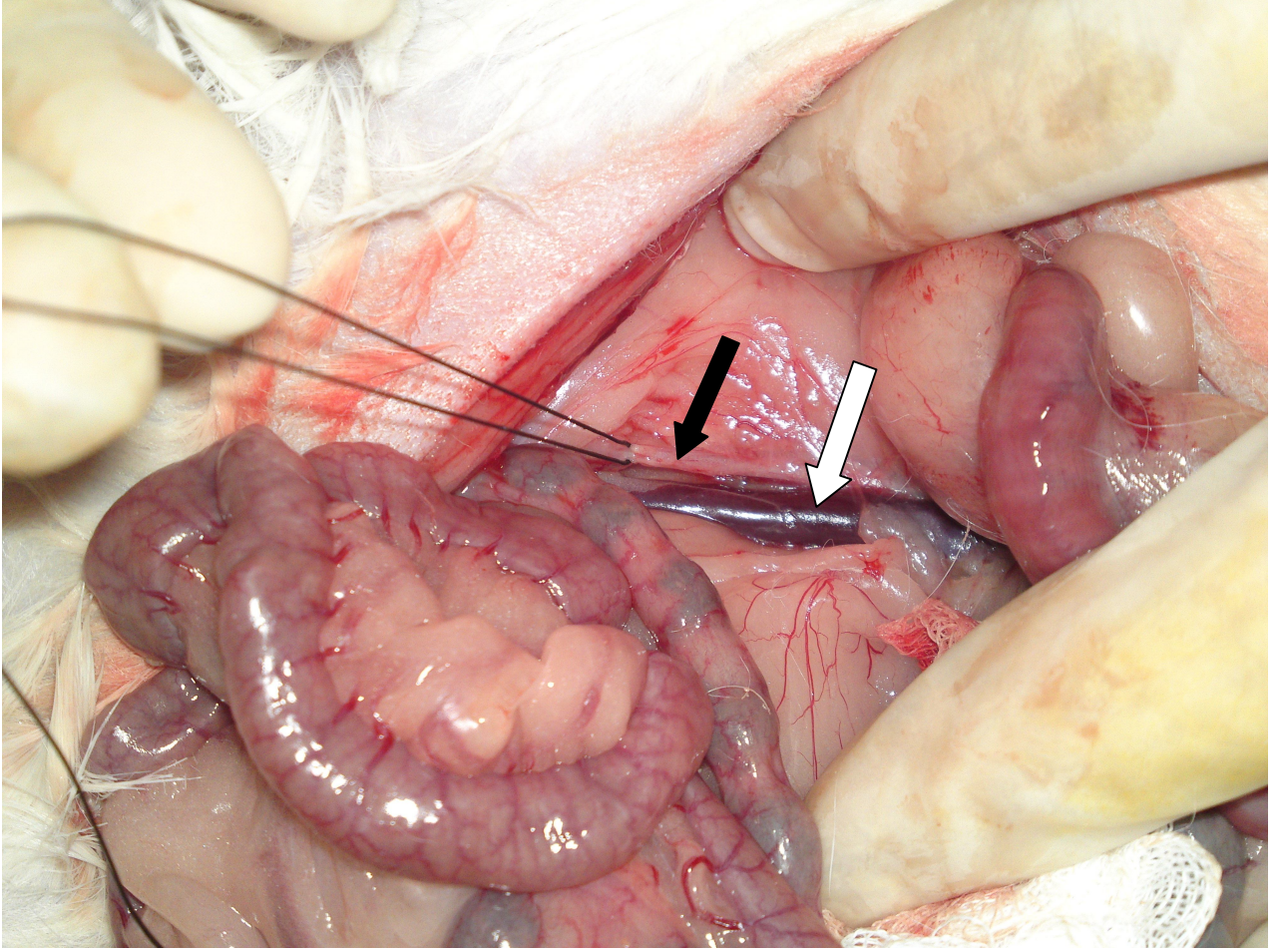
Deneklerin operasyona hazırlanışı 1.



Deneklerin operasyona hazırlanışı 2.
(Kulak venine sarı branül takılması.)



Barsakların eksplore edilerek aortaya ulaşılması.



Kross klemp öncesinde abdominal aortanın görünümü.

(Siyah ok: abdominal aort)

(Beyaz ok:vena cava inferior)



Operasyon sonrası görünüm. 1.



Operasyon sonrası görünüm.2.



Operasyon sonrası görünüm. 3.



Operasyon sonrasında paralejik deneğin operasyon masasındaki görünümü.(Arka bacaklar plejik olduğundan geri toplayamıyor.)



Sakrifikasyon sonrasında çıkarılmış olan torakolomber vertebraların görünümü.



Sakrifikasyon sonrasında laminektomi yapılmış vertebral kanalda MS.

Görünümü.



Sakrifikasyon sonrasında çıkarılmış MS dokusu.

POSTOPERATİF BAKIM VE NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME:

Hayvanlar uyandıktan sonra kafeslerine alındılar ve postoperatif beslenmelerine izin verildi.

Paraplejik hayvanların mesaneleri, günde en az iki kez yapılan Crede manevrası ile boşaltıldı.

Nörolojik durum, birisi hangi hayvanın hangi grupta olduğunu bilmeyen iki gözlemci tarafından, arka ayakların nörolojik fonksiyonları göz önüne alınarak değerlendirildi.

Nörolojik değerlendirme 48.saatte sakrifikasyon öncesi yapıldı. Nörolojik fonksiyonların derecelendirilmesinde Tarlov skorlaması kullanıldı[88].

Tarlov skorlaması;

Grade 0: tam paralizi,

Grade 1: minimal hareket,

Grade 2: aktif hareket mevcut, yardım ile ayağa kalkabiliyor,

Grade 3: tek başına ayağa kalkabiliyor, ama yürüyemiyor,

Grade 4: zorla yürüyebiliyor,

Grade 5: normal yürüyebiliyor, hatta koşabiliyor.

Deneklere 48.saatteki nörolojik muayenelerinin sonunda yüksek doz xylazine + ketamin ile ötenazi uygulandı. Deneklerin torakolomber segmentlerine uyan spinal kordları çıkarılarak histopatolojik hasarlanma derecesi değerlendirilmek üzere %10 formalin solusyonunda saklandı. Nörodejenerasyon açısından yapılan incelemede spinal kord nöronlarındaki çekirdek, organeller düzeyinde hasarlanma ve ödem, myelinli sinir liflerinin yapısal dejenerasyonu, aksonem yapısı ve perikapiller ödem değerlendirildi.

6. BULGULAR

6.1. NÖROLOJİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:

Deneyden 48 saat sonra yapılan nörolojik değerlendirmeler (tablo1) sonucu sham operasyonu uygulanan tavşanlarda herhangi bir nörolojik defisit saptanmadı. Gruplar arasında nörolojik değerlendirmede anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0.05$) Kontrol grubunda 3 tavşanda tam paralizi, 2 tavşanda tama yakın paralizi, 2 tavşanda grade 2 bulgular mevcuttu. Aliskiren grubunda ise 2 tavşanda tam paralizi, 2 tavşanda tama yakın paralizi, 1 tavşanda grade 2, 1 tavşanda grade 3 bulgular mevcuttu. Her iki grupta da 1 tavşanda nörolojik defisit saptanmadı. Ortalama tarlov skoru kontrol grubunda daha yüksekti.

GRUP	Grade 0 Sayı (%)	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)	Grade 4 Sayı (%)	Grade 5 Sayı (%)
Kontrol	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (28,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aliskiren	2 (28,6)	2 (28,6)	1(14.3)	1(14.3)	0 (0)	1(14.3)

$$\chi^2 = 22,281 \text{ p}=0,033$$

Grade 0: tam paralizi, Grade 1: minimal hareket, Grade 2: aktif hareket mevcut, yardım ile ayağa kalkabiliyor, Grade 3: tek başına ayağa kalkabiliyor, ama yürüyemiyor, Grade 4: zorla yürüyebiliyor, Grade 5: normal yürüyebiliyor, hatta koşabiliyor.

6.2. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ:

Nörodejenerasyon açısından yapılan incelemede spinal kord nöronlarındaki çekirdek, organeller düzeyinde hasarlanma ve ödem, myelinli sinir liflerinin yapısal dejenerasyonu, aksonem yapısı ve perikapiller ödem değerlendirildi.

Grupların spinal kordun histopatolojik olarak değerlendirme sonuçları:

Gruplar:	Nöronlar	Damar endotel hücreleri	Miyelinli sinir lifleri
Sham kontrol (n=7)	+	++	+
Kontrol (n=7)	+++	+++	+++
Aliskiren (n=7)	++	++	+

Gruplara Göre Spinal Kord Biyopsisi Histopatoloji Sonuçlarının Dağılımı:

Gruplar:	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)
Kontrol (n=7)	0 (0)	0 (0)	7 (100)
Aliskiren (n=7)	0 (0)	7 (100)	0 (0)

$$\chi^2 = 56,000 \text{ p} < 0,001$$

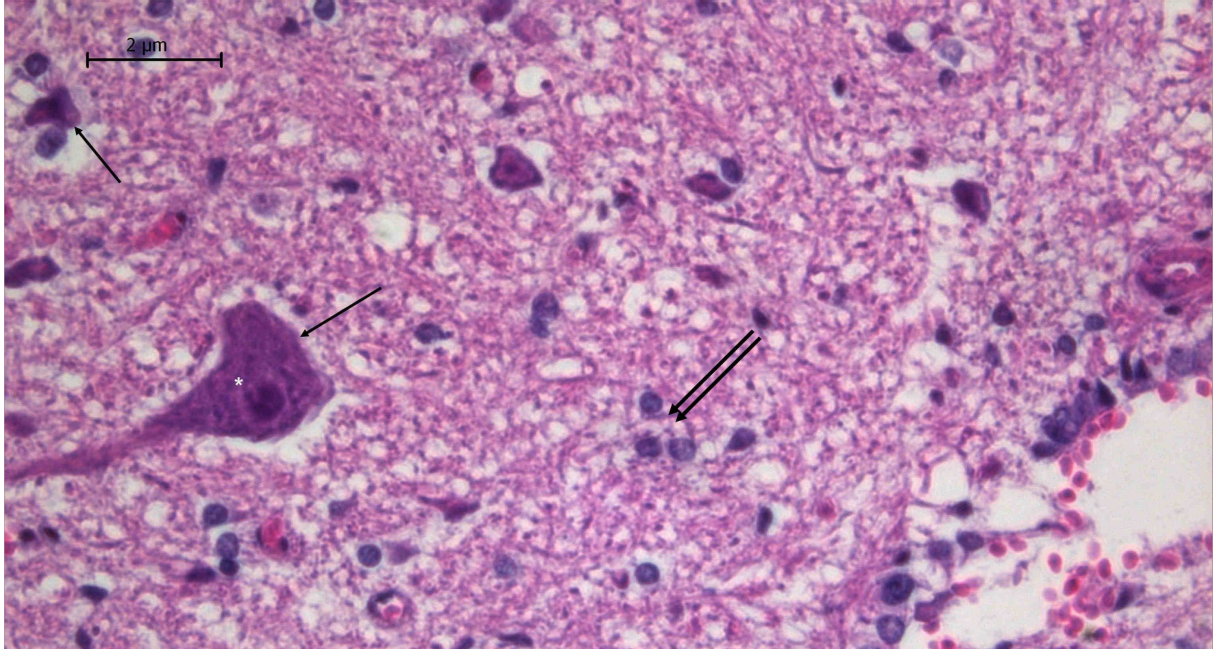
Grade 0; Normal çekirdek, normal organel, normal aksonem, normal miyelinli sinir

yapısı, aktif GER

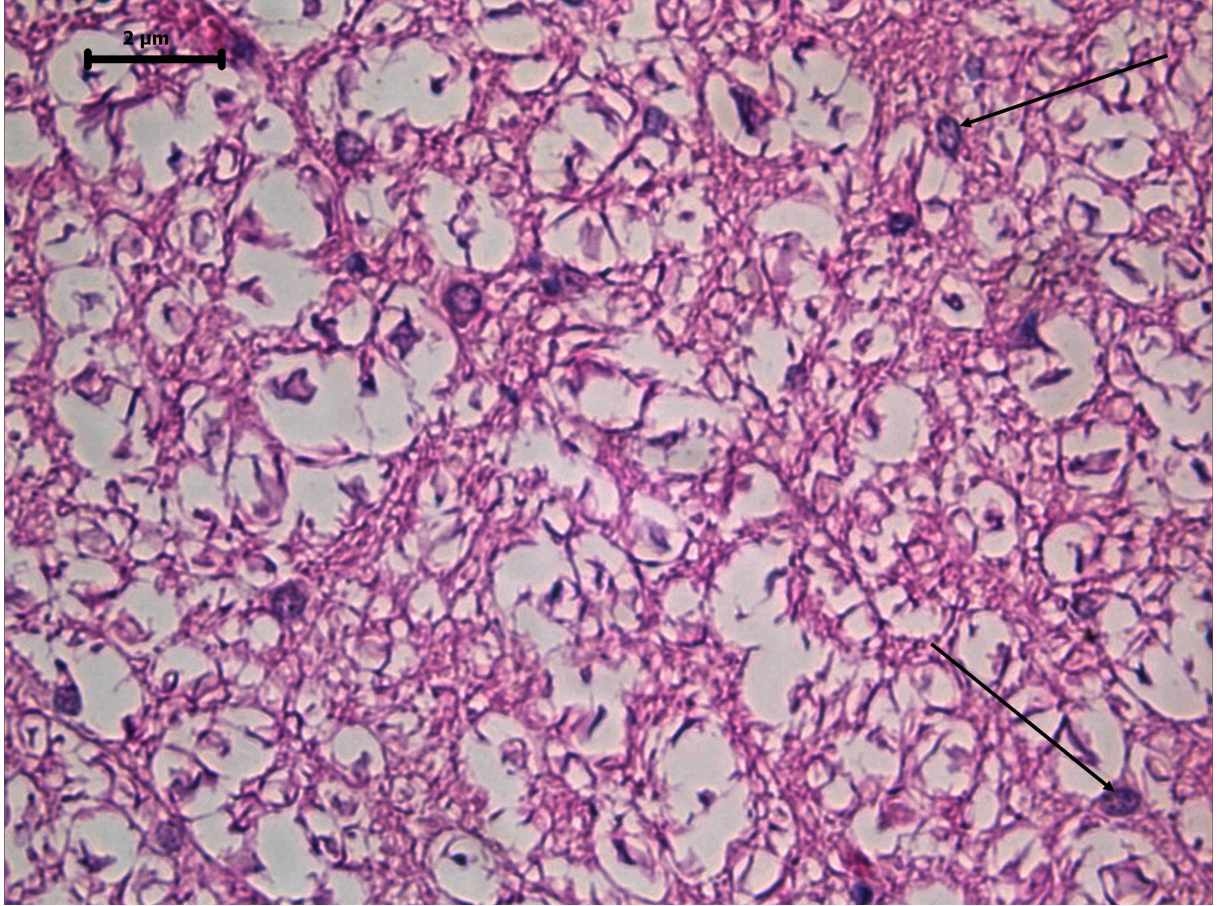
Grade 1; Dilate GER, normal çekirdek

Grade 2; Yer yer mitokondriyal kristolizis, aktif GER, az sayıda miyelinli liflerde akson çekilmesi, bazı aksonemlerde ödem, perisellüler veya perikapiller ödem

Grade3; Mitokondriyal kristolizis, perisellüler ödem, aktif GER tübülüsleri, miyelin kılıfta silinme, akson çekilmesi, aksonemde ödem, perikapiller ödem, çekirdekte kromatin kondenzasyonu.



Kontrol grubuna ait medulla spinalis gri cevheri izleniyor. Gri cevher, canalis centralis, ependim hücreleri (▼), nöronlar (↑), Nissl cisimcikleri(*), nöroglia hücreleri (↑↑) normal yapıda izleniyor (Bar: 2 µm, Hematoksilen-Eozin)



İskemi-Reperfüzyon grubuna ait medulla spinalis beyaz cevheri izleniyor. Artmış nöroglia hücreleri (↑) dikkati çekiyor (Bar: 2 μm, Hematoksilen- Eozin).

7.TARTIŞMA VE SONUÇ:

İnen torasik ve TAA cerrahisinde spinal kordun iskemisine bağlı ortaya çıkan parapleji ve paraparezi, vasküler cerrahideki gelişmelere rağmen, halen en korkulan ve insan hayatında tahribe yol açan en önemli non-fatal komplikasyondur. Ayrıca postoperatif erken ve geç dönem mortalite ile de yakın ilişkilidir. Spinal kordun iskemik komplikasyonlarından korunmak amacıyla pek çok strateji geliştirilmiştir. Yapılan pek çok çalışmada TAA cerrahisinde mortalitede anlamlı azalmalar görülmekte iken, halen nörolojik komplikasyon oranları istenilen seviyelere düşürülememiştir. Genel olarak bu nörolojik komplikasyonlardan korunmanın yolları 3 ana başlıkta toplanabilir:

- 1-Spinal kordun kan akımının sürdürülmesi,
- 2-Spinal kordun iskemiye toleransının artırılması,
- 3-Spinal kord reperfüzyon hasarının azaltılması.

Cerrahi sırasında spinal kordun arteriyel beslenmesini idame ettirebilmek için distal aortik perfüzyon, interkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonu, BOS drenajı, intratekal vazodilatör ajan kullanımı gibi yöntemler birçok klinikte rutin kullanım alanı bulmalarına rağmen, tek başlarına spinal kord üzerinde istenilen koruyuculuğu sağlayamamaktadır. Özellikle zorunlu olarak iskemi süresinin uzadığı kritik olan 30 dakikayı aştığı durumlarda farklı stratejilerle kombine edilmesi ile spinal kord iskemik hasarı riski daha etkili bir şekilde azaltılabilmektedir. Spinal kordun kros klemp esnasında iskemiden farmakolojik olarak korunması veya farmakolojik ajanlarla spinal kordun iskemiye toleransının artırılması ile daha güvenli bir kros kleme zamanı sağlanması, iskemi-reperfüzyon hasarının

farmakolojik olarak önlenmesi veya şiddetinin azaltılması son yıllarda araştırmacıların ilgi alanlarından birisini oluşturmaktadır. Ne yazık ki günümüzde halen TAA cerrahisinde spinal kordu korumaya yönelik, tüm otörler tarafından etkinliği kabul edilmiş, rutin klinik uygulamaya alınmış bir farmakolojik ajan bulunamamıştır. Steroidlerin beyin iskemisi ve travmasında, spinal kord travmasında inflamatuvar etkinliği azaltarak nöroprotektif etki gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca aortik oklüzyon ile indüklenen spinal kord iskemik hasarını da azalttığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir[100, 101].

Kızıltepe ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kırmızı şarapta bulunan Resveratrol'ün spinal kord iskemisinden öncesinde verilmesinin, spinal kordun iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını göstermişlerdir[110].

Lyme ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tavşanlarda hipotermik ringer laktat, L-Karnitin ve hipotermik ringerlaktat, metilprednizolon, Vitamin E, Vitamin C solüsyonları verilerek spinal kord hasarına karşı koruyuculuk sağlandığı gösterilmiştir.[112].

Spinal kordun iskemiye karşı toleransını arttırmak içinde birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında hipotermi, anestezi ajanları, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokörleri, uyarıcı aminoasit antagonistleri sayılabilir.

Schitteck ve arkadaşları, spinal kord iskemisinden 30 dakika önce intravenöz nimodipin vererek, spinal kordun tam korunduğunu gözlemlediler. Bunun yanında Lyden ve arkadaşları ise 3 farklı kalsiyum kanal blokörü kullanarak yaptıkları tavşan deneylerinde hiçbir koruyucu etkiye rastlamamışlardır. [84, 113].

Coşkun ve arkadaşları 15 dakikalık aortik oklüzyon uygulamışlar ve iloprost verilmesinin spinal kord iskemiden koruduğunu göstermişlerdir[114].

Silistireli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 dakikalık oklüzyon uygulanmış, oklüzyondan 10 dakika önce ve reperfüzyonun ilk saatinde iloprost devam edilmiştir. Bu çalışmada da iloprostun iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir[115].

Eizawa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada Aort cerrahisinden 48 saat sonra kanda VEGF düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu ve VEGF'in CD34+ T lenfositlerin kanda anormal artışına sebep olduğu ve CD34+ T lenfositlerin operasyon sonrasında greft epitelizasyonuna sebep olduğu saptanmış ve yine bu T lenfositlerin sistemik inflamatuvar yanıtta belirgin artışa sebep olduğu belirtilmiştir. [117]

Yang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fare beyinde pterigopalatin arter oklüzyonu ile yapılan deneysel serebral iske mi öncesinde farelere iskemik dokularda artmış miktarlarda makrofajlar ve inflamatuvar diğer hücreler tarafından salgılanan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) sentezini down-regüle ettiği bilinen insan TGF- β 1 (ahTGF- β 1) ekspresyonu amacı ile deneysel iske mi öncesinde farelere TGF- β 1 (ahTGF- β 1) geni aşılınmış Adenovirüs verilmiştir. TGF- β 1 (ahTGF- β 1) geni aşılınmış Adenovirüsler sayesinde, monosit kemoatraktan protein-1'in (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) sentezinin downregüle olmasını sağladığı ve bu sayede iskemik dokunun kontrol grubuna göre daha sınırlı olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak aktiveleştirilmiş TGF- β 1 gen ekspresyonu olan farelerin beyin dokusunun iskemik beyin hasarlanmasından kontrol grubuna göre anlamlı olarak korunduğunu saptamışlardır. [118]

Schmerbach ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada deneysel orta serebral arter oklüzyonu yapılan ratlar iki gruba ayrılmış ve gruplardan birine kandesartan diğerine Aliskiren verilmiştir. Sonrasında Aliskiren alan grupta CXCL1, interlökin-6 ve TNF-alfa gen ekspresyonunda anlamlı azalma olduğu ve buna bağlı olarak iskemik infarkt dokusunu MRG incelemelerinde anlamlı olarak daha az olduğu saptanmıştır.

Biz de çalışmamızda Medulla Spinalis iske mi modelinde Aliskiren'in pro-inflamatuvar sitokinler olan CXCL1, interlökin-6 ve TNF-alfa gen ekspresyonunda azalma meydana getirmesi sonucunda MS deneysel iskemisinde kontrol grubuna göre infarkt dokusunda anlamlı azalmanın görülmesini amaçladık.

Ino ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada farelere 2 hafta boyunca osmotik pompa ile orogastrik olarak aliskiren verilmesini takiben femoral arterlerine yapılan hasar sonrasında kontrol grubu ile femoral arter endotelinde oluşan infarkt dokusu karşılaştırılmış ve sonuç olarak Aliskiren verilen grupta TNF-alfa gen ekspresyonunda azalma ve yine lökositlerin migrasyon ve rolling'inde rol oynayan E-selectin, ICAM-1, ve VCAM-1 ekspresyonunda azalmaya bağlı olarak fare femoral arterlerinde deneysel iskemi sonrasındaki infarkt dokusunda anlamlı azalma olduğunu saptamışlardır.

Yaptığımız çalışma sonucunda Aliskiren'in Medulla Spinalis iskemisinde Tnf-alfa gen ekspresyonu ve yine inflamatuvar sitokinler olan iskemik dokularda artmış miktarlarda bulunan makrofajlar ve inflamatuvar diğer hücreler tarafından salgılanan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) sentezini down-regüle ettiği bilinen insan TGF- β 1 (ahTGF- β 1) ekspresyonu ile infarkt dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda mitokondriyal kristolizis, perisellüler ödem, aktif GER tübülüsleri, miyelin kılıfta silinme, akson çekilmesi, aksonemde ödem, perikapiller ödem, çekirdekte kromatin kondenzasyonunun daha az olduğunu ve buna bağlı olarak aliskiren grubundaki tavşanlarda paraplejik birey sayısının daha az olduğunu saptadık.

Sonuç olarak Torako-abdominal aort cerrahisinden 2 hafta önce oral olarak Aliskiren verilmesinin spinal kordun korunmasında faydalı olduğu, bu uygulamanın diğer koruyucu metodlarla kombine edilmesinin TAA cerrahisi uygulanan hasta grubunda nörolojik komplikasyon görülme sıklığını azaltacağı inflamatuvar diğer hücreler tarafından salgılanan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) sentezini down-regüle ettiği bilinen insan TGF- β 1 (ahTGF- β 1) ekspresyonu ile infarkt dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalma sağladığı kanısındayız.

Fakat Aliskiren verilme dozu ve koruyuculuğundaki güvenli doz miktarı saptanması için daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmadaki verilerin sonuçlarına göre, Aliskiren'in inflamatuvar diğer hücreler tarafından salgılanan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein-1 α (MIP-1 α) sentezini down-regüle ettiği bilinen insan TGF- β 1 (ahTGF- β 1) ekspresyonu ile infarkt dokusunda kontrol grubuna göre anlamlı oranda azalma sağladığı görüşündeyiz.

8. KAYNAKLAR:

1. Dommissie, G.F., The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery. . J.Bone. Joint. Surgery., 1974. 56: p. 225-235.
2. Crawford, E.S., Crawford, J.L., Safi, H.J., et al., Thoracoabdominal aortic aneurysm: Preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operation in 605 patients. J Vasc Surg 1986. 3: p. 389-404.
3. Svensson, L.G. and Crawford, E.S., Aortic dissection and aneurysm surgery: Clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Current Problems in Surgery, 1992. Part-1: p. 819-89.
4. Crawford, E.S. and DeNatale, R.W., Thoracoabdominal aortic aneurysm observations regarding the natural course of the disease. J Vasc Surg 1986. 3: p. 578-82.
5. Malcolm B, Carpenter JS (1989) Human Neuroanatomy. ed., WB Saunders Company, pp:707-712.
6. Maliszewski M, Ladzinski P, Aleksandrowicz R, Majchrzak H, Bierzynska-Macyszyn G, Wolanska-Karut J (1999) Occlusion of radicular arteries - reasons, consequences and anastomotic substitution pathways. Spinal Cord, 37:710-6.
7. Mauter AE, Weinzierl MR, Donovan F, Noble LJ (2000) Vascular events after spinal cord injury: contribution to secondary pathogenesis. Phys Ther, 80:673-87.
8. Moffat DB (1957) The development of the hindbrain arteries in the rat. J Anat, 91:25.

9. Moffat DB (1961) The development of the anterior cerebellar artery and its related vessels in the rat. *Amer J Anat*, 108:17.

10. Naka Y, Itakura T, Nakai K, Nakakita K, Imai H, Okuno T, Kamei I, Komai N (1987) Microangiarchitecture of the feline spinal cord. Three-dimensional observation of blood vessel corrosion casts by scanning electron microscopy. *J Neurosurg*, 66:447-52,

11. Netter FH (1985) *The CIBA Collection of Medical Illustrations Volume I: Nervous System*. ed., Ciba-Geigy, New York, pp:64-66.

12. Svensson, L.G. and Crawford, E.S., *Aortic dissection and aneurysm surgery: Clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Current Problems in Surgery*, 1992. Part-1: p. 819-89.

13. Moore, W.M., Jr. and Hollier, L.H., The influence of the severity of spinal cord ischemia in the etiology of delayed-onset paraplegia. . *Ann Surg*, 1991. 213: p. 427-31.

14. With Jianping, S., Ischemia, reperfusion, and no-reflow phenomenon. In: Svensson L.G, Crawford E.S, eds. *Cardiovascular and vascular disease of the aorta*. U.S.A. W.B. Saunders Company, 1997: p. 194-218.

20. Lintott, P., Hafez, H.M., and Stansby, G., Spinal cord complications of toracoabdominal aneurysm surgery. *Brit J Surgery* 1998. 85: p. 5-15.

21. Juvonen, T., Biancari, F., Rimpilainen, J., et al., Strategies for spinal cord protection during Descending Thoracic and Thoracoabdominal Aortic Surgery: Up-to-date Experimental and Clinical Results-A review. . *Scand Cardiovasc J* 2002. 36: p. 136-160.

22. Livesay, J.J., Cooley, D.A., and Ventemiglia, R.A., Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. . *Annals of Thoracic Surgery* 1995. 39: p. 37-46.

23. Svensson, L.G., Crawford, E.S., and Hess, K.R., Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *Journal of Vascular Surgery*, 1993. 17: p. 357-70.
24. Hazim J. Safi, Anders, W., and Charles C. Miller, Effect of extended crossclamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. . *Ann Thorac Surg* 1998. 66(1204-9).
25. Katz, N.M., Blackstone, E.H., and Kirklin, J.W., Incremental risk factors for spinal cord injury following operations for acute traumatic aortic transections. . *Journal of Thorac and Cardiovasc Surg.*, 1981. 81: p. 669-674
26. Nicholas, T.K., Spinal cord ischemic injury: Is it preventabl? *Seminars in Thoracic and Cardiovasc Surgery.*, 1991. 3: p. 323-328.
27. Cambria, R.P., Davison, J.K., Carter, C., et al., Epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: A five-year experience. . *J Vasc Surg*, 2000-Jun. 31(6): p. 1093-102.
28. Verdant, A., Cossette, R., Page, A., et al., Aneurysm of the descending thoracic aorta: Three hundred sixty-six consecutive cases resected without paraplegia. . *J Vasc Surg* 1995. 21: p. 385-391.
29. Schepens, M.A., Defauw, S.S., Hamerlijnck, R.P., et al., Use of left heart bypass in the surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. . *Ann Vasc Surg* 1995. 9: p. 327-388.
30. Duhaylongsod, F.G., Glover, D.D., and Wolfe, W.G., Acute traumatic aortic aneurysm: the Duke experience from 1970 to 1990. *J Vasc Surg* 1992. 15: p. 331-343.
31. Hilgenberg, A.D., Logan, D.L., Akins, C.W., et al., Blunt injuries of the thoracic aorta. . *Ann Thorac Surg*, 1992. 53: p. 233-239.

32. Svensson, L.G., Patel, V., Robinson, M.F., et al., Influence of preservation or perfusion of intraoperatively identified spinal cord blood supply on spinal motor evoked potentials and paraplegia after aortic surgery. *Journal of Vascular Surgery*, 1991. 13: p. 355-365.
33. Svensson, L.G., Von Ritter, C.M., and Groeneveld, H.T., Crossclamping of the thoracic aorta: influence of aortic shunts, laminectomy, papaverine, calcium channel blocker, allopurrinol, and superoxide dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. *Annals of Surgery*, 1986. 206: p. 38-47.
34. Sun, J., Hirsh, D., and Svensson, G., Spinal cord protection by papaverin and intrathecal cooling during aortic crossclamping. . *J. Cardiovascular Surg (Torino)*, 1998. 39: p. 839-842.
35. Farid, C., Joel, L., Mary, J.D., et al., Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Chest*, 1996. 109: p. 799-809.
36. Maughan, R.E., Mohan, C., Nathan, I.C., et al., Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. . *Ann Thorac Surg*, 1992. 54: p. 815-825.
36. Williams, G.M., Perler, B.A., Burdick, J.F., et al., Angiographic localization of spinal cord blood supply and its relationship to postoperative paraplegia. *J Vasc Surg* 1991. 13: p. 23-35.
37. 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 Surg* 1989. 3: p. 34-46.
38. Yamada, N., Okita, Y., Minatoya, K., et al., Preoperative demonstration of the Adamkiewicz artery by magnetic resonance angiography in patients with descending or thoracoabdominal aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg*,

2000. 18(1): p. 104-11.

39. Kawahadara, N., Morishita, K., Fukada, J., et al., Thoracoabdominal or descending aortic aneurysm repair after preoperative demonstration of the Adamkiewicz artery by magnetic resonance angiography. . Joint Meeting of the European Association for the Cardio-thoracic Surgery and the European Society of Thoracic Surgeons Lisbon., 2000-184.

40. Piano, G. and Gewertz, B.L., Mechanism of increased cerebrospinal fluid pressure with thoracic aortic occlusion. . J Vasc Surg, 1990-May. 11: p. 695-701.

41. Saether, O.D., Juul, R., Aadahl, P., et al., Cerebral haemodynamics during thoracic- and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. . Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996-Jul. 12(1): p. 81-5.

42. Wada, T., Yao, H., Miyamoto, T., et al., Prevention and detection of spinal cord injury during thoracic and thoracoabdominal aortic repairs. Ann Thorac Surg, 2001-Jul. 72(1): p. 80-4; discussion 85.

43. Elmore, J.R., Gloviczki, P., Harper, C.M.J., et al., Spinal cord injury in experimental thoracic aortic occlusion: investigation of combined methods of protection. . J Vasc Surg, 1992-May. 15(5): p. 789-98; discussion 798-9.

44. Scott, D., Ross, J.A., Kern, J.J., et al., Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cool the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic clamping. . J. Thorac Cardiovasc Surg 2000. 119: p. 588-595.

45. Michael, C.M., Lorne, H.B., Scott, E.L., et al., Prevention of spinal cord injury atfer of the thoracic or thoracoabdominal aorta. Ann Thorac Surg, 1995. 59: p. 245-252.

46. Rokkas, C.K. and Kouchoukos, N.T., Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal

aorta. . Semin Thorac Cardiovasc Surg, 1998. 10: p. 57-60.

47. Robertazzi, R.R. and Cunningham, J.N., Intraoperative adjuncts of spinal cord protection. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1998. 10: p. 29-34.

48. Frank, S.M., Beattie, C., Christopherson, R., et al., Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. . Anesthesiology, 1993. 78: p. 468-476.

49. Kouchoukos, N.T., Masetti, P., Rokkas, C.K., et al., Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. . Ann Thorac Surg, 2001. 72: p. 699-708.

50. Moriyama, Y., Iguro, Y., Hisatomi, K., et al., Thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair under deep hypothermia using subclavian arterial perfusion. Ann Thorac Surg, 2001. 71: p. 29-32.

51. Carrel, T.P., Berdat, P.A., Robe, J., et al., Outcome of thoracoabdominal aortic operations using deep hypothermia and distal exsanguination. Ann Thorac Surg, 2000. 69: p. 692-695.

52. Frank, S.M., Parker, S.D., Rock, P., et al., Moderate hypothermia, with partial bypass and segmental sequential repair for thoracoabdominal aneurysm. . J Vasc Surg 1994. 19: p. 687-697.

53. Colon, R., Frazier, O.H., Cooley, D.A., et al., Hypothermic regional perfusion for protection of the spinal cord during periods of ischemia. . Ann Thorac Surg, 1987. 43: p. 639-643.

54. Zhao, M., Zhang, Y., and Liu, L., Liu, Y., Lio, W., Somatosensory-and motorevoked potentials in a rabbit model of spinal cord ischemia and reperfusion injury. . Spine, 1997. 22: p. 1013-1017.

55. Gala, J.D., Ergin, M.A., Lansman, S.L., et al., Use of somatosensory evoked potentials for thoracic and thoracoabdominal aortic resections. . *Ann Thorac Surg*, 1999. 67: p. 1947-1952.
56. Meylaerts, S.A., de Haan, P., Kalkman, C.J., et al., Prevention of parapneumothorax in pigs by selective segmental artery perfusion during aortic cross-clamping. *J Vasc Surg*, 2000. 32: p. 160-170.
57. Grabitz, K., Sandman, W., Stuhmeier, K., et al., The risk of spinal cord injury in patients undergoing graft replacement for thoracoabdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1996. 23(2): p. 230-240.
58. Yamamoto, N., Takano, H., Kitagawa, H., et al., Monitoring for spinal cord ischemia by use of the evoked spinal cord potentials during aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg*, 1994 Nov. 20(5): p. 826-33.
59. Fan, T., Wang, C.C., Wang, F.M., et al., Experimental study of the protection of ischemic preconditioning to spinal cord ischemia. *Surg Neurol*, 1999 Sep. 52(3): p. 299-305.
60. Gonzalez-Fajardo, J.A., Toledano, M., Alvarez, T., et al., Monitoring of evoked potentials during spinal cord ischemia: Experimental evaluation in a rabbit model. . *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1998. 16: p. 320-328.
61. Reuter, D.G., Tacker, W.A.J., Badylak, S.F., et al., Correlation of motorevoked potential response to ischemic spinal cord damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992 Aug. 104(2): p. 262-72.
62. Kalkman, C.J., Drummond, J.C., Ribberink, A.A., et al., Effects of propofol, etomidate, midazolam and fentanyl on motor evoked responses to transcranial electrical or magnetic stimulation in humans. . *Anesthesiology*, 1992. 76: p. 502-509.

63. Meylaerts, S.A., de Haan, P., Kalkman, C.J., et al., The influence of regional spinal cord hypothermia on transcranial myogenic motor-evoked potential monitoring and efficacy of spinal cord ischemia. . *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999. 118: p. 1038-1045.
64. Oberender, H., Kraiss, T., and Schafer, e.a., *Adv Prost Tromb Leuk Res. Ann Thorac Surg*, 1989. 19: p. 311-316.
65. Ymashita, C., Oobo, H., Tsuji, F., et al., Effect of prostoglandin I2 and superoxide dismutase on reperfusion injurj of warm ischemic lung. . *Ann Thorac Surg*, 1992. 54: p. 921-4.
66. Okada, Y., Marchevsky, A.M., Kass, R.M., et al., A stable prostacyclin analogue, beraprost sodium, attenuates platellet accumulation and preservation – reperfusion injury of isografts in a rat model of lung transplantation. . *Transplantation*, 1998. 66: p. 1132-6.
67. Riva, C.M., Morganroth, M.L., Ljungman, A.G., et al., Dloprost inhibits neutrophil induced lung injury and neutrophil adherence to monolayers. . *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990. 3: p. 301-9.
68. Takeuchi, K., Suzuki, S., Kako, N., et al., A prostacyclin analogue reduces free radical generation in heart-lung transplantation. . *Ann Thorac Surg*, 1992. 54: p. 327-32.
69. Allison, R.C., Kyle, J., Adkins, W.K., et al., Effect of ischemia reperfusion or hypoxia reoxygenation on lung vascular permeability and resistance. *J Appl Physiol* 1990. 69: p. 597-603.
70. Hosenpud, J.D., Bennet, L.E., Keck, B.M., et al., The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: seventeeth official report-2000. *J Heart Lung Transplant* 2000. 19: p. 909-31.
71. Krause, W. and Kraiss, T.h., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostasyclin analogue iloprost in man. *Eur J Clin Pharmacology* 1986. 30: p.

61-68.

72. Baker, S.E. and Hockman, R.H., Inhaled iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension. . *Ann Pharmacother* 2005 Jul-Aug. 39(7-8): p. 1265-74.

73. Leuchte, H.H. and Behr, J., Iloprost for idiopathic pulmonary arterial hypertension. . *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2005 Mar. 3(2): p. 215-23.

74. Olschewski, H., Walmrath, D., Schermuly, R., et al., Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.*, 1996 May. 1;294(9): p. 820-4.

75. Bugiardini, R., Galvani, M., Ferini, D., et al., Myocardial ischemia during intravenous prostacyclin administration: Haemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J*, 1987. 113: p. 234-40.

76. Bugiardini, R., Galvani, M., Ferini, D., et al., Effects of iloprost, a stable prostacyclin analogue on exercise capacity and platelet aggregation in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1986. 58: p. 453-459.

77. Buerke, M., Darius, H., Rupperecht, H.J., et al., Effect of intracoronary and intravenous iloprost on coronary blood flow velocity in patients with coronary heart disease. *Z Kardiol*, 1996 Nov. 85(11): p. 882-888.

78. Lindemann, S., Klingel, B., Fisch, A., et al., Increased platelet sensitivity during physical exercise in patients with coronary artery disease. *Thrombosis Research* 1999. 03: p. 52-59.

79. Bruce, L., Gewertz, Improvements in intraoperative care in aortic surgery. In: John J. B, James S.T. Yao. *Aortic Surgery*. U.S.A.:Sounders Company, 1989: p. 75-87.

80. Krause, G.S., White, B.C., Aust, S.D., et al., Brain cell death following

ischemia and reperfusion: a proposed biochemical sequence. *Critical Care Med*, 1988. 16: p. 714-26.

81. Braughler, J.M. and Hall, E.D., Central nervous system trauma and stroke. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic. Biol. Med*, 1989. 6: p. 289-301.

82. Brone, G.W., Joob, A.W., Flanagan, T.L., et al., The effect of hyperemia on spinal cord function after temporary thoracic aortic occlusion. *Journal of Vascular Surgery*, 1988. 8: p. 535-40.

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

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

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

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

87. Coghlan, J.G., Fliter, W.D., Glutton, S.M., et al., Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1994. 107: p. 248-56.

88. Tarlov, I.M., Acute spinal cord compression in paralysis. *J Neurosurg*, 1972. 36: p. 10-20.

89. Shaaban Ali M, Harmer M, and R, V., Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Brit J of Anesthesia*, 2000. 85: p. 287-298.
90. Day INM and Thopson RJ, Levels of immunoreactive aldolase C, creatine kinase-BB, neuronal and nonneuronal enolase and 14-3-2 protein in circulating human blood cells. *Clin Chem Acta* 1984;. 136: p. 219-228.
91. Marangos PJ, Champbell IC, and FK., G., Structural and functional properties of neuron specific protein (NSP) from rat, cat and human brain. *J Neurochem* . 1977. 28: p. 1097-1107.
92. Cunningham RT, Watt M, and J., W., Serum neurone specific enolase as an indicator of stroke volume. *Eur J Clin Invest* 1996. 26: p. 298-303.
93. Cunningham RT, Young IS, and J., W., Serum neuron specific enolase (NSE) levels as an indicator of neuronal damage in patients with cerebral infarction. *Eur J Clin Invest*, 1991. 21: p. 497-500.
94. Martens P, Raabe A, and P., J., Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia. *Stroke*, 1998 29: p. 2363-2366.
95. Missler U, Wiesmann M, Friedrich C, et al., S-100 Protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. . *Stroke*, 1997. 28: p. 1956-1960.
96. Stevens H, Jakobs C, de Jager AE, et al., Neurone-specific enolase and Nacetyl-aspartate as potential peripheral markers of ischemic stroke. *Eur J Clin Invest* 1999. 29(1): p. 6-11.
97. Wunderlich MD, Ebert AD, Kratz T, et al., Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. .

Stroke, 1999. 30: p. 1190-1195.

98. Persson L, Hardemark HG, and J., G., S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum; markers of cell damage in human central nervous system. Stroke, 1987. 18: p. 911-918.

99. Loy DN, Sroufe AE, and JL., P., Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury; rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100 beta. Neurosurgery, 2005. 56: p. 391-397.

100. Koc, R.K., Akdemir, H., Kurtsoy, A., et al., Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. Comparison of treatment with Ginko biloba, TRH and methylprednisolone. Res Exp Med (Berl), 1995. 195: p. 117-123.

101. Tetik, O., Đslamođlu, F., and Yağdı, T., An intraaortic solution trial to prevent spinal cord injury in a rabbit model. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2001. 22: p. 175-179.

102. Terada, H., Kazui, T., and Takinami, M., Reduction of ischemic spinal cord injury by dextrorphan: Comparison of several methods of administration. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. 122(5): p. 979-985.

103. Gorgulu A, Kins T, and S., C., Reduction of edema and infarction by memantine and MK-801 after ischemia and reperfusion in rat. Acta Neurochir (Wien), 2000. 67: p. 1943-1946.

104. Ehrlich M, Knolle E, and R., C., Memantine for prevention of spinal cord injury in a rabbit model. J Thorac Cardiovasc Surg, 1999. 117: p. 285-291.

105. Lang-Lazdunski L, Heurteax C, Dupont H, et al., Prevention of ischemia spinal cord injury: Comparative effects of Magnesium sulfate and riluzole. J Vasc Surg, 2000. 32: p. 179-189.

106. Agee JM, Flanagan T, and LH., B., Reducing postischemic paraplegia using conjugated superoxide dismutase. *Ann Thorac Surg*, 1991. 51: p. 911-915.
107. Shadid M, Moison R, and P., S., The effect of antioxidative combination therapy on post hypoxic-ischemic perfusion, metabolism and electrical activity of the newborn brain. *Pediatr Res.*, 1998 Jul. 44(1): p. 119-124.
108. Clancy RR, Mcgaum SA, and JE., G., Allopurinol neurocardiac protection trial in infants undergoing heart surgery using hypothermic circulatory arrest. *Pediatrics*, 2001 Jul. 108(1): p. 67-70.
109. Ferrari RP, Battiston B, Brunelli G, et al., The role of allopurinol in preventing oxygen free radical injury to skeletal muscle and endothelial cells after ischemia-reperfusion. *J Reconstr Microsurg*, 1996 Oct. 12(7): p. 447-450.
110. Kiziltepe U, T.N., Han U, Ulus AT, et al., Resveratrol, a red wine polyphenol, protects spinal cord from ischemia -reperfusion injury. *J Vasc Surg*, 2004 Jul. 40(1): p. 138.
111. Tagami M, Yamagata K, and K., Đ., Vitamin E prevents apoptosis in cortical neurons during hypoxia and oxygen reperfusion. *Lab Đnvest.*, 1998 Nov. 78(11): p. 1415-1429.
112. Tetik O, Atay Y, and Calkavur T, Intraaortic Solution Trial to Prevent Ischemic Spinal Cord Injury. *J Cardiovascular Surgery*, 2000 June: p. 24-27.
113. Lyden PD, Zivin JA, Kochhar A, et al., Effects of calcium channel blockers on neurologic outcome after focal ischemia in rabbits. *Stroke*, 1988. 19: p. 1020-1026.
114. Coskun K, Attar A, Tuna H, et al., Early protective effects of iloprost after experimental spinal cord ischemia in rabbits. *Acta Neurochir (Wien)* 2000. 142(10): p. 1143-1150.

115. Silistireli E, Kabakci B, Yilmaz E, et al., Early protective effects of iloprost, a stable prostacyclin analog, during spinal cord ischemia in a rabbit model. *Heart Vessels*, 2005 Mar 20(2): p. 66-71.
116. Weintraub HS, Tran H, Schwartzbard A. Potential benefits of aliskiren beyond blood pressure reduction. *Cardiol Rev*. 2011 Mar-Apr;19(2):90-4.
117. Eizawa T, Ikeda U, Murakami Y, Matsui K, Yoshioka T, Suzuki C, Takahashi M, Muroi K, Kamisawa O, Fuse K, Shimada K (2004) Increase in circulating endothelial progenitor cells after aortic aneurysm repair. *Heart Vessels* 19:107–1
118. Schmerbach K, Pfab T, Zhao Y, Culman J, Mueller S, Villringer A, Muller DN, Hoher B, Unger T, Thoene-Reineke C. Effects of aliskiren on stroke in rats expressing human renin and angiotensinogen genes. *PLoS One*. 2010 Nov 29;5(11):e15052
119. Schmerbach K, Pfab T, Zhao Y, Culman J, Mueller S, Villringer A, Muller DN, Hoher B, Unger T, Thoene-Reineke C. Effects of aliskiren on stroke in rats expressing human renin and angiotensinogen genes. *PLoS One*. 2010 Nov 29;5(11):e15052.
120. Ino J, Kojima C, Osaka M, Nitta K, Yoshida M. Dynamic observation of mechanically-injured mouse femoral artery reveals an antiinflammatory effect of renin inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009 Nov;29(11):1858-63. Epub 2009 Sep 24