

**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS  
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ  
KLİNİK ŞEFİ: Doç. Dr. S. FEHMİ KATIRCIOĞLU**

**RESVERATROLÜN AORTİK KROS KLEMP SONRASI  
UZAK ORGAN HASARI ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Dr. ALİ BARAN BUDAK**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA 2007**



2.9.6.1. Spinal Kord ve No-Reflow Fenomeni .....	57
2.9.6.2. Aort Oklüzyonunun Spinal Korda Etkileri .....	58
2.9.7. Pulmoner İskemi-Reperfüzyon Hasarı .....	60
2.10. Resveratrol .....	61
2.10.1. Nitrik Oksit .....	61
2.10.1.1. NOS İnhibisyonu .....	63
2.10.1.2. NO Etki Mekanizması .....	63
2.10.1.3. Nitrik Oksitin Lökosit-Endotel İlişkisi ve Trombosit Fonksiyonlarındaki Rolü .....	65
2.10.1.4. Nitrik Oksit IR Kaynaklı Doku Hasarını Etkiler .....	65
2.10.2. Resveratrol .....	66
2.10.2.1. Biyolojik Aktivite .....	67
<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>72</b>
3.1. Gruplar .....	72
3.2. Cerrahi Prosedür .....	72
3.3. Histolojik ve Biyokimyasal Değerlendirme .....	75
3.4. İstatistik Analiz .....	76
<b>4. SONUÇLAR .....</b>	<b>77</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>84</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>91</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>92</b>
<b>8. KAYNAKLAR .....</b>	<b>93</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

TAA	: Torakoabdominal aort anevrizması
AAA	: Abdominal aort anevrizması
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
L-NAME	: L <sup>G</sup> -nitro-L-arjinin metil ester
MÖ	: Milattan Önce
MMP	: Matriks metalloproteinaz
KOAH	: Kronik obsrükatif akciğer hastalığı
PEEP	: Positive end-expiratory pressure
PTFE	: Politetrafloretillen
NaHCO <sub>3</sub>	: Sodyum Bikarbonat
ATP	: Adenozin trifosfat
XDH	: Ksantin dehidrogenaz
XO	: Ksantin oksidaz
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: Süperoksit
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrojen peroksit
·OH	: Hidroksil radikali
LTB <sub>4</sub>	: Lökotrien B <sub>4</sub>
PAF	: Platelet aktive edici faktör
HOCl	: Hipokloroz asit
MPO	: Miyeloperoksidaz
PLA <sub>2</sub>	: Fosfolipaz A <sub>2</sub>
AA	: Araşidonik asit
COX	: Siklooksijenaz
PG	: Prostaglandin
TX	: Tromboksan
IR	: İskemi-Reperfüzyon
VCAM-1	: Vascular cell adhesion molecule
PF <sub>4</sub>	: Platelet-factor-4
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
SOD	: Süperoksit dismutaz

ONOO <sup>-</sup>	: Peroksinitrit
Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> /ATP'az	: Sodyum-potasyum adenzin trifosfat
Ca <sup>+2</sup> -Mg <sup>+2</sup> /ATP'az	: Kalsiyum-magnezyum adenzin trifosfat
LDH	: Laktat dehidrojenaz
PNP	: Pürin nükleozid fosforilaz
MIP-2	: Makrofaj inflamatuvar protein 2
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein 1
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
MAC	: Membran saldırı kompleksi
ET-1	: Endotelin-1
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
cGMP	: Siklik gunaozin monofosfat
AT1	: Anjiotensin I reseptör alttipi
RAS	: Renin-Anjiotensin Sistemi
L-NMMA	: N <sup>G</sup> -monometil-L-arjinin
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
NF $\kappa$ B	: Nuclear factor $\kappa$ B
BK <sub>Ca</sub>	: K <sup>+</sup> -bağımlı büyük-konduktan Ca <sup>++</sup> kanalları
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ALT	: Alanin Aminotransferaz
PMNL	: Polimorfonükleer Lökosit
CK-MB	: Kreatin kinaz-mb
GGT	: Gamma glutamil transpeptidaz
HE	: Hemotoksilen Eozin
MI	: Miyokard İnfaktüsü
GIS	: Gastrointestinal sistem
ABY	: Akut böbrek yetmezliği
NADH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
ICAM-1	: Intercellular adhesion molecule-1

## TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Tablo 1:</b> Aort Anevrizmalarının Etyolojik Sınıflaması.....	8
<b>Tablo 2:</b> İnen Torasik ve TAA ruptürü için risk faktörleri .....	14
<b>Tablo 3:</b> Single klemp ve hızlı cerrahi tekniğinin avantajları .....	27
<b>Tablo 4:</b> Hipotermik sirkulatuar arrestin avantajları .....	38
<b>Tablo 5:</b> Reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla kullanılan ajanlar .....	44
<b>Tablo 6:</b> yNOS ve iNOS özelliklerinin karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 7:</b> Resveratrolün temel biyolojik aktiviteleri .....	68
<b>Tablo 8:</b> Kontrol ve çalışma grupları .....	72
<b>Tablo 9:</b> Organlarda bakılan histolojik değerlendirme parametreleri .....	76
<b>Tablo 10:</b> Organ patolojisi sonuçları, IR hasar skorlamalarının ortalama değerleri.....	77
<b>Tablo 11:</b> Grupların ortalama biyokimyasal değerleri .....	78

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Şekil 1:</b> Füziform ve Sakküler Anevrizmalar.....	10
<b>Şekil 2:</b> Torakoabdominal Aort Anevrizmalarının Crawford Sınıflaması .....	11
<b>Şekil 3:</b> İskemi-Reperfüzyonu takiben oksijen radikali oluşumunun ksantin oksidaz yolu .....	40
<b>Şekil 4:</b> Endojen Antioksidanlar .....	43
<b>Şekil 5:</b> Nitrik Oksit'in koruyucu ve zararlı etkileri .....	63
<b>Şekil 6:</b> Trans- ve cis- resveratrol .....	67

## RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
<b>Resim 1:</b> Denekte santral kulak arter ve marjinal venin kateterizasyonu.....	73
<b>Resim 2:</b> Denekte median laparotomi insizyonu .....	73
<b>Resim 3:</b> Aortun 0-0 ipek ile dönülmesi .....	74
<b>Resim 4:</b> Aortun klemplenmesi .....	74
<b>Resim 5:</b> Median laparotomi insizyonunun kapatılması.....	75
<b>Resim 6:</b> Normal Kalp Dokusu (LIRR Grubu) (x40 HE).....	79
<b>Resim 7:</b> Miyokardiyal Konjesyon (Kontrol Grubu) (x40 HE).....	79
<b>Resim 8:</b> Normal Akciğer Dokusu (RILR grubu) (x40 HE).....	80
<b>Resim 9:</b> Akciğerde pnömonik infiltrasyon (kontrol grubu) (x100 HE) .....	80
<b>Resim 10:</b> Akciğerde konjesyon (kontrol grubu) (x40 HE) .....	80
<b>Resim 11:</b> Karaciğerde Vakuoler Dejenerasyon (kontrol grubu) (x40 HE).....	81
<b>Resim 12:</b> Karaciğerde nekroz (kontrol grubu) (x40 HE).....	81
<b>Resim 13:</b> Normal böbrek dokusu (RILR grubu)(x40 HE).....	82
<b>Resim 14:</b> Böbrekte Akut Tübüler Nekroz (kontrol grubu) (x40 HE) .....	82
<b>Resim 15:</b> Normal ince barsak dokusu (RILR grubu) (x40 HE).....	83
<b>Resim 16:</b> İnce barsak villuslarında silinme (Park/Chiu 4. derece hasar, kontrol grubu) (x100 HE).....	83

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Basitçe tarif etmek gerekirse, anevrizma geri dönüşsüz olarak bir arterin normal çapından %50 daha fazla genişlemesidir (1). Aort anevrizması, aortanın herhangi bir segmentinde, hastanın yaşı ve vücut yüzeyine göre olması gereken normal çapın üzerinde anormal ve geri dönüşsüz bir genişleme göstermesidir. Normal çapın transvers ölçümde iki katın üzerine çıkması durumunda aortun o bölgesi anevrizmal olarak adlandırılmaktadır (2). Aort anevrizmalarında genişleme sadece çapta olmamakta, bunun yanında bu segmentte aortun boyu da uzamaktadır (2).

Subklavyan arterin distalinden itibaren, inen torasik aortayı ve abdominal aortayı tutan anevrizmalara torakoabdominal aort anevrizmaları (TAA) denir (3). Önemli bir bölümü toraks içinde olup diyafragmanın biraz altına inen anevrizmalar ile torasik aortaya çıkmamakla birlikte diyafragmanın hemen altında sonlanıp viseral dalları da içine alan anevrizmalar da bu grupta incelenir. İzole infrarenal anevrizmalar [abdominal aort anevrizması (AAA)] ile karşılaştırıldığında daha nadir olarak görülür; dejeneratif aort anevrizmalarının %2-5'ini oluşturur (4). TAA olan hastalardaki önemli bir nokta, hastalığın devamlılık gösterebildiği ve aortun başka diğer segmentlerinin de etkilenebildiğidir. Örneğin, TAA'sı olan hastaların %25'inin abdominal aortasında ikinci bir anevrizmal oluşum daha bulunur (1). Mayo Klinik tarafından yayımlanan anevrizma nedeniyle aortik rezeksiyon yapılan 6000 hastayı içeren geniş seride, AAA onarımı yapılan hastaların %2'sinde birden fazla anevrizma saptanmışken, bu oran TAA onarımı yapılan hastalarda %18'e çıkmıştır (5). Crawford ve Cohen, AAA nedeniyle opere ettikleri hastaların %12.5'inde diğer aortik segmentlerde anevrizmalar saptadıklarını bildirmişlerdir (6).

Aortanın daha proksimal kısımlarını tutmalarından başka TAA, nedenleri ve demografik özellikleri nedeniyle de AAA'larından ayrılır. TAA, çoğunlukla dejeneratif ve hipertansiyon, sigara içimi ve diğer vasküler alanlarda bulunan anormallikler ile ilgili ise de, birçok seride ortalama %20 hastada kronik aort diseksiyonu zemininde gelişir (7-11). Ayrıca erkek:kadın oranı TAA'da 1:1 iken, AAA'da bu oran 5:1'dir. Bazı yazarlar, kadınlarda aort anevrizmalarının daha proksimal segmentleri tutma eğiliminde olduğunu belirtmişlerdir (12-14).

TAA'nın onarımında greft replasmanı nedeniyle splanknik, renal ve spinal kord kan akımlarının geçici olarak kesilmesi, bu damarların beslediği organ yataklarında iskemik hasara sebep olarak TAA operasyonlarının morbiditesini arttırmaktadır.

Resveratrolün antioksidan özelliği ve endotelial nitrik oksit (NO) üretimini artırması bizi, resveratrolün intravenöz olarak verilmesinin torakoabdominal aort anevrizma cerrahisi sırasında aortun klempenmesi ve operasyon sonrası açılması ile klemp distalinde oluşan iskemi-reperfüzyon (IR) hasarını önleyici, organ disfonksiyonlarını azaltıcı etkisi olup olmadığı konusunu araştırmaya yöneltmiştir. Resveratrolün operasyonun hangi aşamasında verilmesinin viseral organ IR hasarından korunmada yararlı olabileceğinin (klemp koymadan evvel, iskemi sırasında veya reperfüzyon aşamasında?) araştırılması ve nitrik oksit sentetaz (NOS) inhibitörü olan L<sup>G</sup>-nitro-L-arjinin metil ester (L-NAME) kullanılarak resveratrolün endotelden NO salınımı inhibe edilerek, resveratrolün etkilerinin NO salınımına mı bağlı olduğu yoksa diğer etkilerine mi bağlı olduğunun araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aort Cerrahisinin Gelişimi

Aort hastalıkları ve cerrahisi ile ilgili bilinen ilk yazılı kayıtlar MÖ 131-200 yıllarına kadar uzanmaktadır (15). Bu tarihlerde ilk defa kullanıma giren ve literatüre yerleşen “anevrizma” terimi Yunanca kökenlidir ve genişleme anlamına gelmektedir. Zaten anevrizmayı ilk tarif eden de Yunanlı bilim insanı Galen’dir. Claudius Galen eski Roma’da, gladyatörler için cerrahlik yapmış, kanamanın tedavisinde çok önemli deneyimler kazanarak bu deneyimini cerrahinin diğer alanlarında kullanmıştır. Galen, arterler genişlediği zaman oluşan hastalığı “anevrizma” olarak tariflemiştir (15). Anevrizmaların tedavisi ile ilgili bilinen ilk yazılı belge MS 2.yüzyılda yaşamış olan Antyllus’a ait olduğu bildirilmiştir. Antyllus, anevrizmatik arterin proksimal ve distalini bağlama yöntemini (ligasyon) tarif etmiş, travmaya bağlı yalancı anevrizmalar ile dejeneratif veya sifilitik kökenli silindir şeklindeki anevrizmalar arasındaki farkları vurgulamıştır (16). Daha sonra arterin proksimal kısımdan ligatüre edilmesine Anel, distal kısımdan ligatüre edilmesine Brasdor, anevrizmanın hemen önünden ve arkasından ligatüre edilmesine Pasquin operasyonu adı verilmiştir (17). Pasquin operasyonunun modifiye edilmiş şekli olan Antyllus operasyonunda ligasyona ilave olarak anevrizma kesesi boşaltılmakta ve sarılarak paketlenmektedir (15).

Rönesans döneminin en önemli cerrahlarından Ambrosie Paré, ligasyon yöntemlerinin tekrar tıp literatürüne girmesini sağlamış, amputasyon sırasında kanamayı önlemek için kullanılan kaynamış yağ yerine, arter ve venleri ligatüre etmiştir. Kurşunları yaradan çıkarmak için ilk arter forsepsini geliştiren ve sifiliz ile aort anevrizmaları arasındaki ilişkiyi vurgulayan da yine Paré’dir. Andreas Vesalius, 1555 yılında abdominal aort anevrizmasını bir hastada vertebranın yanında pulsasyon veren bir tümör olarak tanımlamış ve “aort dilatasyonu” adını vermiştir (18). William Hunter, arteriovenöz fistüllerin tanımı ve popliteal anevrizmaların cerrahi tedavisine katkıları ile tanınır. 1756’da, aort disseksiyonunu üçüncü tip anevrizma olarak tarif etmiştir. Lancisi, 1728 yılında abdominal aort anevrizmaları hakkında yazdığı kitabında anevrizmaların etyolojisi, patolojisi ve vaka takdimlerini yayımlamıştır (15,17). 1761 yılında Morgagni anevrizma disseksiyonlarını tarif etmiştir. 1817 yılında Sir Astley Cooper, ruptüre eksternal iliyak anevrizmalı hastada aortu bifurkasyon seviyesinden bağlamıştır. Görüldüğü gibi ligasyon

yöntemi, çok uzun yıllar anevrizma tedavisinde tek yöntem olarak kullanılmıştır. 1864 yılında Moore, bir torasik anevrizma içinde pıhtı oluşturmak amacıyla yabancı cisim yerleştirmişler ve oluşan pıhtı ile anevrizma ruptürünü engellediklerini düşünmüşlerdir (15). Anevrizma tedavisinde geliştirilen bir diğer yöntem de anevrizmanın çevresine sarılan “cellophane” gibi plastik film tabakaları ile periarteriyel fibrosis oluşumunu uyarmak ve anevrizmanın çevre dokulara yapışmasını sağlayarak ruptürünü önlemektir. Harrison ve Chandy bu yöntemi uygulamışlardır (15).

Anevrizmanın tedavisi ve aynı zamanda arteriyel dolaşımın devamlılığının sağlanmasına yönelik ilk adım, 1888 yılında Matas tarafından önerilen “obliteratif endoanevrizmorafi” dir. Matas, o güne kadar anevrizma tedavisinde kullanılan teknikleri de kan basıncının azaltılması, dolaşımın velositesinin düşürülmesi, kanın koagülabilitesinin artırılması ve anevrizma içine yerleştirilen araçlarla ve materyallerle trombüs gelişiminin sağlanması olarak sınıflamıştır (15). Jaboulay(1896), deneysel olarak köpekler ve maymunların karotis arterlerini kestikten sonra tekrar anastomoz etmiştir. Yine 1896’da, Antoine Marfan 5 yaşındaki bir kız çocukta uzun ekstremitelerle karakterize bir iskelet anomalisini bildirdi. 6 yıl sonra Archard, bu anomaliyi araknodaktili olarak adlandırdı. Baer ve arkadaşları, 1943’de aort anevrizmaları ile araknodaktili arasındaki birlikteliği literatüre geçirdi (16).

Anevrizmaların modern anlamda tedavisi, homogreft arteriyel dokuların ve sentetik greftlerin kullanıma girmesi ile başlamıştır. Fransız cerrah Alexis Carrel, temel operatif teknikler ve bypass greftlerin deneysel kullanımı konusunda, vasküler anastomoz teknikleri halen günümüzde de kullanımda olan, başarılı çalışmalar yapmıştır (15).

1940’larda, vasküler cerrahinin gelişiminde, aort koarktasyonu ve konjenital kalp hastalıkları başı çekmiştir. 1944’de Alfred Blalock ve Park, aort koarktasyonunun baypas edilmesi için sol subklavyen arterin kullanılmasını önerdiler. Anevrizmanın bir greft kullanılarak cerrahi onarımı ilk kez 1951 yılında Charles Dubost tarafından gerçekleştirilmiştir (19). Dubost, infrarenal abdominal aort anevrizmalı 51 yaşındaki bir hastada ekstraperitoneal yaklaşım ve torakoabdominal insizyon kullanarak torasik aortik homogreft ile interpozisyon uygulamış ve modern anlamda ilk kez anevrizmanın cerrahi tedavisini gerçekleştirmiştir (19). 1952 yılında DeBakey ve Cooley, renal arterlerin altından iliyak arterlere uzanan bifurkasyon grefti yerleştirdiler, homogreft ile onardıkları 7 abdominal aort anevrizmasını rapor ettiler (16). Çıkan ve arkus aorta anevrizmalarında

cerrahi tamir 1953 yılında Gibbon'un kalp-akciğer makinesini kullanıma soktuktan sonra mümkün olabilmiştir. Cooley ve DeBakey, 1955 yılında çıkan aort anevrizmasını ve 1957 yılında arkus aorta anevrizmasını kardiyopulmoner baypas ve homogreft arter dokusu kullanarak başarı ile tamir etmişlerdir (20,21).

Homogreft dokular o yıllarda aortik operasyonlarda yaygın olarak kullanılıyordu. Ancak erken ve geç dönem takiplerde bu greftlerin çeşitli dezavantajları ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine cerrahlar sentetik greft materyallerine yönelmişlerdir. Voorhees, Jaretzki ve Blackmoore 1952 yılında plastik fiber ve Vinyon-N karışımı greftlerini ilk kez klinik kullanıma sunmuşlardır (15). DeBakey ise 1958 yılında "flexible knitted Dacron" greftlerinin klinik kullanımını tarif etmiştir (22). 1962 yılında Blaisedell aksillo-femoral baypas tekniğini kullanıma sokmuştur. 1963 yılında Morris, Henley ve DeBakey, akut aort diseksiyonu nedeniyle asendan aort replasmanı uyguladıkları bir hastayı bildirmişlerdir (15).

TAA cerrahi tedavisinin öncüleri Etheredge ve Crawford'dur. Etheredge, 1954 yılında ilk başarılı TAA tamirini sunmuştur (23,24). Buna karşılık Crawford, 1965 yılında TAA nedeniyle Dacron greft implante edilen hastada viseral ve interkostal damarları grefte rekonstrükte ettiği endovasküler inklüzyon tekniği kullanarak bir TAA'nı greftlemiş ve TAA tamiri ile ilgili halen geçerli olan prensipleri yayımlamıştır (23,24). 1965 yılında DeBakey, DeBakey klasifikasyonu denen ve günümüzde halen kullanılan sınıflamayı bildirmiştir. 1967 yılında Vincent Gott, inen torasik aort operasyonlarında kross-klempin hemodinamik etkilerinin azaltılması ve abdominal organlara kan akımının sürdürülmesi için shunt tekniklerini bildirmiştir.

Farklı merkezlerde uygulanan çeşitli cerrahi ve destekleyici stratejilere rağmen TAA operasyonu sonrası renal, respiratuar, intestinal ve spinal kordun iskemik komplikasyonları nedeniyle %5-10 perioperatif mortalite ve morbidite oranı aşağı çekilememiştir (7,8,9,25,26,27).

## **2.2. Anatomik ve Histolojik Özellikler**

İnen aorta yaklaşık 4. torakal vertebra hizasından başlar ve posterior mediastende vertebral kolonun sol kenarında aşağı doğru ilerleyerek 12. torakal vertebra hizasında diyafragmayı geçerek batına girer ve abdominal aorta adını alır. Aorta kaudal yönde seyrederken vertebral kolonun solundan önüne orta hatta doğru yer değiştirir. Abdominal

aorta, hiatusun hemen distalinde yaklaşık 12. torakal vertebra hizasında çölyak trunkusu verir. Birinci lomber vertebra hizasında süperior mezenterik arteri verdikten sonra, yaklaşık 1-2 cm. distalde renal arterler çıkar. 3. lomber vertebra düzeyinde inferior mezenterik arterin ayrılmasından sonra, 4. lomber vertebra hizasında iliyak bifurkasyon oluşur.

Aortada 3. interkostal arterden başlayarak 4. lomber artere kadar her bir intervertebral mesafede posterolateral taraftan bir çift intersegmental arter çıkar. Torakal düzeyde T3-T4 ve T12 arasındaki interkostal arterler ve batin bölgesinde L1-L4 arasındaki lomber arterler spinal kordun ana kaynaklarıdır (31). Bu arterler intervertebral foramene ilerlerken ön ve arka dallara ayrılırlar. Ön dal toraksta interkostal arter olarak devam ederken, abdominal bölgede karın duvarının posterolateral duvarının beslenmesini sağlar. Arka dal ise spinal arterleri oluşturur. Spinal arterler de daha sonra ön ve arka radiküler arterlere ayrılır. Ön radiküler arter, ön spinal arterle birleşerek spinal kordu besler. Ön spinal arter, spinal kordu segmental olarak besler ve anterior median sulkusta spinal kord boyunca kesintisiz olarak ilerler. Ancak anjiyografik çalışmalarda, arterin zaman zaman kesintiye uğradığı görülmüştür. Ön spinal arterin longitudinal yapısı nedeniyle kollateral dallar anatomik olarak uzak kısımları dahi besleyebilir. Örneğin torasik segmentteki interkostal arterlerin oklüde olduğu ya da bağlandığı durumlarda servikal radiküler arterler veya vertebral arterler spinal kordun viabilitesini koruyacak şekilde kollateral beslenme sağlayabilir. Anterior spinal arterin torasik ve üst abdominal düzeydeki en büyük kaynağı keskin bir kıvrım yapar ve arteria radikularis magna adını alır. Bu en geniş radiküler arter Adamkiewicz arteri adıyla da anılır. Arteria radikularis magna T7-L5 arasında herhangi bir seviyeden çıkabilse de, olguların %90'ında T7-L1 arasından çıkar. En sık olarak çıktığı aralık T10'dur (31).

İnsanlarda normal aort dokusu 5 farklı tabakadan oluşur. En içteki tabaka olan tunika intima, endotel hücreleri içermektedir ve az miktarda temel madde ile bağ dokusundan oluşan bazal membran üzerine yerleşmiştir. Tunika intima ve tunika media arasındaki sınır elastik liflerden oluşan internal elastik lamina ile ayrılmaktadır. Aort duvarına şeklini veren tunika media konsantrik olarak yerleşmiş aort dokusundan oluşmuştur. Ayrıca proteoglikandan oluşan temel madde ve düz kas hücreleri içermektedir. Tunika medianın 1/3 dış kısmı vazo vazorumlardan beslenmektedir. Tunika media ile en

dış tabaka olan tunika adventisya arasında eksternal elastik lamina yer almaktadır. Güçlü bir tabaka olan tunika adventisya, kollajen ve elastik lifler içermektedir.

### 2.3. Etyoloji ve Patogenez

Eski bilgilerin aksine günümüzde TAA'nın etyolojisinde en önemli faktörün medya tabakasındaki dejenerasyon olduğu (dejeneratif), ancak intımayı ilgilendiren aterosklerozun çoğunlukla olaya eklendiği kabul görmektedir. Anevrizmal hastalığın, aterosklerozun bir devamı mı yoksa primer bir konnektif doku zayıflığından mı kaynaklandığı halen tartışıldığı için "aterosklerotik" ve "dejeneratif" terimleri sıklıkla birbiri yerine kullanılır. Media tabakasındaki dejenerasyondan (miksoid dejenerasyon, senil aorta) sonra en sık sebep kronik aort diseksiyonudur (%20). Literatüre göre, spontan aort diseksiyonu gelişen hastaların %25'i, yalancı lümenin dış duvarının kronik anevrizmal dilatasyonu sonucu geç dönem anevrizma ruptürü nedeniyle ölüm riski altındadır (28,29). Anevrizma oluşumu ile ilgili klinik faktörler, Marfan Sendromu gibi kalıtsal geçişi, enfeksiyon ajanlarını, hipertansiyonu, ileri yaşı ve sigara içimini kapsar (2).

Genetik predispozisyon da TAA etyolojisinde önemli bir faktördür. Torasik Aort Anevrizması olan hastaların %20'sinde aile veya birinci derece akrabalarında aynı rahatsızlık bulunmaktadır. Marfan Sendromu, aort anevrizması ve diseksiyonu ile birlikte adı en çok anılan bağ dokusu hastalığıdır. Marfan Sendromu, dünyada 1:5000 sıklığında görülmekte ve iskeletsel, oküler ve kardiyovasküler anomalilerle birlikte seyretmektedir. Marfan Sendromu'nda mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi TAA, torasik aort diseksiyonu, aort yetmezliği, mitral prolapsus ve yetmezliği içeren kardiyovasküler komplikasyonlardır. Marfan Sendromu'nda 15. kromozomun uzun kolunda lokalize fibrillin geninin (FBN 1) anormal bir mutasyonu vardır. FBN 1, büyük bir ekstraselüler glikoproteindir ve mikrofibrillerin yapıtaşı olarak elastin ile birlikte aort duvarının biyomekanik özelliklerini belirler. Mutasyon sonucu elastik fibriller fragmentasyon ve fazla miktarda mukopolisakkarid birikimi olur; bu da aort duvarında zayıflamaya yol açar. Marfan Sendromu bulunan hastaları anevrizma formasyonu ve aortik diseksiyon oluşumuna eğilimli yapan bu olaya kistik medial nekroz denir. TAA nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan Marfan Sendromlu hastaların çoğunluğunda sebep kronik diseksiyondur. Diğer genetik predispozisyon yaratan hastalıklar, Turner Sendromu, Ehlers-Danlos Sendromu ve polikistik böbrek hastalığıdır (30).

TAA'larının en sık sebepleri Tablo 1'de özetlenmiştir (4).

**Tablo 1: Aort Anevrizmalarının Etiyolojik Sınıflaması**

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

Son yıllarda özellikle yaşlılardaki aort anevrizmalarının tarifinde aterosklerotik anevrizma yerine anevrizmal medial dejeneratif hastalık terimi kullanılmaktadır (2). Bunun nedeni, anevrizma zemininde her zaman aterosklerozun bulunmaması, bulunduğu zaman da sıklıkla aortun media tabakasını ilgilendirmesidir (31). Oysa periferik damarlarda ve koroner arterlerde izlenen ateroskleroz genelde intima tabakasını tutmaktadır (31). Ayrıca aortun media tabakasının aterom, fibrozis ve skar dokusu tarafından infiltrasyonunun dejenerasyona bağlı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31).

Aort anevrizma etiolojisinde biyokimyasal faktörlerin de rol oynadığı belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda, elastin degradasyonuna yol açan ve aktive olmuş lökositlerden veya diğer kaynaklardan salınan elastazın aşırı üretimi anevrizma oluşumunda bir faktör olarak görülmüştür (32). Elastaz, aortun duvarında elastik liflere zarar vermekte ve sonuçta elastikiyeti ve kompliyansı bozulan aort dilate olmaktadır (33). Busuttil ve arkadaşlarının anevrizmalı hastalarda kollajenaz enzim düzeyini yüksek bulmaları ve serin proteazlar üzerine yaptıkları ön çalışmalardan sonra matriks metalloproteinaz (MMP) ailesi dikkati çekmiştir (34). Vasküler endotel, düz kas hücreleri, fibroblastlar tarafından salınan ve inflamatuvar hücreler tarafından salınımı indüklenebilen Jelatinaz A (MMP-2), interstisyel kollajenaz gibi davranabildiği gibi, bazal membrandaki tip IV kollajen ve denatüre interstisyel kollajenleri (jelatin) hedef alır ve artmış salınımının aort anevrizması, ateroskleroz ve intimal hiperplazi ile ilişkisi gösterilmiştir (35). Elastin fibrillerine zarar verdiği kanıtlanan ve anevrizmalı hastaların dolaşımlarında yüksek miktarlarda bulunan Jelatinaz B'nin (MMP-9) anevrizma çapı ile ilişkili olduğu

kanıtlanmıştır (35). Yeni keşfedilen MMP-13 ve insan makrofaj elastazı (MMP-12)'nin anevrizma dokularında yüksek miktarlarda olduğu gösterilmiştir ve araştırmalar devam etmektedir (35).

Kronik diseksiyona sekonder anevrizması olan hastalar, dejeneratif anevrizması olan hastalara göre daha gençtir, ancak anevrizmatik alan daha yaygındır. Dev hücreli arterite sekonder gelişen TAA daha çok kadınlarda görülür ve Takayasu Hastalığı veya Dev Hücreli Aortitlerin nonspesifik varyantları nedeniyle oluşur. Bu tip anevrizmalar fokal veya torakoabdominal aorta boyunca diffüz olabilir ve sıklıkla renal arterin oklüzif hastalığı ile beraber görülür (4).

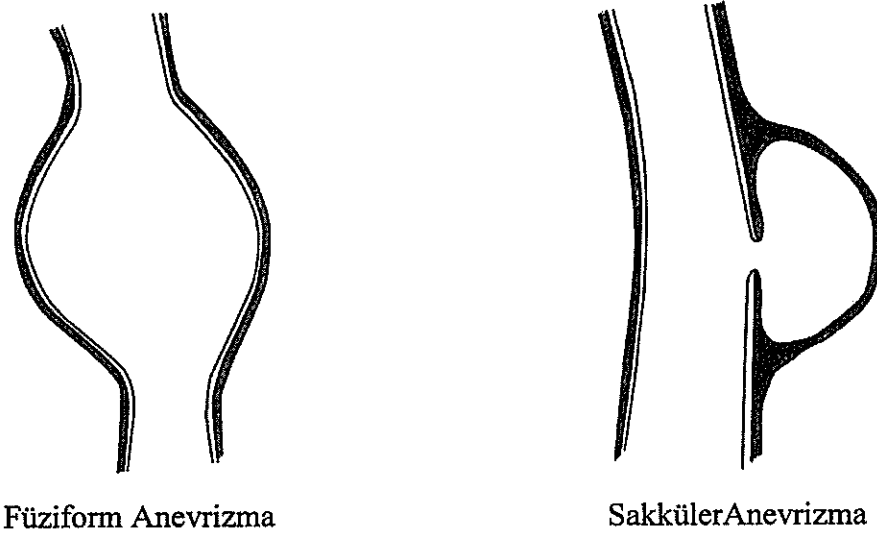
İnfeksiyöz bir sürece sekonder TAA'larına yaklaşım biraz daha komplikedir çünkü amaç hem sepsisin eradikasyonu ve hem de arteriyel rekonstrüksiyondur. Prostetik greftin kontamine bir alana insitu rekonstrüksiyonu gereklidir. İnfeksiyona sekonder gelişen TAA'da, enfeksiyonun kaynağı genellikle kardiyak vejetasyonlardan veya aterosklerotik aortadan bakteriyel veya septik embolizasyondur. Diğer bir mekanizma, ampiyem veya komşu enfekte lenf nodlarından geçiştir. Aortik duvarı herhangi bir organizma enfekte edebildiği halde en çok *Salmonella*, *Haemophilus influenzae*, *Stafilokoklar*, *Mycobacterium tuberculosis* ve *Treponema pallidum* (sifiliz) üretilmektedir (30). Enfeksiyon orijinli anevrizmalar çoğunlukla sakkülerdir. Aort duvarında enfeksiyonun neden olduğu lokal erozyon neticesi ortaya çıkan zayıflama nedeniyle sakküler olarak gelişirler. Sıklıkla arkus aortanın kısa kenarında viseral dalların çıkış yerlerinin karşısına gelen aort duvarında gelişirler.

Anevrizma temel olarak arterin normal bütünlüğünün bozulması sonucu gelişir. Arter içindeki basınca dayanabilmek için arter duvarı düz kas hücreleri, elastin ve kollajen liflerinin belirli bir düzen içinde oluşturmuş olduğu konsantrik lameller halindedir. Elastin damarlardaki yükü taşıyan esas elementtir. Anevrizmalarda damar duvarında elastin ve kollajenin miktarı azalmış, damar duvarı normal yapısını yitirmiş ve içteki kanın kuvvetine direnme gücü azalmıştır. Hangi olayın damarı anevrizma haline dönüştürdüğü net olarak bilinmemekle beraber, bu süreçte ateroskerozun önemli rolü olduğuna inanılmaktadır. Ateroskerozda damar lümeninde oluşan daralmaya cevap olarak arterin çapının daha da genişlemesi, ateroskerozun medyanın konsantrik lamellerini tahrip edip zayıflatması, zamanla aterosklerotik plakların dejenerasyonu ve adventisyal fibrozis anevrizma gelişimine katkıda bulunan önemli faktörlerdir. Ayrıca anevrizma duvarında

hem kollajenaz hemde elastaz aktivitesi artmıştır. Kollajenin yıkımındaki bu artışa karşın gerçekte fonksiyonel açıdan sorunlu olan kollajen sentezindeki artış nedeni ile adventisya ve intimada yapısal açıdan sorunlu elastin ve kollajen birikimi söz konusudur (36).

#### 2.4. Sınıflama

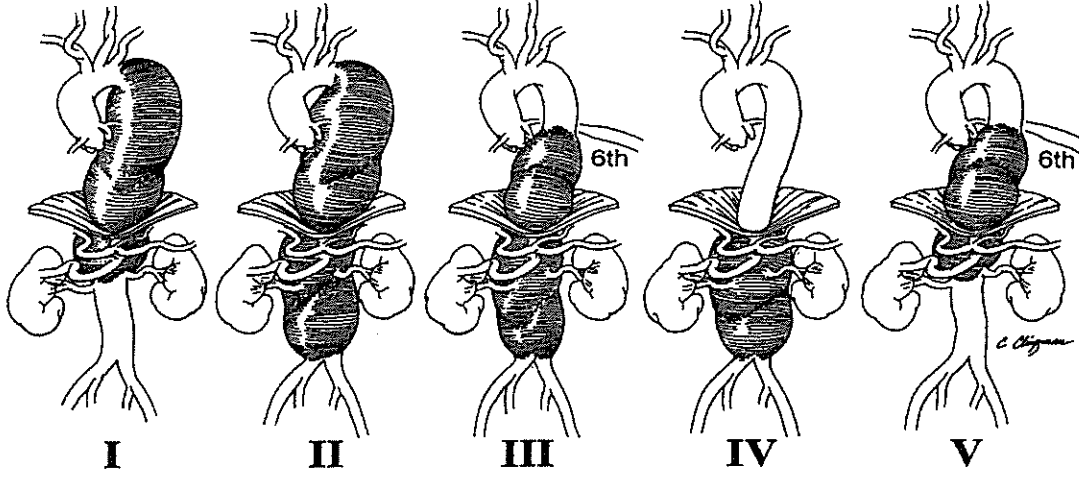
Anevrizmaları kabaca füziform ve sakküler olarak sınıflayabiliriz (Şekil 1).



Şekil 1: Füziform ve Sakküler Anevrizmalar

İç yüzünde aortik intima ile kaplı olmayan anevrizmalar yalancı (pseudo veya false) anevrizma olarak adlandırılırlar. Bu tür anevrizmalar, prostetik greft materyali kullanılarak yapılan aortik anastomoz hatlarında, uç-uca tamir hatlarında, aort koarktasyonunun yama ile tamir edildiği bölgelerde, aort duvarının enfekte olduğu mikotik anevrizmalarda ve künt veya penetran aort travmalarında karşımıza çıkmaktadır. Yalancı anevrizmalar genellikle sakküler bir görünüme sahiptir ve gerçek sakküler anevrizmaları taklit ederler (2). TAA'lar genelde füziform özelliktedir; daha az sıklıkla sakküler olabilir.

TAA, anevrizmanın toraks ve abdomen içindeki yerleşim ve uzunluklarına göre Crawford tarafından 4 tipe ayrılmıştır (37). Hazım Safi, TAA'nın Crawford sınıflamasına eklemeye yapmıştır (38). Temel olarak bu şemalandırma, lezyonun, inen torasik aort anevrizmasının kaudal bir uzantısının olmasına veya total abdominal aort anevrizmasının torakal bir uzantısının olmasına dayandırılmıştır (Şekil 2).



**Tip I:** Sol subklavyen arterin altından başlayıp, çölyak veya superior mezenterik arter hizasına kadar ya da renal arterlerin çıkışına kadar devam eden anevrizma

**Tip II:** Sol subklavyen arterin altından başlayıp, iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizma.

**Tip III:** İnen aortanın orta kısmında yaklaşık 6. interkostal aralıktan başlayıp, iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizma.

**Tip IV:** Abdominal aorta supraçölyak seviyede yaklaşık T12 seviyesinden başlayıp, iliak bifurkasyona kadar devam eden anevrizma.

**Tip V:** Yaklaşık 6. interkostal aralıktan başlayıp, renal arter çıkışına kadar devam eden anevrizma.

### Şekil 2: Torakoabdominal Aort Anevrizmalarının Crawford Sınıflaması

Bu sınıflandırma klinik olarak yararlıdır çünkü, bize hem cerrahi teknik yaklaşım hem de operasyonun oluşabilecek komplikasyonları hakkında direkt öngörü sağlar. TAA sınıflamasındaki lezyonlara yapılan operasyonlarda, operasyon spektrumu ve sahasında dikkate değer varyasyonlar mevcuttur. Buna karşın, tip IV anevrizmaya yaklaşım, rutin AAA operasyonlarına çok yakın mortalite ve morbidite ile başarılıdır; ancak, aynı şey tip I ve tip II lezyonlar için öngörülemez. Crawford Tip II TAA olarak sınıflandırılan hastalarda tüm inen torasik aort etkilenmiştir. Bu anevrizmaların onarımı tipik olarak direkt sol subklavyen arter bölgesine ve hatta proksimaline klemp konulmasını gerektirir. Bazı yazarlar, inen torasik aortun yarısından fazlasını etkileyen her anevrizmanın tip II olarak nitelendirilmesini savunmaktadır. Ayrıca, bir TAA, tek bir seansta rezeke edilen aortun uzunluğuna göre sınıflandırılmalıdır; örneğin, bir tip I TAA rezeksiyonu sırasında varolan bir infrarenal AAA da onarılabilir. Bu tip lezyon tip I'den ziyade tip II TAA olarak sınıflandırılmalıdır (4). Oranları değişmekle beraber, tedavi edilen TAA'nın % 50-60'ı daha geniş bir bölgeyi etkileyen tip I ve tip II TAA'lardır (4).

Literatürdeki tüm büyük klinik serilerde, TAA ile başvuran hastalarda önceden geçirilmiş bir aortik rezeksiyonun istatistiksel olarak anlamlı bir varlığından söz edilir.

Rutherford RB'a göre bu olguya TAA rezeksiyonu yapılan hastaların 1/3'ünde rastlanır ve en sık görülen önceden geçirilmiş AAA onarımıdır (olguların yaklaşık % 60'ı) (4).

Crawford sınıflaması, proksimal yayılım ile çıkan aort veya arkus aortayı da etkileyen anevrizmaları değerlendirmeye katmaz. Dejeneratif TAA bulunan hastaların %6-13'ünde birlikte proksimal anevrizma bulunmaktadır. Proksimale devam eden bir arkus aort anevrizması nadirdir; tipik olarak DeBakey tip I aort diseksiyonu bulunan, özellikle Marfan Sendromu olan, hastalarda görülür (39). Birbirinden bağımsız arkus aorta ve TAA bulunan hastalar kompleks ve genelde aşamalı bir cerrahi yaklaşım gerektirirler (40).

## 2.5. Doğal Seyir

Etyoloji her ne olursa olsun, TAA'nin beklenen seyri progresif genişleme ve sonunda gelişen ruptürdür. İnen torasik aort veya TAA cerrahisinin elde edilen sonuçlar son yıllarda büyük bir gelişme göstermiş olmakla birlikte, bu anevrizmaların ruptürleri günümüzde hastaların hayatını tehdit etmeyi sürdürmektedir (31). İnfrarenal AAA ile karşılaştırıldığında daha nadir görülmesi nedeniyle literatürde doğal seyir ile ilgili yapılan çalışma sayısı azdır. Dejeneratif TAA'larının doğal seyri, akut aort diseksiyonu ile başvuran hastalar nedeniyle karışır; bu hastaların çoğu hastalığın akut safhasında kaybedilir (12,13). Anevrizmanın ruptür riski ile cerrahi morbidite arasındaki dengeyi sağlayabilmek için, klinisyene doğal seyir bilgileri mutlaka gereklidir. İnfrarenal AAA'den farklı olarak, TAA olan hastalarda kesin bir ameliyat endikasyon sınırı tarif edilmemiştir. Bu problem, tipik dejeneratif TAA'ların genişliğinin muntazam olmaması ve cerrahın operasyon sırasında çok fazla genişlememiş aortik segmentleri rezeke edip etmemesi ikileminin de eklenmesi ile daha da komplike hale gelir (4). Bickerstaff ve arkadaşları Mayo Clinic'ten yayımladıkları çalışmada, TAA insidansının 5.9/100000 hasta olarak belirtmiş, bu hastalarda ruptür oranının %74 olduğunu ve ruptürün genellikle ölümle sonuçlandığını, diseksiyon içeren anevrizmalarda ruptür oranının içermeyenlere göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (12). Bu hastaların 5-yıllık yaşam süresi % 13 olarak bulunmuştur.

Johansson ve arkadaşları iki farklı zamanda (1980 ve 1989) ruptüre TAA insidansını rapor etmişlerdir. Rupture TAA nedeniyle cerrahi ihtiyacı gösteren hastaların insidansını 5/100000 hasta yılı olarak bulmuşlar ve insidansın incelenen yıllar arasında değişmediğini rapor etmişlerdir. Ruptürün genellikle her zaman mortal sonuçlandığını, tüm

ruptürlerin ortalama yarısının çıkan aorttan olduğunu bildirmişlerdir (13). Crawford ve DeNatale, TAA teşhis konulan hastaların 2 yıllık yaşam oranlarının % 24 olduğunu ve tüm ölümlerinin yarısının ruptüre bağlı olduğunu bildirmiştir (41).

Sziagy ve arkadaşları, opere edilmemiş 223 olgu üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada, 5 yıllık yaşam oranlarını anevrizma çapı 6 cm'den büyük hastalar için % 10, daha küçük anevrizmalar için ise % 50 civarı bulmuştur. On yıllık ruptür riskleri ise küçük anevrizmalarda % 20, büyük anevrizmalarda ise %40'ın üstünde bildirmişlerdir (3). Mc Namara ve Pressler diseksiyonu olmayan ve cerrahi tedavi görmemiş 22 torasik anevrizmalı hastayı izlemiş ve 5-yıllık yaşam oranını %15 olarak saptamıştır. Ölümünün yarısının anevrizma ruptürü nedeniyle olduğunu rapor etmişlerdir (3). Ancak bu çalışmada ilginç olarak ruptür, bir hasta hariç çapı > 10 cm. olan anevrizmalarda gözlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak torasik anevrizmalarda cerrahinin anevrizma çapı 10 cm'e ulaşınca kadar ertelenebileceğini söylemek bugünkü bilgilerimiz ışığında mümkün değildir.

Crawford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, ruptüre torasik veya TAA'lı 117 hastayı tedavi etmiş, ruptüre olan anevrizmaların %80'inin 10 cm.'den küçük çapta olduğunu bildirerek sadece büyük çaplı anevrizmaların ruptür riski olduğu hipotezini çürütmüştür (42). Küçük anevrizmalarda ruptür riski etyolojide aort diseksiyonu varsa artmakta olduğunu ve ruptürlerin % 13'ünün anevrizmanın çapının 6 cm.'den küçük olduğu durumda meydana geldiğini bildirmiştir. Ruptürün torasik ve abdominal kavitelere eşit oranlarda oluştuğunu ve tüm ruptürlerin % 60'ının abdominal komponentin çapının 8 cm'den küçük olduğu durumlarda meydana geldiğini rapor etmişlerdir (42). Literatürde TAA olan hastaların ortalama % 10'unda ruptürlerin 6 cm'den küçük çapta anevrizmalardan olduğunu göz önüne alarak yazarlar, TAA için 5 cm çapı elektif operasyon sınırı olarak kabul etmişlerdir.

Cambria ve arkadaşları, ilk etapta medikal takip edilen 57 TAA hastasını (ortalama takip süresi 37 ay) rapor etmişlerdir (43). Çalışmaya kronik diseksiyonlu olgular, >75 yaşındaki hastalar, ileri derecede kardiyak, renal, pulmoner problemi olan hastalar, anevrizma çapı <5cm. olan olgular ve operasyonu kabul etmeyen hastalar dahil edilmemiştir. Ortalama 3 yıllık takip süresinde mortalite % 60 olmuştur. Çalışma süresince nonoperatif olarak takip edilen 42 hastada mortalite % 71 olurken takip dönemi içinde opere edilen 15 hastada mortalite % 20 olarak tespit edilmiştir. Medikal takip edilen

olgularda en sık ölüm nedenleri kardiyopulmoner hastalıklar (% 24) ve anevrizma ruptürüdür (% 19). TAA'ların ortalama ruptüre olduğu çap 5.8 cm. olarak bulunmuş, hasta gruplarında TAA çapı 5 cm.'in altında olan hiçbir hastada ruptür gözlenmemiştir. Bu çalışmada anevrizmanın yıllık genişleme hızının 0.2 cm., ruptür gelişen hastalarda bu hızın biraz daha fazla olduğu (0.36cm/yıl) saptanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda yıllık genişleme hızının anlamlı bir şekilde arttığı rapor edilmiştir. Bu çalışma, literatürdeki diğer yayınlarla, KOA, kronik böbrek yetmezliği ve ek faktörlerin (ortalama anevrizma çapı) anevrizmanın genişlemesini hızlandırdıkları hususunda uygunluk gösterir. Dapunt ve arkadaşları ise anevrizma yıllık genişleme hızını 0.43 cm. olarak hesaplamışlardır (44).

TAA'ların doğal seyirlerini prospektif bir çalışmayla araştıran Juvonen ve arkadaşlarının, anevrizma ruptürü ile ilişkili olan faktörlerin analizi yapmıştır (Tablo 2) (45).

**Tablo 2:** İnen Torasik ve TAA ruptürü için risk faktörleri

Risk Faktörü	P Değeri	Relatif Risk
Yaş	0.02	2.6*
Ağrı	0.04	2.3
KOA	0.004	3.6
İnen Aort Çapı	0.003	1.9**
Abdominal Aort Çapı	0.05	1.50***

\* Her dekat için relatif risk 2.6 kat artmaktadır.

\*\* İnen aort çapının her 1 cm. artışında risk 1.9 kat artmaktadır.

\*\*\* Abdominal aort çapının her 1 cm. artışında risk 1.5 kat artmaktadır.

Bu çalışmada ruptür olasılığı için de aşağıdaki formül üretilmiştir: Bu formülde ağrı ve KOA varlığında 1, yokluğunda ise 0 verilmelidir.

$$\ln\lambda = -21.055 + 0.093(\text{yaş}) + 0.841(\text{ağrı}) + 1.282(\text{KOA}) + 0.643(\text{anevrizma çapı, cm})$$

$$1 \text{ yıl içinde ruptür olasılığı} = 1 - e^{-\lambda(365)}$$

İnen aort çapı ve abdominal aort çapı ile olan ilişki beklenen bir faktör olduğu halde, KOA ile ilgili bulunan dikkat çekici ilişki, Mayo Klinik'ten yayımlanan çalışmalar ve infrarenal anevrizma ruptürü ile ilişkili değişkenleri araştıran raporlarla uyumludur (46). Juvonen ve arkadaşlarının işaret ettiği bir başka nokta ise anevrizmaya bağlı ağrının,

anevrizma ruptürü ile ilişkili bir faktör olduğudur; ve bu bulgu literatürdeki diğer araştırmalarla uyumluluk göstermektedir (14). Bu sonuç, TAA'lı hastalarda görülebilen kronik sırt ağrısının, bu hastalarda elektif cerrahinin düşünülmesi gerektiğinin bize gösterir.

Ayrıca aort anevrizması olan hastaların büyük bir bölümünde sigara içme hikayesine rastlanmaktadır. Sigara içme hikayesi de ruptürü belirleyen önemli bir faktördür (47). Sigara içen hastalarda anevrizmanın büyüme hızı, sigara içmeyenlere göre daha fazladır. Bu nedenle tüm anevrizmalı hastalarda sigaranın bırakılması temel bir gerekliliktir. Yaşlanmaya paralel olarak anevrizma ruptür sıklığı da yukarıda belirtildiği gibi dramatik olarak artmaktadır. Yaşlanmaya paralel olarak erkek ve kadın cins arasındaki fark giderek azalır. Anevrizmalı hastaların büyük bir kısmının anamnezinde hipertansiyon mevcuttur. Özellikle diastolik hipertansiyon anevrizma gelişmesi ile çok sıkı bir bağlantı içindedir. Anevrizmalı hastaların betablokerler ya da diğer antihipertansif ajanlarla tedavisi hastalığın ilerlemesini ve ruptür riskini belirgin olarak azaltmaktadır. Hipertansiyonun tedavisi kadar, hipertansiyonun kontrol edilemediği hastalarda elektif cerrahinin uygulanması önemlidir (3).

Tamamlanmamış olmasına rağmen (etik nedenlerden dolayı), TAA'nın doğal seyri ile ilgili elde edilen bilgiler, daha kapsamlı dokümente edilmiş AAA çalışmalarından çıkan sonuçlarla tutarlıdır. AAA çalışmalarını da dikkate aldığımızda, artan anevrizma çapı, anevrizmanın yaygınlığı, KOAH varlığı, muhtemelen kadın cinsiyet, ileri yaş ve böbrek yetmezliği bulunmasının TAA ruptür riskini arttırdığını işaret edecek kadar yeterli bilgiye ulaşmamız mümkündür (43,48). TAA'larının yıllık genişleme hızı 5mm/yıl'dan fazla değildir, ancak çapı 5.5cm.'den daha büyük anevrizmaların genişleme hızı daha yüksektir. Yeni görüntüleme teknikleri ile yapılan çalışmalarda TAA'ların çaplarında yıllık ortalama genişleme hızı 0.32 cm., volümlerinde ise 53 ml. olarak saptanmıştır (3). Aortun çeşitli segmentlerindeki anevrizmalardan yapılan ölçümlerde torasik anevrizmaların AAA'larına göre daha hızlı genişleme gösterdiği saptanmıştır (3). Hirose'nin yaptığı çalışmada torasik aort anevrizmalarında genişleme hızı yıllık 0.42 cm. bulunurken abdominal aortada 0.28 cm. olarak tespit edilmiştir (49).

Çeşitli araştırmacılar, TAA ruptürü ve anevrizmanın genişleme hızı arasındaki ilişkiyi dokümente etmiştir (47,48,50). Zaten Laplace kanunu düşünüldüğünde, aort çapı genişledikçe duvarlara uygulanan basınç da artacağından anevrizmaların çapı arttıkça genişleme hızının da artacağı aşikardır. Çapı <5 cm. anevrizmaların ruptür riski oldukça

azdır; çapı 5-6 cm. olan anevrizmaların ruptür riski, cerrahi mortalite ve morbiditenin getirdiği riskten fazla değildir; ancak çapı>6 cm. olan anevrizmaların ruptür riski anlamlı derecede artmaktadır. Perko ve arkadaşları, anevrizma çapının 6 cm. eşik değerini geçtiğinde ruptür riskinin 5 kat arttığını rapor etmişlerdir (14).

Bu araştırma ve incelemeler sonucunda dejeneratif tip I, tip II ve tip III TAA'lar için, yaş ve diğer morbiditeyi arttıracak faktörler değerlendirildikten sonra, 6 cm.'in cerrahi yaklaşım için uygun eşik değeri olduğu sonucunu çıkarabiliriz. Tip IV TAA için eşik değer, bir total abdominal aort anevrizması olarak değerlendirildiğinden, 5 cm.'dir. Kronik diseksiyona sekonder gelişen TAA'larında, altta yatan sebep muhtemelen Marfan Sendromu'dur, cerrahi yaklaşım için eşik değer 5 cm.'dir; çünkü yapılan araştırmalar diseksiyona sekonder gelişen TAA'larının daha küçük çaplarda ruptüre olabildiğini ortaya koymuştur.

## **2.6. Klinik Prezantasyon ve İlişkili Hastalıklar**

Genellikle asemptomatik bir klinik seyir göstermesine rağmen, başka sebepler nedeniyle yapılan radyografik incelemeler sırasında farkedildikten sonra TAA'lara bağlanan semptomlar sıklıkla görülür. Anevrizmanın genişlemesine, ruptürüne veya akut diseksiyona bağlı ani gelişen şiddetli ağrıya ek olarak, büyük TAA'lar, lokal kompresyon fenomenine bağlı olarak sırt, epigastrik veya yan ağrısı semptomları oluşturabilirler (4). Bu bulgular, özellikle kronikse, genelde gözden kaçırılır. Anevrizmanın en geniş yeri aortik hiatusta ise, epigastrik ağrı, sırtın ortasına veya sol alt hemitoraksa lokalize ağrı semptomları rapor edilmiştir. Eğer anevrizma torakolomber vertebraları veya göğüs duvarını erode ederse, haftalar veya aylarca sürebilen göğüs ve sırt ağrısı şikayetleri ön planda olabilir. İleri dönemlerde medulla spinalis basısına bağlı nörolojik defisitler görülebilir. Özellikle infeksiyon kökenli anevrizmalarda dejeneratif anevrizmalara göre daha hızlı vertebral hasar gelişir (3). Sık olmayarak özellikle diseksiyonun eşlik ettiği anevrizmalarda interkostal ve spinal arterlerin kan akımının trombotik olaylarla kesilmesi nedeniyle paraparezi veya parapleji ortaya çıkabilir. Hayatı tehdit eden durumlarda, bu tip şikayetler sıklıkla anevrizmanın kronik ruptürü ile ilgili olabilir.

Anevrizmanın yerleşim yeri göz önüne alındığında, diğer semptomlar anevrizmanın neden olduğu kompresyon veya erozyon fenomenine atfedilebilir. TAA'ların görülen diğer semptomatik manifestasyonları şunlardır:

1. Sol rekürren laringeal sinir felcine bağlı yeni gelişen ses kısıklığı
2. Trakeobronşial ağaç veya pulmoner parankimin kompresyon veya erozyonuna bağlı öksürük, hemoptizi, stridor, wheezing veya dispne. Alt solunum yollarında anevrizmanın yaptığı obstrüksiyon, bu bölgedeki sekresyonların temizlenmesine engel olabilir ve bu hastalarda pnömoni gelişebilir.
3. Anevrizma kesesinin gastrointestinal sistemde yaptığı pulsatil travma ve bası nedeniyle disfaji ve gastrointestinal sistem kanamaları, safra kanallarının tıkanmasına bağlı sarılık (51).
4. AAA'lara benzer şekilde, anevrizma keselerinin büyük bir kısmında duvarda organize trombüs bulunur. Bazen kopan trombüs parçaları veya plaklar periferik embolilere neden olabilir. Atero/tromboembolik olayların intraabdominal organların arterlerinde olması ani veya yavaş gelişen organ iskemilerine neden olabilir.
5. Anatomik olarak arterlerin en yakın komşuluğu venlerle olduğu için anevrizmanın venlere yaptığı bası zaman içinde arteriovenöz bağlantılar (A-V fistül) gelişmesiyle sonuçlanabilir ve bu hastalar hiperdinamik kalp yetmezliği ile karşımıza gelebilir (3).

Muhtemelen cerrahların cerrahi morbiditenin yüksekliğinden dolayı asemptomatik hastalara operasyon önermesindeki gönülsüzlüğünden dolayı TAA'lı hastaların %40'ı sonunda semptomatik hale gelir (8,11). Bu veri bize, AAA hastaları ile karşılaştırıldığında, neden TAA hastalarının daha yüksek bir oranda ruptür nedeniyle opere edildiğini açıklar. Literatürü taradığımızda, TAA hastalarının ortalama % 25'inin acil şartlarda opere edildiği ve bu hastaların yarısının da yeni gelişen ruptür olduğu rapor edilmiştir (7,8,52,53).

TAA tedavisi için başvuran hastalarda, genellikle TAA ile ilişkili vasküler hastalıklar ve komorbid durumlar bulunur. TAA tedavisi esnasında, % 10 hastada aynı zamanda çıkan aort veya arkus aortada anevrizma bulunabilir. Hastaların % 20'sinde aile hikayesi pozitifdir ve üçte birinde önceden geçirilmiş bir aort anevrizma operasyonu anamnezi alınır (4). Önceden de bahsedildiği gibi, geçirilmiş anevrizma operasyonu genelde infrarenal anevrizma onarımıdır.

Coselli ve arkadaşları, ortalama 8.2±5.4 yıl önce infrarenal AAA onarımı yapılmış ve sonrasında TAA nedeniyle başvuran ve opere edilen 123 hastanın sonuçlarını

yayımladığı çalışmalarında, hastaların çoğunluğunda ikinci kez operasyon endikasyonu konulan anevrizmanın genellikle yeni geliştiğini, ancak diffüz bir anevrizmal hastalığı olanlarda ilk etapta sadece infrarenal aortanın onarımının ikinci bir prosedürü gerektirdiğini bildirmişlerdir (54). Önceden infrarenal veya daha proksimal aort bölgelerine greft konulmasının, planlanan TAA onarımını çok da komplike etmediğini rapor etmişlerdir. Coselli ve arkadaşları bir başka çalışmalarında, önceden proksimal aortaya konulan greftin spinal kord iskemi riskini artırıyor gibi görülmesine rağmen, sonuçların ilk kez TAA yapılan hastalarla benzer olduğunu bildirmişlerdir (55).

TAA rezeksiyonu için değerlendirilen hastaların çoğunda dejeneratif tip anevrizma bulunduğundan, demografik ve klinik özellikler diffüz aterosklerozun mutlak olduğu tipik bir hasta popülasyonunu işaret eder. Dejeneratif anevrizma nedeniyle tedavi edilen hastalar ortalama 70 yaşlarındadır ve anamnezlerinde hipertansiyona rastlanır. Sigara içimi ve KOAH genellikle olaya katılmıştır. Operasyondan önce yapılan rutin solunum fonksiyon testlerinde hastaların % 25'inde belirgin KOAH teşhis edilir ( $FEV_1 < \%50$ ). Hastaların % 15'inde serebrovasküler hastalık, geçirilmiş felç veya periferik damar hastalığı görülür (4). Hastaların ortalama % 30'unda ilişkili visseral veya renal damarlarda stenoz veya obstrüksiyona rastlanabilir.

Coselli ve arkadaşları yaptıkları 1000'den fazla TAA operasyonunda, % 30 oranında çeşitli derecelerde mezenterik veya renovasküler oklüzif hastalığa rastladıklarını bildirmişlerdir (52). Bu hastaların yaşları daha ileridir ve hastaların renal fonksiyonlarında çeşitli derecelerde bozukluk teşhis edilmiştir. Viseral arter oklüzif hastalığı bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında, bu hastalarda, renal yetmezlik dahil, operasyon sonrası karşılaşılan komplikasyonların insidansı anlamlı derecede fazladır.

Cambria ve arkadaşlarının serisinde, hastaların % 15'inde preoperatif renal yetmezlik saptanmıştır (serum kreatinin düzeyi  $\geq 1.8$ mg/dl) (8). Renovasküler hastalık ve bir miktar renal yetmezlik TAA ile beraber bulunabilir ve bu birliktelik perioperatif riskin ve renal fonksiyonların uzun dönem korunması için alınacak önlemlerin değerlendirilmesinde çok önemli bir yer tutar. Renal arter düzeyinin üstünde sonlanan tip I TAA haricinde, tip II, tip III ve tip IV TAA'lar, anevrizmal dejenerasyonun olduğu aortik segmentin etrafındaki visseral damarları da etkilerler. Bu bölgede gelişen anevrizmaya, mezenterik veya renal arterlerin oklüzyonu, bir veya daha fazla arterin osteal tıkanması

eşlik edebilir. Renal yetmezliği olan ve TAA nedeniyle operasyon planlanan hastaların, operasyon sırasında renal arter rekonstrüksiyonuna ihtiyaç duyabileceği unutulmamalıdır.

Preoperatif çalışmalarda renal arter rekonstrüksiyonu ile böbrek fonksiyonlarının korunması kararı verilen hastalar dışında ciddi azotemi (serum kreatinin düzeyi >2.5 mg/dl), elektif operasyon için relatif bir kontrendiksyondur (4). Birçok çalışmada, anormal serum kreatinin düzeylerinin bağımsız olarak perioperatif mortaliteyi arttırdığı bildirilmiştir (7,8,11,25,56). Ayrıca, preoperatif olarak renal fonksiyonun ve ilişkili renovasküler hastalığın incelenmesi, operasyon öncesi hastanın değerlendirilmesi ve cerrahi yaklaşımda önemli bir yere sahiptir.

Komorbid durumların eksiksiz incelenmesi, hastaya cerrahi yaklaşımın oluşturulmasında bir rehber görevi görür. Hollier ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada başlıca risk faktörleri şöyle özetlenmiştir: koroner arter hastalığı (% 67), inme/geçici iskemik atak (% 12), KOAH (% 42), kronik böbrek yetmezliği (% 38), diabetes mellitus (% 6), sigara alışkanlığı (% 90) (52). Hastaların, operasyon sırasındaki miyokardiyal iskemi riskinin değerlendirilmesi için, operasyon öncesi dipiridamolü talyum miyokard sintigrafisi gibi non-invazif tetkikler yapılmalıdır. Anamnezde kalp yetmezliği hikayesi bulunan veya muayenede kalp yetmezliği semptomları olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonu mutlaka değerlendirilmelidir. Pulmoner kapasitesi ciddi şekilde azalan hastalar sadece anamnezle teşhis edilseler dahi, solunum fonksiyon testleri operasyon öncesi rutin olarak uygulanmalıdır. İleri yaş, artmış vasküler frajilite ve azalmış fonksiyonel kapasite nedeniyle önemli bir faktördür. Hasta operasyondan en az 12 saat evvel hastaneye yatırılmalı, intravenöz hidrasyon, lavman ve antibiyotiklerle hem mekanik hem de bakteriyel bağırsak temizliği yapılmalıdır. Bağırsağın mekanik olduğu kadar antibiyotiklerle operasyona hazırlanması, Cohen ve arkadaşlarının aortun çölyak turunkus üzerinden kleplendiği vakalarda, bakteriyal translokasyonunun operasyon sırasında koagülopatiyeye katkıda bulunduğunu bildirmesinden sonra rutine girmiştir (57).

## **2.7. Tanı**

Operasyonun planlanması için tam bir radyolojik değerlendirme şarttır. Aortik rezeksiyonun proksimal ve distal uzanımı açısından cerrahın kafasında hiçbir soru işareti kalmamalıdır.

TAA olan hastalar önceden de bahsedildiği gibi çoğunlukla asemptomatik olduğundan, bir torasik aorta anevrizmasının varlığı genellikle ilk defa göğüs röntgeni ile düşünülür. Aort topuzunda genişleme, inen aortanın genişlediği ve aort duvarındaki kalsifikasyonlar direkt radyogram ile görülebilir. Plevral effüzyon saptanabilir. Günümüzde gelişmiş invaziv ve non-invaziv yöntemlerle (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans, aortografi, transözefagial ekokardiyografi, ultrasonografi) TAA varlığı konusunda bir yorum yapılabilir (3). Bununla birlikte detaylı ve kesin bir bilgi almak ve cerrahi endikasyon konusunda karar vermek için bu yöntemlerin hepsinden aynı oranda yararlanmak mümkün değildir. TAA tanısında kullanılacak yöntemin çıkan aorttan abdominal aortun sonuna kadar bütün aort segmentlerini görüntülemesi, aortun hem dış çapı hem de lümen hakkında kesin bilgi vermesi, diseksiyon varlığı durumunda başlangıç ve bitiş yerlerini göstermesi, normal ve anevrizmal aort segmentlerinde çap ve uzunluklarla ilgili hassas ölçümler yapabilmesi, kan akımı hakkında bilgi vermesi, organ perfüzyonunu gösterebilmesi, hastanın kardiyak durumu hakkında bilgi vermesi, hızlı, çabuk, kolay uygulanabilinen non-invaziv bir tetkik olması özelliklerini içermesi gerekir (3). Bu komponentlerin hepsini içeren bir tanı yöntemi yoktur.

Ultrasonografik yöntemler (ekokardiyografi ve ultrasonografi) ile aort kapak fonksiyonları, ventrikül fonksiyonları, çıkan aort, arkus aorta, inen aorta ve abdominal aorta ile organ perfüzyonları değerlendirilebilir. Transözefagial ekokardiyografi ile arkus dışındaki diseksiyonlar saptanabilir.

Bilgisayarlı tomografi ile aort, mediastinal yapılar ve periaortik dokular hakkında bilgi edinebilir. Kalp fonksiyonları hakkında yeterli bilgi vermez. Ciddi bir kontrendikasyon yoksa kontrast madde ile çekim yapılmalıdır. Kontrastlı çekim, arter ve venlerin organ ve çevre dokulardan ayrılmasında daha kesin görüntüler ortaya çıkartır. AAA bulunan hastaların akut prezantasyonlarında, ani başlayan ağrı ve olası bir TAA ruptürü göz önüne alınarak, bilgisayarlı tomografi ilk başvuru olan diagnostik testtir. Ruptür saptanırsa, başka bir radyodiagnostik inceleme yapılmaz ve hasta bir an önce ameliyata alınacak şekilde hazırlanır. Eğer ruptür saptanmazsa, kontrastlı çekim yapılarak, patolojinin daha ayrıntılı incelenmesi, akut diseksiyon, diseksiyon olan intramural hematoma veya aortik ülser gibi diğer akut prezantasyon olasılıkları değerlendirilir (3).

Arkus aorta, arkus aorta distali veya inen torasik aorta proksimalinde yerleşen anevrizmanın proksimali anjiyografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile

değerlendirilebilir. Manyetik rezonans anjiyografi ile renal ve visseral arterlerdeki kan akımları, stenoz dereceleri hakkında bilgi almak mümkündür. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrast madde içeren görüntüleme yöntemlerinden ve visseral aortik bölgelerde aşırı aterosklerotik plağı olan hastalarda intravasküler kateter manipülasyonlarından kaçınılması gerektiği göz önüne alındığında manyetik rezonans görüntüleme ve anjiyografi aortografiye iyi bir alternatiftir; ancak daha pahalı olması ve çekim süreleri oldukça uzun olması gibi dezavantajları vardır (58).

Aortografinin değeri, diğer vasküler hastalıklarda olduğu gibi TAA'larında da tartışılmaz. Arkus aortanın değerlendirilmesinde (tip I ve tip II TAA), interkostal, visseral ve renal arter devamlılığının incelenmesinde yararlıdır. Ancak operasyon sırasında cerrahın visseral ve renal damarları direkt görerek değerlendirme imkanı bulunduğundan, visseral ve renovasküler hastalığı değerlendirmek için preoperatif arteriografinin mutlak endikasyonu yoktur. Rutherford RB'a göre, kontrast arteriografinin asıl yararı patent interkostal arterlerin sayısının ve lokalizasyonlarının incelenmesidir (4). İnterkostal arterler hakkındaki nihai karar genellikle intraoperatif olarak verildiğinden, cerrahın operasyondan evvel aortun en kritik segmentindeki (T9-L1) patent interkostal arterlerin hangileri olduğunu bilmesi, cerrahı bu arterlerin rekonstrüksiyonu için yönlendirir. Retrograd transfemoral aortik perfüzyonu kullanan cerrahlar için aortografinin devamı olarak çekilen pelvik arteriogram, oklüzif bir iliyak hastalığının varlığının araştırılmasında özellikle önemlidir. Aortografi cerrah için çok değerli bir tetkik olmasına rağmen bazı dezavantajları vardır (3):

1. Büyük anevrizmalarda görüntü kalitesini sağlamak için çok fazla kontrast madde vermek gerekir ve bu durum renal fonksiyonları bozulmuş olan hastalarda sakıncalı olabilir. Bu nedenle aortografi uygulanacak hastaları işlem öncesi oldukça iyi hidrate etmek gerekir.
2. Anevrizma duvarında yerleşen organize trombüs katmanı, anevrizmanın gerçek çapının değerlendirilmesinde hataya neden olabilir.
3. Kateterin aort duvarındaki trombüsleri kopararak distal embolizasyon yaratma riski vardır.

Gelişen yeni teknolojik yöntemlerle, seri ve ince kesitler halinde alınan tomografik görüntülerin bilgisayara yüklenmesi ile gerçeğe oldukça yakın üç boyutlu görüntüler elde edilebilmektedir. Bu görüntülerin cerraha sağladığı bilgiler:

1. Anevizmanın proksimalinde kros klemp konulacak ve anastomoz yapılacak aortik bölgenin lokalizasyonu
2. Anevizmanın proksimalinde kros klemp konulacak aortik bölgenin değerlendirilmesi
3. Visseral damarların orifislerindeki stenozların değerlendirilmesi
4. Renal arter orifislerinin anevrizmayla ilişkisi, böbrek boyutları ve perfüzyonu
5. Rezeksiyonun distalde nereye kadar uzatılacağı (iliak damarlarda anevrizma?)

TAA'ların değerlendirilmesinde bir diğer önemli nokta ise medulla spinalis kanlanması ve Adamkiewicz arterinin görüntülenmesidir. Postoperatif nörolojik komplikasyonların azaltılmasında ve kullanılacak cerrahi tekniğin belirlenebilmesi açısından önemli olan bu görüntüleme son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme ile başarılı olarak sağlanabilmektedir.

## **2.8. Operasyon**

TAA'ların tek efektif tedavisi, direkt cerrahi yaklaşım ile greft replasmanıdır. İzole olarak inen torasik aortaya lokalize hastalara uygulanabilen endovasküler greft uygulaması, bu teknikle interkostal ve visseral arterlerin rekonstrüksiyonu mümkün olmadığından TAA'larına uygulanamaz (59). Anevrizma çapı çok büyük olmayan yaşlı hastalarda ve ilişkili komorbid patolojilerin kısa-süre içinde cerrahi yapılmasını engellediği veya cerrahi tedavinin tercih edilemeyeceği şekilde cerrahinin hastanın beklenen yaşam süresini kısaltabileceği durumlarda medikal takip tercih edilebilir. Medikal tedavi kararı verilen hastalarda, agresif bir şekilde beta-blokörlerle hastanın tansiyonu kontrol altına alınmalı ve sigara bırakılmalıdır (60). Rutherford RB'ye göre, anevrizma çapı  $\geq 6$ cm. olan hastalar, kardiyopulmoner ve renal incelemeler ve önlemlerden sonra operasyona alınmalıdır (4).

### 2.8.1. Preoperatif Hazırlık

Preoperatif kateterizasyon, operatif monitorizasyon ve farmakolojik destek tedavisi konusunda sağlanan gelişmeler sayesinde uzun ve kompleks operasyonlarda cerrahi mortalite ve morbidite insidansı azalmıştır. Ameliyathanenin ısısı 18-19°C civarında olmalıdır. Operasyonlar çok iyi ışıklandırılmış medikal klimatizasyon şartları iyi olan ameliyathanelerde gerçekleştirilmelidir. Bu hastaların genelde ileri yaşa sahip olması ve önceden bahsedilen komorbiditeleri nedeniyle anestezi indüksiyonunun minimal kardiyak etkiye sahip ajanlarla yapılması gereklidir. Anestezi, barbituratlar, narkotikler ve kas gevşeticiler ile yapılır. Hastalar operasyon sırasında sol akciğerin söndürülerek cerrahi sahadan uzaklaştırılabilmesi için çift lümenli endotrakeal tüple entübe edilirler. Radyal arter yoluyla arteriyel kan basıncı ve kan gazı monitorizasyonu yapılır. Kros-klemp sol subklavyen arter proksimaline konulacaksa arteriyel monitorizasyon için sağ radyal arter kullanılır. Cerrahi tamirin hipotermik sirkülatuar arrest altında yapılması planlanan hastalarda elektroensefalografi için kraniyal elektrodlar hastaya yerleştirilir. Pulmoner artere Swan-Ganz kateteri, internal juguler vane yüksek volümde infüzyon olanağını sağlayacak genişlikte kateter yerleştirilir. Swan-Ganz kateteri ile sürekli olarak pulmoner arter basıncı, wedge basıncı ve kardiyak output ölçümleri yapılır. Hızlı volüm replasmanı yapabilmek için ayrıca en az iki adet kalın branül ile periferik venlerden damar yolu açılır. Operasyon süresince hastanın volüm ihtiyacı yakından takip edilmeli ve laktatlı ringer solüsyonu gibi kristaloïd solüsyonlarla gerekli volüm ihtiyacı, santral venöz basınç 7-10 civarında tutulacak şekilde karşılanmalıdır. Aortanın klemplenmesi ve klempin açılmasından sonra sistemik ve pulmoner kan basınçlarının optimal seviyede tutulması için sodyum nitroprussid ve nitrogliserin gibi vazodilatör ajanların kullanılması ve kan ve kan ürünlerinin hızlı bir şekilde transfüze edilmesi çok önemlidir. Plazma ve trombositlerde bir eksilme meydana geldiğinde bu açık mutlaka kapatılmalıdır.

İnen aort ya da torakoabdominal aort lezyonu nedeniyle opere edilecek olgulardan nörolojik sekel gelişimi yüksek olanlara (Tip I ve Tip II TAA, kritik interkostal arter lokalizasyonu olan T8-L1 seviyesinin üzerinde klempaj gerektiren lezyonlar) operasyon süresince ve postoperatif dönemde serebrospinal sıvı drenajı yapılabilmesine hazırlık olarak operasyon öncesinde lokal anestezi ile L3-L4 vertebralar arasından serebrospinal sıvı drenaj sistemi yerleştirilir. Operasyon sırasında aortik klemp uygulamasından itibaren serebrospinal sıvı basıncını 10mmHg'nın üstüne geçirmeyecek şekilde serebrospinal sıvı

drene edilmelidir. Serebrospinal sıvı çekilmesine hastanın klinik durumuna göre 24-72 saat süreyle devam edilmelidir (31).

### 2.8.2. Cerrahi

Kateterizasyon işlemi tamamlanıp gerekli hazırlıklar bittiği zaman hasta, sağ lateral dekübit pozisyonda yatırılır. TAA operasyonlarında aortun hem torasik segmentinin hem de abdominal segmentinin cerrahi görüş sahası içinde olması gerektiğinden hastanın yatış pozisyonu önemlidir. Sol yan yatırılan hasta omuzdan başlayarak gövdenin üst kısmı ameliyat masası ile 60-70°, pelvis ise 30° açı yapacak şekilde hafif helozonik olarak stabilleştirilir (3). Ameliyat masasının böbrek pozisyonuna benzer şekilde hafif açlandırılması çalışmayı daha kolay kılar. Sağ ve sol kasığın ulaşılabilir olmasına özellikle dikkat edilmelidir. Pozisyonu korumak için alta destek yastıkları konulur. Sol kol sinirlerini basıdan korumak için yumuşak kılıflarla sarılabilir. Kola hafif bir traksiyon uygulayarak skapulanın yukarıya ve ileri doğru çekilmesi sağlanır. Göğüs kafesinin sağ tarafının altına yumuşak kompres koyarak sağ omuz basısı önlenir. Alt ekstremitte arteriyel basıncını monitörize edebilmek için tercihen sağ femoral artere basınç kateteri yerleştirilir. Sirkulatuar arrest uygulanacaksa sıklıkla sol femoral arter ve ven tercih edilir.

Yapılacak olan insizyonun uzunluğu ve şekli girişimde bulunulacak torakoabdominal aort lezyonuna göre farklılık gösterir (3). Anevrizmanın başlangıcı arkusa yakınsa (Tip I ve Tip II) toraks kesisi 6. interkostal aralıktan yapılabilir. Gerekirse 6. kot rezeke edilebilir veya 5. kot posterior bölgeden interkostal damarlar bağlandıktan sonra transekte edilebilir. Tip III anevrizmalarda duruma göre 7, 8 veya 9. interkostal aralık kullanılabilir. Diyafragmanın hemen altından başlayan anevrizmalarda ise 10. veya 11. interkostal aralıktan girişim yapılmalıdır. Torakoabdominal insizyonda kesi spinal çıkıntılarla skapula arasındaki orta noktadan başlayarak skapulanın alt kenarından döner ve göbeğe kadar uzanır. İliyak artere baypas gerekiyorsa insizyon pubise kadar uzatılır (3). Torakal ve abdominal insizyonların birleştiği nokta arkus kostayı kestiği için bu bileşke mümkün olduğu kadar yumuşak bir seyir göstermeli, açılanmayı ve ayrıca karın duvarı nekrozunu önlemek için ksifoid çıkıntıdan uzak olmasına dikkat edilmelidir (31). İnsizyonun altındaki latissimus dorsi, serratus anterior ve rektus abdominis kasları koter yardımı ile divize edilir.

TAA'lı hastalarda sıklıkla plevral yapışıklıklar görülür. Hastaların önemli bir kısmında akciğerler amfizematözdür ve elastikiyetleri azalmıştır. Toraks açılırken veya diseksiyon sırasında akciğer kolaylıkla lasere edilebilir. Toraksın açılmasını takiben sol akciğer söndürülerek cerrahi sahadan çıkartılır. Bu aşamada hastanın tek akciğer ventilasyonunu tolere edip edemeyeceğini belirlemek önemlidir. Tek akciğer devre dışı bırakıldığında oluşabilecek hipoksi, FiO<sub>2</sub>'nin artırılmasını, positive end-expiratory pressure (PEEP) açılmasını ve kollaps edilen akciğere oksijen inflasyonunu gerektirebilir. Abdominal insizyon ve diyafram kesisi başlıca iki şekilde yapılabilir: Birinci yöntem transperitoneal yaklaşımdır. Bu insizyon ile inen kolon, dalak, distal pankreas ve böbrek retroperitoneal refleksiyonları ile birlikte sağa doğru devrilerek abdominal aort olduğu gibi cerrahi sahaya getirilebilir. Diyafram 6. kotun hizasından aortaya doğru radyal bir insizyonla divize edilir. İkinci seçenek ekstraperitoneal yaklaşımdır. Periton intakt olarak tutulup retroperitoneal bölgeye girilerek karın içi organlar sağlam peritonla birlikte sağa doğru devrilir. Bu yaklaşımda diyaframı daha sirkumferensiyel bir insizyonla kesmek mümkündür ve dalağın yaralanma riski vardır. Svensson ve arkadaşları transperitoneal ve ekstraperitoneal yaklaşımda solunum yetmezliği yönünden büyük bir fark olmadığını bildirmişlerdir (61). Engle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kesi diyaframın santral tendinöz parçası korunarak yapıldığında hastaların daha erken ekstübe edilebildiği ve postoperatif solunum problemlerinin daha az olduğu bildirilmiştir (62). Sirkumferensiyel diyafram insizyonunda tamir daha zordur, çünkü bu bölgede diyafram daha çok kaslardan oluşmuştur ve kasların dikiş tutma olasılığı fibröz kısma göre daha azdır.

Transperitoneal yaklaşım ile barsakların ve karın içi organların iskemik değişikliklerini direkt olarak görmek mümkün olmaktadır. Transperitoneal yaklaşımdan sonra inen kolonun lateralindeki avasküler sahadan retroperitona geçilir. Psoas adalelerinin önünden sağ böbrek, dalak ve barsaklar sağa doğru devrilerek aort üzerine ulaşılır. Bu aşamada diyaframın krusu aort üzerinden dikkatli bir şekilde kesilerek çölyak trunkus ortaya çıkarılır. Diseksiyon sırasında sol renal venin retroaortik seyirli olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Anevrizmanın daha aşağı uzandığı durumlarda, cerrahi görüşü engelliyorsa atravmatik olarak klempenip kesilebilir. Greft anastomozları tamamlandıktan sonra, sol böbrek gergin ve konjesyone görülüyorsa, ovarian, testiküler ve adrenal kollateraller dolgun ise uç uca anastomoz veya bir politetrafloretilen (PTFE) greft interpozisyonu yapılarak ven, tekrar çalışır hale getirilir. Aortun abdominal dalları teker

teker belirlenir ve disseke edilir; ancak teyp ile dönülmez. Bu hazırlıklardan sonra proksimal ve distal anastomoz yerleri belirlenmelidir. Sol subklavyen arterin distalinde klemp koyulabilecek sağlam bir aort dokusu yoksa, vagus, laryngeus rekurrens ve frenik sinir korunarak distal arkus aorta ve sol subklavyen arter disseke edilir. Anevrizmal genişleme distal arkus aortaya uzanıyorsa veya çeşitli nedenlerle bu bölgeyi güvenle disseke etmek mümkün değilse kardiyopulmoner baypas ve derin hipotermi için hazırlık yapılmalıdır. Kardiyopulmoner baypas uygulaması gerekmeyecekse distal aort perfüzyonu için hazırlanmalıdır.

### **2.8.2.1. Basit Klempaj Tekniği (Clamp and sew/ clamp and go)**

TAA'ların onarımında, Crawford ve arkadaşları tarafından tarif edilen inklüzyon tekniği cerrahi teknik olarak günümüzde hala geçerliliğini korumaktadır (11,37). Crawford ES'a göre TAA'lara cerrahi yaklaşımda tercih edilmesi gereken bu yöntem, basit ve hızlı bir teknik olduğu gibi, ameliyatta eksternal şant veya baypaslara gerek olmaz, kros-klemp zamanı oldukça kısadır, aortun anterior kısmında yapılan diseksiyon minimaldir ve intraoperatif kanama komplikasyonlarına yol açabilen sistemik antikoagülasyona gerek yoktur (63).

Aortik klempaj sonrasında pulmoner ödem ve dolayısı ile kardiyak yetmezlik riski oldukça düşük olmakla birlikte spinal kord hasarı hala önemli bir sorundur. Cerrahi tamir sırasında özellikle spinal kord korunması başta olmak üzere beyin, kalp, böbrek ve diğer visseral organların iskemiden korunması amacıyla değişik teknikler önerilmiştir (11,64-67). Şant ya da pompa kullanılarak baypas ile distal dolaşımın sağlanması, hipotermi, nöroleptik ajanların kullanımı ya da serebrospinal sıvı drenajı bunlardan bazılarıdır. Bazı cerrahlar, bu karmaşık yöntemlerle zaten kompleks bir işlem olan bu operasyonları daha da zorlaştırmamak için daha basit ve hızlı bir yöntem olan "clamp and sew" yöntemini benimsemişlerdir (37,68,69,70). Sistemin kolaylığı ve cerrahi niteliği ile bu yöntem hızlı ve kalıcı bir tamirin yapılabilmesine olanak sağlamaktadır (71). Bu teknik kullanılarak hızlı bir şekilde opere edilen olgularda kan kaybı ve mortalite daha düşük olmaktadır (72). Genel anestezi, çift lümenli endotrakeal tüp ile tek akciğer ventilasyonu uygulamalarını takiben standart torakoabdominal insizyon yapılır. Proksimal aort, klempaj için hazırlanır. 75-100mg (1mg/kg) heparin sonrası kros-klemp konulur. Kros-klemp konulduktan sonra proksimal arteriyel basınç artar, anevrizma kesesi açıldıktan sonra proksimal basınç ve

santral venöz basınç yavaşça düşer ve takiben serebrospinal sıvı basıncı düşer. Cerrahi sahadaki tüm kan ototransfüzyon cihazına çekilerek yıkandıktan sonra hastaya geri transfüze edilebilir (72). Proksimal anastomoz yapılmasını takiben klemp kaldırılarak grefte alınır ve proksimal anastomozun kontrolü yapılır. “Beveled” tarzda açık (klempsiz) teknikle yapılan oblik distal anastomoz ile kanayan interkostallerin distal anastomoz içine alınması sağlanmalıdır. Sonrasında klemp yavaşça kaldırılarak proksimal basınç kontrollü olarak düşürülür. Kanayan segmenter arter orifisleri bağlanarak heparin, protamin ile nötralize edilir. İnterkostal ve lomber arterlerin kanamasına izin vermek konusunda değişik görüşler mevcuttur. Cooley, segmenter arterlerden geri kanamaya izin verilmesini önermekte iken (73), bazı araştırmacılar serbest kanayan patent interkostal arterlerin kros-klemp sırasında “çalma” fenomenine yol açabileceğini ve spinal kord perfüzyon basıncında bir azalmaya neden olacağını ifade etmişlerdir (7,74). Cambria ve arkadaşları T4-T7 arasında kanayan interkostal arterleri ve T8-L1 arasında grefte reimplante edilmesi düşünülmeyen segmenter arterleri bağlayıp, implante edilecek olan arter orifislerinin balonlu kateterlerle geçici olarak oklüde edilmesini önermişlerdir (74). TAA tamiri sırasında, süperiyor mezenterik arter, çölyak arter ve her iki renal arter buton tarzında distal anastomoz sonrası grefte implante edilmelidir. Vazopressör ajanlardan kaçınılmalıdır. Single klemp ve hızlı cerrahi tekniğinin avantajları tablo 3’de özetlenmiştir (72):

**Tablo 3:** Single klemp ve hızlı cerrahi tekniğinin avantajları

1. Basittir, distal anastomoz sahası temizdir.
2. Oblik distal anastomoz ile segmental arterler de tamirin içine dahil edilmiş olur ve ayrıca bir interkostal butona gerek yoktur.
3. Sınırlı bir distal diseksiyon yeterli olur.
4. Kardiyopulmoner baypasta kullanılan heparin dozunun çok daha azı kullanılarak postoperatif kanama riski en aza indirilir.
5. Parsiyel kanatma nedeniyle santral venöz basınç düşük olduğu için spinal kord çevresindeki venöz pleksus basıncı da düşük olur. Bu da serebrospinal sıvı basıncının düşük olmasını sağlar.

Yaygın lezyonların tamiri uzun kros klemp süresini gerektirir; bu nedenle basit klempleme yöntemi uygun değildir. Ayrıca, Crawford’un inklüzyon tekniği oldukça

uyumlu ve hızlı bir anestezi ve cerrahi ekip gerektirmektedir. Herhangi bir yardımcı tekniğin kullanılmadığı 30 dakikayı aşan operasyonlarda nörolojik hasar riski oldukça yüksektir (72). Cooley ve arkadaşlarının 112 hastalık serilerinde 7 hastada postoperatif nörolojik komplikasyon gelişmiştir. Bu hastaların hepsinde de kros-klemp süresi 30 dakikanın üzerindedir (73). Livesay ve arkadaşları 30 dakika üzerindeki klemp süresi olan vakalarda parapleji riskinin %3'ten %11'e çıktığını göstermiştir (75). Safi ve arkadaşlarının uzun süreli kros klemp uyguladıkları distal aortik patolojilerde nörolojik sekel oranı %8.5'dir (76). Bu çalışmada, aortik patolojinin TAA Tip II olması ve 30 dakikayı aşan kros-klemp süresi nörolojik sekel gelişimi üzerinde etkili faktörler olarak saptanmıştır. 30 dakikanın üzerindeki her dakika riski %1.04 oranında arttırmaktadır. Ek tedavi yöntemi uygulanan olgularda, uygulanmayanlara oranla nörolojik sekel görülme riski anlamlı oranda azalmaktadır (sırasıyla %38'e %7.3;  $p<0.001$ )

Bu sorunu ortadan kaldırmak için, ilk etapta operasyonların daha hızlı yapılmaya çalışılması beraberinde diğer önemli mortalite ve morbidite nedeni olan kanamayı getirmiştir (77). Bu nedenle daha sonraki yıllarda, spinal kordun iskemiye duyarlılığını arttıracak, kalp, beyin ve visseral organları iskemik hasardan koruyacak başka yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmıştır. 1999 yılında yayımladığı çalışmasında Biglioli ve arkadaşları, iskemik süreyi azaltmak amacıyla aorta klemp koymadan önce interkostal arterleri dışarıdan ligatüre etmişlerdir. Kronik anevrizmalı hastalarda yeterli kollateral sirkülasyon oluşması için yeterli zaman olduğundan interkostal arterlerin bağlanmasına rağmen spinal kord beslenmesinin bozulmadığını iddia etmişlerdir (78). Acher ve arkadaşları simple klemp, serebrospinal sıvı drenajı ve düşük doz naloxane kullandıkları 147 hastanın sadece 5'inde (% 3.4) nörolojik komplikasyon gözlemlemişlerdir (7). Bu araştırmacılar, kros-klemp sırasında kardiyak indekste belirgin düşme olan olgularda nörolojik komplikasyon oranının anlamlı bir şekilde arttığını göstermişlerdir. Kardiyak indeksteki düşme sonucunda klemp sırasında spinal kordu koruyucu fonksiyonu olan kollateral dolaşımın yetersiz kanlandığını ve komplikasyon riskinin arttığını iddia etmişlerdir. Acher ve arkadaşları bu serilerinde, interkostal reimplantasyon uygulamamış ve kros-klemp sırasında kanın kollaterallerden geri kaçmasını önlemek için anevrizma açılır açılmaz bağlanmalarını önermişlerdir.

### 2.8.2.2. Distal Aort Perfüzyonu

İnen aort ve TAA sırasında distal aortik perfüzyon tekniğini ilk defa Pontius önermiştir (79). Distal perfüzyonun temel amacı proksimal aort klempajı sonucu oluşan proksimal hipertansiyon, sol ventrikül yüklenmesi, serebrospinal sıvı basıncının artması ve distal hipotansiyonun spinal kord ve visseral organlar üzerindeki olumsuz etkilerinin giderilmesidir. Başka bir deyişle amaç, interkostal, visseral ve renal damarların iskemi sürelerini azaltmaktır. Yeterli bir perfüzyon elde etmek için distal aortik basınç 70mmHg civarında tutulmalıdır (3). Pompa ile distal aortik perfüzyon yapıldığında ve buna özellikle serebrospinal sıvı basıncı drenajı eklendiğinde spinal kord kan akımı artmaktadır, distal aortik perfüzyon ile sol ventrikül ardyükü düşürüldüğü gibi perioperatif miyokard infarktüsü riski de azalmaktadır. Aynı zamanda alt ekstremitelerin iskemisini, visseral ve renal iskemiye azaltır ve reperfüzyon hasarının önlenmesine yardımcı olur (72). Son yıllarda geliştirilerek kullanıma sokulan distal perfüzyon teknikleri, sentrifugal pompa başları ve yeni kardiyopulmoner baypas teknolojisi kanama riskini ve ölüm oranlarını önemli ölçüde azaltmıştır (72). Günümüzde kullanılan distal aort perfüzyon teknikleri 3 şekilde sınıflandırılabilir:

#### 2.8.2.2.1. Eksternal yada internal aortik şantlar (Pasif Şant)

Distal perfüzyon sağlanmasında çıkan aort ile inen aort veya sol ventrikül apeksi ile femoral arter arasına yerleştirilen pasif şantlar kullanılabilir. Çıkan ve inen aort arasındaki şant yöntemini ilk olarak Gott tarif etmiştir (80). Gott şantında akım, proksimal aorta, sol subklavyen arter veya sol ventrikül apeksinden alınır ve distal perfüzyon pasif bir şekilde anevrizmanın distalindeki aort segmentine veya transfemoral yaklaşım yardımıyla retrograd olarak sağlanır (81). Bu şant, 7-9mm. çapında nontrombojenik poliüretan polivinil tüplerden oluşur. İç çapları yaklaşık 5-6mm. civarındadır. Heparin kaplı iç lümenine sahiptirler. Gott şantındaki akımı, proksimal aort basıncı, şantın çapı ve uzunluğu ile distal vasküler rezistans sınırlar. Akım statiktir. Elastik olmayan tüpe bağlı lümenal rezistans vardır. İç çapı yaklaşık 6mm. olan bir şant abdominal aortun yaklaşık olarak %7'si kadar bir alana sahiptir ve 60mmHg üstü gradientlerle sağlanan maksimum akım hızı kalp debisinin yaklaşık %50'si kadardır. Şantın efektif olabilmesi için akımın klemp öncesi dönemin yaklaşık %60'ı düzeyinde olması gerekir (82). Kaplan ve arkadaşları, pasif

şantlar kullanıldığında kardiyak outputun ortalama % 43.5'inin şant edilebildiğini, proksimal kan basıncının kros-klemp konulmadan önceki düzeyin yaklaşık % 30 daha üzerinde seyrettiğini ve ortalama distal basıncın 40mmHg'nun altında olduğunu tespit etmişlerdir (83). Verdant ve arkadaşları proksimal aort ile lezyon distalindeki aort arasında heparin kaplı şant kullanılan olgularda parapleji gözlememişler ancak inme ve aort yırtıkları nedeniyle % 12 oranında bir mortalite ile karşılaşmışlardır (66). Akımın teknik ve anatomik nedenlerle sınırlanabildiği bu yöntemde, bazı cerrahlar pasif distal aortik perfüzyonu sağlayabilmek için, operasyonun başında interpoze ettikleri sağ aksiller-femoral baypas greftini kullanırlar (84). Sol ventriküldeki boşalma suboptimaldir. Aktif distal perfüzyon tekniklerine göre, sağlanan perfüzyon basıncı daha düşüktür. Ayrıca, serebrospinal sıvı basıncındaki artışı engelleyemez (85).

#### **2.8.2.2.2. Sol atriofemoral baypas (Aktif distal perfüzyon)**

TAA cerrahi tedavisinde aortun klempajını takiben oluşan kardiyak ve serebral hipertansif yüklenme medikal ajanlarla nispeten önlenmektedir. Ancak klempajı takiben distal perfüzyonun kesilmesi renal, spinal ve visseral komplikasyonlara neden olduğundan distal perfüzyonun devamını sağlayacak bir pompa sistemi fikri düşünülmüştür. 1960'lı yıllarda distal aortik perfüzyon amacıyla roller pompalar kullanıma girmiştir. Ancak roller pompa kullanımı heparinizasyon gerektirmekte ve hastaların % 20-30'unda kanama komplikasyonu görülürken ölümlerin 1/3'ü kanamaya bağlı olmaktadır. 1984 yılında Olivier, bir sentrifugal pompa yardımı ile distal perfüzyonun devamını sağladığını bildirmiştir. Sentrifugal pompa ve düşük doz heparinizasyon ile atriofemoral baypasın uygulanmaya başlanması distal perfüzyon tekniklerinin kullanımını arttırmış, bu hastaların kan ve kan ürünü ihtiyacını azaltmıştır (72). Hatta heparin-kaplı sistemlerle kullanıldığında sistemik heparinizasyona ihtiyaç kalmaz (4). Ancak çoğu cerrah, atriofemoral baypas kullanımında en azından düşük doz heparinin verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Bu şant ile proksimal ve distaldeki basınç ve akım, Gott şantından farklı olarak, istenildiği şekilde ayarlanabilmektedir. Böylece aorttaki akımın kros-klemp ile kesilmesini takiben oluşan proksimal hipertansiyon ve ventriküler ardyük artışı mekanik boşalma sağlayarak önlenir ve serebrospinal sıvı basıncı düşer. Atriofemoral baypas, sistemik vazodilatörlere olan ihtiyacı azaltarak, bu ajanların spinal kord dolaşım sistemindeki yüksek vasküler rezistans üzerine olan olumsuz etkilerini önler (72). Bazı

cerrahlar distal perfüzyon metodlarını tüm TAA'larda uygularken, bazıları da bu yöntemin kullanımının Tip I ve Tip II TAA'larda daha yararlı olduğunu ve sadece bu tip TAA'larda kullanmak gerektiğini, bazı cerrahlar ise bu tekniğin kullanımına tamamen hastanın anatomisine göre karar verdiklerini bildirmişlerdir (9,27,86,87). Atriyofemoral baypas uygulamak için öncelikle gerekli kanülasyonların yapılması gereklidir. Akciğer laterale retrakte edilerek frenik sinir ve akciğer hilusu açığa çıkartılır. Perikard, frenik sinirin posteriorundan insize edilerek sol aurikula ortaya çıkarılır. Sol aurikulanın tabanına purse dikişleri konulur. Sol atriyumun aurikulasında ciddi yapışıklıklar varsa, sol inferior pulmoner ven tercih edilebilir. Proksimal kan akımı sol atriyum aurikulasına ya da sol pulmoner venlere yerleştirilen 28-32 Fr tercihen 90°açılı bir kanül ile sağlanır. Sol femoral arter 14-16 Fr kateter ile kanüle edilir. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı 170-200 saniye civarında tutulacak şekilde 1-1.5mg/kg'lık düşük dozda heparinizasyon uygulanır. Sol atriyumdan gelen kan sentrifugal pompa yardımı ile sol femoral artere aktarılır. Tam heparinizasyon yapılmadığından trombozu önlemek için pompanın debisi 500cc/dk'nın altına düşürülmemelidir(2). Toraksın ve karın bölgesinin geniş olarak açılması ve diseksiyon işlemleri sırasında genellikle vücut ısısının kendiliğinden 32-33°C'ye düşmesine izin verilir (Passive, permissive hypothermia)(3). Aorta klemp konulmadan evvel olan bu soğumanın renal yetmezlik ve miyokard hasar oranının düşürdüğü rapor edilmiştir (88). Soğutma ve hastanın ısısının artırılarak stabil duruma gelmesi operasyon süresini bir miktar uzatmakla birlikte kanama riski, kardiyak ritm bozuklukları, renal yetmezlik ve spinal kord hasarı oranları azalmaktadır (89). Atriofemoral baypas bunun yanında bazı cerrahlar tarafından travmatik aort ruptürlerinin cerrahisi sırasında güvenlik sağladığı için kullanılmaktadır (90-92). Aktif distal perfüzyonunun avantajlarını özetlemek gerekirse:

1. Sentrifugal pompanın ve heparin kaplı sistemlerin kullanımıyla heparinizasyon ihtiyacı minimal olmuştur.
2. Isı değiştirici kullanımı ile hastanın ısısı kontrol edilir.
3. Kardiyak önyüğü efektif olarak azaltır.
4. Sodyum nitroprussit ihtiyacını minimale indirir.
5. Yeterli distal perfüzyon basıncı sağlar.
6. Visseral organ perfüzyonu sağlanır.
7. Asidoz oluşumunu engeller ve NaHCO<sub>3</sub> ihtiyacını azaltır.

## 8. Serebrospinal basınç artışını engeller.

Aortun proksimalinin daha iyi mobilize olması için duktus arteriozus divize edilir. Bu, rekürrent laringal siniri ve vagusu operatif travmadan korur. Proksimal anastomoz yapılması planlanan segmentin daha proksimali, kros-klemp koyabilmek için, hazırlanmalıdır. Kros-klemp konulmadan önce hastaya mannitol (25 g.) veya furosemid verilerek diürez sağlanır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dopamin infüzyonu faydalı olabilir. Kros-klemp konulmadan önce 20 ml. serebrospinal sıvı hastanın kateterinden çekilir. Kros-klemp sol karotis ile sol subklavyen arter arasına konulacaksa, burada dikkat edilmesi gereken posterior distal arkusun perfore edilmemesidir. Aort proksimalde, lezyonun büyüklüğüne göre sol subklavyen arterin distalinden veya sol karotis kommunis ile sol subklavyen arter arasından klemlenebilir. Sol karotis kommunis ile sol subklavyen arter arasına klemp konulursa, anestezi doktoru palpasyonla sol karotid arterdeki nabızı palpe ederek kontrol etmelidir; bazı durumlarda klemp sol karotid arterdeki akımı bozar ve serebral iskemiye neden olabilir. Kross klemp konulduktan sonra proksimaldeki basıncın atriöfemoral baypas ile ayarlanması önemlidir. Proksimaldeki basınç düşürülmek istendiğinde pompanın debisini arttırmak yeterlidir. Eğer proksimaldeki basınç gereğinden fazla düşmüşse, başvurulacak yöntem atriöfemoral baypas debisinin düşürülmesidir. Pulmoner arter basıncı ortalama 20 mmHg düzeyinde tutulmalıdır. Pompa debisi distal aort basıncı 70 mmHg olacak şekilde 1500-2500cc/dk arasında değiştirilerek ayarlanır. Efektif atriöfemoral baypasa rağmen klemp proksimalinde kan basıncı yüksek kalıyorsa sodyum nitroprussit ilavesi ile basınç kontrol altına alınır. Burada, vazodilatörlerin, özellikle sodyum nitroprussit, kullanımı ile ilgili bir parantez açmak yararlı olacaktır. Literatürde bu ajanların kullanımı ile ilgili çelişkili bildirimler vardır. Hayvan modellerinde sodyum nitroprussitin, distal aortik perfüzyon basıncının düşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Aorta klemlili iken, spinal kord distal perfüzyon ile korunuyorsa, bu basıncın düşmesi spinal kord iskemisi riskini arttırabilir (4). Ancak hastalar üzerinde bu potansiyel riskin sonuçları kesin değildir (93). Arteriyel basınç üstünde hızlı ve kolay geri çevrilebilen bir kontrol sağlayan sodyum nitroprussit, ardyük azaltıcı ajan olarak halen ilk sırada tercih edilmektedir. Atriöfemoral baypasa geçildikten sonra anevrizma açılmadan mümkünse T7 seviyelerine aorta ikinci bir klemp konulur. Böylece proksimal inen aortun bir segmenti iskemik kalmakta, femoral arter yoluyla yapılan distal perfüzyon spinal kord, böbrekler ve

diğer visseral organların perfüzyonunu sağlamaktadır (72). Proksimal aort kleplendikten sonra anevrizma kesesi vertikal bir kesi ile açılır, proksimal aorta sol subklavyen arter distalinde transekte edilir. Aort tam olarak transekte edilmeli ve bu şekilde özefagus korunmalıdır. Bunun yapılmadığı durumlarda anastomoz sırasında dikişlerin, özefagustan da geçerek ileride infeksiyon veya aortoözefajial fistül oluşturma tehlikesi olur (3). Posteriorıda aşağıda ve derinde sol ana bronş komşuluğu vardır; yaralamamaya dikkat edilmelidir. Segmental interkostal arterlerden çok fazla miktarda kanama varsa, üst torakal interkostal arterler T7 düzeyine kadar dikilerek kapatılır. Genellikle nativ aortanın çapına uygun olarak seçilmiş (20-28mm) jelatin kaplı veya jelatin emdirilmiş knitted dakron bir greft ve 3-0 polipropilen dikişlerle anastomoz gerçekleştirilir. Reoperasyonlarda, mikotik anevrizmalarda ve bronşiektazi gibi akciğerlerde infeksiyon odağı olabilecek patolojilerde infeksiyona dirençli gümüşle muamele edilmiş greftler de kullanılabilir. Proksimal anastomoz tamamlandıktan sonra kros-klemp alınarak greftin üzerine yerleştirilir. Anastomoz sahasındaki kanamalar kontrol edilir. Mümkünse, distalde yer alan klemp ise aşağı kaydırılarak çölyak trunkusun üzerindeki aortik segmente yerleştirilir ve klempin distalinde kalan böbrekler ve diğer visseral organların perfüzyonu devam eder. Bu, pompadan çekilen bir hat yardımı ile böbreklerin, barsaklar ve diğer abdominal organların perfüzyonu şeklinde olabildiği gibi, soğuk kristalloid solüsyonların perfüzyonu olarak da gerçekleştirilebilir. Pompadan yapılan perfüzyonlarda 150-450ml/dk akım hızı çoğunlukla yeterlidir. Hastanın dakikada ½ ml/kg idrar çıkarması yeterli perfüzyonun sağlandığını gösterir. Özellikle kronik böbrek yetmezliği olan olgularda renal arterlerden soğuk ringer laktat solüsyonu verilmesi, böbreği soğutarak renal korumanın sağlanmasına katkıda bulunur. Hatta birçok cerrah kendi deneyimlerine göre, ringer laktatın yanına mannitol ve steroid eklemektedir. Ayrıca, eksternal olarak böbrek soğuk serum veya buz torbalarıyla soğutularak renal koruma artırılmaya çalışılır. Svensson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, atriofemoral baypas ve soğutma yöntemlerinin böbrek korunmasında yararlı olduğunu bildirmişlerdir (11). Rutherford RB, TAA'lara yaklaşımında, operatif yarar ve basitliği elde edebilmek için eksternal baypasların, sistemik hipotermi ve heparinizasyonun kullanımından mümkün olduğunca kaçınılması gerektiğini bildirmiştir (4). Spinal kord ve renal koruma için, Svensson gibi, spesifik rejyonel hipotermik ilave solüsyonların kullanımını bildirmiştir. TAA onarımı esnasında iskemik hasar nedeniyle en çok risk altında bulunan spinal kord segmentlerine rejyonel hipotermik koruma tekniğini

geliştirmiştir (74,94). Rutherford RB'nin sistemi, aortanın kleplendiği kritik periyotta spinal korda orta derecede hipotermi (25-27°C) sağlayan epidural buzlu salin infüzyonu kullanır. Aorta açıldıktan sonra, renal arter osteumunun içinden böbrek koruyucu solüsyon (4°C'de Ringer laktat solüsyonu, 25g/L mannitol, 1g/L metilprednizolon) direkt olarak infüze edilir. İlk etapta, 250 ml. solüsyon her iki renal arter osteumundan bolus olarak infüze edilir; takiben 6 Fr boyutundaki balon uçlu kateterden devamlı infüzyona geçilir. Bu yöntem sayesinde, bolusu takiben renal parankimin ısı 15°C'ye düşmekte, devamlı infüzyon sırasında, renal kortekse yerleştirilen ısı problemlerinden ölçüldüğü üzere, 25°C'yi geçmemektedir. Rutherford RB'nin bu yöntem dışında visseral organ koruması için kullandığı diğer teknik ise mezenterik şanttır. Proksimal anastomozun yapılmasını takiben, hemen anastomozun distaline 10mm Dacron grefti yerleştirip, klemp bu dikilen uç-yan greftin hemen distaline alır. 20-24 Fr boyutundaki arteriyel perfüzyon kanülünü bu uç-yan grefte bağlar ve diğer ucunu çölyak trunkus veya süperior mezenterik arter osteumuna verir. Böylece elde edilen, pulsatil perfüzyon sayesinde visseral iskemik zamanı ve bu sürenin koagülopatiyeye bağlı kanama üzerindeki etkisini azaltmaya çalışır (4). Rutherford RB'a göre pulsatil arteriyel perfüzyon, aortik kros-klempin konulmasını takiben ortalama 25 dakika içinde başlatılabilmektedir (4). T7-L1 arasındaki kritik olduğu düşünülen ve patent olan interkostal arterler, grefte buton şeklinde anastomoz edilirler. Anevrizma duvarında gelişen trombotik olaylar, bu interkostal arterlerin çoğunu tromboze eder. Bu nedenle dejeneratif anevrizmalı hastalarda reimplante edilmesi gereken patent segmenter interkostal arter sayısı, kronik diseksiyonlu olgulara göre oldukça azdır (11). İnterkostal arterlerin grefte implantasyonu tamamlandıktan sonra, greft üzerindeki klemp, son implante edilen interkostal arter butonunun distaline yerleştirilir ve interkostal arterlerin perfüzyonuna böylece başlanmış olur. Distal klemp ise aşağı kaydırılarak infrarenal aortaya konulur ve atriöfemoral baypas sonlandırılır. Bu yöntemle, spinal kord iskemisi süresi mümkün olduğunca kısaltılmış ve interkostal arterler grefte dahil edilmiş olur. Daha sonra çölyak, süperior mezenterik ile sağ ve sol renal arterlerin bulunduğu aort dokusu tek bir buton şeklinde grefte implante edilir. Bu bölgedeki anevrizma geniş ise, genellikle sol, bazı durumlarda da sağ renal arterin grefte ayrı olarak ya da bir interpozisyon greftiyle anastomoz edilmesi gerekebilir. Visseral arterlerin çıkış yerlerindeki stenozlar endarterektomi yöntemiyle düzeltilmelidir. Bu stenozlar semptomatik olmasalar bile, eğer ciddi bir darlık söz konusu ise endarterektomi mutlaka yapılmalıdır. Renal veya süperior

mezenterik arterlerde total oklüzyon varsa veya distal stenoz mevcutsa dakron greft kullanılarak distaldeki sağlam renal arter ile aortik greft arasına interpozisyon yapılmalıdır. Çölyak arterin total oklüde olduğu veya distal stenoz bulunduğu durumlarda eğer hasta asemptomatik ise, çölyak artere bir girişim yapmaya gerek yoktur. İzole çölyak arter oklüzyonunun postoperatif olarak bir sorun yaratma olasılığı oldukça düşüktür (95). Bu anastomozlar tamamlandıktan sonra greftteki klemp aşağı kaydırılarak visseral arter implantasyonlarının altına alınır ve böbrek ve karın içi organların perfüzyonu sağlanır. Takiben aort bifurkasyonu düzeyinde distal greft ile aort arasındaki anastomoz gerçekleştirilir ve operasyon tamamlanır. Bazen iliyak dallara veya femoral arterlere anastomoz yapmak gerekebilir. Bu durum, hastanın yatış pozisyonu nedeniyle özellikle sağ tarafa yapılacak işlemler açısından teknik sorunları beraberinde getirir. Yapılacak diseksiyonlarda ve greftin sağ bacağına anastomoz sahasına taşınması sırasında sigmoid kolonun, üreterlerin ve yandaş venlerin hasar görmemesi için azami özen gösterilmelidir. Özellikle distal anastomozlar sırasında arterden retrograd kan akımının yeterli olduğu kontrol edilmelidir. Şüpheli durumlarda distal sistemin bir Fogarty kateteri ile kontrolü yararlı olmaktadır. Anastomozlar tamamlandıktan sonra yeterli hemodinami sağlandığından emin olup kanüller çekilir. Anastomoz hatları ve anevrizma kesesinde lomber ve interkostal arterlerden olası kanamalar kontrol edilir. Bu aşamada heparin, protamin ile nötralize edilir. Ancak belirgin bir kanama yoksa protamin ile nötralizasyonu bazı cerrahlar önermemektedirler (3). Anevrizma kesesi gevşek bir şekilde greft üzerinden dikilir. Barsaklar ve böbrekler iskemi açısından yeniden değerlendirildikten sonra kapatma işlemine geçilir. Diyafram, toraks duvarında bırakılan parçasına sürekli 0-polipropilen dikişlerle dikilir. Toraksa iki adet göğüs tüpü yerleştirilerek kotlar birbirine dikilir. Karında retroperitona ve Douglas boşluğuna birer dren yerleştirilerek diğer kesi katları anatomik plana uygun şekilde kapatılır. Kapatma işlemi bittikten sonra hasta supin pozisyona getirilir. Çift lümenli tüp çıkarılarak tek lümenli endotrakeal tüple yeniden entübe edilir. Postoperatif nörolojik sekel ve böbrek komplikasyonlarının gelişme riskini etkili bir şekilde azaltan atriöfemoral baypas; ruptür riskinin yüksek olduğu hastalarda, distal arkusta proksimal klemp konulacak mesafe bulunmayan hallerde, aşırı büyük çaplı lezyonlarda, ateromatöz plak veya debris kaldırma riski yüksek olgularda uygulanamamaktadır. Bu tür olgularda derin hipotermik total sirkulatuar arrest altında

proksimal anastomoz yapılmakta ve kardiyopulmoner baypas ile operasyon tamamlanmaktadır (31).

### **2.8.2.2.3. Derin hipotermik kardiyopulmoner baypas ve total sirkulatuar arrest**

TAA onarımında kardiyopulmoner baypas ve derin hipotermi kullanılması hem iskemik komplikasyonlardan korunma hem de kan kaybının tam olarak hastaya geri kazandırması amacıyla kullanılan bir yöntemdir (72). Bu teknik, yukarıda da bahsedildiği gibi, proksimal klempin güvenli olmadığı ve arkusun da değiştirilmesi gereken veya geniş aort tamirinin yapılmasının zorunlu olduğu durumlarda kullanılabilir (68,96,97). Literatürde ilk olarak Kouchokos ve arkadaşları (97) tarafından önerilen hipotermik sirkulatuar arrest altında proksimal anastomoz tekniği günümüzde bazı merkezler tarafından nörolojik komplikasyonlardan korunmak amacıyla standart olarak önerilmektedir (65,96). Hipotermi nörolojik dokuları iskemiye karşı koruyan en etkili yöntemdir. Aort oklüzyonu sırasında hipotermimin spinal kord fonksiyonları üzerine koruyucu etkisi kanıtlanmıştır (98,99) Operasyona başlamadan önce uygulanacak cerrahi yonteme karar vermek adına cerrahın proksimal aortanın sol karotid arter düzeyinde klemlenip klemlenmeyeceği hakkında bir görüşü olması gereklidir. Eğer bu düzeyde klemp koymak mümkün olmayacaksa, derin hipotermi ve sirkulatuar arrest kullanmak için gerekli ön hazırlıkların yapılması gerekir. Bu teknik ayrıca, anevrizmanın göğüs duvarına kadar uzanım gösterdiği veya daha önceki plevral effüzyon ya da anevrizmadan olan sızıntılar nedeniyle geniş bir skar dokusu ve yapışıklık olan hastalarda da uygundur. Aort duvarının frajil olduğu olgularda, aortun klemlenmesi sonrasında oluşacak proksimal hipertansiyon sonucu meydana gelebilecek olan ruptürleri önlemek için de bu tekniğe başvurulabilir. Kardiyopulmoner baypas için sol femoral arterin (20/22 Fr kısa kanül) ve sol femoral venin (32/36 Fr uzun kanül) kanülasyonu gereklidir. Femoral venin kanüle edilemediği durumlarda pulmoner arter kanüle edilebilir (31). Moriyama ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, retrograd femoral arter kanülasyonunun olumsuz etkilerinden kaçınmak amacıyla arteriyel perfüzyonun sağlanması için sol subklavyen arterin kullanılmasını önermişlerdir (100). Uzun venöz kanüller kullanılarak kanülün ucunun sağ atrium içinde olması sağlanır. Bu amaçla 32-36 Fr düz toraks dreni kullanılır. Transözefagial ekokardiyografi, kanülün sağ atrium içindeki lokalizasyonunu tespit

edebileceği gibi, pompa sırasında beynin nasıl perfüze olduğu, torasik aortanın yapısı ve kalitesi hakkında cerraha yararlı bilgiler verir. Dördüncü veya beşinci interkostal aralıktan sol posterolateral torakotomi yapılır. Kardiyopulmoner baypasa girilip hasta soğutulmaya başlanır. Femoral venöz kanül atriya kadar ilerletilebilmiş ise 2-2.2L/dk/m<sup>2</sup>lik pompa debisine kolaylıkla ulaşılabilir. Aktif soğutma rektal probun gösterdiği ısı 16-18°C olana kadar devam eder. Arrest öncesi hastaya intravenöz metil prednizolon (30mg/kg) verilir. Sol akciğer söndürülerek tek akciğer ventilasyonuna geçilir ve sol akciğer yumuşak kompres ile sarılarak kanamaya yol açabilecek manipülasyonlardan uzak durulur. Kalp vent edilmek istenirse perikard açılarak sol inferior pulmoner ven ya da apeks yoluyla vent edilebilir. Distansiyonu azaltmak için sol ventrikül apeksinden kanül konulması, eğer hastada aort kapak yetmezliği yoksa genellikle gereksizdir (31). Eğer hastada preoperatif dönemde saptanmış bir aort yetmezliği patolojisi varsa, sol ventrikülün distandü olduğu durumlarda sol inferior pulmoner venden veya sol ventrikül apeksinden vent konulması yeterli çözümü sağlamaktadır. Ancak ventrikül fonksiyonları iyi olan hastalarda vent gereksizdir. Sol atriya vent yerleştirilen olgularda özellikle sirkulatuar arrest sırasında aort açıldığında sol ventrikül boşluklarına ve sol atriya hava kaçmasını engellemek için, aort açılmadan önce vent klemplenmelidir (31). Aort açıldığı sırada sol ventrikül boşluklarına ve sol atriya vent yoluyla hava çekilmesi, postoperatif nörolojik inme insidansını artırır. Hastanın soğutulması esnasında, anevrizmanın toraks duvarı ve akciğerle olan yapışıklıkları diseke edilir. Çok geniş olan, toraks duvarı ve akciğerle yaygın yapışıklıkları olan hastalarda, kanama riskini azaltmak amacıyla fazla diseksiyon yapılmaz. Hastalıklı segmentin proksimal ve distalindeki anastomoz yapılacak bölgeleri mobilize etmek yeterli olacaktır. Elektroensefalografik monitorizasyonda elektroserebral aktivitenin kaybolması ve pupillerin fiks dilate olması, sirkulatuar arrest için güvenli ortamın sağlandığını gösterir. Hasta Trendelenburg pozisyonuna getirilerek dolaşım durdurulur ve yaklaşık 1500 cc kan pompa rezervuarına alınarak hasta boşaltılır. Aort açılır ve proksimal anastomoz için hazırlanır Greft olarak kollajen ile muamele edilmiş "woven dacron" greft tercih edilmelidir (31). Aort çapına uygun greft seçilerek posterior yüzden başlayarak 3-0 ya da 4-0 polipropilen sutür ve kontinü teknikle anastomoz yapılır. Hipotermik sirkulatuar arrestin avantajları tablo 4'de özetlenmiştir (72).

**Tablo 4:** Hipotermik sirkulatuar arrestin avantajları

- Aortanın minimal diseksiyonu
- Aort klempajı yapılmaması
- Distal perfüzyon yapılabilmesi
- Beyin, spinal kord, böbrek ve abdominal organlara maksimum koruma sağlanması
- Proksimal klemp gereksiniminin olmaması
- Proksimal arkusa ve çıkan aortaya ulaşabilme imkanı
- Kansız bir saha oluşturmaması

Arrest süresince femoral ven kanülü yoluyla beyin, retrograd olarak arteriyelize kan ile perfüze edilir. Retrograd serebral perfüzyon bu hastalarda iki şekilde yapılabilir; amaç her iki yöntemde de santral venöz basıncı 20mmHg düzeyine çıkarmaktır (31):

- Aktif Perfüzyon: Femoral arter hattı klemlenir ve arteriyel kan pompanın “H” hattından femoral ven kanülüne oradan da sağ atriuma ulaşır (31).
- Pasif Perfüzyon: Aorta midtorakal düzeyde klemlenir ve femoral arter hattından yaklaşık 1L/dk/m<sup>2</sup> debi ile kan perfüze edilir. Bu arada venöz kanüle parsiyel klemp konularak santral venöz basınç 20 mmHg düzeyine çıkarılır (31).

Greftin proksimal ucuna yakın bir yerden kanüle edilerek ikinci bir arteriyel dolaşım hattı kurulur. Bu şekilde dolaşım tekrar başlatılır. Son zamanlarda 20-28 mm’lik greftlere 8-10 mm’lik greftlerin yan dal olarak anastomoz edildiği hazır materyaller klinik kullanıma girmiştir. Tamir sırasında bu tür greftin kullanılması halinde greftte açılan bir delikten, kanülü saplamaya gerek kalmadan, bu greftin yan kolundan pompaya girmek mümkündür. Diğer anastomozlar proksimal ve distal klemler arasında yapılırken, distal ve proksimal perfüzyona bu şekilde devam edilebilir. Daha sonra hasta ısıtılmaya başlanarak açık teknikte distal anastomoz gerçekleştirilir. T7 düzeyinin altındaki interkostal arterler reimplante edilmeye çalışılmalıdır (31). Derin hipotermik sirkulatuar arrest uygulaması tam heparinizasyon gerektirir ve akciğer kompresyonuna bağlı kontüzyon, intrapulmoner kanama, koagülopati, miyokardı koruma problemleri gibi ciddi komplikasyonları vardır. Postoperatif kanama miktarını azaltmak adına aprotinin kullanımı önerilmişse de derin hipotermi ve aprotinin aktive olmuş pıhtılaşma zamanını uzatabilme

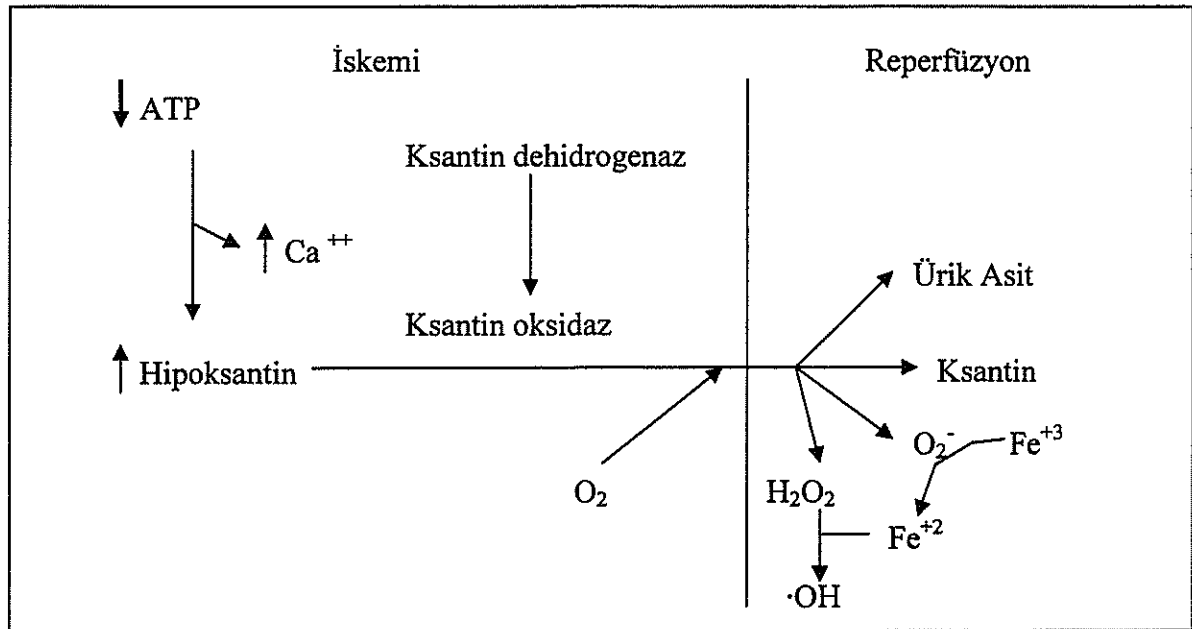
özelliğine sahip olduğu için dikkatli kullanılmalıdır (101). Sundt ve arkadaşları hipotermik sirkulatuar arrest uygulanan olgularda aprotinin kullanımının postoperatif kanamayı azaltmadığı gibi özellikle yaşlı hastalarda renal disfonksiyon, miyokard infarktüsü ve ölüm riskini arttırdığını tespit etmişlerdir (102). Rokkas ve arkadaşları, 96 hastada bu yöntemi kullanmışlar; 30-günlük mortaliteyi %7.3, spinal kord iskemik hasar oranını %3.3 olarak bildirmişlerdir (103). Crawford ve arkadaşları bu yöntemi daha kompleks anevrizmalarda tercih etmişler, mortaliteyi %16, spinal kord iskemik hasar oranını %9.5 olarak bildirmişlerdir (72). Stone ve arkadaşları kronik diseksiyon zemininde gelişen geniş TAA'nın tek aşamalı cerrahi tedavisinde hipotermik sirkulatuar arrest altında proksimal inen aortaya greft replasmanı uygulamışlardır. İnen aortanın ortasından renal arter çıkışının distaline kadar olan bölümde ise longitudinal aortotomi yaptıktan sonra diseksiyon membranını eksize etmişler ve aortayı çapı küçülecek şekilde kapatmışlardır. İnfrarenal segmenti ise dakron greft ile replase etmişlerdir. Araştırmacılar kritik interkostal ve visseral arterlerin çıktığı aort segmentinde uyguladıkları bu işleme "aortic tailoring" adını vermişlerdir. Bu teknik ile spinal kord ve visseral organ iskemisi mümkün olduğunca kısa tutulmuştur. Postoperatif parapleji gözlemlenmemişlerdir. Çapı daralan aort bölümünde duvar tansiyonunun düşük olduğunu ve kronik diseksiyon zemininde yalancı lümen duvarının aktif kollajen depolanması nedeniyle sağlam bir yapı kazandığını ifade eden araştırmacılar yalancı ve gerçek lümeninde oluşan neointimanın da yardımıyla bu yöntemin başarılı olduğunu iddia etmişlerdir (104).

Aortik kros-klomp sonrası, klomp distalinde oluşan spinal kord ve visseral organ iskemisinin ve klomp kaldırıldıktan sonra oluşan reperfüzyonunun istenmeyen etkilerinin önüne geçebilmek için kullanılan operasyon teknikleri, distal aort perfüzyonu (pasif şant, aktif distal perfüzyon), derin hipotermik kardiyopulmoner baypas ve total sirkulatuar arrest, bölgesel hipotermi ve epidural soğutma, segmenter arterlerin selektif perfüzyonu, serebrospinal sıvı drenajının yanında araştırmacılar bir takım farmakolojik ajanları da bu alanda kullanmışlardır. Kanımca, iskemi-reperfüzyon hasarının ne olduğunun kavranması yararlı olacaktır.

## **2.9. İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

Reperfüzyon hasarını önlemenin en iyi yolu iskeminin önlenmesidir. Doku iskemisi hücre içi adenosin trifosfat (ATP) depolarının tükenmesine neden olur ve bu da endotelial

hücrelerin membranlarına lokalize ATP-bağımlı iyon pompalarının fonksiyonlarının bozulmasına neden olur. Oluşan membran disfonksiyonu sonucunda hücre içine kalsiyum, sodyum ve su girişi gerçekleşir. Kalsiyum ve diğer iyonların hücre içindeki akümülyasyonu hücrenin şişmesine ve hücrel enzimlerin aktivasyonunda bozukluklara yol açar. İntraselüler kalsiyum artışı ile aktive olan enzimlerden biri ksantin dehidrogenaz (XDH) dır. Aerobik durumda, ATP metabolizmasının son ürünlerinden biri olan hipoksantin, nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) bağımlı bir şekilde, XDH tarafından oksitlenir ve ksantin ile ürik asit oluşur. Ancak iskeminin yarattığı anaerobik durumda, ATP hidrolizi nedeniyle hücre içinde hipoksantin düzeyleri artar ve proteazların kalsiyum-bağıli aktivasyonu ile XDH formundaki enzim, ksantin oksidaz (XO) formuna dönüşür (105). Doku reperfüzyonu ve dokunun tekrar oksijenlenmesi sonucunda, XO bir yandan hipoksantini ksantin ve ürik asite dönüştürürken, bir yandan da süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) oluşturmak üzere moleküler oksijeni indirgeyen reaksiyonu katalize eder (Şekil 3).



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

Oksijen radikallerinin oluşmasını sağlayan XO-bağımlı bu mekanizma bağırsak, beyin, kalp, karaciğer ve iskelet kası da dahil olmak üzere reperfüzyon hasarında  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'nin katılımını açıklayabilmektedir (106). İR'daki doku hasarı sadece bu iki molekül

tarafından oluşturulmaz; ancak  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  arasındaki reaksiyon, daha instabil ve daha reaktif bir radikalin açığa çıkmasına neden olur. Hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ), demir gibi metallerle katalize edilen (Haber-Weiss veya Fenton Reaksiyonu)  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  arasındaki spontan bir reaksiyonla oluşur (Şekil 3). Demirin, IR sırasında ferritin ve diğer demir bağlayıcı proteinlerden mobilize olduğu kanıtlanmıştır. Bazı araştırmacılar, reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan olayda,  $\cdot OH$ 'nin mikrovasküler ve parankimal hücre disfonksiyonu ile direkt ilgili olabileceğini iddia ederken, diğerleri  $XO$ 'ya bağlı açığa çıkan  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$ 'nin nötrofilleri çekme ve aktive etme özelliklerinden ötürü daha önemli bir role sahip olduğunu açıklamışlardır (106).

Nötrofiller, lökositlerin büyük miktarlarda oksijen radikali oluşturmalarını sağlayan, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzimine sahiptirler (106). Bu enzim, nötrofiller, lökotrien  $B_4$  ( $LTB_4$ ), platelet aktive edici faktör (PAF) gibi, inflamatuvar mediatörlerle karşılaştığında aktive olur. Nötrofillerdeki NADPH oksidaz, moleküler oksijeni indirgeyerek  $O_2^-$  oluşumuna neden olur, ve oluşan  $O_2^-$  spontan olarak  $H_2O_2$  'ye dönüştürülür. Endotelial hücrelerdeki  $H_2O_2$  'den farklı olarak, nötrofil kaynaklı  $H_2O_2$ ,  $\cdot OH$  oluşturmak için demir-katalizli reaksiyonlara girmez; hipokloroz asit (HOCl) oluşturur. Hücrel aktivasyon sonucu nötrofilik granüllerden salınan miyeloperoksidaz (MPO) varlığında  $H_2O_2$ , klor iyonları ile reaksiyona girerek HOCl oluşturur. Hücre içinde  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  için antioksidan enzimler mevcuttur; fakat HOCl için benzer detoksifikasyon mekanizmaları mevcut değildir (107).

Plazma membranı, sadece oksijen radikallerini oluşturan bir kaynak değil, aynı zamanda radikallerin saldırı ve hasar için öncelikli hedefidir. Oksijen radikalleri etkilerini, hücre membranındaki lipidlerin peroksidasyonu, nükleik asit ve enzimlerin oksidatif modifikasyonları yoluyla gösterirler. Oksijen radikalleri, intraselüler kalsiyum artışı yoluyla, fosfolipaz  $A_2$  ( $PLA_2$ )'yi aktive ederler. Bu enzim, daha fazla lipid peroksidasyonuna yol açan lipid peroksil serbest radikallerini oluşturur. Aktive olan  $PLA_2$  ayrıca, araşidonik asitin (AA), membran fosfolipidlerinden ayrılmasına neden olur. AA'in, siklooksijenaz (COX) ile metabolize edilmesi prostoglandinler (PG), tromboksan (TX), prostasiklinler ( $PGI_2$ ) ve lipoksijenaz ile metabolize edilmesi sonucu lökotrienler (LT) oluşur (108). Oluşan bu maddeler vazokonstrüksiyona ( $TXA_2$ ,  $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ), vazodilatasyona ( $PGI_2$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ), vasküler permabilite artışına ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ), trombosit agregasyonunun stimülasyonu ve polimorfonükleer lökositlerin

kemotaksisine (LTB<sub>4</sub>, HETE) neden olurlar (109). Oksijen radikalleri, özellikle ·OH iyonu, tarafından başlatılan hücre zarının lipid peroksidasyonu, membran akışkanlığı ve hücre kompartmanlarındaki değişikliklerden kaynaklanan membran bütünlüğünün bozulması ile karakterize hücre disfonksiyonuna neden olur; granülositleri ortama çeker ve aktive eder. Aktive olmuş granülositler, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve çeşitli proteazlar salarak endotel hücre hasarını daha da artırırlar. Vasküler endotel hücrelerde şişme veya lizis meydana gelebilir. Sonuçta bozulmuş bir endotel bariyer, artan vasküler permabilite ve interstisyel ödem gelişir. Hücrenin iyon değiştirici mekanizmaları selektivitelerini kaybederler, organel içerikleri sitozole salınır (örneğin lizozomlardaki hidrolitik enzimler) (109)

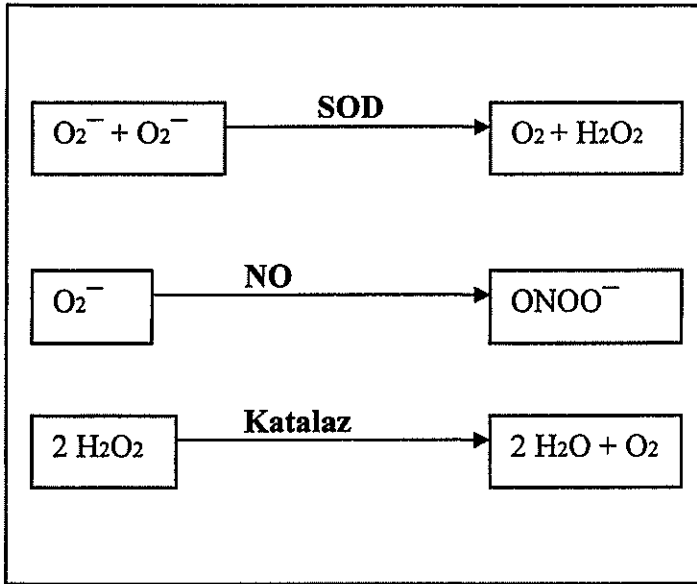
Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonunu arttırmaları yanında nötrofil kemotaksisi ve aktivasyonuna da neden olurlar. İnflamatuar hücreler, IR sırasında oluşan kemoatraktanlar (C5a, IL8, LTB<sub>4</sub>, PAF) ve hem inflamatuvar hem de endotel hücre yüzeylerinde açığa çıkan adezyon molekülleri ile kontrol edilirler. Lökosit-endotel ilişkisini regüle eden adezyon molekülleri selektinler, integrinler (CD11/CD18) ve immünglobulinler [intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1)] dir (110). Aktif nötrofiller endotele adezyon ve migrasyonlarından sonra, serbest oksijen radikalleri ve proteolitik enzimler (kollajenaz, elastaz, katepsin G) salarak lokal hasar yaratırlar. Aktive nötrofillerin çeşitli organlar tarafından tutulumu çoklu organ yetmezliğine gidişte önemli bir adımdır (111). Ayrıca, oksijen radikalleri, E-selektin ve VCAM-1 gibi endotel hücre adhezyon moleküllerinin biosentezini indükleyen nükleer transkripsiyon faktörlerini [nükleer faktör κB (NFκB), aktivator protein-1] aktive edebilir. Her iki mekanizma da (inflamatuvar mediatör üretimi ve nükleer transkripsiyon faktör aktivasyonu) inflamatuvar hücreleri açığa çıkararak, postiskemik dokularda gözlenen parankimal hücre ve mikrovasküler disfonksiyonun açığa çıkmasına neden olur. Nötrofil kaynaklı HOCl ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ekstraselüler proteazlar ve antiproteazlar arasındaki dengeyi proteazlar lehine bozabilirler. Bu oksidanlar antiproteazları inaktive ederek (ör: antitripsin), nötrofilik proteazların (ör:elastaz) damar duvarı ve interstisyel matriks komponentlerinin hidroliz etmesine olanak verirler (109).

Kompleman aktivasyonu sonrası, doku hasarını arttıran faktörlerden biri de mastositlerdir. Mastositler ve bu hücrelerle ilgili reaksiyonlar, IR sırasında mukoza geçirgenliğini arttırıyor gibi gözükmektedir (112). Postiskemik reperfüzyon hasarı trombositlerin de vasküler endotele adezyonlarına (endotelial P-selektin yoluyla) neden

olur ve bu hücreler, çekirdekleri olmamasına rağmen lökotrienler, pro-inflamatuar mediatörler (TXA<sub>2</sub>), serotonin, platelet-factor-4 (PF<sub>4</sub>), platelet derived growth factor (PDGF) salabilme, serbest oksijen radikali oluşturabilme ve lökosit fonksiyonunu düzenleyebilme yetisine sahiptir (109).

### 2.9.1. Antioksidanlar ve Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

Oksijen radikallerinin üretimi, postiskemik dokuda süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve NO gibi endojen antioksidanların kapasitesini aşmış gibi görülmektedir. SOD ve katalazın, IR etkisiyle artan lökosit infiltrasyonu ve doku hasarını azalttıkları gösterilmiştir. Ayrıca antioksidanlar, transplante edilen organlarda reperfüzyon hasarının önlenmesi için, koruyucu solüsyonlara konularak başarıyla uygulanabilmektedir. Sitozol ve mitokondride normal olarak bulunan SOD, iki O<sub>2</sub><sup>-</sup> iyonunu birleştirerek O<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşturur. Daha sonra ayrıntıyla bahsedeceğimiz NO, O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile reaksiyona girer, ancak bu reaksiyon SOD'dan 3 kat daha hızlıdır. O<sub>2</sub><sup>-</sup>'nin NO ile inaktivasyonu peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>) oluşumu ile sonuçlanır. ONOO<sup>-</sup> oldukça toksiktir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, katalaz veya glutatyon peroksidaz ile su ve karbondioksite çevrilir (107)(Şekil 4).



Şekil 4: Endojen Antioksidanlar

Reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla kullanılan ajanların bazıları Tablo 5'de gösterilmiştir.

**Tablo 5:** Reperfüzyon hasarını önlemek amacıyla kullanılan ajanlar

Süperoksit Dismutaz	Prostoglandin E1	Lidokain
Allopurinol	Gangliozidler	Diflorometilornitin
Mannitol	Magnezyum Sülfat	Nimodipin
Steroidler	Pentoksifilin	Doksisiklin
Opiat antagonistleri ve nalokson	İndometazin	Chloroquin ve kolşisin
Papaverin	Barbituratlar	Adenozin
Perflorokarbonlar	Deferoksamin	Dimetil sülfoksil
Vitamin E (alfa tokoferol)	Vitamin C (askorbik asit)	Kafeik asit fenetil ester

Temelde tüm organlar için hücresel mekanizma benzerdir. Çalışmamızın konusu aortik kros-klemp sonrası visseral organların IR hasarı olduğundan, organ spesifik özelliklere değinmek faydalı olacaktır.

### 2.9.2. Miyokard İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Kalp dokusu, aortaya konulan kros-klempin proksimalinde kaldığından ve operasyonlar atan kalpte yapıldığından açık kalp cerrahisi kadar IR hasarı gözlenmez. Ancak, bu sorun TAA tamiri için özellikle derin hipotermi ve total sirkulatuar arrest tekniği kullanıldığında, çıkan aort ve arkusu ilgilendiren patolojilerde veya hastada bir koroner arter hastalığı varsa karşımıza çıkar. Hipotermik kardiyoplejik arrest sırasında miyokard hücrelerindeki enzimatik aktivitenin ve enerji depolarındaki azalmanın, reperfüzyon döneminde ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin iskemik miyokard hücreleri üzerindeki olumsuz etkisinin, oluşan miyokard hasarında kalbin arrest edilmesinden daha önemli olduğu gösterilmiştir. Hipotermi ve kristalloid kardiyopleji gibi kanıtlanmış miyokard koruma yöntemlerine ilave olarak, ideal miyokard korunmasına ulaşmak amacı ile etkinlikleri araştırılan ve kullanılan koroner sinüs yolu ile retrograd kardiyopleji infüzyonu, soğuk ve sıcak kan kardiyoplejisi, aynı anda antegrad ve retrograd devamlı soğuk kan kardiyoplejisi gibi yöntemler uygulanarak kalbin yeterince korunamadığı durumlarda, akımın sağlanması ile birlikte oluşan reperfüzyon ağır hasar veren olaylar kompleksinin nedeni olabilmektedir (113-115). Reperfüzyonla birlikte geri dönüşümsüz miyozit hasarındaki nekrotik olaylarda hızlanma, hücre ödemi, “no-reflow” fenomeni, hemorajik miyokard infarktüsü, kalsiyum ve oksijen paradoksu, iskemik miyozitlere ve diğer hücrelere zarar veren serbest oksijen radikallerinin üretiminde artma,

“miyokardial stunning” olarak isimlendirilen postiskemik ventrikül fonksiyonlarındaki depresyonda uzama görülebilmektedir (116,117)

Kloner ve arkadaşları, IR hasarı üzerine yaptıkları ilk çalışmalarında, reperfüzyon sonrası kontrast madde enjekte ettikleri miyokard sahalarının boyayı homojen olarak almadıklarını gözlemlemişler ve bu olayı “no-reflow” fenomeni olarak isimlendirmişlerdir (118). Olayın mekanizması, hipoksik endotel hasarına bağlanmış, trombosit ve nötrofillerin kapillerde tıkaç oluşturması neticesinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda, hipoksinin endotel hücrelerinde pıhtılaşmayı aktive edici bir ortam oluşturduğu ve bu ortamın damar içinde mikrotrombüs oluşturarak iskemiye daha da şiddetlendirdiği gösterilmiştir (119).

Endotelyum, damar tonusunu PGI<sub>2</sub>, adenozin ve nitrik asit gibi damar genişletici maddeleri salgılayarak kontrol altında tutmaktadır. Araştırmalarda, IR hasarı sonrasında endotelyum fonksiyonunun bozulduğu ve bunun neticesi olarak damar genişletici etkileri olan bu maddelerin salgılanmasının azaldığı ve neticede iskeminin daha da şiddetlendiği gösterilmiştir (119).

NO salınımının azalmasının yanında, endotel kaynaklı damar kasıcı (endotelin-1) faktör salınımının artışı ve nötrofillerin reperfüzyona uğramış damar duvarlarına daha kolay yapışması ve ortama serbest radikal salgılamaları, endotel ile reperfüzyon hasarı arasındaki ilişkiyi daha iyi açıklamaktadır (120).

Yapılan çalışmalarda, hipoksik endotel hasarı sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin ve nötrofil - endotel aktivasyonunun enflamatuvar olayı alevlendirdiği gösterilmiştir. Pinsky ve ark., hipoksik endotel hasarı sonucu endotel hücrelerinin Wiebel-Palade cisimleri adı verilen sitoplazmik depolarını ortama bıraktığını gösterdiler (121). Wiebel-Palade cisimlerinde yer alan von Willebrand faktör, trombosit-nötrofil agregasyonuna ve mikrotromboz oluşumuna neden olmaktadır (119-121).

Miyokard hücrelerinin global iskemi sonrası reperfüzyona cevabı hücre içi kalsiyum yüklenmesi ve miyokard uyarı-kasılma bozukluğu ile karakterize “miyokardial stunning”dir. Miyokardial stunning, miyokard hücrelerinin, reperfüzyon sonrası, canlılığını korumasına rağmen iskemi sonrası ortaya çıkan, geçici mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (122). Kalpte reperfüzyon hasarının daha tehlikeli sonuçları ise reperfüzyon aritmileri, özellikle ventriküler taşikardi ve fibrilasyondur (123). Sert ve sürekli fibrilasyon ile karakterize “stone heart” tablosu, kalbin sadece bazı bölgelerini

özellikle de sol ventrikülün bazal kısmını ve subendokardını tutmak suretiyle kalbin aşırı hasara uğradığını ve oluşan miyokard hasarının geri dönülmez bir noktaya geldiğini gösterir (123)

Miyokard IR hasarının da en önemli sebebi serbest oksijen radikalleri olduğundan, başlangıçta bu hipotez; serbest radikal önleyicilerin (free radical scavengers) deney hayvan modellerinde miyokard hasarını azalttığına gözlenmesi sonrasında tablo 5'de verilen bir takım koruyucuların IR hasarını azaltmak için kullanılmıştır.

Hücrelerin hacimlerini düzenlemelerindeki bozulma, iskemik doku hasarının genel karakterini oluşturmaktadır. Reperfüzyonun yokluğunda, ağır kalıcı iskemi nedeniyle miyokard dokusunda oluşan ödem ve sıvı artışı vasküler rezistansı arttırmakta, miyokard kan akımını azaltmaktadır (116). Bu nedenle son yıllarda üzerinde en fazla çalışılan konulardan biri de hücre zarı hasarı olmuştur.

Araştırmalar, miyokard iskemisi sırasında sarkolemanın hasar gördüğünü ve bu hasarın lipid peroksidasyonu ile lipid hidroperoksitlerinin aldehid ve diğer karbonil birleşiklere dönüşmesi ile sona erdiğini göstermiştir. Bu bileşimlerden biri olan malon dialdehid miktarı tiyobarbitürik asid testi ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksid düzeyinin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır.

Hücre zarı, lipid peroksidasyonu sonucu geçirgenliğini kaybetmektedir ve zar içindeki iyon pompalarının fonksiyonları bozulmaktadır. Bu noktada, hücre zarı yapısında yer alan enzimler büyük önem kazanmaktadır. Sodyum-potasyum adenozintrifosfataz ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{ATP}'\text{az}$ ) ve kalsiyum-magnezyum adenozintrifosfataz ( $\text{Ca}^{+2} - \text{Mg}^{+2} / \text{ATP}'\text{az}$ ) hücre zarı yapısında yer alan ve hücrenin iyon dengesini koruyan iki önemli enzimdir.  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{ATP}'\text{az}$  plazma membranında yer alan sodyum-potasyum pompasının enzimatik dayanağıdır. En önemli görevi sodyum ve potasyum iyonlarının transmembran gradientini sağlamaktır. Bu gradient sayesinde hücre için önemli olan; istirahat membran potansiyeli, hacim, organik yük ve iyonların transportu kontrol altında tutulur (124).

Zimmerman ve ark., kalsiyum içermeyen sıvı ile kısa süreli miyokard perfüzyonu sonrası, kalsiyum içeren sıvı ile miyokard perfüzyonu yaptıklarında, aşırı enzim salınımı, masif miyokard hasarı ve anormal miyokard kasılması olduğunu, miyokardın yüksek enerjili fosfat depolarında azalma olduğunu göstermişler ve bu durumu "kalsiyum paradoksu" olarak adlandırmışlardır (116).

Kalsiyumsuz perfüzlere myokard hücrelerinde global hasara neden olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalar, hücre içi kalsiyum seviyesi ile  $\text{Na}^+\text{-K}^+/\text{ATP}'\text{az}$  enziminin fonksiyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermiştir. Hücre içi kalsiyum artışı,  $\text{Na}^+\text{-K}^+/\text{ATP}'\text{az}$  enzimini inhibe etmektedir. Kalsiyum bu inhibisyonu kalmodulin, kalnaktin ve protein kinaz-C üzerinden yapmaktadır (125).  $\text{Na}^+\text{-K}^+/\text{ATP}'\text{az}$  enziminin aktivitesinin inhibe olması ile hücre içi sodyum miktarı artmaktadır. Sodyum artışı hücre içine kalsiyum girişini artırarak veya kalsiyum hücre dışına çıkışını engelleyerek hücre içi kalsiyumunun daha da artmasına yol açmaktadır ve bu olay mevcut hasarı daha da ileriye götürmektedir (116,124,125)

$\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}/\text{ATP}'\text{az}$  hücre membranında yer alan diğer önemli bir enzimdir. Daha çok kontraksiyon üzerine etkilidir. Normalde kontraksiyon, kalsiyumun serbestleşme ve geri alınma siklusuna bağlıdır. Kontraksiyonun başlangıcında sarkoplazmatik retikulumdan salgılanan kalsiyuma bağlı olarak hücre içi kalsiyum miktarı artar. Kalsiyumun kontraktıl proteinlerle etkileşmesiyle kontraksiyon başlar. Relaksasyon ise enerji gerektiren bir transport ile sarkoplazmik retikulum tarafından, ortamdaki kalsiyumun uzaklaştırılması ile gerçekleşir. Sarkoplazmik retikulum tarafından tutulan kalsiyum miktarı ise bir sonraki kontraksiyon için gerekli olan kalsiyum salınımını belirler. Dolayısıyla kalsiyum pompasındaki defekt daha az kalsiyum serbestleşmesine yol açar. Krause ve ark., IR hasarına karşı sarkoplazmik retikulümün kalsiyum transport sisteminin oldukça hassas olduğunu ve kalsiyum transportuna paralel olarak  $\text{Ca}^{2+}\text{-Mg}^{2+}/\text{ATP}'\text{az}$  enziminin aktivitesinde düşme olduğunu saptamışlardır (126).

### 2.9.3. Mezenterik İskemi-Reperfüzyon Hasarı

TAA operasyonlarında, aorta kros-klemp konulmasını takiben, alınan önlemlere (aktif distal perfüzyon, hipotermi..vs) rağmen özellikle kardiyak debinin yeterli olmadığı zamanlarda veya derin hipotermik sirkülatuar arrest tekniği kullanıldıysa kardiyopulmoner baypas debisinin yeterli olmadığı durumlarda barsaklarda IR hasarı oluşabilmektedir. Yine de mezenterik damarlar (çölyak trunkus, süperior mezenterik ve inferior mezenterik) arasındaki veya komşu dolaşım sistemleri ile olan kollateral sirkülasyon, bu dokuların IR hasarı ile savaşmasına yardımcı olur (127). Mezenterik IR hasarı patogenezi, temelde benzer mekanizmalarla oluşur (kalsiyum iç akımı sonucu  $\text{PLA}_2$  aktivasyonu, AA kaynaklı faktörler, XO metabolizması, serbest oksijen radikalleri). Önceden bahsedilen iskemi

enasında XDH enziminin XO formuna dönüşmesi, barsak dokusunda diğer dokulara nazaran daha çabuk olmaktadır ve bu özellik, XO ölçümünün barsak iskemisi için güvenli bir işaretleyici olmasını sağlar (105). Ratlarda yapılan bir başka çalışmada, normal barsakta ICAM-1 ve VCAM-1'in salgılandığı, IR sırasında bu adezyon moleküllerinin vasküler endotel hücreleri, bağ dokusu, lamina propria ve inflamatuvar hücrelerde aşırı miktarda üretildiği bildirilmiştir. ICAM-1 ve VCAM-1'in aşırı salını, lökosit adezyonunu tetikler ve IR sırasında lökositlerin hasarlı barsak segmentine migrasyonuna neden olur. Nötrofillerin kapillerlerde aşırı adezyonuna bağlı mikrosirkülasyonun oklüzyonuna daha önce de değinildiği gibi "no-reflow fenomeni" denir. Geri dönüşümsüz değişiklikler oluşmadan yapılan oksijen sağlayıcı müdahaleler sonrası, enerji metabolizmasının tekrar temini, toksik ürünlerin ortamdaki uzaklaştırılması ve normal hücre fonksiyonlarına progresif geri dönüş sağlanabilir (111). Parks ve Granger, mezenterik IR tablosunda, reperfüzyon sırasında oluşan doku lezyonlarının, iskemi sırasında oluşanlardan daha büyük olduğunu bildirmişlerdir (128). İnce barsağın IR'u, mukozal bariyerin bozulmasına, bakteriyel translokasyona, inflamatuvar cevapların aktivasyonuna, dokuların su, elektrik yük ve asit-alkali dengelerinde değişimlere yol açar (109,129). Bakteriyel translokasyon, bakterilerin intestinal mukoza tabakasını geçerek mezenterik lenfatiklere, diğer organ ve dokulara yayılmasıdır. Bakteriyel translokasyon tablosu, bakterilerin ilk defa barsak duvarı ile teması demektir ve bu da tek başına sitokin üretimi ve inflamatuvar cevabı indükler. Bakteri bir kez mukozayı penetre ettiği zaman, dolaşım sistemi ile uzak organlara gidebilir. İşaretlenmiş bakterilerin kullanıldığı hayvan çalışmasında, farelerde bakteriyel translokasyonun mezenterik reperfüzyonu takiben 24 saat sonra belirgin hale geldiği bildirilmiştir; bu da bize zamanın translokasyon için önemli bir faktör olduğunu gösterir (109).

İntestinal IR'da rol alan bir diğer madde serotonindir. Bioaktif bir amin olan serotonin, normal fizyolojik düzende nörotransmisyon, barsak hareket düzenleyici, trombosit aktivasyonu ve vazokonstriksiyon gibi görevlere sahiptir (130). Teramoto ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ratlarda mezenterik IR sonrası serotonin düzeylerinde artma saptamışlardır; bu da muhtemelen hasarlanmış barsaktan salınan serotonine bağlıdır (130). İntestinal IR sonrası tabloya katılan pankreatik proteazlar da bulunmaktadır (tripsin, MMP-9). MMP-9 çekirdeğinde çinko içeren bir endoproteazdır ve miyokard, karaciğer ve pankreas IR hasarındaki inflamatuvar ve immün cevapta rol alır (131). Rosario ve

arkadaşları, inflamatuvar cevap sırasında artan intraluminal tripsinin, barsak duvarına nötrofil infiltrasyonunu arttırdığını bildirmişlerdir (131). İnflamatuvar cevapta rol alan lipidik bir mediatör olan PAF, ince barsakta IR ile aktivasyonu sonucu, mukozal apoptoza neden olur. Aktive edilen PAF, IL6 salımını arttırırken, IL10 salımını azaltır ve antiinflamatuvar fonksiyonları deprese eder (132). Apoptozu uyaran faktörlerden biri de, mitokondrial sitokromların sitozole salımı sonucu aktive olan, caspase-9'dur.

Noda ve arkadaşları ratlarda yaptıkları çalışmada, süperior mezenterik arter oklüzyonu ile oluşturdukları intestinal IR'da jejunum ve ileum'da gelişen apoptozu rapor etmişlerdir (133).

#### **2.9.4. Karaciğer İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

Reperfüzyon, kısa süreli hipotermik iskemilerde iyi tolere edilmesine rağmen derin ve uzun süreli hipotermide kritik düzeye gelmektedir. Hipotermi, hücre iskeleti ve organel yapılarında değişimlere neden olur ve iyon redistribüsyonuna neden olacak şekilde membran elektriksel potansiyelini bozabilir. Endotelin IR hasarı, homeostazı sağlayan mikrosirkülasyondaki bu hassas dengeyi, serbest oksijen radikalleri, nötrofiller ve proteazlar yoluyla bozar (134). Karaciğerdeki IR hasarında da aynı hücrel mekanizmalar geçerliliğini korur. Aortun klemplenmesinde sonra yaratılan iske mi sonrasında, klempin kaldırılmasını takiben gelişen reperfüzyonda anahtar mekanizma yine aşırı inflamatuvar cevaptır. Karaciğerin IR hasarında görülen histopatolojik değişiklikler, hücrel şişme, vakuolizasyon, endotelyal hücre hasarı ve PMNL infiltrasyonudur (134). Organ perfüzyonunu azaltan belirgin mikrosirkulatuar değişiklikler özellikle reperfüzyonun 48. saatinde maksimuma ulaşır, IR hasarından kurtulan organlarda değişimler azalır ve hepatic yapının normale dönmesi 2 hafta kadar sürer (135). IR sonucu gelişen karaciğer hasarı, hepatoselüler enzimlerin [ör: laktat dehidrojenaz (LDH)] ekstraselüler sıvılara salımını ile karakterizedir. Bailey ve arkadaşlarının tripan mavisi ile yaptığı deneysel çalışmada normal akım sağlandığında oluşan LDH salımının fokal doku hasarı ile ilgili olmadığı, ancak normal akım sağlansa dahi operasyon sırasında oluşan fiziksel stresin hafif fakat progresif olarak yükselen ve fokalize olmayan karaciğer hasarına neden olabileceği bildirilmiştir (136). Buna karşın, karaciğere olan kan akımının azaldığı durumlarda, özellikle reperfüzyon sırasında LDH (2-kat) ve pürin nükleozid fosforilaz (PNP) (5-kat) salımının anlamlı derecede artmaktadır (136). Bu veri, karaciğerin IR hasarında,

parankimal olmayan hücrelerin (Kupffer, endotelyal, Ito hücreleri) parankimal hücrelere göre daha fazla zarar gördüğü şeklinde yorumlanabilir (136). Benzer şekilde birçok yazar, endotelyal hücrelerin reperfüzyon hasarının istenmeyen etkilerine daha duyarlı olduğunu bildirmişlerdir (137,138). İskemik kalan karaciğerin reperfüzyonu esnasında hepatosit ve endotelyal hücrelerdeki geri dönüşümsüz hasarın mekanizmaları halen tam anlaşılabilmiş değildir. Düşük akım ve takiben oluşturulan reperfüzyonda, anoksik perisantral ve normoksik periportal hepatositler arasındaki sınırdaki kalan midzonal hepatositlerin ölümcül hücre hasarına en duyarlı bölge olduğu bildirilmiştir (136). Angermüller ve arkadaşları rat modelinde, IR esnasında artan XO aktivitesinin en çok sinüzoidal hücrelerde görüldüğünü bildirmiştir (139).

Ayrıca, karaciğer sinüzoidlerinde bulunan ve makrofaj sistemine dahil Kupffer hücreleri, hepatik IR hasarında rol alırlar. Kupffer hücreleri reperfüzyon ile stimüle olurlar ve  $O_2^-$  ve diğer bioreaktif maddeleri salırlar (140). Bremer ve arkadaşları, Kupffer hücrelerinin gadolinyum klorür ile inaktivasyonunun, IR esnasında, LDH salınımını ve hepatosit ölümünü azalttığını göstermiştir (141). Endotelyal hücreler, sinüzodial Kupffer hücreleri ile direkt kontakt halinde bulunduğundan, Kupffer hücrelerinin aktivasyonundan sorumlu olabilirler.

Hepatik enzimlerin salımı IR sonrası karaciğer fonksiyonlarının kaybı ile ilişkilendirilmesine rağmen, bu hipotezi destekleyecek çok az deneysel çalışma vardır. Bailey ve arkadaşları düşük akım ve takiben reperfüzyonun karaciğere etkilerini incelediklerini rat modelinde, karaciğerin oksijen tüketimi, glukoneogenez, üreagenez fonksiyonlarında bir değişim olmadığı, sadece ketogenezin 90 dakikalık iskemi sonrası % 40 azaldığını bildirmişlerdir. Ayrıca total glutatyon ve okside edilmiş glutatyon atılımının, iskemi öncesinden farklı olmadığını belirtmişlerdir. Yazarlara göre, karaciğerde IR sonrası, hepatoselüler enzim salımındaki artış ve midzonal nekroz dışındaki karaciğer fonksiyonlarında göz ardı edilebilecek değişimler olmaktadır (136). Bu sonuca göre karaciğerin IR hasarına daha dayanıklı olduğu söylenebilir. Ancak, Kupffer hücrelerindeki oksidatif stresin ve sonra olaya katılan kompleks inflamatuvar cevabın karaciğerde oluşturacağı hasarın ciddi boyutlara varabileceği her zaman akılda tutulmalıdır.

Karaciğerin IR'na karşı oluşturduğu defansta Hemoksijenaz Sistemi'nin de rolü olduğu bildirilmiştir (142). Ayrıca, Hemoksijenaz-1 aktivitesinin oksidatif stresi yaratan hipoksi, hipertermi gibi olaylarla indüklendiği, bu nedenle hücrel oksidatif hasarın

sensitif işaretleyicilerinden biri olduğu ve glutatyon gibi hücre içi antioksidanların azaldığı durumlarda Hemoksijenaz-1 gen aktivasyonunun arttığı bildirilmiştir (143,144).

### 2.9.5. Böbrekte İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Suprarenal aorik klempaj sonrası görülebilen IR kaynaklı akut böbrek yetmezliği (ABY), TAA nedeniyle opere olan hastalarda yüksek bir mortalite ve morbidite nedenidir. ABY'nin patogeneğinde akut tübüler nekroz bulunmaktadır (145,146). Böbreklerde, renal perfüzyonu azalmasına veya sistemik hipoperfüzyona bağlı iki tip hasar meydana gelebilir: Birincisi, reperfüzyon sonrası, iskeminin şiddeti ve süresiyle orantılı olarak nefronda tübüler obstrüksiyona, glomerüler filtrasyonun azalmasına veya durmasına neden olan tübüler hücrelerde şişme oluşması; ikincisi, reperfüzyon sonrası tübüler hücreler interstisyel iskemiye bağlı bazal membranlarını kaybedebilirler veya iskemi sırasında tübüler hücrelerde hücre ölümüne meydana gelebilir ve tübüle atılırlar (147). Literatürdeki çeşitli yazılarda suprarenal aortik kros-klemp konulan hastalarda % 0-% 40.5 arasında geçici böbrek yetmezliği saptanmıştır (148).

Alta yatan temel mekanizmalar benzer olmakla birlikte, renal IR hasarı kompleksliğini korumaktadır. Renal IR'un araştırılmasında özellikle genetik manipülasyona uğratılmış hayvan modelleri sıklıkla kullanılmaktadır.

IR sonucunda renal epitelyal hücreler için gerekli enerjinin tükenmesi, hücre iskeletine, polaritesine zarar veren, hücre ölümüne neden olan ve hatta tübulointerstisyel hasara neden olan endotelyal hücre ve lökositler gibi diğer hücresel sistemleri aktive eden bir dizi olaylar zincirinin başlatılmasına neden olur. IR hasarı sonucu nekroz ve apoptoz gelişebilir. Damar endotel hücrelerinin hasarı ve disfonksiyonu vasküler konjesyon, ödem, kan akımında azalma ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olur (149). Aktive olmuş nötrofiller sitokinler, serbest oksijen radikalleri, proteazlar, miyeloperoksidaz ve diğer enzimleri salarak hasarın derinleşmesine neden olurlar (150). Aynı zamanda, hücreleri hasara karşı koruyan "heat shock protein" ve tübüllerin rejenerasyonu için büyüme faktörlerinin salımı gibi defans mekanizmalarının da devreye girer (151).

Önceden de değinilen, hipoksi sonrası ATP'nin tükenmesi,  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$  az aktivitesini durdurması, hücre içi Na artışı, hem Na-H hem de Na-Ca değişimini sağlayan pompaların hücre içi Na'u azaltmak için aktive olması böbrekler için de geçerlidir. Sonuçta

hücre içi pH düşer ve Ca artar. Renal epitelyal hücrelerde hipoksik hasarın anahtar mediatörlerinden biri hücre içi kalsiyum artışıdır. Hücre içi serbest kalsiyum proteazları, fosfolipazları, nitrik oksit sentazları ve endonükleazları aktive ederek, hücre iskeletinin hasarlanmasına, hücresel proteinlerin ve membranın zarar görmesine ve DNA degradasyonuna yol açar (152).

Renal IR hasarında, iki grup sistin proteazın (kalpain ve kaspaz) önemli rol oynadığı gösterilmiştir (152). Kalpainler, hücre içi kalsiyum artışı ile aktive olur. Kaspazların iki önemli fonksiyonu vardır: apoptotik hücre ölümü ve proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu.

Hasara uğrayan böbrekten salınan sitokinler ICAM-1 gibi adhezyon moleküllerini ve makrofaj inflamatuvar protein 2 (MIP-2) ve monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1) gibi kemokinleri stimüle eder. Bu moleküller tübulointerstisyel mesafeye inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olarak hasarı artırır. Renal IR hasarında, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 ve IL-18'in de rolü olduğu gösterilmiştir (152). Kompleman sisteminin aktivasyonu endotelyal aktivasyona, nötrofil infiltrasyonuna, vazokonstriksiyona ve membran saldırı kompleksi (MAC) tarafından oluşturulan direk hücresel hasara neden olur.

Endotelin-1 (ET-1), endotelyal hücreler, düz kas hücreleri ve renal tübüler epitelyal hücreler tarafından üretilen güçlü bir vazokonstriktördür. ET-1 G-protein ile çalışan ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> reseptörleri yoluyla aktive olur (10.4). ET<sub>A</sub> reseptörü primer olarak vasküler dokularda bulunurken, ET<sub>B</sub> reseptörü toplayıcı tübüllere dağılmıştır. ET-1, renal IR hasarı sonrası aktive olur ve vazokonstriksiyonu uzatarak hasara katkıda bulunabilir.

### **2.9.6. Spinal Kord İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

Spinal kord, kanlanmasıdaki kendine has özelliklerinden dolayı iskemik hasara karşı son derece duyarlıdır. Akut aort diseksiyonunda olduğu gibi spinal kordu besleyen önemli dalların ani obstrüksiyonunda parapleji görülme olasılığı çok yüksek iken, aterosklerotik plak, mural trombus veya kronik diseksiyon sonucunda oluşan kronik malperfüzyonda kollateral ağ oluşarak iskemiye karşı tolerans gelişir. Spinal kord hasarını belirleyen başlıca faktörler şunlardır (72):

1. Aortik kros-klemp sırasında oluşan iskeminin şiddeti ve süresi
2. Perioperatif hipotansiyon

3. Spinal kord kanlanması kritik olan interkostal ve lomber arterlerin grefte reimplante edilememesi sonucunda oluşan iskemi
4. Serebrospinal sıvı basıncında artış
5. Aortik patolojinin yaygınlığı/aort diseksiyonu varlığı
6. Postoperatif hipotansiyon, IR'a bağlı biyokimyasal olaylar

Spinal kord kan akımının ani olarak kesilmesinin nörolojik hasara yol açtığı kanıtlanmıştır (37). TAA'larında paraparezi/parapleji gelişme oranı %10-20'lere, akut aort diseksiyonlarında %40'lara çıkmaktadır (23).

Aortik kros-klempin kan akımına olan etkilerini daha iyi anlamak ve cerrahi sonrasında spinal kord hasarının önlenmesi için spinal kord kanlanmasının anatomik yapısını iyi bilmek gereklidir.

Spinal kord içinde kan arteriol ve kapillerlerle dağılır ve otoregülasyon sistemi ile kontrol edilir (72). Hickey ve arkadaşlarına göre, 50-135 mmHg arasındaki basınçlarda otoregülasyon mekanizması yoluyla vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon şeklinde eşit bir kanlanma sağlanabilir (153). Vertebral kolonun segmental arterleri bir çift olarak aortun posterolateral yüzünden çıkarlar ve vertebra etrafında dönerek intervertebral foramene ilerlerler. Bu arterlerin 12-14 tanesi direkt olarak aortadan çıkarken, 13-16 tanesi vertebral, tiroservikal, kostoservikal ve iliak arterlerden köken alırlar. Bu arterler intervertebral foramene ilerlerken ön ve arka dallara ayrılırlar. Ön dal toraksta interkostal arter olarak devam ederken, abdominal bölgede karın duvarının posterolateral yüzünün beslenmesini sağlar. Arka dal ise spinal arteri oluşturur. Spinal arterler de daha sonra ön ve arka radiküler arterlere ayrılır. Ön radiküler arter, ön spinal arterle birleşerek spinal kordunu besler. Torasik ve lomber bölgede segmental arterler interkostal ve lomber arterler olarak adlandırılırlar. Spinal kordun servikal bölümünde bu arterler, subklavyen ya da vertebral arterlerin dallarından çıkar. Sakral bölgede ise lateral sakral arter, orta sakral arter, iliolumber arter ve alt lomber arterlerden çıkar. Kordun üst bölümü (C1-T3) ön radiküler arter tarafından beslenir. Orta bölümde (T4-T7) bir tane ön radiküler arter vardır. Aşağı torasik ve lomber spinal kord ise içlerinde arterio radikularis magna'nın da bulunduğu 3-5 ön radiküler arter tarafından beslenir. İskemiye en duyarlı segment, tahmin edilebileceği gibi orta segmenttir (72).

Neonatal dönemden sonra radiküler arterleri besleyen interkostal arterler spinal kord perfüzyonunda etkisiz hale gelirler. Doğumda 10-23 adet radiküler arter birleşerek arka spinal arteri oluştururlar. Bu damarlar spinal kord boyunca devam ederek spinal kordun 1/3 posteriorunu beslerler. Ön spinal arter ise doğumda 6-8 radiküler arterden meydana gelir. Bu damar ise spinal kordun 2/3 anteriorunu besler. Spinal kord boyunca longitudinal olarak yerleşen ön spinal arter ve posterolateral spinal arter radiküler arterleri birbirine bağlar. Spinal kordun kan akımının % 75'i anterior spinal arterden çıkan santral arterlerden sağlanır. Spinal kord başlıca sol subklaviyen ve aortik bifürkasyon arasından çıkan segmenter arterlerden perfüze olmaktadır. Torakal düzeyde T3-T4 ve T12 arasındaki interkostal arterler ve batin bölgesinde L1 ve L4 arasındaki lomber arterler spinal kordun ana kan kaynaklarıdır. Anterior spinal arterin longitudinal yapısı nedeniyle kollateral dallar anatomik olarak uzak bölümleri dahi besleyebilir (72).

Anterior spinal arterin torasik ve üst abdominal düzeydeki en büyük kaynağı keskin bir kıvrım yapar ve arteria radikularis magna adını alır. Bu en geniş radiküler arter Adamkiewicz arteri adıyla da adlandırılır. İlk olarak 1882 yılında patolog Adamkiewicz tarafından tanımlanmıştır. Arteria radikularis magna T7-L5 arasında herhangi bir aralıktan çıkabilirse de olguların % 90'ında T7 ile L1 arasından çıkar. En sık olarak çıktığı aralık T10'dur (72,154). Hayvan modellerinde arteria radikularis magna'nın bağlanmasıyla % 70 oranında parapleji oluşmuştur (155). Spinal kord kanlanması ile ilgili olarak kadavralarda yapılan anatomik çalışmalar T7-L1 arasındaki interkostal arterlerin spinal kord kanlanması açısından kritik olduğunu ortaya koymuştur ve cerrahi sırasında bu interkostal arterlerin grefte implante edilmesi önerilmiştir (11,64,88,156). Arteria radikularis magna'nın ön spinal arter ile birleştiği yerin daha kraniyel tarafındaki ön spinal arter bölümü alt bölüme göre belirgin olarak incedir. Poiseuille kanununa göre kan akım volümü arter çapının genişliği ile doğru orantılıdır. Anterior spinal arterin üst bölümünde akıma karşı olan rezistans yaklaşık 278 kez daha fazladır. Buna göre sadece arteria radikularis magna ve kaudalindeki lomber arterlerin perfüze edilmesi sonucunda lomber spinal kord iskemiden korunurken alt torasik spinal kord tehlike içinde kalmış olacaktır (72). Arteria radikularis magna'nın tersine torasik radiküler arterler anterior spinal arterle birleştikleri yerde spinal kord hem kraniyale hemde kaudale doğru beslerler. Bu nedenle distal aortik perfüzyon ve bu arterlerin reimplantasyonu daha iyi bir spinal korunma sağlayabilir.

Bazı hastalarda ateroskleroz plakları, kalsifikasyon, trombus yada diseksiyon nedeniyle bu arterlerin orifisleri oklüde olur. Bu durumda spinal kord viabilitesinin devam edebilmesi için kollaterallere ihtiyaç vardır. Kritik interkostal arterlerin oklüde olduğu olgularda radiküler arterleri besleyen geniş bir kollateral ağı oluşur. Başlıca kollateral kaynakları alt veya üst düzeydeki interkostal arterler, erekütüs spina kası arterleri, dorsal skapula arterleri, internal torasik arterler ve diafragmatik arterlerdir (88). Svensson ve arkadaşları yaptıkları çalışmada şu görüşlere varmışlardır:

1. İnen aort anevrizmalarında tüm interkostal arterlerin reimplantasyonu gerekli değildir.
2. Crawford tip I ve tip II TAA'larda patent alt interkostal ve lomber arterlerin implante edilmesi gerekir.
3. T3-4 ve T6 arası interkostallerin implantasyonu önemli değildir.
4. T6-L1 arasındaki kritik interkostaller implante edilmelidir.
5. Direkt olarak arteria radikularis magna ile spinal kord kanlanmayabilir ancak kollateraller yoluyla yeterli akım sağlanabilir.

Nöral dokular iskemiye karşı çok duyarlıdır. İnsanlarda normal serebral kan akımı 50ml/100gr/dk.dır. İskemi için eşik düzey 18ml/100gr/dk.dır. Spinal kord akımı 4ml/100gr/dk.ya düştüğünde tüm deneklerde parapleji görülmüştür (88).

IR hasarının mekanizması karışık ve diğer organlarla hücresel düzeyde benzerdir. Anaerobik glikoliz sonucu laktik asidoz, lizozomal membranların zedelenmesi sonucu proteazların sitozole salınımı, ATP-bağımlı iyon kanallarının disfonksiyonu sonucu oluşan olaylar aynıdır. Spinal kord santral sinir sisteminin diğer bölümleri gibi gri ve beyaz cevherden oluşmaktadır. Bu dokuların iskemiye karşı duyarlılıkları farklı olduğu gibi oluşan iskemik hasarın mekanizması da birbirinden farklıdır. Sitoplazmik enzimlerin aktivasyonu ve intrasellüler kalsiyum birikimi iskemik hasarın ortak bir sonucu olmakla birlikte kalsiyum paradoksuna yol açan mekanizmalar aynı değildir. Gri cevherde N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörü olarak bilinen spesifik membran reseptörlerinin aşırı stimülasyonu intrasellüler kalsiyum migrasyonuna yol açarken, beyaz cevherdeki myeline aksonlarda ilk önce sodyum birikimi görülür ve sodyum-potasyum kanalları ters çalışarak aşırı kalsiyum birikimine yol açar (72).

Sonuçta oluşan aşırı hücre içi kalsiyum birikimi, sitoplazmik enzimlerin salınımı stimüle ederek DNA ve yapısal proteinlerin hasarlanmasına neden olur, XO yapımına yol açar, XO reperfüzyon sırasında serbest radikal üretimine ve nörotoksik aminoasitler olan aspartat ve glutamatın salınımına sebep olur (157). Eksitatör aminoasitlerden glutamat ve aspartat'ın iskemi sırasında nörotransmitter olarak nörotoksik özellikleri olduğu düşünülmektedir (158). Glutamatın yüksek ekstrasellüler konsantrasyonlarda eksitotoksik olduğu ve global veya fokal iskemi sonrasında artmış ekstrasellüler konsantrasyonun tespit edildiği bilinmektedir (159). Erken nekrotik fazı atlatarak mitokondriyel potansiyeli ve enerji düzeyini koruyan nöronlar daha sonra apoptozise uğrarlar (160). Gri cevherde glutamat ve aspartat 3 reseptör subtipi yoluyla etki gösterirler. Quisqualate, kainate ve NMDA. Anoksik veya iskemik durumlarda aşırı miktarda salınarak postsinaptik reseptörleri aktive ederler. Kainate ve quisqualate reseptörleri aktive olduklarında monovalent katyon kanalları açılarak sodyum iyonunun girişine ve potasyum iyonunun hücre dışına çıkışına neden olurlar. NMDA reseptörleri aktive olduğunda nonselektif divalent ve monovalent katyon kanallarını açarak kalsiyum ve sodyum iyonlarının girişine ve potasyum iyonunun çıkışına neden olurlar. Normalde NMDA reseptörlerindeki kanallar ekstrasellüler magnezyum tarafından bloke edilmişlerdir. Ancak masif eksitatör aminoasit salınımı sonrasında kainate ve quisqualate reseptörlerinde oluşan sodyum ve potasyum hareketleri sonucunda ortaya çıkan membran potansiyellerinin persistan depolarizasyonu magnezyum iyon kontrolünü bozarak hücre içine aşırı kalsiyum birikimine yol açar. Sonuçta nöronal şişme ve hücre lizisi oluşur (72). Ayrıca önceden bahsedilen serbest yağ asiti ve prostoglandin sistemi ve lökositlerin olaya katılımı benzerdir. Ornitinden derive olan ve hücre büyümesi, farklılaşması, protein sentezi, membran bütünlüğü, transport ve kalsiyum metabolizmasında rolleri olan poliaminlerin, posttravmatik vazojenik ödem ve beyin hasarında kan-beyin bariyerinin bozulmasında ilgileri olduğu bildirilmiştir (161).

Hücre ölümü geri dönüşümsüzdür. Morfolojik olarak iki tür hücre ölümü bulunur. Eksitotoksik hasarın morfolojik karakteri nekroz ile uyumludur. Ancak bazı nöronlar endojen hücre ölümü sistemini (hücresinin büzülmesi, kromatin kondensasyonu) takiben ölürleri ki bu apoptozis olarak bilinir (162). Nekroz, ağır hücre şişmesi veya hücre ruptürü, sitoplazmik proteinlerin koagülasyonu ve denatürasyonu, hücre organellerinin yıkılması ve fokal doku yıkımı ile karakterizedir. Apoptozis ise programlanmış hücre ölümü

denilebilir. İstenmeyen hücre yığınlarını engeller. Apoptotik hücreler makrofajlar tarafından yutulur ancak proteolitik enzim yada toksik serbest radikaller oluşmaz. Apoptoz başlangıçta subletal yada "borderline" iskemik hasardan dolayı ortaya çıkar ve gecikmiş nöronal ölümü gösterir. Bu fenomen klinik olarak gecikmiş paraplejinin patofizyolojik mekanizmasından sorumlu tutulabilir (163).

### 2.9.6.1. Spinal Kord ve No-Reflow Fenomeni

Mikrosirküler düzeydeki blokaj nedeniyle reperfüzyon girişiminin başarısız olmasıdır. Bu blokajın olası sebebi endotelyal şişme, interstisyel ödem ve azalmış kan vizkositesi sonucunda oluşan artmış rezistanstır (164). Blokajın derecesi iskeminin uzunluğu ile orantılıdır. NO'nun mikrosirkülasyonun regülasyonunda ve nöral hasarda önemli rolü vardır. Genel olarak NO çeşitli dokularda vasküler tonüsü ve lokal kan akımını regüle eder. Normal salınımı fizyolojik vazodilatasyon oluşturur. Ek olarak NOS yoluyla bazal olarak salınan NO fizyolojik şartlarda platelet ve lökosit agregasyonunu inhibe ederek serebral endoteli korur (165). NO *invivo* ve *in vitro* olarak serebral kan akımı üzerinde potent dilatör olarak davranır. Endotelden salındıktan sonra düz kasta solübl guanilat siklazı stimüle ederek siklik guanozin monofosfat (cGMP)'da artışa ve relaksasyona neden olur (72). Kan damarlarının asetil kolin, serotonin, bradikinin, substans P ve ATP'ye yanıt olarak relaksasyonu NO formasyonuna bağlıdır ve bu yanıt endoteli soyulmuş damarlarda görülmeyebilir (166). Na Nitroprussid, papaverin ve nitrogliserin de cGMP'yi artırır ve serebrovasküler kasları gevşetirler. Na Nitroprussid ve nitrogliserin aynı zamanda NO salınımını artırır. NO'nun aşırı salınımı doku hasarına ve hücre ölümüne yol açabilir (167). NO, serbest radikal reaksiyonlarına da katılabilir ve glutamatla indüklenmiş nörotoksisiteyi yönlendirerek dokuları hasara uğratabilir (168). NO'nun IR sonrası beyin hasarı oluşumundaki rolü net olarak bilinmemekle birlikte NO'nun nörotoksisitesi muhtemelen ya kendine bağlı ya da  $O_2^-$  serbest radikali ile birleşip önce ONOO<sup>-</sup> daha sonra da serbest radikal oluşturmasına bağlıdır (72). Artmış  $O_2^-$  yapımı endotel hücresinden derive edilmiş NO'yu inaktive eder ve lökosit-endotelyal hücre adezyonu ve vasküler protein kaçağı olur (169). NO, sepsiste görülen ve yüksek kardiyak output, kan akımındaki maldistürbisyon, periferik oksijen kullanımındaki değişiklikler, doku hipoksisi, organ yetmezliği ve ölümle karakterize hemodinamik değişikliklerden ön planda sorumludur (72). Spinal kordda iskemi sırasında yada sonrasında NO üretimi ile

ilgili çok bilgi olmamasına rağmen kros-klemp sonrasında spinal kordda görülen hipereminin NO salınımına bağlı vazodilatasyona bağlı olduğu düşünülmektedir. Spinal kordun anterior boynuz hücreleri iskemiye daha duyarlıdır ve hasarı motor defisit oluşturur. Biyokimyasal ve metabolik düzeydeki spinal kord hasarı beyinde görülene benzerdir (72).

### 2.9.6.2. Aort Oklüzyonunun Spinal Korda Etkileri

Aortik klempaj normal hemodinami üzerinde önemli etkiler yaparak duyarlı organlarda iskemiye yol açabilir. İnen aortaya klemp konulan olgularda medulla spinalis ve visseral organlar iskemik hasar riski altındadır. Spinal kan akımını etkileyen faktörlerin başında arteriyel basınç gelmektedir. Normalde spinal kord 60-160 mmHg arasındaki basınçları otoregülasyon mekanizması ile ayarlar. 60 mmHg'nın altında perfüzyon basıncı azalır. 160 mmHg'nın üstündeki basınçlarda ise artmış hidrostatik basınç kan-beyin bariyerinde bozulmaya neden olur (72,170).

Feedback mekanizmaları spinal kordun normal fonksiyonlarını idame ettirmesini sağlar. Kros-klemp sonrasında bu mekanizmalar bozulur ve hipoksi oluşur. İyon dengeleri bozulur, sitotoksiste meydana gelir. İskemiye "no-reflow" fenomeni takip eder. Vazospazm, trombosit agregasyonu ve perikapiller ödem sonucunda perfüzyon kaybolur. Kros-klemp altında iken spinal kord kan akımı kollateraller ile gerçekleşir. Kollateral akımın yeterli olması için arteriyel basıncın yüksek olması gerekir. Burada spinal kordun beslenmesinde rol oynayan arterlerin anatomik varyasyonları önem kazanmaktadır. Kros-klemp sırasında spinal kordun kan akımı klempin proksimalindeki damarlar tarafından sağlanır. Anterior spinal arterin ve posterolateral arterlerin spinal kord boyunca longitudinal olarak ilerlemesi, süreklilik göstermesi, bol miktarda kollateral vermesi, konjenital koarktasyonlu veya aterosklerozlu olgularda bu kollaterallerin otoregulator mekanizmayla "self-shunting" mekanizmasına sahip olması nedeniyle yaklaşık 60 mmHg'nın üzerinde bir distal perfüzyon basıncı sağlayarak klemp süresince herhangi bir sorun oluşmasını engelleyebilir. En önemli kollateral yollar vertebral, servikal radiküler ve torasik radiküler arterlerdir (72). Proksimal hipertansiyon kardiyak ardyük ve serebrospinal sıvı basıncını artırır. Serebrospinal sıvı basıncındaki artış progresiftir. Serebrospinal sıvı basıncı artışı ile birlikte santral venöz basınçta da bir artış olur. Kros-klempin proksimalinde ardyükün artması sonucu sistemik vasküler rezistans anlamlı

olarak artarken kardiyak output düşer. Kros-klemp distalinde ise muhtemelen metabolizma ürünleri nedeniyle vasküler rezistans düşer. Oluşturduğu olumsuz sonuçlar nedeniyle aort kros-klempinden sonra oluşan proksimal hipertansiyon mutlaka kontrol edilmelidir. Aksi halde akut sol ventrikül yetmezliği miyokard infarktüsü veya hemorajik serebral olaylara yol açabilir (72).

Spinal kord perfüzyon basıncı ortalama arteriyel kan basıncı ile serebrospinal sıvı basıncı arasındaki farka eşittir. Bu fark spinal kord kan akımını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Artmış serebrospinal basınçtan dura ve nöral aksisteki venlerdeki artmış kanlanma sorumludur. Serebrospinal basınç spinal kanaldaki lokal venöz basıncı aştığında drenaj ağı kontrakte olmaya zorlanır ve dışakım rezistansı artarak spinal kanalın kompliyansı azalır. Proksimal hipertansiyonun aort kros-klempajı sırasında konvansiyonel kontrolü sodyum nitroprussid ile yapılmaktadır. Sodyum nitroprussid serebrospinal sıvı basıncını arttırıp, distal aort basıncını düşürdüğü için serebrospinal perfüzyon basıncını azaltır. Sodyum nitroprussid'in 5 pg/kg/dk' nın daha üzerindeki dozlarda kullanılması halinde bu etki daha belirgin hale gelir. Yüksek dozlarda infüze edilmesi halinde serebrospinal perfüzyon basıncında oluşturduğu olumsuz etkiler serebrospinal sıvı drenajı ile ortadan kaldırılamaz Bu etki serebrospinal sıvı oluşumundaki artmaya değil daha çok sodyum nitroprussid'in spinal kordun kendi dokusunda ödeme neden olup kompartman sendromu oluşturmasına bağlıdır. Sodyum nitroprussid küçük dozlarda dahi spinal kan akımının regülasyonunu bozarak üst segmentlerdeki spinal kordun kan akımının artmasına neden olur. Bu durum "sodyum nitroprussid çalma fenomeni" olarak adlandırılır. Sistemik vazodilatasyon spinal kordun göreceli olarak yüksek rezistanslı kollaterallerinden vazodilate arteriyel yatağa kan kaçmasına yol açar. Sodyum nitroprussid'in spinal kord perfüzyon basıncı üzerindeki etkileri özellikle distal perfüzyon metodlarının kullanılmadığı basit kros-klemp ve direkt implantasyon tekniğinde önem kazanmaktadır. Bu teknikte aort kros-klempinin distalinde kan akımı azalacak ve spinal kord perfüzyon basıncı düşecektir. Normal şartlarda spinal kord kan akımının otheregülasyon özelliği nedeniyle serebrospinal sıvı basıncındaki küçük düzeyli artışlar spinal kord kan akımını azaltmaz. Ancak ortalama sistemik kan basıncı 50 mmHg gibi kritik değerin altına indiği zaman serebrospinal sıvı basıncındaki küçük artışlar bile spinal kord kan akımını bozabilir (72).

Nitrogliserin'in spinal kord kompliyansı ve kan akımı otheregülasyonu üzerine

değişik bir etkisi vardır. Nitrogliserin serebrospinal sıvı basıncını yükseltmekle birlikte spinal kanalın kompliyansını etkilememektedir. Serebrospinal sıvı drenajı ile nitrogliserinin serebrospinal sıvı basıncını artırıcı etkisi giderilebilir (72).

### **2.9.7. Pulmoner İskemi-Reperfüzyon Hasarı**

TAA onarımı sonrası solunumsal komplikasyonlar sık görülür. Pulmoner disfonksiyon ve solunum yetmezliği riski, aortik kros-klemp süresi ve klemlenen aortik segment ile ilişkilidir (171). Endotel hücrelerde şişme, kapiller kaçış, ödem ve doku yıkımı ile karakterize hücresel mekanizmalar akciğer için de geçerlidir. Ancak vücuttaki diğer organlardan farklı olarak, birçok anasomotik bağlantıya sahip iki adet kan sağlayan damar ağının bulunuşu ve akciğer oksijenizasyonunu sağlayabilecek kaynaklar bu konudaki merakın uyanmasına ve nötrofil, diğer kimyasal medyatörler ve serbest oksijen radikal mekanizmalarının akciğerin IR hasarının sadece bir kısmını oluşturduğu iddia edilmektedir (172,173). Akciğerde, aortik cerrahi sonrası plazma konsantrasyonları artan IL-6 ve IL-8'in, protein permabilitesindeki artışla korele olduğu bildirilmiştir (171). Maksimum sitokin cevabı torasik aort cerrahisi sonucu oluşur ve IR hasarına uğrayan visseral organlar sitokin salımının temel kaynaklarıdır (174). Ayrıca deneysel çalışmalarda alt ekstremitelerin IR'nun ince barsak mukoza permabilitesinde ve yapısında hasar oluşumunu hızlandırdığı gösterilmiştir (175). Oksidatif stresin ve anjiotensin I reseptör alttipi (AT1) yoluyla anjiotensin II'nin, endotelial hücrelerde IL-6 salımını arttırdığı bilinmektedir (176). Adembri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, aortik cerrahi sırasında alt ekstremitte iskelet kaslarının iskemisiyle birlikte erken bir inflamatuvar yanıt oluştuğu (IL-6 salımı, AT1 reseptör subtipi, anjiotensin dönüştürücü enzim), gen aktivasyonunun reperfüzyon esnasında da devam ettiği ve bunu IL-6 salımının daha da artmasının izlediği ve geçici sistemik inflamatuvar yanıtın pulmoner fonksiyonları bozduğu bildirilmiştir (171). Renin-Anjiotensin Sistemi (RAS)'ın IR sendromunda AT1-bağlı bir mekanizmayla lökositlerin transendotelial migrasyonlarında rolü olduğu; lokal anjiotensin salımının lokal vazokonstrüksiyonu arttırarak "no reflow fenomeni"ne katkıda bulunduğu ve anjiotensin II'nin NADPH-oksidaz bağlı serbest radikal oluşumunda rolü bulunduğu iddia edilmektedir (171).

Sistemik inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak, IL-6'nun plazma konsantrasyonunun aortik cerrahi sonrası arttığı gösterilmiştir (177). IL-6, hem immün

hem de inflamatuvar cevapları başlatabilecek proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6, endotel hücreleri, lökositler, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar ve respiratuvar epitel hücreleri tarafından üretilir (171). TAA cerrahisinde sitokin üretiminin esas yeri visseral organlar olmasına rağmen IL-6, iskemik kas dokusunda da üretilebilir. IL-6, indüklenebilir NOS'u arttırarak, c-GMP yoluyla vasküler yatakta vazodilatasyona neden olur ve pulmoner vasküler tonusu değiştirir. IL-6 havayolundaki epitelyal hücrelerin geçirgenliğini değiştirebilir. Aortik anevrizma onarımını takip eden pulmoner elastikiyetteki azalmanın cerrahi yaklaşım mekaniği ile ilişkisi yoktur (171,178).

## **2.10. Resveratrol**

### **2.10.1. Nitrik Oksit**

Bütün memeli hücreleri tarafından sentezlenebilen NO, kan damarları geriliminin düzenlenmesinden, sınırlar arası iletişime ve savunma sistemine kadar pek çok fizyolojik olayda anahtar görevi gören bir moleküldür. Nitrogliserin gibi 1867'den beri kullanılan ilaçların yararlı etkilerinin NO üzerinden olduğu, ancak 100 yıl sonra farkedilebilmiştir (107).

NO'nun keşfine yol açan araştırma, 1979 yılında ABD'li araştırmacılar Furchgott ve Zawazki'nin ilginç bir gözlemi ile başlamıştır. Araştırmacılar, tavşan torasik aortasından hazırladıkları şeritleri, fizyolojik çözeltiyle doldurulmuş izole organ banyolarına uygun bir gerilimle takmışlar ve noradrenalin ile kastırmışlardır. Kasılma düzgün bir plato yaptıktan sonra uygulanan asetilkolin, doza bağımlı gevşeme oluşturmuştur. O güne kadar bilinen, önceden kasılmamış damar preparatlarında asetilkolinin kasılmaya neden olduğuydu. Önceden kasılmış damar preparatlarında asetilkolinin yeni farkedilen bu gevşetici etkisi endotel varlığını gerektiriyordu. Çünkü endotel tabakası kazındığında bu etki ortadan kalkıyordu. Fizyolojik çözeltinin oksijenlenmesi bozulunca da gevşeme cevapları ortadan kalkmaktaydı. Furchgott, endotel hücrelerinden muskarinik reseptörlerin uyarılması sonucu salıverilen bu maddeye "endotel kökenli gevşetici faktör" adını verdi. Bu maddenin etkinliği oksihemoglobin ile bozulabiliyor, ama serbest oksijen radikalleri süpürücüsü SOD ile korunabiliyordu. Daha sonra, histamin, bradikinin, trombin, serotonin ve P maddesi gibi endojen vazoaktif maddelerin de endotele bağımlı gevşeme yanıtı oluşturabildiği gösterildi. Ayrıca, kan

akışıyla ortaya çıkan basınç (makaslama basıncı, shear stress), hipoksi ve elektriksel uyarının da benzeri etkileri olduğu gösterildi (107).

Hücrelerde NO sentezi için kullanılan amino asit L-arjinin'dir. L-arjinin kimyasal olarak eşit 2 guanidin azotu taşımaktadır. Bu yapısıyla oksidasyona çok elverişlidir. L-arjinin'in guanido grubundaki nitrojenin hidroksilasyonu ile sentez başlatılır. Bu reaksiyonu, NOS enzimi gerçekleştirir. Reaksiyon sonunda NO ve L-sitrülin elde edilir. Sitrülin, bir azot alarak L-arjinin'e geri dönüşebilir (107,179). NOS enziminin farklı izoformları vardır:

1. Sinir ve bazı hücre tiplerindeki (akciğer, pankreas, mide, uterus) nöronal NOS (nNOS, NOS1)
2. İmmünolojik uyarıyla indüklenen ve bütün çekirdekli hücrelerde bulunan indüklenebilir NOS (iNOS, NOS2)
3. Endotel hücrelerinde bulunan endotelyal NOS (eNOS, NOS3).

Her üç NOS izoformunun aktivasyonu için de Ca'un kalmoduline bağlanması gereklidir. Fakat iNOS'un aktivasyonu için hücre içi Ca artışı gerekli değildir. Bu özelliği ile iNOS diğer izoformlardan ayrılır. iNOS sitokinler ve bakteriyel toksinlerle aktive olur, yapısal NOS (constitutive NOS (cNOS): nNOS ve eNOS) ise hücre içi Ca düzeyi artınca kalmodulin ile bir kompleks oluşturarak aktive olur. yNOS ve iNOS'un özellikleri tablo 6'da karşılaştırılmıştır (107)

**Tablo 6:** yNOS ve iNOS özelliklerinin karşılaştırılması

Özellik	yNOS	iNOS
Hüresel kaynak	Endotel, beyin hücreleri, NANK sinirler	Makrofajlar, Kupfer ve damar düzkas hücreleri
Aktivatörler	Asetilkolin, histamin, trombin	Glutamat, kan akışı, makaslama stresi
İndükleyiciler	Fiziksel egzersiz	Lipopolisakkaridler, interferon $\gamma$ , interlökin-1
Salınan miktar	Az ve aralıklı (pikomol)	Bol ve uzun süreli (nanomol)
Hız kısıtlayıcı	Ca-kalmodulin bağlanması	Substrat ve kofaktör bulunabilirliği
Sentez inhibitörü	L-Arjinin analogları	L-Arjinin analogları ve glukokortikoidler
Önerilen görev	Fizyolojik düzenleme	Yabancı mikroorganizmalara karşı savunma

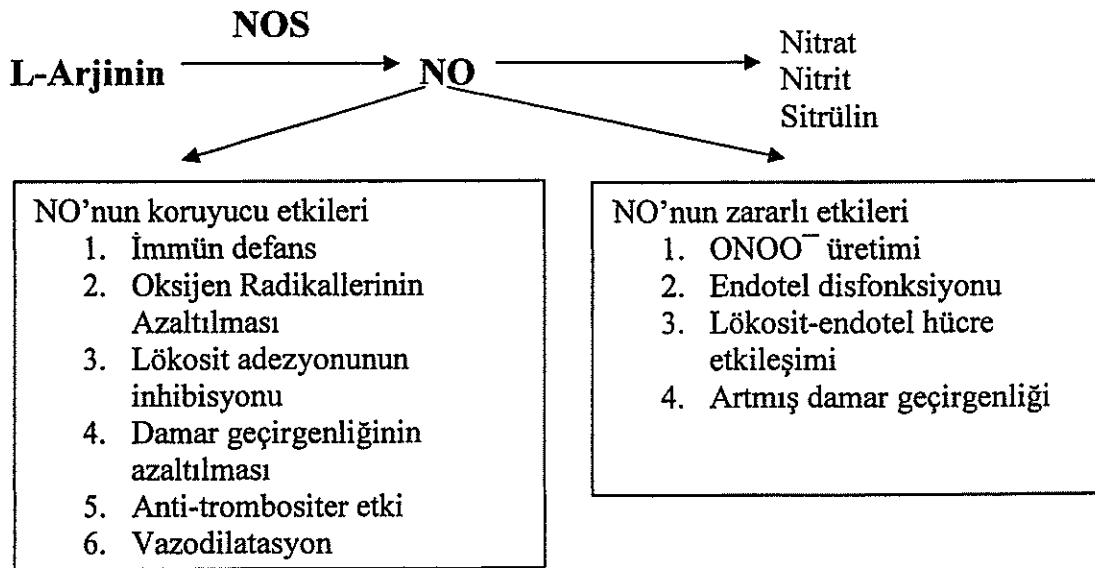
Fazla sentezlenen NO, NOS üzerinde negatif feedback bir kontrol sağlayarak aşırı NO oluşumunu kontrol altında tutar.

### 2.10.1.1. NOS İnhibisyonu

L-Arjinin'den NO sentezi, L-Arjinin analoglarıyla inhibe edilir. Bunlar arasında L-NAME, N<sup>G</sup>-monometil-L-arjinin (L-NMMA) önemlidir (107). Bizim çalışmamız da dahil olmak üzere bu ajanlar NO'nun rolünü anlamak için araç olarak kullanılır.

### 2.10.1.2. NO Etki Mekanizması

NO, basit yapılı bir gaz olup, hem suda hem de yağda çözünebilen bir molekül olarak biyolojik zarlardan kolayca geçerek hedef moleküllere kovalent bağlarla bağlanır. NO, sentez edildikçe salınan bir molekül olup depolanmaz. Fazla miktarda oluşumu dokular için toksik olduğundan hızla etkisiz hale dönüştürülür. NO için klasik bir reseptör bölgesi yoktur; guanilil siklazın "hem" grubuna bağlanarak, hücre içi ikincil haberci molekül olarak çalışan cGMP'ın birikmesine neden olur. cGMP, miyozin hafif zincir kinazın defosforilasyonuna neden olarak düz kas gevşemesi yapar. Yarı ömrü kısadır (3-5 saniye) ve lokal olarak etkilidir. NO'nun antitrombositer, antimitojenik, sitotoksik vb. etkileri olduğu anlaşılmıştır. NO'nun ayrıca O<sub>2</sub><sup>-</sup> akümüülasyonunu düzenlediği ve hücre membran geçirgenliğinin artışı engellediği farkedilmiştir (107). Ancak NO'nun O<sub>2</sub><sup>-</sup> ile etkileşime girerek ONOO<sup>-</sup> oluşumu ile sonuçlanan sitotoksik etkileri de bulunmaktadır (Şekil 5).



Şekil 5: Nitrik Oksitin koruyucu ve zararlı etkileri

NO'nun bazı etkilerine,  $K^+$  kanallarının açılması sonucu ortaya çıkan hiperpolarizasyon aracılık etmektedir. NO'nun, L tipi Ca kanallarından Ca girişini engellediği, intraselüler depolardan Ca salıverilmesini önlediği ve intraselüler depolara sarkoplazmik endoplazmik retikulum Ca-ATPaz aracılığıyla Ca depolanmasını arttırdığı yani sonuçta, hücre içi kalsiyumu düşürdüğü anlaşılmıştır (107).

NO'nun plazma ve doku düzeyleri bazı dokularda IR'da azalır. NO seviyesindeki bu azalma endotelial hasar veya disfonksiyondan kaynaklanabilir. Bazı IR modellerinde L-Arjinin verilmesinin korunma sağladığı gösterilmişse de, in vivo olarak endotel hücreler tarafından NO üretiminde L-Arjinin ulaşılabilirliğinin hız kısıtlayıcı basamak olmadığı hususunda yeterli veri bulunmaktadır (107). Bazı araştırmacılar, iskemik dokunun reperfüzyonu esnasında plazma nitrit-nitrat düzeylerinin arttığını göstermişler ve postiskemik dönemde NO metabolizmasının hızlandığını iddia etmişlerdir. Ancak bazıları da bu maddelerin düzeylerinde azalma bulmuşlardır. Nitrit ve nitratlar, NO ile  $O_2^-$  etkileşimi ve  $ONOO^-$  oluşumu sırasında da üretilirler. Bazı IR modellerinde, NO düzeylerindeki azalmanın NOS aktivitesinin düzeyindeki değişimleri yansıtabileceği söylenmiştir. Toplam yNOS aktivitesinin reperfüzyonu takiben azaldığı -bu azalma reperfüzyonun 2. saatinde anlaşılabilir- gösterilmiştir. Bu, L-NAME'in erken reperfüzyon döneminde verildiği zaman neden IR hasarını kötüleştirdiğini, ancak yNOS inhibe edildiği veya deprese edildiği 4. saatte neden etkisinin olmadığını açıklar (180). Bu bulgu aynı zamanda L-arjinin verilmesinin reperfüzyonun erken döneminde neden işe yaradığını ancak geç dönemde etkisinin olmadığını (enzimatik olarak L-arjinin'i NO'ya çevirecek yNOS ortamda bulunmamaktadır) da açıklayabilir.

iNOS'un dokularda saptanabilecek düzeye gelmesi için sitokinler veya endotoksin gibi bakteriyel ürünlerle en az 4 saat stimülasyon gereklidir. iNOS bir kez aktive oldu mu, sabit bir hızla 36 saate kadar L-arjinin'den NO salıverebilir. Bazı çalışmalar, birçok IR mediatörünün iNOS aktivitesini indüklediği halde, iNOS düzeyinin reperfüzyondan birkaç saat sonra azaldığını göstermiştir (180); bazı çalışmalarda ise iNOS aktivitesi görülmeden önce yNOS aktivitesinin arttığını ve reperfüzyonun 1.saatinde iNOS aktivitesinin gösterildiğini iddia etmişlerdir (181). iNOS aktivasyonunun, organ transplantasyonu sonrası oluşan değişiklikler gibi, IR'a kronik cevapta etkili olabileceği iddia edilmiştir.

### **2.10.1.3. Nitrik Oksitin Lökosit-Endotel İlişkisi ve Trombosit Fonksiyonlarındaki Rolü**

L-Arjinin analogları ile NOS aktivitesinin inhibe edilmesi, vasküler endotele nötrofil adhezyonu ve interstisyuma migrasyonu gibi, iskemi sonrası görülen mikrovasküler ve inflamatuvar değişikliklere çok benzer etkiler gösterir. Mast hücre degranülasyonu ve trombosit-lökosit agregasyonu da IR hasarı ve NOS inhibisyonunda ortak gözlenen olgulardır. NO'nun IR hasarındaki rolüyle ilgili araştırmalar, NO-salan bileşiklerin lökosit-endotelyal hücre adhezyonu, trombosit-lökosit agregasyonu, mast hücre degranülasyonu ve artmış vasküler geçirgenlik gibi IR hasarı ile tetiklenen durumlarda NO'nun koruyucu özelliği üzerine yoğunlaşmıştır (182). NO'nun P-selektin yanı sıra, endotel hücrelerinde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (183,184).

Aktive olmuş trombositler, adenosin difosfat ve serotonin salgırlar (107). Bu bileşikler endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerine bağlanarak trombosit fonksiyonlarını ayarlayan NO oluşumu ve salınımını stimüle ederler (185). NO, PGI<sub>2</sub> ile sinerjik davranır ve trombosit agregasyonunu engeller ve önceden oluşmuş olan agregatların çözünmesine yardımcı olur.

### **2.10.1.4. Nitrik Oksit IR Kaynaklı Doku Hasarını Etkiler**

#### **Vasküler Geçirgenlik**

Mikrovasküler dolaşımın IR'a verdiği ve iyi aydınlatılmış cevaplardan biri vasküler geçirgenliğin artmasına sebep olan endotelyal bariyer disfonksiyonudur. IR ile ilişkili geçirgenlik artışında lökositler anahtar rol oynarlar:

1. IR'a maruz kalmış venüllerdeki artmış albümin kaçağının miktarı damarlara yapışan ve göçeden lökosit miktarı ile doğru orantılıdır.
2. Lökosit veya endotelyal adhezyon moleküllerine hedeflenen monoklonal antikorlar reperfüzyonun tetiklediği vasküler geçirgenlikteki artışı artırırlar.
3. IR'a lökosit cevabını azaltan çeşitli ajanlar (SOD, adenosin, allopurinol...vs) aynı zamanda vasküler geçirgenlik cevabını da azaltırlar.

NO-salınımını arttıran bileşiklerin, reperfüzyonla tetiklenen lökosit adezyonu ile beraber vasküler geçirgenlik artışını engellemede oldukça etkili oldukları kanıtlanmıştır (107).

### Hücre Ölümü

IR'ı takiben iki çeşit hücre ölümü mevcuttur. Nekroz, hücrenin şişmesi ve membran ruptürü ile karakterizedir ve hücrel içeriğin dışa salınımına neden olur. Bu hücrel içerik, çevre dokuda hasara neden olan ve muhtemelen doku ya da organın ölümüne yol açan, oksijen radikalleri, proteazlar ve diğer inflamatuvar mediatörleri içerir. Hücre ölümüne neden olan ikinci yol ise apoptozdur (186). Apoptoz, nekrotik olmayan hücrenin intiharı diye bilinir ve programlanmış bir hücre ölümüdür. Bu olgu, kromatin kondansasyonu, hücrenin büzülmesi, membran tomurcuklanması ve DNA fragmantasyonu ile karakterizedir ve komşu hücreler veya doku makrofajlarının fagositozu ile sonuçlanır; bir başka deyişle komşu hücreler zararlı hücrel komponentlere maruz kalmazlar.

Kısa iskemik periyodları takiben, hasarlanmış hücrelerde apoptoz genellikle hakim olan hücre ölüm şeklidir, ancak iskemi süresinin uzunluğu veya ciddiyeti arttıkça nekroz ön plana çıkar. IR ile tetiklenen oksidatif stresin apoptozisi indüklediği bilinmektedir. NO, apoptozis sürecinde hem yararlı hem de zararlı olabilmektedir; eğer yNOS tarafından salgılanırsa koruyucu, eğer iNOS tarafından salgılanırsa zararlıdır. Reperfüzyon sonrası gözlenen iNOS aktivitesindeki artış, aynı zamanda apoptozu da indükleyen TNF- $\alpha$  yüzünden olabilir (187). iNOS aktivitesini bloklayan tedaviler aynı zamanda apoptozisi de durdurmaktadır. L-Arjinin'in reperfüzyonla tetiklenen apoptozisi önlediği gösterilmiştir; ancak bu etkinin NO ile direkt ilişkisi kanıtlanamamıştır (188).

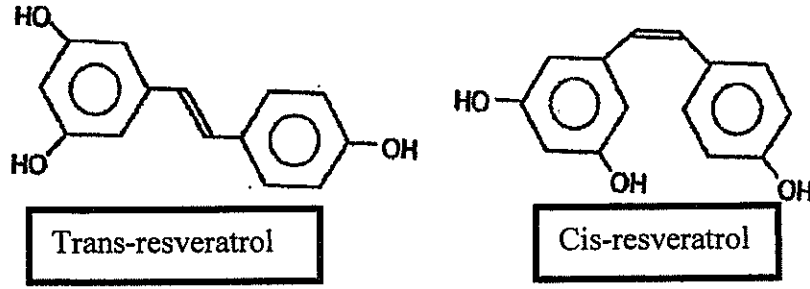
Uzamış iskemi süresinde, 1 saatten az bir zamanda nekroza bağlı hücre ölümü başlar. Reperfüzyon periyodunun erken döneminde uygulanırsa NO hücre nekrozunu önleyebilir. Ancak, iNOS aktivitesinin belirgin olarak artışı sonrası uygulanması, egzijen NO'nun toksik etkisine ve doku hasarının kötüleşmesine neden olur (107).

### **2.10.2. Resveratrol**

Resveratrol, travmatik zedelenme veya fungal saldırılara karşı bitkiler tarafından sentezlenen flavonoid yapıda polifenolik bir fitoaleksindir. Fitoaleksinin denilen maddeler patojenik mikroorganizmalara karşı bitkiler tarafından korunma amaçlı üretilen kimyasal

maddelerdir. "*Polygonum cuspidatum*" kökleri tarafından sentezlenir geleneksel doğu tıbbında bu bitkinin kökleri uzun zamandır kullanılmaktadır. Trans-resveratrol 1976 yılında Langcake ve Pryce tarafından "*Vitis vinifera*" bitkisinden izole edilmiştir ve bu araştırmacılar bileşiğin genellikle *Botrytis cinerea* adlı mantarın saldırısına karşı veya ultraviyole ışığa maruz kalan bitkinin yaprak dokularında üretildiğini bulmuşlardır (189). Resveratrol, 1992 yılında Siemann ve Creasy adlı araştırmacıların resveratrolün kırmızı şarabın içinde bulunduğu ve Fransız paradoksundan sorumlu olduğunu iddia etmeleriyle dikkati çekmiştir (189).

3, 4', 5 trihidroksistilben ve 3, 4', 5 stilbenetriol adları ile bilinen resveratrol cis- ve trans- izomerik formlarında bulunur, ancak cis-izomeri üzüm ekstrelerinde bulunamamıştır. Resveratrol viniferinler isimli polifenol ailesinin ana molekülüdür (Şekil 6).



Şekil 6: Trans- ve cis- resveratrol

Resveratrolün molekül formülü  $C_{14}H_{12}O_3$ 'tür ve molekül ağırlığı 228,25 Dalton'dur (189). Resveratrol en çok üzüm kabuğunda bulunmakla beraber üzüm meyvesinde ve yaprak saplarında, kökte, çekirdekte, yerfıstığında, kırmızı şarapta, dut meyvesinde ve "*Polygonum cuspidatum*" bitkisinin kök ve gövdesinde bulunur (189).

### 2.10.2.1. Biyolojik Aktivite

Hiperlipidemik diyetle beslenen ratlarda, resveratrolün triaçilgliserol ve kolesterolün karaciğer tarafından akümülyasyonunu inhibe ettiği ve peroksitlenmiş yağla beslenen ratlarda karaciğer hasarını önlediği gösterilmiştir (190,191). Bertelli ve arkadaşları resveratrolün biyoyararlanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada 26 µg akut resveratrol dozu ve 15 günlük bir süreçte 13 µg'lık doz uygulaması yapılarak bileşiğin hızla kana geçtiği ve tetkikinün mümkün olduğunu göstermişlerdir (192). Aynı grup,

kardiak biyoyararlanım ve böbrek ile karaciğere güçlü afiniteyi kanıtlamışlar; resveratrolün hem in vivo hem de in vitro düzeyde farmakolojik olarak aktif olduğunu göstermişlerdir (193). Resveratrolün temel biyolojik aktiviteleri tablo 7'de özetlenmiştir(189):

**Tablo 7:** Resveratrolün temel biyolojik aktiviteleri

<b>Resveratrolün temel biyolojik aktiviteleri</b>
1. Lipid peroksidasyonunun inhibisyonu (LDL, membranlar)
2. Bakır şelasyonu
3. Serbest radikal süpürücü etki
4. Trombosit agregasyonunun inhibisyonu
5. Anti-inflamatuar aktivite
6. Vazorelaksan aktivite
7. Lipid metabolizmasının düzenlenmesi
8. Anti-kanser aktivite
9. Östrojenik aktivite

#### Antioksidan Aktivite

Düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) özelliklerinin çoklu-doymamış yağ asitleri ile değiştirilmesi aterosklerozda önemli rol oynar (189). Oksidasyon, LDL partiküllerinin, apo B proteinin içeriğini değiştirerek, apo B/E reseptör sistemi tarafından katabolizmasını engeller. Böylece fenolik bileşiklerce zengin yiyeceklerin koruyucu özellikleri antioksidan özelliklerine bağlanmıştır. Frankel ve arkadaşları, LDL'ye trans-resveratrol eklenmesinin bakırın katalize ettiği oksidasyonu azalttığını göstermişlerdir (194). Resveratrol etkisini esas olarak bakırla şelasyon yaparak göstermektedir (195). Resveratrolün her iki izomerinin de eşit oranda serbest radikal süpürücü etkisi vardır ancak cis- izomerinin şelat yapma kapasitesi, trans- izomerinin yarısı kadardır. Resveratrol, membran lipidlerinin peroksidasyonunu inhibe eder, LDL'nin apo B proteinini okside etmesini önler ve apo B'nin intraselüler konsantrasyonlarını azaltır (196). Kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan monooksijenazı inhibe ederek kolesterol biyosentezini azaltır (196). Resveratrol, hücre membranlarını koruyarak yaşayan hücrelerde oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltmaktadır (189). Chanvitayapongs ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada

resveratrolün antioksidan ve antimutajenik özelliklerinin yanında hücre ölümünü de azalttığı gösterilmiştir (197). Endotelyal hücrelerde TNF- $\alpha$  ile indüklenen ICAM-1, VCAM-1 ve TF gen ekspresyonlarını azaltır (198). Resveratrolün, NF $\kappa$ B aktivasyonunu önleyerek endotoksinle indüklenen inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. NF $\kappa$ B aktivasyonu, iNOS'un lipopolisakkarit tarafından indüklenmesi için gereklidir (199).

#### Trombosit Agregasyonunun İnhibisyonu

Trombosit agregasyonu, araşidonik asitten sentezlenen eikozanoidlere bağlıdır. Siklooksijenaz yolağıyla güçlü bir vazodilatör ve trombosit agregasyonunu inhibe edici bir madde olan PGI<sub>2</sub> ve güçlü bir agregan ve vazokonstriktör olan TxA<sub>2</sub> sentezlenir. Ayrıca lipoksijenaz yolağıyla hidroksiasitler (HHT, HPETE, HETE) ve lökotrienler üretilir. Kimura ve arkadaşları, resveratrolün lipoksijenaz ürünleri ve TxB<sub>2</sub> üretimini inhibe ettiğini göstermişlerdir (189). Bir başka deyişle resveratrol hem lökosit hem de trombositlerde AA metabolizmasını inhibe eder.

#### Östrojenik Aktivite

Resveratrol, östrojen reseptörüne bağlanarak onu aktive eder ve bu yüzden fitoöstrojen olarak da bilinmektedir. Trans-resveratrol ve dietilstilbesterol yapıca benzer (189).

#### Anti-Kanser Aktivite

Japonya'da *Yucca schidigera* ekstresi, bakteri hücrelerinde antimutajenik etki göstermiş ve ekstredeki resveratrolün hidroksil gruplarının bu etkiden sorumlu olduğu belirtilmiştir. Resveratrolün, karsinojenlerin detoksifikasyonu, hücre farklılaşmasının indüklenmesi, arilhidrokarbonları genotoksik metabolitlere metabolize eden enzimlerin inhibisyonu ve arilhidrokarbon reseptör antagonizması, lösemi hücrelerinde ribonükleotid redüktaz inhibisyonu, p53 ve p21<sup>WAF1/CIP1</sup> tümör baskılayıcı gen proteinlerinin artışı, hücre siklusunun S ve G<sub>2</sub> aşamalarında durdurulması, COX-2 inhibisyonu gibi çeşitli antimutajenik özelliklerini vurgulanmıştır (189,200,201).

#### Vazorelaksan Aktivite

Resveratrolün vazodilatasyon etkisinin mekanizmaları halen araştırılmakla birlikte, bu etki araşidonik asit metabolizmasının inhibisyonuna ve NO sentezinin indüksiyonuna

bağlanmıştır (202). Vasküler endotel, arter duvarının fizyolojik fonksiyonlarını sürdürmesinde, vasküler tonusun ayarlanması gibi, hayati öneme sahiptir (203). Endotel hücreler NO ve endotelin gibi vasküler düz kaslara etki ederek arteriyel damar tonusunu ayarlayan vazoaaktif maddeler sentezler. Çeşitli mediatörler ve hormonlar (asetilkolin, bradikinin, insülin) ile aktivitesi artırılabilen NOS'a endotel cevabının ateroskleroz, obezite, tip II diabet, hipertansiyon ve hiperkolesterolemide bozulduğu gösterilmiştir (203). L-NAME ile resveratrol-bağımlı vazorelaksasyonun önlenmesi, resveratrolün endotelden NO salınımı yoluyla etkisini gösterdiğini göstermiştir (203). Naderalı ve arkadaşlarının domuzlarla yaptığı çalışmada, noradrenalin veya potasyum klorür ile kastırılmış arterlerde resveratrolün doz-bağımlı olarak hem rezistans hem de konduktan arterlerde vazodilatasyon yaptığı ancak rezistans damarlarda bu etkinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (202). Resveratrolün vasküler etkilerinin hem endotel-bağımlı (düşük resveratrol konsantrasyonlarında belirgindir ve NOS inhibitörleri (L-NAME) ile bloke edilebilir.) hem de endotel-bağımsız (yüksek resveratrol konsantrasyonlarında açığa çıkar ve NOS inhibitörleri veya endotel hasarı ile bloke edilemez.) olduğu düşünülmektedir (202). Endotel-bağımsız mekanizmada, resveratrolün vazodilatör etkileri olan cAMP ve cGMP yıkımını inhibe etmesi ve guanilil siklaz aktivasyonu öne sürülmüştür (204). Endoteli alınmış aort parçalarında siklik nükleotid fosfodiesteraz inhibitörlerinin dilatasyonu indüklemesi bu fikri doğurmuştur (202). Resveratrolün ayrıca düz kas hücre membranı ile, bir membran reseptörü veya kalsiyum kanalları yoluyla, birleşerek vazorelaksan aktiviteyi indüklediği öne sürülmüştür (202).

Yapılan çalışmalarda resveratrolün domuz trakeal düz kaslarında antijen ile indüklenen kontraksiyonları, izole rat aortasında fenilefrin ile indüklenen kasıcı cevabı ve izole domuz koroner arterlerinde histamin veya flor ile indüklenen vazokonstriksiyonu değiştirdiği rapor edilmiştir (198).

Fang-Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endotel hücrelerde resveratrolün geri-dönüşümlü olarak  $K^+$  dışı akım büyüklüğünü arttırdığı, konsantrasyon ve voltaj bağımlı olarak  $K^+$ -bağımlı büyük-konduktan  $Ca^{++}$  kanallarının ( $BK_{Ca}$ ) aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir (198). Yazarlar resveratrolle-indüklenen  $BK_{Ca}$  kanal aktivasyonunu, kanalın açık ve kapalı kalma sürelerindeki kısalmaya bağlamışlardır.  $BK_{Ca}$  kanal aktivasyonunun yarattığı membran hiperpolarizasyonu ve takiben  $K^+$  dışı akımının yarattığı myoendotelial aralıkta  $K^+$  konsantrasyonunu artırarak vasküler miyositleri hiperpolarize

ettiği ve damar dilatasyonuna neden olduğunu iddia etmektedirler. Yazarlar, resveratrolün östrojen agonist etkisini göz önüne alarak, bir östrojen reseptör antagonisti olan tamoksifen kullanmışlar ve dışarı K<sup>+</sup> akımının etkilenmediğini görerek vazodilatör etkinin östrojen reseptörlerinden bağımsız olduğunu ileri sürmüşlerdir (198).

### 3. MATERYAL VE METOD

#### 3.1. Gruplar

52 adet Yeni Zelanda tavşanı çalışmaya alındı. Etik kurul raporu (Tarih: 16.01.2004 No: 015-545) alınan çalışmada denekler üzerinde uygun koşullarda ("principles of laboratory animal care" ve "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals"(NIH Publication No.80-23, revised 1985)) çalışıldı. Tüm deneyler Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilimdalı laboratuvarlarında yapıldı. Hayvanlar standart tavşan yemi ve musluk suyuyla beslendiler. Deney tavşanlarının ortalama ağırlığı  $3.6 \pm 0.4$  kg. idi. Hayvanlar, resveratrol ve L-NAME medikasyonlarının hangi dönemde verildiğine göre kontrol grubu, grup 1: iskemide resveratrol (RI), grup 2: reperfüzyonda resveratrol (RR), grup 3: iskemide L-NAME (LI), grup 4: reperfüzyonda L-NAME (RL), grup 5: iskemide resveratrol reperfüzyonda L-NAME (RILR) ve grup 6: L-NAME iskemide resveratrol reperfüzyonda (LIRR) olmak üzere toplam 7 gruba ayrıldı (Tablo 8). Kontrol grubundaki hayvanlar herhangi bir medikasyon almadılar.

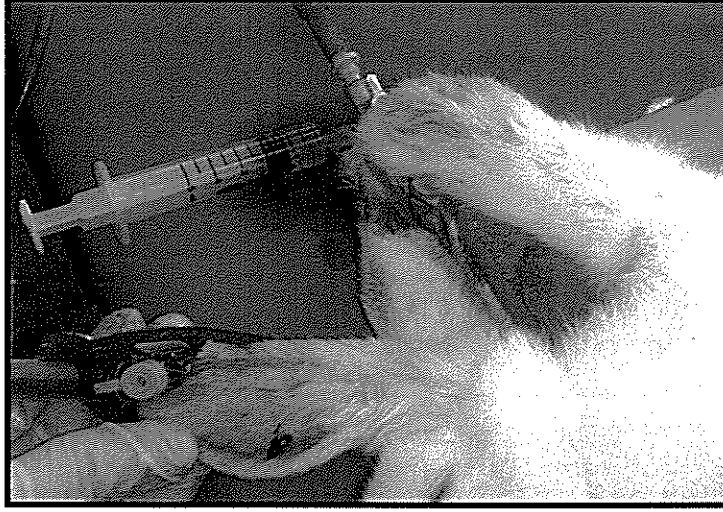
**Tablo 8:** Kontrol ve çalışma grupları

Grup	İskemi Döneminde Resveratrol	Reperfüzyon Döneminde Resveratrol	İskemi Döneminde L-NAME	Reperfüzyon Döneminde L-NAME	n
Kontrol	-	-	-	-	6
Grup 1	1 mg/kg	-	-	-	14
Grup 2	-	1mg/kg	-	-	8
Grup 3	-	-	3 mg/kg	-	5
Grup 4	-	-	-	3 mg/kg	5
Grup 5	1 mg/kg	-	-	3 mg/kg	8
Grup 6	-	1 mg/kg	3 mg/kg	-	6

#### 3.2. Cerrahi Prosedür

Hayvanlara anestetik indüksiyon için ketamin (50 mg/kg) ve ksilazin (10 mg/kg) intramusküler olarak verildi. Denekler oda havası soludular. Deneyler sırasında, ihtiyaç durumunda, ksilazinin ek dozları intravenöz olarak verildi. Hayvanların, yanlarında

bulunan ısıtıcı kullanılarak, hipotermiye girmelerine izin verilmedi ve vücut sıcaklıkları rektal olarak takip edilerek 38°C'de tutuldu. İlaçların sistemik olarak uygulanabilmesi ve sıvı infüzyonu için, kulak marjinal venine kateter yerleştirildi. Tüm hayvanlara cerrahi sırasında 5 ml/kg/st hızında izotonik sodyum klorür infüze edildi. Arteriyel kan basıncının takibi ve kan örneklerinin alınabilmesi için de santral kulak arterine başka bir kateter yerleştirildi (Resim 1).



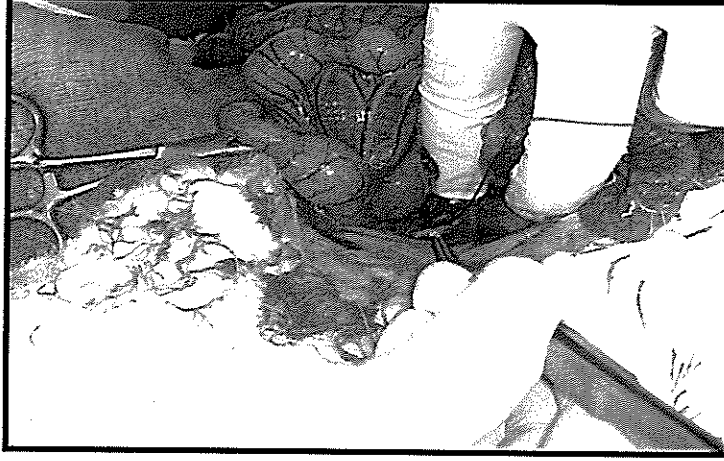
**Resim 1:** Denekte santral kulak arter ve marjinal venin kateterizasyonu

Steril koşullarda, ortalama 5 cm. uzunluğunda, median laparotomi insizyonu yapılarak batına girildi (Resim 2).

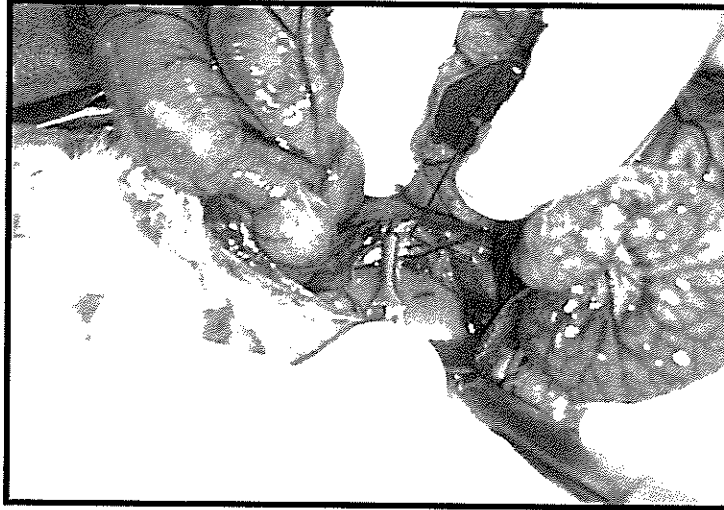


**Resim 2:** Denekte median laparotomi insizyonu

Abdominal aorta eksplore edildi ve abdominal aort ile yakın ilişkili olan mezenterik lenf duktusuna hasar vermemeye özen gösterildi. Kros-klemp konulmadan önce, her hayvana intravenöz yoldan 50 IU/kg heparin uygulandı. Abdominal aortanın 0-0 ipekler ile kontrol altına alınmasını takiben, sol renal arter çıkışının hemen distaline atravmatik vasküler klemp konularak ile aorta kros-klemlendi (Resim 3 ve 4).



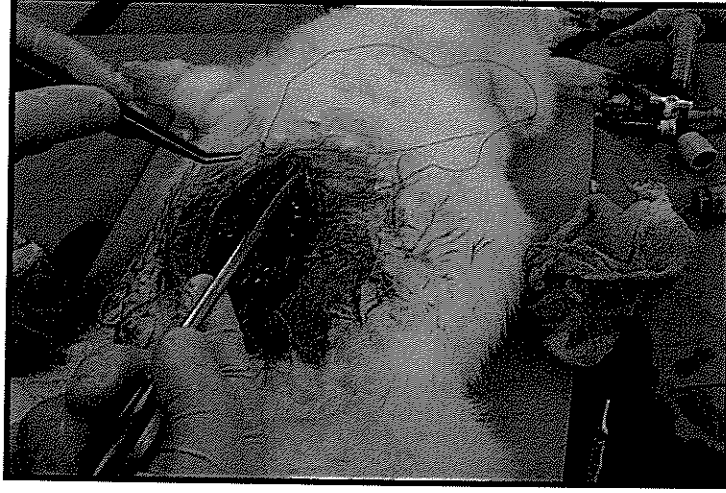
**Resim 3:** Aortun 0-0 ipek ile dönülmesi



**Resim 4:** Aortun klemlenmesi

Abdominal aorta klemp konulmasını takiben, aşırı sıvı ve ısı kaybını önlemek için viseral organlar tekrar pozisyonlarına alındı ve abdomen geçici olarak kapatıldı. Aorta 30 dakika boyunca kros-klemlenmiş tutuldu. Kros-klemp alınırken kan akımının konulan klempin distaline geçişi vizüel olarak görüldü. Hayvanlar kros-klempin alınmasını takiben

operasyon sırasında 30 dakika reperfüzyonda takip edildi. Prosedürün bitişini takiben tüm kateterler çıkarıldı ve insizyonlar sutüre edilerek operasyon sonlandırıldı (Resim 5).



**Resim 5:** Median laparotomi insizyonunun kapatılması

Farmakolojik ajanlar, iskemi veya reperfüzyon periyodları boyunca infüze edildiler. Operasyon sonlandırıldıktan sonra denekler kafeslerine konuldu. Yirmidört saatin sonunda deneklere intravenöz pentobarbital (50 mg/kg) verilerek sakrifiye edildiler ve takiben karaciğer, akciğer, kalp, ince barsak, böbrek biyopsileri alındı. Bu deneysel model, literatürde de aortun kros-klemlenmesini takiben spinal kord ve viseral organ hasarlarını araştıran deneysel modeller esas alınarak hazırlanmıştır (205-208).

### **3.3. Histolojik ve Biyokimyasal Değerlendirme**

Kan örnekleri, batın açılmadan, iskeminin 30.dakikasında kros-klemp kaldırılmadan, reperfüzyonun 5.dakikasında ve 30.dakikasında alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra oda ısısında 30 dakika kadar bekletilip, 3000 devir/dk hızında 5 dakika santrifüj edildi ve plazmalar eppendorflara konularak -40°C'de donduruldu. Örnekler aynı biyokimya teknisyeni tarafından çalışıldı. Alınan kan örneklerinden üre, kreatinin, kreatin kinaz-mb (CKMB), aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), LDH, gamma glutamil transpeptidaz (GGT), amilaz ve lipaz düzeyleri incelendi.

Doku örnekleri, formalin fiksasyonu, dehidrasyon, parafin bloklara gömme, takiben 4-µm inceliğinde kesitler ve hemotoksilen-eozin (HE) ile boyanmayı içeren standart histolojik teknikler kullanılarak incelenmiştir (209,210). Gruplardan alınan doku örnekleri

tek bir patolog tarafından, kör olarak, ışık mikroskopisi ile incelenmiş, IR hasarına yönelik bulgular böbrekte tübüler hasar, konjesyon, PMNL sayısı, kalp için PMNL sayısı, ödem, konjesyon, akciğer için pnömoni, ödem, konjesyon, karaciğer için nekroz, konjesyon, vakuoler dejenerasyon açısından +, ++, +++, +++++ olarak, barsak ise Park/Chiu sınıflamasına göre değerlendirilmiştir (210) (Tablo 9).

**Tablo 9:** Organlarda bakılan histolojik değerlendirme parametreleri

<b>Organ</b>	<b>Değerlendirilen Histopatolojik Parametre</b>
Böbrek	Tübüler Hasar, Konjesyon, PMNL
Kalp	Ödem, Konjesyon, PMNL
Akciğer	Pnömonik infiltrasyon, ödem, konjesyon
Karaciğer	Vakuoler dejenerasyon, konjesyon, nekroz
Barsak	0-8. derece*

\* Park/Chiu Sınıflaması (210): 0: Normal Mukoza, 1: Villuslarda subepitelyal boşluk, 2: Villuslarda orta derecede şişme ve subepitelyal boşluğun genişlemesi, 3: Villusların altında masif şişme, 4: Villuslarda silinme ve kapiller dilatasyon, 5: Lamina propria'da ayrılma, 6: Kript tabakasında hasar, 7: Transmukozal infarkt, 8: Transmural infarkt

### 3.4. İstatistik Analiz

Tüm değerler ortalama±SD olarak verilmiştir.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Gruplar arasındaki organ iskemilerinin patolojik karşılaştırmaları ve biyokimyasal analiz sonuçları One-Way ANOVA testi ile yapılmıştır. Biyokimyasal analizlerin zaman içindeki değişimleri ise paired-Samples t test ile yapılmıştır.

#### 4. SONUÇLAR

Çalışma sonunda viseral organlardan alınan biyopsilerin patolojik değerlendirilmesi ve IR hasar skorlamaları tablo 10'da özetlenmiştir.

**Tablo 10:** Organ patolojisi sonuçları, IR hasar skorlamalarının ortalama değerleri (\* p<0.05)

	RENAL	KALP	AKCİĞER	KARACİĞER	BARSAK
Kontrol	1.04±0.29	0.8±0.57	1.1±0.24	0.5±0.41	1.8±0.80
Grup 1	0.54±0.15	0.4±0.11	0.8±0.16	0.2±0.17	1.2±0.53
Grup 2	0.66±0.28	0.3±0.25	0.8±0.14	0.1±0.11	0.6±0.66
Grup 3	0.5±0.26	0.3±0.16	1.0±0.44	0.3±0.25	1.3±1.33
Grup 4	0.5±0.50	0.7±0.20	0.7±0.13	0.2±0.10	2.2±0.91
Grup 5	0.25±0.17 *	0.6±0.14	1.1±0.21	0.3±0.15	0.0±0.0 *
Grup 6	0.33±0.13 *	0.2±0.10	1.1±0.20	0.1±0.07	0.5±0.51

Batın açılmadan, iskeminin 30.dakikasında kros-klemp kaldırılmadan, reperfüzyonun 5.dakikasında ve 30.dakikasında alınan kan örneklerinin biyokimyasal değerlendirme sonuçları tablo 11'de özetlenmiştir.

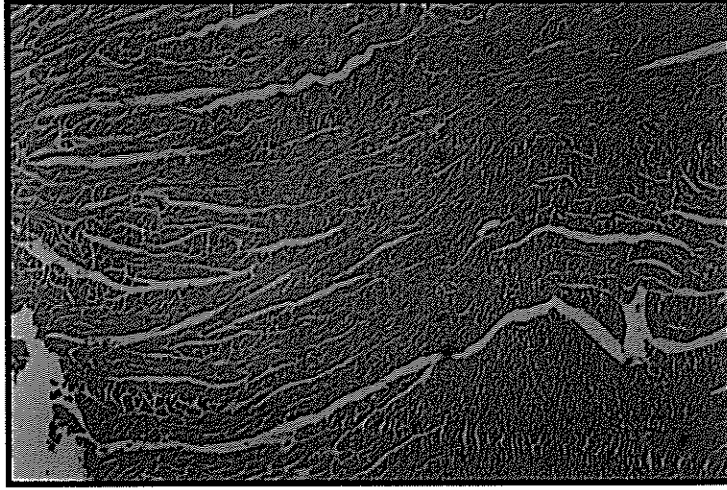
**Tablo 11: Grupların ortalama biyokimyasal değerleri**

DEğER*	KONTROL	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4	GRUP 5	GRUP 6
Üre 1	36.6±7.1	38.0±6.5	40.0±11.0	41.0±9.6	32.0±4.7	42.0±6.6	59.0±4.7
Üre 2	32.6±4.6	38.0±5.5	32.0±5.13	33.3±1.6	32.3±1.4	30.5±8.5	50.0±5.6
Üre 3	39.5±2.5	30.0±11.2	30.0±2.8	35.3±2.7	31.0±3.0	31.5±4.5	48.0±5.5
Üre 4	46.5±1.5	45.0±2.6	29.0±3.7	36.5±5.5	32.0±2.6	32.0±5.1	52.6±6.0
Kreatin 1	1.2±0.1	0.9±0.1	1.4±0.5	1.1±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	1.3±0.2
Kreatin 2	1.0±0.1	0.9±0.2	0.9±0.3	0.7±0.3	0.7±0.1	0.5±0.2	1.0±0.1
Kreatin 3	1.18±0.2	0.8±0.2	0.7±0.2	0.8±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1	1.2±0.2
Kreatin 4	1.4±0.2	1.3±0.1	0.8±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1	0.5±0.1	1.2±0.1
AST 1	52.0±12.9	21.0±10.5	17.0±4.1	36.0±5.8	30.0±4.8	36.0±2.5	17.0±6.4
AST 2	35.0±13.6	29.0±11.3	14.0±3.7	33.3±8.9	27.6±6.8	18.5±7.5	32.0±3.7
AST 3	42.5±11.5	53.3±19.3	16.3±2.8	37.62±8.8	33.3±3.7	22.5±3.5	23.0±5.0
AST 4	51.5±12.5	33.6±8.8	18.3±2.5	30.5±3.5	29.6±6.0	20.0±5.0	45.0±8.7
ALT 1	72.0±28.0	33.0±6.1	34.5±16.5	32.0±5.0	38.6±9.0	40.0±8.5	31.0±4.5
ALT 2	49.3±12.9	32.6±2.0	18.6±7.4	24.3±4.8	41.0±14.8	13.0±2.0	42.0±7.5
ALT 3	59.0±6.0	28.3±8.2	30.3±6.0	25.3±6.0	34.6±14.3	17.5±6.5	29.0±5.5
ALT 4	46.5±12.5	22.6±13.7	22.0±11.2	26.0±12.0	32.3±10.9	18.0±6.0	42.0±5.0
LDH 1	199.3±51.6	592.0±66.9	136.5±26.5	101.0±211.0	144.0±56.0	167.0±40.0	120.0±52.1
LDH 2	156.6±6.6	912.3±691	209.0±119.4	768.0±631.0	268.6±36.4	185.05±22.5	270.3±32.2
LDH 3	183.5±8.5	111.0±60.1	203.6±36.8	831.0±641.5	451.3±227.4	289.5±95.5	356.0±118.9
LDH 4	955.0±69.0	1045.3±193.5	219.3±77.3	435.5±193.5	289.3±51.7	414.0±61.0	532.3±50.3
GGT 1	13.0±4.5	7.0±2.0	11.0±1.0	8.0±1.0	8.0±2.0	9.0±2.0	12.0±2.0
GGT 2	9.3±2.3	7.6±0.5	4.0±1.7	5.0±1.0	8.0±3.2	7.0±6.0	8.6±2.5
GGT 3	11.0±3.0	4.0±1.5	5.0±0.5	6.0±1.5	7.6±1.4	7.0±2.5	8.0±1.0
GGT 4	12.5±6.5	6.0±2.8	5.3±0.3	6.0±3.0	6.0±1.0	4.0±1.0	10.0±1.5
Amilaz 1	313.6±27.6	222.0±41.0	247.5±23.5	269.0±32.0	273±15.4	359.0±20.7	206.0±19.1
Amilaz 2	238.3±30.3	216.0±20.2	146.6±33.5	201.0±9.8	166.3±16.9	156.5±38.5	165.5±47.4
Amilaz 3	241.5±50.5	172.3±66.8	202.0±49.5	216.0±25.2	159.3±6.8	157.0±5.0	173.0±15.4
Amilaz 4	229.5±39.5	168.6±35.0	196.3±58.7	185.0±57.0	138.6±13.6	171.0±27.5	156.6±64.7
Lipaz 1	242.0±74.2	299.0±51.6	156.5±36.5	212.0±38.7	228.0±35.5	254.0±39.5	149.0±18.5
Lipaz 2	172.3±24.3	214.0±29.0	178.3±65.6	138.0±23.6	262.0±81.0	205.0±66.0	186.3±54.4
Lipaz 3	183.5±20.5	174.3±4.7	254.3±85.5	142.0±29.1	263.0±85.5	210.0±20.0	191.0±21.5
Lipaz 4	192.0±29.0	190.3±61.4	242.0±81.7	139.5±32.5	232.0±89.4	195.0±26.7	193.6±26.7

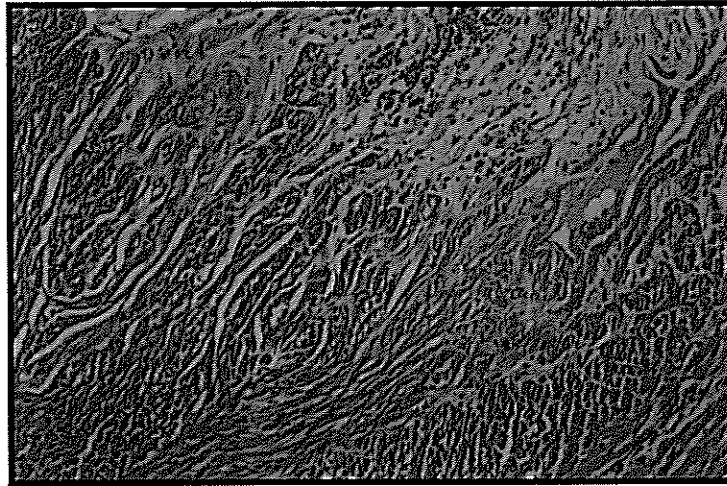
\*Değerler sütunundaki rakamlar kanların alınma zamanlarını ifade etmektedir. Buna göre 1: batın açılmadan alınan kontrol değer, 2: iskeminin 30.dakikası, 3: reperfüzyonun 5.dakikası, 4: reperfüzyonun 30.dakikası).

Çalışma sonunda alınan kalp dokularının histopatolojik incelemesinde, kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm gruplardan alınan dokularda ödem, konjesyon, PMNL infiltrasyonu şiddeti daha azdı. Özellikle grup 1, 2, 3 ve 6'da bu hasarın daha da az olduğu görüldü, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Yapılan biyokimyasal analizde ölçülen AST ve LDH değerleri açısından ölçüm zamanları ve

gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Resim 6'da LIRR grubundaki denekten alınan biyopside normal kalp dokusu ve Resim 7' de kontrol grubundaki bir denekten alınan miyokard biyopsisinde miyokardiyal konjesyon görülmektedir.

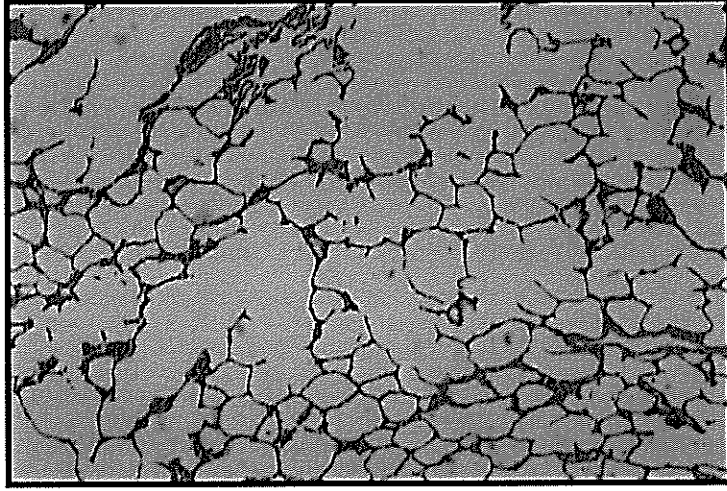


**Resim 6:** Normal Kalp Dokusu (LIRR Grubu) (x40 HE)

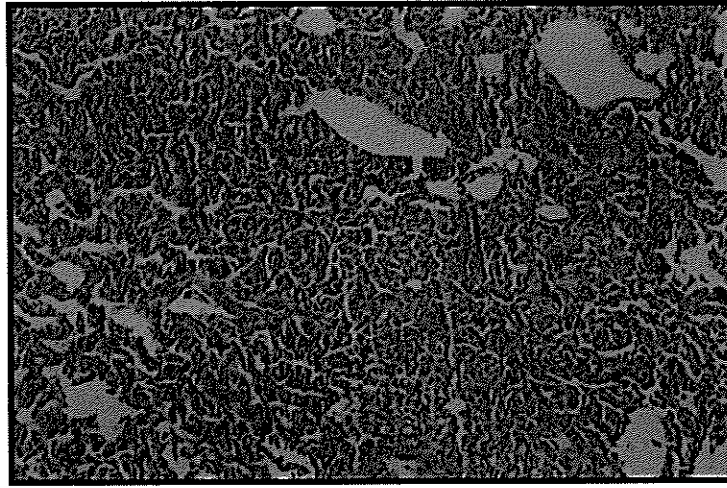


**Resim 7:** Miyokardiyal Konjesyon (Kontrol Grubu) (x40 HE)

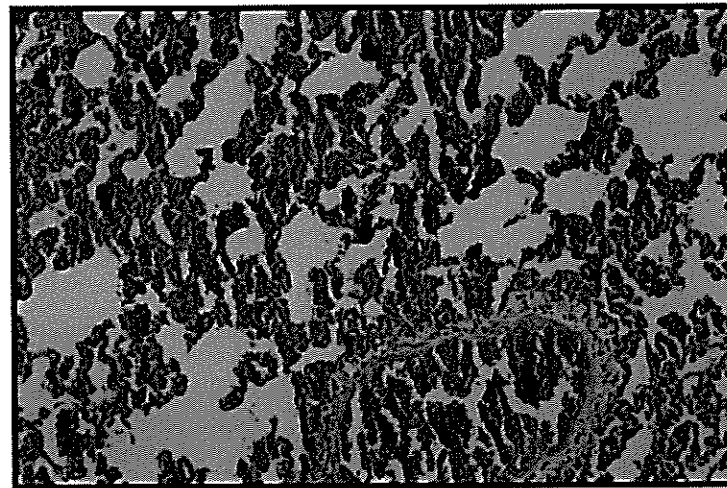
Akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde, kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm gruplardaki dokularda pnömonik infiltrasyon, ödem, konjesyon bulgularının daha az olduğu, bu farkın özellikle grup 1, 2 ve 4'de daha belirgin olduğu görüldü; ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Resim 8'de RILR grubundan bir deneğe ait normal özellikler gösteren akciğer dokusu, resim 9'da akciğerde oluşan pnömonik infiltrasyon, resim 10'da de konjesyon görülmektedir.



**Resim 8:** Normal Akciğer Dokusu (RILR grubu) (x40 HE)

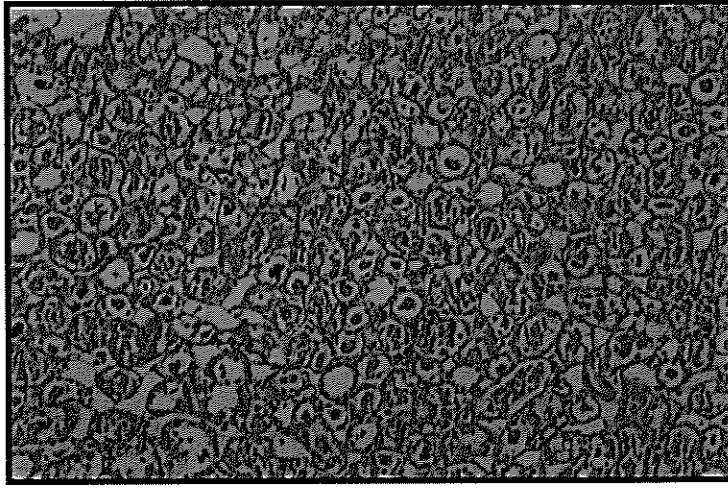


**Resim 9:** Akciğerde pnömonik infiltrasyon (kontrol grubu) (x100 HE)

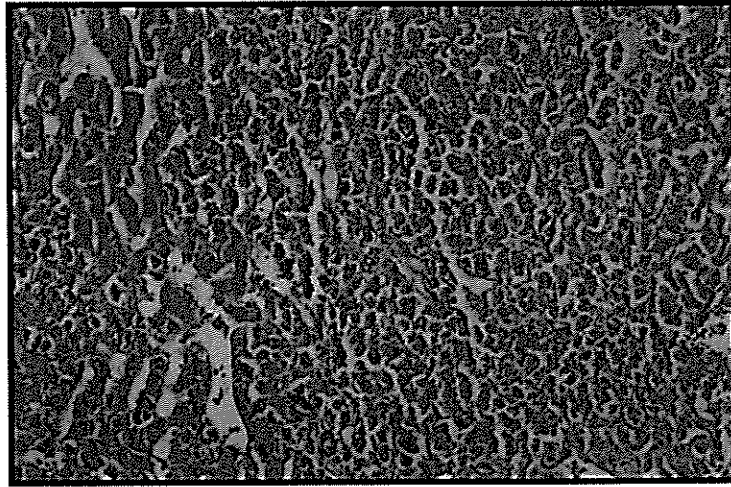


**Resim 10:** Akciğerde konjesyon (kontrol grubu) (x40 HE)

Çalışma sonunda alınan karaciğer dokularının histopatolojik incelemesinde, karaciğerde ciddi hasar tespit edilmedi. Ancak yine de çalışma gruplarının tümünde IR hasarının yarattığı doku hasarı derecesi (vakuoler dejenerasyon, konjesyon, nekroz) kontrol grubuna göre hafifti, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Yapılan biyokimyasal analizde AST, ALT, LDH, GGT değerleri açısından tüm ölçüm zamanlarında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Resim 11’de kontrol grubunda bir denekte oluşan vakuoler dejenerasyon görülmektedir. Resim 12’de kontrol grubunda bir denekte oluşan karaciğer nekrozu görülmektedir.

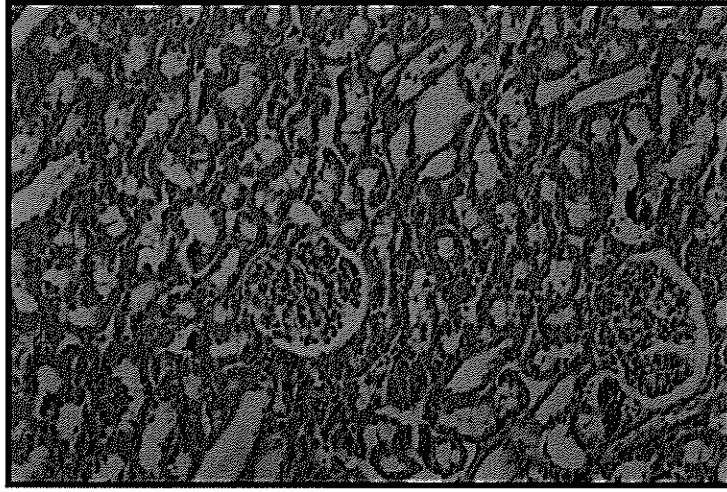


**Resim 11:** Karaciğerde Vakuoler Dejenerasyon (kontrol grubu) (x40 HE)

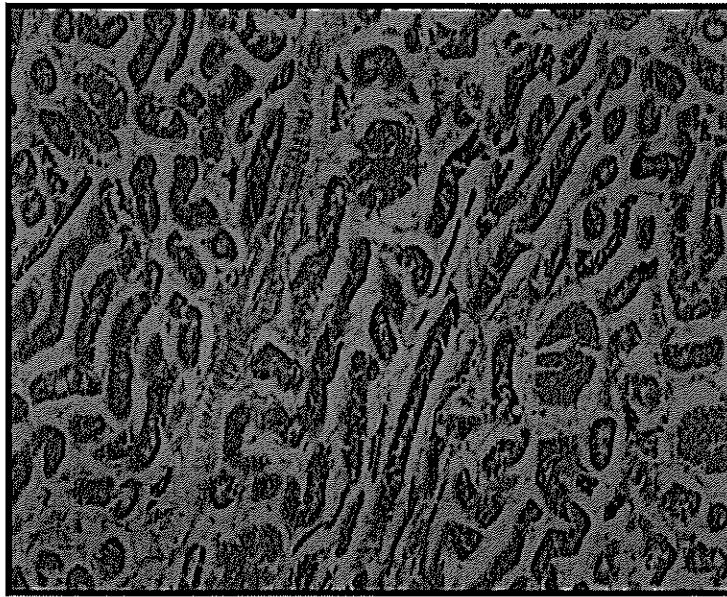


**Resim 12:** Karaciğerde nekroz (kontrol grubu) (x40 HE)

Böbrekten alınan biyopsi materyallerinin histopatolojik incelemesinde, grup 5 ve 6'da gözlenen tübüler hasar, konjesyon, PMNL infiltrasyonu şiddeti kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hafifti. Kontrol grubunda ortalama hasar skorları  $1.04 \pm 0.29$  iken grup 5'de  $0.25 \pm 0.17$ , grup 6'da  $0.33 \pm 0.13$  bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ancak biyokimyasal analizde üre ve kreatinin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Resim 13'de RILR grubundaki bir denekten alınan renal biyopsi, resim 14'de kontrol grubundaki bir denekten alınan böbrek biyopsisinde oluşan akut tübüler nekroz görülmektedir.

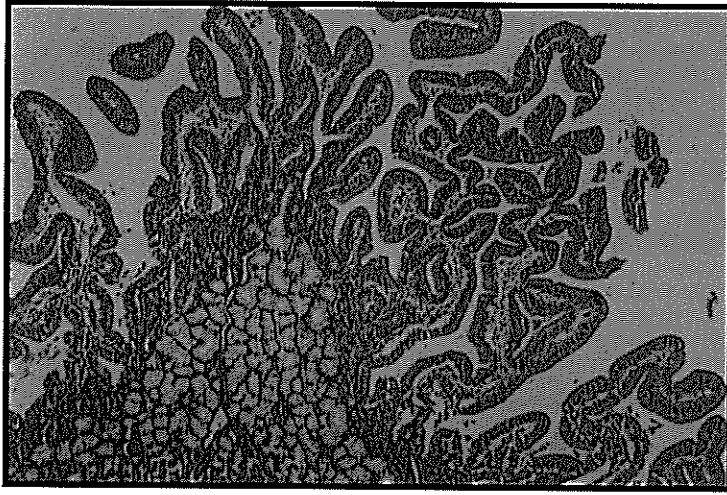


**Resim 13:** Normal böbrek dokusu (RILR grubu) (x40 HE)



**Resim 14:** Böbrekte Akut Tübüler Nekroz (kontrol grubu) (x40 HE)

Çalışma sonunda alınan barsak dokularının incelemesinde, grup 5'de IR hasarı Park/Chiu sınıflaması dikkate alınarak yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile kıyaslandığında daha azdı. Kontrol grubunda ortalama IR hasar skoru  $1.8 \pm 0.80$  iken, grup 5'de  $0.0 \pm 0.0$  idi ( $p < 0.05$ ). Amilaz, lipaz değerleri arasında gruplar arasında zaman içinde fark yoktu ancak değerler tüm ölçümlerde yüksek olarak görüldü. Resim 15'de RILR grubundan alınan ince barsak biyopsisinde normal villus yapısının görülebildiği görülürken, resim 16'de kontrol grubundaki bir denekten alınan ince barsak biyopsisinde villuslarda silinme görülmektedir.



**Resim 15:** Normal ince barsak dokusu (RILR grubu) (x40 HE)



**Resim 16:** İnce barsak villuslarında silinme (Park/Chiu 4. derece hasar, kontrol grubu)  
(x100 HE)

## 5. TARTIŞMA

Aort cerrahisi hastasının hem preoperatif hem de postoperatif dönemdeki konumunu iskemik olaylar belirler. TAA onarımı, organ disfonksiyonu ile ilişkili artmış bir riski beraberinde getirir. TAA onarımı sonrası mortalite ve organ disfonksiyonu riski, infrarenal AAA onarımı sonrası bulunandan anlamlı derecede yüksektir (174). TAA'nın onarımında greft replasmanı nedeniyle aortik klemp konularak, splanknik, renal ve spinal kord kan akımlarının geçici olarak kesilmesi, bu damarların beslediği organ yataklarında iskemik hasara sebep olarak TAA operasyonlarının morbiditesini arttırmaktadır.

Hayvan çalışmaları, visseral iskemi ve reperfüzyonunun belirgin sistemik proinflamatuvar cevapla ilişkili olduğunu göstermiştir (174). Bu cevap, iskemik olan organların reperfüzyonu sırasında oluşan lokal doku hasarının derecesini arttırmakta ve iskemik kalmayan diğer organlarda (ör. Akciğer) hasar oluşturabilmektedir (174). İskemi ve reperfüzyon birbirinden farklı sonuçlar doğuran ancak ortak bir paydada (ortamda oksijen tükenmesi ve yeniden sağlanması) ardışık olarak ilerleyen olaylar zinciridir. İskemi sonrası membran ATP-bağımlı iyon pompalarının disfonksiyonu sonucu gelişen hücre içi kalsiyum birikimi, XDH/XO sistemi ve gerek XDH/XO sistemi, gerekse nötrofil NADPH oksidaz sistemi ile doku reperfüzyonu sonucu oluşan oksijen radikallerinin hasarı oluşturması ve derinleştirilmesi söz konusudur. Bunun yanında, inflamatuvar mediatörlerin salınımı, PLA<sub>2</sub> aktivasyonu ve sonucunda devreye giren AA sistemi, kompleman sisteminin aktivasyonu ve dokulara saldırısı, nötrofil-granülosit kemotaksisi ve bu hücrelerden salınan maddeler tam keşfedilememiş bu olguyu daha da karmaşıktır. Ayrıca, keşfedilen adhezyon moleküllerinin ve NO'nun karmaşık etki mekanizmaları araştırılması gereken konuları daha da arttırmaktadır. Bu hasarın azaltılmasına yönelik farmakolojik ve cerrahi birçok yöntem geliştirilmesine rağmen bu sorun tamamen giderilememiştir. Oksijenin ortamda azaldığı iskemi dönemi ve oksijenin tekrar ortama geldiği reperfüzyon döneminin ayrı ayrı değerlendirilmesi ve farklı tedavi modalitelerinin geliştirilmesi uygun olacaktır.

Üzüm, yerkıstığı ve greyfurt gibi bitkilerden elde edilen resveratrolün çeşitli iskemi-reperfüzyon modellerinde aktive olan, lipid peroksidasyonun ve LDH inhibisyonu, lökosit adezyonunu azaltıcı, serbest radikal süpürücü, anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileri ve NO salınımını stimüle edici etkileri gösterilmiştir (211). Resveratrolün vasküler etkilerinin hem endotel-bağımlı [düşük resveratrol konsantrasyonlarında belirgindir ve

NOS inhibitörleri (L-NAME) ile bloke edilebilir] hem de endotel-bağımsız (yüksek resveratrol konsantrasyonlarında açığa çıkar ve NOS inhibitörleri veya endotel hasarı ile bloke edilemez.) olduğu düşünülmektedir (202). Endotel-bağımsız mekanizmada, resveratrolün vazodilatör etkileri olan cAMP ve cGMP yıkımını inhibe etmesi ve guanilil siklaz aktivasyonu öne sürülmüştür (204). Endoteli alınmış aort parçalarında siklik nükleotid fosfodiesteraz inhibitörlerinin dilatasyonu indüklemesi bu fikri doğurmuştur (18). Resveratrolün ayrıca düz kas hücre membranı ile, bir membran reseptörü veya kalsiyum kanalları yoluyla, birleşerek vazorelaksan aktiviteyi indüklediği öne sürülmüştür (202,212) Diğer yandan, NO'nun IR hasarındaki fonksiyonel ve metabolik etkileri halen tamamen aydınlatılamamıştır. NO potent bir endojen vazodilatör gibi davranabildiği gibi, doku hasarına neden olabilen bir molekül gibi de davranabilir (213). Normal fizyolojik ortamda, NO, vasküler tonusu ayarlar, endotele trombosit agregasyonunu ve nötrofil adhezyonunu engeller (214). Ancak, patofizyolojik ortamda, IR, sitokinlerin indüklediği aşırı NO üretimi doku hasarında kritik bir öneme sahiptir (215).

Yaptığımız hayvan çalışmasında aortun klemlenmesini ve açılmasını takiben visceral organlarda oluşan IR hasarını önlemek, antioksidan ve NO salıcı özelliklerinden faydalanmak için resveratrolü kullandık. İlk olarak amacımız resveratrol uygulamasının IR hasarına karşı hangi dönemde daha etkili olduğunu, ikinci olarak NOS inhibitörü olan L-NAME maddesinin resveratrol tedavisi ile birlikte, kombine olan etkilerini biyokimyasal ve histopatolojik verilerle incelemektir.

Bu çalışma, aynı hayvan modelinde spinal kordda oluşan IR hasarında, iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde tek tek ve kombine tedavi olarak uygulanan resveratrol ve L-NAME maddelerinin etkilerini incelediğimiz araştırmamızın devamı niteliğindedir. Spinal kordda oluşturduğumuz IR çalışmamızda, iskemi döneminde resveratrol reperfüzyon döneminde L-NAME verdiğimiz RILR grubu tavşanlarda, gerek Tarlov skoru olarak, gerekse elektronmikroskopik, immünohistokimyasal ve biyokimyasal parametrelere göre en iyi sonuçları elde ettik (basımda). Bunu takiben, aynı sonuçların visceral organların iskemi reperfüzyon hasarı için de geçerli olup olmadığını araştırmak için bu çalışmayı yürüttük.

Viseral iskemi reperfüzyon hasarının sebeplerinden biri olan, çoklu organ yetmezliği TAA onarımı sonrası korkulan bir durumdur. Harvard ve arkadaşlarının TAA onarımı yaptıkları 29 hastalık serilerinde oran % 34.5 gibi yüksek bir yüzde de

bulunmuştur (174).

TAA onarımı sırasında kros-klemp distaline konulmasına rağmen miyokard, hem kros-klemp konulmasının getirdiği ani ardyük artışı, hem de viseral organ IR hasarının neden olduğu inflamatuvar yanıtın sonuçları ile baş etmek durumundadır. TAA tamiri için özellikle derin hipotermi ve total sirkulatuar arrest tekniği kullanıldığında, çıkan aort ve arkusu ilgilendiren patolojilerde veya hastada bir koroner arter hastalığı varsa miyokardial komplikasyonlar ön plana çıkar. Harward ve arkadaşlarının TAA onarımı yaptıkları 29 hastalık serilerinde miyokard infarktüsü (MI) oranı % 6.9 bulunmuştur (174). Cambria ve arkadaşlarının 15 yıllık bir süreçte yaptıkları 337 TAA onarımını değerlendirdikleri çalışmada kardiyak komplikasyon oranı %13.8 (MI: %3.9, Aritmi: %8.4, konjestif kalp yetmezliği: %1.8, unstabil anjina: %0.3) olarak bulunmuştur (216). Resveratrol, kardiyoprotektif etkilerini lipid peroksidasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe ederek, hidroksil ve peroksil radikallerine güçlü süpürücü etkisi, vazodiyasyon etkisi, NOS upregülasyonu, adhezyon molekül sentezinin inhibisyonu ile gösterir (217,218). Çalışma sonunda alınan kalp dokularının histopatolojik incelemesinde, kontrol grubu (kontrol grubunda belirgin konjesyon görülmekteydi) ile kıyaslandığında tüm gruplardaki IR hasarının daha hafif olduğu, özellikle grup 1, 2 ve 3 ve 6'da bu hasarın daha da az olduğu görüldü, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı. Biyokimyasal parametrelerde de fark saptanmadı.

Akciğer de kalp gibi kros klempin proksimalinde olmasına rağmen, TAA cerrahisi geçiren hastalarda pulmoner hasarın başlıca sebebi IR hasarı ve bunun sonucunda gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromudur. Pulmoner komplians azalır ve solunum işyükü artar. Hastanın ağırlı, büyük insizyonu ve operasyonda göğüs kafesi ve diaframın kesilmesi de katkıda bulunur. Akut akciğer hasarı gelişen hastada sıklıkla çoklu organ yetmezliği de tabloya eşlik eder, çünkü vasküler endotelde genel bir bozulma vardır ve bu tablo tüm hedef organlarda hipoksi yaratır. Vücuttaki diğer organlardan farklı olarak, birçok anasomotik bağlantıya sahip iki adet kan sağlayan damar ağının bulunuşu ve akciğer oksijenizasyonunu sağlayabilecek kaynaklar bu konudaki merakın uyanmasına neden olmuş ve nötrofil, diğer kimyasal medyatörler ve serbest oksijen radikal mekanizmalarının akciğerin IR hasarının sadece bir kısmını oluşturduğu iddia edilmiştir (173). Svensson ve arkadaşları geniş serilerinde torakal aort cerrahisi sonrası pulmoner hasarı inceleyerek, KOAH, sigara içimi, kardiyak ve renal komplikasyonlar, ileri yaş,

obezite, preoperatif anormal solunum fonksiyon testlerinin pulmoner yetmezlik riskini arttırdığını saptamışlardır (61). Harward ve arkadaşlarının serisinde pulmoner yetmezlik oranı ortalama % 44.8 bulunmuş, bu oranın kros-klemp süresi <40 dk olan hastalarda %25, ≥40 dk. olan hastalarda %59 olarak saptanmıştır (174). Cambria ve arkadaşlarının serisinde pulmoner komplikasyon oranı % 44 (216), Rectenwald ve arkadaşlarının 101 hastalık serisinde % 41 olarak bulunmuştur (219). Çalışmamızda akciğer dokularının histopatolojik incelemesinde, kontrol grubu ile kıyaslandığında tüm gruplardaki ödem, konjesyon ve pnömonik infiltrasyon bulgularının daha az olduğu, bu farkın özellikle grup 1, 2 ve 4'de daha belirgin olduğu görüldü; ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı.

TAA onarımı sırasında gastrointestinal sistemde (GIS) mekanik ve iskemik travma oluşur. Mezenterik damarlar arasındaki veya komşu dolaşım sistemleri ile olan kollateral sirkülasyonun bu dokuların IR hasarı ile savaşmasına yardımcı olmasına rağmen yapılan araştırmalarda, neredeyse hastaların tamamında anormal intestinal permabilite saptanmıştır (127,220). İskemi esnasında XDH enziminin XO formuna dönüşmesi, barsak dokusunda diğer dokulara nazaran daha çabuk olmaktadır ayrıca ICAM-1 ve VCAM-1'in intestinal dokuda aşırı salımı, lökosit adezyonunu tetikler ve IR sırasında lökositlerin hasarlı barsak segmentine migrasyonuna neden olarak mikrosirkülasyonun oklüzyonuna neden olur (105,111). GIS komplikasyonu oluşmasında aortik onarımın visceral segmentleri içermesi ve düşük preoperatif glomerüler filtrasyon hızı ilişkili bulunmuştur (221). Özellikle ruptüre TAA olan hastalarda kolon infarktı da gelişmeye başlamıştır. Ne var ki, tablo operasyondan sonra belirgin olarak klinik hale gelir. İntestinal iskeminin yarattığı GIS mukozasındaki bariyerin bozulması sonucu sepsis ve çoklu organ yetmezliği gözlenir. İskemiye en hassas bölge sol kolondur ve inferior mezenterik arterin tekrar anastomoz edilmediği vakalarda, ateroskleroza bağlı kollateral dolaşım da yeterli değilse, hasta düşük debideyse veya vazokonstriktör ilaçlar kullanılıyorsa sol kolon ve sigmoid kolon nekrozu gelişebilir. Achouh ve arkadaşlarının 14-yıllık deneyimlerini aktardıkları TAA onarımı yapılmış 101 hastayı içeren çalışmalarında GIS komplikasyon oranı % 7 olarak bulunmuştur (kolon iskemisi % 2.5, bilier hastalık % 0.3, hepatik disfonksiyon % 1.6, akut pankreatit % 0.3, GIS kanaması % 1.5, peptik ülser % 0.9 ve ileus % 2.2) (221). Harward ve arkadaşlarının serisinde hepatik yetmezlik oranı % 24.1 (174), Cambria ve arkadaşlarının serisinde intestinal iskemi % 2 olarak bulunmuş; hastaların % 1.5'i GIS

iskemisi, %3.6'sı GI perforasyonu/obstrüksiyonu/kanaması/sepsis yüzünden reoperasyona alınmışlardır (216). Karaciğerde, aortun klempenmesinde sonra yaratılan iskemi sonrasında, klempin kaldırılmasını takiben gelişen reperfüzyonda anahtar mekanizma aşırı inflamatuvar cevaptır. Karaciğerin IR hasarında görülen histopatolojik değişiklikler, hücresel şişme, vakuolizasyon, endotelial hücre hasarı ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonudur (134). Organ perfüzyonunu azaltan belirgin mikrosirkulatuar değişiklikler özellikle reperfüzyonun 48. saatinde maksimuma ulaşır, IR hasarından kurtulan organlarda değişimler azalır ve hepatik yapının normale dönmesi 2 hafta kadar sürer (135). IR sonucu gelişen karaciğer hasarı, hepatoselüler enzimlerin (ör: LDH) ekstraselüler sıvılara salınımı ile karakterizedir. Çalışma sonunda alınan karaciğer dokularının histopatolojik incelemesinde, karaciğerde ciddi hasar tespit edilmedi. Ancak yine de çalışma gruplarında IR hasarının yarattığı doku hasarı derecesi (vakuoler dejenerasyon, konjesyon, nekroz) kontrol grubuna göre hafifti ve iskemide L-NAME verilen bir hayvanda karaciğerde vakuolizasyon görülmesine rağmen, çalışma grupları ile kontrol grubu arasında histopatolojik ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı bir istatistiksel fark yakalanamadı. Barsaktan alınan biyopsilerde ise, Park/Chiu sınıflaması dikkate alınarak yapılan değerlendirmede kontrol grubu ile kıyaslandığında grup 5 (RILR)'de IR hasarı daha azdı. Kontrol grubunda ortalama IR hasar derecesi  $1.8 \pm 0.80$  iken, grup 5'de  $0.0 \pm 0.0$  idi ( $p < 0.05$ ). Başka bir deyişle iskemi sırasında resveratrolün salınımını arttırdığı NO'nin koruyucu özelliklerinden faydalanıp, reperfüzyonda ortaya çıkan NO'nin serbest radikal özelliklerini L-NAME ile baskılamının ince barsak dokusunda koruyucu özelliği histolojik olarak kanıtlandı. Amilaz, lipaz değerleri arasında gruplar arasında zaman içinde fark yoktu ancak değerler tüm ölçümlerde yüksek olarak görüldü. Bu sonucu değerlendirirken aort cerrahisi sonrası amilaz değerlerinin asemptomatik olarak yükselebildiğini de dikkate almak gereklidir.

Aort cerrahisinde ABY en sık karşılaşılan komplikasyondur (222). Literatürü taradığımızda, TAA onarımı sonrası renal yetmezlik oranı % 3-34.5 arasında değişirken, anevrizmanın ruptüre olma durumunda % 40'ı aşan oranlar bildirilmiştir (174,216,219,222,223,224). Cerrahi sonrası gelişen ABY morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir ve ciddi renal yetmezlik durumlarında mortalite oranı % 90'lara çıkmaktadır (222). Renal perfüzyonun azalması ABY'nin asıl nedeni olsa da, infrarenal klemp konulan hastalarda dahi ABY riski, vasküler cerrahi yapılmayan hastalara göre

daha fazladır. Bu noktada operasyon sonrası ABY gelişimini kolaylaştıran faktörler ortaya çıkar. Hastalarda preoperatif dönemde varolan hipertansiyon, diabet, kalp hastalığı, atreoskleroz ve serum kreatinin değeri yüksekliği, ileri yaş, renal iskemi süresi postoperatif ABY gelişimi için risk faktörleri olarak gösterilmiştir (174,225). Özellikle >40 dk olan aortik kros klemp süresinin postop ABY riskini % 17 oranından % 47'ye çıkardığı açıklanmıştır (174). Bazı yayınlarda, preoperatif dönemde bulunan renal disfonksiyonun postoperatif dönemde ilerlediği, yapılan anjiyografik incelemelerin getirdiği ozmotik yükü beraber, kompanze durumdan dekompanze hale gelebildiği ileri sürülmüştür (226). Literatürdeki kimi çalışmalarda suprarenal kros-klemp yerleştirilen hastalarda distal baypas ve renoplejik solüsyonların ABY gelişimini engelleyemediği iddia edilmişse de, başka çalışmalarda distal atriyo-femoral baypas sistemine eklenen kateterlerle 275 mL/dk debide yapılan selektif renal perfüzyonun TAA onarımı sırasında efektif renal korumayı sağladığı iddia edilmiştir (223,227). Yine Jacobs ve arkadaşları 73 TAA onarımında uyguladıkları distal atriyo-femoral baypas ve aortanın açılmasını takiben selektif olarak uyguladıkları renal ve viseral arterlerin perfüzyonu ile uygun arteriyel basınç ve debide renal komplikasyonların azaldığını ileri sürmüşlerdir (224). Kros-klemp infra-renal seviyede bile olsa böbrek içi kan akış patemi değişmekte ve kortikal nefronlar daha az kan almaktadırlar (95). Yine kros-klemp aortun hangi segmentinde olursa olsun kalp debisinin düşmesine neden olur. IR sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıt sendromu nedeniyle salınan mediatörler, vazokonstriksiyona, böbrek kan akımının tekrar dağılımına ve vasküler geçirgenlik artışına neden olarak böbrekte gelişen hasarı derinleştirmektedirler (226). Ayrıca, TAA onarımı sonrası intravasküler efektif volümün üçüncü boşluklara kaçması hipovolemiye neden olur. Hastanın ısıtılması esnasında oluşan redistribüsyon ve vazodilatasyon ile beraber operasyon sırasında hastaya verilen diüretik ajanlar da hipovolemi tablosunu derinleştirir. ABY'nin patogenezinde akut tübüler nekroz bulunmaktadır (145,146). Damar endotel hücrelerinin hasarı ve disfonksiyonu vasküler konjesyon, ödem, kan akımında azalma ve nötrofiller gibi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonuna neden olur (149). Aktive olmuş nötrofiller sitokinler, serbest oksijen radikalleri, proteazlar, MPO ve diğer enzimleri salarak hasarın derinleşmesine neden olurlar (150). Aynı zamanda, hücreleri hasara karşı koruyan "heat shock protein" ve tübüllerin rejenerasyonu için büyüme faktörlerinin salımı gibi defans mekanizmaların da devreye girer (151). Çalışmamızda böbrekten alınan biyopsi materyallerinin histopatolojik

incelemedesinde, grup 5 (RILR) ve 6 (LIRR)'da gözlenen IR hasarı (tübüler hasar, konjesyon, PMNL infiltrasyonu) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hafifti. Kontrol grubunda ortalama hasar derecesi  $1.04 \pm 0.29$  iken grup 5'de  $0.25 \pm 0.17$ , grup 6'da  $0.33 \pm 0.13$  bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Ancak biyokimyasal analizde bu deneysel modelde, üre ve kreatinin düzeyleri arasında fark bulunmamıştır.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan deneysel IR modelinde, resveratrolün hızlı rejenerasyon gösteren böbrek ve barsaktaki koruyucu etkisi biyokimyasal değişimlerden daha kısa bir zamanda farkedilebilen, organların histopatolojik incelenmesi ile kanıtlanmıştır. Diğer organlarda da (kalp, karaciğer, akciğer) çalışma gruplarında, kontrol gruplarına göre farklar saptanmış ancak bu patolojik durum istatistiksel anlama ulaşamamıştır. Gruplardaki denek sayısının artması veya yapılacak klinik çalışmalarda bu farklar istatistiksel anlam kazanabilir. Bu sitoprotektif özellik böbrek için resveratrolün iskemi döneminde ve L-NAME'in reperfüzyon döneminde birbiri ardına uygulandıkları kombine tedavide açığa çıkmıştır; RILR grubunda resveratrol, oksijen yokluğunda antioksidan ve NO-salıcı bir ajan olarak davranırken, reperfüzyon periyodunda L-NAME, NO üretimini azaltarak yüksek oksijen seviyelerinde resveratrolün salınımını stimüle ettiği NO'nun toksik etkilerini azaltmıştır. Barsak için resveratrol ve L-NAME'in uygulanma dönemleri farketmemekle birlikte (hem RILR hem de LIRR) kombinasyon stratejisinin ön plana çıktığı görülmüştür. Resveratrol, NO-bağımlı veya NO-bağımsız mekanizmalar ile vazodilatasyon yaparak doku perfüzyonunu iyileştirmektedir (189). Ancak NO'nun dokular üzerindeki etkisi tam aydınlatılamamıştır ve ikili bir etkisi vardır. Membran peroksidasyonunun ve AA metabolizmasının inhibisyonu, endotele lökosit adhezyonunun, hücre ölümünün ve trombosit agregasyonunun engellenmesi gibi bahsedilen koruyucu etkilerinin yanında, bir oksijen radikali gibi davranarak ve potent radikallerin üretiminde, nötrofil kemotaksisinde rol oynaması gibi dokudaki hasarı artırıcı etkileri de vardır.

Değişik özellikler sergilediklerinden, iskemi-reperfüzyonun değişik dönemlerinde farklı farmakolojik medikasyonların kullanımı yararlı olabilir. Resveratrol ve L-NAME ile IR hasarına karşı kombine tedavi yaklaşımı yakın gelecekte yararlanılabilir bir tercih gibi görülmektedir.

## 7. ÖZET

Deneysel modelde, resveratrolün operasyonun hangi aşamasında verilmesinin viseral organ IR hasarından korunmada yararlı olabileceğinin (klemp koymadan evvel, iskemi sırasında veya reperfüzyon aşamasında?) araştırılması ve NOS inhibitörü olan L-NAME kullanılarak resveratrolün endotelden NO salınımı inhibe edilerek, resveratrolün etkilerinin NO salınımına mı bağlı olduğu yoksa diğer etkilerine mi bağlı olduğunun araştırılması amaçlanmıştır.

52 adet Yeni Zelanda tavşanı resveratrol ve L-NAME medikasyonlarının hangi dönemde verildiğine göre kontrol grubu, grup 1: iskemide resveratrol (RI), grup 2: reperfüzyonda resveratrol (RR), grup 3: iskemide L-NAME (LI), grup 4: reperfüzyonda L-NAME (RL), grup 5: iskemide resveratrol reperfüzyonda L-NAME (RILR) ve grup 6: L-NAME iskemide resveratrol reperfüzyonda (LIRR) olmak üzere toplam 7 gruba ayrıldı. Kan örnekleri, batin açılmadan, iskeminin 30.dakikasında kros-klemp kaldırılmadan, reperfüzyonun 5.dakikasında ve 30.dakikasında alındı. Yirmi dört saatin sonunda denekler sakrifiye edildiler ve takiben karaciğer, akciğer, kalp, ince barsak, böbrek biyopsileri alındı.

RILR grubunda böbrek ve barsak IR hasarı bulguları, LIRR grubunda böbrek IR hasarı bulguları kontrol grubuna göre anlamlı derecede hafifti. Diğer organlarda, kalp için, grup 1, 2, 3 ve 6'da, akciğer için grup 1, 2 ve 4'de, karaciğer için çalışma gruplarının tümünde kontrol grubuna göre IR bulguları daha hafifti ancak istatistiksel anlama ulaşmadı. Biyokimyasal incelemelerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan deneysel IR modelinde, resveratrolün hızlı rejenerasyon gösteren böbrek ve barsaktaki koruyucu etkisi biyokimyasal değişimlerden daha kısa bir zamanda farkedilebilen, organların histopatolojik incelenmesi ile kanıtlanmıştır. Değişik özellikler sergilediklerinden, iskemi-reperfüzyonun değişik dönemlerinde farklı farmakolojik medikasyonların kullanımı yararlı olabilir. Resveratrol ve L-NAME ile IR hasarına karşı kombine tedavi yaklaşımı yakın gelecekte yararlanılabilir bir tercih gibi görülmektedir.

## 8. KAYNAKLAR

1. Thompson MW, Sayers RD. Arterial aneurysms. Beard JD, Gaines PA (Eds) Vascular and Endovascular Surgery. WB Saunders Company Ltd. London, 1998; 253-285.
2. Büket S, Atay Y, Çıkırıkçioğlu M, Sarıbülbül O. Dejeneratif Aort Anevrizmaları. Büket S, Yağdı T (Eds). Aort Cerrahisi. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım A.Ş. İstanbul, 2003; 259-277.
3. Eren NT. Torakoabdominal Aort Anevrizmaları. Eren NT (Ed) Aort Cerrahisi. Çağdaş Medikal Kitabevi Ankara, 2003; 245-281.
4. Cambria RP. Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. Rutherford RB (Ed). Vascular Surgery (Fifth Edition). WB Saunders Company Ltd. Pennsylvania, 2000; 1303-1326.
5. Gloviczki P, Pairolero P, Welch T, Cherry K, Hallett J, Toomey B, Naessens J, Orszulak T, Schaff H. Multiple aortic aneurysms: the results of surgical management. J Vasc Surg 1990 Jan;11(1):19-27; discussion 27-8.
6. Crawford ES, Cohen ES. Aortic aneurysm: a multifocal disease. Arch Surg 1982 Nov; 117(11):1393-1400.
7. Acher CW, Wynn MM, Hoch JR, Kranner PW. Cardiac function is a risk factor for paralysis in thoracoabdominal aortic replacement. J Vasc Surg 1998 May;27(5):821-8; discussion 829-30.
8. Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Atamian S. Thoracoabdominal aneurysm repair: perspectives over a decade with the clamp-and-sew technique. Ann Surg 1997 Sep;226(3):294-303; discussion 303-5.
9. Coselli JS, LeMaire SA, de Figueiredo LP, Kirby RP. Paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: is dissection a risk factor? Ann Thorac Surg 1997 Jan;63(1):28-35; discussion 35-6.
10. Safi HJ, Miller CC 3rd, Azizzadeh A, Iliopoulos DC. Observations on delayed neurologic deficit after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. J Vasc Surg 1997 Oct; 26(4):616-22.

11. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993 Feb; 17(2):357-68; discussion 368-70.
12. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, Melton LJ, Van Peenen HJ, Cherry KJ, Joyce JW, Lie JT. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery* 1982 Dec; 92(6):1103-8.
13. Johansson G, Markstrom U, Swedenborg J. Ruptured thoracic aortic aneurysms: a study of incidence and mortality rates. *J Vasc Surg* 1995 Jun; 21(6):985-8.
14. Perko MJ, Norgaard M, Herzog TM, Olsen PS, Schroeder TV, Pettersson G. Unoperated aortic aneurysm: a survey of 170 patients. *Ann Thorac Surg* 1995 May; 59(5):1204-9.
15. Büket S, Atay Y, Tetik Ö, Kesici M. Aort Hastalıklarının Tarihçesi ve Aort Cerrahisinin Gelişimi. Büket S, Yağdı T (Eds). *Aort Cerrahisi. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım A.Ş. İstanbul, 2003; 1-7.*
16. Eryılmaz S, Akar R. Aort Cerrahisinin Tarihçesi. Eren NT (Ed) *Aort Cerrahisi. Çağdaş Medikal Kitabevi Ankara, 2003; 1-25.*
17. Cooley DA. Aortic aneurysm operations: past, present, and future. *Ann Thorac Surg* 1999 Jun; 67(6):1959-62; discussion 1979-80.
18. Svensson LG, Crawford ES. *Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta. First Edition WB Saunders Company 1997:1-5.*
19. Dubost C, Allary M, Oeconomos N. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. *AMA Arch Surg.* 1952 Mar; 64(3):405-8.
20. Cooley DA, De Bakey ME. Resection of entire ascending aorta in fusiform aneurysm using cardiac bypass. *J Am Med Assoc* 1956 Nov 17; 162(12):1158-9.
21. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr. Successful resection of fusiform aneurysm of aortic arch with replacement by homograft. *Surg Gynecol Obstet* 1957 Dec; 105(6):657-64.
22. De Bakey ME, Crawford ES, Cooley DA, Morris GC Jr. Clinical application of a new flexible knitted dacron arterial substitute. *AMA Arch Surg* 1958 Nov; 77(5):713-24.

23. Crawford ES, Coselli JS. Thoracoabdominal aneurysm surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1991 Oct; 3(4):300-22.
24. Crawford ES. Thoraco-abdominal and abdominal aortic aneurysms involving renal, superior mesenteric, celiac arteries. *Ann Surg* 1974 May; 179(5):763-72.
25. Gilling-Smith GL, Worswick L, Knight PF, Wolfe JH, Mansfield AO. Surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysm: 10 years' experience. *Br J Surg* 1995 May; 82(5):624-9.
26. Hollier LH, Money SR, Naslund TC, Proctor CD Sr, Buhrman WC, Marino RJ, Harmon DE, Kazmier FJ. Risk of spinal cord dysfunction in patients undergoing thoracoabdominal aortic replacement. *Am J Surg* 1992 Sep; 164(3):210-3; discussion 213-4.
27. Safi HJ, Campbell MP, Miller CC 3rd, Iliopoulos DC, Khoynzhad A, Letsou GV, Asimacopoulos PJ. Cerebralspinal fluid drainage and distal aortic perfusion decrease the incidence of neurological deficit: the results of 343 descending and thoracoabdominal aortic aneurysm repairs. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997 Aug; 14(2):118-24.
28. Neya K, Omoto R, Kyo S, Kimura S, Yokote Y, Takamoto S, Adachi H. Outcome of Stanford type B acute aortic dissection. *Circulation*. 1992 Nov;86(5 Suppl):II1-7.
29. Schor JS, Yerlioglu ME, Galla JD, Lansman SL, Ergin MA, Griep RB. Selective management of acute type B aortic dissection: long-term follow-up. *Ann Thorac Surg*. 1996 May;61(5):1339-41.
30. Safi HJ, Huynh TT, Estrera AL, Miller CC. Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. Rutherford RB (Ed). *Vascular Surgery (Sixth Edition)*. WB Saunders Company Ltd. Pennsylvania, 2005; 1490-1512.
31. Büket S, Yağdı T, Hamulu A, Aşkar F. Distal Dejeneratif Aort Anevrizmalarında Cerrahi. Büket S, Yağdı T (Eds). *Aort Cerrahisi*. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım a.ş. İstanbul, 2003; 303-347.
32. Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT. Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms. *Atherosclerosis* 1987 May; 65(1-2):13-21.

33. Baxter BT, McGee GS, Shively VP, Drummond IA, Dixit SN, Yamauchi M, Pearce WH. Elastin content, cross-links, and mRNA in normal and aneurysmal human aorta. *J Vasc Surg* 1992 Aug; 16(2):192-200.
34. Busuttil RW, Abou-Zamzam AM, Machleder HI. Collagenase activity of the human aorta. A comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms. *Arch Surg* 1980 Nov; 115(11):1373-8.
35. Curci JA, Baxter BT, Thompson RW. Arterial Aneurysms: Etiologic Considerations. Rutherford RB (Ed). *Vascular Surgery (Sixth Edition)*. WB Saunders Company Ltd. Pennsylvania, 2005; 475-492.
36. Wassef M, Baxter BT, Chisholm RX, Dalman RL, Fillinger MF, Heinecke J. Pathogenesis of abdominal aortic aneurysms: A multidisciplinary research program supported by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *J Vasc Surg* 2001; 34:730-8.
37. Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, Coselli JS, Hess KR, Brooks B, Norton HJ, Glaeser DH. Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986 Mar; 3(3):389-404.
38. Safi HJ, Miller CC. 3rd. Spinal cord protection in descending thoracic and thoracoabdominal aortic repair. *Ann Thorac Surg* 1999 Jun; 67(6):1937-9; discussion 1953-8.
39. Panneton JM, Hollier LH. Nondissecting thoracoabdominal aortic aneurysms: Part I. *Ann Vasc Surg* 1995 Sep; 9(5):503-14.
40. Heinemann MK, Buehner B, Jurmann MJ, Borst HG. Use of the "elephant trunk technique" in aortic surgery. *Ann Thorac Surg* 1995 Jul; 60(1):2-6; discussion 7.
41. Crawford ES, DeNatale RW. Thoracoabdominal aortic aneurysm: observations regarding the natural course of the disease. *J Vasc Surg* 1986 Apr; 3(4):578-82.
42. Crawford ES, Hess KR, Cohen ES, Coselli JS, Safi HJ. Ruptured aneurysm of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. Analysis according to size and treatment. *Ann Surg.* 1991 May; 213(5):417-25; discussion 425-6.

43. Cambria RA, Gloviczki P, Stanson AW, Cherry KJ Jr, Bower TC, Hallett JW Jr, Pairolero PC. Outcome and expansion rate of 57 thoracoabdominal aortic aneurysms managed nonoperatively. *Am J Surg* 1995 Aug; 170(2):213-7.
44. Dapunt OE, Galla JD, Sadeghi AM, Lansman SL, Mezrow CK, de Asla RA, Quintana C, Wallenstein S, Ergin AM, Griep RB. The natural history of thoracic aortic aneurysms. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 May; 107(5):1323-32; discussion 1332-3.
45. Juvonen T, Ergin MA, Galla JD, Lansman SL, Nguyen KH, McCullough JN, Levy D, de Asla RA, Bodian CA, Griep RB. Prospective study of the natural history of thoracic aortic aneurysms. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jun;63(6):1533-45. Erratum in: *Ann Thorac Surg* 1997 Aug; 64(2):594.
46. Cronenwett JL, Sargent SK, Wall MH, Hawkes ML, Freeman DH, Dain BJ, Cure JK, Walsh DB, Zwolak RM, McDaniel MD, et al. Variables that affect the expansion rate and outcome of small abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 1990 Feb; 11(2):260-8; discussion 268-9.
47. Galla JD, Ergin MA, Lansman SL, DeAsla RA, Nguyen KH, McCullough JN, Griep RB. Identification of risk factors in patients undergoing thoracoabdominal aneurysm repair. *J Card Surg* 1997 Mar-Apr; 12(2 Suppl):292-9.
48. Masuda Y, Takanashi K, Takasu J, Morooka N, Inagaki Y. Expansion rate of thoracic aortic aneurysms and influencing factors. *Chest.* 1992 Aug;102(2):461-6.
49. Hirose Y, Hamada S, Takamiya M, Imakita S, Naito H, Nishimura T. Aortic aneurysms: growth rates measured with CT. *Radiology* 1992 Oct; 185(1):249-52.
50. Lobato AC, Puech-Leao P. Predictive factors for rupture of thoracoabdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* 1998 Mar; 27(3):446-53.
51. Cooke JC, Cambria RP. Simultaneous tracheobronchial and esophageal obstruction caused by a descending thoracic aneurysm. *J Vasc Surg* 1993 Jul; 18(1):90-4.
52. Coselli JS, LeMaire SA, Miller CC 3rd, Schmittling ZC, Koksoy C, Pagan J, Curling PE. Mortality and paraplegia after thoracoabdominal aortic aneurysm repair: a risk factor analysis. *Ann Thorac Surg* 2000 Feb; 69(2):409-14.

53. Safi HJ, Miller CC 3rd, Carr C, Iliopoulos DC, Dorsay DA, Baldwin JC. Importance of intercostal artery reattachment during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1998 Jan; 27(1):58-66; discussion 66-8.
54. Coselli JS, LeMaire SA, Buket S, Berzin E. Subsequent proximal aortic operations in 123 patients with previous infrarenal abdominal aortic aneurysm surgery. *J Vasc Surg* 1995 Jul; 22(1):59-67.
55. Coselli JS, Poli de Figueiredo LF, LeMaire SA. Impact of previous thoracic aneurysm repair on thoracoabdominal aortic aneurysm management. *Ann Thorac Surg* 1997 Sep; 64(3):639-50.
56. Schepens MA, Dekker E, Hamerlijck RP, Vermeulen FE. Survival and aortic events after graft replacement for thoracoabdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1996 Dec; 4(6):713-9.
57. Cohen JR, Angus L, Asher A, Chang JB, Wise L. Disseminated intravascular coagulation as a result of supraceliac clamping: implications for thoracoabdominal aneurysm repair. *Ann Vasc Surg* 1987 Dec; 1(5):552-7.
58. Rieumont MJ, Kaufman JA, Geller SC, Yucel EK, Cambria RP, Fang LS, Bazari H, Waltman AC. Evaluation of renal artery stenosis with dynamic gadolinium-enhanced MR angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1997 Jul; 169(1):39-44.
59. Dake MD, Miller DC, Semba CP, Mitchell RS, Walker PJ, Liddell RP. Transluminal placement of endovascular stent-grafts for the treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *N Engl J Med* 1994 Dec 29; 331(26):1729-34.
60. Gadowski GR, Pilcher DB, Ricci MA. Abdominal aortic aneurysm expansion rate: effect of size and beta-adrenergic blockade. *J Vasc Surg* 1994 Apr; 19(4):727-31.
61. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ, Crawford ES. A prospective study of respiratory failure after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg* 1991 Sep; 14(3):271-82.
62. Engle J, Safi HJ, Miller CC 3rd, Campbell MP, Harlin SA, Letsou GV, Lloyd MD KS, Root DB. The impact of diaphragm management on prolonged ventilator support after thoracoabdominal aortic repair. *J Vasc Surg* 1999 Jan; 29(1):150-6.

63. Crawford ES, Mizrahi EM, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ, Patel VM. The impact of distal aortic perfusion and somatosensory evoked potential monitoring on prevention of paraplegia after aortic aneurysm operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988 Mar;95(3):357-67. Erratum in: *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989 May; 97(5):665.
64. Svensson LG, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Influence of segmental arteries, extent, and atriiofemoral bypass on postoperative paraplegia after thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1994 Aug; 20(2):255-62.
65. Kouchoukos NT, Daily BB, Rokkas CK, Murphy SF, Bauer S, Abboud N. Hypothermic bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 1995 Jul; 60(1):67-76; discussion 76-7.
66. Verdant A, Cossette R, Page A, Baillet R, Dontigny L, Page P. Aneurysms of the descending thoracic aorta: three hundred sixty-six consecutive cases resected without paraplegia. *J Vasc Surg* 1995 Mar; 21(3):385-90; discussion 390-1.
67. Kwun BD, Vacanti FX. Mild hypothermia protects against irreversible damage during prolonged spinal cord ischemia. *J Surg Res* 1995 Dec; 59(6):780-2.
68. Crawford ES, Coselli JS, Safi HJ. Partial cardiopulmonary bypass, hypothermic circulatory arrest, and posterolateral exposure for thoracic aortic aneurysm operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987 Dec; 94(6):824-7.
69. Mauney MC, Tribble CG, Cope JT, Tribble RW, Luctong A, Spotnitz WD, Kron IL. Is clamp and sew still viable for thoracic aortic resection? *Ann Surg* 1996 May; 223(5):534-40; discussion 540-3.
70. Coselli JS, Plestis KA, La Francesca S, Cohen S. Results of contemporary surgical treatment of descending thoracic aortic aneurysms: experience in 198 patients. *Ann Vasc Surg* 1996 Mar; 10(2):131-7.
71. Scheinin SA, Cooley DA. Graft replacement of the descending thoracic aorta: results of "open" distal anastomosis. *Ann Thorac Surg* 1994 Jul;58(1):19-22; discussion 22-3.
72. Büket S, Yağdı T, Çıkırıkçioğlu M, Özbaran M. Distal Aort Cerrahisi Sırasında Spinal Kord Korunması. Büket S, Yağdı T (Eds). *Aort Cerrahisi*. Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım A.Ş. İstanbul, 2003; 65-133.

73. Cooley DA. Single-clamp repair of aneurysms of the descending thoracic aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Jan; 10(1):87-90.
74. Cambria RP, Davison JK, Zannetti S, L'Italien G, Brewster DC, Gertler JP, Moncure AC, LaMuraglia GM, Abbott WM. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1997 Feb; 25(2):234-41; discussion 241-3.
75. Livesay JJ, Cooley DA, Ventemiglia RA, Montero CG, Warriar RK, Brown DM, Duncan JM. Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. *Ann Thorac Surg* 1985 Jan; 39(1):37-46.
76. Safi HJ, Winnerkvist A, Miller CC 3rd, Iliopoulos DC, Reardon MJ, Espada R, Baldwin JC. Effect of extended cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 1998 Oct; 66(4):1204-9.
77. Alayunt A, Atay Y, Çalkavur T, Alat İ, Posacıoğlu H, Gürcün U, Yağdı T, Tetik Ö, Büket S, Bilkay Ö. Abdominal aort anevrizmalarının cerrahi tedavisinde açık teknik. *Damar Cerrahisi Dergisi* 1997; 6: 7-14.
78. Biglioli P, Spirito R, Porqueddu M, Agrifoglio M, Pompilio G, Parolari A, Dainese L, Sisillo E. Quick, simple clamping technique in descending thoracic aortic aneurysm repair. *Ann Thorac Surg* 1999 Apr; 67(4):1038-43; discussion 1043-4.
79. Pontius RG, Brockman HL, Hardy EG, Cooley DA, DeBakey ME. The use of hypothermia in the prevention of paraplegia following temporary aortic occlusion: experimental observations. *Surgery* 1954 Jul; 36(1):33-8.
80. Gott VL. Heparinized shunts for thoracic vascular operations. *Ann Thorac Surg* 1972 Aug; 14(2):219-20.
81. Donahoo JS, Brawley RK, Gott VL. The heparin-coated vascular shunt for thoracic aortic and great vessel procedures: a ten-year experience. *Ann Thorac Surg* 1977 Jun; 23(6):507-13.
82. Molina JE, Cogordan J, Einzig S, Bianco RW, Rasmussen T, Clack RM, Borgwardt B. Adequacy of ascending aorta-descending aorta shunt during cross-clamping of the thoracic aorta for prevention of spinal cord injury. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 Jul; 90(1):126-36.

83. Kaplan DK, Atsumi N, D'Ambra MN, Vlahakes GJ. Distal circulatory support for thoracic aortic operations: effects on intracranial pressure. *Ann Thorac Surg* 1995 Feb; 59(2):448-52.
84. Comerota AJ, White JV. Reducing morbidity of thoracoabdominal aneurysm repair by preliminary axillofemoral bypass. *Am J Surg* 1995 Aug; 170(2):218-22.
85. Follis FM, Blisard KS, Varvitsiotis PS, Pett SB Jr, Temes RT, Wernly JA. Selective protection of gray and white matter during spinal cord ischemic injury. *Ann Thorac Surg* 1999 May; 67(5):1362-9.
86. Schepens MA, Defauw JJ, Hamerlijnck RP, Vermeulen FE. Use of left heart bypass in the surgical repair of thoracoabdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1995 Jul; 9(4):327-38.
87. Coselli JS. Thoracoabdominal aortic aneurysms: experience with 372 patients. *J Card Surg* 1994 Nov; 9(6):638-47.
88. Svensson LG, Crawford ES. *Cardiovascular and Vascular Disease of the Aorta*. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1997.
89. Svensson LG. Central nervous system injury after aortic operations: profits of amending old ways. *Ann Thorac Surg* 1997 Jan; 63(1):9-11.
90. Read RA, Moore EE, Moore FA, Haenel JB. Partial left heart bypass for thoracic aorta repair. Survival without paraplegia. *Arch Surg* 1993 Jul; 128(7):746-50; discussion 750-2.
91. von Oppell UO, Dunne TT, De Groot MK, Zilla P. Traumatic aortic rupture: twenty-year metaanalysis of mortality and risk of paraplegia. *Ann Thorac Surg* 1994 Aug; 58(2):585-93.
92. Nocolosi AC, Almassi GH, Bousamra M 2nd, Haasler GB, Olinger GN. Mortality and neurologic morbidity after repair of traumatic aortic disruption. *Ann Thorac Surg* 1996 Mar; 61(3):875-8.
93. Kazama S, Masaki Y, Maruyama S, Ishihara A. Effect of altering cerebrospinal fluid pressure on spinal cord blood flow. *Ann Thorac Surg* 1994 Jul; 58(1):112-5.

94. Davison JK, Cambria RP, Vierra DJ, Columbia MA, Koustas G. Epidural cooling for regional spinal cord hypothermia during thoracoabdominal aneurysm repair. *J Vasc Surg* 1994 Aug; 20(2):304-10.
95. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Thoracoabdominal aortic aneurysms associated with celiac, superior mesenteric, and renal artery occlusive disease: methods and analysis of results in 271 patients. *J Vasc Surg* 1992 Sep; 16(3):378-89; discussion 389-90.
96. Kieffer E, Koskas F, Walden R, Godet G, Le Blevet D, Bahnini A, Bertrand M, Fleron MH. Hypothermic circulatory arrest for thoracic aneurysmectomy through left-sided thoracotomy. *J Vasc Surg* 1994 Mar; 19(3):457-64.
97. Kouchoukos NT, Wareing TH, Izumoto H, Klausning W, Abboud N. Elective hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for spinal cord protection during operations on the thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 Apr; 99(4):659-64.
98. Berguer R, Porto J, Fedoronko B, Dragovic L. Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. *J Vasc Surg* 1992 Jan; 15(1):62-71; discussion 71-2.
99. Rokkas CK, Sundaresan S, Shuman TA, Palazzo RS, Nitta T, Despotis GJ, Burns TC, Wareing TH, Kouchoukos NT. Profound systemic hypothermia protects the spinal cord in a primate model of spinal cord ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 Dec; 106(6):1024-35.
100. Moriyama Y, Iguro Y, Hisatomi K, Yotsumoto G, Yamamoto H, Toda R. Thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair under deep hypothermia using subclavian arterial perfusion. *Ann Thorac Surg* 2001 Jan; 71(1):29-32.
101. Okita Y, Takamoto S, Ando M, Morota T, Yamaki F, Kawashima Y. Is use of aprotinin safe with deep hypothermic circulatory arrest in aortic surgery? Investigations on blood coagulation. *Circulation* 1996 Nov 1; 94(9 Suppl):II177-81.
102. Sundt TM 3rd, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1993 Jun; 55(6):1418-24.

103. Rokkas CK, Kouchoukos NT. Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1998 Jan; 10(1):57-60.
104. Stone CD, Greene PS, Gott VL, Frank S, Williams GM. Single-stage repair of distal aortic arch and thoracoabdominal dissecting aneurysms using aortic tailoring and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1994 Mar; 57(3):580-7; discussion 587.
105. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988 Dec; 255(6 Pt 2):H1269-75.
106. Granger DN, Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:311-32.
107. Granger DN, Stokes KY. Role of Nitric Oxide in Ischemia-Reperfusion Injury. Ignarro LJ (Ed). *Nitric Oxide Biology and Pathobiology*. Academic Press London, UK, 2000; 633-647.
108. Cuzzocrea S, Rossi A, Serraino I, Di Paola R, Dugo L, Genovese T, Caputi AP, Sautebin L. 5-lipoxygenase knockout mice exhibit a resistance to splanchnic artery occlusion shock. *Shock* 2003 Sep; 20(3):230-6.
109. Cerqueira NF, Hussni CA, Yoshida WB. Pathophysiology of mesenteric ischemia/reperfusion: a review. *Acta Cir Bras* 2005 Jul-Aug; 20(4):336-43. Epub 2005 Jul 18.
110. Xia G, Martin AE, Besner GE. Heparin-binding EGF-like growth factor down regulates expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells after intestinal ischemia/reperfusion injury. *J Pediatr Surg* 2003 Mar; 38(3):434-9.
111. Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994 May; 81(5):637-47.
112. Zhang M, Austen WG Jr, Chiu I, Alicot EM, Hung R, Ma M, Verna N, Xu M, Hechtman HB, Moore FD Jr, Carroll MC. Identification of a specific self-reactive IgM antibody that initiates intestinal ischemia/reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Mar 16; 101(11):3886-91. Epub 2004 Mar 3.
113. Solorzano J, Taitelbaum G, Chiu RC. Retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1978 Mar; 25(3):201-8.

114. Menasche P, Kural S, Fauchet M, Lavergne A, Commin P, Bercot M, Touchot B, Georgiopoulos G, Piwnica A. Retrograde coronary sinus perfusion: a safe alternative for ensuring cardioplegic delivery in aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg* 1982 Dec; 34(6):647-58.
115. Abd-Elfattah AS, Jessen ME, Lekven J, Wechsler AS. Differential cardioprotection with selective inhibitors of adenosine metabolism and transport: role of purine release in ischemic and reperfusion injury. *Mol Cell Biochem* 1998 Mar; 180(1-2):179-91.
116. Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J Clin Invest* 1985 Nov; 76(5):1713-9.
117. Manning AS, Hearse DJ. Reperfusion-induced arrhythmias: mechanisms and prevention. *J Mol Cell Cardiol* 1984 Jun; 16(6):497-518.
118. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest* 1974 Dec; 54(6):1496-508.
119. Secombe JF, Schaff HV. Coronary artery endothelial function after myocardial ischemia and reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1995 Sep; 60(3):778-88.
120. Hartman JC. The role of bradykinin and nitric oxide in the cardioprotective action of ACE inhibitors. *Ann Thorac Surg* 1995 Sep; 60(3):789-92.
121. Pinsky DJ, Naka Y, Liao H, Oz MC, Wagner DD, Mayadas TN, Johnson RC, Hynes RO, Heath M, Lawson CA, Stern DM. Hypoxia-induced exocytosis of endothelial cell Weibel-Palade bodies. A mechanism for rapid neutrophil recruitment after cardiac preservation. *J Clin Invest* 1996 Jan 15; 97(2):493-500.
122. Boyle EM Jr, Pohlman TH, Comejo CJ, Verrier ED. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: ischemia-reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1996 Dec; 62(6):1868-75.
123. Bolli R, Patel B. Factors that determine the occurrence of reperfusion arrhythmias. *Am Heart J* 1988 Jan; 115(1 Pt 1):20-9.
124. Schwartz AG, Lindenmayer E, Allen JC. The sodium-potassium adenosine triphosphatase; pharmacological, physiological and biochemical aspect. *Pharmacol Rev* 1975; 27:3-134.

125. Yingst DR. Modulation of the Na, K-ATPase by Ca and intracellular proteins. *Annu Rev Physiol* 1988; 50:291-303.
126. Krause SM, Jacobus WE, Becker LC. Alterations in cardiac sarcoplasmic reticulum calcium transport in the postischemic "stunned" myocardium. *Circ Res* 1989 Aug; 65(2):526-30.
127. Rosenblum JD, Boyle CM, Schwartz LB. The mesenteric circulation. *Anatomy and physiology. Surg Clin North Am* 1997 Apr; 77(2):289-306.
128. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986 Jun; 250(6 Pt 1):G749-53.
129. Turnage RH, Guice KS, Oldham KT. Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion. *J Surg Res* 1994 Jun; 56(6):571-8.
130. Teramoto Y, Urano T, Nagai N, Takada Y, Ikeda K, Takada A. Plasma levels of 5-HT and 5-HIAA increased after intestinal ischemia/reperfusion in rats. *Jpn J Physiol* 1998 Oct; 48(5):333-9.
131. Rosario HS, Waldo SW, Becker SA, Schmid-Schonbein GW. Pancreatic trypsin increases matrix metalloproteinase-9 accumulation and activation during acute intestinal ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Pathol* 2004 May; 164(5):1707-16.
132. Wu B, Iwakiri R, Ootani A, Fujise T, Tsunada S, Fujimoto K. Platelet-activating factor promotes mucosal apoptosis via FasL-mediated caspase-9 active pathway in rat small intestine after ischemia-reperfusion. *FASEB J* 2003 Jun; 17(9):1156-8. Epub 2003 Apr 22.
133. Noda T, Iwakiri R, Fujimoto K, Matsuo S, Aw TY. Programmed cell death induced by ischemia-reperfusion in rat intestinal mucosa. *Am J Physiol* 1998 Feb; 274(2 Pt 1):G270-6.
134. Fondevila C, Busuttil RW, Kupiec-Weglinski JW. Hepatic ischemia/reperfusion injury-a fresh look. *Exp Mol Pathol* 2003 Apr; 74(2):86-93.
135. Ikeda T, Yanaga K, Kishikawa K, Kakizoe S, Shimada M, Sugimachi K. Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats. *Hepatology* 1992 Aug; 16(2):454-61.

136. Bailey SM, Reinke LA. Effect of low flow ischemia-reperfusion injury on liver function. *Life Sci* 2000; 66(11):1033-44.
137. Rao PN, Walsh TR, Makowka L, Rubin RS, Weber T, Snyder JT, Starzl TE. Purine nucleoside phosphorylase: a new marker for free oxygen radical injury to the endothelial cell. *Hepatology* 1990 Feb; 11(2):193-8.
138. Tan S, McAdams M, Royall J, Freeman BA, Parks DA. Endothelial injury from a circulating mediator following rat liver ischemia. *Free Radic Biol Med* 1998 Feb; 24(3):427-434.
139. Angermuller S, Schunk M, Kusterer K. Alteration of xanthine oxidase activity in sinusoidal endothelial cells and morphological changes of Kupffer cells in hypoxic and reoxygenated rat liver. *Hepatology* 1995 Jun; 21(6):1594-601.
140. Decker K. Biologically active products of stimulated liver macrophages (Kupffer cells). *Eur J Biochem* 1990 Sep 11; 192(2):245-61.
141. Bremer C, Bradford BU, Hunt KJ, Knecht KT, Connor HD, Mason RP, Thurman RG. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of hepatic reperfusion injury. *Am J Physiol* 1994 Oct; 267(4 Pt 1):G630-6.
142. Applegate LA, Luscher P, Tyrrell RM. Induction of heme oxygenase: a general response to oxidant stress in cultured mammalian cells. *Cancer Res* 1991 Feb 1; 51(3):974-8.
143. Maines MD. The heme oxygenase system: a regulator of second messenger gases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997; 37:517-54.
144. Lautier D, Luscher P, Tyrrell RM. Endogenous glutathione levels modulate both constitutive and UVA radiation/hydrogen peroxide inducible expression of the human heme oxygenase gene. *Carcinogenesis* 1992 Feb; 13(2):227-32.
145. Poulas GE, Doundoulakis N, Skoutas B, Prombonas E, Haddad H, Papaioannou K, Lymberiadis D, Savopoulos G. Juxtarenal abdominal aneurysmectomy. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1992 May-Jun; 33(3):324-30.
146. Breckwoldt WL, Mackey WC, Belkin M, O'Donnell TF Jr. The effect of suprarenal cross-clamping on abdominal aortic aneurysm repair. *Arch Surg* 1992 May; 127(5):520-4.

147. Molitoris BA. New insights into the cell biology of ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1991 Jun; 1(12):1263-70.
148. Kudo FA, Nishibe T, Miyazaki K, Murashita T, Yasuda K, Ando M, Nishibe M. Postoperative renal function after elective abdominal aortic aneurysm repair requiring suprarenal aortic cross-clamping. *Surg Today* 2004; 34(12):1010-3.
149. Sutton TA, Fisher CJ, Molitoris BA. Microvascular endothelial injury and dysfunction during ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 2002 Nov; 62(5):1539-49.
150. Lauriat S, Linas SL. The role of neutrophils in acute renal failure. *Semin Nephrol* 1998 Sep; 18(5):498-504.
151. Hammerman MR. Growth factors and apoptosis in acute renal injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998 Jul; 7(4):419-24.
152. Lien YH, Lai LW, Silva AL. Pathogenesis of renal ischemia/reperfusion injury: lessons from knockout mice. *Life Sci* 2003 Dec 19; 74(5):543-52.
153. Hickey R, Albin MS, Bunegin L, Gelineau J. Autoregulation of spinal cord blood flow: is the cord a microcosm of the brain? *Stroke* 1986 Nov-Dec; 17(6):1183-9.
154. Dommissive GF. The blood supply of the spinal cord. A critical vascular zone in spinal surgery. *J Bone Joint Surg Br* 1974 May; 56(2):225-35.
155. Wadouh F, Lindemann EM, Arndt CF, Hetzer R, Borst HG. The arteria radicularis magna anterior as a decisive factor influencing spinal cord damage during aortic occlusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 Jul; 88(1):1-10.
156. Svensson LG, Patel V, Robinson MF, Ueda T, Roehm JO Jr, Crawford ES. Influence of preservation or perfusion of intraoperatively identified spinal cord blood supply on spinal motor evoked potentials and paraplegia after aortic surgery. *J Vasc Surg* 1991 Mar; 13(3):355-65.
157. Rothman S. Synaptic release of excitatory amino acid neurotransmitter mediates anoxic neuronal death. *J Neurosci* 1984 Jul; 4(7):1884-91.
158. Rothman SM. Synaptic activity mediates death of hypoxic neurons. *Science* 1983 Apr 29; 220(4596):536-7.

159. Rothman SM, Olney JW. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic--ischemic brain damage. *Ann Neurol* 1986 Feb; 19(2):105-11.
160. Ankarcrona M, Dypbukt JM, Bonfoco E, Zhivotovsky B, Orrenius S, Lipton SA, Nicotera P. Glutamate-induced neuronal death: a succession of necrosis or apoptosis depending on mitochondrial function. *Neuron* 1995 Oct; 15(4):961-73.
161. Schmitz MP, Combs DJ, Dempsey RJ. Difluoromethylornithine decreases postischemic brain edema and blood-brain barrier breakdown. *Neurosurgery* 1993 Nov; 33(5):882-7; discussion 887-8.
162. Bredesen DE. Neural apoptosis. *Ann Neurol* 1995 Dec; 38(6):839-51.
163. Kato H, Kanellopoulos GK, Matsuo S, Wu YJ, Jacquin MF, Hsu CY, Choi DW, Kouchoukos NT. Protection of rat spinal cord from ischemia with dextrorphan and cycloheximide: effects on necrosis and apoptosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 Oct; 114(4):609-18.
164. Fischer EG, Ames A 3rd, Hedley-Whyte ET, O'Gorman S. Reassessment of cerebral capillary changes in acute global ischemia and their relationship to the "no-reflow phenomenon". *Stroke* 1977 Jan-Feb; 8(1):36-9.
165. Rosenblum WI, Nishimura H, Ellis EF, Nelson GH. The endothelium-dependent effects of thimerosal on mouse pial arterioles in vivo: evidence for control of microvascular events by EDRF as well as prostaglandins. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992 Jul; 12(4):703-6.
166. Faraci FM. Role of endothelium-derived relaxing factor in cerebral circulation: large arteries vs. microcirculation. *Am J Physiol* 1991 Oct; 261(4 Pt 2):H1038-42.
167. Snyder SH. Nitric oxide: first in a new class of neurotransmitters. *Science* 1992 Jul 24; 257(5069):494-6.
168. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 Jun; 43(2):109-42.
169. Ma XL, Weyrich AS, Lefler DJ, Lefler AM. Diminished basal nitric oxide release after myocardial ischemia and reperfusion promotes neutrophil adherence to coronary endothelium. *Circ Res* 1993 Feb; 72(2):403-12.

170. Mauney MC, Blackbourne LH, Langenburg SE, Buchanan SA, Kron IL, Tribble CG. Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. *Ann Thorac Surg* 1995 Jan; 59(1):245-52.
171. Adembri C, Kastamoniti E, Bertolozzi I, Vanni S, Dorigo W, Coppo M, Pratesi C, De Gaudio AR, Gensini GF, Modesti PA. Pulmonary injury follows systemic inflammatory reaction in infrarenal aortic surgery. *Crit Care Med* 2004 May; 32(5):1170-7.
172. Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002 Apr; 121(4):1269-77.
173. Ng CS, Wan S, Yim AP. Pulmonary ischaemia-reperfusion injury: role of apoptosis. *Eur Respir J* 2005 Feb; 25(2):356-63.
174. Harward TR, Welborn MB 3rd, Martin TD, Flynn TC, Huber TS, Moldawer LL, Seeger JM. Visceral ischemia and organ dysfunction after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. A clinical and cost analysis. *Ann Surg* 1996 Jun; 223(6):729-34; discussion 734-6.
175. Yassin MM, Barros D'Sa AA, Parks TG, McCaigue MD, Leggett P, Halliday MI, Rowlands BJ. Lower limb ischaemia-reperfusion injury alters gastrointestinal structure and function. *Br J Surg* 1997 Oct; 84(10):1425-9.
176. Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, Egido J. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl* 2002 Dec; (82):12-22.
177. Swartbol P, Truedsson L, Norgren L. The inflammatory response and its consequence for the clinical outcome following aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001 May; 21(5):393-400.
178. Volta CA, Ferri E, Marangoni E, Ragazzi R, Verri M, Alvisi V, Zardi S, Bertacchini S, Gritti G, Alvisi R. Respiratory function after aortic aneurysm repair: a comparison between retroperitoneal and transperitoneal approaches. *Intensive Care Med* 2003 Aug; 29(8):1258-64. Epub 2003 Jun 26.

179. Lefer AM. Nitric Oxide: A Critical Determinant in Ischemia-Reperfusion. Ignarro LJ (Ed). Nitric Oxide Biology and Pathobiology. Academic Press London, UK, 2000; 649-660.
180. Kanwar S, Tepperman BL, Payne D, Sutherland LR, Kubes P. Time course of nitric oxide production and epithelial dysfunction during ischemia/reperfusion of the feline small intestine. *Circ Shock* 1994 Mar; 42(3):135-40.
181. Chandrasekar B, Streitman JE, Colston JT, Freeman GL. Inhibition of nuclear factor kappa B attenuates proinflammatory cytokine and inducible nitric-oxide synthase expression in postischemic myocardium. *Biochim Biophys Acta* 1998 Feb 27; 1406(1):91-106.
182. Kurose I, Wolf R, Grisham MB, Granger DN. Modulation of ischemia/reperfusion-induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ Res* 1994 Mar; 74(3):376-82.
183. Gauthier TW, Davenpeck KL, Lefer AM. Nitric oxide attenuates leukocyte-endothelial interaction via P-selectin in splanchnic ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1994 Oct; 267(4 Pt 1):G562-8.
184. Engelman DT, Watanabe M, Maulik N, Cordis GA, Engelman RM, Rousou JA, Flack JE 3rd, Deaton DW, Das DK. L-arginine reduces endothelial inflammation and myocardial stunning during ischemia/reperfusion. *Ann Thorac Surg* 1995 Nov; 60(5):1275-81.
185. Cheung PY, Salas E, Schulz R, Radomski MW. Nitric oxide and platelet function: implications for neonatology. *Semin Perinatol* 1997 Oct; 21(5):409-17.
186. Duke RC, Ojcius DM, Young JD. Cell suicide in health and disease. *Sci Am* 1996 Dec; 275(6):80-7.
187. Ferrari R, Agnoletti L, Comini L, Gaia G, Bachetti T, Cargnoni A, Ceconi C, Curello S, Visioli O. Oxidative stress during myocardial ischaemia and heart failure. *Eur Heart J* 1998 Feb; 19 Suppl B:B2-11.
188. Calabrese F, Valente M, Pettenazzo E, Ferraresso M, Burra P, Cadrobbi R, Cardin R, Bacelle L, Parnigotto A, Rigotti P. The protective effects of L-arginine after liver ischaemia/reperfusion injury in a pig model. *J Pathol* 1997 Dec; 183(4):477-85.
189. Fremont L. Biological effects of resveratrol. *Life Sci* 2000 Jan 14; 66(8):663-73.

190. Arichi H, Kimura Y, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of the roots of *Polygonum cuspidatum* Sieb. Et Zucc. on lipid metabolism. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1982 May; 30(5):1766-70.
191. Kimura Y, Ohminami H, Okuda H, Baba K, Kozawa M, Arichi S. Effects of stilbene components of roots of *Polygonum* ssp. on liver injury in peroxidized oil-fed rats. *Planta Med* 1983 Sep; 49(1):51-4.
192. Bertelli AA, Giovannini L, Stradi R, Urien S, Tillement JP, Bertelli A. Evaluation of kinetic parameters of natural phytoalexin in resveratrol orally administered in wine to rats. *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24(1):51-5.
193. Bertelli A, Bertelli AA, Gozzini A, Giovannini L. Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. *Drugs Exp Clin Res* 1998; 24(3):133-8.
194. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet* 1993 Apr 24; 341(8852):1103-4.
195. Belguendouz L, Fremont L, Linard A. Resveratrol inhibits metal ion-dependent and independent peroxidation of porcine low-density lipoproteins. *Biochem Pharmacol* 1997 May 9; 53(9):1347-55.
196. Laden BP, Porter TD. Inhibition of human squalene monooxygenase by tellurium compounds: evidence of interaction with vicinal sulfhydryls. *J Lipid Res* 2001 Feb; 42(2):235-40.
197. Chanvitayapongs S, Draczynska-Lusiak B, Sun AY. Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. *Neuroreport* 1997 Apr 14; 8(6):1499-502.
198. Li HF, Chen SA, Wu SN. Evidence for the stimulatory effect of resveratrol on Ca(2+)-activated K+ current in vascular endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2000 Mar; 45(4):1035-45.
199. Lin JK, Tsai SH. Chemoprevention of cancer and cardiovascular disease by resveratrol. *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 1999 Jul; 23(3):99-106.
200. Hsieh TC, Juan G, Darzynkiewicz Z, Wu JM. Resveratrol increases nitric oxide synthase, induces accumulation of p53 and p21(WAF1/CIP1), and suppresses

- cultured bovine pulmonary artery endothelial cell proliferation by perturbing progression through S and G2. *Cancer Res* 1999 Jun 1; 59(11):2596-601.
201. Ray PS, Maulik G, Cordis GA, Bertelli AA, Bertelli A, Das DK. The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 1999 Jul; 27(1-2):160-9.
202. Naderali EK, Doyle PJ, Williams G. Resveratrol induces vasorelaxation of mesenteric and uterine arteries from female guinea-pigs. *Clin Sci (Lond)* 2000 May;98(5):537-43.
203. Naderali EK, Smith SL, Doyle PJ, Williams G. The mechanism of resveratrol-induced vasorelaxation differs in the mesenteric resistance arteries of lean and obese rats. *Clin Sci (Lond)* 2001 Jan; 100(1):55-60.
204. Andriambeloson E, Kleschyov AL, Muller B, Beretz A, Stoclet JC, Andriantsitohaina R. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta. *Br J Pharmacol* 1997 Mar; 120(6):1053-8.
205. Elbers PW, de Haan P, Vanicky I, Legemate D, Dzoljic M. Effect of temporary visceral ischemia on spinal cord ischemic damage in the rabbit. *Ann Thorac Surg* 2006 Mar; 81(3):910-7.
206. Katircioglu SF, Ulus AT, Gokce P, Surucu S. Iloprost protects the spinal cord during aortic cross-clamping in a canine model. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2000 Feb; 41(1):89-93.
207. 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 Dec; 80(6):2242-9.
208. Ulus AT, Saritas A, Yamak B, Surucu S, Tuncer M, Katircioglu SF. ATP-MgCl<sub>2</sub> utilization for spinal cord protection during experimental thoracic aortic occlusion. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999 Aug; 40(4):495-9.
209. Beuk RJ, Heineman E, Tangelder GJ, Kurvers HA, Bonke HJ, oude Egbrink MG. Effects of different durations of total warm ischemia of the gut on rat mesenteric microcirculation. *J Surg Res* 1997 Nov; 73(1):14-23.

210. Quaedackers JS, Beuk RJ, Bennet L, Charlton A, oude Egbrink MG, Gunn AJ, Heineman E. An evaluation of methods for grading histologic injury following ischemia/reperfusion of the small bowel. *Transplant Proc* 2000 Sep; 32(6):1307-10.
211. Hung LM, Su MJ, Chu WK, Chiao CW, Chan WF, Chen JK. The protective effect of resveratrols on ischemia-reperfusion injuries of rat hearts is correlated with antioxidant efficacy. *Br J Pharmacol* 2002; 135(7):1627-1633.
212. Jager U, Nguyen-Duong H. Relaxant effect of trans-resveratrol on isolated porcine coronary arteries. *Arzneimittelforschung* 1999 Mar; 49(3):207-11.
213. Kobara M, Tatsumi T, Takeda M, Mano A, Yamanaka S, Shiraishi J, Keira N, Matoba S, Asayama J, Nakagawa M. The dual effects of nitric oxide synthase inhibitors on ischemia-reperfusion injury in rat hearts. *Basic Res Cardiol* 2003 Sep; 98(5):319-28. Epub 2003 Jun 20.
214. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329:2002-2012.
215. Ferdinandy P, Dancal H, Ambrus I, Rothery RA, Schultz R. Peroxynitrate is a major contributor to cytokine induced myocardial contractile failure. *Circ Res* 2000; 87:241-247.
216. Cambria RP, Clouse WD, Davison JK, Dunn PF, Corey M, Dorer D. Thoracoabdominal aneurysm repair: results with 337 operations performed over a 15-year interval. *Ann Surg* 2002 Oct; 236(4):471-9; discussion 479.
217. Wu JM, Wang ZR, Hsieh TC, Bruder JL, Zou JG, Huang YZ. Mechanism of cardioprotection by resveratrol, a phenolic antioxidant present in red wine (Review). *Int J Mol Med* 2001 Jul; 8(1):3-17.
218. Bradamante S, Barenghi L, Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004 Fall; 22(3):169-88.
219. Rectenwald JE, Huber TS, Martin TD, Ozaki CK, Devidas M, Welborn MB, Seeger JM. Functional outcome after thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2002 Apr; 35(4):640-7
220. Roumen RM, van der Vliet JA, Wevers RA, Goris RJ. Intestinal permeability is increased after major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1993 Apr; 17(4):734-7.

221. Achouh PE, Madsen K, Miller CC 3rd, Estrera AL, Azizzadeh A, Dhareshwar J, Porat E, Safi HJ. Gastrointestinal complications after descending thoracic and thoracoabdominal aortic repairs: a 14-year experience. *J Vasc Surg* 2006 Sep; 44(3):442-6.
222. Martin LF, Atnip RG, Holmes PA, Lynch JC, Thiele BL. Prediction of postoperative complications after elective aortic surgery using stepwise logistic regression analysis. *Am Surg* 1994 Mar; 60(3):163-8.
223. Jacobs MJ, van Eps RG, de Jong DS, Schurink GW, Mochtar B. Prevention of renal failure in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg* 2004 Dec; 40(6):1067-73; discussion 1073.
224. Jacobs MJ, Eijssman L, Meylaerts SA, Balm R, Legemate DA, de Haan P, Kalkman CJ, de Mol BA. Reduced renal failure following thoracoabdominal aortic aneurysm repair by selective perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998 Aug; 14(2):201-5.
225. Schepens MA, Defauw JJ, Hamerlijnck RP, Vermeulen FE. Risk assessment of acute renal failure after thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Surg* 1994 Apr; 219(4):400-7.
226. Küçükler ŞA, Astan A, Taşdemir O. T. Klin. Kalp Damar Cerrahisi, Aort Cerrahisi Özel Sayısı. 2005; 1:99-104.
227. Nypaver TJ, Shepard AD, Reddy DJ, Elliott JP Jr, Ernst CB. Supraceliac aortic cross-clamping: determinants of outcome in elective abdominal aortic reconstruction. *J Vasc Surg* 1993 May; 17(5):868-75; discussion 875-6.