



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TAVŞAN MODELİNDE SPİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARININ AZALTILMASINDA N-ASETİL SİSTEİN'İN
ETKİNLİĞİ**

Dr. Özgür ÇOKÜNLÜ

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**TAVŞAN MODELİNDE SPİNAL İSKEMİ REPERFÜZYON
HASARININ AZALTILMASINDA N-ASETİL SİSTEİN'İN
ETKİNLİĞİ**

Dr. Özgür ÇOKÜNLÜ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Işık ŞENKAYA

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	iii
GİRİŞ	1
Spinal Kordun Kanlanması	
Reperfüzyon Hasarı	
N-asetilsisteinin (NAC) Antioksidan Etkisi	
GEREÇ ve YÖNTEM	7
Anestezi ve Cerrahi Girişim	
Nörolojik Değerlendirme	
Histopatolojik Değerlendirme	
İstatistiksel Analiz	
BULGULAR	10
TARTIŞMA ve SONUÇ	19
KAYNAKLAR	25
TEŞEKKÜR	32
ÖZGEÇMİŞ	33

ÖZET

Aort cerrahisinde spinal kord iskemisi, anestezi ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelere rağmen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. İskemi reperfüzyon hasarının etkilerini azaltmak amacıyla çeşitli farmakolojik ajanlarla ilgili pek çok çalışmaya rağmen rutin kullanıma giren bir farmakolojik ajan bulunmamaktadır. Bu çalışmada amaç, Glutasyon prekürsörü olan ve süpürücü antioksidan etkisi bilinen N-Asetil sistein'in tavşan modelinde iskemik spinal kord hasarı üzerine olan etkisini incelemektir.

Yeni Zelanda türü 30 tavşan randomize olarak her birinde altı tavşan olacak şekilde beş gruba ayrıldı. Grup 0 (G0) da herhangi bir cerrahi girişim yapılmadı. Grup 1 (G1) de abdominal aorta 20 dakika süre ile kleplendi. Grup 2 (G2) de klemp süresi 40 dakika idi. Grup 3 (G3) de abdominal aorta 20 dakika, Grup 4 (G4) de 40 dakika süre ile kleplendi. G3 ve G4 deki deneklere klemp öncesi tek doz 50 mg/kg N-Asetil sistein (NAC) intravenöz olarak verildi. Cerrahi girişimden 48 saat sonra Modifiye Tarlov skorlamasına göre nörolojik durumları değerlendirilen denekler sakrifiye edildiler. Deneklerin spinal kordlarının L3-L6 segmentleri histopatolojik değerlendirme için çıkarıldı.

Cerrahi girişim yapılmayan grupta nörolojik defisit gelişmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte en yüksek tarlov skoru ortalaması Grup 3'de saptandı. Yine Grup 3'de 2 denekte herhangi bir nörolojik defisit gelişmezken 1 denekte minimal nörolojik defisit gelişti. Aksonal ödem, inflamatuvar yanıt ve hücrel hasar için yapılan skorlamalarda da en düşük skor ortalamaları yine Grup 3'de saptandı.

Çalışmamızda N-Asetil sistein (NAC) ın normotermik deneklerde spinal kord iskemi-reperfüyonu sonrası ortaya çıkan hücrel hasarı ve nörolojik defisiti önlemede etkinliği gösterilemedi.

Anahtar Kelimeler: N-Asetil sistein, spinal kord, iskemi, reperfüzyon, parapleji

SUMMARY

The Efficiency of N-Acetylcystein Preventing Spinal Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbit Model

Spinal cord ischemia in aortic surgery keeps going to important issue despite progress in anesthesia and surgical technics. Despite a lot of studies on several pharmacologic agents to decrease effects of ischemia-reperfusion injury, there is no a pharmacological agent that in use as rutin. Purpose in this study to investigate the effect of N-acetylcysteine which is glutathion precursor and has scavenger antioxidant feature on ischemic spinal cord injury in rabbit model.

Thirty New Zeland rabbits were randomly divided into five groups which each had six rabbits. In Group 0 (G0) any surgical intervention was not performed. In Group 1 (G1) abdominal aorta was clamped over 20 minutes. The clamp time was 40 minutes in Group 2 (2). In Group 3 (G3) abdominal aorta was clamped over 20 minutes and in Group 4 (G4) 40 minutes. Fifty mg/kg N-acetylcystein was administered to subjects in G3 and G4 before the clamping by intravenous route. After 48 hours from surgical intervention subjects were sacrificed which had been neurologic status evaluated with Modified Tarlov scoring. L3-L6 segments of spinal cords that belonging to subjects were removed for histopathologic evaluation.

Neurologic deficit was not developed in surgical intervention free group. The highest mean of Tarlov score was observed in Group 3 even though it was not significant statistically. Again group 3 while any neurologic deficit didn't develop in 2 subjects, minimal deficit developed in 1 subject. In the scoring to axonal edema, inflammatory response and cellular damage the minimum score means were also observed in group 3.

In our study, it was not be able to shown that NAC has efficiency to prevent cellular damage and neurologic deficit appearing after ischemia-reperfusion in subjects in normothermia.

Key Words: N-Acetylcystein, spinal cord, ischemia, reperfusion, paraplegia

GİRİŞ

Torakal ve torakoabdominal aort cerrahisi sonrasında iskemik spinal kord komplikasyonu ilk kez 1956 yılında Adams ve Van Geertruyde tarafından tanımlanmıştır (1). Aort cerrahisi sonrası gelişebilen spinal kord iskemisi cerrahinin başarısını etkileyen önemli bir komplikasyondur. Bu nörolojik komplikasyonların mortalite ve morbidite artışı ile de ilişkili olduğu bilinmektedir (2). Crawford ve arkadaşlarının (3) 1500 hastayı içeren çalışmalarında nörolojik komplikasyonu %16 oranında bildirmişlerdir. Nörolojik komplikasyonların yarısını parapleji oluşturmaktadır. Buna karşın Etz ve arkadaşları (4) 2008'de yayınladıkları 858 hastayı kapsayan çalışmalarında parapleji oranını %2,7 olarak bildirmişlerdir. Anestezi ve cerrahideki gelişmelere ve yeni geliştirilen tekniklere rağmen medulla spinalis iskemisine bağlı nörolojik komplikasyonlar halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Akut aort disseksiyonu gibi medulla spinalis kanlanması ani kesildiği durumlarda parapleji daha sık görülmektedir. Buna karşın ateroskleroz, kronik disseksiyon veya mural trombus sonucu oluşan kronik malperfüzyonda kollateral ağ gelişerek iskemiye tolerans sağlamaktadır (5).

Yapılan çalışmalar sonucunda spinal kord iskemik hasarının oluşmasına yol açan faktörlerin bir çoğu saptanmıştır. Bu faktörler; uzamış aort kross klemp süresi, perioperatif hipotansiyon, interkostal ve spinal arterlerin grefte reimplante edilmemesi, serebrospinal sıvı basıncında artma, aort patolojisinin lokalizasyonu ve yaygınlığı, disseksiyon varlığı, iskemi ve reperfüzyona bağlı aktive olan inflamatuvar sitokinler ve serbest oksijen radikalleridir (6-9). Cerrahi tekniklerin gelişiminin yanı sıra sitoprotektif ajanların spinal kord korunmasında kullanılması son zamanlarda tartışılmaktadır.

Bu çalışmada spinal kord iskemik hasarında sitoprotektif ve serbest radikal süpürücü bir ajan olan N-asetilsistein'in etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Spinal kord iskemisinde spinal kordun kanlanması, iskemi süresi ve reperfüzyon hasarı önemli rol oynamaktadır.

Spinal Kordun Kanlanması

Spinal kordun dolaşımı insanlarda değişkenlik gösterebilmektedir. Spinal kordun metabolik ihtiyaçlarının %75'ini sağlayan anterior spinal arter anterior median sulcusta, posterolateral spinal arterler ise spinal kordun posterolateralinde medulla oblongata düzeyinden conus medullarise kadar uzanırlar. Her iki vertebral arter baziller arteri oluşturmak üzere birleşmeden önce kaudale doğru birer dal verir. Bu iki dal birleşerek anterior spinal arteri oluşturur. Posterolateral spinal arterler ise posteroinferior serebellar arterden köken alır. Servikal segmentte vertebral arterlerin, torakal segmentte interkostal, lomber segmentte ise lomber arterlerin anterior ve posterolateral spinal arterlerle yaptığı anastomozlar spinal kord kanlanmasına katkı sağlar. Torakal ve lomber arterler aorta'nın posterolateralinden birer çift olarak çıkarlar. Spinal kanala girmeden önce iki dala ayrılır, ön dal interkostal arter olarak devam ederken arka dal radikülomedüller arteri oluşturur. Radikülomedüller arter spinal kanala girdikten sonra anterior ve posterior radiküler arter dallarına ayrılarak anterior ve posterolateral spinal arterlerle birleşir (5, 10, 11). Segmental arterlerin sadece bir bölümü spinal korda ulaşır. C1-T3 arası 3-5 adet anterior radiküler arter tarafından beslenir. T4-T7 arasında bir adet anterior radiküler arter bulunmaktadır. Alt torasik ve lomber spinal kord arteria radikularis magna'nın da aralarında bulunduğu 3-5 adet anterior radiküler arter besler (12). Alt torasik ve üst lomber segmentteki en gelişmiş anterior radiküler arter "Arteria radikularis magna" adını alır. 1882 yılında patolog Adamkiewicz tarafından tanımlanan bu arter bir kıvrım yaparak anterior spinal arter ile birleşir (11). Olguların % 80'inde sol tarafta yer alan Arteria radikularis magna T7-L4 arasında herhangi bir seviyeden çıkabilir. % 90 olguda T7-L1, % 75 olguda ise T9-T12 arasından çıkar (10). Wadouh ve arkadaşları (13) arteria radikularis magna'yı ligate ettikleri deneklerin %71,4'ünde parapleji geliştiğini göstermişlerdir. Arteria radikularis magna'nın anterior spinal arter ile birleşme noktasının kranyal kısmında anterior spinal arter çapının çok ince olması nedeniyle arteria radikularis magnanın akımına karşı direnç daha fazladır (14). Svensson ve arkadaşları

(15) T8-L1 arasındaki tüm interkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonunun spinal kordun korunmasını sağlayıp parapleji riskini azalttığını belirtmişlerdir.

Torakal ve torakoabdominal aort cerrahisi sırasında oluşan geçici spinal kord iskemisine bağlı nörolojik komplikasyonları önleyebilmek amacıyla birçok teknik geliştirilmiştir (16-18): Klemp süresini dolayısıyla da iskemi süresini kısaltmak için hızlı cerrahi, distal aortik perfüzyon, derin hipotermi ve sirkulatuar arrest, selektif medulla spinalis soğutulması, serebrospinal sıvı drenajı, segmenter arterlerin reimplantasyonu, somatosensoryal evoked potansiyel monitorizasyonu (SSEP), motor evoked potansiyel monitorizasyonu (MEP), preoperatif selektif anjiyografi veya MR anjiyografi ile spinal kanlanmadaki varyasyonların görüntülenmesinin yanısıra çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır. Bütün bu farklı tekniklerin birkaçının birlikte kullanılması nörolojik komplikasyonların oranını azaltmakla birlikte spinal kord iskemik hasarı neden olduğu mortalite ve morbidite nedeniyle önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Farmakolojik yaklaşımların teorik temellerini belirlemek için öncelikle hücre düzeyinde iskemi sürecini açıklamak gerekmektedir.

İskemi metabolik olarak aktif bir dokuda kan akımının kesilmesi sonrası oksijen ve metabolik substrat ihtiyaç-sunum dengesinin bozulması sonucu ortaya çıkan bir süreçtir (18). İskemi mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun dakikalar içinde durmasına yol açar. Hücre fonksiyonlarının ve dengesinin sürdürülebilmesi için gerekli olan adenozin trifosfat (ATP) depoları azalır ve ATP üretimi anaerobik yolla yapılır (19). Anaerobik glikoliz sonucu oluşan laktik asit nedeniyle hücre içi pH düşer. Lizozom membranları zedelenir ve buradan sızan lizozomal enzimler hücre içi enzimatik sindirime yol açar (5). Hücre içi ATP konsantrasyonunun azalması ile ATP bağımlı iyon pompaları bozularak potasyum (K) hücre dışına kaçarken hücre içinde sodyum (Na), kalsiyum (Ca), klor (Cl) birikir. Oluşan elektrolit dengesizliği ve artan su konsantrasyonu hücre ödemi ve ölümüne yol açar (18, 5). Hücre içinde artmış Ca konsantrasyonu fosfolipaz A₂, lipooksijenaz, siklooksijenaz gibi Ca-bağımlı proteaz ve lipazları aktive eder. Aktive olan bu enzimlerle

araşidonik asit metabolizması ürünleri olan lökotrien ve prostoglandin üretimi artar. Bu da inflamatuvar cevap ve lipid peroksidasyonuna yol açar. Lipid peroksidasyonu serbest oksijen radikallerinin üretimine, oluşan serbest oksijen radikalleri membran hasarına, membran hasarı da lipid peroksidasyonu ile birlikte serbest oksijen radikal üretimi ile tekrarlayan bir döngüye neden olur. Bu döngü endojen antioksidanlarla durdurulmadığı takdirde devam eder (20).

Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon; iskemi sonrasında dokunun tekrar kanlandırılması ve oksijenlendirilmesidir (4). Ancak reperfüzyon serbest oksijen radikallerinin oluşmasına yol açarak hücre hasarı ve hücre ölümünü şiddetlendirebilir (21). Süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil iyonu ve nitrikoksit gibi yüksek enerjili oksidanların üretimi iskemi sırasında başlar ve reperfüzyonun erken döneminde belirgin olarak artar (20). Reperfüzyonun erken döneminde mikrosirküler düzeyde endotelyal şişme, intertisyel ödem ve kan viskozitesindeki azalma nedeniyle ortaya çıkan artmış direnç reperfüzyonun başarısız olmasına yol açabilir, bu durum no-reflow fenomeni olarak tanımlanmıştır (5). Bu durumda reperfüzyon hasarı artarak devam eder. Serbest oksijen radikalleri, dış yörüngelerinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektronlar bulunan ve iskemiye bağlı spinal kord hasarından da sorumlu tutulan dengesiz kimyasal yapılardır (22). ATP' nin iskemi sırasında parçalanmasıyla ksantin ve hipoksantin gibi ürünler ortaya çıkar. Reperfüzyonun sırasında ksantin dehidrogenaz ksantin oksijenaza dönüşür. Ksantin ve hipoksantin ksantin oksijenaz aracılığıyla metabolize olmasıyla serbest oksijen radikalleri oluşur (23). Serbest oksijen radikallerinin oluşumuna katkıda bulunan diğer yollar ise nitrikoksit sentetaz, fosfolipazların aktivasyonu, inflamatuvar hücreler, Fenton ve Haber-Weis reaksiyonlarıdır (21). Serbest oksijen radikallerinin en güçlüsü Hidroksil iyonudur. Tiyil radikalleri, karbon merkezli organik radikaller, organik peroksitler gibi yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta hücre hasara neden olur (24). Oksidatif

stres koruyucu endojen antioksidan kapasiteyi aştığında protein, lipid ve nükleik asitlerin oksidasyonu sonucu hücrel hasar gelişir (21).

Endojen Antioksidanlar

Enzim olan endojen antioksidanlar	Enzim olmayan endojen antioksidanlar	
Süperoksit dismutaz	Melatonin	Glutasyon
Glutasyon peroksidaz	Seruloplazmin	Sistein.
GlutasyonS-Transferazlar	Transferrin	Metiyonin
Katalaz	Miyogloblin	Ürat
Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi	Hemoglobin	Laktoferrin
Hidroperoksidaz.	Ferritin	Albümin
	Bilirubin	

Antioksidanlar etki şekillerine göre dörde ayrılır.

- 1) Süpürücü antioksidanlar: Serbest radikalleri tutan veya daha zayıf yeni moleküle çevirenler.
- 2) Baskılayıcı antioksidanlar: Serbest radikallerle reaksiyona girip bir hidrojen vererek etkinliğini azaltan veya inaktif şekle dönüştürenler.
- 3) Zincir kırıcı antioksidanlar: Serbest radikalleri bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyenler.
- 4) Onarıcı antioksidanlar: Serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onaranlar.

N-asetilsisteinin (NAC) Antioksidan Etkisi

Glutasyon (GSH) önemli bir antioksidandır, serbest radikallerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve oksidasyona karşı korur, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller (24).

Glutasyon; sistein, glutamat ve glisin'den oluşan bir tripeptiddir. Glutasyon oluşumu iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada sistein ve

glutamat g-glutamilsistein sentetaz enzimi ile birbirine bağlanır. Oluşan dipeptide glutatyon sentetaz enzimi ile glisin eklenmesi ile glutatyon molekülü oluşur.

Sistein'in kendisi yüksek dozlarda nörotoksik etki gösterdiğinden tedavi amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Eksojen glutatyon ikmali NAC gibi sistein prekürsörleri sayesinde mümkündür (25).

N-asetilsistein doğal bir aminoasit olan L-Sistein'in N-Asetillenmiş türevi olup yaygın olarak mukolitik olarak kullanılmaktadır. Yapısında bulunan sülfidril grubu ile glikoprotein içerisindeki disülfid bağlarını koparma özelliğinden dolayı mukoid ve mukopürülan sekresyonlar üzerine mukolitik etki göstermektedir. Mukolitik etkisinden başka asetaminofen zehirlenmesinde antidot olarak da kullanılır. N-asetilsistein, asetaminofenin doz aşımına bağlı olarak oluşan hepatotoksisite üzerine etkisini karaciğer glutatyon seviyesini koruyarak veya artırarak gösterir. N-asetilsistein alımından 4 saat sonra dağılım oranı 0,33 – 0,47 L/kg arasında değişir ve plazma proteinlerine %50 oranında bağlanır. Akciğer dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunur. Karaciğerde metabolize olur. Böbrek, karaciğer ve akciğer yolu ile atılmaktadır. Atılımının %70'i böbrek dışı olup böbrek klirensi 0,19–0,211 L/saat/kg olarak belirtilmiştir. N-asetilsisteinin (NAC) serbest radikaller tarafından oluşturulan doku hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. N-asetilsistein bu etkisini Glutatyon düzeyini artırarak, doğrudan süpürücü olarak etki göstererek veya stabil nitrozotil türevleri oluşturarak gerçekleştirir (25-27).

Korge ve Weis (28) yaptıkları deneysel çalışmada iskemi-reperfüzyon hasarında kardiyak mitokondride oluşan serbest radikallerin NAC ile azaltılabileceğini göstermişlerdir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulu (HADYEK) onayı (karar no: 04.12.2007/4) alındıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma laboratuvarında yapılmıştır.

Denek olarak, 2800-3200 gram ağırlığında Yeni Zelanda türü toplam 32 adet tavşan kullanıldı. Çalışma sırasında mortalite gelişen iki tavşan çalışma dışında tutuldu. Denekler randomize olarak her birinde altı tavşan olacak şekilde beş gruba ayrıldı. Grup 0 (G0) da herhangi bir cerrahi girişim yapılmadı. Grup 1 (G1) de abdominal aorta 20 dakika süre ile kleplendi. Grup 2 (G2) de klemp süresi 40 dakika idi. Grup 3 (G3) de abdominal aorta 20 dakika, Grup 4 (G4) de 40 dakika süre ile kleplendi. G3 ve G4 deki deneklere klemp öncesi tek doz 50 mg/kg N-Asetil sistein (NAC) intravenöz olarak verildi.

Anestezi ve Cerrahi Girişim

G0 dışında, cerrahi girişim uygulanan tüm deneklerin girişim öncesi 12 saat aç bırakılmalarını takiben Ketamin HCl (Ketalar®) 40 mg/kg ve Xylozin (Rompun®) 4 mg/kg sağ arka ayak adalesine intramuskuler yolla uygulanarak anestezi sağlandı. G3 ve G4'de anesteziyi takiben cerrahi girişimden 10 dakika önce 50 mg/kg NAC kulak veni yolu ile bolus olarak verildi. Ekstremitelerin sabitlenmesi ve cerrahi bölgenin antiseptik solüsyon ile silinmesi sonrası steril koşullarda ksiphoid çıkıntı ve pubis arasında 10 cm uzunluğunda insizyon ile orta hattan laparotomi yapıldı. Kalın ve ince barsaklar sağa retrakte edilerek dışarı alındı. Retroperitona ulaşarak abdominal aorta eksplore edildi. Abdominal aorta renal venin hemen altından buldog klemp (Aesculap® 0,8 Newton) ile oklüde edilerek spinal iskemi oluşturuldu. Oklüzyonun etkinliği klemp distalinde abdominal aortanın kollabe olarak pulsasyonunun kaybolması ile kontrol edildi. G1 ve G3'de 20 dakika, G2 ve G4'de 40 dakika sonra klemler kaldırıldı. Kanama kontrolünü takiben

katlar anatomisine uygun olarak kapatıldı. Cerrahi girişimden 48 saat sonra Modifiye Tarlov skorlamasına göre nörolojik durumları değerlendirilen denekler yüksek doz intrakardiyak KCl kullanılarak sakrifiye edildiler. Deneklerin spinal kordlarının L3-L6 segmentleri çıkarıldı ve histopatolojik değerlendirme için % 10'luk tamponize formol çözeltisine konuldu.

Nörolojik Değerlendirme

Cerrahi girişimden 48 saat sonra bütün deneklerin nörolojik durumlarının değerlendirilmesi Modifiye Tarlov skorlamasına göre yapıldı. Bu skorlamaya göre:

- grade 0 = tam parapleji
- grade 1 = hafif eklem hareketleri
- grade 2 = destekle oturma
- grade 3 = destek olmaksızın oturma
- grade 4 = zayıf zıplama
- grade 5 = normal zıplama

Histopatolojik Değerlendirme

Onbeş gün %10'luk tamponize formol çözeltisinde bekletilen spinal kord örneklerine laminektomi yapıldı. L4-L5 segmentleri takibe alındı. Parafin bloklara gömülen örneklerden 0,5 mm'lik kesitler alındı. Hematoksilen-Eosin ile boyanan preparatlar ışık mikroskopunda 40x10 büyütme ile değerlendirildi.

Mikroskopik değerlendirmede diffüz eozinofilik boyanan, nukleusunu kaybetmiş hücreler ölü olarak değerlendirildi. Nissl cisimcikleri olan, nukleusu korunmuş, belirgin nukleolu hücreler canlı kabul edildi. Preparatlarda canlı nöronların sayısının tüm nöronların sayısına oranlanması ile hücresel hasar derecelendirildi.

Hücresel Hasar:

- 0 = Belirgin nekroz
- 1 = Ciddi hasar
- 2 = Orta derecede hücresel hasar
- 3 = Hafif derecede hücresel hasar
- 4 = Normal histolojik görünüm

Ayrıca aksonal ödem ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu da değerlendirildi.

Aksonal Ödem:	Hafif:	0
	Orta:	1
	Şiddetli:	2

İnflamatuvar Yanıt: Bir büyük büyütme alanında (40x10) lenfosit sayısı

Hiç yok :	0
20'den az :	1
20-50 :	2
50'den fazla :	3

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 13.0 modülüne girilerek kaydedilmiş ve istatistiği yapılmıştır. Tüm veriler ortalama \pm standart hata ile sunulmuş ve değişkenlere ait ortalama grafikleri verilmiştir. Kontrol grubundan, 1. gruptan, 2. gruptan, 3. gruptan ve 4. gruptan elde edilen verilerin, aynı ana kütlede veya ortalamaları eşit olan ana kütlede gelip gelmediğini araştırmak için Bağımsız "K" örneklem testleri arasında yer alan Kruskal-Wallis Testi kullanılmıştır. Daha sonra, hangi grubun ele alınan değişkenler bağlamında (hücresel hasar, inflamatuvar yanıt, ödem ve Tarlov) birbirinden farklı olduğunu belirlemek amacıyla eşit varyansa sahip olan değişkenler için Tukey testi, eşit olmayan varyansa sahip olan değişkenler için de Dunnett's C testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Tüm deneklere girişimden 48 saat sonra modifiye tarlov skorlaması (29) ile nörolojik değerlendirme yapıldı. Histopatolojik preparatların değerlendirilmesi ile hücrel hasar skorlaması, aksonal ödem skorlaması ve inflamatuvar yanıt skorlaması yapıldı. Elde edilen bulgulara ait ortalamalar ve standart hata değerleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

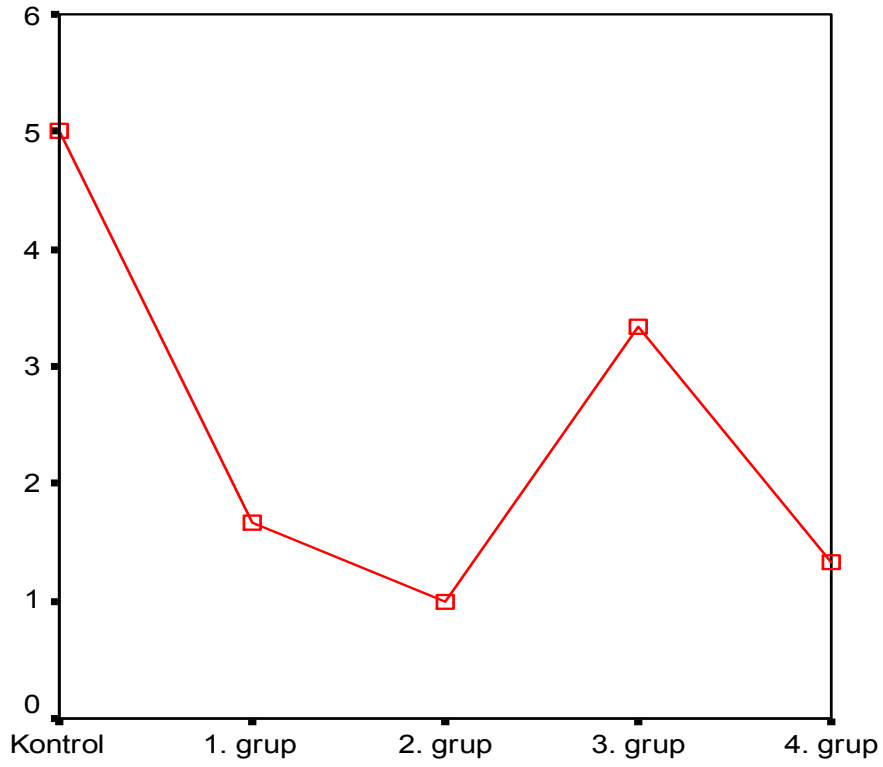
Tablo 1: Değişkenlerin Gruplara Göre Ortalamaları ve Standart Hata Değerleri

Gruplar	Hücrel Hasar	Inflamatuvar Yanıt	Ödem	Tarlov
Grup 0 (N=6)	3,83 ± 0,41	0,17 ± 0,41	0,00 ± 0,00	5,00 ± 0,00
Grup 1 (N=6)	0,83 ± 0,75	1,67 ± 0,82	1,33 ± 0,82	1,67 ± 1,37
Grup 2 (N=6)	0,67 ± 0,52	1,67 ± 0,52	1,00 ± 0,89	1,00 ± 0,63
Grup 3 (N=6)	2,00 ± 1,26	1,17 ± 0,41	0,83 ± 0,98	3,33 ± 1,86
Grup 4 (N=6)	0,50 ± 0,84	1,67 ± 0,52	1,83 ± 0,41	1,33 ± 0,82

Cerrahi girişim yapılmayan Grup 0’da Tarlov skoru ortalaması 5,00 ± 0,00 idi. Grup 1’de tarlov skoru ortalaması 1,67 ± 1,37, Grup 2’de 1,00 ± 0,63, Grup 3’de 3,33 ± 1,86 ve Grup 4’de 1,33 ± 0,82 olarak hesaplandı. Deneklere cerrahi girişim yapılmayan Grup 0’da nörolojik defisit gözlenmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte cerrahi girişim yapılan gruplar arasında en yüksek Tarlov skoru ortalaması Grup 3’de saptandı. Grup 0 dışarıda tutularak cerrahi girişim yapılan gruplar arasında yapılan analizde ise Grup 3’ün tarlov skorlaması ortalamasının yalnızca Grup 2’den anlamlı olarak yüksek olduğu değerlendirilmiştir. Tarlov skorlarının gruplardaki denek sayılarına göre dağılımı Tablo 2’de, gruplara göre tarlov skoru ortalamaları Şekil 1’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Tarlov skorlarının gruptaki denek sayılarına göre dağılımı

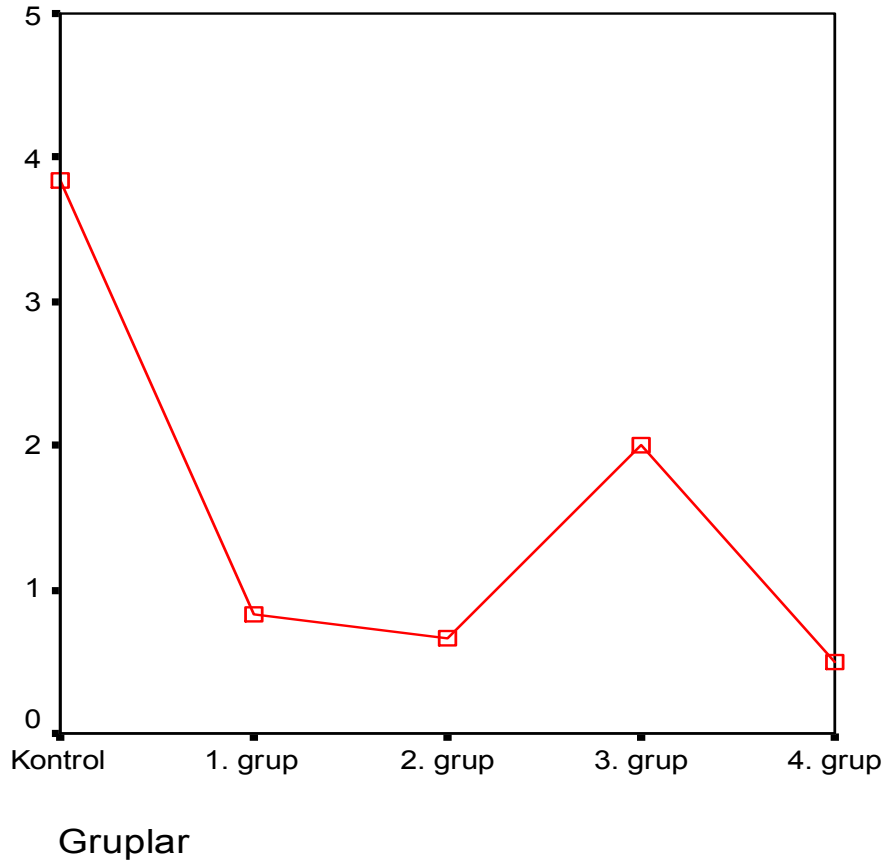
Tarlov Skorları	G-0 (n=6)	G-1 (n=6)	G-2 (n=6)	G-3 (n=6)	G-4 (n=6)
0	-	1	1	1	1
1	-	2	4	-	2
2	-	2	1	-	3
3	-	-	-	2	-
4	-	1	-	1	-
5	6	-	-	2	-



Gruplar

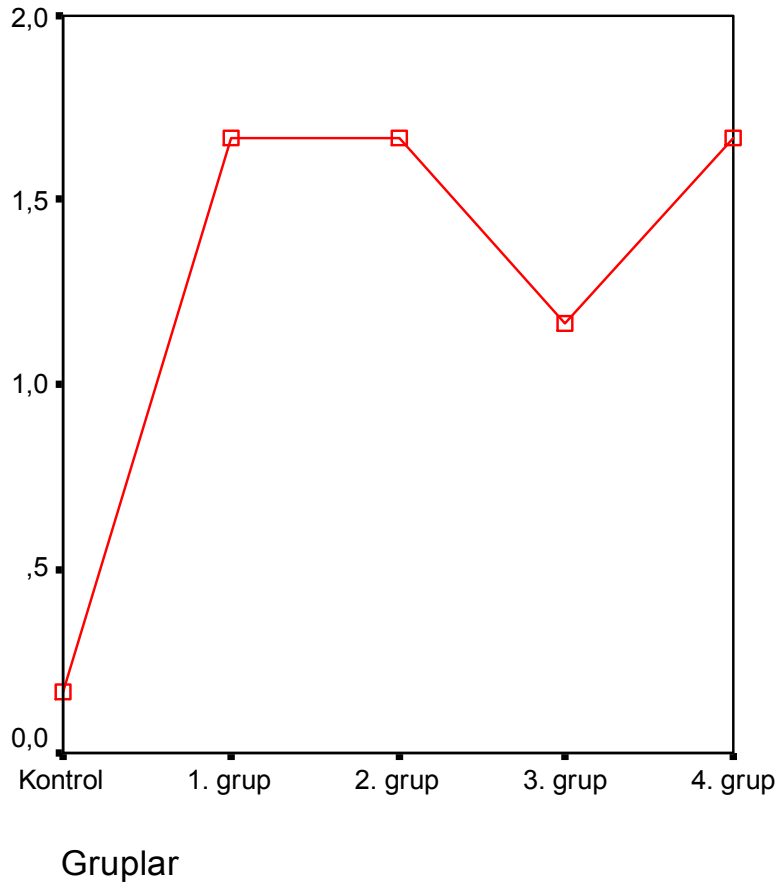
Şekil 1: Tarlov Skorları İçin Ortalama Grafiği (Dikey eksen: Tarlov skoru ortalamaları, yatay eksen: denek grupları)

Deneklerden elde edilen preparatların histopatolojik olarak değerlendirilmesinde Grup 0'da hücresel hasar skoru ortalaması $3,83 \pm 0,41$ idi. Grup 1'de $0,83 \pm 0,75$, Grup 2'de $0,67 \pm 0,52$, Grup 3'de $2,00 \pm 1,26$ ve Grup 4'de $0,50 \pm 0,84$ idi. Gruplar arasında Tukey testi kullanılarak yapılan analizde cerrahi girişim yapılmayan Grup 0'ın hücresel hasar skoru ortalaması diğer bütün gruplardan anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Yine aynı analiz sonucuna göre Grup 3 hücresel hasar skoru ortalaması Grup 4'ün ortalamasından anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p \leq$). Gruplar arasında Hücresel hasar skoru ortalamaları Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Hücresel Hasar Skorları İçin Ortalama Grafiği (Dikey eksen: Hücresel hasar skoru ortalamaları, yatay eksen: denek grupları)

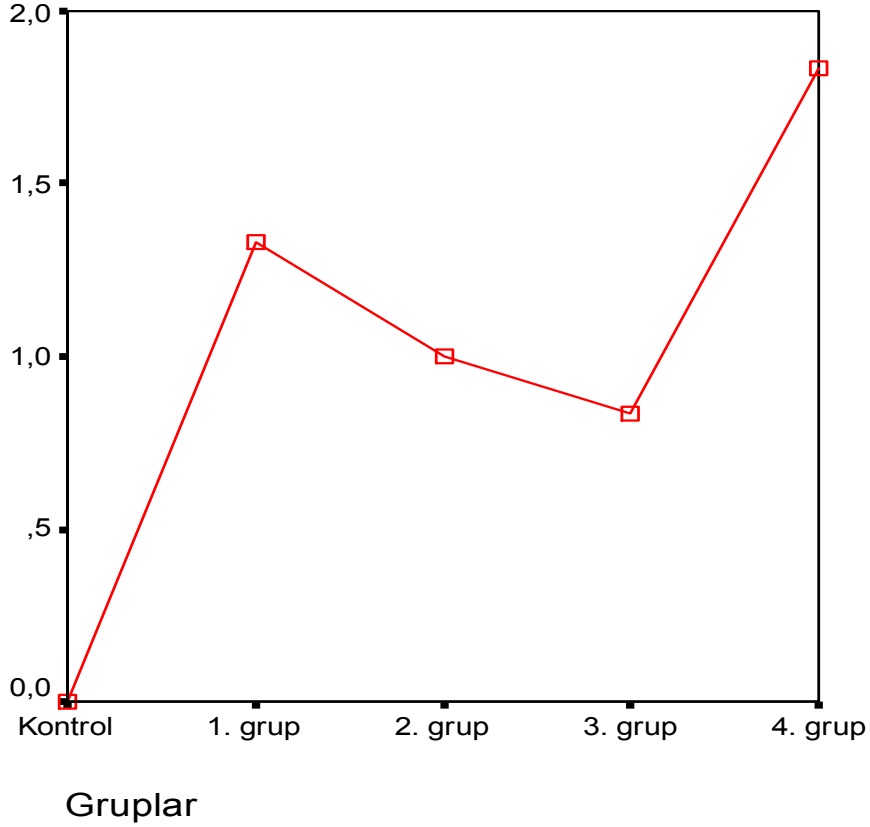
İnflamatuar yanıt skorlaması değerlendirildiğinde Grup 3 ortalaması $1,17 \pm 0,41$ iken cerrahi girişim yapılmayan Grup 0'da ortalamasının $0,17 \pm 0,41$ olduğu görülmüştür. Buna karşın Grup 2 ve Grup 4'ün inflammatuar yanıt skor ortalamaları da $(1,67 \pm 0,52)$ eşit bulunmuştur. Tukey testi ile gruplar arası değerlendirme yapıldığında Grup 0'ın inflammatuar yanıt skoru ortalamasının diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olduğu diğer grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmektedir. Şekil 3'de İnflamatuar yanıt skorlamasına ait grafik gösterilmektedir.



Şekil 3: İnflamatuar Yanıt Skorları İçin Ortalama Grafiği (Dikey eksen: İnflamatuar yanıt skoru ortalamaları, yatay eksen: denek grupları)

Aksonal ödem skorlaması değerlendirildiğinde Grup 0'daki bütün deneklerde hafif ödem gözlenmiştir. Grup 0 aksonal ödem skoru ortalaması

0,00 ± 0,00 iken gruplar arasında en yüksek ortalama Grup 4'de (1,83 ± 0,41) gözlenmiştir. Gruplar arasında Dunnett's C testi kullanılarak yapılan analizde Grup 0 skor ortalaması Grup 4'ün ortalamasından anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Gruplara göre aksonal ödem ortalaması grafiği Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4: Aksonal Ödem skorları için Ortalama Grafiği (Dikey eksen: Aksonal ödem skoru ortalamaları, yatay eksen: denek grupları)

Tablo 3: Değişkenler için Betimsel İstatistikler ve Kruskal-Wallis Testi Sonuçları

Değişkenler	N	Min.	Max.	Ortalama	S.Hata	Chi-Square	p-değeri
Hücrel Hasar	30	0	4	1,57	1,48	18,169	0,001
Inflamatuar Yanıt	30	0	3	1,27	0,78	15,741	0,003
Ödem	30	0	2	1,00	0,91	13,292	0,010
Tarlov	30	0	5	2,47	1,85	17,472	0,002

Hücrel hasar, inflamatuvar yanıt, ödem ve Tarlov değişkenlerinin tümünde gruplar bazında farklılık ortaya çıktığı Tablo 3'de görülmektedir. İlgili değişkenlerde hangi grupların birbirinden farklı olduğunu bulabilmek için yapılan Post Hoc testleri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

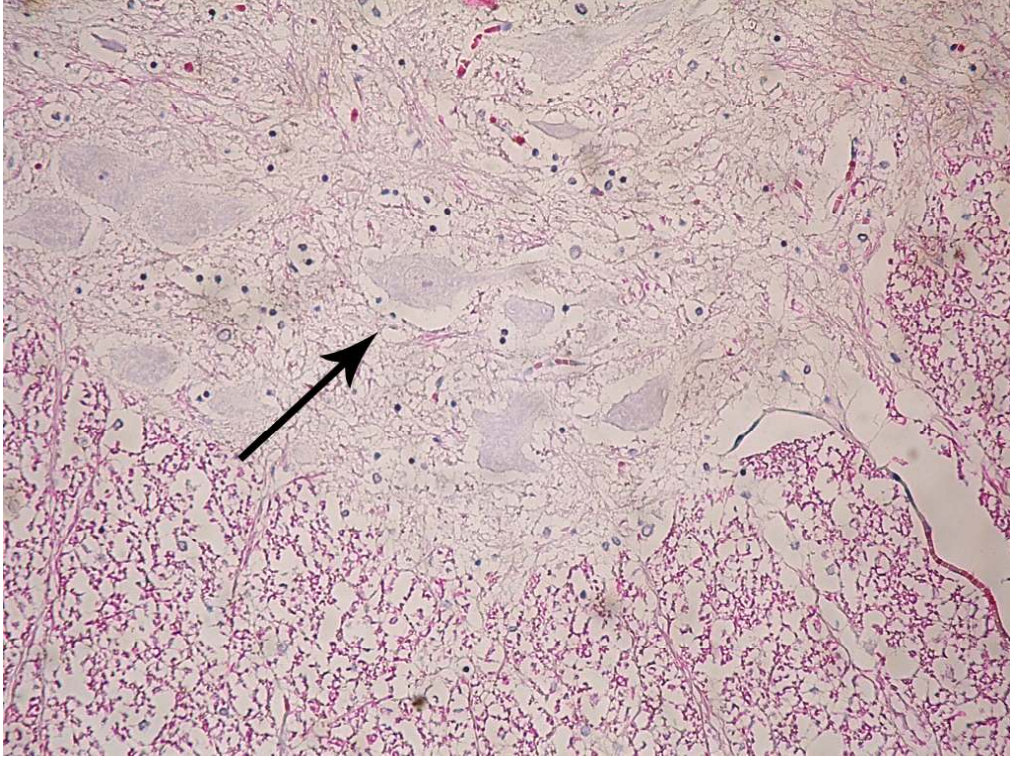
Tablo 3: Post Hoc Testi Sonuçları

Değişkenler	Post Hoc Testi
Hücrel Hasar ¹	Grup 0 ort. > 1., 2., 3. ve 4. grup ort. 3. grup ort. > 4. grup ort.
Inflamatuar Yanıt ¹	Grup 0 ort. < 1., 2., 3. ve 4. grup ort.
Ödem ²	Grup 0 ort. < 4. grup ort.
Tarlov ²	Grup 0 ort. > 1., 2., ve 4. grup ort. Grup3 ort. > grup2 ort.

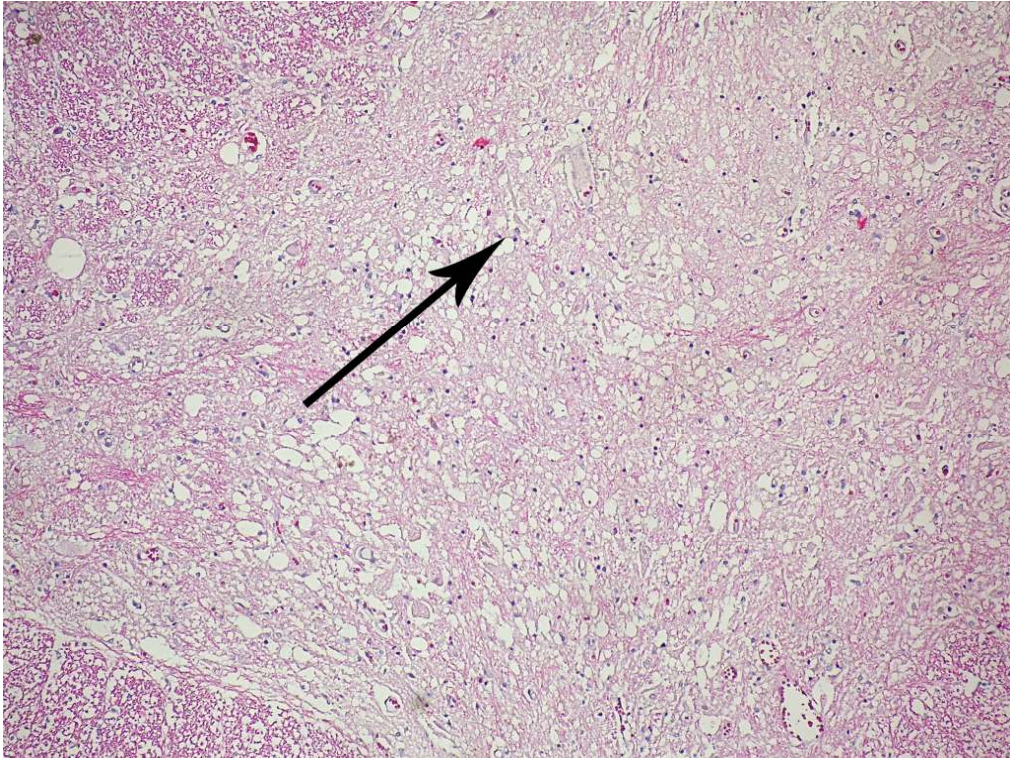
p<0,05; ¹ Tukey Testi; ² Dunnett's C Testi



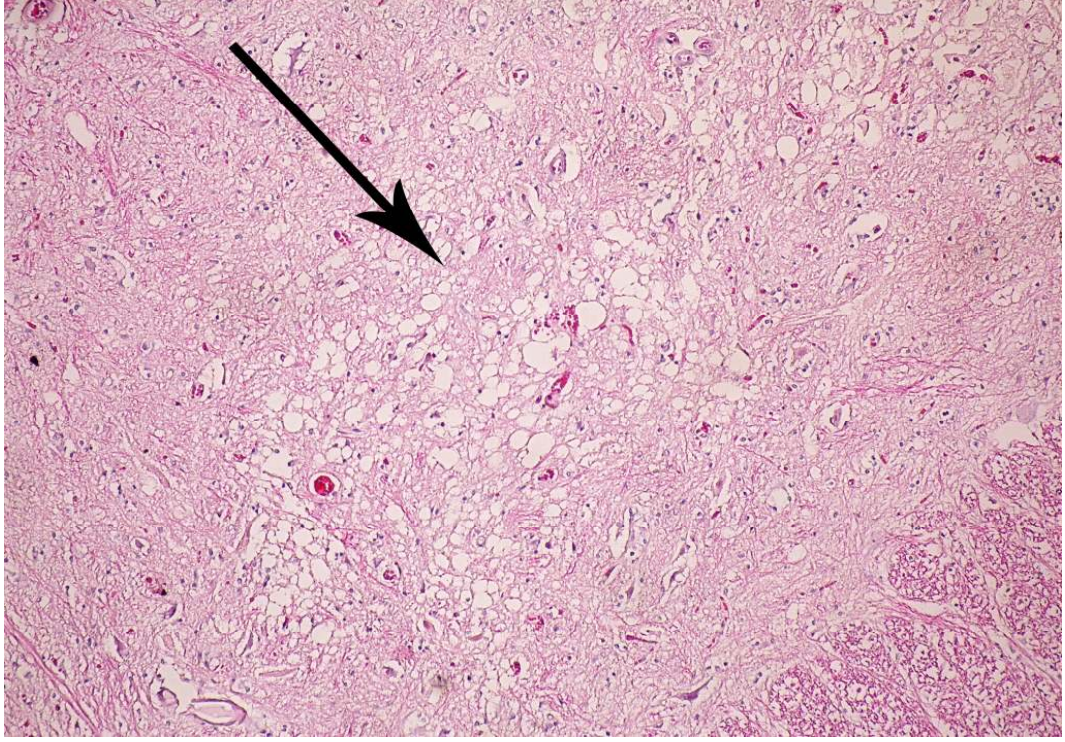
Resim 1: Medulla spinalis L5 segment kesiti (10x10 büyütmeye)



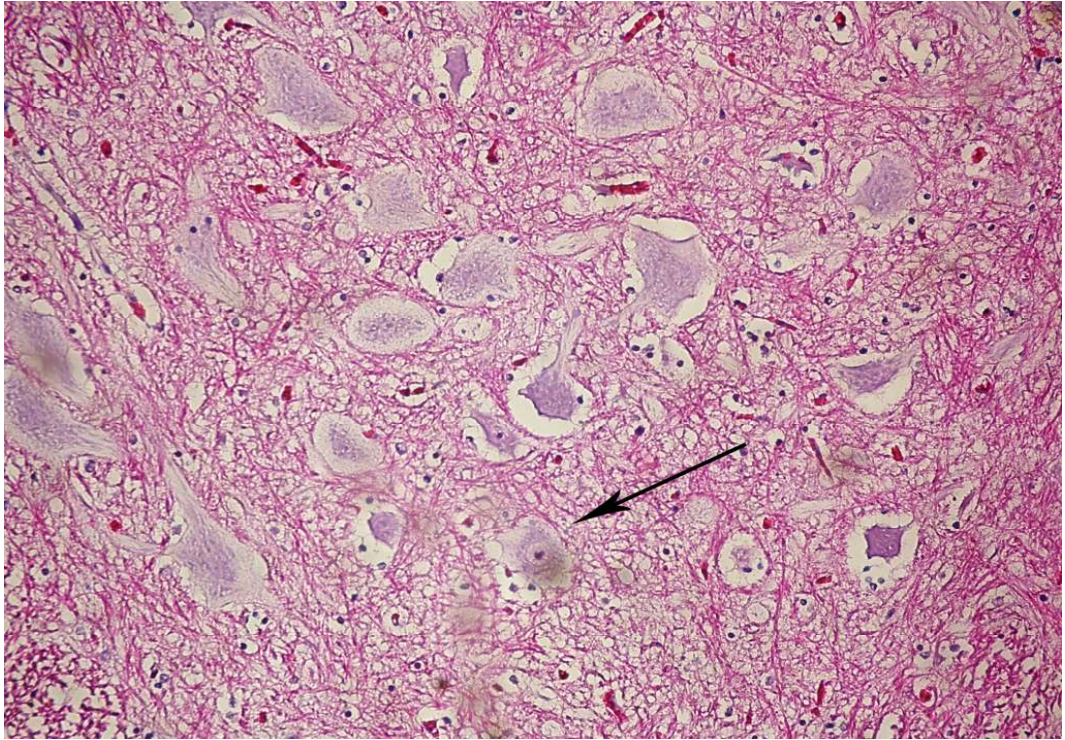
Resim 2: Nükleusu belirgin canlı hücreler (kontrol grubu 40x10 büyütme)



Resim 3: NAC verilmeyen, uzun klempe süresi uygulanan G2'de belirgin nekroz, bütünlüğünü kaybetmiş nöronlar (20x10 büyütme)



Resim 4: Belirgin ödem (medulla spinalis ön boynuzda yaygın vakuoller 20x10 büyütme)



Resim 5: Kısa klemp süresi ve NAC uygulanan grupta nükleusu korunmuş canlı hücreler (40x10 büyütme)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Torakal ve torakoabdominal aort cerrahisi sonrası ortaya çıkan iskemik spinal kord komplikasyonunun tanımlanmasının üzerinden yarım yüzyıldan daha uzun süre geçmiş olmasına rağmen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda spinal kord hasarının oluşmasına yol açan faktörlerin bir çoğu saptanmıştır. Bu faktörler; uzamış aort kross klemp süresi, perioperatif hipotansiyon, interkostal ve spinal arterlerin grefte reimplante edilmemesi, serebrospinal sıvı basıncında artma, aort patolojisinin lokalizasyonu ve yaygınlığı, disseksiyon varlığı, iskemi ve reperfüzyona bağlı aktive olan inflamatuvar sitokinlerdir (5-8). Spinal kord hasarını önlemek için birçok teknik ve yaklaşım geliştirilmiştir. Aortik klemp süresini kısaltmayı amaçlayan basit klemp tekniği ile hızlı cerrahi, distal aortik perfüzyon, derin hipotermi ve sirkulatuar arrest, selektif medulla spinalis soğutulması, serebrospinal sıvı boşaltılması, segmenter arterlerin reimplantasyonu, somatosensoryal evoked potansiyel monitorizasyonu (SSEP), motor evoked potansiyel monitorizasyonu (MEP), preoperatif selektif anjiografi veya MR anjiografi ile grefte reimplante edilecek torakal ve lomber arterlerin belirlenmesi ve çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılmaktadır (16-18).

İskemik spinal kord komplikasyonunu ilk kez tanımladıkları makalede Adams ve Van Geertruyde (1) aortanın 18 dakika gibi çok kısa süreli klemplenmesinin bile nörolojik hasar oluşturabileceğini bildirmişlerdir. Buna karşın Crawford ve arkadaşları (5) 45 dakikalık iskemi süresinin birçok olgu tarafından tolere edilebildiğini bildirmişlerdir. Cooley (30) 30 dakikanın üzerindeki klemp süresinde nörolojik komplikasyonların geliştiğini belirtmiş, Livesay ve arkadaşları (31) 30 dakikayı aşan klemp sürelerinin parapleji riskini %3'den %11'e çıkardığını göstermişlerdir. Svensson ve arkadaşları (4) klemp süresinin iskemik spinal kord komplikasyonu oluşumunda belirleyici bir risk faktörü olduğunu belirtmişler. Bazı cerrahlar operasyon süresini kısaltmak için hızlı bir yöntem olan "Basit Klemp Tekniği"ni tercih

etmektedirler. Klemp süresinin 30 dakikayı aştığı operasyonlarda spinal kord korunması için ek yöntemler gerekmektedir.

Pasif şantlar, parsiyel baypas veya kardiyopulmoner baypas ile hipotermik sirkülatuar arrest kullanılarak distal aortik perfüzyon sağlanmaktadır. Distal aortik perfüzyon klemp proksimalinde oluşan hipertansiyonu ve serebrospinal sıvı basıncını azaltır, azalmış olan distal tansiyonu artırarak spinal kordu hipoperfüzyondan korur (5). Yapılmış bir deneysel çalışmada distal aort basıncının 60-70 mmHg düzeyinde tutulmasının spinal kordu koruduğu gösterilmiştir (32). Coselli ve arkadaşları (33) özellikle Crawford Tip II anevrizmaların cerrahi onarımı sırasında parsiyel (sol atriyo-femoral) baypas kullanımının parapleji insidansını azalttığını göstermişlerdir. Sol subklavyan arterin distalinden başlayan ve diyafram üzerinde sınırlı kalan anevrizmalarda cerrahi onarım yapılan 387 hastada parsiyel baypas ile basit klemp tekniğini karşılaştıran Coselli ve arkadaşları (34) parapleji insidansı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını belirtmişlerdir.

Hipotermi dokularda oksijen ihtiyacını azaltarak hipoksiye karşı direnç sağlar. Ayrıca nöron membran stabilizasyonunu sağlar ve glutamat benzeri eksitator transmitterlerin salınımını engelleyerek iskemik hasarı önler (35). Kouchoukos ve arkadaşları (36) torakal ve torakoabdominal anevrizmaların cerrahi onarımında derin hipotermi ve sirkülatuar arrestin rutin kullanılmasını önermişlerdir. Derin hipotermimin koagülopati, renal ve solunumsal komplikasyonlara yol açabileceği bilinmektedir. Normotermi veya hafif hipotermi ile birlikte epidural kateter kullanılarak selektif medulla spinalis soğutulması metodunun klinik uygulaması ilk kez Davison ve arkadaşları (37) tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu teknikle postoperatif parapleji oranlarının %3'ün altında olduğunu göstermişlerdir. Cambria ve Davison (38) selektif medulla spinalis soğutulması metodunun 5 yıllık sonuçlarını yayınladıkları 170 olguyu içeren çalışmalarında spinal kord iskemisine bağlı nörolojik defisitinin %7 oranında bulunduğunu, bu oranın öngörülen (%18,5) orandan anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ancak selektif medulla spinalis soğutulması sırasında serebrospinal sıvı basıncı artışına dikkat

edilmelidir. Serebrospinal sıvı basıncı artışı spinal kord perfüzyonunu bozmakta ve spinal kord basısı ve kuadriplejiye neden olabilmektedir (38-40).

Torakal ve torakoabdominal aort cerrahisi sırasında aortun klemplenmesi sonrası klemp proksimalinde aort basıncı, kardiyak afterload ve serebrospinal sıvı basıncı artar. Artmış olan serebrospinal sıvı basıncı spinal kord perfüzyonunu bozar. Spinal kord korunması amacıyla serebrospinal sıvı drenajı ilk kez Miyamoto ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (41). Günümüzde aortik klemp süresince ve postoperatif 48-72 saat boyunca serebrospinal sıvı basıncının 8-10 mmHg arasında tutulmasını sağlayacak şekilde drene edilmesi önerilmektedir (42, 43). Safi ve arkadaşlarının (44) prospektif çalışmalarında distal aortik perfüzyon ile birlikte serebrospinal sıvı drenajı uyguladıkları 45 olguda nörolojik defisit oranı %9 iken distal aortik perfüzyon ve drenaj uygulamadıkları 112 olguda ise nörolojik defisit %31 oranında saptanmış. Coselli ve arkadaşlarının (45) 145 olguyu içeren prospektif klinik çalışmalarında serebrospinal sıvı drenajı yapılmayan olgularda postoperatif nörolojik defisit % 12,2 iken drenaj yapılan olgularda bu oran % 2,7 idi. Serebrospinal sıvı drenajı diğer spinal koruma yöntemleri ile birlikte kullanılmalı ve subdural hematom ve menenjit gibi ciddi komplikasyonların ortaya çıkabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (43).

Spinal kordun korunması açısından interkostal arterlerin operasyon sırasında perfüzyonu ve reimplantasyonu önem taşımaktadır. Genellikle cerrahlar operasyon sırasında geri kanaması olan interkostal arterleri kişisel gözlemlerine göre reimplante etmektedirler. Holier ve arkadaşları (46) Adamkiewicz arteri ve dominant interkostal arterlerin orijinlerinin varyasyon göstermesi nedeniyle tüm interkostal arterlerin implante edilmesini önermektedirler. Svensson ve arkadaşları (5) bu yöntemin klemp süresini uzattığını, T8-L1 arasındaki interkostal arterlerin reimplantasyonunun yeterli olduğunu savunmaktadırlar. Ateroskleroz nedeniyle stenoz veya oklüzyon gelişmiş interkostal arterlerin ve reimplante edilmesi önem taşıyan patent interkostal arterlerin preoperatif olarak belirlenmesi cerraha kolaylık sağlayacaktır. Bu amaçla preoperatif spinal kord anjiyografisi, helikal BT

anjiografi veya MR anjiografi kullanılarak Adamkiewicz arteri ve patent interkostal arterler görüntülenebilmektedir. Ancak bu görüntüleme yöntemleri elektif olgularda kullanılabilir. Ayrıca spinal kord anjiografisi sonrası nörolojik ve renal komplikasyonların gelişebileceği bildirilmiştir (47-50).

Duysal uyarıların iletimi hipoksiye duyarlıdır. Medial malleol düzeyinde posterior tibial sinirin elektriksel olarak uyarılması ve kafa derisinden SSEP dalgalarının monitorizasyonu ile intraoperatif olarak spinal perfüzyona katkısı olan önemli interkostal arterler saptanabilir (5). Griep ve arkadaşları (51) SSEP monitorizasyonu kullanarak interkostal arterlerin hiçbirini reimplante etmedikleri çalışmalarında postoperatif paraleji oranlarının düşük olduğunu bildirmişler ancak 10 çiftten fazla interkostal arterin reimplante edilmemesinin paraleji oranını arttırdığını saptamışlardır. SSEP monitorizasyonu ile yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmekte, iskemi cevabı geç olarak saptanabilmektedir. Transkraniyal elektriksel uyarı verilmesi ve anterior tibial kas üzerinden yanıtların ölçülmesi yöntemi ile gerçekleştirilen miyojenik MEP monitorizasyonunun SSEP monitorizasyonuna göre daha sensitif ve spesifik olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (52, 53). Bazı anestezi ajanlarının miyojenik yanıtı baskılaması ve tam nöromusküler blokaj yapılmaması gerektiğinden hastanın hareketli olması cerrahı engelleyebilmektedir (5).

Torakal ve torakoabdominal aort cerrahisi sonrası ortaya çıkan spinal kord iskemisine bağlı komplikasyonların oluşumunu önlemek amacıyla birçok farmakolojik ajan ile ilgili deneysel çalışmalar bulunmaktadır.

Spinal kan akımını artırmak amacıyla intratekal papaverin kullanımının etkili olduğunu ve yan etki gözlenmediği bildirilmiştir. Yapılan deneysel bir çalışmada da sodyum nitroprussid ve nitrogliserinin lokal kullanımının spinal perfüzyonu artırdığını gösterilmiştir. Ancak bu vazodilatörlerin sistemik etkileri ile klemproksimalinde hipotansiyona ve spinal perfüzyon basıncında düşmeye yol açabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (54). Thiopental, isoflurane gibi anestezi ajanlarının ve bazı opiat antagonistlerinin spinal kord hasarından koruyucu etkileri olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır (54, 55).

Reperfüzyon hasarını önlemek için süperoksit dismutaz, allopurinol, mannitol, kortikosteroidler, antienflamatuarlar, deferoksamin, lidokain, ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri, metilen mavisi, doksisisiklin, kolşisin, vitamin C ve E, koenzim Q, serum proteinleri, bradikinin, siklosporin A, diazoksid, katalaz, nebivolol, resveratrol gibi birçok farmakolojik ajan ile yapılmış deneysel çalışmalar bulunmaktadır (5, 56-61).

Glutasyon (GSH) önemli bir antioksidandır, serbest radikallerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur. Ayrıca proteinlerdeki sülfhidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve oksidasyona karşı korur, proteinlerin ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller (24). Sistein'in kendisi yüksek dozlarda nörotoksik etki gösterdiğinden tedavi amaçlı kullanımı önerilmemektedir. Eksojen glutasyon ikmalı NAC gibi sistein prekürsörleri sayesinde mümkündür (25). N-asetilsistein (NAC) serbest radikaller tarafından oluşturulan doku hasarına karşı koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir. N-asetilsistein bu etkisini Glutasyon düzeyini artırarak, doğrudan süpürücü olarak etki göstererek veya stabil nitrozotil türevleri oluşturarak gerçekleştirir (25-27). Korge ve Weis (28) yaptıkları deneysel çalışmada iskemi-reperfüzyon hasarında kardiyak mitokondride oluşan serbest radikallerin NAC ile azaltılabileceğini göstermişlerdir. Kardiyak ve renal iskemi-reperfüzyon hasarında NAC uygulanmasının reperfüzyon hasarının etkilerini azalttığını bildiren birçok yayın bulunmaktadır (62-67).

Hipoksiye maruz bırakılarak oksidatif stres oluşturulan rat hipokampus kültürlerine NAC eklenmesi ile serbest radikal oluşumunun, DNA hasarının ve hücre içi kalsiyum birikiminin belirgin olarak azaldığı, glutasyon, glutasyon sentetaz, glutasyon redüktaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (68).

Karadeniz ve arkadaşları (69) deneysel çalışmalarında, spinal iskemi reperfüzyon hasarında NAC ve metilprednizolonun birlikte kullanılmasının tek tek kullanımından daha etkili olduğunu bildirmişlerdir. Spinal iskemi reperfüzyon hasarında NAC ve iloprostun etkilerinin değerlendirildiği diğer bir çalışmada da NAC ve iloprostun birlikte kullanılmasının spinal kordun iskemik hasardan daha iyi korunmasını sağlayabileceği belirtilmiştir (70). Çakır ve arkadaşları (71) NAC ve hipotermi'nin birlikte kullanılmasının spinal kord

hasarının önlenmesinde anlamlı olarak etkin olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda normotermideki deneklerde NAC ve klemp süresinin etkilerini inceledik. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kısa klemp süresi uygulanan deneklerde (G1 ve G3) tarlov skoru ortalamaları ($1,67 \pm 1,37$ ve $3,33 \pm 1,86$) ve hücrel hasar skoru ortalamaları ($0,83 \pm 0,75$ ve $2,00 \pm 1,26$) uzun klemp süresi uygulanan deneklerle karşılaştırıldığında spinal kord korunmasının daha iyi sağlandığı görülmüştür. Hücrel hasar, ödem, inflamatuvar yanıt ve Tarlov skoru ortalamaları değerlendirildiğinde spinal kord korunması en fazla NAC ve kısa klemp süresinin birlikte uygulandığı G3'de sağlanmıştır.

İskemi reperfüzyon hasarını tamamen önleyici bir farmakolojik ajan ve cerrahi teknik henüz rutin kullanıma girmemiştir. İdeal yöntem ve farmakolojik ajan arayışı halen devam etmektedir. Çalışmamız ve daha önce yapılan çalışmaların ışığında spinal kord korunmasında sitoprotektif ajanların birlikte kullanılmasının hızlı cerrahi ve hipotermimin de katkısı ile yararlı olacağını düşünmekteyiz. Ancak sitoprotektif ajanların spinal kord korunmasında etkinliğinin ortaya konulabilmesi için klinik prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Adams HD, Van Geertruyden HH. Neurologic complications of aortic surgery. *Ann. Surg* 1956; 144: 574-610.
2. Svensson L, Crawford E, Hess K, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993; 17: 357-70.
3. Crawford ES, Coselli JS. Thoracoabdominal aneurysm surgery. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991; 3: 300-2.
4. Etz CD, Luehr M, Kari FA, et al. Paraplegia after extensive thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair: Does critical spinal cord ischemia occur postoperatively. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 324-30.
5. Buket S, Yağdı T. *Aort Cerrahisi*. İstanbul: Yüce Yayım; 2003.
6. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, 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: 389-404.
7. Kouchoukos NT. Spinal cord injury: Is it preventable. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 3: 323-8.
8. Lintott P, Hafez HM, Stansby G. Spinal cord complications of thoracoabdominal aneurysm surgery. *British journal of surgery* 1998; 85 (1): 5-15.
9. Carroccio A, Marin ML, Ellozy S, Hollier LH. Pathophysiology of paraplegia following endovascular thoracic aortic aneurysm repair. *J Card Surg* 2003; 18: 359-66.
10. Dommisse GF. The blood supply of the spinal cord. *J Bone Joint Surg* 1974; 56: 225-35.
11. Eren NT. *Aort Cerrahisi*. Ankara: Çağdaş; 2003.
12. Mauney MC, Blackbourne LH, Langenburg SE, et al. Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thocoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 245-52.

13. Wadouh F, Lindemann EF, Arndt CM, et al: The arteria radicularis magna anterior as a decisive factor influencing spinal cord damage during aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1984; 88: 1-10.
14. Morishita K, Murakami G, Fujisawa Y, et al. Anatomical study of blood supply to the spinal cord. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1967–71.
15. Svensson L, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Influence of segmental arteries, extent, and atriofemoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1994; 20: 255–62.
16. Jacobs MJHM, Myhre HO, Norgren L. Thoracoabdominal Aortic Surgery With Special Reference to Spinal Cord Protection and Perfusion Techniques. *Eur J Vasc Endovasc Surg*; 1999: 17, 253-6.
17. Mauney MC, Blackburne LH, Langenburg SE, et al. Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg*; 1995: 59, 245-52.
18. Reece TB, Kern JA, Tribble CG, Cassada DC. The Role of Pharmacology in Spinal Cord Protection During Thoracic Aortic Reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*; 2003:15(4), 365-77.
19. Krause GS, White BC, Aust SD, et al: Brain cell death following ischemia and reperfusion: A proposed biochemical sequence. *Crit Care Med*; 1988: 16(7), 714-26.
20. Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, et al. Acute Spinal Cord Injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. *Clinical Neuropharmacology*; 2001; 24(5), 254-64.
21. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi A, et al. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-59.
22. Bulkley GB. Pathophysiology of free radical-mediated reperfusion injury. *J Vasc Surg* 1987; 5: 512-7.
23. Wei EP, Kontos HA. Oxygen radicals in cerebral ischemia. *Physiologist* 1987; 30: 122-8.
24. Dawn BM, Allan DM, Colleen MS. *Basic Medical Biochemistry a Clinical Approach*. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.

25. Faintuch J, Aguilar PB, Nadalin W. Relevance of N-Acetylcysteine in Clinical Practice: Fact, Myth or Consequence? *Nutrition* 1999; 15(2): 177-9.
26. Karageorgos N, Patsoukis N, Chroni E, et al. Effect of N-acetylcysteine, allopurinol and vitamin E on jaundice-induced brain oxidative stress in rats. *Brain Research* 2006; 1111: 203–12.
27. Sochman J. N-Acetylcysteine in Acute Cardiology: 10 Years Later What Do We Know and What Would We Like to Know. *J Am Coll Card* 2002; 39 (9): 1422-8.
28. Korge P, Weis JN. Redox regulation of endogenous substrate oxidation by cardiac mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: 1436–45.
29. Caparrelli DJ, Cattaneo SM, Bethea BT, et al. Pharmacological Preconditioning Ameliorates Neurological Injury in a Model of Spinal Cord Ischemia. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 838–45.
30. Cooley DA. Single clamp repair of aneurysms of the descending thoracic aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 10: 87-90.
31. Livesay JL, Cooley DA, Ventemiglia RA, et al. Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 37-46.
32. Nicholas TK. Spinal cord ischemic injury: Is it preventable? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 3: 323-8.
33. Coselli JS, LeMaire SA. Left heart bypass reduces paraplegia rates following thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1931-4.
34. Coselli JS, LeMaire SA, Conklin LD, Adams GJ. Left heart bypass during descending thoracic aortic aneurysm repair does not reduce the incidence of paraplegia. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1298-303.
35. Rokkas CK, Cronin CS, Nitta T, et al. Profound systemic hypothermia inhibits the release of neurotransmitter amino acids in spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 27-35.

36. Kouchoukos NT, Daily DB, Rokkas CK, et al. Hypothermic bypass and circulatory arrest for operation on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 67-77.
37. Davison JK, Cambria RP, Vierra DJ, Columbia MA, Koustas G. Epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1994; 20(2): 304–10.
38. Cambria RP, Davison JK, Carter C, et al. Epidural cooling for spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm repair: A five-year experience. *J Vasc Surg* 2000; 31(6): 1093–102.
39. Tabayashi K, Niibori K, Konno H, Mohri H. Protection from postischemic spinal cord injury by perfusion cooling of the epidural space. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: 494-8.
40. Motoyoshi N, Takahashi G, Sakurai M, Tabayashi K. Safety and efficacy of epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2004; 25: 139–41.
41. Miyamoto K, Ueno A, Wada T, et al. A new and simple method for preventing spinal cord damage following temporary occlusion of thoracic aorta by draining the cerebrospinal fluid. *J. Cardiovasc Surg* 1960; 16: 188-97.
42. Safi HJ, Winnerkvist A, Miller CC et al. Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann. Thorac. Surg.* 1998; 66: 1204-9.
43. Cinà CS, Abouzahr L, Arena GO, Laganà A, Devereaux PJ, Farrokhyar F. Cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia during thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2004; 40(1): 36-44.
44. Safi HJ, Bartoli S, Hess KR, et al. Neurologic deficit in patients at high risk with thoracoabdominal aortic aneurysm: The role of cerebral spinal fluid drainage and distal aortic perfusion. *J Vasc Surg* 1994; 20: 434-43.
45. Coselli JS, Le Maire SA, Koksoy C, Schmittling ZC, Curling PE. Cerebrospinal fluid drainage reduces paraplegia after thoracoabdominal

aortic aneurysm repair: results of a randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2002; 35: 631-9.

46. Tetik Ö, Gürbüz A. Spinal Kord Korunması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2000; 8(2): 587-92.

47. Kieffer E, Fukui S, Chiras J, Koskas F, Bahnini A, Cormier E. Spinal cord arteriography: A safe adjunct before descending thoracic or thoracoabdominal aortic aneurysmectomy. *J Vasc Surg* 2002; 35(2): 262-8.

48. Kawaharada N, Morishita K, Hyodoh H, et al. Magnetic Resonance Angiographic Localization of the Artery of Adamkiewicz for Spinal Cord Blood Supply. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 846–52.

49. Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Yamada N, Kitamura S. Combined Use of Adamkiewicz Artery Demonstration and Motor-Evoked Potentials in Descending and Thoracoabdominal Repair. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 592–6.

50. Yoshioka K, Niinuma H, Ohira A, et al. MR Angiography and CT Angiography of the Artery of Adamkiewicz: Noninvasive Preoperative Assessment of Thoracoabdominal Aortic Aneurysm. *RadioGraphics* 2003; 23: 1215–25.

51. Apaydın AZ, İslamoğlu F, Posacioğlu H, et al. Distal aort cerrahisinde interkostal arter kliplenmesi ve total rezeksiyon. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2007; 15(1): 36-40.

52. Kawanishi Y, Munakata H, Matsumori M, et al. Usefulness of Transcranial Motor Evoked Potentials During Thoracoabdominal Aortic Surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 456–61.

53. Sloan TB, Jameson LC. Electrophysiologic Monitoring During Surgery to Repair the Thoraco-Abdominal Aorta. *J Clin Neurophysiol* 2007; 24: 316–27.

54. Reece TB, Kern JA, Tribble CG, Cassada DC. The Role of Pharmacology in Spinal Cord Protection During Thoracic Aortic Reconstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 15(4): 365-77.

55. Park HP, Jeon YT, Hwang JW, et al. Isoflurane preconditioning protects motor neurons from spinal cord ischemia: Its dose–response effects

and activation of mitochondrial adenosine triphosphate-dependent potassium channel. *Neurosci Lett* 2005; 387: 90–4.

56. Feng WY, Gang L, Ting GY. Bradykinin preconditioning induces protective effects on the spinal cord ischemic injury of rats. *Neurosci Lett* 2008; 10.1016/j.neulet. 2008.01.010.

57. 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): 243-9.

58.. Caparrelli DJ, Cattaneo II SM, Bethea BT, et al. Pharmacological Preconditioning Ameliorates Neurological Injury in a Model of Spinal Cord Ischemia. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 838–45.

59. İpek G, Demirsoy E, Arbatlı H, et al. Spinal Kord İskemisi ve Reperfüzyon Hasarının Önlenmesinde İntraaortik Katalaz Kullanımı: Deneysel Çalışma. *GKD Cer Derg* 1997; 5: 83-7.

60. İlhan A, Yılmaz HR, Armutcu F, Gurel A, Akyol O. The protective effect of nebivolol on ischemia/reperfusion injury in rabbit spinal cord. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2004; 28: 1153–60.

61. Kaplan S, Bisleri G, Morgan JA, Cheema FH, Oz MC. Resveratrol, a Natural Red Wine Polyphenol, Reduces Ischemia-Reperfusion–Induced Spinal Cord Injury. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2242–9.

62. Aydoğdu N, Kaymak K, Yalçın Ö. Sıçanlarda Böbrek İskemi/Reperfüzyon Hasarında NAsetilisteinin Etkileri. *Fırat Tıp Dergisi* 2005;10(4): 151-5.

63. Calvillo L, Masson S, Salio M, et al. In Vivo Cardioprotection by N-Acetylcysteine and Isosorbide 5-Mononitrate in a Rat Model of Ischemia-Reperfusion. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2003; 17(3): 199-208.

64. Fischer UM , Tossios P, Huebner A, Geissler HJ, Bloch W, Mehlhorn U. Myocardial apoptosis prevention by radical scavenging in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128(1): 103-8.

65. Orhan G, Yapici N, Yuksel M, et al. Effects of N-acetylcysteine on myocardial ischemia–reperfusion injury in bypass surgery. *Heart Vessels* 2006; 21: 42–7.
66. Koramaz I, Pulathan Z, Usta S, et al. Cardioprotective Effect of Cold-Blood Cardioplegia Enriched with N-Acetylcysteine During Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 613–8.
67. El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M, et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: A randomized, doubleblind, placebo controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 7-12.
68. Jayalakshmi K, Sairam M, Singh SB, Sharma SK, Ilavazhagan G, Banerjee PK. Neuroprotective effect of N-acetyl cysteine on hypoxia-induced oxidative stress in primary hippocampal culture. *Brain Research* 2005; 1046: 97–104.
69. Karadeniz Ü, Kultufan S, Ulaş M, et al. Spinal Kord İskemi-Reperfüzyon Hasarında N-Asetilsistein ve Metilprednizolon. *GKD Anest Yoğ Bak Dern Derg* 2005; 11(2): 55-60.
70. Boga M, Discigil B, Ozkisacik EA, et al. The Combined Effect of Iloprost and N-Acetylcysteine in Preventing Spinal Cord Ischemia in Rabbits. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 366–72.
71. Cakır O, Erdem K, Kılinc N, Eren N. Neuroprotective effect of N-acetylcysteine and hypothermia on the spinal cord ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Surg* 2003; 11(5): 375-9.

TEŞEKKÜR

Uzun süren bu çalışmada destek ve önerileriyle yol gösteren Doç. Dr. Işık Şenkaya'ya; ayrıca UÜTF Kalp ve Damar Cerrahisi ABD öğretim üyelerine, Patoloji ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Őahsine Tolunay'a, yoğun çalışma tempolarına rağmen yardımlarını esirgemeyen Op. Dr. Murat Biçer ve Dr. Tolunay Sevingil başta olmak üzere tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm poliklinik, klinik ve ameliyathane çalıőanlarına; çalışma süresince manevi desteğinden güç aldığım eşim Esra'ya sonsuz teşekkürler.....

ÖZGEÇMİŞ

1971 yılında Bursa'da doğdum. İlköğretimimi Altıparmak İlkokulunda, lise eğitimimi Bursa Erkek Lisesinde tamamladım. 1988 yılında girdiğim Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1995 yılında Tıp Doktorluğu diplomamı aldım. Pratisyen hekim olarak sırasıyla Siirt, Bingöl ve Bursa illerinde görev yaptım. Eylül 2001'de Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde uzmanlık eğitimime başladım.