

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AORTİK OKLÜZYON İLE OLUŞTURULAN SPİNAL KORD
İSKEMİSİNDE İLOPROST VE ASKORBİK ASİDİN
NÖROLOJİK VE HİSTOPATOLOJİK
SONUÇLARA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hakan ÖZGÜL

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Volkan SİNCİ**

ANKARA - 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
3. MATERYAL VE METOD.....	33
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	65
6. ÖZET.....	73
7. ABSTRACT	76
8. KAYNAKLAR	79

KISALTMALAR

ARM	:	Arteria radikularis magna
ASA	:	Anterior spinal arter
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
ESP	:	Uyarılmış spinal kord potansiyelleri (Evoked Spinal Cord Potentials)
GER	:	Granüllü Endoplazmik retikulum
GÜDAM	:	Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi
MEP	:	Motor uyarılmış potansiyeller (Motor evoked potentials)
MS	:	Medulla spinalis
NMDA	:	N-metil-d-aspartat
NO	:	Nitrik oksit
NSE	:	Nöron spesifik enolaz
SEP	:	Somatosensör uyarılmış potansiyeller (Somatosensory Evoked Potentials)
TAA	:	Torakoabdominal aort anevrizması
VKİ	:	Vena Kava İnferiyor

1. GİRİŞ

İnen torasik ve torakoabdominal aorta (TAA) cerrahisinde mortalite ve spinal kord iskemisine bağlı gelişen parapleji ve paraparezi, hastaların postoperatif yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen nörolojik komplikasyonlardır. Bu nörolojik komplikasyonların önlenmesi veya azaltılması amacıyla son yıllarda pek çok koruyucu yöntem geliştirilmiştir. Bu konuyla ilgili klinik ve deneysel çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir. Hastalığın yaygınlığına, morfolojisine, operasyon endikasyonuna, hastanın yaşına, kros-klemp süresine ve rekonstrüksiyon tipine göre bildirilen nörolojik komplikasyon oranları % 6.5 ile % 40 arasında değişmektedir[1, 2]. Parapleji veya paraparezi spinal kord iskemisi, ödemi ve reperfüzyon hasarlarının kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır.

İnen torasik ve torakoabdominal aorta cerrahisinde ortaya çıkan spinal kord iskemik hasarının patogenezi anlamaya yönelik çabalar sonucu, birçok koruyucu yöntem geliştirilmiştir;

- Preoperatif spinal anjiyografi,
- Distal aortik perfüzyon,
- Hipotermi,
- Serebrospinal sıvı drenajı,
- Somatosensory ve motor-evoked potansiyellerin monitörizasyonu
- Atrio-femoral şantlar,

- Büyük interkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonu,
- Çeşitli nöroprotektif farmakolojik ajanlar halen birçok merkezde kullanılmaktadır.

Özellikle son 10 yılda değişik deneysel ve klinik çalışmalarla spinal kord iskemisinin patofizyolojisi ve önleme stratejileri hakkında önemli bilgiler edinilmiştir. Bu stratejiler özellikle iki alanda yoğunlaşmaktadır. Birincisi iskemik zaman aralığında spinal kordun korunması, ikincisi tamir edilen segmentteki kordun kan akımının yeniden sağlanması. Spinal kordun korunması mekanik ve farmakolojik yöntemlerle sağlanmaktadır.

Nörolojik komplikasyonların önlenmesine yönelik farklı stratejilerin hiçbiri tek başına parapleji riskini sıfıra indirememektedir. Bunlar diğer nöroprotektif yöntem ve ilaçlarla kombine edilmelidir.

Aortik oklüzyon ile indüklenen spinal kord iskemisi geri dönüşümsüz iskemik hasara neden olabilir. Spinal kord iskemisi boyunca iskemik kaskad gelişir ve hücrel metabolik fonksiyonların bozulmasına neden olur. Ayrıca ciddi ve uzamış iskemi sonrasındaki reperfüzyon hasarı birçok olumsuz etkiye sebep olabilir.

İskemi-reperfüzyonun hücrel ve moleküler düzeydeki etki mekanizmaları ortaya çıktıkça bu mekanizmaları durdurmaya, en azından zararlı etkilerini en aza indirmeye yönelik yeni yöntemler geliştirilmiştir. Pekçok farmakolojik ajan bu amaçla hayvan deneylerinde kullanılarak etkinliği araştırılmıştır.

İnen torasik ve TAA cerrahisi sonrası gelişen nörolojik sekel riski genel anlamda azaltılabilmiş olmasına rağmen halen kabul edilebilir seviyelerde değildir. Spinal

kord korunmasına yönelik stratejilerin geliştirilebilmesi için daha fazla çabaya ihtiyaç vardır.

Bu gerçeklerden yola çıkılarak planlanmış olan bu çalışmanın amacı; deneysel hayvan modeli ile oluşturulan, aortik oklüzyon ile indüklenen spinal kord iskemisinde, iloprost ve askorbik asidin spinal kordun iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisinin nörolojik ve histopatolojik olarak araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

Distal aort anevrizmaları içinde çok önemli bir bölümü oluşturan torakal ve TAA anevrizmaları kalp ve damar cerrahları için tedavi edilmesi güç olan karmaşık lezyonlar grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalarda, anevrizmanın yaygınlığı ve genellikle birden fazla risk faktörünün bulunması nedeniyle cerrahi morbidite ve mortalite oldukça yüksektir.

Torakoabdominal aort anevrizmaları sol subklaviyen arterin distalinden itibaren desendan torasik aortanın herhangi bir yerinden başlayarak, abdominal aortanın bazen tümünü içine alarak çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Bu nedenle torakoabdominal aort anevrizmalarının cerrahi tedavisinde toraks ve abdominal boşluğun birlikte açılması gerekmektedir. Anevrizma ne kadar yaygın olursa hastalıklı segmentten çıkan interkostal, lomber ve visseral arter sayısı da o kadar çok olmakta ve uzun süren cerrahi işlem sırasında bu damarların beslediği organ ve dokularda önemli iskemik hasarlar oluşabilmektedir.

Torakoabdominal aort anevrizmalarının cerrahi tedavisinde en önemli sorunlar böbrekler ve medulla spinalis için iskemi, beyin ve kalp için volüm yüklenmesi ve hipertansiyondur.

Dikkatli ve planlı bir preoperatif hazırlık dönemi, hızlı ve doğru bir teknikle uygulanan operasyon, uygun koruma teknikleri, yoğun ve koordineli bir postoperatif

bakım ile torakoabdominal aort anevrizmalarının cerrahi tedavi sonuçları oldukça yüz güldürücü olmaktadır.

2.1. TARİHÇE

Desendan aorta cerrahisini ilk kez 1947 yılında Shumacker uygulamıştır[3]. Torakoabdominal aort anevrizmasının cerrahi tedavisi ise ilk kez 1955 yılında Etheredge tarafından uygulanmıştır. 1956 yılında DeBakey tarafından gerçekleştirilmiştir[4, 5]. Torakoabdominal aort anevrizmalarının cerrahi tedavisinde günümüzde yaygın olarak kullanılan yöntemler ise Crawford tarafından geliştirilmiştir. Crawford'un geliştirdiği greft inklüzyon tekniği ile cerrahi morbidite ve mortalite belirgin olarak azalmıştır. Crawford'un tekniğindeki ana noktalar proksimal klempaj ve hemodinaminin çeşitli farmakolojik ajanlarla optimal düzeyde tutulmasıdır[2, 6-11]. Günümüzde, Crawford'un önerdiği tekniğe ilave olarak bu alanda kazanılan deneyim ve teknolojik gelişmelerle, desendan ve torakoabdominal aort lezyonu olan olgularda postoperatif sağ kalım oranları giderek yükselmektedir.

2.2. ETYOLOJİ

TAA etiyolojisinde rol oynayan faktörler çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Bunlar arasında en sık görüleni mediyal dejeneratif hastalıklardır. Burada temel patoloji elastik liflerde azalma ve düzensizliktir. Mediyal

dejenerasyonun daha ileri formu kistik mediyal nekrozdur. Daha sonraki etiyolojik faktörler sıklık sırasına göre; Aort disseksiyonu, Genetik

geçişli hastalıklar (Marfan sendromu[12], Ehler-Danlos sendromu, Turner hastalığı), Ateroskleroz (aort kapağından uzaklaştıkça ateroskleroz artar)[6], Aortit(takayasu), Mikotik anevrizmalar ve travmadır.

2.3. SINIFLAMA

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

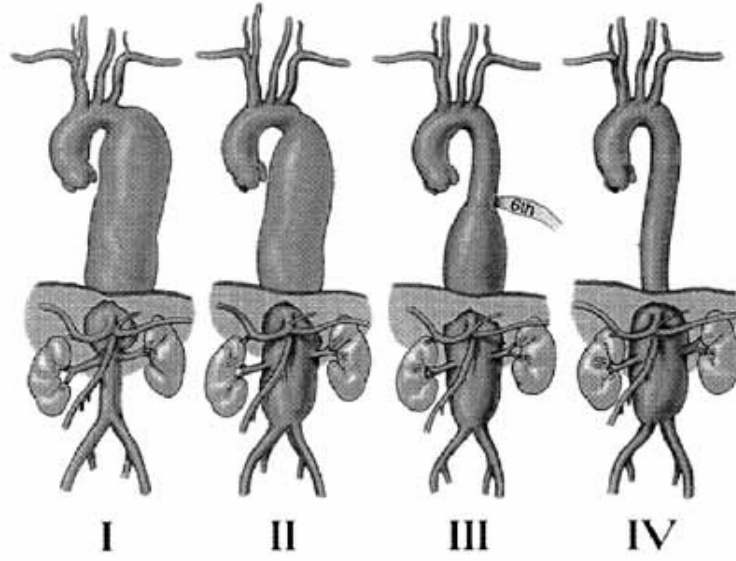
Tip I: Sol subklaviyen arterin altından başlayıp çöliyak ya da süperior mezenterik arter hizasına kadar ya da renal arterlerin çıkışına kadar devam eden anevrizmalar,

Tip II: Sol subklaviyen 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: Supraçöliyak 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,



Resim1. Torakoabdominal aort anevrizmalarının Crawford sınıflandırması.

2.4. MEDULLA SPİNALİS KAN DOLAŞIMI

Medulla spinalisin(MS) kan dolaşımının iyi bilinmesi, ms iskemik hasarını önlemeye yönelik yöntemler geliştirmeye ışık tutacaktır. MS kan dolaşımı özellikle ateroskleroz ve disseksiyon varlığında daha fazla olmak üzere, bütün insanlarda anatomik olarak farklılıklar gösterir. Bu yüzden aynı derecedeki TAA lı hastalarda farklı oranlarda ms iskemik hasarı olabilmektedir.

MS kan akımı intrinsik ve ekstrinsik dolaşım ile sağlanır. Önde anterior median sulkusta yerleşmiş olan anterior serebral arter(ASA) ve arkada ms'in her iki tarafında dorsolateral sulkuslar üzerindeki iki adet olan posterior spinal arterler intrinsik dolaşımı sağlarlar.

Ekstrinsik dolaşım ise; servikal üst torasik bölgeyi (servikal spinal kord ve ilk 2 torasik segment) vertebral arterler. Orta torasik ve torakolomber bölgeyi (T3-T7

segment) interkostal arterler ve lomber arterler konus seviyesini ise (T8-terminal filamen arası) hipogastrik arterin dalı olan lateral sakral arterler besler.

Bu damarlar dairesel anastomotik kanallar vasıtasıyla birbirleri ile ilişki halindedirler. Ayrıca radikülomedüller arterler ekstrinsik dolaşımın komponentidir.

ASA spinal kordun kanlanması ana kaynağıdır. Her iki vertebral arterin terminal kısmından çıkan iki dalın C2 hizasında birleşmesi ile oluşur. ASA 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 bazende devamlılığını kaybeder. Distalde Arteria Radikularis Magna'nın (ARM) giriş yerinde çapı genişler ve proksimalindeki segmentten 3 kat daha genişliğe ulaşabilir.

ASA'in orta servikal ve üst torasik bölgedeki 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 bölgede genellikle sol 3.4.5. interkostal arterden çıkan küçük bir radiküler dal ASA ile anastomoz yapar. Bu bölgenin kanlanması nispeten kötüdür.

Bu sebeple buraya “Watershead zone” adı verilir ve bu bölge de vasküler yaralanmalara daha az rastlanır.

Torakolomber bölgede ise kanlanmanın ana kaynağı Arteria Radikularis Magna’dır.(ARM) Diğer adıyla Adamkiewicz arteridir. ARM insanların %90’ında T8-L3 düzeyinden ve %80 olgudada sol taraftan çıkar. %75 olguda T9-T12. %15 olguda T5-T8. %10 olguda ise L1-L2 düzeyinde aortadan çıktığı gösterilmiştir. Wadough ve arkadaşları bu arterin lomber spinal perfüzyonundaki önemini ligatüre edildiği deneklerin %70’inde parapleji geliştiğini göstererek vurgulamışlardır[3, 13, 14].

Posterior spinal arterler iki adet olup, posterior serebellar arterden köken alırlar. Posterior beyaz kolonların tamamını ve posterior gri kolonların büyük bir kısmını beslerler. Bu iki arter arasında arteriyoller vasıtasıyla yaygın bir kollateral bağlantı ağı vardır. Bu nedenle bu iki arterin beslediği alanlarda iskemi görülme riski minimaldir.

2.5. SPİNAL KORD KORUMA YÖNTEMLERİ

TAA cerrahisi hala yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir. Komplikasyonların temelinde kros-klemp 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[6, 15-19]

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 hücresel mekanizmalar seviyesinde, multifaktöryel bir etyolojiye sahiptir. TAA cerrahisi sırasında veya sonrasında gelişen spinal kord hasarını azaltmaya yönelik çok sayıda klinik ve deneysel çalışmalar sonucu, faydalı teknikler bulunmuş ve klinik uygulamaya girmiştir[20, 21]. Geliştirilen cerrahi modifikasyonların hiçbirisi 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 kombinasyonu ile iskemi ve iskemi reperfüzyon hasarı arasındaki denge sonucu belirleyecektir.

Spinal kord iskemi reperfüzyon hasarından korumak için başvurulabilecek yöntemleri şu başlıklar altında toplayabiliriz.

- 1- Spinal kord kan akımının sürdürülmesi
- 2- Spinal kordun iskemiye toleransının artırılması
- 3- Reperfüzyon hasarının azaltılması

2.5.1.Spinal Kord Kan Akımının Sürdürülmesi

2.5.1.1. Hızlı Cerrahi

Aort cerrahisi deneyim, beceri ve hızlilik 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[1]. Svensson ve arkadaşları da kros-klemp zamanının spinal kord hasarında tek başına bir faktör olduğunu göstermişlerdir[22]. 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 belirtti[23]. 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[24].

2.5.1.2. 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[25]. TAA cerrahisi sırasında aortaya kros-klemp konulması sonucu, klemp distalinde kan basıncı düşer ve distalde kalan organların ve spinal kordun yeterince kanlanmasına engel olur. Bypass veya şantlar ile distal perfüzyonun devam ettirilmesi, visseral organların ve spinal kordun iskemiden korunarak, proksimal anastomozun güvenle yapılmasına imkan tanır. Her ne kadar bütün cerrahlar tarafından kabul görmesede [26], 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 bypasslar (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) bunun üstesinden gelinebilir[27]. Schepens ve arkadaşları sistemik heparinizasyon olmaksızın pompalı bypass uygulayarak, bu problemten kaçınmışlardır. Böylece, sistemik heparinizasyonun koagulopati, kanama gibi komplikasyonlarından korunmak mümkündür[28]. 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 bypass 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[29, 30]. 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[27]. 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[22, 31].

2.5.1.3. İntratekal Vazodilatatörler

Bir çok araştırmacı, spinal kordu iskemik hasardan korumak için, intratekal yolla nöroprotektif ajan kullanmayı denedi. Svensson ve arkadaşları, maymunlarda intratekal yolla papaverin kullanarak ASA’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[32, 33]. Papaverin intratekal yolla verildiğinde antispazmotik etkisiyle ASA’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 purin siklik nükleotid parçalanmasının blokajı gibi koruyucu etkilere sahiptir. Maughan ve arkadaşları, vazodilatör etkisi olduğu bilinen bir oksijene perflorokarbon olan Fluosol’u köpeklerde intratekal yolla kullanarak iyi bir spinal kord koruması sağlamışlardır[33-35].

2.5.1.4. Kritik İnterkostal Ve Lomber Arterlerin, Preoperatif Ve İntraoperatif Lokalizasyonu Ve Reimplantasyonu

Aort cerrahisinde komplikasyonların sebebi çoğunlukla spinal kordun iskemisine bağlı olduğuna göre, sadece perioperatif değil postoperatif dönemde spinal kord kan akımının sağlanması gereklidir. Bu amaçla interkostal ve lomber arterlerin, aort

tamiri yapıldıktan sonra, grefte implante etmek postoperatif dönemde spinal kordu 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 kord 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[36]. 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 20'sine reimplantasyon uygulamışlardır. 45 hastanın 9'unda 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 reimplante 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].

2.5.1.5. Beyin-Omurilik Sıvısının (Bos) Drenajı

Serebral kan akımına benzer şekilde, spinal kord kan akımı içinde otoregülasyon 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 kolmplikasyon 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 geniş bir segmenti tutan TAA cerrahisinde kullanılmaktadır. BOS drenajı perfüzyon basıncının yüksek tutulmasının dışında, iskemi sırasında BOS'a salınan nörotoksik maddelerin uzaklaştırılmasını da sağlar.

2.5.1.6. Hipotermi

Hipotermi ile her 1°C'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 nörotransmitterlerin 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 postoperatif 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 sirkülatuar arrest altında TAA tamiri uyguladıkları 10 hastadan hiçbirinde nörolojik defisit ile karşılaşmazken, bir hasta postoperatif 25. günde kaybedilmiştir[50]. Carrel ve arkadaşları derin hipotermik sirkülatuar 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 perfüze direkt olarak izole bir aort segmentine veya spinal kord besleyen damarlara verilir. Colon ve arkadaşları, bu yöntemle 30 dakika içinde spinal kord ısısının 5.8 C düştüğünü yayınladılar. Ancak bu yöntemin uygulanabilmesi için perfüze edilecek segmentin, spinal kord besleyen kritik damarları kapsamaması gerekmektedir. Aortik hipotermik perfüzyon için bir periyod gerektirmesi nedeniyle kros-klemp süresinin artması dezavantajdır[53]. Diğer bir yöntemdeyse soğuk

perfüzyon direkt olarak epidural veya intratekal boşluğa verilir. Deney aşamasında bulunan diğer bir yöntemde, hipotermik retrograd venöz perfüzyon ile spinal kord soğutulur.

2.5.1.7. Uyarılmış Potansiyel Monitörizasyonu

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.

2.5.1.7.1. 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

klirik 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].

2.5.1.7.2. Uyarılmış spinal kord potansiyelleri (Evoked Spinal Cord Potentials-ESP)

Bu yöntemle epidural alana yerleştirilen bir elektroda uyarı verilirken, yine epidural alana yerleştirilen ikinci bir elektroddan 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].

2.5.1.7.3. Motor uyarılmış potansiyeller (Motor evoked potentials- MEP)

MEP, motor korteks veya klempe 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-klempeleme 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 anestezi ilaçlarından etkilenir[62]. Meylaert ve arkadaşları bu yöntemin ılımlı subdural hipotermide etkisiz olduğunu belirtmişlerdir[63].

2.5.1.8. Distal Aortun Klemplenmesinin Patofizyolojisi

Medulla spinalisin metabolik ihtiyaçları ve bunu için gerekli kan akımı arasında hassas bir denge vardır. Kan medulla spinalise enerji üretimi için 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 otoreğulasyonu) 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.

2.6. İLOPROST

Prostasiklin 1976 yılında keşfedildiği zaman biyoloji, tıp ve kimya alanında çalışan bilim adamlarının hayal dünyalarını altüst etmişti. Prostosiklin trombositler, lökositler ve endotelial hücreler üzerinde etkileri olan bir molekül olarak tanımlanmış ve damar duvarlarını etkileyen hastalıklar üzerinde potansiyeli olabileceği dşnlmşti. Kimyacılar, prostasiklin yarılanma ömrünün son derece

kısa olması nedeniyle, oral yoldan uygulanabilmesi, bağırsaklardan alınıpını sağlayabilmek üzere kimyasal stabilite ve karaciğerin düşük ilk geçiş eliminasyonunu korumak üzere metabolik stabilite arayışına girdiler ve kabul edilebilir bir yarılanma ömrü elde ettiler.

Profesör Skuballa, 1978 yılında, prostasiklin analogu olan iloprostun sentez basamaklarını tasarladı[64]. Biyologlar ilacın farmakolojik ömrünü daha da uzatan sürekli salınım formunu tasarladılar. Klinisyenler de iloprostun endikasyonlarını tanımladılar. Prostrasiklin, endojen olarak üretilen ve esas olarak vasküler sistemin endotel hücrelerinde araşidonik asit metabolizması üzreinden sentezlenen bir maddedir. Prostrasiklin, mikrovasküler kan akışının düzenlenmesinde, daha açık belirtmek gerekirse trombosit agregasyonu ve vazodilatasyonun inhibe edilmesinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca endotelial doku üzerine sitoprotektif etkiside varmış gibi görünmektedir. Mikrovasküler sistemde, vazokonstrüktif etkisi olan tromboksan A2 ile prostasiklin arasında bir denge vardır.

2.6.1. İloprost Farmakolojisi

İloprostun etki mekanizması komplekstir ve net olarak tanımlanamamıştır. Etkilerini, prostasiklin reseptörleriyle etkileşerek; trombosit adezyonunu ve agregasyonunun inhibisyonu, damar duvarındaki media tabakasındaki düz kas hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonu, profibrinolitik aktivite, vazodilatör etkileri, lökositlerin aktivasyonunun ve kemotaksisin inhibisyonu, lökositler tarafından üretilen süperoksit anyonlarının azaltılması, trombosit-lökosit etkileşiminin

azaltılması, kollateral sirkülasyon formasyonunun ve büyümesinin stimüle edilmesi, mikrovasküler sistemde akımın regüle edilmesi yollarıyla gerçekleştirmektedir.

İloprost, intraselüler cAMP konsantrasyonunu düzenleyerek; pulmoner vazodilatasyon[65], trombosit agregasyonunun inhibisyonu[66], nötrofil adezyonunun azalması [67], serbest radikalleri temizleyici etkiler gösterir [68] ve vasküler fonksiyonların devamlılığını sağlar [69, 70].

2.6.2. İloprost Farmakokinetiği

İntravenöz infüzyon başladıktan 10-20 dakika gibi kısa bir süre sonra kararlı durum plazma düzeylerine ulaşılır. Kararlı durum plazma seviyeleri infüzyon hızı ile doğru orantılıdır. 1-3 ng/kg/dk infüzyon hızı ile sırasıyla yaklaşık 46 ± 8 pg/ml – 135 ± 24 pg/ml plazma konsantrasyonu elde edilir[71] . İnfüzyonun sona erdirilmesinden sonra yüksek metabolizma hızı nedeniyle iloprost plazma konsantrasyonu hızla düşer. Plazma yarı ömrü 0.5 saattir, bunun sonucu olarak infüzyonun sona ermesinden hemen 2 saat sonra madde düzeyi denge konsantrasyonunun % 10'unun altına düşer. Karaciğer sirozlu hastalarda ve diyaliz bağımlı kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda iloprost klerensi 2-4 misli azalır. İloprostun büyük kısmı plazma albüminine %60 oranında bağlanır. İloprost, metabolitlerine dönüşerek elimine olur. Ana metabolit tetranor-iloprost'tur ve farmakolojik olarak inaktiftir. İloprost metabolitlerinin %80 kadarı böbrek yolu ile, %20 kadarı safra yolu ile atılır.

2.6.3. İloprost Klinik Kullanım Alanları

İloprost ile klinik çalışmaların çoğu pulmoner hipertansiyon [72-74] tıkalıcı ve vazospastik arter hastalıklarında kullanımlarıyla ilgili olup spinal kord iskemisinde koruyucu etkileri üzerine pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Daha çok primer ve sekonder pulmoner hipertansiyon üzerine olan etkileri, Raynaud ve Buerger Hastalığı'nda etkileri araştırılmıştır.

Bu endikasyonlarının yanında kalp-akciğer nakli esnasında iloprost kullanımının serbest oksijen radikallerinin salınımını azalttığı ve postoperatif dönemde akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilmiştir [68].

2.6.4. İloprost Yan etkileri

İloprost'un farmakolojik etkisi, kızarıklığa neden olan vazodilatasyon (%58) veya baş ağrısı (%68.8) veya gastrointestinal sisteme ait semptomlar (%29,7) gibi yan etkiler olarak kendini gösterir. Tedavinin başlangıcında, her hasta için kişisel en iyi tolere edilebilir dozu tesbit etmek amacı ile doz titrasyonu yapılırken, bu yan etkilerin ortaya çıkması olasıdır. Bununla birlikte, genellikle bütün bu yan etkiler doz azaltıldığında hızla kaybolur.

Başka bir grup yan etki de infüzyon yerinde lokal reaksiyonlara bağlıdır. Örneğin; infüzyon yerinde kızarıklık ve ağrı meydana gelebilir veya kutanöz vazodilatasyon infüzyon yapılan venin üzerinde çizgi halinde eriteme neden olabilir.

İlave ilaç yan etkileri; konfüzyon durumu, kan basıncı artışı, taşikardi ve alerjik reaksiyonlardır. İleri derecede ateroskerozu olan yaşlı hastalarda münferit dispne vakaları ve nadir pulmoner ödem ve kalp yetmezliği gözlemlenmiştir. İloprost, özellikle koroner kalp hastalığı olanlarda anjinayı tetikleyebilir. İloprost uygulanması esnasında oluşan myokardiyal iskemi bazı çalışmalarda bildirilmiştir [75, 76]. Ancak bu çalışmalarda anjinayı tetikleyen minimal iloprost düzeyleri sırasıyla 4 ve 6 mikrogr/kg/dk olarak bildirilmiştir. Yine bu çalışmalarda oluşturulan anjina, ilaç kesilmesini takiben 3 dakika içerisinde medikasyona gerek olmadan ortadan kalkmıştır. Bu çalışmaların yayınlanması üzerine 1996 yılında Buerke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2 Mikrogr/kg/dk infüzyon dozunda herhangi bir anjina, ST segment depresyonu yada koroner çalma fenomeni gözlemlenmediği bildirilmiştir [77].

2.6.5. İlaç Etkileşimleri

Farmakolojik deneylerde iloprostun Beta reseptör blokerlerinin, kalsiyum kanal antagonistlerinin ve vazodilatatörlerin antihipertansif aktivitesi üzerine additif etkisi ve ACE inhibitörlerinin antihipertansif aktivitesi üzerine potansiyelize edici etkisi olduğu görülmüştür. Bu bulgular gönüllüler üzerinde doğrulanamamıştır. Önemli hipotansiyon görüldüğü takdirde iloprost dozu azaltılarak bu durum düzeltilebilir.

İloprost trombosit fonksiyonlarını inhibe ettiğinden, diğer hemostatik mekanizmaları etkileyen heparin ve kumarin tipi antikoagulanlar ile birlikte kullanıldığında teorik

olarak kanama riskini arttırabilir. Şayet bu meydana gelirse, iloprost infüzyonu sonlandırılmalıdır.

Diğer trombosit agregasyon inhibitörleri (asetilsalisilik asit veya diğer nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar ve fosfodiesteraz inhibitörleri ve nitrovazodilatörler) ile beraber kullanıldığında iloprostun trombosit fonksiyonları üzerine additif veya supraadditif etkisi vardır. 1999 yılında Lindemann ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada koroner arter hastalarında trombositlerin prostasiklin ve analoglarına karşı artmış duyarlılık gösterdikleri, bu moleküllerin trombosit agregasyonuna neden olan Gp2b/3a ve CD 62p ekspresyonunu azalttıkları gösterilmiştir [78].

2.7. MS İSKEMİ VE REPERFÜZYON HASARI

2.7.1. İskemik Hasarın Fیزیopatolojisi

Spinal kord iskemik hasarının fiziopatolojisi Medulla spinalisin metabolik ihtiyaçları ve bunun için 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 üretimi 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 iskekiye çok duyarlı olup oksijen depo edemediği ve rejenere olamadığı için, oksijen desteği kritik değerlerin altına düştüğü zaman

canlılığını sürdüremeyecektir. Hasarın şideti, 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 iskemiyi 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].

İrrevelsibl sellüler hasar sürecinin başlamasında kalsiyum iyon homeostazisinin bozulması en kritik noktadır. İskemi esnasında, intrasellüler kalsiyum hızla çoğalmakta, kalsiyum seviyesindeki bu artış sitoplazmik proteazlar ve nükleazların salınımını aktive etmektedir. Bunlar yapısal proteinlerin ve DNA'nın hasar görmesinden sorumlu olan enzimlerdir. Kalsiyumun aktive ettiği fosfolipazlar, membran lipidlerini 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, intrasellüler kalsiyum konsantrasyonundaki yükselme, beraberinde her ikisi de şiddetle nörotoksik olan aspartat ve glutamat miktarının artmasına neden olur [80].

2.7.2. 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'nın hızla metabolize olması nedeniyle ksantin ve hipoksantin seviyeleri artmaktadır. Ortamda nikotinamid-adenin dinükleotid fosfat (NADPH)'ın indirgenmiş formu ve ksantin veya hipoksantin bulunduğu, moleküler oksijenin ksantin oksidaz aracılığıyla süperoksit ve diğer serbest radikallere dönüşmesi sözkonusudur. 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 otooksidasyonudur . Serbest radikallerin zararlı etkileri, DNA hasarı, lipit peroksidasyonu sürecinin başlatılması, kollagen ve hiyalüronik 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 ta anılır [45].

Reperfüzyon sırasında oluşan hiperemi, permeabilite artışı ve kompartıman 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 kompartıman sendromunun bu komplikasyondan sorumlu olabileceğini ileri sürmektedirler[18]. Diğer bir çalışmada da reperfüzyon sırasında spinal kordun hiperemik cevabının azaltılması gerektiği savunulmaktadır [19].

2.7.3. Spinal Kordun İskemiye Toleransının Artırılması

Medula spinalisin iskemiye toleransının artırılması amacıyla bölgesel veya sistemik hipotermi, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokerleri, eksitatuvar aminoasit antagonistleri ve anestezi maddeleri 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 blokerlerinin 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].

Eksitatuvar amino asit 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].

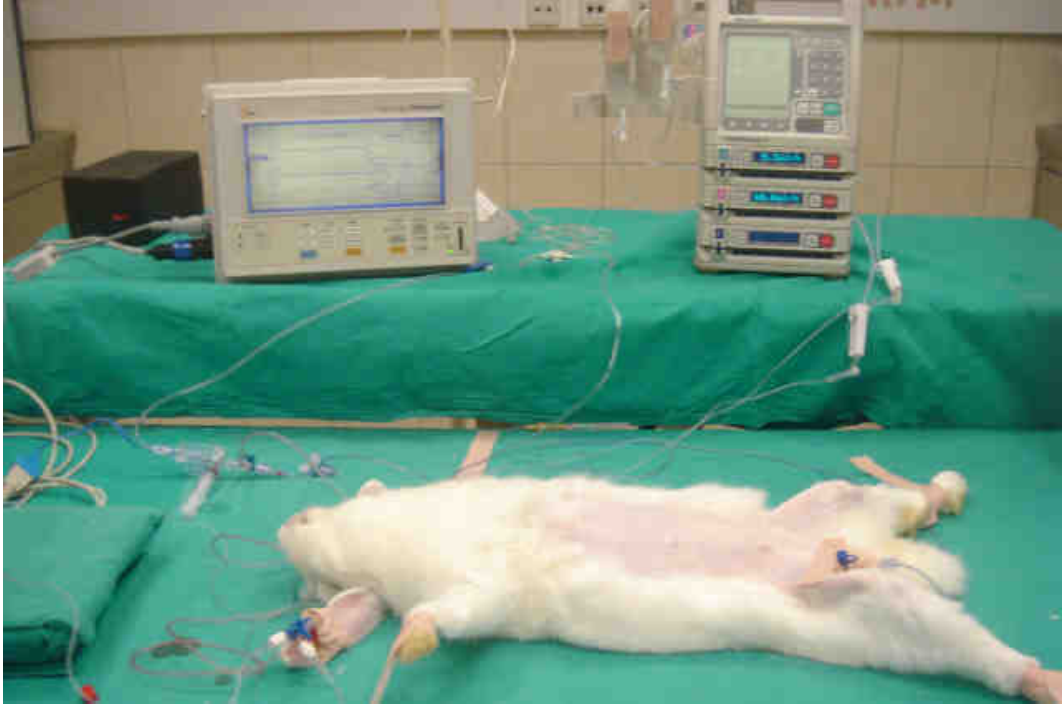
2.7.4. Reperfüzyon Hasarının Azaltılması

Reperfüzyon hasarını azaltmak amacıyla serbest radikal temizleyicileri, immün sistem düzenleyicileri ve adenozin gibi birçok ajan kullanılmıştır. Aortik kross-klomp 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 ortamdan uzaklaştırılması önem kazanmaktadır. Serbest oksijen radikal giderici olarak, allopurinol, E vitamini, koenzim q, sistein, glutatyon, albümin, serüloplasmin, transferin gibi çeşitli maddeler mevcuttur. Bu endojen ve eksojen radikal temizleyicisi 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.

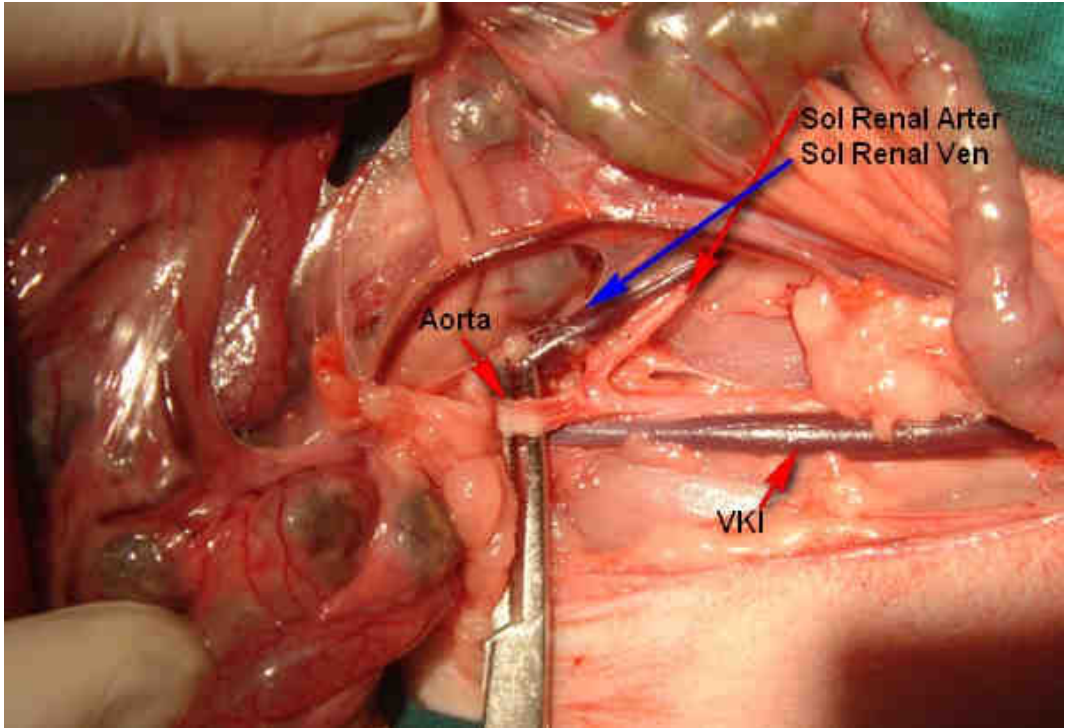
3. MATERYAL VE METOD

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulu'ndan 01/03/2007 tarih ve 14-3380 sayılı izinle, Gazi Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (GÜDAM) yapılan çalışmada, toplam 28 adet, ağırlığı 2300-2700 gr olan, beyaz yeni zellanda tavşanı kullanıldı. Denekler GÜDAM laboratuvarında çalışmaya başlamadan 10 gün önce getirilerek karantinada tutuldu. Tavşanlar deneyden önce standart tavşan diyeti, labitumlu su ile beslenip, kontrollü oda ısısında 12 saat gündüz- gece siklusuyla en az 10 gün kafeslerde bakıldı. Denekler çalışmadan önce, aç bırakılmayarak ve su alımlarına izin verildi. Tüm gruptaki 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 solusyonuyla 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 transdüser ile arteriyel distal ve aortik basınçlar sürekli monitörize edildi. Cerrahi insizyona başlamadan 20 dakika önce iloprost ve iloprost + askorbik asit grubuna 5 ng/kg/dk dozundan iloprost iv infüzyonu başlandı. Xiphoid altından başlayan mediyan 8-9 santimetrelik 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 explore edildi.

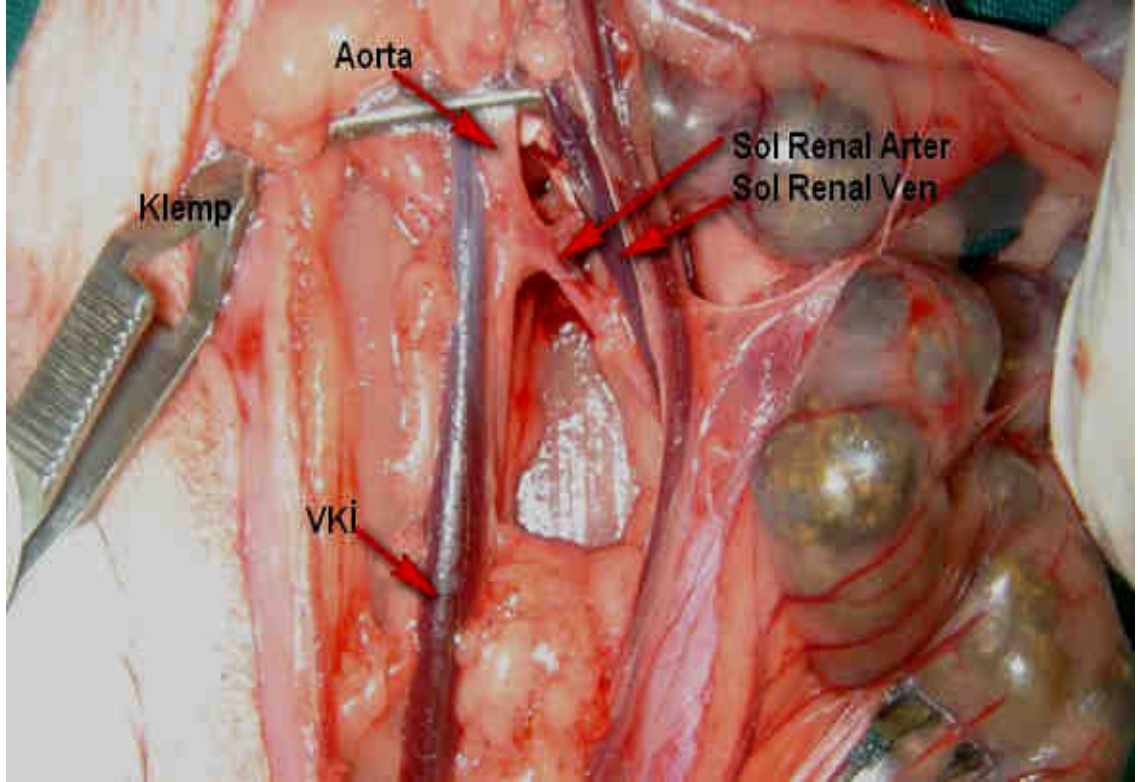
Hayvanlar 100Ü/kg heparin ile antikoagüle edildikten 5 dakika sonra metal bulldog klemplerle renal arterlerin üzerinden klempe edildi. Distal aortada palpasyonla nabız olmadığı kontrol edildi. Aynı zamanda distal aort basınç trasesinin invaziv monitörde kaybolduğu görüldü. İloprost dozu 25 ng/kg/dk dozuna çıkıldı. Bu yolla 30 dakikalık aortik oklüzyon uygulanarak, iskemi oluşturuldu. Bu sürenin sonunda bulldog klemp kaldırıldı. İloprost dozu tekrar 5 ng/kg/dk dozuna düşürüldü. İloprost + askorbik asit grubunda askorbik asit, oklüzyondan 20 dakika önce 10 mg/kg dozunda başlanarak, aynı dozda reperfüzyonun 2. saatine kadar devam edildi. Oklüzyon bitiminde, kanama kontrolünü takiben, barsaklar batın içine yerleştirildikten sonra batın insizyonu anatomik yapıya uygun olarak 3/0 polipropilenle iki tabaka halinde kapatıldı. Femoral kanülasyon bölgesi 7/0 polipropilenle kapatıldı. İloprost infüzyonuna oklüzyon sonrası, reperfüzyonun 2 saati boyunca devam edildi. Sham grubundaki denekler ise ketamin + xylazine anestezisi sonrası aynı şekilde batın insizyonu yapılarak, abdominal aorta eksplere edildi. Klemp yerleştirilmeden batın insizyonu 3/0 polipropilenle usûlüne uygun olarak kapatıldı.



Resim 2: Cerrahi insizyon öncesi iloprost ve askorbik asit infüzyonu başlanması ve arteriyel monitörizasyon.



Resim 3: Aortanın eksplere edilerek renal arter üzerinden dönülmesi.



Resim 4: Aortanın renal arter üzerinden buldog klemp ile oklüde edilmesi.

Denekler 4 gruba ayrıldı;

1.grup: (n:7) 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) Periferden oda ısısında kulak veninden 20ml/saat hızında 0.9% saline verilen ve 30 dakikalık aortik oklüzyon ile iskemi oluşturulan, **kontrol grubu**

3.grup: (n:7) Aortik oklüzyondan 20 dakika önce kulak veninden 5 ng/kg/dk hızında iloprost başlanarak, iskemi süresi boyunca ve reperfüzyonun ilk 2 saatinde 25 ng/kg/dk devamlı infüzyon verilecek olan, **iloprost grubu**

4.grup: (n:7) Aortik oklüzyon dan 20 dakika önce kulak veninden 5 ng/kg/dk hızında iloprost ve 10 mg/kg askorbik asit başlanarak, iskemi süresi boyunca ve reperfüzyonun ilk 2 saatinde, 25 ng/kg/dk iloprost ve 10 mg/kg askorbik asit devamlı infüzyon verilecek olan, **iloprost+askorbik asit grubu**

Aortik oklüzyon uygulanan gruplarda oklüzyon öncesi, oklüzyonun bitiminde ve reperfüzyonun 6.saatinde ve 24. saatinde biyokimyasal parametreler (nöron spesifik enolaz, S100 β) için kan örnekleri alındı. 48. saatte tarlov skalasına göre deneklerde nörolojik değerlendirme yapıldı.

3.1. 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 solüsyonunda 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.

3.2. ELEKTRON MİKROSKOBİK YÖNTEM

1mm³'lük parçalara bölünen doku örnekleri 0.1M fosfat tamponlu %2.5'lik gluteraldehitte (pH 7.4) 2 saat tespit edilmişlerdir. Tespit süresi bitiminde tampon ile 3 kez yıkanan dokular 1 saat %1'lik osmiyum tetraoksit ile etkin bırakılarak post fiksasyonları yapılmıştır. Süre bitiminde dereceli alkol serilerinden geçirilen dokuların dehidrate olmaları sağlanmıştır. Son olarak propilen oksit ile etkin bırakılan dokular Araldit CY212 kit ile hazırlanan gömme materyali ile blok haline getirilmişlerdir. 56⁰ C'lık etüvde 48 saat polimerize edilen bloklardan yarı-ince kesitler alınarak toluidin blue ile boyanmış ve ışık mikroskopta incelenmiştir. İşaretlenen bölgelerden alınan ince kesitler uranil asetat – kurşun sitrat ile boyanarak

Carl Zeiss EM900 transmission elektron mikroskopta (TEM) değerlendirmiştir ve bulguları yansıtan uygun büyütmelerde resimlendirilmiştir.

3.3. LABORATUAR ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ

Dört gruptan oklüzyon öncesi, oklüzyonun bitiminde ve reperfüzyonun 6.saatinde ve 24. saatinde alınan kan örneklerinde, biyokimyasal parametreler nöron spesifik enolaz(NSE) ve S100 β çalışılmıştır.

Kan numuneleri alındıktan sonra 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri

hazırlandı ve analiz dönemine kadar -80°C’de saklandı. Tüm numuneler toplanınca serum NSE ve S100 β düzeyleri otoanalizörde (LIAISON) hazır kitler kullanılarak kemilüminesans prensibi ile analiz edildi.

NSE: birim: 0-18 (μ g/L), sensitivite: 0.04 μ g/L, intraassay%CV:1.9, interassay%CV:4.5,

S100 β : birim: 0-0.15 (μ g/L), sensitivite: 0.02 μ g/L, intraassay%CV:3.1, interassay%CV:6.3,

S100 β protein astroglial hücrelerde bulunan Ca bağlayan bir proteindir. Dolaşım arrestinde, strokta, intrakranial kanamalarda, kafa travmalarında artan beyin hasarını gösteren nörokimyasal bir markerdır. S100 β proteininin kardiyak operasyon ve

kardiyopulmoner bypass sonrası görülebilen serebral hasarın bir göstergesi olduğu yapılan klinik çalışmalarda gösterilmiştir[89].

Nöron spesifik enolaz, beyin için özgül proteinlerden biri olup, glikolitik yolda 2-fosfogliseratın fosfoenolpurivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beyin total çözülebilir proteininin %0.4-4'ünü oluşturur[90, 91]. İskemik stroklu hastalarda serebral nöronal hasarın ilk haftalarında serum NSE düzeylerinde artış olduğu gösterilmiş ve iskemik serebrovasküler hastalıklarda iskemik hasarın kantitatif bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir[92-97].

Her iki proteinde, glia ve nöronlara özgün proteinlerdir. Çözülebilen iki asidik protein (S-100 ve NSE) beyinde diğer organlara göre 1.000 kat daha fazla bulunmaktadır. Moleküler ağırlığı 21.3 kDa olan ve iki molekül Ca^{+2} bağlayabilen S-100 proteininin üç alt birimi bulunmaktadır. S100 β alt birimi nörona spesifiktir. Bu proteinin glutamat ve asparat içeriği yüksektir. Nöron-spesifik enolaz olarak bilinen protein, gri maddede yüksek konsantrasyondadır. Bu iki proteinin spinal kord hasarında yükseldiğini gösteren klinik ve deneysel çalışmalar mevcuttur[93, 98, 99].

3.4. İSTATİSTİKİ ANALİZLER

Çalışmanın verileri SPSS 15,0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) istatistik paket programına aktarılarak analiz edilmiştir.

Gruplara göre histopatolojik grade ve Tavlov skalasına göre nörolojik muayene değerlendirme dağılımları sayı ve yüzde cinsinden, grupların oklüzyon öncesi; hemen oklüzyon sonrası, oklüzyon sonrası 6. ve 24. Saatlerdeki NSE ve S100 β ortalamaları ortalama $\pm$ SD (Standart Deviation=Standart Sapma) cinsinden sunulmuştur. Gruplara göre NSE ve S100 β ortalamalarının dağılımı ayrıca Error Bar grafik ile gösterilmiştir.

Gruplar arasında histopatolojik grade ve nörolojik muayene sonuçları arasında fark olup olmadığı ki-kare (χ^2) analizi ile değerlendirilmiştir. Her grubun kendi içinde, 4 farklı zamandaki NSE ve S100 β değer ortalamaları Friedman Testi ile karşılaştırılmıştır, daha sonra wilcoxon testi ile ikili karşılaştırmalar gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında NSE ve S100 β karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır; fark saptanan durumda, fark yaratan grubun belirlenmesi amacıyla gruplar ikişerli olarak Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney-U testi ile karşılaştırılmıştır. Histopatolojik grade ve tavlov skalası arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “0,05” olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

4.1. 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. İloprost ve iloprost + askorbik asit 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. Tarlov skoru açısından iloprost ve iloprost + askorbik asit grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 1. Gruplara Göre Nörolojik Muayenenin Tarlov Skorlamasına Göre Değerlendirmesi

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)
Sham	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	7(100)
Iloprost	2 (28,6)	2 (28,6)	1(14,3)	1(14,3)	0(0)	1(14,3)
Iloprost+Askorbik Asit	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.

Tablo 2. Nörolojik muayene ve Histopatolojik Grade arasındaki ilişki (pearson korelasyon analizi)

Histopatolojik Grade	Tarlov	
	r	p
Nöron	-0,664	<0,001
Myelin	-0,424	0,024
Damar	-0,424	0,024

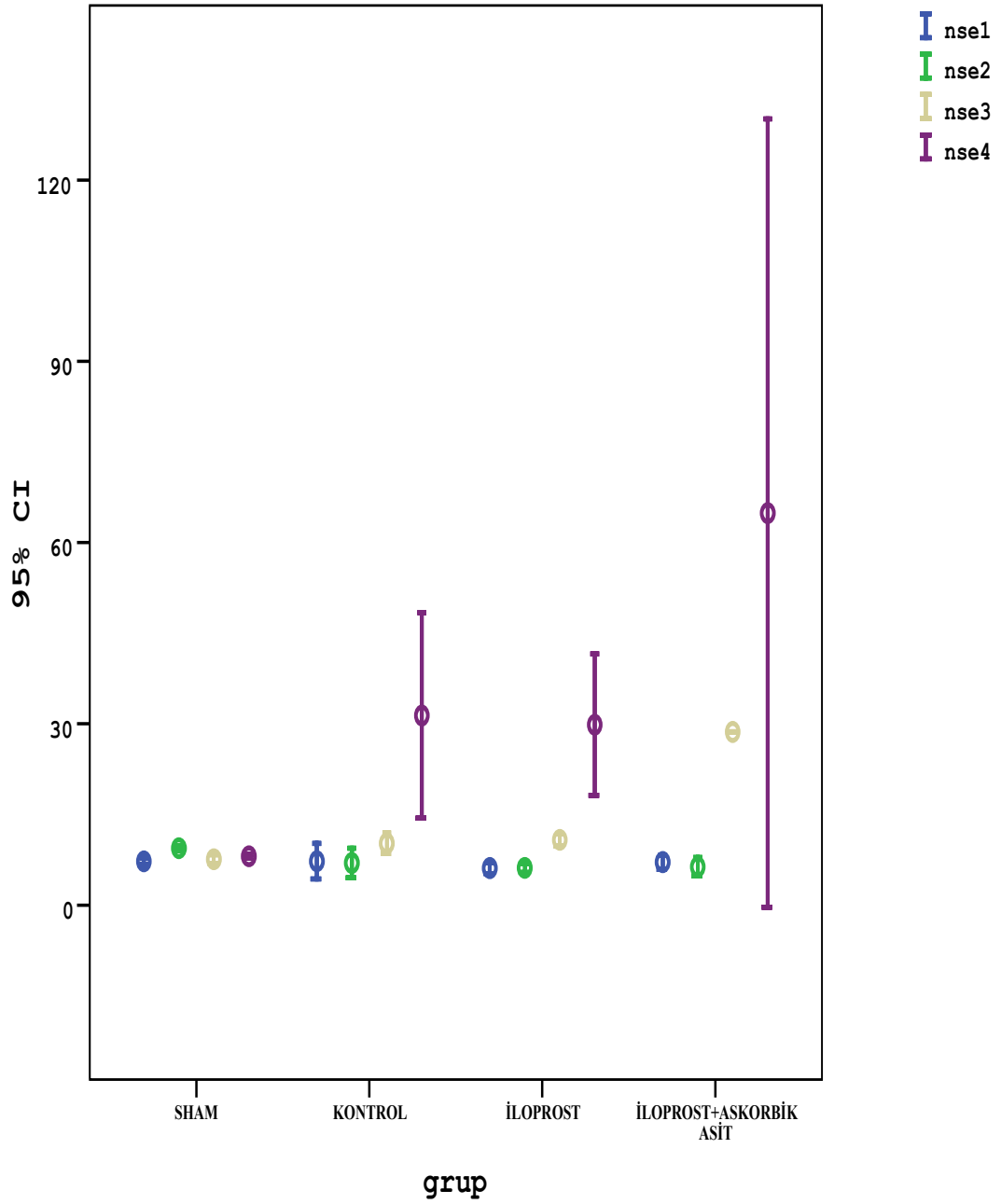
Nörolojik muayene ve histopatolojik grade arasında negatif yönlü ilişki mevcuttu, nörolojik muayenede tarlov skoru yükseldikçe histopatolojik grade'in düştüğü gözlenmiştir; nöronal, myelin ve damarsal histopatolojik grade'ler için sırasıyla $r = -0,664$; $-0,424$ ve $0,424$ 'dür ($p < 0,05$) (Tablo2).

4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 3. Gruplara Göre oklüzyon öncesi sonrası NSE ortalamalarının Dağılımı

Grup	NSE: 0-18 (µg/L)				p*
	(ortalama± SD)				
	Oklüzyon öncesi(nse1)	Oklüzyon sonrası(nse2)	6. saat (nse3)	24. saat (nse4)	
Kontrol	7,26±3,17	6,97±2,63	10,21±1,84	31,39±18,38	0,004
Sham	7,24 ± 0,55	7,65 ± 0,40	7,58±0,80	8,08±0,31	0,059
Iloprost	6,11±0,95	6,16±0,77	10,78±1,06	29,85±12,66	<0,001
Iloprost+Askorbik	7,10±1,26	6,34±1,65	28,66±0,0	64,87±70,52	<0,001
Asit					
p**	0,533	0,004	<0,001	0,005	

*Friedman Testi ** Kruskal-Wallis Testi



Grafik 3. Gruplara Göre oklüzyon öncesi sonrası NSE ortalamalarının Dağılımı

Tablo 3 ve Grafik 3’de gruplara göre oklüzyon öncesi(nse1), oklüzyon sonrası(nse2), 6.saat(nse3) ve 24. saatte(nse4) alınan kan örneklerinden çalışılan NSE değerlerinin ortalamalarının dağılımı görülmektedir.

Her bir grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde sham grubu haricindeki bütün gruplarda oklüzyon öncesi, oklüzyon sonrası, 6.saat ve 24. saatteki NSE değerleri arasında fark saptanmıştır. ($p<0,05$) Sham grubunda oklüzyon öncesi ve oklüzyon sonrası NSE değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sham grubu haricinde, diğer tüm gruplarda 6. saatte NSE değerlerinde anlamlı yükselmeler görülmüş olup, en yüksek değer iloprost + askorbik asit grubundadır. NSE değerleri sham grubu dışında 24. saatte pik değere ulaşmıştır. En yüksek değer iloprost + askorbik asit grubundadır.

4 grubun oklüzyon öncesi NSE değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır($p=0,533$). Oklüzyon sonrası, 6. saat ve 24. saatteki NSE değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$)

Tablo4. Her bir grubun kendi içinde NSE ölçümlerinin ikili karşılaştırması (Test Statistics(d))

grup		nse2 - nse1	nse3 - nse1	nse4 - nse1	nse3 - nse2	nse4 - nse2	nse4 - nse3
SHAM	Z	-2.371(a)	-.763(a)	-2.371(a)	-2.371(b)	-2.371(b)	-1.524(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed) (p değeri)	.018	.445	.018	.018	.018	.128
KONTROL	Z	-.338(b)	-2.197(a)	-2.366(a)	-2.375(a)	-2.366(a)	-2.028(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	.735	.028	.018	.018	.018	.043
İLOPROST	Z	.000(c)	-2.371(a)	-2.371(a)	-2.371(a)	-2.371(a)	-2.201(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	1.000	.018	.018	.018	.018	.028
İLOPROST+ASKORBİK ASİT	Z	-1.185(b)	-2.384(a)	-2.371(a)	-2.371(a)	-2.371(a)	-1.863(a)
	Asymp. Sig. (2-tailed) (p değeri)	.236	.017	.018	.018	.018	.063

nse1- nse2 değerleri karşılaştırıldığında sadece sham grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.($p<0.05$)

nse1-nse3 değerleri karşılaştırıldığında sham grubu haricindeki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.($p<0.05$)

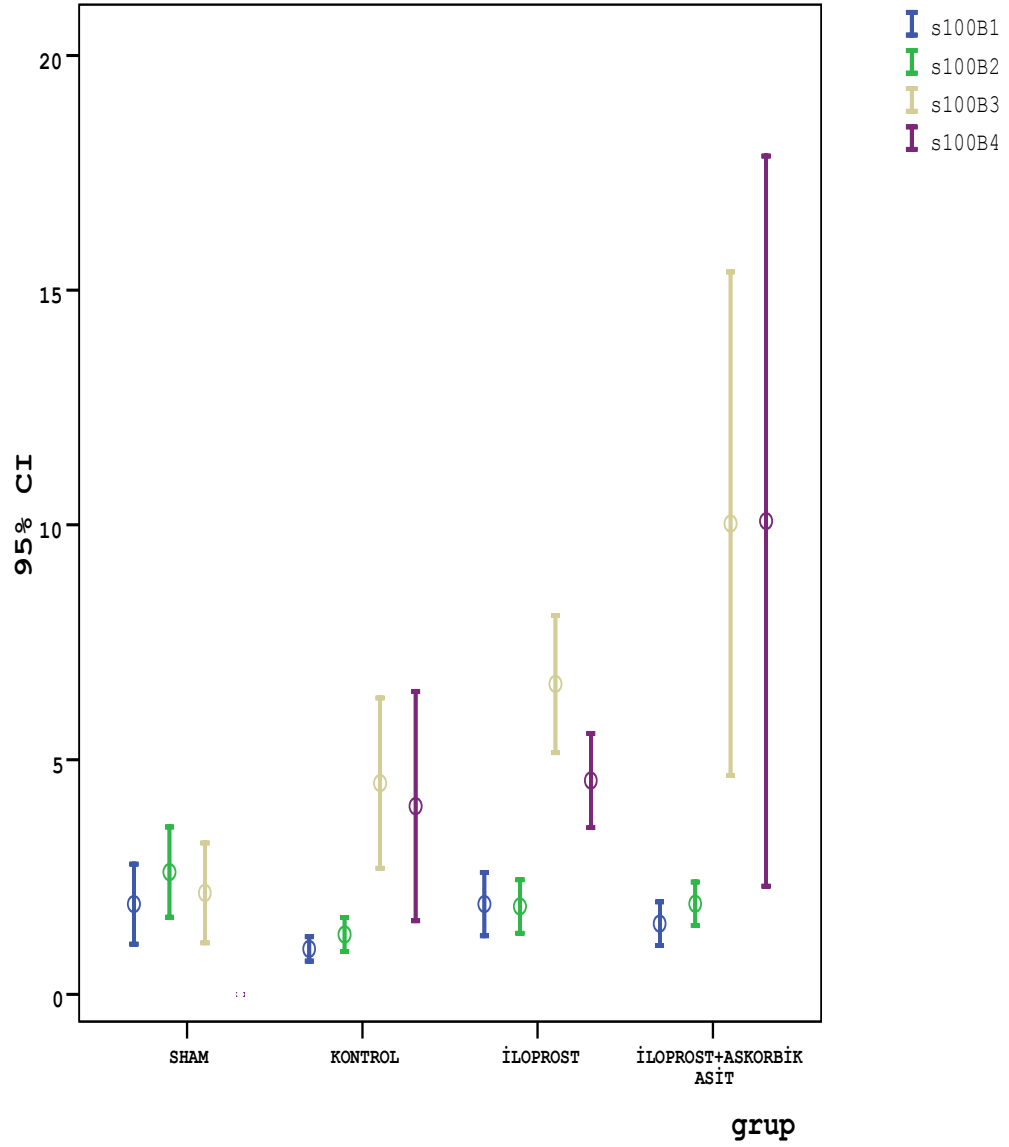
nse1-nse4, nse2-nse3, nse2-nse4 değerleri karşılaştırıldığında ise bütün gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.($p<0.05$)

nse3-nse4 değerleri karşılaştırıldığında, sadece iloprost ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.($p<0.05$)

Tablo 5. Gruplara göre oklüzyon öncesi ve sonrası S100 β ortalamalarının Dağılımı

Grup	S100 β : 0-0.15 ($\mu\text{g/L}$) (ortalama $\pm$ SD)				p*
	Oklüzyon öncesi (S100 β 1)	Oklüzyon sonrası (S100 β 2)	6.saat (S100 β 3)	24. saat (S100 β 4)	
Kontrol	0,96 $\pm$ 0,27	1,27 $\pm$ 0,39	4,50 $\pm$ 1,96	4,00 $\pm$ 2,64	<0,001
Sham	1,92 $\pm$ 0,91	2,60 $\pm$ 1,04	2,16 $\pm$ 1,14	2,22 $\pm$ 0,92	0,653
Iloprost	1,92 $\pm$ 0,72	1,87 $\pm$ 0,61	6,61 $\pm$ 1,58	4,55 $\pm$ 1,08	<0,001
Iloprost+Askorbik Asit	1,50 $\pm$ 0,50	1,93 $\pm$ 0,49	10,02 $\pm$ 5,79	10,08 $\pm$ 8,41	<0,001
p**	0,011	0,015	<0,001	0,002	

*Friedman Testi ** Kruskal-Wallis Testi



Grafik 4. Gruplara Göre oklüzyon öncesi sonrası S100 β ortalamalarının Dağılımı

Tablo 5 ve Grafik 4’de gruplara göre oklüzyon öncesi(S100 β 1), oklüzyon sonrası(S100 β 2), 6.saat(S100 β 3) ve 24. saatte(S100 β 4) alınan kan örneklerinden çalışılan S100 β değerlerinin ortalamalarının dağılımı görülmektedir.

Her bir grup kendi içerisinde değerlendirildiğinde sham grubu haricindeki bütün gruplarda oklüzyon öncesi, oklüzyon sonrası, 6.saat ve 24. saatteki S100 β değerleri arasında fark saptanmıştır ($p<0,05$). Sham grubunda oklüzyon öncesi ve oklüzyon sonrası S100 β değerleri açısından fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Sham grubu haricinde, diğer tüm gruplarda 6. saatte S100 β değerlerinde anlamlı yükselmeler görülmüş olup, en yüksek değer iloprost+askorbik asit grubundadır. 24. saatte ise iloprost + askorbik asit grubunda S100 β değerinde minimal artış varken, kontrol ve iloprost gruplarında S100 β değerlerinde azalma görülmüştür. En fazla düşme iloprost grubundadır. Nitekim 6.saat ve 24. saat S100 β değerleri karşılaştırıldığında sadece iloprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0,05$)

4 grubun oklüzyon öncesi, oklüzyon sonrası, 6. ve 24. saat S100 β değerleri karşılaştırıldığında, tüm zamanlarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Tablo6. Her bir grubun kendi içinde S100 β ölçümlerinin ikili karşılaştırması

grup		S100 β 2- S100 β 1	S100 β 3 - S100 β 1	S100 β 4 - S100 β 1	S100 β 3 - S100 β 2	S100 β 4 - S100 β 2	S100 β 4 - S100 β 3
SHAM	Z	-1.690(a)	-.845(a)	-1.690(a)	-.845(b)	-1.572(b)	-.169(b)
	Asymp. Sig. (2- tailed) (p değeri)	.091	.398	.091	.398	.116	.866
KONTROL	Z	-2.028(a)	-2.366(a)	-2.366(a)	-2.366(a)	-2.366(a)	-1.183(b)
	Asymp. Sig. (2- tailed) p değeri)	.043	.018	.018	.018	.018	.237
İLOPROST	Z	-.681(b)	-2.366(a)	-2.366(a)	-2.366(a)	-2.366(a)	-2.366(b)
	Asymp. Sig. (2- tailed) p değeri)	.496	.018	.018	.018	.018	.018
İLOPROST+ ASKORBİK ASİT	Z	-2.201(a)	-2.371(a)	-2.371(a)	-2.371(a)	-2.371(a)	.000(c)
	Asymp. Sig. (2- tailed) (p değeri)	.028	.018	.018	.018	.018	1.000

S100 β 1 ve S100 β 2 değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubu ve iloprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. $(p<0.05)$

S100 β 1- S100 β 3, S100 β 1- S100 β 4, S100 β 2- S100 β 3, S100 β 2- S100 β 4 değerleri karşılaştırıldığında sham grubu haricindeki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. $(p<0.05)$

S100 β 3- S100 β 4 değerleri karşılaştırıldığında ise sadece iloprost grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. $(p<0.05)$

NSE ve S100 β sonuçlarına göre gruplar arası ikili karşılaştırmalar;

Tablo7. sham ve kontrol grubu ikili karşılaştırması (Test Statistics (b))

	nse1	nse2	nse3	nse4	S100 β 1	S100 β 2	S100 β 3	S100 β 4
Mann-Whitney U	22.000	7.000	5.000	11.000	3.000	5.000	5.000	9.500
Wilcoxon W	50.000	35.000	33.000	39.000	31.000	33.000	33.000	37.500
Z	-.320	-2.261	-2.494	-1.729	-2.750	-2.492	-2.497	-1.919
Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	.749	.024	.013	.084	.006	.013	.013	.055
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.805(a)	.026(a)	.011(a)	.097(a)	.004(a)	.011(a)	.011(a)	.053(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

Tablo8. sham ve iloprost grubu ikili karşılaştırması (**Test Statistics(b)**)

	nse1	nse2	nse3	nse4	S100β1	S100β2	S100β3	S100β4
Mann-Whitney U	9.000	.000	.000	1.000	22.500	12.000	.000	4.000
Wilcoxon W	37.000	28.000	28.000	29.000	50.500	40.000	28.000	32.000
Z	-1.985	-3.169	-3.169	-3.013	-.259	-1.599	-3.130	-2.619
Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	.047	.002	.002	.003	.796	.110	.002	.009
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.053(a)	.001(a)	.001(a)	.001(a)	.805(a)	.128(a)	.001(a)	.007(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

Tablo9. sham ve iloprost + askorbik asit grubu ikili karşılaştırması (**Test Statistics(b)**)

	nse1	nse2	nse3	nse4	S100β1	S100β2	S100β3	S100β4
Mann-Whitney U	22.000	.000	.000	.000	17.000	13.000	.000	1.000
Wilcoxon W	50.000	28.000	28.000	28.000	45.000	41.000	28.000	29.000
Z	-.321	-3.169	-3.347	-3.141	-.960	-1.471	-3.134	-3.006
Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	.748	.002	.001	.002	.337	.141	.002	.003
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.805(a)	.001(a)	.001(a)	.001(a)	.383(a)	.165(a)	.001(a)	.001(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

Tablo10. kontrol ve iloprost grubu ikili karşılaştırması (**Test Statistics(b)**)

	nse1	nse2	nse3	nse4	S100β1	S100β2	S100β3	S100β4
Mann-Whitney U	22.000	19.000	20.000	22.000	3.000	10.000	8.000	14.000
Wilcoxon W	50.000	47.000	48.000	50.000	31.000	38.000	36.000	42.000
Z	-.320	-.704	-.588	-.320	-2.750	-1.861	-2.108	-1.342
Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	.749	.482	.556	.749	.006	.063	.035	.180
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.805(a)	.535(a)	.620(a)	.805(a)	.004(a)	.073(a)	.038(a)	.209(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

Tablo11. kontrol ve iloprost + askorbik asit grubu ikili karşılaştırması (**Test Statistics(b)**)

	nse1	nse2	nse3	nse4	S100β1	S100β2	S100β3	S100β4
Mann-Whitney U	23.000	23.000	.000	15.000	8.000	5.000	3.000	8.000
Wilcoxon W	51.000	51.000	28.000	43.000	36.000	33.000	31.000	36.000
Z	-.193	-.192	-3.343	-1.215	-2.111	-2.494	-2.750	-2.111
Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	.847	.848	.001	.224	.035	.013	.006	.035
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.902(a)	.902(a)	.001(a)	.259(a)	.038(a)	.011(a)	.004(a)	.038(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

Tablo12. iloprost ve iloprost + askorbik asit grubu ikili karşılaştırması (Test Statistics(b))

	nse1	nse2	nse3	nse4	S100β1	S100β2	S100β3	S100β4
Mann-Whitney U	15.500	17.000	.000	12.000	16.000	18.000	11.000	8.000
Wilcoxon W	43.500	45.000	28.000	40.000	44.000	46.000	39.000	36.000
Z	-1.164	-.960	-3.386	-1.601	-1.088	-.832	-1.727	-2.111
Asymp. Sig. (2-tailed) p değeri)	.244	.337	.001	.109	.276	.405	.084	.035
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.259(a)	.383(a)	.001(a)	.128(a)	.318(a)	.456(a)	.097(a)	.038(a)

a Not corrected for ties.

b Grouping Variable: grup

nse1 için sadece sham ve iloprost grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.($p<0.05$) en yüksek değer kontrol grubunda, en düşük değer iloprost grubundadır.

nse2 için fark sham grubundan kaynaklanıyor, sham grubu ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.($p<0.05$) Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. en yüksek değer sham grubundadır.

nse3 için fark sham ve iloprost + askorbik asit gruplarından kaynaklanmaktadır, kontrol ve iloprost grubu hariç diğer tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır.($p<0.05$) diğer gruplara göre en düşük değer sham grubunda, en yüksek değer iloprost + askorbik asit grubundadır.

nse4 için sham ve iloprost + askorbik asit grubu ile sham ve iloprost grubu arasında anlamlı fark bulunmaktadır. ($p<0.05$)

S100 β 1 için fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır, kontrol grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p<0.05$) Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Kontrol grubunda diğer gruplara göre en düşük değer bulunmaktadır.

S100 β 2 için kontrol ile iloprost + askorbik asit grubu ve kontrol ile sham grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p<0.05$)

S100 β 3 için fark sham grubundan kaynaklanmaktadır, iloprost ve iloprost + askorbik asit grubu arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Diğer bütün gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p<0.05$) Sham grubunda diğerlerine göre en düşük değer bulunmaktadır.

S100 β 4 için fark iloprost + askorbik asit grubundan kaynaklanmaktadır, iloprost + askorbik asit grubu ile diğer gruplar arasında ve sham ve iloprost grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. ($p<0.05$) İloprost + askorbik asit grubunda diğerlerine göre en yüksek değer bulunmaktadır.

4.3. HİSTOPATOLOJİ SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

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

Tablo13. Grupların spinal kordun histopatolojik olarak değerlendirme sonuçları

Gruplar	Nöronlar	Miyelinli sinir lifleri	Damar endotel hücreleri
Sham kontrol (n=7)	+	+	+
Kontrol (n=7)	+++	+++	+++
İloprost (n=7)	++	+	++
İloprost ve askorbik asit(n=7)	++	++	+

(+) → Grade 1; (++) → Grade 2; (+++)→ Grade 3

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.

Sham grubunda multipolar motor nöronlar normal çekirdek ve sitoplazmik özellikleri ile izlendi. Dilate granüllü endoplazmik retikulum (GER) tubulusları ile hücrelerin aktif olduğu saptandı. Periselüler ödem izlenmedi (Resim 5). Aynı grupta sinir lifleri incelendiğinde, miyelinli sinir lifleri normal aksonem yapısı ve miyelin kılıfları ile ayırt edildi. Akson içersinde normal yapıdaki mitokondriyonlar, nörotübüller ve nörofilamanlar belirgindi (Resim 6). Sham grubunda damar endotel hücreleri normal çekirdek yapısı ile izlenirken, mitokondriyonlarda irili ufaklı yapıları ile seçildi (Resim7).

İskemi ve reperfüzyon uygulanan kontrol grubunda en belirgin yapısal değişiklik perinöral ve perikapiller ödemdi (Resim 8-9-10). Nöronlarda çekirdek ve çekirdeçik belirgin olarak izlenirken GER tubuluslarında belirgin dilatasyon saptandı. Ek olarak mitokondriyonlardaki kristolizis son derece belirgindi. Bu grupta miyelinli sinir liflerinde de belirgin dejenerasyon saptandı. Miyelin kılıflarda silinme gözlenirken özellikle büyük çaplı liflerde akson çekilmesi belirgindi (Resim 8). Miyelinli sinir lifleri büyük büyültmede incelendiğinde akson çekilmesine ek olarak aksonemde ödem; nörofibril ve nörotubuluslarda silinme, aksoneme ait mitokondriyonlarda kristolizis ilgiyi çekti. Miyelin kılıfta ayrılmalar saptandı (Resim 9). Aynı grupta damar endotel hücreleri incelendiğinde ise yer yer mitokondriyal kristolizis izlenmekle birlikte genel yapı sham kontrol grubuna eşdeşti (Resim10).

İloprost grubunda multipolar motor nöronlar incelendiğinde çekirdek yuvarlak şeklini korurken minimal kromatin kondenzasyonu saptandı. Hücre sitoplazmasında da mitokondriyonlarda yer yer kristolizis izlendi. Kristolizisin bazı mitokondriyonlarda oldukça yaygın olduğu saptandı. GER tubulusları aktifti. Periselüler alanda ödem gözlemlendi (Resim 11). Aynı grubun miyelinli sinir lifleri incelendiğinde miyelinli liflerde incelmeye saptanırken, kalın miyelinli liflerde minimal akson çekilmesi izlendi. Aksonem yapısı genel görünümüyle sham kontrole yakındı. Ancak miyelin kılıfı incelmeye sinir liflerinde belirgin akson çekilmesi, aksoneme ait nörofibril ve nörotübüllerde silinme gözlemlendi. Aksonemde dev mitokondriyonların şekillendiği ilgiyi çekti (Resim 12). Bu grupta damar endotel hücreleri incelendiğinde, intrasitoplazmik ödem ve yer yer mitokondriyal şişkinlik izlendi. İrileşmiş mitokondriyonlar özellikle çekirdek çevresi sitoplazma da ayırt edildi. Perinükleer alandaki mitokondriyonlarda kristolizis belirgindi. Bu grupta perikapiller ödem saptanmadı (Resim13).

İloprost ve askorbik asit uygulanan grupta nöronlara ait incelemede ilk gözlenen bulgu perinöral ödemin bir önceki gruba göre azalmasıydı. Nöron çekirdekleri değerlendirildiğinde ökromatik çekirdek içerisinde çekirdekçik belirgin olarak izlendi. Sitoplazma da mitokondriyal kristolizis belirginken, GER tubuluslarının bir önceki gruba göre aktif olduğu ilgiyi çekti (Resim 14). Aynı gruba ait miyelinli sinir lifleri değerlendirildiğinde küçük çaplı liflerde incelmeye ve aksonemde nörofibril ve nörotübüllerde silinme saptanırken bu bulgunun aksonemdeki ödeme bağlı olduğu kanısına varıldı. Büyük çaplı liflerde miyelin kılıfta ayrılma ve akson çekilmesi dikkati çekti. Bu gruptaki en belirgin yapısal değişiklik aksonemdeki artmış mitokondriyon sayısıydı. Mitokondriyonların hepsi dejeneratif değişiklikler

sergiliyordu. Aşırı şişme, kristolizis ve yer yer çift zar yapısında bozulma ilgiyi çekti (Resim 15). Bu grubun damar endotel hücrelerinde çekirdekte kromatin kondensasyonu izlenirken aksonemde gözlenen dev mitokondriyonlar bu hücrelerde de saptandı. Yer yer gözlenen bu iri mitokondriyonların kristallarının tamamen silindiği ve vakuoler bir görünüm sergilediği, hücre çekirdeğine bası yaptığı izlendi. Bu grupta perikapiller ödem görülmedi (Resim 16).

Tablo 14. Gruplara Göre Spinal Kord Biyopsisi Histopatoloji Sonuçlarının Dağılımı

Grup	Nöron		
	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)
Kontrol	0 (0)	0 (0)	7 (100)
Sham	7 (100)	0 (0)	0 (0)
Iloprost	0 (0)	7 (100)	0 (0)
Iloprost+Askorbik Asit	0 (0)	7 (100)	0 (0)
$\chi^2 = 56,000$ p<0,001			
Grup	Myelinli sinir lifleri		
	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)
Kontrol	0 (0)	0 (0)	7 (100)
Sham	7 (100)	0 (0)	0 (0)
Iloprost	7 (100)	0 (0)	0 (0)
Iloprost+Askorbik Asit	0 (0)	7 (100)	0 (0)
$\chi^2 = 56,000$ p<0,001			
Grup	Damar endotel hücreleri		
	Grade 1 Sayı (%)	Grade 2 Sayı (%)	Grade 3 Sayı (%)
Kontrol	0 (0)	0 (0)	7 (100)
Sham	7 (100)	0 (0)	0 (0)
Iloprost	0 (0)	7 (100)	0 (0)
Iloprost+Askorbik Asit	7 (100)	0 (0)	0 (0)
$\chi^2 = 56,000$ p<0,001			

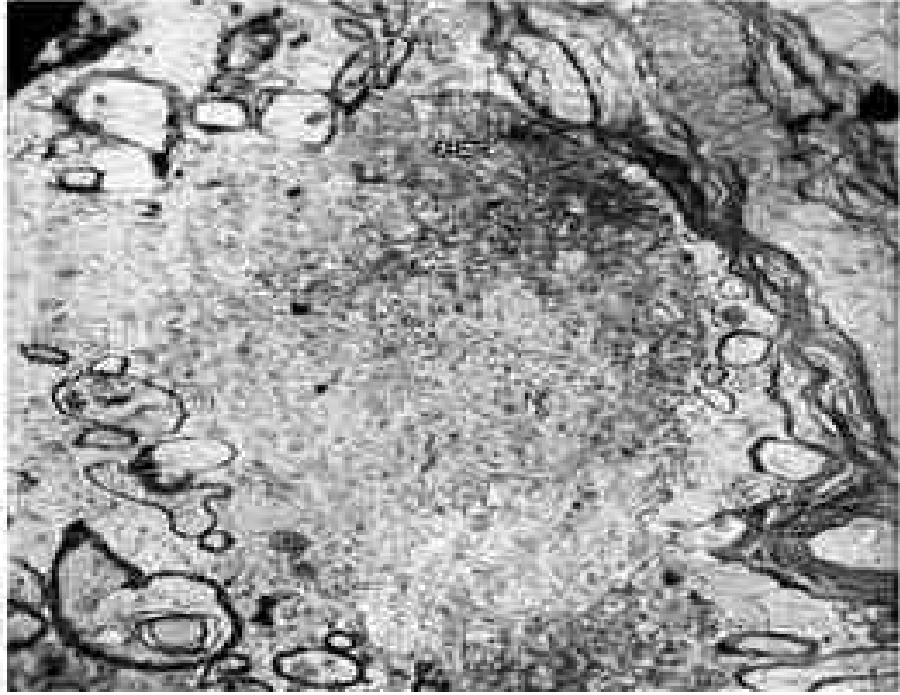
Tablo 14’de gruplara göre spinal kord biyopsisi histopatolojik değerlendirme sonuçlarının dağılımı görülmektedir.

Gruplar arasında her 3 düzeyde yapılan histopatolojik değerlendirmede anlamlı fark saptanmıştır. ($p<0,001$)

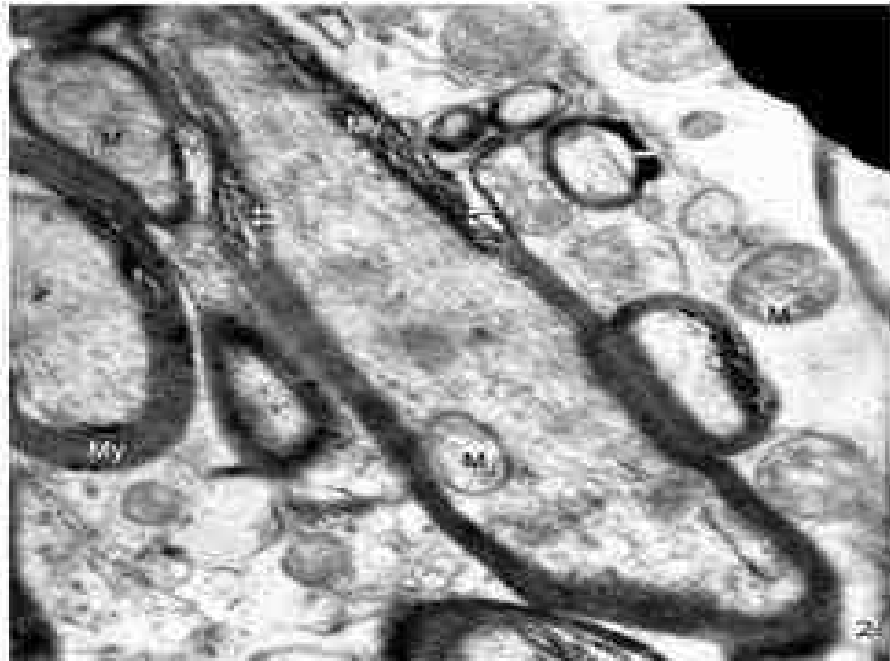
Kontrol grubunda nöronal organel düzeyinde, myelinli sinir liflerinde ve damar endotel hücrelerinde ileri derecede hasar görülürken, sham grubunda minimal hasar tesbit edilmiştir. İloprost grubunda myelinli sinir liflerinde minimal hasar görülürken, damar endotel hücrelerinde orta derecede hasar görülmüştür.

İloprost + askorbik asit grubunda damar endotel hücrelerinde minimal hasar görülmüş olup, myelinli sinir liflerinde orta derecede hasar görülmüştür.

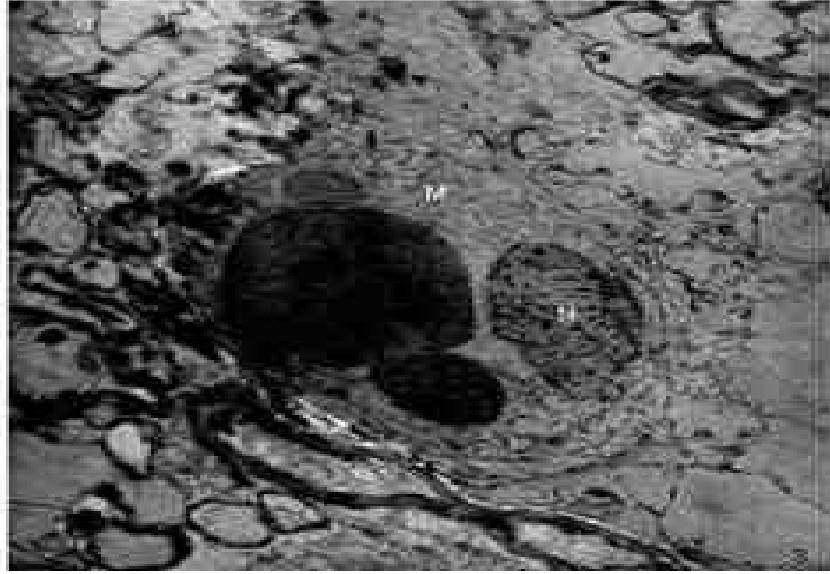
Nöronal organel düzeyinde ise iloprost ve iloprost + askorbik asit grubunda orta derecede hasar görülmüştür.



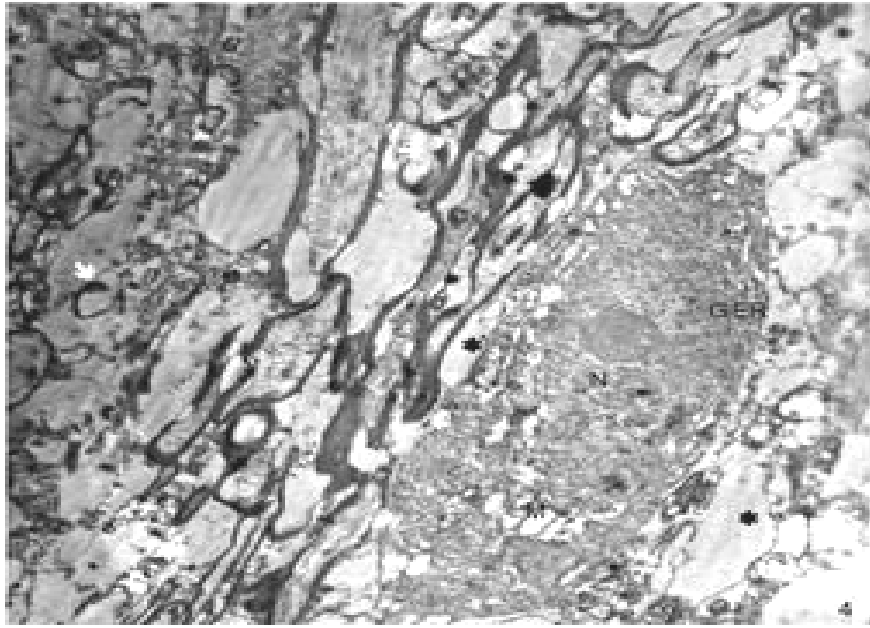
Resim 5: Sham grubunda multipolar motor nöron da çekirdek (N) ve dilate granüllü endoplazmik retikulum (GER) tubulusları görülüyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x3000).



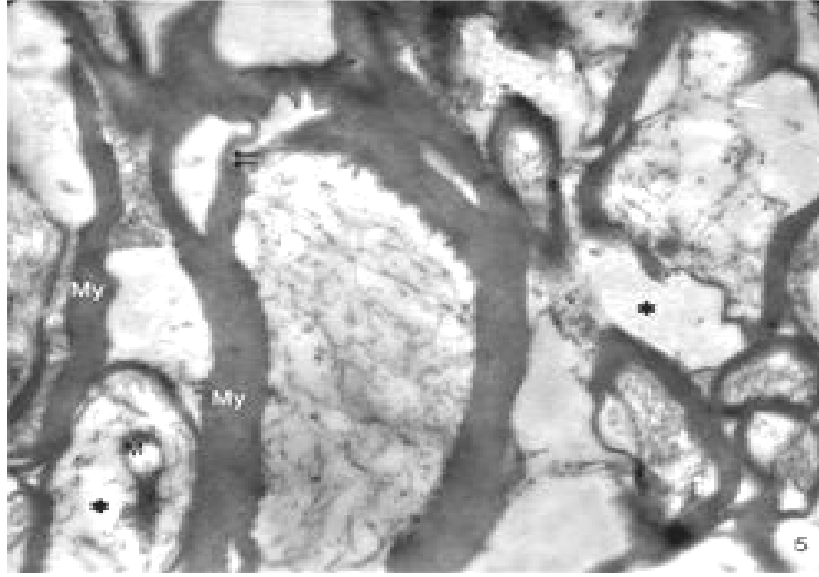
Resim 6: Sham grubunda normal yapıdaki miyelinli (Myl), sinir lifleri akson içersinde normal yapıdaki mitokondriyonlar (Mt), miyelin kılıfta ayrılmalar (⇌), aksonda çekilmeler (→) izleniyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x12000).



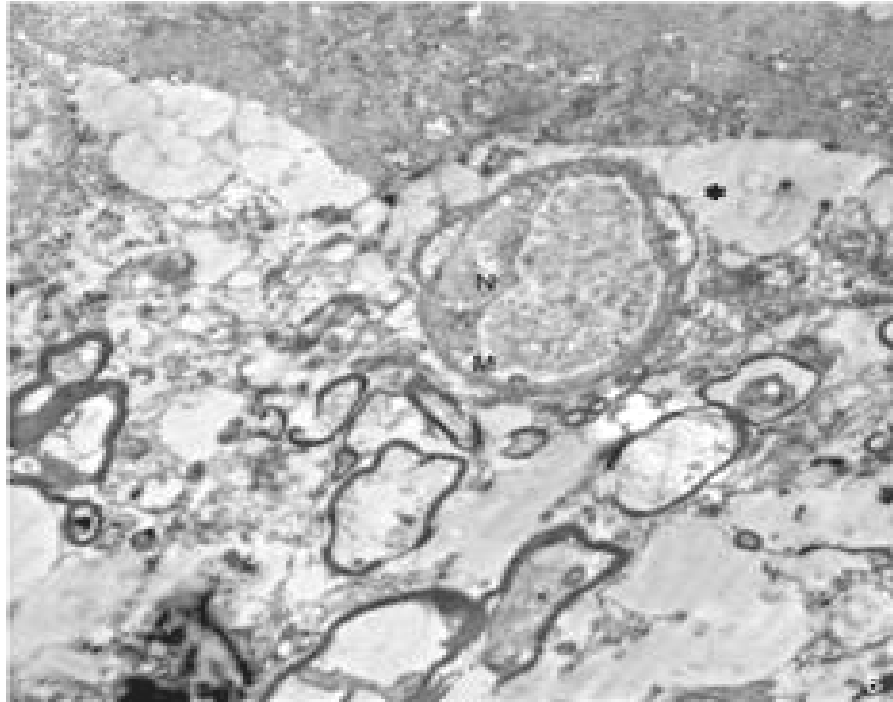
Resim 7: Sham grubundaki damar endotel hücre çekirdeği (N) ve mitokondriyonlar (Mt) görülüyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x4400).



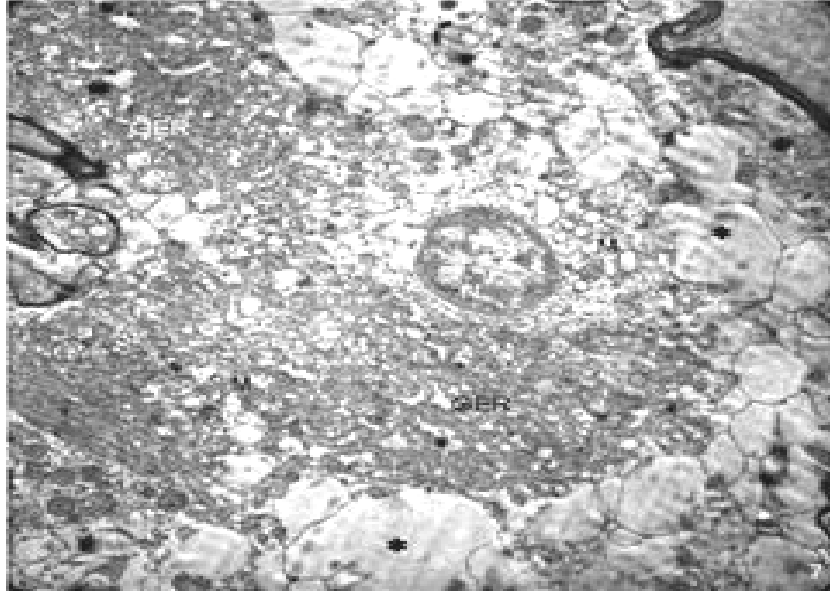
Resim 8: İskemi ve reperfüzyon uygulanan kontrol grubunda multipolar nöron çekirdeği (N), dilatasyon gösteren GER tubulusları, kristolizis izlenen mitokondriyonlar (Mt), miyelin kılıflarda silinme (➔), perinöral ödem (*) ve akson çekilmesi (†) görülüyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x3000).



Resim 9: İskemi ve reperfüzyon uygulanan kontrol grubunda miyelinli (Myl) sinir lifleri, akson çekilmesi (†), aksonemde ödem (*), aksoneme ait mitokondriyonlarda (Mt) kristolizis, miyelin kılıftadaki (⇔) ayrılmalar izleniyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x12000).



Resim 10: İskemi ve reperfüzyon yapılan kontrol grubunda damar endotel hücre çekirdekleri (N) mitokondriyonlar (Mt), peri kapiller ödem (*) görülüyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x4400).



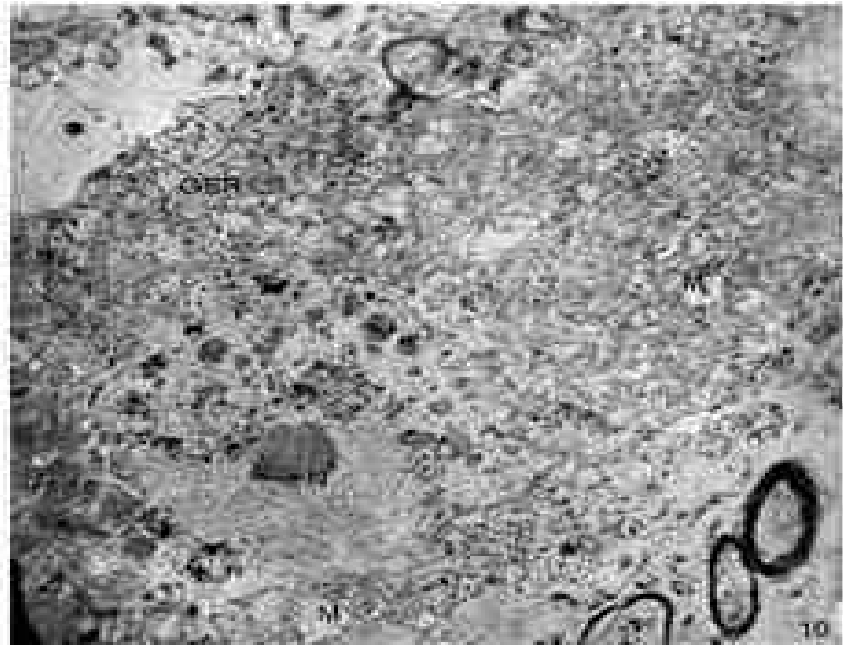
Resim 11: İloprost grubunda multipolar motor nöron çekirdekte (N) kromatin kondenzasyonu (◄), aktif GER tubulusları, mitokondriyal (Mt) kristolizis, periselüler ödem (*) izleniyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x 3000).



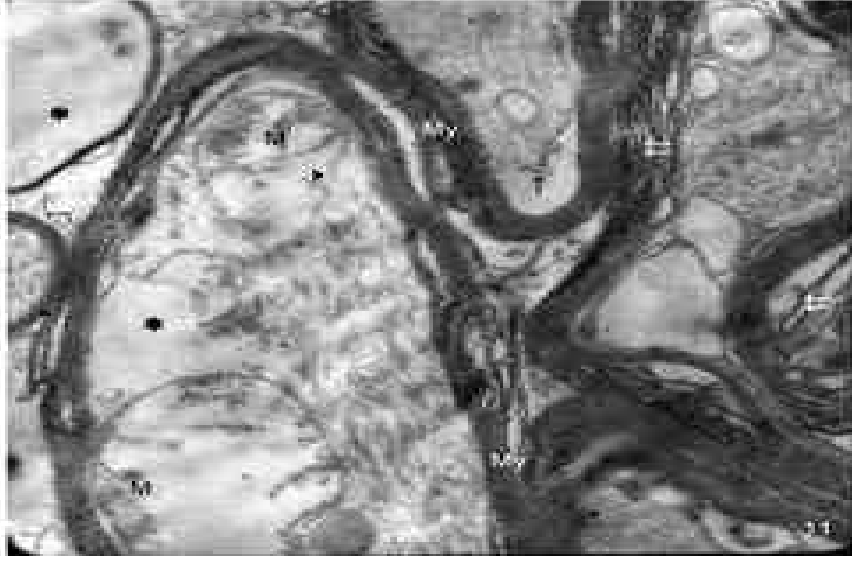
Resim 12: İloprost grubunda miyelinli (Myl) sinir lifleri, bazı liflerde miyelin kılıfta incelme (➔), akson çekilmesi (↑), aksonemde dev mitokondriyonlar (Mt) ve miyelin kılıfta ayrılmalar (⇔) gözleniyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x12000).



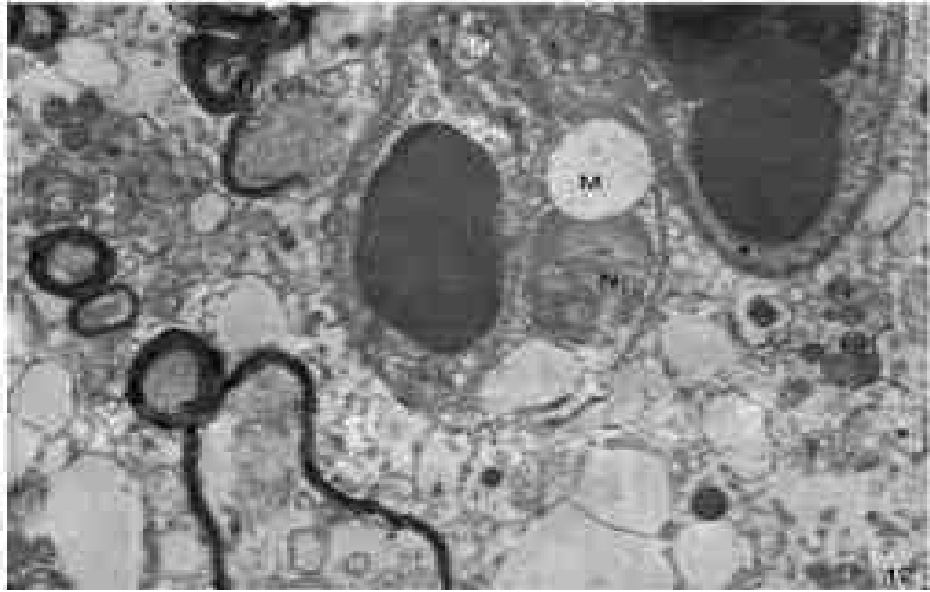
Resim 13: İloprost uygulanan grupta damar endotel hücre çekirdeği (N), intrasitoplazmik ödem (*), mitokondryonlar (Mt) izleniyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x4400).



Resim 14: İloprost ve askorbik asit uygulanan grupta ökromatik multipolar motor nöron çekirdeği (N), kristolizis görülen mitokondriyonlar (Mt), GER tubulusları görülüyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x3000).



Resim 15: İloprost ve askorbik asit grubuna ait miyelinli (Myl) sinir lifleri, küçük çaplı liflerde incelme ve aksonemde ödem (*), Büyük çaplı liflerde miyelin kılıfta ayrılma (⇨), akson çekilmesi (†), aksonemdeki dev mitokondriyonlar (Mt), yer yer izlenen mitokondriyon çift zar yapısında bozulma(►) ilgiyi çekti (Uranil asetat& Kurşun sitrat x12000).



Resim 16: İloprost ve askorbik asit grubunun damar endotel hücre çekirdeği (N), endotel hücrelerindeki çekirdeğe bası yapan dev mitokondriyonlar (Mt) izleniyor (Uranil asetat& Kurşun sitrat x4400).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İnen torasik ve TAA cerrahisinde spinal kordun iskemisine bağılı ortaya çıkan parapleji ve paraparezi, vasküler cerrahideki gelişmelere rağmen, halen en korkulan ve insan hayatında tahribe yol açan en önemli nonfatal 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 arttırılması,
- 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 klempleme 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 kord korumaya yönelik, tüm otoriteler 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]. Kouchoukos ve arkadaşları tarafından hipotermik sirkülatuar arreste ilave olarak kullanılmış ve iyi sonuçlar bildirilmiştir[49].

Spinal kordda yaygın olduğu bilinen NMDA reseptörleri iskemi sırasında aşırı uyarılarak hücrede elektrolit dengesini bozmakta ve hücre ölümüne neden olmaktadır. NMDA reseptörlerinin deksrrofan, memantin, riluzol gibi ilaçlarla bloke edilmesi, NMDA aracılı sitotoksiteyi önleyerek spinal kord hasarını azaltmaktadır veya spinal kordun iskemiye toleransını artırarak daha güvenli kros klemp zamanı elde edilmesini sağlamaktadır[102-105].

Reperfüzyon hasarının giderilmesi veya azaltılması amacıyla serbest radikal gidericiler, immün sistem modulatorleri ve adenozin gibi ajanların kullanımı son yıllarda pek çok taraftar bulmuştur. Serbest radikal gidericilerden allopurinol, transferin, albümin, deferroksamin, vitamin E kullanılarak pek çok pozitif sonuçlar yayınlanmıştır. Deferroksaminin spinal kordu koruyucu etkisi olduğu bazı çalışmalar ile ortaya konmaktadır[53, 106, 107].

Allopurinolün iskelet kası üzerinde iskemi-reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi olduğu gösterildi. Ancak Qayumi ve arkadaşları allopurinolün spinal kordu koruyucu etkisi olmadığını gösterdiler. Daha sonraki yıllarda doğum asfiksisine bağlı olarak bebeklerde gelişen beyin hasarını allopurinolün önlediği yapılan çalışmalar ile gösterildi. Clancy ve arkadaşları, bebeklerde derin hipotermi ile yapılan kalp cerrahisinde allopurinolün hem kalp hem de sinir dokusu üzerinde koruyucu etkileri gösterildi[53, 106-109].

Kızıltepe ve arkadaşlarının yaptığı deneysel çalışmada ise kırmızı şarapta bulunan resveratrolun spinal kord iskemisinden 30 dakika öncesinde verilmesinin, spinal kordun iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını göstermişlerdir[110].

Tagami ve arkadaşları, Vitamin E'nin beyin dokusunu iskemi-reperfüzyon hasarından koruduğunu gösterdiler. Aynı çalışmada Vitamin E gibi allopurinolünde kortikal apoptozisi önleyici etkisi ortaya konuldu[111]. Başka bir çalışmada tavşanlarda hipotermik ringer laktat + L-Karnitin ve hipotermik ringerlaktat + metilprednizolon +VitaminE + Vitamin C solusyonları verilerek spinal kord hasarına karşı koruyuculuk sağlandı[112].

Spinal kordun iskekiye karşı toleransını arttırmak içinde birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler arasında hipotermi, anestejik ajanlar, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokörleri, uyarıcı aminoasit antagonistleri sayılabilir.

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

Coşkun ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada, 15 dakikalık aortik oklüzyon uygulamışlar ve iloprost verilmesinin spinal kord iskemiden koruduğunu göstermişlerdir[114]. Yine bu çalışmaya benzer olarak, Silistireli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 dakikalık oklüzyon uygulanmış, oklüzyondan 10 dakika önce ve reperfüzyonun ilk saatinde iloprost devam edilmiştir. Bu çalışmada da iloprostun iskeki reperfüzyon hasarını azalttığı gösterilmiştir[115].

Biz çalışmamızda TAA cerrahisinde kritik iskemik süre olan 30 dakikalık oklüzyon uygulamasında iloprostun koruyucu etkinliğini araştırdık. Ve benzer sonuçlara ulaştık.

Katırcıoğlu ve arkadaşlarının[116, 117] yaptıkları deneysel çalışmaya benzer dozlarda kullandığımız iloprostu, bu çalışmadan farklı olarak, oklüzyondan 20 dakika önce başladık. Bunun nedeni iloprostun kararlı durum konsantrasyonuna intravenöz verildikten 10-20 dakika sonra ulaşmasıdır. Ayrıca çalışmamızda iloprost infüzyonuna reperfüzyonun ilk 2 saatinde devam ettik. Bunun sebebi ise iloprostun plazma yarı ömrü 0.5 saattir, bunun sonucu olarak infüzyonun sona ermesinden

hemen 2 saat sonra madde düzeyi denge konsantrasyonunun % 10'unun altına düşer. Ve bu uygulama ile reperfüzyon süresince iloprostun etkinliğinin devam etmesini ve etkinliğini arttırmayı amaçladık.

Prostoglandin ve prostosiklinin spinal kord iskemik hasarını azalttığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir[117, 118].

Bu çalışmanın amacı bir prostasiklin analogu olan iloprostun, spinal kord iskemisi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkilerini ve iloprost'a askorbik asit ekleyerek antioksidan özelliğinden faydalanarak koruyucu etkiye katkısını araştırmayı amaçladık.

Boğa ve arkadaşlarının iloprostta N-asetil sistein (NAC) ekleyerek spinal kord iskemisindeki koruyuculuğuna katkısını araştırdıkları çalışmada ise iloprost ve NAC'ın birlikte kullanımının daha etkin olduğunu göstermişlerdir[119].

Askorbik asidin serbest radikal temizleyici etkisi, antioksidan etkisi ve lipid peroksidasyonunu önleyici etkileri ile organları iskemisi reperfüzyon hasarından koruyucu etkileri bilinmektedir. İloprost vazodilatasyon ve lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, nöronal ve endotelial reperfüzyon hasarını azaltır. İloprost, intraselüler cAMP konsantrasyonunu düzenleyerek, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, nötrofil adezyonunun azalması, serbest radikal temizleyici etkiler gösterir ve vasküler fonksiyonların devamlılığını sağlar. Tüm vücutta mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan iloprost, iskemisi ve reperfüzyon sonrasında ATP oluşumunu uyararak, iskemisi-reperfüzyon hasarında azaltabilir.

Yapılan deneysel çalışmanın istatistiksel analiz sonuçları, iloprost grubunda ve iloprost + askorbik asit grubunda nörolojik ve histopatolojik sonuçların kontrol grubuna göre anlamlı olduğu ve deneklerin bundan yararlandığını göstermektedir. Yapılan nörolojik değerlendirme tarlov skorlamasına göre yapıldı ve sonuçların iloprost ve iloprost + askorbik asit grubunda kontrol grubuna göre daha iyi olduğu görüldü. İloprost ve iloprost + askorbik asit grubu arasında ise anlamlı fark görülmedi.

Histopatolojik değerlendirme sonucunda, iskemi ve reperfüzyon uygulanan grupta doku genelinde ödem, nörona ait organellerde ve miyelinli sinir liflerinde degenerasyon izlenirken, iloprost grubunda dejeneratif değişikliklerin devam edip, mitokondriyal dejenerasyonun arttığı saptanırken, perikapiller ödemin engellendiği dikkati çekti. İloprost ve askorbik asit uygulaması yapılan grupta ise tüm alanlarda organel dejenerasyonu gözlenmekle birlikte, doku genelinde ödemin engellendiği gözlemlendi. Bu çalışma sonucunda iloprost ve askorbik asitin iskemi ve reperfüzyon sonucu gerçekleşen doku ödeminin azalttığı ve askorbik asitin perikapiller, iloprostun ise perinöral ödemde etkin koruyucu olduğu saptanırken, her iki ajanında organel düzeyinde koruyucu etkiye sahip olmadıkları kanısına varıldı.

Katırcıoğlu ve arkadaşlarının köpeklerin kullanıldığı başka bir deneysel çalışmada ise, 60 dakikalık aortik oklüzyon uygulanmış ve iloprost uygulanan hayvanlarda mitokondriyal hasar ve vakuolizasyonun daha az olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise iloprostun organel düzeyinde koruyucu etkinliğinin olmadığı görüldü[117]. Bu durum ise uzun süreli aortik oklüzyon uygulanan deneklerde iloprostun organel düzeyinde koruyucu etkinliğinin başlamış olabileceğini ve güvenli

iskemik süre ile ilgili daha çok deneysel çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Özkısacık ve arkadaşlarının tavşanlarda oluşturulan aortik oklüzyon ile yaptıkları deneysel çalışmada siklosporinA'nın spinal kord iskemisinde koruyuculuğunu araştırdıkları çalışmada biyokimyasal parametrelerden NSE ve nitrik oksit (NO) kullanılmıştır. Bu çalışmada siklosporin uygulanan grupta biyokimyasal parametrelerin düştüğü görülmüştür[120].

Biyokimyasal parametrelerden S100 β sonuçları değerlendirildiğinde; sham grubu haricindeki gruplarda 6. saatte S100 β değerleri pik yapmış olup, 24. saatte iloprost + askorbik asit grubunda anlamlı değişiklik görülmezken, kontrol grubunda minimal düşme görülmüştür. Yapılan ikili karşılaştırma sonucunda, 6. saat ve 24. saat S100 β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p>0,05$). İloprost grubunda ise 24. saatteki S100 β değerinde anlamlı düşme görülmekte olup, histopatolojik ve nörolojik değerlendirmelerle korelasyon göstermektedir. İloprost grubunda yapılan ikili karşılaştırma sonucunda, 6. saat ve 24. saat S100 β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır ($p<0,05$). Bu da iloprostun spinal kordu koruyuculuğunu desteklemektedir. Özkısacık ve arkadaşlarının siklosporin A ile yaptığı deneysel çalışmada, S100 β değerleri spinal kord hasarının azaltılmasına paralel olarak azalmış olup, bizim çalışmamızdaki sonuçlarla korelasyon göstermektedir[120]. Yine aynı çalışmada NSE değerleri spinal kord hasarının azaltılmasına paralel olarak azalmıştır. Bizim çalışmamızda NSE değerleri, histopatolojik ve nörolojik değerlendirme sonuçlarıyla korelasyon göstermemektedir. İloprost ve iloprost + askorbik asit grubundaki histopatolojik değerlendirme

sonuçlarına göre, iloprostun ve askorbik asidin organel düzeyde koruyuculuğunun olmaması, yalnızca perikapiller ve perinöral ödemi azaltarak iskemi reperfüzyon hasarını azalttığını düşündürmektedir. Bu durumda organel hasarına sekonder olarak NSE değerlerinin yüksek çıkmasını desteklemektedir.

Sonuç olarak iskeminin 20 dakika öncesinde ve reperfüzyonun başlangıcında intravenöz iloprost uygulamasının, spinal kordun korunmasında faydalı olduğu, bu uygulamanın diğer koruyucu metodlarla kombine edilmesinin TAA cerrahisi uygulanan hasta grubunda nörolojik komplikasyon görülme sıklığını azaltacağı kanısındayız. Fakat iloprost verilme dozu ve koruyuculuğundaki güvenli kros klemp zamanı ile ilgili daha pek çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmadaki verilerin sonuçlarına göre, iloprostta askorbik asit eklemenin; perikapiller ödemi azaltarak koruyuculuğa ek bir katkı sağladığını söyleyebiliriz.

6. ÖZET

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

Bu çalışmanın amacı bir prostasiklin analogu olan iloprostun, spinal kord iskemisi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkilerini ve iloprost'a askorbik asit ekleyerek koruyucu etkiye katkısını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, toplam 28 adet, ağırlığı 2300-2700 gr olan, beyaz yeni zellanda tavşanı kullanıldı. Renal arterlerin hemen üzerinden buldog klemplerle 30 dakikalık aortik oklüzyon uygulanarak, iskemi oluşturuldu.

Denekler, sham grubu (n:7), kontrol grubu (n:7), iloprost grubu (n:7), iloprost + askorbik asit grubu olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Aortik oklüzyon uygulanan

gruplarda oklüzyon öncesi, oklüzyonun bitiminde ve reperfüzyonun 6.saatinde ve 24. saatinde biyokimyasal parametreler (nöron spesifik enolaz, S100 β) için kan örnekleri alındı. 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. Nörodejenerasyon açısından yapılan incelemede spinal kord nöronlarındaki 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 değerlendirme sonucunda, iloprost ve askorbik asitin, iskemi ve reperfüzyon sonucu gerçekleşen doku ödemi azalttığı ve askorbik asitin kapiller, iloprostun ise nöronal ödemi azaltmada etkin koruyucu olduğu saptanırken, her iki ajanında organel düzeyinde koruyucu etkiye sahip olmadıkları kanısına varıldı.

Biyokimyasal parametrelerden S100 β sonuçları değerlendirildiğinde sham grubu haricindeki gruplarda 6. saatte S100 β değerleri pik yapmış olup, 24.saatte iloprost ve askorbik asit grubunda anlamlı değişiklik görülmezken, kontrol grubunda minimal düşme görülmüştür. İloprost grubunda ise 24. saatteki S100 β değerinde anlamlı

düşme görülmekte olup, histopatolojik ve nörolojik değerlendirmelerle korelasyon göstermektedir. Bu da iloprostun spinal kordu koruyuculuğunu desteklemektedir. NSE değerleri bizim çalışmamızda, histopatolojik ve nörolojik değerlendirme sonuçlarıyla korelasyon göstermemektedir. Bunun sebebi olarak iloprost ve iloprost + askorbik asit grubundaki histopatolojik değerlendirme sonuçlarına göre iloprostun ve askorbik asidin organel düzeyde koruyuculuğunun olmadığı yalnızca perikapiller ve perinöral ödemi azaltarak iskemi reperfüzyon hasarını azalttığı görülmektedir. Bu durumda organel hasarına sekonder olarak NSE değerlerinin yüksek çıktığını düşünmekteyiz.

Sonuç: Yapılan deneysel çalışmanın istatistiksel analiz sonuçları, iloprost grubunda ve iloprost + askorbik asit grubunda nörolojik ve histopatolojik sonuçların kontrol grubuna göre anlamlı olduğu ve deneklerin bundan yararlandığını göstermektedir. Sonuç olarak iskeminin öncesinde ve reperfüzyonun başlangıcında intravenöz iloprost ve askorbik asit uygulamasının, spinal kordun korunmasında faydalı olduğu, bu uygulamanın diğer koruyucu metodlarla kombine edilmesinin TAA cerrahisi uygulanan hasta grubunda nörolojik komplikasyon görülme sıklığını azaltacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Aorta; Torakoabdominal Aort Cerrahisi; İloprost Farmakolojisi; İskemi Korunma ve Kontrol; Spinal Kord Kan Sunumu; Vazodilatör Ajanların Farmakolojisi

7. 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 iloprost as an ischemia-reperfusion injury protector and consider iloprost's effectivity with the synergy of ascorbic acid.

Material and Method: We used 28 New Zealand Rabbits weighted between 2300-2700 grams in this study. Ischemia formed with bulldog clamps applied on Aorta just above the Renal Arteries for 30 minutes. The test subjects divided four groups:

Sham group (n:7), Control group (n:7), Iloprost group (n:7), Iloprost + ascorbic acid group. The blood specimens obtained before aortic occlusion, occlusion ending, 6.th and 24.th hours of reperfusion. Blood specimens studied for biochemical parameters

of neuron specific enolase and S100 β . In 48.th hour, the subjects evaluated neurologically with tarlov scale. After neurologic evaluation, the subjects sacrificed with high doses of ketamine+xylazine and their thoracolumbar level spinal cords extracted to be examined histopathologically with electron 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; iloprost and ascorbic acid found to reduce the ischemia-reperfusion tissue edema and concluded that ascorbic acid is protective in capillary level and iloprost is protective in neuronal edema. Both of these agents are not protective in organel level.

If biochemical parameters regarded; beside the sham group, the other groups S100 β results peaks at first 6.th hour, the change of the 24.th hour of iloprost and ascorbic acid groups is not meaningful and the control group shows minimal decrease. The iloprost group's first 24.th hour S100 β value decrease is meaningful and corralates with histopathologic and neurologic assesments. This finding supports the thesis of ilioprost's spinal cord protectivity. NSE assesments of our work is not corralated with histopathologic and neurologic results. The cause of this is thought to be the result of iloprost's and ascorbic acid's lack of the organel level protectivity. Iloprost and ascorbic acid decrease the ischemia reperfusion injury just because they reduce

pericapillary and perineural edema. In this case NSE values found to be high because of the organel level injury happened in the tissue.

Result: This experimental work's statistical analysis report shows that; iloprost and iloprost + ascorbic acid groups subjects benefited the treatments. This can be seen either in histopathological and neurological results or in statistical conclusions outcome. As a result; implementation of iloprost and ascorbic acid 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 patience group.

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

8. KAYNAKLAR

1. 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.
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. Dommisse, 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.
4. Dommisse, G.F., The Arteries and Veins of the Human Spinal Cord From Firth. Edinburgh, Churchill Livingstone,, 1975.
5. Hollier, L.H., Causes and prevention of spinal cord ischemia, in Veith FJ (ed). Current Critical problems in Vascular Surgery, St. Louis, MO, Quality Medical Publishing, 1990. **Vol 2**.
6. 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.
7. Safi, H.J. and Miller, C.C., Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair. Ann Thorac Surg 1999. **67**: p. 1937-9.
8. 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.

9. Cambria, R.A., Gloviczki, P., Stanson, A.W., et al., Outcome and expansion rate of 57 Thoracoabdominal aortic aneurysms managed nonoperatively. *Am J Surg* 1995. **170**: p. 213-217.
10. Galla, J.D., Ergin, M.A., Lansman, S.L., et al., Identification of risk factors in patients undergoing Thoracoabdominal aneurysm repair. *J Card Surg* 1997. **12**: p. 292-299.
11. Pitt, M.P.I. and Bonser, R.S., The natural history of thoracic aortic aneurysm disease: An Overview. *J Card Surg* 1997. **12**: p. 270-278.
12. Sakai, L.Y., Keene, D.R., and Engvall, E., Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*, 1986. **103**: p. 2499.
13. Svensson, L.G. and Crawford, E.S., Pathophysiology of aortic crossclamping and influence of spinal cord anatomy. In: Svensson L.G, Crawford E.S, eds. *Cardiovascular and vascular disease of the aorta*. U.S.A. W.B.Saunders Company., 1997: p. 226-247.
14. Wadouh, F., Lindemann, E.F., Arndt, C.M., et al., The arteria radicularis magna anterior as a decisive factor influencing spinal cord damage during aortic occlusion. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 1984. **88**: p. 1-10.
15. 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.
16. Grace, P.A., Ischemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery*, 1994. **81**: p. 637-47.

17. Braughler, J.M. and Hall, E.D., Central nervous system trauma and stroke. Biochemical and lipid peroxidation. . *Free Radic Biol Med*, 1989. **6**: p. 289-301.
18. Jacobs, T.P., Kempinski, O., Mc Kinley, D., et al., Blood flow and vascular permeability during motor dysfunction in a rabbit model of spinal cord ischemia. . *Stroke*, 1992. **23**: p. 367-73.
19. 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.
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. 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.
23. Hazim J. Safi, Anders, W., and Charles C. Miller, Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. . *Ann Thorac Surg* 1998. **66**(1204-9).
24. 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.

25. Nicholas, T.K., Spinal cord ischemic injury: Is it preventabl? Seminars in Thoracic and Cardiovasc Surgery., 1991. **3**: p. 323-328.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.

33. 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.
34. 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.
35. 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 lokalization 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 after 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 cardiopulmoner 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 motor-evoked 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 paraplegia in pigs by selective segmental artery perfusion during aortic cross-clamping. *J Vasc Surg*, 2000. **32**: p. 160-170.
57. Grabitz, K., Sandman, W., Stühmeier, 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 motor-evoked potential response to ischemic spinal cord damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992 Aug. **104**(2): p. 262-72.
62. Kalkman, C.J., Drummand, 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., İloprost 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: seventeenth official report-2000. J Heart Lung Transplant 2000. **19**: p. 909-31.
71. Krause, W. and Kraiss, T.h., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the prostacyclin 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. Schitteck, 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 receptör 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 N-acetyl-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. Koç, 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, Ö., İslamoğlu, 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 dextrophan: Comparision of several methods of administration. J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **122**(5): p. 979-985.
103. Görgülü A, Kins T, and S., Ç., 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, Heurteaux 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., İ., Vitamin E prevents apoptosis in cortical neurons during hypoxia and oxygen reperfusion. *Lab Invest.*, 1998 Nov. **78**(11): p. 1415-1429.
112. Tetik Ö, Atay Y, and Çalkavur 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. Coşkun 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, Yılmaz 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. Katircioglu SF, Küçükaksu DS, Küplülü S, et al., Effects of prostacyclin on spinal cord ischemia: Experimental study. *Surgery*, 1993 Jul. **114**(1): p. 36-39.
117. Katircioğlu SF, Ulus AT, Gökçe P, et al., İloprost protects the spinal cord during aortic cross-clamping in a canine model. *J Cardiovasc Surg*, 2000. **41**: p. 89-93.
118. Ohteka H, Urayoma H, Katda S, et al., Prevention of spinal cord ischemia by selective arterial infusion of prostoglandin E1. *J Vasc Surg*, 1998. **28**: p. 301-307.
119. Boga M, Discigil B, Ozkisacik EA, et al., The combined effect of iloprost and N acatylcysteine in preventing spinal cord ischemia in rabbits. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006 Apr. **31**(4): p. 366-372.
120. Ozkısacık EA, Discigil B, Boga M, et al., Effects of cyclosporin a on neurological outcome and serum biomarkers in the same setting of spinal cord ischemia model. *Ann Vasc Surg*, 2006. **20**(2): p. 243-249.