

T.C.
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı

**TORASİK AORTİK KROS-KLEMP İLE OLUŞTURULAN
İSKEMİ-REPERFÜZYON MODELİNDE SPİNAL KORD İSKEMİSİ,
NÖROLOJİK HASAR
VE METOKLOPRAMİDİN ETKİSİ**

T 88665

UZMANLIK TEZİ

Dr.Zekeriyya ALANOĞLU

Tez Yürütücü Öğretim Üyesi
Prof.Dr.Sacide Demiralp

ANKARA-2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesindeki yardım ve desteklerinden dolayı Doç.Dr.Mehmet Oral'a, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr.Esra Erdemli'ye ve Biyokimya Ana Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç.Dr.Orhan Canbolat'a şükranlarımı sunuyorum.

Ayrıca emeği geçen tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Yetiştirme Laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	7
HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER	7
SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ	10
METOKLOPRAMİD	16
SPİNAL KORD İSKEMİSİ	18
MATERYAL METOD	24
BULGULAR	31
TARTIŞMA	51
SONUÇ	69
ÖZET	70
KAYNAKLAR	72

GİRİŞ VE AMAÇ

Torasik yada abdominal seviyelerde aortaya kross klemp uygulamaları, anevrizma cerrahisindeki teknik yenilikler, periferik vasküler cerrahi girişimlerinin günümüzde daha kolay uygulanabilir olması ve aorta aracılıklı tanısal işlemlerin yaygınlaşmasının getirdiği yaralanmalar nedeniyle, giderek artış göstermektedir. Kros klemp uygulaması bu tür bir cerrahi işlem için kesin gerekli olmasına karşın, bu uygulamanın oluşturduğu komplikasyonlar hastanın yaşamı açısından sorun yaratabildiği gibi, anestezi ve cerrahi da güç durumda bırakabilmektedir. Torakoabdominal anevrizma cerrahisinin sonuçlarını inceleyen çalışmalar görülen komplikasyonları birkaç başlık altında ortaya koymuştur. Postoperatif ilk 30 gündeki mortalite %8-35 arasında iken tam yada kısmi parapleji %16-38, myokard infarktüsü %11, solunum yetmezliği %36, böbrek yetmezliği %18-27 ve gastrointestinal sistem ile ilgili komplikasyonlar %7 oranında görülmektedir.^{1, 2} Kros-klemp uygulaması sırasında klemp distalinde kalan organlarda iskemi gelişmekte ve bu durum klemp kaldırıldıktan sonra vazoaaktif ajanlar ile mediatörlerin salınmasına neden olmaktadır. Iskemi ile karşı karşıya kalan en önemli organlar arasında böbrekler, gastrointestinal sistem organları, ekstremit kasları ve medulla spinalis sayılabilir. Daha önce bahsedilen vazoaaktif ajanlar, çeşitli mediatörler, klempin kaldırılması sonucu oluşan hemodinamik değişiklikler ve iskemik organ hasarına bağlı organ yetmezlikleri yüksek orandaki komplikasyonların nedenleridir.²⁻⁴ Aortik kros-klempin uygulanma seviyesi ve süresi, daha önceden var olan tıkalı damar hastalığı sonucu gelişmiş olan kollateraller, düşük kardiyak status, uygulanan cerrahi yöntem ve seçilen anestezi tipi gibi birbirinden farklı etkenlerin tümü aortik klemp sırasında ve sonrasında oluşan hemodinamik değişiklikleri ve sonuçları etkilemektedir.²⁻⁵ Proksimal aorta kros-klemp uygulamalarında

klempin üst kısmında kanlanan bölümde kan akımı artmasına karşın oksijen alımı ve kullanımı azalmaktadır. Deltoid kasta yapılan incelemede kreatinin fosfokinaz ve intrasellüler inorganik fosfatta azalma ile glikolitik aktivitede artma ortaya konulmuştur. Bu durum bir paradoks olarak görülse dahi, iskemik hücre hasarı yönünden sadece klemp altında kalan dokuların değil, tüm organların tehlike altında olduğunu göstermektedir.^{4, 6} Torasik aortaya kross klemp yerleştirilmesi, daha önceden de değinildiği gibi kross-klempin altında kalan bölgedeki kan akımında azalma, iskemi ve kan akımının maldistribüsyonuna yol açar. ^{4, 6-8} Torasik aortanın klempe edildiği durumlarda; splanik bölgelerden kalbe yönlendirilen kan akımının, myokardın diastol sonu segment uzunluğunda saptanan artışının yaklaşık %70'inden sorumlu olduğunu ve torasik aortanın klemplenmesinin vücudun üst bölgesindeki kan akımında iki kat, klempin proksimal bölgelerindeki kaslara giden kan akımında ise üç kattan fazla artışa yol açtığını gösteren çalışmalar vardır.^{6, 9, 10}

Spinal kord iskemisi ve buna bağlı olarak gelişen nörolojik hasar torasik kross-klemp uygulamalarının en istenmeyen ancak en sık görülen komplikasyonlarından biridir.¹¹ Aortik kross klempin seviyesi, süresi, hastanın yaşı, intraoperatif hipotansiyon, aortada diseksiyon varlığı, preoperatif hazırlığa imkan tanımayan acil cerrahi girişim varlığına bağlı olarak nörolojik hasar insidansı ve ciddiyeti değişebilmektedir.¹² Nörolojik hasar en ciddi olan parapleji ile bölgesel duyusal kusur arasında değişik boyutlarda olabilir. Spinal kord iskemisinde kordun arteriyel kanlanması önemli bir rol üstlenmektedir. Aşağı torasik ve üst lomber aortadan köken alan Adamkiewicz arteri aşağı spinal kord ön boynuz kan akımının önemli bir kısmını karşılar.^{13, 14} Bu arterin üst kısmından yerleştirilen aorta klempesi esnasında özellikle ön boynuzda olmak üzere iskemi kaçınılmazdır. İskemi süresi yine nörolojik hasar için belirleyici bir

faktördür. Yapılan araştırmaların ortak sonucu olarak 30 dakika altındaki klemple uygulama süreleri spinal iskemi yönünden emniyetli olarak kabul edilmektedir.¹⁵⁻

¹⁷ Bu şekilde parapleji bildirilmişse de bu parapleji büyük oranda geri dönüşlüdür.¹⁵⁻¹⁷

Spinal iskemi sonrası yeniden perfüze olan kordda reperfüzyon hasarı tanımlanmıştır.¹⁸⁻²¹ Serbest oksijen radikalleri (SOR), bir tek elektronun bir molekülün dış yörüngesine eklenmesiyle oluşan yüksek reaktivitesi olan kimyasal bileşiklerdir. Bir başka şekilde bu moleküllere tek sayıda elektrona sahip moleküller de denilebilir.²²⁻²⁵ Serbest oksijen radikalleri arasında süperoksid anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali sayılabilir ki, bu moleküller nonspesifik olarak hücrenin tüm organellerine etki ederek, hücre işlevlerinde değişikliğe neden olmaktadır.^{21, 23} Hücre membranı, içerdiği yüksek oranda lipid yapı nedeniyle, SOR'un en çok yıkıma uğrattığı hücrenin homeostasisi açısından en önemli parçalarından biridir.^{22, 24, 25} Hücre membranları polian-satüre yağ asitleri ve fosfolipitlerden oluşmaktadır. SOR, lipid peroksidasyonunu tetikleyerek hücrede yapısal ve fonksiyonel hasara neden olmaktadır.²⁴ Lipit peroksidasyonu lipit molekülü içindeki iki doymamış bağdaki metilen grubundan bir hidrojen atomunun kopartılması şeklindeki kompleks bir reaksiyondur. Bu reaksiyon sonucunda membran lipid yapısı bozulur ve lipit peroksitler, lipit hidroperoksitler ve aldehitler oluşur. SOR'un etkilediği diğer hücre yapıtaşları arasında proteinler vardır. Proteinler hücre fonksiyonunda homeostaz ve iyon transportunu sağlayan önemli moleküllerdir. Proteinler arasında en çok doymamış ve sülfür içerikli olanlar ile nükleik asitler tehlike altındadırlar.²⁴ Reperfüzyon hasarı, en az iskemi kadar nörolojik hasarda belirleyicidir. Buna göre serbest oksijen radikallerin spinal kordda oluşması,

buna bağılı tetiklenen mekanizmalar ile nöronal dokuda yıkım ve hasar meydana gelmektedir.¹⁸⁻²⁰

Spinal kord iskemisi sonrası nörolojik hasarın varlığı ile spinal korddaki histolojik değişiklerin ilişkilendirilmesi pek çok deneysel çalışmaya konu olmuştur.²⁶⁻²⁹ Major nörolojik hasarın varlığında bazı çalışmalar belirgin morfolojik değişiklikleri belirlemişken bazı çalışmalarda da major hasara rağmen spinal kord ön boynuzunda non spesifik değişiklikler belirlenmiştir.²⁶⁻²⁹ Spinal korddaki iskemik değişiklikler hem ışık mikroskobu hem de elektron mikroskobu ile incelenebilir. Elektron mikroskobu aracılığı ile hücre boyutunda sonuç alınabilirken, ışık mikroskobunda daha geniş alanlar aracılığı ile ön boynuz global olarak değerlendirilebilmektedir.²⁹ Deneysel araştırmalarda spinal korddan servikal, torakal ve lumbal bölgeden örneklemeler yapılmakta ve sonuçlar iskemik değişiklikler açısından karşılaştırılmaktadır. Akut iskemik hasarın histolojik yansıması olarak değişik boyutlarda eosinofilik perikarya, karyopiknoz, perikaryal şişme ve nükleer disintegrasyon ile kapiller hemoraji sayılabilir.^{26, 27, 29}

Torakik aorta kros-klemp yerleştirilmesi sonucu gelişen spinal iskemi ve nörolojik hasarı önlemek yada azaltmak için birçok yöntem ve ilacın kullanımı araştırılmıştır.²⁶⁻³⁹ Bu araştırmaları birkaç başlık altında birleştirmek mümkündür. Buna göre bazı araştırmacılar spinal hasarı engellemek için spinal kordu iskemik hasara karşı dirençli kılabilmek için önerilerde bulunmuşlardır. Lokal yöntemler arasında esas operasyon öncesi spinal kordda iskemik ön hazırlık yapılması,¹⁷ perfüzyon basıncını arttırmak için serebrospinal sıvının drene edilmesi,^{16, 18} serebrospinal sıvının soğutulması^{12, 26, 31} ve serebrospinal sıvıya steroid uygulanması gibi birçok yöntem sayılabilir.¹⁶ Spinal kordun kanlanmasını sağlamak için, anterior spinal artere anastomoz ve kros-klemp

proksimalinden distaline bypass yapılması sayılabilir.^{13, 39} Serbest oksijen radikallerinin iskemi-reperfüzyon hasarındaki rolü nedeniyle bazı araştırmacılar serbest radikal temizleyici ilaçların sistemik kullanımını önermişlerdir. Bu amaçla en sık kullanılan ajan polyethylene glycol ile konjuge edilmiş süperoksit dismutaz ve katalazdır.¹⁸⁻²⁰ Bu çalışmalara ek olarak spinal korddaki perfüzyonu arttırabilmek için vazodilatör ajanlar kullanılmıştır. Sodyum nitroprusid, nitroglicerol ve enoximone deneysel olarak kullanılan ajanlardır ve farklı düzeylerde sonuçlar elde edilmiştir.^{32, 34, 35} Ayrıca lokal olarak kullanılan magnezyum ve adenosin gibi nöral metabolizmayı yavaşlattığı düşünülen ajanlar deneysel çalışmalarda kullanılmışlardır.^{28, 33} Sodyum tiyopentalin daha önceden bir çok çalışmaya konu olan nöral koruyucu etkisinden spinal kord iskemisinde de faydanılanmaya çalışılmış ve yine tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir.^{30, 36} Bütün bu çalışmalar genelde deneysel olarak gerçekleştirilmiş ve birbirlerine üstünlükleri hem deneysel yöntemler hem de deneklerin birbirlerinden genelde farklı özellikler göstermesinden dolayı gösterilememiştir. Bu çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlar mutlak suretle klinik uygulama alanına taşınmalıdır.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar bir ön hipofiz hormonu olan prolaktinin immün stimülatör etkisi olduğunu ve hemorajik şoka bağlı deprese immün yanıtı düzelttiğini göstermektedir.⁴⁰ Anestezi uygulaması sırasında bulantı ve kusmayı önlemek için sık kullanılan bir benzamid olan metoklopramidin prolaktin sekresyonunu arttırdığı ve prolaktin sekresyonundaki artışında metoklopramidin hipotalamustaki dopamin reseptörlerini santral olarak antagonize etmesinden kaynaklandığı bildirilmektedir.⁴¹ Son yıllarda nöroendokrin sistem ile immün fonksiyon arasında bir bağlantının mevcut olduğu, bir ön hipofiz hormonu olan prolaktin uygulanmasının hemorajik şoktan

sonra gelişen immün sistem depresyonunu önlediği, hemoraji ve hemorajik şokunda iskemi reperfüzyon hasarına bağlı bütün kaskatları inaktive ettiği bildirilmektedir.⁴² Metoklopromid'in yine prolaktin gibi hemorajik şoka bağlı deprese makrofaj immün fonksiyonunu arttırdığı saptanmıştır.⁴² Metoklopromidin bu imm nmodulat r y n  ve muhtemel hücre koruyucu etkisi kros klempe sonrası gelişen spinal kord iskemisi ve devamındaki iskemi-reperfüzyon hasarındaki etkileri halen ortaya konulamamıştır.

Yapılan  alışmalar sonucunda elde edilen bütün verilere rağmen halen spinal iskemi sonucu gelişen nörolojik hasarı efektif ve mümkün olduğu kadar noninvaziv bir yöntemle engellemek mümkün olamamıştır. Bu araştırmanın amacı, son dönemde immünomodülatör rolü ortaya konulmuş olan metoklopromidin, kros klempe bağlı spinal kord iskemi-reperfüzyon modelinde nörolojik hasar ve spinal doku kesitlerinde histolojik değişikler üzerine etkisini ortaya koymaktır.

GENEL BİLGİLER

TORASİK AORTAYA KROS-KLEMP YERLEŞTİRİLMESİ VE KALDIRILMASINA BAĞLI HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Aortik kros-klemp uygulanmasında arteriyal hipertansiyon en dramatik ve en sık görülen hemodinamik değişiktir. Ani arteriyal hipertansiyon aortadaki akıma karşı gelişen direnç ve artan afterloada bağlıdır. Sol ventrikül sistol sonu duvar gerginliğinde ve sistemik kan basıncında artma bu durumu tamamlayıcıdır. Aynı zamanda torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmesi, klempsiz dönemde uzun süre kanın göllenebildiği bir alan olan splanik sistemin devre dışı bırakılmasına neden olmaktadır. Bir başka şekilde splanknik venöz damarlarda venöz basınç azaldığında kollapsa yol açarak arteriyel damarlardan venöz damarlara kan akımının azalmasına ve venöz kapasitansta azalma oluşmaktadır. Bu durum ise venöz dönüş ve kalp debisini artırmaktadır.^{2,3,7,43,44} Inferior vena kavanın klempe edildiği bir çalışmada diastol sonu myokard segment uzunluğunda ve sistemik arter basıncındaki artmanın azaldığı gösterilmiştir. Torasik aortanın klempelenmesi klempin proksimalinde klemp öncesine göre sistemik arter basıncında iki kat, kas dokusu kanlanması da üç kat artmaya neden olmaktadır.

Torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmesi, sistemik vasküler rezistansta (SVR) artma ve kalp debisinde (CO) düşmeye neden olur. Bu değişiklikler klasik olarak sol ventrikülün ejeksiyonuna karşı aortada ani direnç artışı ve bunu takiben de sol ventrikül sistol sonu volümünde artış ve ejeksiyon fraksiyonunda azalışa bağlanır. Proksimal aorta segmentinde meydana gelen ciddi hipertansiyon (proksimal hipertansiyon) ve sol ventrikül ejeksiyonunda ani

direnç artışı farmakolojik veya mekanik dekompresyon yapılmadığı takdirde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma, atım volümünde (SV) %30 ve CO'da yaklaşık olarak %40 azalmaya ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ile ölçülen sol ventrikül diastol sonu basıncında ise (LVEDP) ani artışa neden olur.^{2,3,7,47} Bu hemodinamik değişiklikler tedavi edilmediği takdirde akut sol ventrikül dilatasyonu ve yetmezliği, mitral kapak yetmezliği, belirgin akciğer ödemi ve terminal ventriküler fibrilasyona yol açar.⁷ Bu nedenle önceden iskemik kalp hastalığı veya miyokardial kontraktilite bozukluğu olan hastalar veya ventriküler disfonksiyon eğilimi olanlar öncelikle sol ventrikül yetmezliği ve/veya miyokard infarktüsü gelişmesine adaydır. Miyokardial oksijen gereksinimi ventrikül duvar geriliminin artması nedeni ile artar ve artmış ventriküler diastolik basınç nedeni ile subendokardial damarlar komprese olur. Sonuç olarak hızla miyokard iskemisi gelişir. Bu da ventrikül performansının biraz daha bozulmasına neden olur. Proksimal aortik basınçta ani artış bir yandan da serebral sirkülasyona yansiyarak serebral kan akımının otoregülatuar limitlerinin aşılmasına, sonuç olarak da; serebral kanamalara veya intrakranial basınçta artışa neden olabilir.^{2,3}

Toraksik aortaya yerleştirilen klempin, cerrahi onarımı takiben kaldırılması da önemli hemodinamik değişikliklere neden olur.¹⁻⁴ Klempin kaldırılmasına bağlı en tutarlı hemodinamik değişiklikler SVR ve arteriyel basınçta düşme görülmesidir.^{2,43} Klempin kaldırılmasının kalp debisi üzerinde oluşturduğu etkiler bakımından çalışmalar arasında tutarsızlıklar mevcuttur. Kalp debisinin değişmediğini, arttığını veya azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur^{2,43,44}.

Klempin kaldırılmasına gösterilen yanıtın en önemli komponentlerinden biri "reaktif hiperemi" gelişmesidir. Reaktif hipereminin açıklanmasında çeşitli hipotezler öne sürülmüştür. Stimulusun kalkmasına miyojenik yanıt nedeni ile

damarlarda genişleme, oklüzyonun altında kalan bölgelerde vazodilatör maddelerin birikmesi ve anoksi nedeni ile vasküler düz kasın gevşemesi, en çok kabul gören hipotezler arasındadır.²

Aortaya kros-klemp konması ile ilişkili homeostatik yanıtta nötrofiller, sempatik sinir sistemi, renin-anjiyotensin sistemi, kompleman sistemi ve iskemi reperfüzyon hasarı ile ilişkili serbest oksijen radikalleri gibi çeşitli hormonal faktörler ve mediatörlerin de önemli etkileri mevcuttur.^{2, 4, 5, 6, 43, 44}

Kross-klemp yerleştirilmesi ve klempin açılması sırasında özellikle klempin altında kalan iskemik dokulardan drene olan kanda metabolik asidoz ve laktat konsantrasyonunda artma oluştuğunu gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.^{2, 3, 7, 44} İnsan ve hayvanlarda kros klemp sırasında renin-anjiyotensin aktivitesinde ve katekolamin düzeylerinde artış olduğu da saptanmıştır.^{2, 3, 7, 44-46}

Özet olarak aortaya kros klemp yerleştirilmesi ve klempin kaldırılması, vücuttaki hemen hemen tüm organlarda ciddi homeostatik bozukluklara neden olur.

Bu nedenle kros-klempe bağlı patofizyolojik mekanizmaların ayrıntılı ve tam olarak anlaşılması, etkin ve nedene odaklanmış rasyonel işlemlerin yapılmasına olanak sağlayarak mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkıda bulunabilir.

SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ VE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

Serbest oksijen radikalleri, bir molekülün dış yörüngesine bir tek elektronun eklenmesiyle oluşan yüksek reaktivitesi olan kimyasal bileşiklerdir. Kısaca tek sayıda elektrona sahip olan moleküllerdir.^{47,48} Bir başka tanımlama ile oksijen radikalleri moleküler oksijen metabolizması ve suya dönüşüm sırasında ortaya çıkan dış halkasında çiftlenmemiş elektron bulunan reaktif moleküllerdir.^{21-25, 47,48} Anyon, katyon veya nötral durumda bulunabilen serbest radikaller; diğer moleküllerle hızla kimyasal reaksiyona girerek molekül yapısını değiştirirler. Dış halkalarında bulunan çiftlenmemiş elektronu bir başka moleküle vererek veya başka bir molekülden elektron alarak stabil hale gelirler. Bu nedenle serbest radikaller oldukça reaktif ve saldırgan moleküllerdir.

Normal koşullarda oksijen dört adet elektron edebilir. Bir elektron eklenmesi süperoksit anyonu (O_2^-) oluşumuna neden olur. İki elektron eklenmesi hidrojen peroksit (H_2O_2), üçüncü elektronun eklenmesi hidroksil radikalinin ($\bullet OH$) oluşmasına neden olur. Son olarak dördüncü elektron eklenirse su (H_2O) oluşur. Süperoksit anyonu ve hidroksil radikali enerji ihtiyaçlarını diğer moleküllerden elektron çalarak giderdikleri için bunlara okside edici ajanlar adı verilir. İskemi esnasında dokudan salınan Fe^{++} iyonları; fenton reaksiyonu ile süperoksit radikallerinden olan ve reperfüzyon sırasında oluşan sellüler hasardan daha çok sorumlu hidroksil radikale dönüşümü kolaylaştırması nedeni ile önemlidir.⁴⁷⁻⁵⁵

Solunum zincirinin son molekülü olan oksijeninin normal metabolizması yani elektron alarak suya indirgenmesi sırasında oksijen tüketiminin %1-2'si kadar süperoksit ve hidrojen peroksit yapımı söz konusudur. Şok, arteryal tromboembolizm, ince barsak torsiyonu, strangülasyon, aorta kros klemp

konulması gibi patolojik durumlarda ksantin oksidaz metabolizması, nötrofil aktivasyonu, katekolamin oksidasyonu, prostoglandinler aracılığı ile oluşan oksijen radikallerinin etkin şekilde temizlenmemesi halinde bu radikaller; nükleik asitleri, lipitleri, karbonhidratları ve glikoproteinleri de içine alan tüm biyolojik materyallerle bir zincir reaksiyonuna girerek reversible daha çok ise irreversible değişikliklere neden olurlar.^{24, 56, 57} Bahsedildiği gibi bütün hücre komponentleri serbest oksijen radikallerine duyarlıdır. Hücre membranını oluşturan lipitler, özellikle doymamış çift bağ içeren serbest oksijen radikal etkisi ile lipit peroksitler, lipit hidroksi peroksitler ve aldehidler oluştururlar. Serbest oksijen radikallerinin saldırdığı ikinci bir bölge ise hücrenin iyon transportunu ve hemostazını sağlayan membran proteinleridir. Buradan da açıkça anlaşılacağı gibi, oksidan stres hücre membranının en önemli iki komponentinin direkt fonksiyonlarını bozmaktadır.⁴⁸

İskemi ve reperfüzyon esnasında hücrede artmış olan serbest oksijen radikallerinin bazı kaynakları vardır.^{47, 48} En önemli kaynak olarak mitokondriler gösterilmektedir. İskemi sırasında elektron transport zincirinin bölümleri azalmaktadır. Kalan moleküler oksijen ve süperoksit anyonu ile reaksiyon yaparlar. Reperfüzyon ile tekrar enerji gereksinimi olduğu zaman ADP azlığına bağlı olarak sitokrom oksidaz azaldığından serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Özellikle periferik dokular ile sinir sisteminde ksantin dehidrogenaz enzimin iskemi sırasında gösterdiği değişim, serbest oksijen radikallerinin oluşumu için belirleyicidir. Ksantin dehidrogenaz enzimi iskemi esnasında ve takip eden reperfüzyon döneminde ksantin oksidaza dönüşüm gösterir ve hipoksantin ve ksantin ürik aside dönüşümünü katalizler. Reperfüzyon sırasında oksijen bu sistemle indirgenir. Bu sistemik yanıt sırasında serbest oksijen radikalleri hücre membranlarında araşidonik asid kaskadı içinde

katekolaminlerin oto-oksidasyonu ile oluşabilir. Bu mekanizmalar ile birlikte duyarlandırılmış nötrofillerden kaynaklanan serbest oksijen radikalleri doku hasarında önemli rol üstlenirler.⁵⁰⁻⁵⁴

Atmosferde serbest oksijenin artması ile; oksijen radikallerinin toksik etkisine maruz kalan organizmalarda oldukça kompleks bir savunma sistemi gelişmiştir. Antioksidanlar radikal oluşumunun engelleyicisi olarak görev alırlar. Enzimatik ve nonenzimatik antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır. Enzimatik antioksidanlar arasında SOD, glutatyon peroksidaz, glutatyon S-transferaz, glutatyon redüktaz, katalaz, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve epoksit hidroksilazlar sayılabilir. Bunu yanında nonenzimatik antioksidanlar ise vitamin E, Vitamin C, glutatyon, flavanoidler, butillenmiş hidroksi anizol, butillenmiş hidroksi toluen, tiol bileşikler, beta karoten, ürat, seruloplazmin, transferin, albumin, haptoglobulin, likopen, desferoksamin, mettalotiyonein, bilirubin ve ubikinon olarak sayılabilir.^{24, 56-60}

İskemi ve reperfüzyon hasarının önlenmesi yada en asgariye indirgenmesi amacıyla pekçok farklı deneysel modellerde farklı antioksidan sistemlerin uyarılması esasına dayalı olarak araştırmalar yapılmıştır. Ancak bu araştırmaların hemen tamamı deneysel safha ile sınırlı kalmış ve hem tartışmalı sonuçları hem de modellerin klinik uygulamaya uyarlanmasıdaki imkansızlıklar nedeniyle yeni araştırmalara ihtiyaç doğurmuştur.

İskemi sırasında hücrenin büyük bir kısmı anoksiye bağlı biyokimyasal ve patolojik değişiklikler altındadır. Küçük bir kısmında iskemi sonunda geri dönüşümsüz hasar ve nekroz oluşur. Hücresel enerji depolarının boşalıp, toksik metabolitlerin birikiminin hücre ölümüne neden olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar vardır.^{4, 59, 61, 62} Enerji depolarında azalma ile daha önce bahsedilen mekanizmalara ek olarak iyon hemoztazı bozulur. İyon hemoztazındaki en

önemli değişiklik potasyumun hücre dışına, kalsiyumun ise hücre içine doğru yönelmesidir. Kalsiyumun hücre içinde aşırı kümülasyonu elektron transport zincirinde hasara neden olur. Ayrıca ksantin oksidazın aktivasyonuna neden olan kalsiyum duyarlı proteaz aktivasyonu oluşur ki net sonuç serbest oksijen radikallerinin oluşumudur. Bunların sonucu olarak hücrede hem iyon dengesizliği ile oluşan hücresel ödem, asidoz, mitokondriyal membran disfonksiyonu gelişir, hem de serbest oksijen radikalleri aracılığı ile hücre membran yapısında farklılaşmalar oluşur. Hücresel iskemi, proteinlerin ve lipitlerin korunmasında önemli rol oynayan glutatyonun azalmasına yol açar.⁶²⁻⁶⁴ Yapılan çalışmalarda kalsiyum kanal blokürlerinin iskemi reperfüzyon hasarında koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermiştir.⁶⁵

İskemi sırasında açığa çıkan katekolaminler de oksidasyon potansiyeline sahiptir ve iskemiye cevapta anlamlı seviyelere yükselen katekolaminler iskemik hasarın nedeni olarak gösterilmişlerdir.⁶²

İskemi sonrası oksidatif fosforilasyonun olmamasına rağmen ATP'nin sentezlenmesindeki yetersizlik sonucu adenosin, inozin, hipoksantin, ksantin, AMP gibi adenin nükleotidleri oluşur. Reperfüzyon sırasında reaktif oksijen metabolitlerinin major kaynağı olan ksantin oksidazın substratı olan hipoksantin konsantrasyonu ile aortik oklüzyon süresi arasında doğru ilişki gözlenmiştir. Ksantin oksidaz, normal koşullarda noniskemik sağlıklı hücrelerde NAD⁺ 'ye bağlı dehidrogenaz formundadır. Bu formda iken pürin oksidasyonu sırasında süperoksid veya hidrojen peroksid oluşumu söz konusu değildir. Doku iskemisi sırasında ksantin dehidrogenaz enzimi radikal üreten oksidan forma dönüşür. Bu da serbest oksijen radikallerini oluşturarak reperfüzyon sırasında hücresel hasara neden olabilir.^{2, 24, 54, 66, 67}

Bir süre iskemik kalan organların reperfüzyonu kendini arteryal vazospazm, intertisyel ödem ve hemorajiye bağlı iskemi, venöz kollaps gibi mikrovasküler değişiklikler ve lökosit migrasyonu, adezyonu, platelet agregasyonu gibi hücre disfonksiyonu ile kendini gösteren ve reperfüzyon hasarı adı verilen doku hasarına sebep olabilir.^{24, 62, 68}

Klempin açılması ile oluşan cevabın önemli komponentlerinden biri reaktif hiperemidir. Bu durum stimulusun kaldırılması ile vasküleritenin pasif dilatasyonu, oklüzyonun distalindeki dokulardan vazodilatasyon, metabolitlerin birikimi ve anoksinin düz kas vazodilatasyonu mekanizmaları ile oluşur.^{2, 68} Maksimum hiperemik cevap klemp açılmasından 15 dakika sonra görülür. Akım başlangıçtaki reaktif hiperemiyi izleyerek genelde düşer. Bu azalmanın nedeni endotelial hücrede şişme, nitrik oksit salınımında bozulma, platelet nötrofil ile kapiller oklüzyondur. Aynı zamanda bu nedenlere kompleman aktivasyonu endotelial geçirgenliğin artması, süperoksid radikallerinin oluşumu ve sitokin salınımı eşlik eder.⁶²

Reperfüzyon hasarının fizyopatolojisinde polimorf nüveli lökositler ve reaktif oksijen metabolitleri önemli rol oynar. Reaktif oksijen molekülleri postiskemik dokularda lipid peroksidasyonu, inflamatuvar maddelerin oluşumu ve nötrofil aktivasyonuna neden olur.

Hidroksil radikallerinin başlattığı lipid peroksidasyon; hidroksi peroksit radikallerin lipid hidroperoksidaz ve malondialdehit gibi lipid ürünü radikallerin ve degradasyon ürünlerinin oluşumuna neden olur. Bu nedenle malondialdehit düzeyi ölçümü ile lipid peroksidasyonunu değerlendirmek mümkün olabilmektedir.^{24, 56, 63}

Nötrofiller, moleküler oksijeni süperoksida indirgeyen nikotin amid adenin dinükleotid oksidaz enzimi taşırlar. Ayrıca aktive olmuş nötrofiller hidrojen

peroksid ve klor iyonlarından meydana gelen hipoklorik asid oluşumunu katalize eden miyeloperoksidaz enzimi salgılarlar. Hipoklorik asid hidrojen peroksitten yüz kat daha potent bir oksidandır. Hipoklorid asid sülfhidrillerin oksidasyon yolu ile, hem proteini ve sitokrom inaktivasyonu, aminoasit ve proteinlerin degradasyonuna neden olarak sitotoksik etki gösterir. Böylece lökositler; kalp, ince bağırsak, iskelet kası, beyin, mide, akciğer ve böbrekte iskemi reperfüzyon hasarı oluşturur. Doku myeloperoksidaz enzimi aktivitesi tayini ile nötrofil göçü değerlendirilebilir. Süper oksid düzmütaz (SOD) veya alloprünol verilmesinin, reperfüzyondan sonra mukozal myeloperoksidaz aktivite artışını önemli olarak azalttığı ve böylece mikrovasküler endotelel lökosit göçü ve adezyonunu azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktive olmuş nötrofiller, mikrovasküler ve parankimal hasar oluşturabilen elastaz ve kollajenaz gibi enzimleri de salgılarlar.^{2, 24}

Yapılan bir diğer çalışmada nötrofillerin kemotaksisi, agregasyonun ve adezyonunda rol oynayan CD₁₈'e spesifik monoklonal antikor kullanımı ile mikrovasküler permeabilite artışının ve myeloperoksidaz aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir. Süper oksit radikallerinin invitro olarak lökosit agregasyonunu inhibe eden nitrik oksidi inaktive ederek de lökosit agregasyon ve adezyonuna neden olduğu düşünülmektedir.^{4, 69}

Özet olarak iskemik dokuların reperfüzyonu ile ortaya çıkan oksijen radikallerinin başlattığı lipit peroksidasyonu, sülfidril oksidasyonu, protein denatürasyonu, hem protein ve sitokrom inaktivasyonu ve lökotrien B₄ (LT₄), trombosit aktive edici faktör (PAF), C_{5a} gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımı, hücrel fonksiyonların bozulmasına ve nekroza neden olur.^{4, 24, 66-70}

Reaktif oksijen radikallerinin reperfüzyon hasarını oluşturduğunun en güzel kanıtlarından birisi, bu sitotoksik oksidanların üretimini engelleyen veya

üretmiş oksidanları yakalayan ajanların kullanılması halinde hasar gelişmemesidir. Bu ajanlardan birisi süperoksid tutucu bir enzim olan SOD'dur. SOD ve polietilen glikol ile konjuge SOD reperfüzyonun neden olduğu permeabilite artışını engeller. Katalaz, hidrojen peroksidin su ve oksijene parçalandığı reaksiyonu katalizler ve çeşitli iskemi reperfüzyon modellerinde koruyucu etkisi gösterilmiştir. Dimetil sülfoksid (DMSO), dimetil tiyoüre, mannitol, desferoksamin, transferrin gibi non enzimatik etkili antioksidanlar da vardır.^{2, 4, 51, 56, 57, 61, 68}

METOKLOPRAMİD

Anestezi uygulaması sırasında bulantı kusma tedavisinde, Yoğun Bakım Ünitelerinde ise gastrik hipomotilitenin medikal tedavisinde sık kullanılan prokinetik ajanlardan biri bir benzamid olan metoklopramiddir. Metoklopramid, yapısal olarak prokainamid ile ilişkili olmakla beraber lokal anestezik ve antiaritmik etkisi mevcut değildir.

Farmakolojik etkiler

Metoklopramid, bir dopaminerjik antagonist olup, dopaminerjik blokaja bağlı karakteristik santral sinir sistemi etkilerinin çoğuna neden olur. Metoklopramid uygulamasına bağlı en önemli etkiler kusmanın ortadan kaldırılması ve hiperprolaktinemidir. Hiperprolaktinemi kadınlarda galaktore, memede hassasiyet ve menstrüel düzensizliklere neden olur. Metoklopramidin antipsikotik etkisi olmamakla beraber özellikle yüksek dozlarda önemli ekstrapramidal semptomlar, anksiyete ve depresyona yol açabilir.

Metoklopramidin bunların dışında baş dönmesi ve sersemlik gibi diğer yan etkileri de mevcuttur.⁷¹

Gastrointestinal sistemde metoklopramid, özefagustan proksimal ince barsağa kadar olan kısımda düz kas motilitesini artırır, mide boşalmasını ve barsak içeriğinin duodenumdan ileoçekal valve geçisini hızlandırır. Antrumdaki kontraksiyonları arttırırken, midenin yukarı kısmındaki rölaksasyonu azaltır. Bu nedenle de tüm bu etkilerin kombinasyonu ile midenin boşalmasını hızlandırır ve duodenum ve mideden özefagusa refluyu azaltır. Bu etkiler prokinetik bir ajan olarak kullanımında önemli olmakla beraber bazı barsak problemlerine yol açabilir. Metoklopramidin kolon motilitesi ve gastrik sekresyonlar üzerine herhangi bir etkisi mevcut değildir.^{42, 71}

Metoklopramidin prokinetik etkisinin hücresel mekanizmalarının ne olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Yukarıda da belirtildiği gibi metoklopramid bir dopaminerjik antagonisttir ve dopaminerjik agonistlerin sistemik ya da lokal uygulanmalarına bağlı GI etkileri ortadan kaldırır. Metoklopramidin prokinetik etkisinin atropin ve diğer muskarinik ajanlar ile bloke edilebilmesi nedeni ile mezenterik nöronlardan asetilkolin salınımına neden olarak bu etkileri oluşturduğu düşünülmektedir. Metoklopramidin asetilkoline yanıtta artışa yol açarak da bu etkileri oluşturması olasıdır.

Farmakokinetik özellikleri

Metoklopramid oral ve intravenöz yolla verildiğinde hızla ve tam olarak absorbe olur. Kan beyin bariyerini ve plasentayı hızla geçer. %30'dan fazlası değişmeden idrarla atılır ve glukuronik asit veya sülfat ile bağlanarak safra ve idrardan elimine edilir. Yarılanma ömrü 4-6 saattir. 10-15 mgr. oral, 0,1-0,2 mgr/kg IV dozlarında, bulantı kusma, gastrik hipomotilitenin medikal tedavisi

yanında, diabetik gastroparezi, özefagial reflü, kemoterapiye bağlı emezis kontrolünde de kullanılır.

Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar; hemorajiden sonra oluşan deprese immün cevabın restorasyonunda prolaktinin olumlu etkileri olduğunu ve prolaktinin glukokortikoidlerin immün hücreler üzerindeki olumsuz etkilerini antagonize ederek immünolojik reaksiyonları arttırdığını göstermektedir.⁴⁰

Metoklopramid dopamin reseptörlerini antagonize ederek prolaktin düzeyini artırır.⁴² Son yıllarda nöroendokrin sistem ile immün fonksiyon arasında önemli bir bağlantı olduğu ve bir anterior hipofiz hormonu olan prolaktin uygulanmasının da hemorajik şoktan sonra gelişen immün sistem depresyonunu önlediği saptanmıştır.⁴²

TORAKAL AORTA KLEMP UYGULANMASI VE SPİNAL KORD İSKEMİSİ

Spinal Kord Anatomisi

Spinal kordun kan ihtiyacı bir anterior ve iki de posterior spinal arter aracılığı ile karşılanmaktadır. Spinal kordun servikal ile kaudal bölge arasında uzun bir yol izlemesinden dolayı bahsedilen arterlerin orijinleri farklılaşmaktadır. Ayrıca bu durum anatomik olarak birçok varyasyon oluşmasına da neden olmaktadır.^{14, 72}

Anterior spinal arter anterior median sulkus boyunca seyreder ve iki vertebral arterin foramen magnum seviyesinde birleşmesi ile oluşur. Hernekadar anterior spinal arter bir süreklilik gösterebilse de genelde torakal bölgede kesinti oluşması söz konusudur. Servikal bölgede bu arterler vertebral arter yada asending servikal arterlerden köken alabilirler. Üst torakal kord seviyesinde farklılaşmalar başlamaktadır. Bu bölgede ve daha alt segmentlere

doğru radiküler arterlerin kan sağlama fonksiyonu değişkendir. Alt torakal ve lumbal segmentlerde ise arteryal kanlanma radikülaris magna arter (Adamkiewics arteri) ile sağlanır. Bu arterin varyasyonları özellikle aortaya klemp uygulamaları esnasında oldukça büyük önem kazanmaktadır. Yapılan anatomik araştırmalara göre bu arter hastaların %15'inde T₅-T₈, %60'ında T₉-T₁₂ ve %25'inde ise L₁-L₅ arasından köken alır. Radiküler arterin bu anatomik varyasyonu ve spinal kanalın ön bölgesinin kanlanmasının sadece bu sisteme bağımlı olması; aortaya klemp uygulanması esnasında kord iskemisini kaçınılmaz kılmaktadır. Yerleştirilen klempin aortadaki seviyesine bağlı olarak nörolojik komplikasyon oranı değişmektedir. Lumbosakral spinal kordun özellikle ön boynuz kanlanması hipogastrik ve sakral arterlerden sağlanmaktadır.^{14, 72}

Posterior spinal arter ise vertebral yada posterior inferior serebellar arter ile oluşmaktadır ve spinal kordun her iki yanından kaudala doğru uzanmaktadır. Posterior spinal arterler anterior eşlerine oranla çok daha fazla bütünlük gösterirler. Bu arterlerin orijinleri bulundukları segmentle farklılıklar gösterir. Bunların arasında vertebral, servikal ve posterior interkostal arter sayılabilir.⁷²

Spinal kordun yan segmentlerinin kanlanması ön ve arka segmentlerden köken alan dallar ile olur. Bu kan dolaşımı genelde yeterlidir. Ancak ön ve arka sistem arasında anastomozların olmaması ve bu arterlerin end arter olmamaları bu arterleri esansiyel ve iskemi esnasında belirleyici şekle sokmaktadır.^{14, 72}

Torakal Aortaya Klemp Uygulamaları ve Spinal Kord İskemisi

Daha önce bahsedildiği gibi spinal kolonun özellikle torakal bölümünün arteryal kanlanması farklılık gösterir. Bu arterlerin terminal arter olmaları ve anastomoz yapmamaları nedeniyle torakal kolonun ön kısmı iskemiye oldukça

duyarlıdır. Ön boynuz lezyonları nedeniyle, torakal klemp uygulanan hastalarda ciddi nörolojik sorunlar oluşmaktadır.^{1, 2} Spinal kord iskemisi ve buna bağlı olarak gelişen nörolojik hasar torasik kros-klemp uygulamalarının en istenmeyen, ancak en sık görülen komplikasyonlarından biridir.¹⁻⁴ Spinal iskemi sonucu gelişen nörolojik hasarda birçok faktörün belirleyici olduğu ortaya konulmuştur. Buna göre aortik kross klempin seviyesi, klemp uygulama süresi, hastanın yaşı, intraoperatif yada postoperatif dönemde doku perfüzyonunu ciddi boyutlarda azaltan hipotansiyon, aortada cerrahi işlem öncesi diseksiyon varlığı ve operasyon öncesi hasta hazırlığının yapılamadığı acil cerrahi girişimler nörolojik hasarın yaygınlığını ve ciddiyetini etkilemektedir.^{2-5, 12} Bunun yanında nörolojik hasarın ciddiyeti neredeyse her olguda farklılık göstermektedir. Nörolojik hasar duysal kusurdan ciddi paraplejiye kadar değişebilmektedir.

Aortaya klemp uygulaması sonrası görülen nörolojik hasarın azaltılması yada tamamen ortadan kaldırılması amacıyla hem deneysel hem de klinik birçok araştırma yapılmıştır.^{11-13, 15-20, 26-39} Bu araştırmaları bir kaç başlık altında toplamak mümkündür. Buna göre araştırmaların bir kısmı iskemik hasar öncesi spinal kordun iskemiyeye dirençli hale getirilmesi yönündedir. Ayrıca lokal yöntemler olarak da sınıflanabilecek bu çalışmalar arasında spinal kordun iskemik periyodlara tabi tutulması ve bu şekilde uzun süreli iskemiyeye hazırlanması¹⁷, serebrospinal sıvının soğutulması ile spinal kord nöronlarının metabolizmasının azaltılması,^{12, 31} spinal kordda perfüzyon basıncını arttırmak için serebrospinal sıvının drenajı^{16, 18} ve serebrospinal sıvı içine steroid uygulanması sayılabilir.¹⁶ Matsumaya ve ark. köpeklerde deneysel olarak oluşturdukları modelde 20'şer dakikalık iskemi epizodlarının uzun süreli iskemi öncesi kullanılmasının nörolojik hasarın azaltılmasında etkin olduğunu göstermişlerdir.¹⁷ Bu olumlu sonuçlara rağmen bu şekildeki bir modelin

insanlara uyarlanması imkansızdır. Serebrospinal sıvının perfüzyon basıncını arttırabilmek için drenajı çeşitli çalışmalara konu olmuştur.^{16, 18} Spinal kordun perfüzyon basıncını arttırmak için böyle bir işlemin yapılması tek başına çok olumlu sonuçlar vermez iken intratekal steroid ile kombine edildiğinde olumlu yanıtlar elde edilmiştir.¹⁶

Rejiyonel yada tüm vücuta uygulanan hipoterminin nöroprotektif etkisi daha önceden pekçok çalışma ile ortaya konulmuştur. Araştırmacılar lokalize hipotermi uygulamasının deneysel modellerde parapleji insidansını azalttığını göstermişlerdir. Hipotermi spinal korddaki nöronların metabolizma hızını azaltmakta ve bu şekilde iskemik hasar daha kısıtlı kalmaktadır. Bu şekildeki çalışmalar ileride klinik kullanım açısından parapleji insidansını azaltmak için umut vaad etmektedir. Klinik kullanımda selektif spinal kord ve serebrospinal sıvının soğutulması özel kateterler gerektirmektedir.^{12, 31}

Lokalize yöntemlerden farklı olarak bazı araştırmacılar, klemp konulması esnasında kesilen yada oldukça azalan spinal kord akımının çeşitli yöntemler ile restore edilmesi üzerine çalışmışlardır.^{1, 13, 39, 40} Araştırmacılar birbirinden farklı cerrahi bypass yöntemleri tariflemişlerdir. Bunlar arasında en sık kullanılan ve klinik kullanım alanı bulabilecek olanlar anterior spinal arter ve proksimal interkostal arterlerden Adamskiewic artere anastomozdur. Son yıllarda bu şekilde bypass uygulamaları klinik çalışmalarda kullanılmaya başlanmış ancak oldukça tartışmalı ve birbirleri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bu şekildeki bypass tekniklerinin kullanılmasında rastlanan en sık sorunlar cerrahi işlemin zorlukları ve deneyim gerektirmesi, kanama ihtimalinin oldukça yüksek olması, anastomoz sonrası yeterli akımın elde edilememesidir.^{13, 39, 40}

İskemi sonrası dokunun yeniden kanlanması sırasında reperfüzyon hasarının en az iskemi kadar hücre hasarında önemli rolü vardır. Torakal

aortaya klemp konulması sonrası gelişen nörolojik hasar aynı şekilde reperfüzyon hasarı ile yakından ilişkilidir. Bu yüzden reperfüzyon hasarı üzerine etkili olduğu daha önceden kanıtlanan ajanların sistemik yada intratekal olarak kullanımı, spinal kord hasarının önlenmesinde çok popüler olmuştur.¹⁸⁻²⁰ Bu amaçla en çok kullanılan ajanlar polyethylene glikol ile konjuge edilmiş süperoksid dizmutaz ve katalazdır. Deneysel çalışmalarda ve farklı deney hayvanlarında olumlu sonuçlar elde edilmiştir. İnsanlarda ise süper oksid dizmutaz kullanımı gelecek vaad eden bir işlem olarak görülmektedir. Bazı araştırmalar da serbest oksijen radikallerini engelleyici ajanlar ile serebrospinal sıvı drenajının birlikte kullanımının daha faydalı olduğunu bildirmektedir.¹⁸ Bizim çalışmamızın da amacı immün modulator özelliklerinin olduğu iddia edilen metaklopromidin spinal kord reperfüzyon hasarından koruyabilme imkanlarını araştırmaktır.

Spinal kord perfüzyon basıncını düzeltmek için bazı araştırmacılar deneysel protokollerde sodyum nitroprussid ve nitrogliserin kullanımını bildirmişlerdir.^{34,35} Ancak bu araştırmalar sonucunda parapleji yada nörolojik hasar insidansında azalma ortaya konulamamıştır. Bazı araştırmacılar da nöral metabolizmayı azalttığı speküle edilen magnezyumun ve adenozinin lokal olarak serebrospinal sıvıya uygulanmasının nörolojik hasar üzerine etkilerini incelemişlerdir. Magnezyum kullanımı ile spinal hasarın belli oranlarda azaltılabildiği bildirilmiştir.³³ Benzer sonuçlar adenozinin kullanımı ile de elde edilmiştir.²⁸

Deneysel çalışmalarda spinal iskeminin belirlenmesinde spinal kordun histolojik incelemesi oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Histolojik incelemeler için hemen daima ön boynuz segmentleri kullanılmıştır. Ayrıca histolojik değişimleri daha iyi ortaya koymak için servikal, torakal ve lumbal kesitler

incelemeye alınmıştır.^{17, 19, 26, 28, 29, 31, 33, 34, 36} Histolojik değişiklikleri belirlemek için hem ışık hem de elektron mikroskobu yada her ikisi de kullanılmıştır. Yapılan birçok deneysel çalışmada çok farklı hücresel değişimler bildirilmiştir. Makroskopik nörolojik hasar ile histolojik değişikler araştırmacılar tarafından korole edilmeye çalışılmıştır. Bazı araştırmacılar makroskopik lezyon ile mikroskopik lezyon arasında uyum ortaya koymuşlardır. Ancak farklı çalışmalarda farklı histolojik değişiklikler tespit edilmiştir. Buna göre histolojik değişiklikler şöyle ele alınabilir: eosinofilik perikarya değişiklikleri, karyopiknoz, perikaryal şişme, nükleer disintegrasyon ve kapiller hemoraji. Bu spesifik değişikliklerin yanında nörolojik makroskopik hasarın varlığına rağmen spinal kord ön boynuzunda nonspesifik değişiklikler tespit edilmiştir. Bu nonspesifik değişiklikler arasında ganglion hücrelerinde anormal formasyon ve gri materyalde değişikler sayılabilir. Histolojik değişiklikleri skorlamak için bazı öneriler ortaya konulmuştur. Bu şekilde nörolojik makroskopik hasar ile mikroskopik hasarın daha iyi korole edilmesi sağlanmıştır.

MATERYAL METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı alındıktan sonra 1-3 yaşları arasında, her iki cinsten 20-30 kg ağırlığında, 22 köpek üzerinde yapıldı. Köpekler Tıp Fakültesi Hayvan Yetiştirme Laboratuvarından temin edildi ve deneyler aynı Fakültenin Hayvan Laboratuvarında yapıldı. Deneyler T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan "İyi Laboratuvar Uygulama Klavuzu'nun" öngördüğü doğrultuda yürütüldü.

Köpekler rasgele üç gruba ayrıldı.

Sham Grubu (Grup S) (n:7), torakotomi yapılmakla beraber torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmeyen grup. Bu grup uygulanan anestezi yöntemi ve cerrahi işlemin spinal iskemi ve makroskopik nörolojik hasara katkısının olup olmadığının saptanması amacı ile kullanılmıştır.

Kros-klemp Grubu (Grup K) (n:7), torakotomi yapılmasını takiben torasik aortaya kros klemp yerleştirilen ve 45 dakikalık iskemi dönemini takiben klemp açılan iskemi-reperfüzyon grubundan oluşmaktadır;

Metoklopramid Grubu (Grup KM) (n:8), Kros-klemp grubundaki işlemlere ilave olarak kros-klemp yerleştirilmesinden hemen önce 0,15 mg/kg intravenöz (i.v) metoklopramid uygulanan grup.

Hazırlık ve anestezi

Bir gece önceden aç bırakılan köpekler deney sabahı 30-35 mg/kg i.v. sodyum tiyopental uygulandıktan sonra kas gevşeticisi kullanılmaksızın entübe edildi. Trakeal entübasyonu takiben iv yolla 10-15 µg/kg fentanil, 0,1 mg/kg vekuronyum bromür ve 1 mg/kg gentamisin sülfat uygulandı ve köpekler normokarbi sağlanacak şekilde (Et CO₂ : 25-30 mm Hg; PaCO₂ : 25-30 mmHg)

%100 O₂ ile ventile edildi. Anestezi idamesi gerektiğinde iv fentanil bolusları, %50 N₂O+%50 O₂ ve izofluran ile sağlandı. Tüm köpeklerin altına blanket yerleştirildi ve rektal ısının 36-37 °C de tutulmasına özen gösterildi. 20 ml/kg/saat laktatlı ringer infüzyonuna başlanan köpeklerin elektrokardiyografileri (EKG), kalp atım sayıları, periferik oksijen satürasyonları (SpO₂), solunum sonu karbondioksit basınçları (EtCO₂) ve anestezi idamesinde kullanılan isofluranın solunum sonu end-tidal konsantrasyonları deney süresince sürekli olarak (Datascope 7311-11) model kapnograf ile monitörize edildi.

Monitörizasyon

Steril koşullar altında distal arteriyel basınç monitörizasyonu için sağ femoral artere perkütan kateter yerleştirildi. Ayrıca boyun diseksiyonu yapılarak sol eksternal juguler vene 8 F intraducer (Abbott Critical Care Systems) yerleştirildi. Intraducer'in içinden 5F termodilüsyon pulmoner arter kateteri (Abbott Critical Care Systems) pulmoner artere ilerletildi. Sol karotis arter proksimal arter basıncı monitörizasyonu için kanüle edildi. Basınç hatları transdüsörlere bağlandı ve tüm basınçlar (Hewlett Packard 78353 B) monitör ile hem digital olarak hem de basınç dalgaları şeklinde sürekli olarak izlendi. Hemodinamik monitörizasyondan elde edilen ölçümler şunları içeriyordu: Kalp hızı (HR), sistemik arteriyel basınçlar (sistolik kan basıncı:SBP; diastolik arter basıncı:DAP; ortalama arteriyel basınç:MAP), pulmoner arter basınçları (sistolik pulmoner arter basıncı: SPAP; diastolik pulmoner arter basıncı: DPAP; ortalama pulmoner arter basıncı: PAP, pulmoner kapiller kama basıncı: PCWP).

Kalp debisi (CO) ölçümleri, termodilüsyon yöntemi ile ve 5 ml OC° de buzlu NaCl solüsyonu kullanılarak yapıldı. Her ölçüm en az 3 kez tekrarlandı. CO hesaplanarak elde edilen parametrelerin ölçümünde Baxter COM II cihazı

kullanıldı. Hesaplanarak elde edilen parametreler şunları içermektedir; kardiyak indeks (CI), sol ve sağ ventrikül atım iş indeksleri (LVSWI, RVSWI), sistemik vasküler rezistans (SVR), pulmoner vasküler rezistans (PVR) ve koroner perfüzyon basıncı (CPP). CPP, LVSWI, RVSWI ve CI dışındaki tüm hemodinamik parametreler şu dönemlerde ölçüldü.

Başlangıç dönemi: Tüm invaziv kateterlerin yerleştirilmesinden yaklaşık 30 dakika sonra stabil hemodinamik değerlerin elde edilmesini takiben Kros-klemp yerleştirilen 2. ve 3. Gruplarda bu ölçümlerin hemen arkasından kros-klemp yerleştirildi.

Kros-klemp yerleştirilmesinden hemen sonra: Sham Grubunda kros-klemp yerleştirilmediğinden bu dönem ve aşağıda bildirilen diğer dönemlerdeki ölçümler diğer gruplarda bu dönemlere kadar geçen süre göz önüne alınarak gerçekleştirildi.

Kros-klemp yerleştirilmesinden 15 dk. sonra

Kros-klemp yerleştirilmesinden 30 dk. sonra

Kros-klemp yerleştirilmesinden 45 dk. sonra

Kros-klempin kaldırılmasından 5 dk. sonra

Kros-klempin kaldırılmasından 15 dk. sonra

CPP, CI, LVSWI ve RVSWI hesaplamaları ise kros-klemp yerleştirilmesinden hemen önce, kros-klemp yerleştirildikten hemen sonra ve kros-klempin açılmasını takiben olmak üzere 3 dönemde yapıldı.

Arteriyel kan gazları analizi

Deney süresince tüm deneklerin SpO₂, EtCO₂, inspire ve ekspire edilen izofluran konsantrasyonlarının sürekli olarak izlenmesinin yanında kateterlerin yerleştirilmesinden sonra ancak kros-klemp yerleştirilmesinden hemen önce,

kros-klemp yerleştirildikten 15, 30, 45. dakika sonra, kros-klempin kaldırılmasından 15 ve 30 dakika sonra arteriyel kan örnekleri 2 ml heparinize enjektörlere alındı. Örnekler buz içine yerleştirildi ve arteriyel kan gazı analizleri, 15 dakika içinde Eschweilerkiel 2000 model kan gazı cihazında yapıldı. Arteriyel kan gazı analizlerinden elde edilen Ph, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, baz açığı (BE) ve anyon açığı parametrelerinin değerleri, dönemlere göre kaydedildi.

Cerrahi işlem

Tüm gruplarda, steril koşullar altında sol torakotomi yapıldı. İkinci ve üçüncü gruplarda inen torasik aortaya sol subklavian arterin çıktığı yerin 1 cm distalinden kros-klemp yerleştirildi ve 45 dakikalık kros-klemp (iskemi) dönemini takiben klemp kaldırıldı (reperfüzyon). Kros-klempin yerleştirilmesinden 5 dakika önce 150 ü/kg iv heparin verilerek antikoagölasyon ve klempin kaldırılmasından sonra 1 mg/kg protamin verilerek heparin nötralizasyonu gerçekteştirildi. Klempin kaldırılmasından ve reperfüzyonun 30. dakikasındaki ölçümlerin tamamlanmasından sonra toraks tekniğe uygun olarak kapatıldı. Postoperatif analjezi için %0,25 bupivakain ile interkostal bloğu takiben, kas gevşeticisinin etkisi neostigmin ile ortadan kaldırıldı ve solunumları yeterli olduğunda köpekler ekstübe edildi. Ekstübasyonu takiben 1 mg/kg gentamisin sülfat iv yolla uygulanarak tüm kateterler çekildi. Köpekler postoperatif 72 saat boyunca peroral sıvı ve dengeli besinler ile beslendi. Sham Grubunda bulunan deneklerde sadece torakotomi yapıldı ve kros-klemp yerleştirilmedi. 72 saatin sonunda nörolojik değerlendirmeyi takiben köpeklere yeniden anestezi uygulandı, entübe edildi ve mekanik ventilatöre bağlandı. Torakotomi insizyonu açılacak ve sol ventrikül 14 G kateter ile kanüle edildi. Sağ atrial appendiks açıldı ve %10 formalin sol ventriküle sağ atriumda berrak sıvı görölünceye

kadar infüze edildi. Ventriküler fibrilasyon gelişmesi esnasında kalp yaklaşık 10 dakika süreyle açık kalp masajına tabi tutuldu. Daha sonra servikal, torasik, lomber spinal kord histopatolojik analiz için çıkarıldı. Çıkarılan doku örnekleri uygun solusyonlar içinde saklandılar ve ışık mikroskobu ile değerlendirildiler.

Nörolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan bütün denekler postoperatif 24., 48. ve 72. saatte nörolojik değerlendirmeleri yapılmıştır. Nörolojik değerlendirme için Tarlov skorlaması kullanılmıştır.

Tarlov skorlaması

Grade 0	: Spastik parapleji ve alt ekstremitelerde hareket yok.
Grade 1	: Spastik parapleji ve alt ekstremitelerde hafif hareket var.
Grade 2	: Alt ekstremitelerin hareketi iyi fakat ayakta duramıyor.
Grade 3	: Ayakta duruyor fakat normal şekilde yürüyemiyor.
Grade 4	: Tam iyileşme.

Medikasyon

Cerrahi işlem boyunca SpO₂, EtCO₂ ve 15 dakikada bir yapılan kan gazları analizlerinin sonuçlarına göre, gerekli ventilatuar düzenlemeler yapıldı. Gereklikçe metabolik asidozu düzeltmek için NaHCO₃ uygulandı.

Kros-klempin yerleştirilmesine bağlı proksimal hipertansiyonu önlemek amacı ile kros-klempin yerleştirilmesinden önce 2µg/kg/dk nitrogliserin infüzyonuna başlanıp infüzyona klemp açılıncaya kadar devam edildi.

Biyokimyasal Analiz Yöntemleri

Malonildialdehit (MDA) tayini; ortamdaki MDA'nın asidik ortamda tiyobarbitürik asit (TBA) ile verdiği kompleksin renginin 540 nm'de tayin edilmesi prensibine dayanır. Süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi; Durah ve ark. tarafından tarif edilen metoda göre tayin edilmiştir. Metod; ksantin oksidaz/ksantin sistemi tarafından üretilen oksijen radikallerinin NBT'yi NBTH'ye redüklemeye hızının ölçülmesi prensibine dayanır.⁷³

Histolojik İncelemeler

Histolojik incelemeler için medulla spinalisin servikal, torakal ve lumbal bölümlerinden örnekler alındı. Örnekler alınmadan önce daha öncede konu edildiği gibi deneğin sağ atrial appendiks açıldı ve %10 formalin sol ventriküle sağ atriumda berrak sıvı görülünceye kadar infüze edildi. Ventriküler fibrilasyon gelişmesi esnasında kalp yaklaşık 10 dakika süreyle açık kalp masajına tabi tutuldu. Denekler daha sonra prone pozisyonuna alındı ve spinal kanala ulaşıldı. Alınan segmental örnekler %10 formalin içinde özel kaplarda saklandı. Bütün doku örnekleri çalışma grupları ve makroskopik nörolojik hasar sonuçlarından habersiz olan bir Histoloji-Embriyoloji A.B.D. Öğretim Üyesi tarafından değerlendirildi. Doku örnekleri Hemotoksilen Eozin boyası ile tekniğine uygun olarak boyandı. Histolojik inceleme esnasında normal spinal kord bulguları için Grade 1, aksonal şişme ve seyrek nekrotik nöronların varlığında Grade 2, aksonal şişmeye ek olarak yaygın nekrotik nöronlar tespit edildiğinde ise histolojik hasar Grade 3 olarak kabul edildi. Bu şekilde tüm kesitler incelendi ve histolojik hasar derecelendirildi. Ayrıca iskemiye spesifik bu bulgular haricinde de gözlenen değişiklikler not edildi.

İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Bu çalışmadan elde edilen hemodinamik ve kan gazı verilerinin değerlendirilmesinde gruplar arası kıyaslamalarda Mann–Whitney-U test (Mann-Whitney U–Wilcoxon Rank Sum W testi) ve Kruskal Wallis Varyans Analizi (Kruskal Wallis One Way Anova), grup içi kıyaslamalarda ise Friedman testi (Friedman Two-Way Anova) kullanıldı. Tüm veriler ortalama±standart sapma (Ort ± SD) cinsinden verildi ve $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Her üç grupta ölçülen ve hesaplanan tüm hemodinamik ve kan gazı verilerinin başlangıç değerleri arasında sağ ve sol ventrikül atım iş indeksleri dışında önemli bir farka rastlanmamıştır.

Kalp hızı değişiklikleri

Kalp hızı her üç grupta da çalışma süresince önemli bir değişiklik göstermemiştir (Şekil 1).

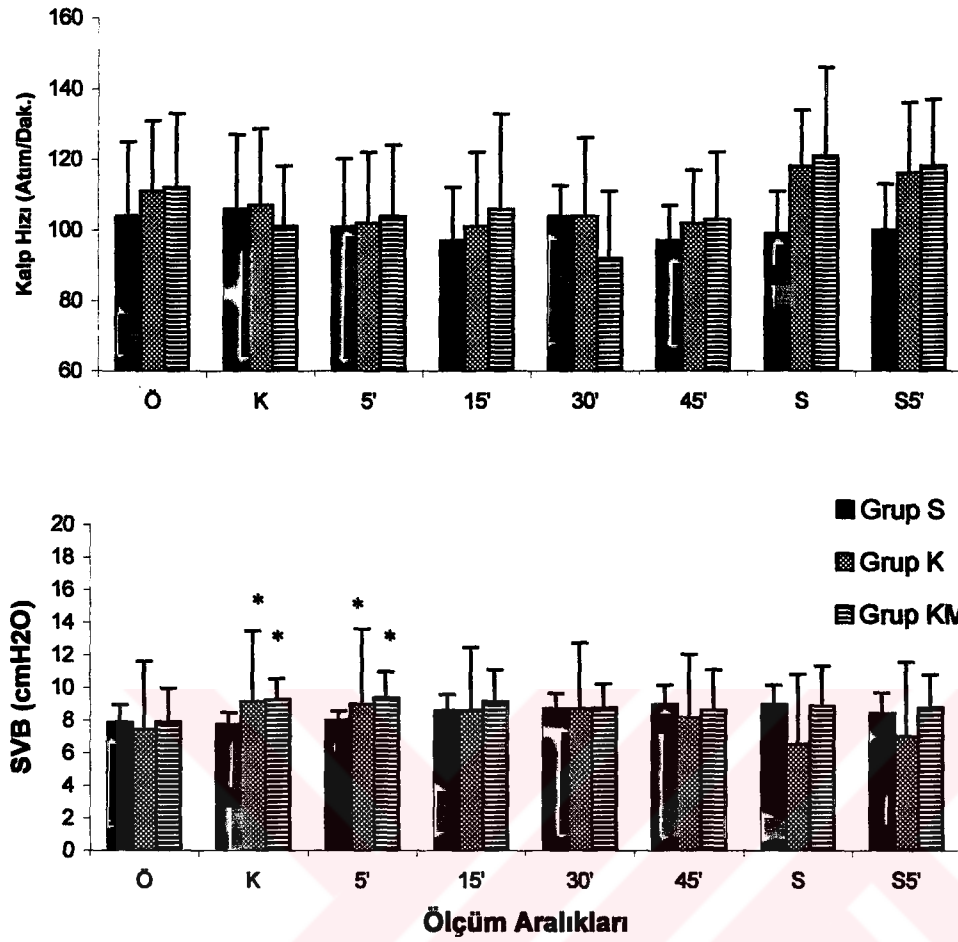
Santral venöz basınç değişiklikleri

Kros-klemp konulan gruplarda (Grup K, KM) kros-klemp konulma anı ve 5. dakikada, Sham Grubuna kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 1).

Sistemik arteriyel basınç değişiklikleri

Sistolik arteriyel basıncın gruplardaki başlangıç değerleri arasında önemli bir farka rastlanmamasına karşın, kros klemp yerleştirilen çalışma gruplarında (Grup K ve Grup KM) kros klemp yerleştirilmesinden hemen sonra ve kros klempin yerleşik kaldığı dönemlerde sistolik arter basıncı, Sham Grubuna kıyasla önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 2).

Çalışma gruplarında klempin kaldırılması sistolik kan basınçlarında klemp dönemine kıyasla önemli düşmelere neden olmuş ancak bu düşmeler istatistiksel öneme sahip bulunmamıştır (Şekil 2).

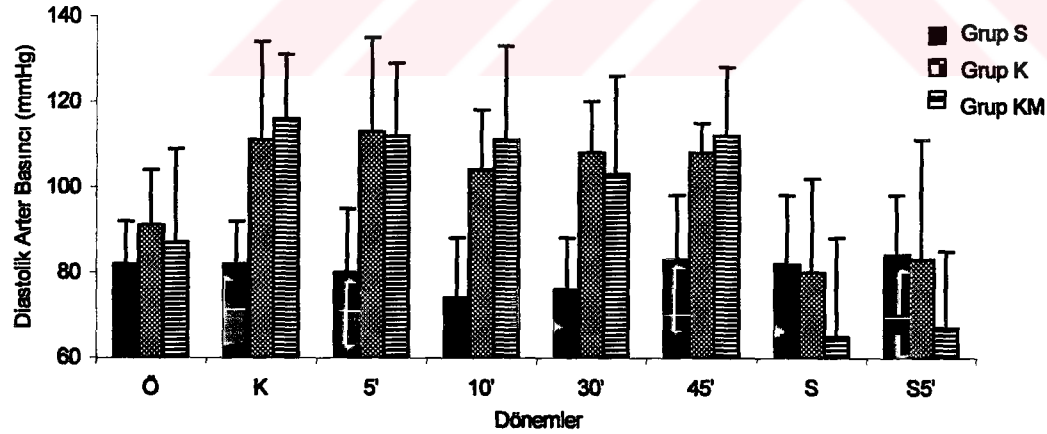
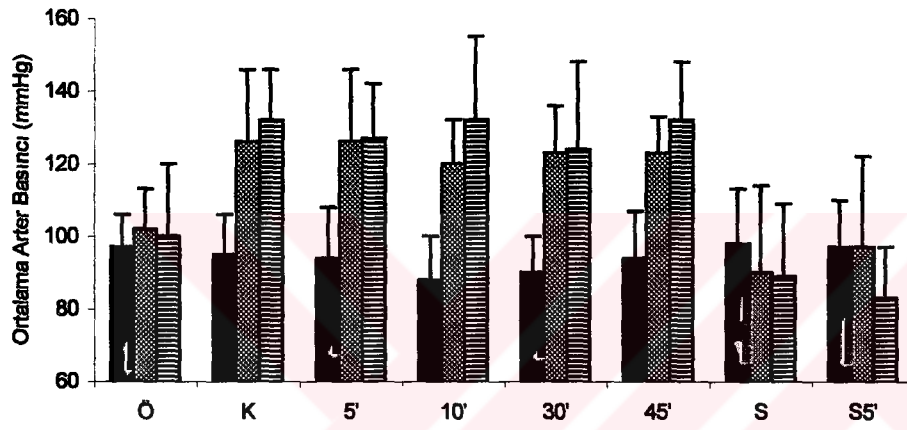
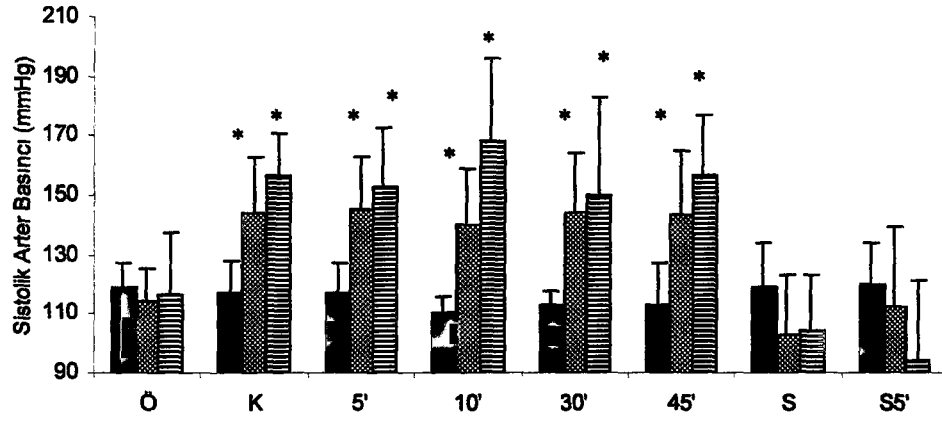


Şekil 1. Gruplardaki kalp hızı ve santral venöz basınç değerleri. Veriler Ort $\pm$ SD cinsinden verilmiştir.

S: Sham; K: Kros-klomp; KM: Kros-klomp + metoklopramid; SVB: Santral venöz basınç; Ö: Kros-klomp öncesi; K: Kros-klomp yerleştirilmesinden hemen sonra; 5: Kros-klomp konulmasından 5 dakika sonra; 15: Kros-klomp konulmasından 15 dakika sonra; 30: Kros-klomp konulmasından 30 dakika sonra; 45: Kros-klomp konulmasından 45 dakika sonra; S: Kros-klomp kaldırılmasından hemen sonra; S5: Kros-klomp kaldırılmasından 5 dakika sonra

* $p < 0.05$ Sham Grubu ile karşılaştırıldığında

Sham Grubunda deney süresince diastolik ve ortalama arteriyel basınçlarda önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır. Çalışma gruplarında ise (Grup K, Grup KM) diastolik ve ortalama arteriyel basınçlar klomp sırasında ve klompın açılmasından sonra sistolik basınçta görülen değişikliklere benzer değişiklikler göstermiş, ancak bazı değişiklikler, istatistiksel öneme sahip bulunmamıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Sistemik arteriyel kan basıncı değerleri. Veriler Ort $\pm$ SD cinsinden verilmiştir.

S: Sham; K: Kros-klomp; KM: Kros-klomp+metoklopramid; Ö: Kros-klomp öncesi; K: Kros-klomp yerleştirilmesinden hemen sonra; 5: Kros-klomp konulmasından 5 dakika sonra; 15: Kros-klomp konulmasından 15 dakika sonra; 30: Kros-klomp konulmasından 30 dakika sonra; 45: Kros-klomp konulmasından 45 dakika sonra; S: Kros-klomp kaldırılmasından hemen sonra; S5: Kros-klomp kaldırılmasından 5 dakika sonra

* $p < 0.05$ Sham Grubu ile karşılaştırıldığında

Sistemik vasküler rezistans değişiklikleri

Sham grubunda SVR, kros-klemp gruplarında klempin yerleştirildiği döneme denk gelen dönemde başlangıç değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (şekil 3).

Kros-klemp yerleştirilen çalışma gruplarında ise kros klemp yerleştirilmesi SVR'da önemli bir değişikliğe yol açmamış, ancak Metoklopramid Grubunda klempin açılması SVR'da başlangıç değerine kıyasla önemli düşmelere neden olmuştur ($p<0,05$) (şekil 3).

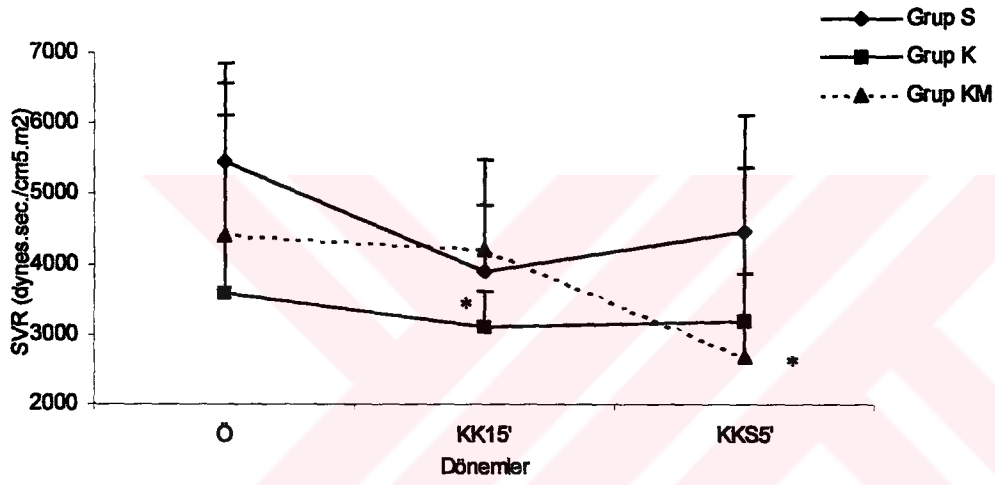
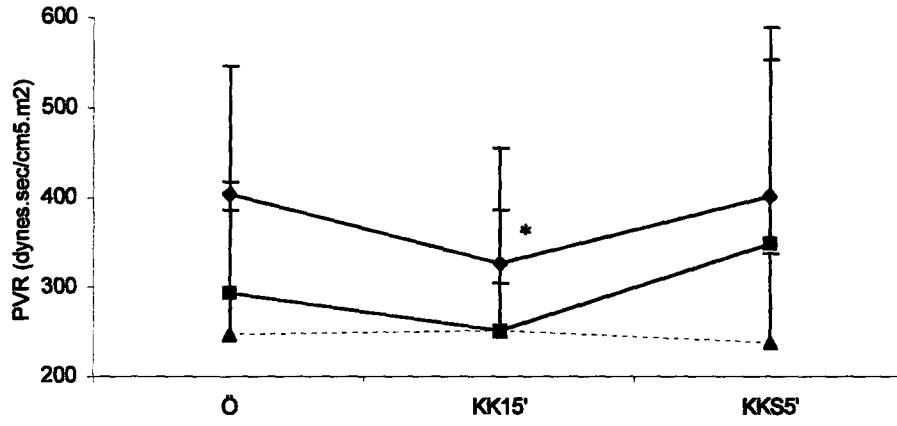
Pulmoner arter basınçları ve pulmoner vasküler rezistans değişiklikleri

Kros-klempin yerleştirilmesi ve kaldırılması çalışma gruplarında pulmoner arter sistolik, diastolik ve ortalama basınçları ile pulmoner kapiller kama basıncında başlangıç değerlerine kıyasla önemli bir değişikliğe neden olmamıştır (şekil 4).

Ancak, pulmoner arter diastolik basınçları kros klemp konulan çalışma gruplarında, Sham Grubuna kıyasla kros klemp döneminde ve klempin açılmasından sonra daha yüksek değerlerde seyretmiştir ($p<0,05$) (şekil 4).

Benzer şekilde pulmoner arter ortalama basınçları da çalışma gruplarında klemp yerleştirilmesinden hemen sonra ve klempin 15. ve 30. dakikalarında Sham Grubundan yüksek bulunmuştur ($P<0,05$) (şekil 4).

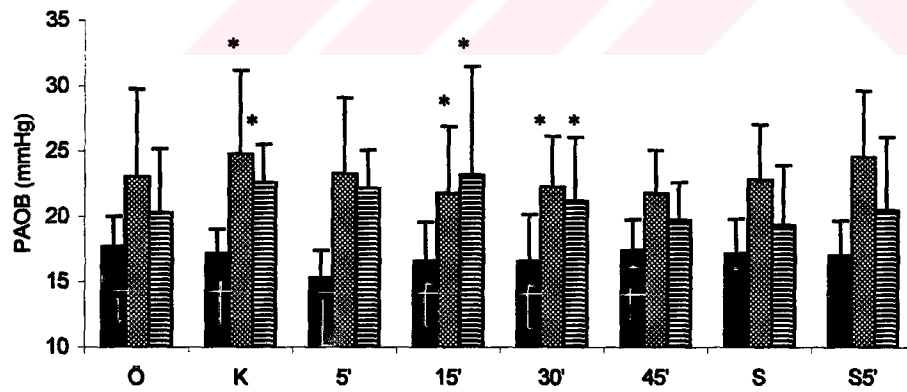
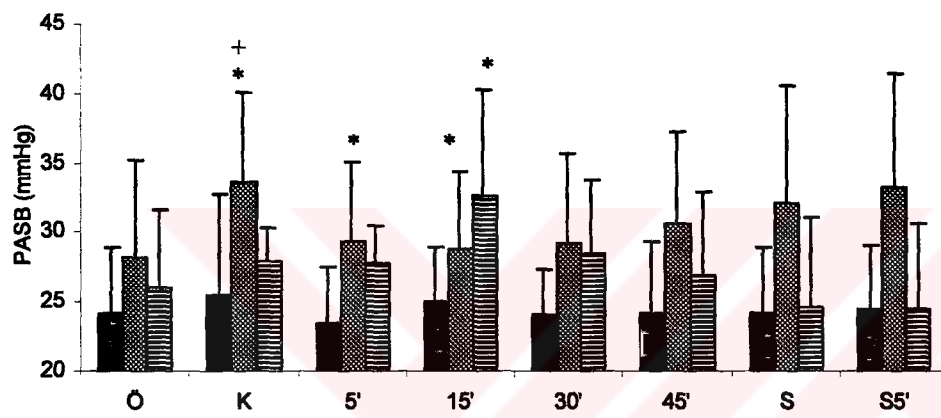
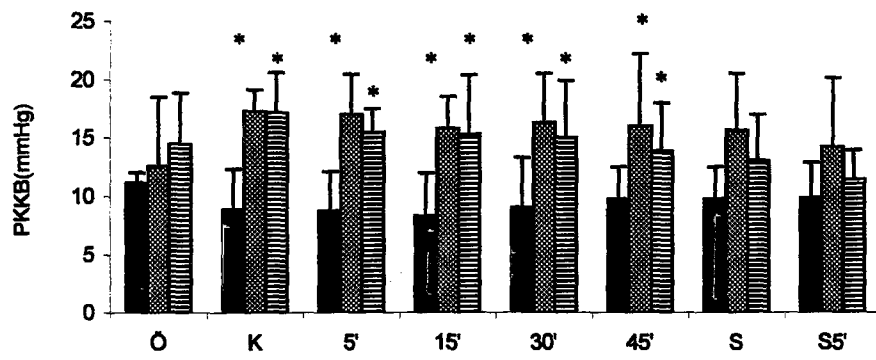
Kros-klemp yerleştirilmesinden hemen sonra Metoklopramid Grubunda pulmoner arter sistolik basıncı, Kros-klemp Grubundan daha düşük Kros-klemp Grubunda ise Sham Grubundan yüksek bulunmuştur ($P<0,05$) (şekil 4).

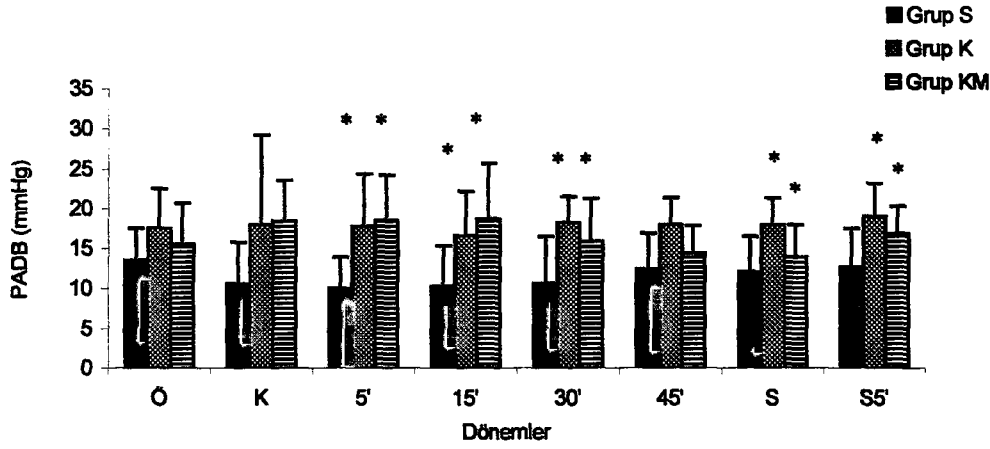


Şekil 3. Gruplardaki pulmoner ve sistemik vasküler rezistans (dynes-sec/cm⁵. m²) değerleri. Veriler Ort ± SD cinsinden verilmiştir.

S:Sham; K:Kros-klomp; KM:Kros-klomp + metoklopramid; SVR:Sistemik vasküler rezistans; PVR:Pulmoner vasküler rezistans; Ö: Kros-klomp öncesi; KK15:Kros-klomp yerleştirilmesinden 15 dakika sonra; KKS5: Kros-klomp kaldırılmasından 5 dakika sonra

• $p < 0.05$ Sham Grubu ile karşılaştırıldığında





Şekil 4. Gruplardaki pulmoner arter basınçları ve pulmoner kapiller kama basıncı değerleri. Veriler Ort ± SD cinsinden verilmiştir.

S:Sham; K:Kros-klemp; KM:Kros-klemp + metoklopramid; PKKB:Pulmoner kapiller kama basıncı; PASB:Pulmoner arter sistolik basıncı; PAOB:Pulmoner arter ortalama basıncı; PADB:Pulmoner arter diastolik basıncı; Ö:Kros-klemp öncesi; K:Kros-klemp yerleştirilmesinden hemen sonra; 5: Kros-klemp konulmasından 5 dakika sonra; 15: Kros-klemp konulmasından 15 dakika sonra; 30: Kros-klemp konulmasından 30 dakika sonra; 45: Kros-klemp konulmasından 45 dakika sonra; S: Kros-klemp kaldırıldıktan hemen sonra; S5: Kros-klemp kaldırılmasından 5 dakika sonra

* $p < 0.05$ Sham Grubu ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0.05$ Metoklopramid Grubu ile karşılaştırıldığında

Klemp yerleştirilmesinden hemen sonra ve klempin 5. ve 10. dakikalarında Kros-klemp Grubunda; klempin 15. dakikasında ise Metoklopramid Grubunda pulmoner arter sistolik basınçları Sham Grubundan yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$) (Şekil 4).

Kros-klemp yerleştirilen çalışma gruplarında klempin yerleştirilmesi ve kaldırılması pulmoner vasküler rezistansta başlangıç değerleri ile kıyaslandığında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 3). Bununla beraber pulmoner kapiller kama basıncı, kros klempin yerleştirilmesinden hemen sonra ve klempin 45. dakikasına kadar Sham Grubundan yüksek seyretmiştir ($p < 0,05$) (Şekil 4).

Kardiyak indeks, koroner perfüzyon basıncı, sağ ve sol ventrikül atım iş indeksi değişiklikleri

Sham Grubunda, CI, CPP, RVSWI, LVSWI'de deney süresince önemli bir değişiklik olmamıştır (Şekil 5).

Kros-klemp yerleştirilmesi, Metoklopramid Grubunda CI, CPP, LVSWI ve RVSWI'de artışlara yol açmakla beraber bu artışlar yalnızca LVSWI ve RVSWI'de istatistiksel öneme sahip olmuştur ($p<0,05$) (Şekil 5).

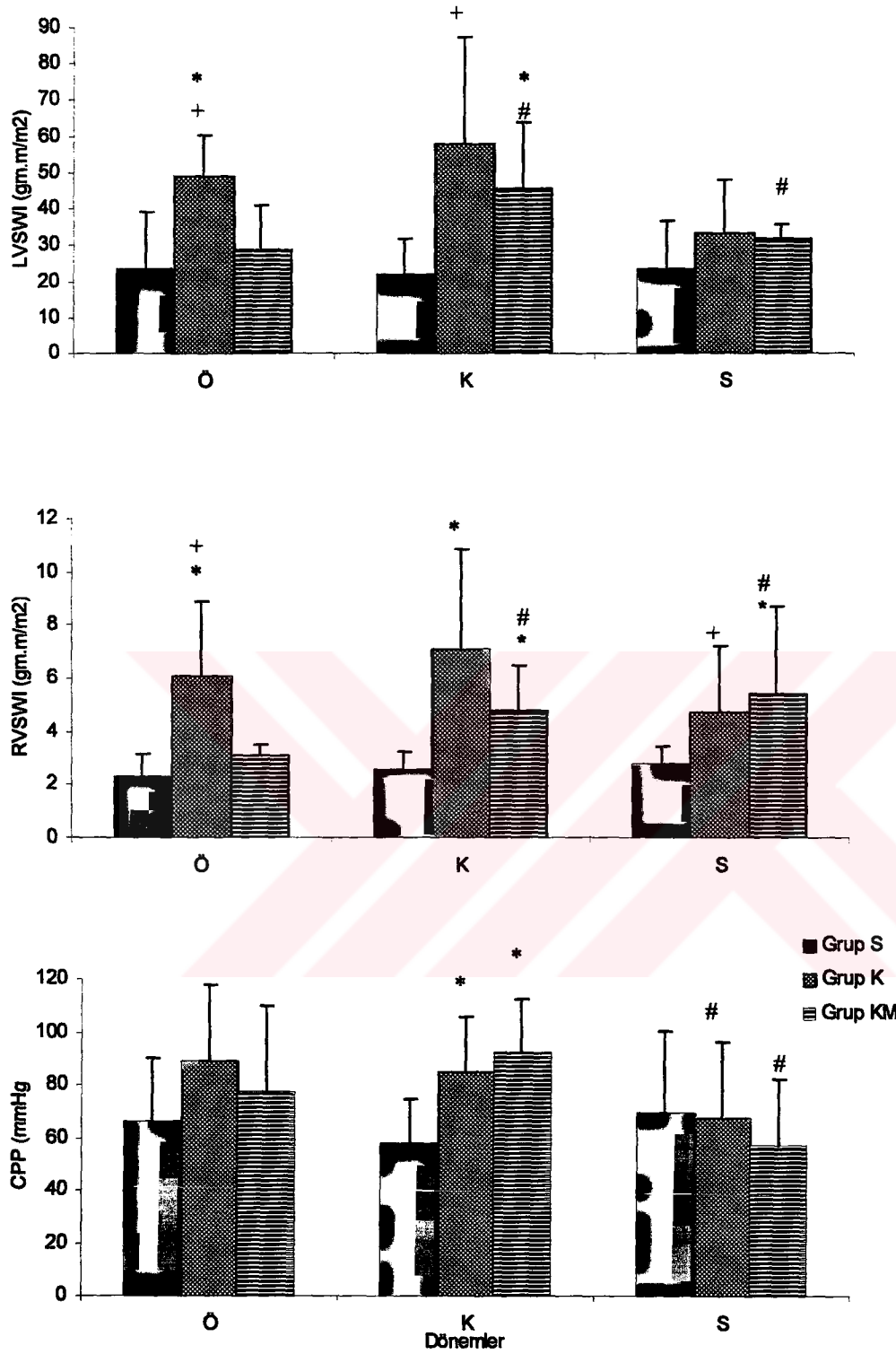
Klempin kaldırılması Metoklopramid Grubunda CI'de istatistiksel öneme sahip olmayan yükselme, RVSWI'de önemli yükselme buna karşın LVSWI ve CPP'de önemli düşmelere neden olmuştur ($p<0,05$) (Şekil 5).

Metoklopramidin uygulanmadığı Kros-klemp Grubunda ise kros-klemp sırasında ve klempin açılmasından sonra CI'de önemsiz düşmeler görülmesine karşın klempin açılması CPP'de önemli düşmelere neden olmuştur ($p<0,05$) (Şekil 5). RVSWI ve LVSWI, klemp sırasında Metoklopramid Grubunda olduğu gibi hafif yükselmiş ancak bu yükselmeler istatistiksel öneme sahip olmamıştır.

Kan gazları ve anyon açığı değişiklikleri

Gerek Sham ve gerekse çalışma gruplarında arteriyel kan gaz analizlerinde Ph, HCO_3 , BE, PaO_2 ve PaCO_2 ve anyon açığı değerlerinde tüm ölçüm dönemlerinde başlangıç değerlerine kıyasla önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır (Şekil 6, 7).

Bununla beraber Metoklopramid Grubunda arteriyel kan PH'ı kros-klempin 15 ve 30. ve klemp açılmasının 15. dakikalarında Sham ve Kros-klemp Grubundan daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 6).



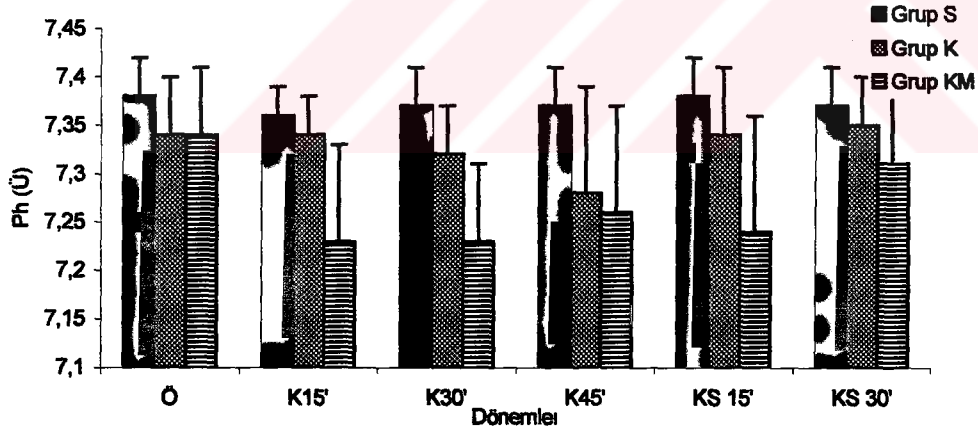
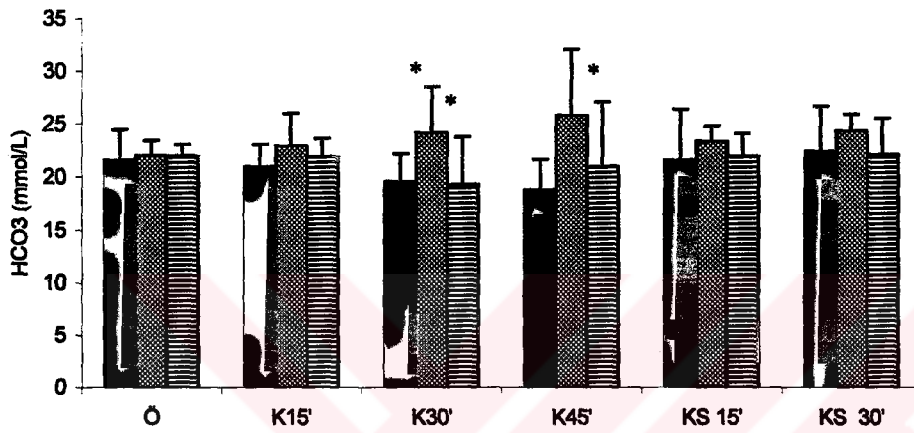
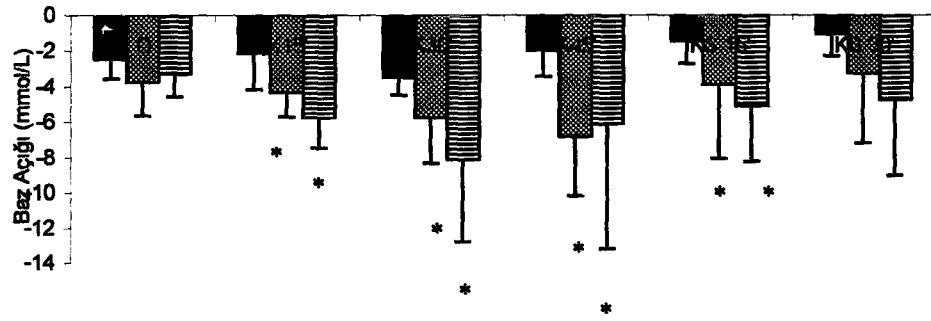
Şekil 5. Gruplarda sol ve sağ ventrikül atım iş indeksi ve koroner perfüzyon basınç değerleri. Veriler Ort ± SD cinsinden verilmiştir.

S:Sham; K:Kros-klemp; KM:Kros-klemp + metoklopramid; LSWI:Sol ventrikül atım iş indeksi; RVSWI:Sağ ventrikül atım iş indeksi; CPP:Koroner perfüzyon basınç; Ö:Kros-klemp öncesi, K:Kros-klemp yerleştirilmesinden 15 dakika sonra S:Kros-klemp kaldırılmasından 5 dakika sonra

* $p < 0.05$ Sham Grubu ile karşılaştırıldığında

$p < 0.05$ Klemp öncesi (başlangıç) değer ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0.05$ Metoklopramid grubu ile karşılaştırıldığında



Şekil 6. Gruplardaki arteriyel kan gazında baz açığı, bikarbonat ve PH değerleri. Veriler Ort $\pm$ SD cinsinden verilmiştir.

S.Sham; K.Kros-klomp; KM:Kros-klomp + metoklopramid; HCO_3^- :Bikarbonat; Ö:Kros-klomp öncesi, K15:Kros-klomp yerleştirilmesinden 15 dakika sonra; K30:Kros-klomp yerleştirilmesinden 30 dakika sonra; K45:Kros-klomp yerleştirilmesinden 45 dakika sonra; KS15:Kros-klomp kaldırılmasından 15 dakika sonra; KS30:Kros-klomp kaldırılmasından 30 dakika sonra

* $p < 0.05$ Sham Grubu ile karşılaştırıldığında

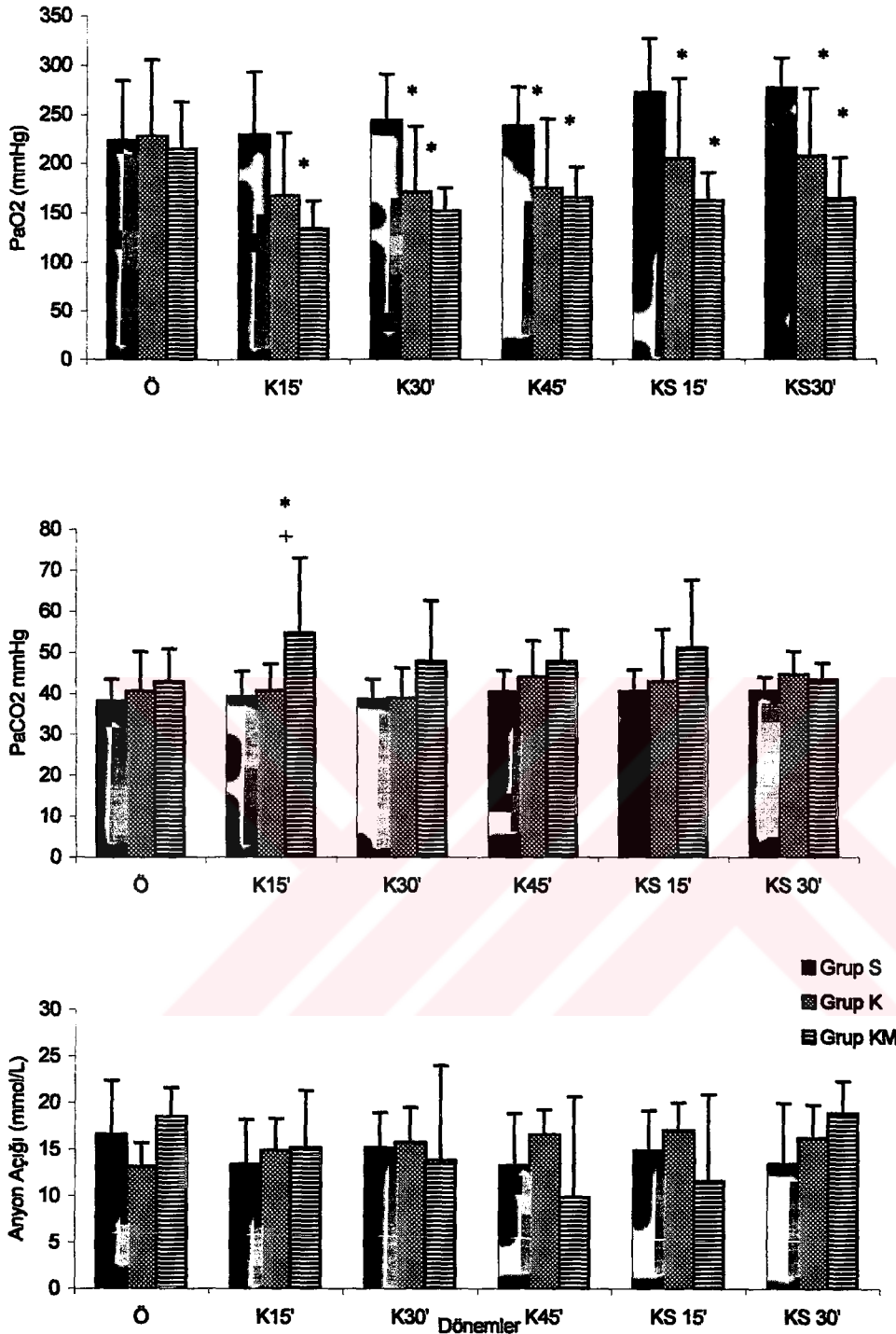
+ $p < 0,05$ Kros-klomp Grubu ile karşılaştırıldığında

Baz açığı da klemp yerleştirilmesinden 15, 30, 45 dakika sonra ve klempin açılmasından 15 dakika sonra Kros-klemp ve Metoklopramid Gruplarında Sham Grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 6).

Metoklopramid Grubunda klempin 15, 30, 45, klemp açılmasının 15 ve 30. dakikalarında PaO_2 , Sham Grubundan daha düşük bulunmuştur. Kros-klemp Grubunda ise klempin 30. ve 45. dakikaları ile klempin açılmasının 15. ve 30. dakikalarında PaO_2 Sham Grubundan daha düşük bulunmuştur. Klempin 15. dakikasında $PaCO_2$ Metoklopramid Grubunda, Kros-klemp Grubu ve Sham Grubundan yüksek bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 7).

Histolojik ve Makroskobik Nörolojik Hasar Sonuçları

Deneklerin tümünden alınan servikal, torakal ve lumbal spinal kord örnekleri hemotoksilen eozin boyasına tabi tutulduktan sonra ışık mikroskobu ile değerlendirilmiştir. Histolojik değişiklikler üç evrede değerlendirildi. Nörolojik değerlendirme için klemp yerleştirilen operasyon sonrası 24, 48 ve 72.saatlerde Tarlov skorlaması kullanıldı. Histolojik skorlamaları ile Tarlov skorları Tablo 1'de sunulmuştur.



Şekil 7. Gruplardaki arteriyel kan gazında parsiyel oksijen ve karbondioksit basınçları, anyon açığı değerleri. Veriler Ort $\pm$ SD cinsinden verilmiştir. S:Sham; K:Kros-klemp; KM: Kros-klemp+metoklopramid; PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basınç; PaCO₂: Parsiyel arteriyel karbondioksit basınç; Ö:Kros-klemp öncesi, K15: Kros-klemp yerleştirilmesinden 15 dakika sonra; K30:Kros-klemp yerleştirilmesinden 30 dakika sonra; K45: Kros-klemp yerleştirilmesinden 45 dakika sonra; KS15: Kros-klemp kaldırılmasından 15 dakika sonra; KS30: Kros-klemp kaldırılmasından 30 dakika sonra

* p < 0.05 Sham Grubu ile karşılaştırıldığında

+ p < 0,05 Kros-klemp Grubu ile karşılaştırıldığında

Tablo 1: Deneklerin Histolojik değerlendirme ve Tarlov skorları

Denekler	Histolojik Değerlendirme Skoru			Tarlov Skoru		
	Servikal	Torakal	Lumbal	24.saat	48.saat	72.saat
Grup S 1	1	1	1	4	4	4
Grup S 2	1	1	1	4	4	4
Grup S 3	1	1	1	4	4	4
Grup S 4	1	1	1	4	4	4
Grup S 5	1	1	1	4	4	4
Grup S 6	1	1	1	4	4	4
Grup S 7	1	1	1	4	4	4
Grup K 1	1	1	1	0	3	4
Grup K 2	1	1	1	4	4	4
Grup K 3	1	1	1	3	3	3
Grup K 4	1	1	1	4	4	4
Grup K 5	1	1	2	0	0	0
Grup K 6	1	1	2	0	3	4
Grup K 7	1	1	2	0	0	0
Grup KM 1	1	1	1	4	4	4
Grup KM 2	1	2	2	0	0	0
Grup KM 3	2	1	2	0	0	0
Grup KM 4	2	1	2	0	0	0
Grup KM 5	1	1	2	0	0	0
Grup KM 6	1	1	2	0	0	0
Grup KM 7	1	1	1	4	4	4
Grup KM 8	1	1	2	0	4	4

S: Sham, K: Kros-Klemp, KM: Kros-Klemp+metoklopromid

Gruplardaki histolojik değerlendirme skorlarının sonuçları Tablo 2'de gösterilmektedir. Buna göre Grup S'de hiçbir denekte hiçbir seviyede iskemik histolojik değişiklik saptanamamıştır. Benzer şekilde Grup K'da da servikal ve torakal segmentlerde iskemik histolojik değişiklikler saptanamamıştır. Buna karşın Grup K'da lumbal segmentlerde %42,5 oranında iskemik değişiklik bulunmuştur. Yine Grup KM 'de servikal segmentlerde %25, torakal segmentlerde %12,5 ve lumbal segmentlerde %75 oranında benzer anormal histolojik değişiklikler saptanmıştır. Lumbal segmentlerde elde edilen bu sonuçlar hem grup K hemde Grup KM için Grup S'ten farklıdır ($p<0,01$). Grup KM'de lumbal segment değişiklikleri Grup K'dan daha fazla olmakla birlikte istatistiksel fark oluşturmamaktadır.

Tablo 2: Farklı medulla spinalis segmentlerinde anormal histolojik değişiklik saptanan denek sayıları (%)

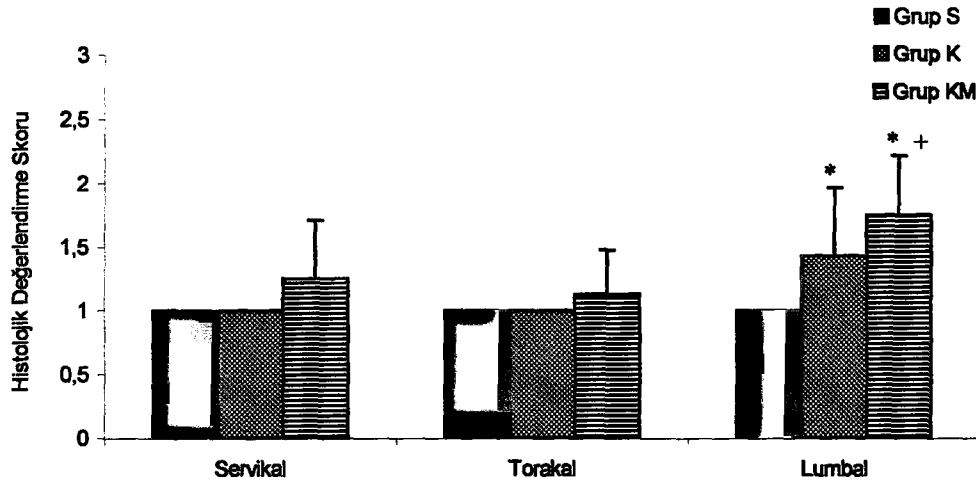
Segment	Grup S (n:7)	Grup K (n:7)	Grup KM (n:8)
Servikal (1/2)	7/0 (0)	7/0 (0)	6/2 (25)
Torakal (1/2)	7/0 (0)	7/0 (0)	7/1 (12,5)
Lumbal (1/2)	7/0 (0)	4/3 (42,5)* +	2/6 (75)* +

S:Sham; K.Kros-Klemp; KM: Kros-klemp+metoklopromid

* $p<0.01$ Grup S ile kıyaslandığında

+ $p<0.05$ grup içinde torakal ve servikal segment sonuçları ile kıyaslandığında

Şekil 8'de farklı segmentlerdeki histolojik değerlendirme skor sonuçları gösterilmiştir. Buna göre Grup K ve Grup KM lumbal segment skorları Grup S sonuçlarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,01$). Grup KM'de lumbal segment skorları torakal ve servikal segment sonuçlarına oranla daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$ ve $p<0,01$).



Şekil 8: Farklı medulla spinalis segmentlerindeki histolojik değerlendirme skorları. Veriler Ort $\pm$ SD cinsinden verilmiştir.

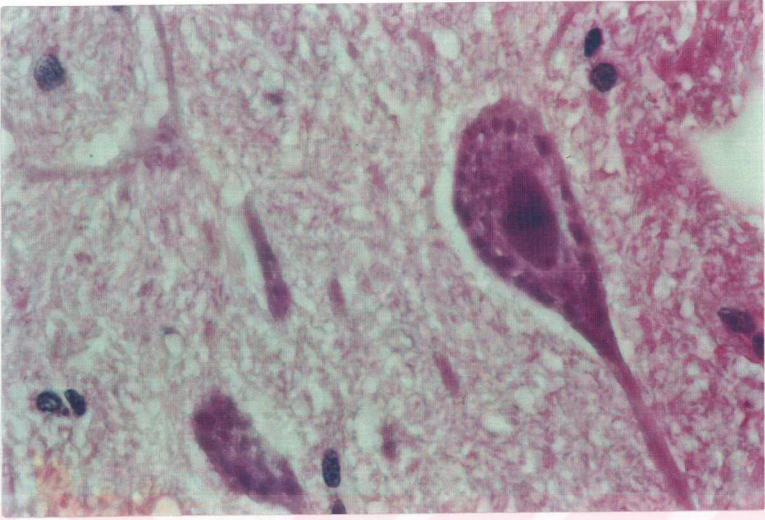
S:Sham; K:Kros-klemp; KM: Kros-klemp+metoklopramid

* $p<0,05$ Grup S ile karşılaştırıldığında

+ $p<0,05$ Grup içi Servikal ve Torakal segmentler ile karşılaştırıldığında

Resim 1'de normal medulla spinalis ve nöron görülmektedir. Resim 2'de nöronda nissl granülleri izlenmemektedir. Nöronda ileri derecede şişme ve hücre morfolojisinde dejenerasyon görülmektedir. Resim 3-5'de perinöronal ileri derecede ödem, nissle granüllerinin kaybı, çekirdekte piknoz ve nöronal dejenerasyon izlenmektedir.

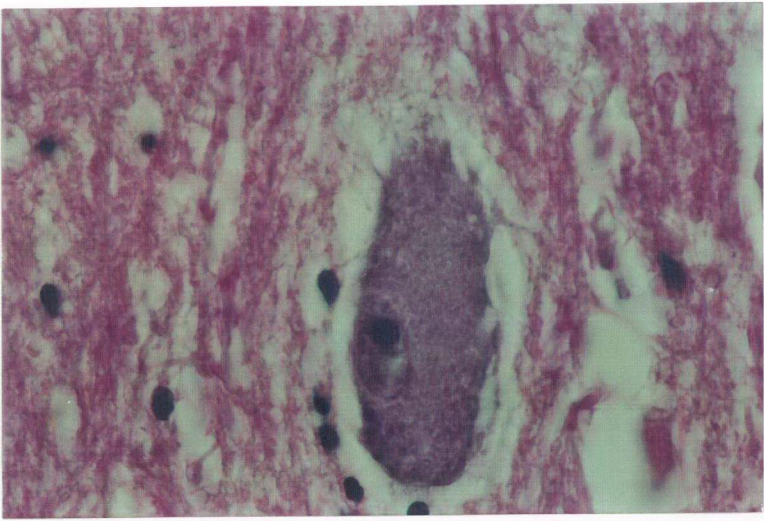
Şekil 9'da postoperatif 24, 48 ve 72.saatlerdeki Tarlov skoru değerleri gösterilmektedir. 24 ve 48.saat ölçümlerinde hem Grup K hem de Grup KM'de Grup S'e kıyasla Tarlov skorları daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0,01$). 72.saat ölçümlerinde ise Grup KM ve Grup K ile Grup S arasında anlamlı fark varken Grup KM ile Grup S arasındaki fark daha belirgindir. Grup S ve Grup K'da grup içi ölçüm aralıklarında fark bulunamamışken Grup KM 72.saat ölçümlerinde ilk iki ölçüme göre anlamlı olarak yüksek sonuçlar elde edilmiştir ($p<0,05$).



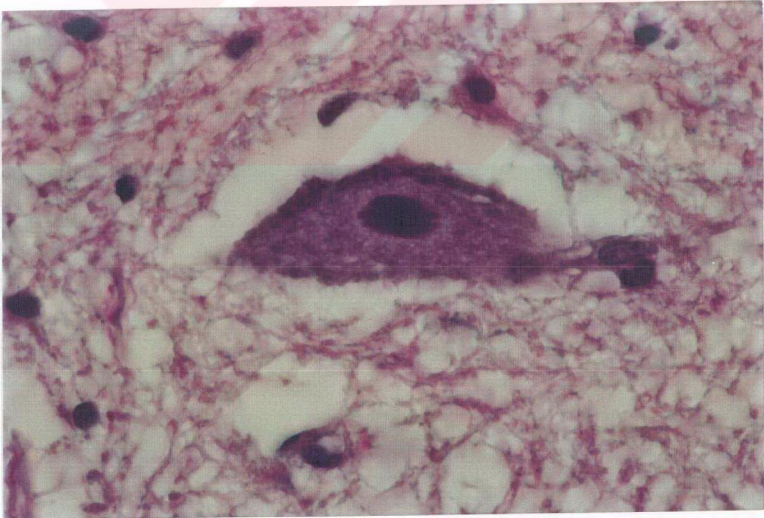
Resim 1: Normal medulla spinalis ve nöron. (Hemotoksilen-Eozin boyası, x400)



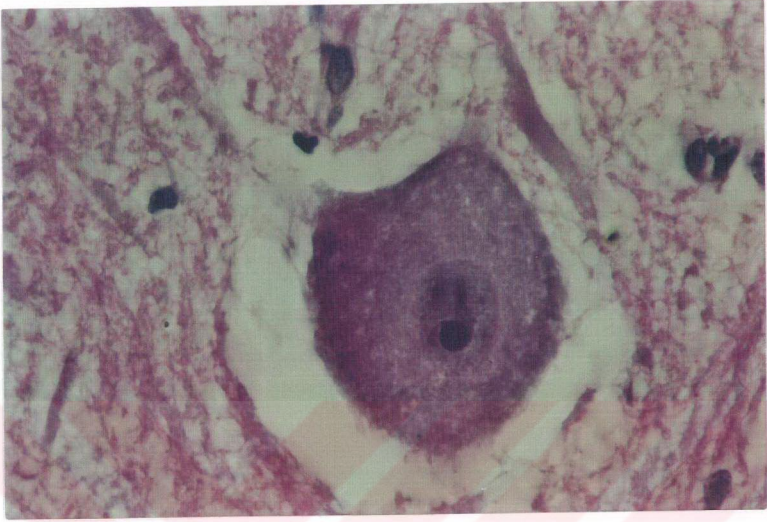
Resim 2: Nöronda ileri derecede şişme, nissl granüllerinde kaybolma, hücre morfolojisinde dejenerasyon. (Hemotoksilen-Eozin boyası, x400)



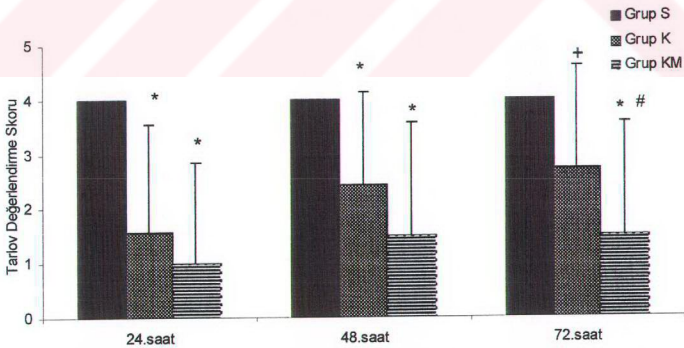
Resim 3: Çekirdek ve nissl granülerinde perifere doğru yer değıştirme, ileri derecede perikaryonda şişme. (Hemotoksilen-Eozin boyası, x400)



Resim 4: Nissl granülerinde perifere itilme, çekirdekte piknotik değışiklikler ve yaygın ödem. (Hemotoksilen-Eozin boyası, x400)



Resim 5: İleri derecede hücresel şişme ve ödem, nissle granüllerinde periferik itilme. (Hemotoksilen-Eozin boyası, x400)



Şekil 9: Gruplardaki Tarlov Skoru değerleri. Veriler Ort $\pm$ SD cinsinden verilmiştir.

S. Sham; K. Kros-klemp; KM: Kros-klemp+metoklopramid

• $p < 0,01$ Grup S ile karşılaştırıldığında

+ $p < 0,05$ Grup S ile karşılaştırıldığında

$p < 0,05$ grup içi ilk iki ölçümle karşılaştırıldığında

Tablo 3'de postoperatif 24, 48 ve 72.saatlerdeki tarlov skor sonuçları verilmiştir. 24, 48 ve 72.saatlerdeki ölçümlerde Tarlov nörolojik değerlendirme skoru 0 olan denek sayısı Grup K ve KM'de Grup S'e oranla daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,01$). Benzer olarak tüm ölçüm aralıklarında Tarlov nörolojik değerlendirme skoru 4 olan denek sayısı Grup K ve KM'de Grup S'e oranla daha düşük olarak bulunmuştur ($p<0,01$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 48. ve 72. saat ölçümlerinde Grup K'daki Tarlov nörolojik değerlendirme skoru 3 yada 4 olan denek sayısı Grup KM'ye oranla daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3: Postoperatif ölçüm dönemlerinde Tarlov skoru sonuçları (%)

Tarlov Skoru	Grup S (n:7)	Grup K (n:7)	Grup KM (n:8)
24.saat			
0	0(0)	4 (57,1)*	6 (75)*
1	0(0)	0(0)	0(0)
2	0(0)	0(0)	0(0)
3	0(0)	1 (14,3)	0(0)
4	7 (100)	2 (28,6)*	2 (25)*
48.saat			
0	0(0)	2 (28,6)*	5 (62,5)*
1	0(0)	0(0)	0(0)
2	0(0)	0(0)	0(0)
3	0(0)	3 (42,9)	0(0)
4	7 (100)	2 (28,6)*	3 (37,5)*
72.saat			
0	0(0)	2 (28,6)*	5 (62,5)*
1	0(0)	0(0)	0(0)
2	0(0)	0(0)	0(0)
3	0(0)	1 (14,3)	0(0)
4	7 (100)	4 (57,1)*	3 (37,5)*

S:Sham; K.Kros-Klemp; KM: Kros-klemp+metoklopromid

* $p<0,01$ Grup S ile karşılaştırıldığında

Biyokimyasal analiz sonuçları

Çalışmamızda klemp uygulamasının 72.saatinde deneklerin lumbal vertebraları çıkartılarak spinal korddan biyokimyasal inceleme için örnekler alınmıştır. Spinal kord dokusunda süperoksid dizmutaz ve malonildialdehit düzeyleri incelenmiştir. Bu incelemelerin sonuçları Tablo 4'de sunulmuştur. Bu sonuçlara göre süperoksid dizmutaz değerleri Grup KM'de Grup S'e oranla daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,05$). Bu anlamlılık üç grup arasında

uygulanen Kruskal Wallis tek yönlü ANOVA incelemesinde bulunamaz iken, iki grup arasında yapılan Mann Whitney U Rank Sum testinde elde edilmiştir. Bu durum istatistiksel anlamlılık olarak incelendiğinde Kruskal Wallis testine oranla daha az güvenilir olmakla birlikte, yinede anlamlılık taşımaktadır. SOD değerleri Grup K'da da bir miktar yüksek bulunmuş olsa da Grup S'e oranla istatistiksel anlamlı fark tespit edilememiştir.

Malonildialdehit sonuçlarının incelenmesinde ise gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Grup KM ve Grup K'da MDA sonuçları Grup S'e oranla daha yüksek olarak bulunmakla birlikte arada tespit edilen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Grup farkı bakılmaksızın 72.saatte nörolojik hasarı olan ve olmayan denekler ayrı bir şekilde istatistiksel araştırmaya tabi tutulmuşlardır. Bu şekilde ayrılan nörolojik hasar olan ve olmayan deneklerin SOD ve MDA sonuçları sırasıyla şu şekildedir; $4,72 \pm 1,86$ U/mg protein, $0,65 \pm 0,26$ nmol/mg protein ve $4,14 \pm 1,46$ U/mg protein, $0,68 \pm 0,42$ nmol/mg protein. Bu sonuçlar incelendiğinde istatistiksel fark tespit edilememiştir.

Tablo 4: Postoperatif 72.saatte lumbal spinal korddaki süperoksiz dizmutaz ve malonildialdehit sonuçları (ort $\pm$ SD)

	Grup S (n:7)	Grup K (n:7)	Grup KM (n:8)
Süperoksiz Dizmutaz (U/mg protein)	$3,39 \pm 1,05$	$4,38 \pm 1,56$	$5,06 \pm 1,63^*$
Malonil Dialdehit (nmol/mg protein)	$0,53 \pm 0,19$	$0,69 \pm 0,54$	$0,74 \pm 0,3$

S:Sham; K.Kros-Klemp; KM: Kros-klemp+metoklopropomid

*p<0,05 Grup S ile karşılaştırıldığında

TARTIŞMA

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmesi sonrası, spinal kordda belli bir oranda iskeminin oluştuğu ve metaklopropromidin bu iskemi ve takip eden dönemde reperfüzyon kaynaklı hasarda spinal kordda koruyucu bir etkiye sahip olmadığı ortaya konulmuştur. Bu çalışma ile ayrıca histolojik değerlendirme sonuçlarının makroskopik nörolojik hasar ile yakından ilgili olduğu ve benzerlik gösterdiği ancak spinal kordda incelenen süperoksit dismutaz ve malonil dialdehit düzeylerinin makroskopik nörolojik hasar ve histolojik değişiklikler ile tam uyum sağlamayabildiği gösterilmiştir.

Abdominal aorta anevrizma onarımı ilk kez 1951 yılında Dubost ve ark. tarafından başarıyla gerçekleştirilmiştir.¹ Sentetik greftlerin Voorhees tarafından geliştirilmesi anevrizma cerrahisinde büyük gelişme olmasını sağlamıştır.¹ Günümüzde elde edilen yeni teknolojik imkanlar, periferik vasküler cerrahi girişimlerde başarının artması, erken teşhis imkanlarının artması ve aorta aracılığı ile tanısal girişimlerin artması nedeniyle torakal yada abdominal seviyeden aortaya klemp uygulamaları gittikçe artmaktadır. Bu yüzden klemp uygulamasının getirdiği yan etkiler artık daha fazla klinikte yer tutmaya başlamıştır.^{1, 2, 4} Bu komplikasyonlar arasında en sık rastlananlar; böbrek yetmezlikleri, solunum yetmezliği, miyokard infarktüsü ve tam yada kısmi nörolojik hasar sonucu felçtir.^{1-4, 38, 39} Bu komplikasyonlar incelenecek olursa hemen daima altında yatan nedenler arasında klemp uygulaması sonucu bazı organların perfüzyonun durması ve takip eden dönemde de perfüzyonun başlaması ile bu organlarda belli düzeylerde reperfüzyon hasarının gelişmesi yer alır.¹⁸⁻²¹ Bu organlar içinde en önemlileri böbrekler, gastrointestinal sistem

organları, ekstremité kasları ve medulla spinalis'tir. Gastrointestinal sistem iskemisi sonrası özellikle bakteriyal translokasyon gelişmesi hastalarda postoperatif yoğun bakım döneminde multiple organ disfonksiyonu gelişmesine neden olabilmektedir. Bu durum operasyonun başarısını gölgelemekte ve mortalite oranlarını yakından etkilemektedir.²⁻⁵ Benzer şekilde spinal kord iskemisi klempl uygulamaları neticesinde ve büyük oranda da kendine özgü arteriyel kanlanması nedeniyle iskemiyeye en duyarlı organ olarak görülmektedir. Spinal kord iskemisi sonrası ve reperfüzyon döneminde gelişen iskemik hasar kendisini farklı boyutlarda nörolojik disfonksiyon olarak ortaya koymaktadır. Bu nörolojik disfonksiyon daha çok motor aktivitede ki problemler ile kliniğe yansımaktadır. Bu yüzden hastalarda farklı kaynaklara göre oran değişmekle birlikte %16-38'inde tam yada kısmi parapleji gelişmektedir.^{2, 13, 14}

Toraksik aortaya kros klempl uygulamaları sonrası gelişen nörolojik hasarın ortadan kaldırılması yada azaltılması amacıyla birçok farklı yöntem, ilaç ve cerrahi yaklaşım önerilmiştir.²⁶⁻³⁹ Özellikle son on yılda bu konudaki araştırmalar oldukça popüler olmuştur. Bu araştırmalar bazı başlıklar altında toplanabilir. Buna göre distal aortada kan akımını sağlamak için şant ve bypass yöntemleri tariflenmiştir.^{13, 39} Bazı araştırmacılar spinal kord perfüzyonun devamı için interkostal arterlerin hızlı identifikasyonunu ve anastomozunun gerekliliğini savunmuşlardır.³⁹ Spinal kord perfüzyon basıncının artırılması için serebrospinal sıvının drenajının önerildiği çalışmalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir.^{16, 18} Bu araştırmaların yanında bazı sistemik yada lokal olarak kullanılan ilaç ve maddelerin spinal kord iskemisi üzerine etkileri incelenmiştir. Steroidler¹⁶, kalsiyum kanal blokörleri, süperoksid dizmutaz¹⁹ ve konjuge süperoksid dizmutaz¹⁸, adenozin²⁸, magnezyum³³, sodyum nitroprusid³⁵ nitrogliserin³⁴, NMDA reseptör antagonistleri³⁶, enoximone³² ve barbitüratlar³⁰

bunlar arasında sayılabilir. Bahsedilen bütün bu ilaç yada maddeler farklı etki mekanizmaları ile spinal kord iskemisini azaltacağı hipotezine bağlı olarak çalışmalara alınmıştır. Elde edilen sonuçlar, birçok noktada kendi aralarında ve farklı serilerde farklı sonuçların elde edilmesi nedeniyle oldukça tartışmalıdır. Spinal kanalın içeriklerinin hem lokalize soğutulması hem de total hipotermik girişimler, spinal korddaki metabolizmayı yavaşlatarak etkili olacağı ön görüşü ile deneysel çalışmalara konu olmuştur.^{12, 26, 31} Benzer şekilde farklı çalışmalarda çelişen sonuçlar elde edilmiş olsa dahi spinal kordda hipoterminin koruyucu etkilerinin varlığı düşünülmektedir. Günümüzde araştırmacılar spinal korddaki hasarın temelinde en az iskemi kadar reperfüzyon hasarının da varlığına dikkat çekmekte ve yeni araştırmalar daha çok reperfüzyon hasarının derecesinin azaltılması yada engellenmesi üstüne kuruludur. Sadece spinal kord değil organizmadaki hayati öneme sahip birçok organdaki iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesi için benzer çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların en popüler olanları ekstrasellüler süperoksit dismutaz transgen overekspresyonu ve süperoksit dismutazın gen aracılığı ile iskemi öncesi indüklenmesi esasına dayanmaktadır.^{74, 75} Bu şekilde özellikle myokarda iskemi sonrası olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Biz de bu deneysel çalışmamızda, immünomodülatör rolü bazı çalışmalar⁴⁰⁻⁴² ile ortaya konulmuş olan metaklopromidin spinal kord iskemi sonrası reperfüzyon hasarı modelinde olumlu etkilerinin olabileceği hipotezini araştırdık. Araştırmalarımız sonucunda metoklopromidin bu amaçla herhangi bir iskemi reperfüzyon modelinde kullanıldığına dair bir bulguya rastlamadık. Metoklopromid her günlük anestezi pratiğinde özellikle antiemetik yapısıyla çok yaygın kullanım alanı olan bir ilaçtır. Metoklopromid yıllar içinde elde edilen tecrübeler ışığında belirgin yan etkilerden uzak, kullanımı güvenli bir ilaçtır.⁴¹ Araştırmaya başlamadan önce,

daha önce bahsedilen ilaç ve yöntemler göz önüne alındığında, metoklopromidin kullanım kolaylığı ve güvenilirliği ile olumlu etkilerinin bulunması halinde kliniğe uyarlanabilmesi mümkün gözükmektedir. Araştırmamız, metoklopromidin bu amaçla kullanımı açısından olumlu sonuçlar vermemiştir. Metoklopromid uygulanan Grup KM'de hem makroskopik nörolojik hasar skorları hem de mikroskopik histolojik iskemik değişiklikler metoklopromid uygulanmayan Grup K'ya oranla farklı yada daha olumlu olarak bulunmamıştır.

Torasik aortaya klemp uygulamaları sonrası insanlarda belli oranlarda nörolojik hasar görülmektedir. Bunun en önemli sebebi spinal kanalın özel kanlanmasıdır.^{14, 72} Spinal kanalın kanlanması bilindiği gibi sefalik bölgeden kaudal bölgeye kadar çeşitli segmentasyonlara sahiptir. Bu yüzden bu damarların kendi aralarında anastomozların olmaması nedeniyle segmenter kanlanmanın azalması ile segmenter iskemi gözlenmektedir.^{14, 72} Bu özel anatomik yapıya uygun deneysel çalışmalar için çeşitli hayvan modelleri önerilmiştir. Ancak önerilen birçok hayvan modelinde yapılan anjiyografik çalışmalar spinal kanalın kanlanmasının insandan oldukça farklı olduğu gerçeğini ve bu yüzden elde edilen sonuçların insanlara uyarlanmasında sorun doğurduğunu göstermektedir. Bu amaçla köpek denekler en uygun araştırma hayvanları olarak öne çıkmaktadır. Köpeklerde aynen insanlarda olduğu gibi segmenter spinal kord kanlanmasına sahiptirler.¹³ Bu şekilde segmenter iskemi modeli köpeklerde insanlardakine benzer şekilde elde edilebilir. Bu veriler ışığında çalışmamızda özellikle köpekler tercih edilmiştir. Bu tercihin uygunluğu elde edilen histolojik veriler ile de kanıtlanmıştır. Bu çalışmanın bir sonucu da köpek modelinde spinal kord iskemisinin mikroskopik olarak segmenter yapısının gösterilmesidir. Iskemi uygulanan her iki grupta lumbal segmentlerdeki iskemik değişiklikler torakal ve servikal seviyedeki bulgulardan

istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Lumbal segmentlerdeki iskemik değişiklikler aksonal şişme, bölgesel nekrotik nöron yapıları ve diğer nonspesifik farklılaşmalar şeklindedir. Bu değişiklikler Grup S'de hiçbir seviyede ve Grup K'da servikal ve torakal segmentlerde gözlenmemiştir. Bunun yanında Grup KM'de servikal bölgede sekiz deneğin ikisinde ve torakal bölgede ise sadece bir tanesinde bahsedilen iskemik değişiklikler görülmüştür. Klemp uygulanan gruplardaki denekler birleştirilerek yeniden incelendiğinde servikal ve torakal segmentlerdeki iskemik değişikliklerin oranı sham grubuna daha da yaklaşmaktadır. Bu amaçla daha önce yapılan çalışmalar incelendiğinde çalışmaların çoğunda histolojik incelemelerin sadece lumbal segmentler ile sınırlı tutulduğu görülmektedir. Servikal ve torakal segmentlerin incelenmediği bu çalışmalarda histolojik değişikliklerin kendi kontrolü olan torakal ve servikal segmentler ile karşılaştırılması imkansız olmaktadır. Her üç segmentinde incelendiği bir çalışmada lumbal segmentlerdeki değişiklikler belirgin olarak farklı bulunmuştur.²⁶ Bu bulgular ile araştırmamızın sonuçları birbiri ile tamamıyla uyum göstermektedir. Bu araştırma esnasında spinal kordda serebrospinal sıvının soğutulması ile hipotermi oluşturulmuştur. Çalışmaya kontrol ve çalışma grubu olarak iki grup alınmış ve her iki grupta da dokuz köpek denek olarak kullanılmıştır. Kontrol grubunda makroskopik nörolojik hasar ve mikroskopik değişiklikler tam olarak uyum sağlamıştır. Bunun yanında diğer segmentlerde ise histolojik değişiklik bulunamamıştır. Bu bulgular belirlenen araştırma hayvanının ve klemp uygulama bölgesinin modele uygunluğunu ortaya koymaktadır. Araştırma esnasında spinal kordda belirgin bir iskemi periyodu sağlanmış ve uygulanan ilacın bu iskemik periyod ve takip eden dönemdeki reperfüzyon hasarı üzerine etkileri ortaya koyulmuştur. Ayrıca klemp uygulanmayan grupta herhangi bir histolojik değişikliğin olmaması torakotomi ve

invaziv monitorizasyon amacıyla yapılan girişimlerin spinal kord üzerine etkisinin olmadığını göstermektedir.

Spinal kord iskemisi sonrası görülen histolojik değişiklikler farklı yayınlarda farklı şekilde değerlendirilmiştir.²⁶⁻²⁹ Bazı araştırmacılar spinal kordda iskemiye spesifik değişiklikleri ortaya koyabilirken, bazı araştırmacılar ise histolojik değişiklikleri tespit etmelerine rağmen bunların klasik iskemik değişiklikler olmaması nedeniyle nonspesifik değişiklikler olarak tariflemişlerdir. Hiç azımsanmayacak sayıdaki çalışmada da araştırmacılar, spinal kordda bir değişiklik saptayamamışlardır. Bu şekilde de anlaşılabileceği gibi spinal korddaki histolojik değişikliklerin ortaya konulması ve bunların derecelendirilmesi oldukça büyük güçlükler içermektedir.²⁶⁻²⁹

Mutch ve arkadaşları köpeklerin kullanıldığı iki ayrı araştırmada histolojik değişiklikleri ortaya koymak için anterior spinal korddaki eosinofilik granülasyon gösteren ve ölü kabul edilen nöronların hasar görmemiş nöronlara oranını kullanmışlardır.¹⁵⁻²⁹ Bu şekilde hücre hasarı belli bir rakamsal değer haline getirilmiştir. Berguer ve arkadaşları spinal korddaki iskemik değişiklikleri daha geniş bir şekilde değerlendirmişlerdir.²⁶ Buna göre eosinofilik perikarya, karyopiknoz, perikaryal şişme, nissl granülasyonlarının kaybolması ve nükleer disintegrasyon varlığı spinal kordda iskemi bulguları olarak kabul edilmiştir. Ön boynuzdaki hücreler bu kriter ile değerlendirilmiştir. Benzer şekilde Salzano ve arkadaşları³¹ derecelendirme yoluna gitmeksizin histolojik değişiklikleri piknotik değişiklikler ve hiperkromatik çekirdek şeklinde belirlemişlerdir.

Biz araştırmamızda histolojik değişiklikleri hem istatistiksel olarak daha iyi ortaya koymak hem de daha objektif bir değerlendirmeye almak için derecelendirme yolunu tercih ettik. Buna göre histolojik değerlendirme sonuçları üç derece halinde ortaya konulmuştur. Bu amaçla Simpson ve arkadaşlarının

uyguladığı yöntem kabul edilmiştir. Histolojik inceleme esnasında normal spinal kord bulguları için Grade 1, aksonal şişme ve seyrek nekrotik nöronların varlığında Grade 2 ve aksonal şişmeye ek olarak yaygın nekrotik nöronlar tespit edildiğinde ise histolojik hasar Grade 3 olarak kabul edildi. Derecelendirme yardımıyla histolojik değişiklikler nümerik hale getirilerek istatistiksel değerlendirmeye alındı.

Histolojik değişiklikler daha önce de belirtildiği gibi özellikle kros klemp uygulanan gruplarda ve lumbal segmentlerde yoğunlaşmaktadır. Bu sonuç torakal klemp uygulaması sonrası iskemiye en çok maruz kalan segmentin lumbal segment olması açısından önemlidir. İskemik hasarın oluşması ile histolojik değişikliklerin birlikteliği ve bu değişikliklerin uygun derecelendirme yöntemi ile ortaya konması oldukça önemli bulgulardır. İskemi uygulaması sonrası değişikliklerin yapısı ve nörolojik hasar ile ilişkisi halen tartışmalıdır. Araştırmamızın önemli sonuçlarından birisi de histolojik değişiklikler ile nörolojik değişikliklerin birbirleri ile yakın paralellik göstermesidir. Bu şekilde uygulanan yöntem ve derecelendirme sistemi bu tür bir spinal kord iskemi modeli için daha sonraki çalışmalara referans teşkil edebilir.

Histolojik değerlendirme skorları incelendiğinde kros klemp uygulanan gruplarda skorların daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu tamamen iskemik hasarın lokalizasyonu ile ilişkilidir. Burada elde edilen sonuçlardan bir diğeri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte metaklopromid uygulanan grupta lumbal segmentlerdeki histolojik derecelendirme skorlarının sadece klemp uygulanan gruba göre daha yüksek olmasıdır. İstatistiksel anlamlılığının olmaması ve gruplardaki denek sayısının sınırlı olması bu sonucu açıklamaktadır. Ayrıca metaklopromidin iskemik hasarı azaltıcı etkisinin

olmadığı ve bu sebepten dolayı uygulamasının iki grup arasında fark yaratmaması diğer bir açıklama olarak düşünülmektedir.

Histolojik inceleme esnasında hiçbir denekte ciddi iskemik hasara karşılık gelen grade 3 değişiklik tespit edilememiştir. Bu sonuç daha önce yapılmış olan çalışmalar ile uyumsuzluk gösterse de histolojik olarak iskemik değişiklik gösteren denek yüzdesi literatür ile uyumludur.^{16, 18}

İnceleme esnasında bazı kesitlerde derecelendirme kriterlerinden farklı değişiklikler de tespit edilmiştir. Bunlar arasında en sık karşılaşılanlar kromatoliziz, yaygın kanama ve nöronal ödem sayılabilir. Bu değişiklikler yine iskemi ile uyumlu olarak kabul edilmişlerdir. Kullanılan derecelendirme sisteminden dolayı bu değişiklikler değerlendirmeye kabul edilmemelerine rağmen yapılan inceleme sonucunda bu değişikliklerin yine sadece Grade II sonuçların elde edildiği deneklerde olduğu bulunmuştur.

Bu araştırmanın en önemli bölümlerinden birisi de lumbal spinal kord segmenlerinden yapılan örneklemelerde süperoksid dizmutaz ve malonildialdehit düzeylerinin incelenmesi ve spinal iskemi sonrası reperfüzyon hasarının araştırılmasıdır.

Serbest oksijen radikalleri nükleik asitler, hücre proteinleri ve lipid yapıları sürekli olarak saldıran oldukça aktif moleküllerdir. Serbest radikallerin ortak özellikleri arasında en önemli olanı eşlenmemiş elektrona sahip olmalarıdır.^{21-25, 47, 48} Bu eşlenmemiş elektron hücrenin yapı taşlarının kendi aralarındaki bağlarını kırarak etki oluştururlar.^{47, 48} Serbest oksijen radikallerinin iskemik modellerdeki rolü deri, karaciğer, iskelet kası, myokard ve sinir sisteminde gösterilmiştir. Serbest oksijen radikalleri dokunun kan akımının geçici bir süre durmasını takiben tekrar kanlanmanın başlaması sonucu gelişmektedir. Oluşan radikaller hücre membranlarına ve organellerine etki ederek lipid peroksidler,

hidrojen peroksidler ve diğer serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu süreç belli bir düzeyin üzerine çıkacak olursa hücre disfonksiyonu yada ölümü gerçekleşir.⁴⁷⁻⁵⁵

İskemi reperfüzyon hasarının kilit noktalarından birisi de iskemik şartlarda ksantin dehidrojenazın ksantin oksidaza transformasyonudur.¹⁸ Bu şekilde iskemik şartlarda ksantin oksidaz; moleküler oksijeni süperoksid anyonuna yada diğer bir anlatımla serbest oksijen radikaline çevirmektedir. Demir yada bakır gibi güçlü katalizörlerin varlığında serbest oksijen radikali çiftlenmemiş elektronu ile hücre organellerine doğru yönelmekte ve bunun sonucu olarak yeni oksijen kaynaklı radikaller oluşmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda özellikle beyin omurilik sıvısının yapıldığı koroid pleksusta ve beyin dokusunda ksantin oksidazın varlığı gösterilmiştir.¹⁸ Serebral damarların iskemi reperfüzyon modeli için klemplenmesi sonrası beyin dokusunda süperoksid anyonu ortaya konulmuştur. Bunun yanında insan glial hücre kültürlerinin, serbest oksijen radikallerinin ortama eklenmesini takiben 3 saat içinde öldükleri de bildirilmiştir. Benzer şekilde sinir dokusunda iskemi reperfüzyon hasarının kanıtlarından birisi de santral sinir sisteminde yüksek oranlarda süperoksid düzmutazın ölçülebilmesidir.¹⁸ Santral sinir sisteminin iskemi reperfüzyon hasarına duyarlılık göstermesindeki başka bir faktör de iskemi sonrası yüksek oranlarda demir salınımının olmasıdır. Bilindiği gibi özellikle santral sinir sisteminde demir ile kompleksler oluşturarak işlev gören hidrojen peroksid ve hidroksil iyonları tespit edilmiştir. Demir kompleksleri, süperoksid anyonu yada lipid peroksid gibi oksijen radikalleri hidrojen peroksid ile reaksiyona girerek hidroksi radikallerinin oluşumuna ve bir dizi reaksiyonun başlamasına neden olurlar.¹⁸

Reperfüzyon döneminde iskemik dönemden farklı olarak özellikle oksijen radikalleri aracılığıyla lipid peroksidasyonun santral sinir sistemi hasarından sorumlu olduğu bildirilmiştir. Lipid peroksid ve hidroksil radikallerinin dokudaki düzeylerinin artışı ve bu radikallerden özellikle peroksidin PGI_2 oluşum yolunu inhibe etmesi ile tromboksan A_2 oluşumu artmaktadır. Tromboksan A_2 aktivasyonu ile platelet agregasyonu ve beyaz küreler tetiklenmektedir. Sonuç olarak iskemik dokuda mikrosirkülasyon bozulmakta, serbest radikallerin dokudan temizlenmesi yavaşlamakta ve bahsedilen kan elemanlarından da yoğun bir şekilde dokuya serbest radikal geçişi olmaktadır.¹⁸

Serbest radikallerin iskemi geçirmemiş sinir dokusuna uygulanması sonucunda yukarıda konu edilen gelişmeler görülmemektedir. Bu durum iskeminin hücrenin korunma mekanizmalarını olumsuz etkilediğini ve bu yüzden yeterli düzeyde serbest radikal temizleme sistemlerinin çalışmadığını düşündürmektedir. Kan beyin bariyerinin sağlam olması yine bu anlamda oldukça büyük öneme sahiptir. Kan beyin bariyerinin intakt olmadığı durumlarda farklı organlarda dahi reperfüzyon hasarı oluştuğunda ve serbest radikal düzeyi yükseldiğinde nörofizyolojik disfonksiyon tespit edilebilmektedir. Bunun en iyi örneği aortaya kros klemp yerleştirilmesi sonrası neredeyse vücutun yarısından büyük bir kısmının iskemi ve reperfüzyon hasarına tabii tutulmasıdır. Bu şekilde spinal kord rejyonel kan akımının çeşitli yöntemler ile devam ettirildiği deneysel çalışmalarda ortadan kaldırılamayan nörolojik hasar açıklanabilmektedir.¹⁸

İskemi sonrası reperfüzyon döneminde sadece spinal kordda değil tüm iskemiye uğrayan dokularda aşırı kan akımına bağlı olarak hiperemi görülmektedir. Bu hiperemik değişiklik gereğinden daha fazla kan akımı ile ve o bölgede kan akımının regülasyonu ve lokal etkin mediatörlerin aracılığı ile açıklanmaktadır. Bu hiperemik değişiklikler ile makroskopik nörolojik hasar

arasında ilişki olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Bu sonuçtan da anlaşılacağı üzere hücre hasarında pekçok farklı mekanizma ya ayrı ayrı yada birlikte etki göstererek rol oynamaktadır.²

Serbest oksijen oluşumunu önleyici sistemler yada serbest radikalleri temizleyici sistemlerin aktivasyonu hücre hasarını minimale indirmektedir. Daha önce de ortaya konulduğu gibi bu amaçla birçok ilaç ve maddenin kullanımı önerilmiştir.^{24, 56-60} Bu ilaçlar ile elde edilen sonuçlar iskemi reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikallerinin rolünü açıkça ortaya koymuştur. Çalışmalarda tedavinin etkinliği açısından araştırmacılar çeşitli parametreleri göz önüne almışlardır. Bazı çalışmalarda araştırmacılar hücre hasarının göstergesi olarak o hücrelerin fonksiyonlarının değişimini incelemişlerdir.⁴⁹⁻⁵⁷ Buna göre myokard hücreleri için örnekleme yapılan doku parçasının yada kalbin genel kontraktilesi incelenmiştir.⁴⁹ Benzer şekilde böbreklerin iskemiye tabi tutulduğu başka bir çalışmada iskemi uygulanmayan böbrek ile kontrol edilerek iskeminin etkileri ve hücre disfonksiyonu araştırılmıştır.⁶³ Başka çalışmalarda hücre hasarı belirlemek için araştırmacılar histolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Bu şekilde özellikle serbest oksijen radikallerinin hücre organellerinde yapı taşlarının yıkımı ile oluşturdukları etki incelenmiştir. Bu araştırmalar başta spinal kord, santral sinir sistemi, karaciğer, kalp ve böbrekler olmak üzere neredeyse tüm organlarda yapılmıştır. Histolojik değişikliklerin derecelendirilmesi ile hasarın boyutunun ortaya konulması sağlanmıştır. Bazı araştırmalarda iskemi sonrası hasarı belirlemek için dokudan ve kandan bazı metabolitlerin düzeylerinin çalışması yoluna gidilmiştir. Bu amaçla en çok kullanılan süperoksid dizmutaz (SOD) seviyelerinin ölçülmesidir.⁵⁰ SOD düzeylerinin kanda ölçülmesi yanında lipid peroksidasyonunun da ortaya konulması oldukça büyük önem kazanmaktadır.

Lipit peroksidasyonun ortaya konulması için günümüzde en çok kullanılan yöntem serbest oksijen radikalleri aracılığı lipit peroksidasyonunun son ürünü olan malonil dialdehit (MDA) düzeylerinin dokuda incelenmesidir. MDA düzeylerinin dokuda yükselmesi lipit peroksidasyon düzeyi ile yakından ilişkilidir.⁵⁰⁻⁵² Kullanılan ilaç, madde yada yöntemlerin etkinliği bu şekilde gösterilebilmektedir. Birçok çalışmada yukarıda konu edilen yöntemlerin genellikle kombinasyonları kullanılmıştır. Bu şekilde etkinliği araştırılan madde, ilaç yada yöntemin farklı etki mekanizmaları ve sonuçları ortaya konulmuştur.

Araştırmamızda biz metaklopromidin etkilerini belirlemek için histolojik değişiklikler, makroskobik nörolojik fonksiyon, dokuda SOD ve lipid peroksidasyonunun belirlenmesi için de MDA seviyelerini inceledik. Bu farklı değerlendirme yöntemlerinin hepsinin birlikte kullanımı bu deneysel modelde metaklopromidin daha önceden kullanılmamış olması ve etkinliği bulunursa etki mekanizmalarının daha iyi ortaya konulması gerekliliği nedeniyledir.

Dokuda ve kanda SOD ve MDA seviyelerin ölçümü ve bu sonuçların klinik tablo ile uyumu son dönemde birçok çalışmada tartışmalı bir konu olmaktadır. Bazı çalışmalarda SOD ve MDA düzeylerinin hem klinik hem de histolojik bulgular ile tam bir uyumundan söz edilmektedir. Mezenter iskemisi uygulanan bir modelde dokuda ve kandaki MDA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde karaciğerde yapılan bir iskemi reperfüzyon çalışmasında SOD ve allopürinolün etkileri incelenmiştir.⁵¹ Tedavi uygulanmayan kontrol grubunda MDA düzeyleri belirgin yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada SOD kullanımı MDA değerlerinde belirgin azalmaya neden olarak reperfüzyon hasarında belirleyici olmuştur. Süperoksid oluşumunu azalttığı öngörülen metilen mavisinin kullanıldığı invitro araştırmada MDA düzeylerinin yükselmediği ortaya konulmuştur.⁵⁴ MDA ve SOD'un bu şekilde

belirleyici ve güvenilir olarak kullanımını destekleyen araştırmaların yanında bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır. Bu çalışmaların bazılarında bu iki biyokimyasal ölümün ilişkisi tespit edilememiş, klinik yada histolojik bulgular ile biyokimyasal ölümler arasında korelasyon kurulamamıştır. Bu çalışmalara örnek olarak böbreklerin kullanıldığı bir iskemi reperfüzyon modeli verilebilir.⁶³ Bu çalışmada 45 dakikalık iskemi dönemleri oluşturulmuş, iskemi sonrası 45. ve 90.dakikalarda SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz düzeyleri ölülmüştür ve diğer böbrek kontrol olarak kullanılmıştır.. SOD aktivitesi dalgalanan bir seyir göstermiş ve özellikle 45. dakikada yüksek seviyelerde bulunmuştur. Ayrıca kontrol grubu ile karşılaştırıldığında glomerüler filtrasyon hızı ve fraksiyonel sodyum ekskresyonu değerleri ile uyumsuzluklar görölmüştür. Iskemi sonrası reperfüzyon hasarından hücrenin korunması için böbrek iskemisi modelinde SOD kullanımının etkileri incelenmiştir.⁵³ Bu çalışmada da SOD kullanımı renal fonksiyonlarda iyileşme sağlamamıştır. Daha önce bahsedilen çalışmalardan biraz farklı olarak köpeklerin kullanıldığı deneysel bir çalışmada ateşli silah yaralanması sonrası multipl organ yetmezliği ve şok tablosu oluşturulmuştur.⁵⁰ Bağırsak iskemisinin de incelendiği bu çalışmada özellikle kan ve eritrositlerdeki SOD seviyesinin azaldığı ancak bu bulgu ile uyumsuz olarak MDA düzeylerinin değişmediği bulunmuştur.

Biz araştırmamızda lipid peroksidasyonun göstergesi olarak MDA düzeylerini dokuda inceledik. İskeminin daha belirgin olduğu lumbal spinal kord segmentlerinden alınan örnekler biyokimyasal incelemeye alınmıştır. Spinal korddan yapılan bu incelemeler sonucunda MDA değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunamamıştır. Ancak Grup KM'de MDA değerleri istatistiksel olarak farklı olmamakla birlikte diğer gruplara oranla bir miktar daha yüksektir. Makroskobik nörolojik hasar ve histolojik değişiklikler göz önüne

alındığında MDA değerleri gruplar arasındaki farkları yansıtmamaktadır. Grup S'de iskemi ve reperfüzyon oluşturulmamasına ve histolojik ve makroskopik hasar olmasına karşın MDA değerlerini farklı olmaması ilginç bir bulgudur. Bunun yanında klemp uygulanan gruplarda fark bulunmaması metaklopromidin reperfüzyon hasarının etkilerinin ortadan kaldırmada etkinliğinin olmadığını göstermektedir. SOD düzeyleri de biyokimyasal değerlendirme için kullanılmıştır. Grup KM'deki SOD değerleri kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmuştur. Klemp grupları arasında fark bulunamamıştır. Biyokimyasal değerlerde bu şekilde bir sonuç elde edilmesi ile makroskobik hasarın olduğu ve olmadığı denekler iki ayrı gruba ayrıldılar. Bu şekilde MDA ve SOD değerleri yeniden istatistiksel analize alındı. Makroskobik nörolojik hasarın olduğu deneklerin MDA ve SOD değerleri diğer gruba oranla farksız olarak bulundu. Bu sonuçlar iskemi sonrası hücre hasarında tek belirleyicinin reperfüzyon hasarı olmadığı görüşünü desteklemektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar iskemi reperfüzyon hasarında yeni bir anlayış ortaya koymuştur. Buna göre iskemi altında farklı bir savunma mekanizması tetiklenebilmektedir. Kim ve arkadaşları antioksidan yapıda yeni bir proteinin varlığını ortaya koymuştur.⁶³ Ayrıca benzer bir çalışmada Christman ve arkadaşları iskemi sırasında hidrojen peroksidin Escherichia coli ve Salmonella'da bazı genleri harekete geçirebildiklerini göstermişlerdir.⁶³ Bu yeni sistem reperfüzyon hasarının belirlenmesinde oldukça büyük bir önem kazanmaktadır. Bizim araştırmamızda elde edilen sonuçlarda MDA değerlerinin benzer bulunması böyle bir mekanizma ile açıklanabilir. Ayrıca yapılan çalışmaların çoğunda dokudaki MDA ve SOD değerlendirmeleri iskemiye takip eden reperfüzyondan hemen sonra yapılmıştır. Bizim çalışmamızda ise makroskobik ve mikroskobik hasarın daha iyi ortaya konulması için 72 saatlik bir dönem beklenmiştir. Bu 72 saatlik dönemde efektif

sirkülasyonun sağlanması ile serbest oksijen radikallerinin bir kısmının dokudan temizlenmiş olma imkanı vardır. Bu düşüncüyü destekleyen bazı bulgular Brown ve arkadaşları⁷⁶ tarafından ortaya konulmuştur. Buna göre iskemi esnasında ve sonrasında kırmızı kan hücreleri reperfüzyon hasarını etkileyebilmektedir. Bu bulguların hemen tamamı oldukça tartışmalıdır ve yeni çalışmalar ile etki mekanizmaları ortaya konulmalıdır. Bu amaçla ekstraselüler SOD düzeyinin transgen overekspresyonu ile artırılması çalışmaları yapılmaktadır.⁷⁴⁻⁷⁵ Bu şekilde iskemik hasarın engellenmesi yada azaltılmasına çalışmaktadır. Bu çalışmalar ilerisi için özellikle planlanan yada beklenen iskemi ataklarında faydalı sonuçlar doğurabilirler.

Prolaktin, ağır hemorajik şoka bağlı deprese immün fonksiyonu düzeltir.⁴⁰ Prolaktinin farmakolojik süpresyonunun, lenfosit fonksiyonunu ortadan kaldırarak lenfosit kaynaklı konak immün defansını bozduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁷⁷ Öte yandan bir benzamid olan ve bulantı kusma tedavisinde sık kullanılan metoklopramidin, hipotalamustaki santral dopamin reseptörlerini antagonize ederek prolaktin sekresyonunu artırdığı saptanmıştır.^{71, 77} Prolaktin anterior hipofizden salınmakla beraber hipotalamus prolaktin salınımını kontrol altında tutar ve hipotalamustan salınan dopamin de prolaktin salınımı inhibe eder.⁴² Metoklopramidin prolaktin sekresyonuna etkisi çeşitli araştırmacıların metoklopramidin bir laktogog olarak etkinliğini araştırmasına neden olmuştur.^{77, 78}

Zelweger ve arkadaşları⁴², metoklopramidin prolaktin salınımına yol açarak hemorajik şokta deprese immün fonksiyonu düzeltebileceği hipotezinden yola çıkarak farelerde bir deneysel çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, hemorajik şoktan önce subkütan (100 µg/100 g vücut ağırlığı) yolla uygulanan metoklopramidin, deprese splenositlerin proliferatif kapasitesini ve deprese

splenositlerden IL-2 ve IL-3 salınımının arttığı saptanmıştır.⁴² Bu araştırmacılar ayrıca, hemorajik şoktan sonra peritoneal makrofajlardan IL-1, IL-6 salınımının önemli derecede azaldığını ve metoklopramid uygulanmasının peritoneal makrofajlardan monokin salınımında da önemli artışa yol açtığını saptamışlardır. Metoklopramid splenik makrofajlardan da IL-6 salınımında artışa yol açmıştır. Metoklopramid uygulanan deneklerde kortikosteron düzeylerinin daha düşük bulunması nedeni ile, bu araştırmacılar hemorajik şokun hipotalamo-hipofizer aks aracılığı ile immün sistem depresyonuna yol açtığını ve metoklopramidin de serum kortikosteron düzeylerini (immün süpresyona neden olur) normala çekerek ve bilinmeyen diğer mekanizmalar ile immünmodülatör etki oluşturduğu bildirmektedir.⁴² Bu araştırmacılar prolaktin düzeyini saptayamamışlardır, ancak prolaktinin immün hücrelerde glukokortikoid etkisini antagonize ederek immün sistemi stimüle ettiği gösterilmiştir.⁷⁹

Glukokortikoidlerin T hücrelerinin proliferasyonunu, IL-2 yapımını azaltarak inhibe ettiği saptanmıştır. Yukarıda sayılan tüm bu nedenler ile Metoklopramid Grubunda mezenter lenf bezlerinde translokasyona rastlanmaması, metoklopramidin hücre kaynaklı (T lenfosit, makrofaj) immüniteyi arttırmasından ve translokasyonu durdurmasından kaynaklanmış olabilir. Bu protokol ile tek doz metoklopramidin translokasyonu durdurucu etkisinin ne zaman başladığını ve ne kadar süreceğini tahmin etmek zordur. Bununla beraber metoklopramid bu etkiyi prolaktin salınımını arttırarak ve deprese immün sistemi stimüle ederek oluşturuyorsa etkisinin uzun sürmesini beklemek makul olabilir. Çünkü tek doz prolaktinin hemorajiden sonra sadece deprese immün fonksiyonu düzeltmediği aynı zamanda geç dönemde gelişen

sepsis ve sepsise bağlı mortaliteyi azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.⁷⁹

Bu çalışmada tüm gruplarda kros-klemp yerleştirilmesi ve klempin kaldırılmasının ve metoklopramid uygulanmasının hemodinamik ve kan gazlarına etkileri de saptanmaya çalışılmıştır. Ancak klinik arenayı taklit etmek amacı ile tüm gruplarda deney süresince kan gazları, SpO₂ ve EtCO₂ düzeylerine göre ventilasyonda gerekli düzenlemeler yapılmış ve özellikle kros-klemp yerleştirilen gruplarda gerektiķe NaHCO₃ uygulanmıştır. Bu nedenle gruplarda tüm kan gazları parametrelerinde başlangıç değerlerine kıyasla önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bununla beraber kros-klemp döneminde ve klempin açılmasından hemen sonraki dönemlerde arteriyel oksijen parsiyel basıncı kros-klemp gruplarında Sham Grubundan düşük bulunmuştur. Baz açığı düzeyleri de aynı dönemlerde Sham Grubundan fazla bulunmuştur. Kros-klemp döneminde ve klempin açılmasından hemen sonra Metoklopramid Grubunda PH, kros-klemp grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur.

Kros-klemp yerleştirilmesi, Kros-klemp ve Metoklopramid Grubunda proksimal hipertansiyon, santral venöz basıncı ve pulmoner kapiller kama basınçlarda artışlara yol amışsa da bu artışlar istatistiksel öneme sahip olmamıştır. Kros-klempin kaldırılması ise sadece Metoklopramid Grubunda sistemik vasküler rezistans, koroner perfüzyon basıncı ve sol ventrikül atım iş indeksinde istatistiksel öneme sahip düşme, sağ ventrikül atım iş indeksinde ise artmaya yol açmıştır. Bu çalışmada kros-klemp sırasında literatürde bildirildiği gibi^{2-4, 7, 46} önemli hemodinamik değişikliklere rastlanmamasının en önemli nedenleri, deneyde kros-klempden önce ve kros-klemp sırasında proksimal hipertansiyonu önlemek için nitrogliserin uygulanmış olmasıdır.

Deneye başlamadan önce kan gazları ve hemodinamik değışikliklerin, translokasyon ile korelasyonlarının değlendirilmesi de planlanmıştır. Bununla beraber yukarıda sayılan nedenler ile korelasyon analizi yapılmasından vazgeçilmiştir.



SONUÇ

Sonuç olarak bu deneysel çalışmadan elde edilen veriler, torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmesinin ve daha sonra klempin kaldırılmasının spinal kordda iskemiye ve nörolojik hasara neden olduğunu göstermektedir. İmmünomodülator etkinliği ortaya konulmuş olan metoklopromidin klemp uygulanması sonrası spinal kord iskemi reperfüzyon hasarının önlenmesinde kullanımının hasar üzerine azaltıcı etkisi tespit edilememiştir. Spinal kordda gözlenen hasarın temelinde iskemi ve takip eden reperfüzyon döneminde tetiklenen serbest oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır. Metoklopromidin serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve lipid peroksidasyonunun engellenmesi açısından olumlu etkisi bulunamamıştır.

Çalışmanın bir başka sonucu ise makroskopik nörolojik hasar ile mikroskopik iskemik değişikliklerin tam bir paralellik göstermesidir. Ayrıca lumbal segmentler ile servikal ve torakal segmentlerdeki histolojik değişikliklerin istatistiksel olarak farklı olması segmenter arteryal dağılımı ve segmenter iskemiye ortaya koymaktadır.

Süperoksit dismutaz ve malondialdehid düzeyleri spinal kordda çalışılmıştır. Bu çalışmada metoklopromid uygulanan grupta klemp uygulanmayan gruba karşılaştırıldığında SOD değerleri daha yüksek bulunmuş olsa dahi metoklopromid uygulanmayan gruba göre farklı bulunmaması bu etkiyi metoklopromid ile açıklamayı imkansız kılmaktadır. Klemp uygulanan gruplarda MDA düzeyleri farklı bulunamamıştır.

Metoklopromid immünomodülator etkinliğine karşın reperfüzyon hasarının engellenmesinde olumlu sonuçlar ortaya koyamamıştır. Metoklopromidin farklı dozları yada rejijyonel kullanımı yeni deneysel çalışmalara konu olmalıdır.

ÖZET

Bu çalışma, torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmesi ve açılması ile oluşturulan iskemi-reperfüzyon modelinde spinal kord iskemisi, makroskopik ve mikroskopik nörolojik hasar ile spinal kord dokusunda iskemi reperfüzyon hasarının belirleyicisi olan SOD ve MDA düzeylerinin incelenmesi ve klemp öncesi uygulanan metoklopromidin etkilerinin ortaya konması için planlanmıştır.

Çalışma 20-30 kg ağırlığında 22 köpek üzerinde yapılmıştır. Köpekler rastgele üç gruba ayrılmıştır. Grup 1 (Sham grubu) (n:7), sol torakotomi yapılmala beraber, torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmeyen grup, Grup II (Kros-klemp grubu) (n:7), torasik aortaya kros-klemp yerleştirilen ve 45 dakikalık iskemi dönemini takiben reperfüzyon yapılan grup, Grup III (Kros-klemp + Metoklopromid Grubu) (n:8), kros-klemp yerleştirilmeden hemen önce iv 0.15 mg/kg metoklopromid uygulanan iskemi-reperfüzyon grubu.

Standart anestezi yöntemi ile uyutulan köpeklerde sol torakotomi yapılmış, II ve III. gruplarda subklavian arterin 2,5 cm distalinden torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmiştir. II ve III. gruplarda cerrahi girişim sırasında kros-klemp yerleştirilmeden önce yerleştirildikten hemen sonra, iskeminin 5, 15, 30, 45. Dakikalarında, reperfüzyondan hemen sonra ve reperfüzyonun 5 ve 30. Dakikalarında hemodinamik veriler ve arteriyel kan gazı analizlerinin sonuçları kaydedilmiştir. Sham grubunda da bu dönemlere rastlayan sürelerde hemodinamik ölçümler ve kan gazı analizleri yapılmıştır. Postoperatif 24, 48 ve 72. saatlerde Tarlov skorlaması yardımıyla nörolojik hasar incelenmiştir. Postoperatif dönemde, reperfüzyonun 72.saatinde köpekler standart anestezi yöntemi ile uyutulmuş ve sol kalp kateterizasyonu yapılmıştır. %10 formalin sağ kalpte berrak sıvı elde edilene kadar infüze edilmiştir. Servikal, torakal ve

lumbal segmentlerden histolojik ve biyokimyasal incelemeler için doku örnekleri alınmıştır. Histolojik inceleme için hemotoksilen eozin boyası kullanılmış ve örnekler ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Biyokimyasal analiz için dokuda SOD ve MDA değerleri incelenmiştir.

Klemp uygulanan gruplarda makroskopik nörolojik hasarın belirleyicisi olan Tarlov skoru sonuçları klemp uygulanmayan gruba oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Histolojik değerlendirme sonucunda klemp uygulanan gruplarda hem servikal ve torakal segmentler ile hem de I.grubun lumbal segmentleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda iskemik değişiklik bulunmuştur ($p<0,05$, $p<0,01$). Makroskopik ve histolojik değişiklikler arasında yakın paralellik bulunmuştur.

Dokuda incelenen SOD değerleri açısından III.Grup sonuçları Grup I'e göre daha yüksektir ($p<0,01$). Buna karşılık MDA değerleri açısından gruplar arasında fark bulunamamıştır. Makroskopik nörolojik hasar olan denekler ile olmayan deneklerin incelenmesinde MDA sonuçları açısından fark bulunamamıştır.

Sonuç olarak torasik aortaya kros-klemp yerleştirilmesi ve açılması spinal kordda iskemiye neden olmakta ve metoklopromidin bu hasarı önlemek açısından olumlu etkisi bulunmamıştır. Segmenter iskemiye destekler şekilde makroskopik hücre hasarı lumbal segmentlerde daha yoğun olarak tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Sternbergh III CW, Gonze MD, Garrad CL et al. Abdominal and thoracoabdominal aortic aneurysm. Surgical Clinics of North America 1998; 78; 827-43.
2. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and un clamping. Anesthesiology 1995; 82: 1060-95.
3. Gregoretti S, Gelman S, Henderson T, et al. Hemodynamics and oxygen uptake below and above aortic occlusion during crossclaming of the thoracic aorta and sodium nitroprusside infusion. Journal of Cardiovascular Surgery 1990; 100: 830-6.
4. Gelman S. Pathophysiology of aortic cross cross-clamping. Acta Anaesthesiologica Scandinavia 1997; 40: 41-42.
5. Safi HJ, Winnerkvist A, Miller III CC. Effect of extendet cross-clamp time during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Annals of Thoracic Surgery 1998; 66: 1204-9.
6. Gregoretti S, Henderson T, Parks DA, et al. Hemodynamic changes and oxygen uptake during cross clamping of the thoracic aorta in dexmedetomidine pretreated dogs. Canadian Journal of Anaesthesia 1992; 39: 731-741.
7. Clark NJ, Stanley TH. Anesthesia for vascular surgery. In: Anesthesia 4th Edition. Miller RD, Cucchiara RF, Miller DE, Reves JG, Roiza MF, Savarese JJ edt. Churchill Livingstone, New York. USA. 1994; pp: 1851-95.
8. Gelman S, Khazaeli MB, Onr R, et al. Blood volume redistribution during cross-clamping of the descending aorta. Anesthesia and Analgesia 1994; 78: 219-24

9. Gelman S, Rabbani S, Bradley EL. Inferior and superior vena cava I blood flows during cross-clamping of the thoracic aorta in pigs. *Journal of Cardiovascular Surgery* 1988; 96: 383-91
10. Stokland O, Miller MM, Illeback A, et al. Mechanism of hemodynamic responses to occlusion of the descending thoracic aorta. *American Journal of Physiology* 1980; 238: 423-9
11. Wojewski PA: Spinal cord protection during thoracoabdominal aneurysm resection. *Journal of Cardiovascular Surgery* 1995; 109: 1244-6
12. Cambria RP, Davison K, Zannetti S, et al. Clinical experience with epidural cooling for spinal cord protection during thoracic and thoracoabdominal aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery* 1997; 25: 234-43
13. Svensson LG, Rickards E, Coull A, et al. Relationship of spinal cord blood flow to vascular anatomy during thoracic aortic cross-clamping and shunting. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1986; 91: 71-6
14. Odar İV. Damarlar. *Anatomi Ders Kitabı* 7. Baskı. Hacettepe Taş Kitapçılık LTD. ŞTİ., Ankara. 1986. İkinci Cilt syf: 426-62
15. Mutch WA, Graham MR, Halliday WC, et al. Use of neuroanesthesia adjuncts (hyperventilation and mannitol administration) improves neurological outcome after thoracic aortic cross-clamping in dogs. *Stroke* 1993; 24: 1204-11
16. Woloszyn TT, Marinis CP, Coons MS, et al. Cerebrospinal fluid drainage and steroids provide better spinal cord protection during aortic cross-clamping than does either treatment alone. *Annals of Thoracic Surgery* 1990; 49: 78-83

17. Matsumaya K, Chiba Y, Ihaya A, et al. Effect of spinal preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. *Annals of Thoracic Surgery* 1997; 63: 1315-20
18. Granke K, Hollier LH, Zdrahal P, et al. Longitudinal study of cerebral spinal fluid drainage in polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase in paraplegia associated with thoracic cross-clamping. *Journal of Vascular Surgery* 1991; 13: 615-21
19. Cuevas P, Reimers D, Carceller F, et al. Ischemic reperfusion injury in rabbit spinal cord: Protective effect of superoxide dismutase on neurological recovery and spinal infarction. *Acta Anatomica* 1990; 137: 303-310
20. Agee JM, Flanagan T, Blackbourne LH, et al. Reducing postischemic paraplegia using conjugated superoxide dismutase. *Annals Thoracic Surgery* 1991; 51: 911-5
21. Ross S, Foex P. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82: 622-32
22. Maxwell SRJ, Lip GYH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. *International Journal of Cardiology* 1997; 58: 95-117
23. Granger DN, Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annual Review of Physiology* 1995; 57: 311-32
24. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 637-47
25. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanism of reperfusion injury. *American Journal of Medical Science* 1994; 307: 284-292

26. Berguer R, Porto J, Fedoronko BS, et al. Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. *Journal of Vascular Surgery* 1992; 15: 62-72
27. Oldfield EH, Plunkett RJ, Nylander WA, et al. Barbiturate protection in acute experimental spinal cord ischemia. *Journal of Neurosurgery* 1982; 56: 511-6
28. Seibel PS, Theodore P, Kron IL, et al. Regional adenosine attenuates postischemic spinal cord injury. *Journal of Vascular Surgery* 1993; 18: 153-60
29. Mutch WAC, Graham MR, Halliday WC, et al. Paraplegia following thoracic aortic cross-clamping in dogs. No difference in neurological outcome with a barbiturate versus isoflurane. *Stroke* 1993; 24: 1554-60
30. Ducati A, Schieppati M, Giovanelli MA. Effects of deep barbiturate coma on acute spinal cord injury in the cat. *Surgical Neurology* 1984; 21: 405-13
31. Salzano RP, Ellison LH, Altonji PF, et al. Regional deep hypothermia of the spinal cord protects against ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping. *Annals of Thoracic Surgery* 1994; 57: 65-71
32. Katırcıoğlu SF, Sarıtaş Z, Küçük S, et al. Enoximone usage for experimental spinal cord protection during aortic cross-clamping. *Thoracic and Cardiovascular Surgeon* 1996; 44: 245-47
33. Simpson JL, Eide TR, Schiff GA, et al. Intrathecal magnesium sulfate protects the spinal cord from ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping. *Anesthesiology* 1994; 81: 1493-99
34. Simpson JL, Eide TR, Schiff GA, et al. Effect of nitroglycerin on spinal cord ischemia after thoracic aortic cross-clamping. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61: 113-7

35. Maughan RE, Mohan C, Levy R, et al. Effects of exsanguination and sodium nitroprusside on compliance of the spinal canal during aortic occlusion. *Journal of Surgical Research* 1992; 52: 571-76
36. Arizala AM, Rigamonti DD, Long JB, et al. Effects of NMDA receptor antagonists following spinal ischemia in the rabbit. *Experimental Neurology* 1990; 108: 232-240
37. Elmore JR, Gloviczki P, Harper M, et al. Failure of motor evoked potentials to predict neurologic outcome in experimental thoracic aortic occlusion. *Journal of Vascular Surgery* 1991; 14: 131-9
38. Svensson LG, Von Ritter C, Groeneveld HT, et al. Cross-clamping of the aorta. *Annals of Surgery* 1986; 201: 38-47
39. Nakajima N, Adachi S, Ando M, et al. Value of the staged segmental crossclamp to the aorta technique and reimplantation of the intercostal arteries for the prevention of spinal complications associated with surgery for descending and thoraco-abdominal aortic aneurysms. *Japanese Heart Journal* 1996; 37: 275-84
40. Zellweger, Wichmann MW, Ayala A, et al. Prolactin: A novel and safe immunomodulating hormone for the treatment of immuno-depression following severe hemorrhage. *Journal of Surgical Research* 1996; 63: 53-8
41. Harrington RA, Hamilton CW, Bragdin RN, et al. Metoclopramide: an updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1983; 25: 451-94
42. Zellweger R, Wichmann MW, Ayala A, et al. Metoclopramide: A novel and safe immunomodulating agent for restoring the depressed macrophage immune function after hemorrhage. *Journal of Trauma* 1998; 44: 70-7

43. Swensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *Journal of Vascular Surgery* 1993; 17: 357 - 70.
44. Normann NA, Taylor AA, Crawford SE. Catecholamine release during and after cross clamping of descending thoracic aorta. *Journal of Surgical Research* 1983; 34: 97 - 103.
45. Symbas PN, Pfaender LM, Drucker MH. Cross clamping of the descending aorta. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 1983; 85: 300-5
46. Roberts AJ, Nora JD, Hughes WA. Cardiac and renal responses to cross clamping of the descending thoracic aorta. *Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery* 1983; 86: 732-41
47. McCord JM. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England Journal of Medicine* 1985; 312 (3): 159-63
48. Simpson PJ, Lucchesi BR. Free radicals and myocardial ischemia and reperfusion injury. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 1987; 110 (1): 13-30
49. Prasad K, Kalra J. Cardiac depressant effects of oxygen free radicals. *Angiology* 1993; 44: 257-70
50. Xiaobing F, Huiming T, Dewen W, et al. Multiple organ injuries and failures caused by shock and reperfusion after gunshot wounds. *Journal of Trauma: Injury, Infection and Critical Care*. 1996; 40 (3); S135-39
51. Minor T, Isselhard W, Yamamoto Y, et al. The effects of allopurinol and SOD on lipid peroxidation and energy metabolism in the liver after ischemia in a aerobic/anaerobic persufflation. *Surgery Today*. 1993; 23: 728-32

- 52.Horton JW, Walker PB. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion. *Journal of Applied Physiology* 1993; 74 (4): 1515-20
- 53.Konya L, Benesath P, Szenasi W, et al. Lack of effect of antioxidant therapy during renal ischemia and reperfusion in dogs. *Experientia*. 1993; 49: 235-37
- 54.Salaris SC, Barbs C, Voorhees III WD. Methylene blue as an inhibitor of superoxide generation by xanthine oxidase. *Biochemical Pharmacology* 1991; 42(3): 499-506
- 55.Ferrari R, Ceconi C, Curello S, et al. Oxygen free radicals and myokardial damage: protective role of thiol-containing agents. *The American Journal of Medicine* 1991; 91 (Suppl 3C): 95S-105S.
- 56.Freeman BA, Crapo JD. Free radicals and tissue injury. *Circulation* 1982; 47: 412-26
- 57.MyersML,Bolli R, Lekich RF. Enhacement of recovery of myocardial function by oxygen free-radical scavengers after reversible regional ischmia. *Circulation* 1985; 72: 915-21
- 58.Lemasters J, Thurman R. The many facets of reperfusion injury. *Gastroenterology*. 1995; 108: 1317-20
- 59.Fuji S. The role of glutathione peroxidase in the anti-oxidant system of erythrocytes. *British Journal of Haemathology* 1988; 68: 262-71
- 60.Mao GD, Panakkezhum D, Thomasd GD. Superoxide dismutase (SOD)-catalase conjugates. *Journal of Biology and Chemistry* 1993; 268: 416-20
- 61.Steward JR, Blackwell WH, Crute LS, et al. Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavengers. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1983; 86: 262-72

- 62.Simon RJ, Gregory YH. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestation and therapeutic options. *International Journal of Cardiology* 1997; 58: 95-117
- 63.Sela S, Shasha SM, Mashiasch E. Effect of oxygen tension on activity of antioxidant enzymes and on renal function of the postischemic reperfused rat kidney. *Nephron* 1993; 63: 199-206
- 64.Takemoto Y, Uchida M, Nagasue N. Changes in calcium content of the liver during hepatic ischemia-reperfusion in dogs. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 743-7
- 65.Vlesis AA, Melariker L. Potential role of mitochondrial calcium metabolism during hepatic ischemia-reperfusion in dogs. *Journal of Hepatology* 1994; 21: 743-7
- 66.Chaves RE, Desola PG, Romero P, et al. Ischemia and reperfusion injury of the rat liver: The role of nimodipine. *Journal of Surgical Research* 1996; 60: 199-206
- 67.Kobayashi H, Toshiaki N, Kurokawa T, et al. Mechanism and prevention of ischemia-reperfusion induced liver injury in rats. 1991; 51: 240-44
- 68.Kawasaki S, Sugiyama S, Ishiguro N. Implication of superoxide radicals on ischemia-reperfusion induced skeletal muscle injury in rats. *European Surgical Research* 1993; 25: 129-36
- 69.Welbourn R, Goldman W, Kobzik L, et al. Role of neutrophil adherence receptors (CD 18) in lung permeability following lower torso ischemia. *Circulation Research* 1992; 71: 82-86
- 70.Sare M, Bozkurt S, Onuk E. The effects of indomethacin, NDGA, allopurinol and superoxide dismutase on prostaglandin E₂ and leukotriene C₄ levels

after mesenteric ischemia-reperfusion injury. Prostaglandins, Leukotriens and Essential Fatty Acids 1996; 55: 379-83

71.Bruton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics: Bile acids and pancreatic enzymes. In Goldman Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Hardman JG, Molinoff PB, Ruddon WR (eds). Mc Graw-Hill New York USA. 1996. Pp:917-36

72.Christopherson TJ. Spinal cord anatomy and blood supply. In Anesthesiology Review Second Edition. Faust RJ ed. Churchill Livingstone. New York USA.pp:209-11

73.Duah J, Canbolat O, Kawtaw M. Activities of total cytoplasmic and mitochondrial süperoxide dismutase enzymes in sea and pleural fluids from patients with lung cancer. J. Clin. Lab. 1996; 10: 17-20

74.Chen EP, Bittner HB, Davis RD, et al. Physiologic effects of extracellular superoxide dismutase transgene overexpression on myokardial function after ischemia and reperfusion injury. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 115: 450-9

75.Li Q, Bolli R, Qui Y, et al. Gene therapy with extracellular superoxide dismutase attenuates myocardial stunning in conscious rabbits. Circulation 1998; 98: 1438-48

76.Brown JM, Grosso MA, TeradaLS, et al. Erythrocytes decrease myocardial hydrogen peroxide levels and reperfusion injury. Am J Physiol 1989; 256: H584-88

77.Erhenkranz RA, Ackerman BA,. Metoclopramide effect on faltering milk production by mothers of premature infants. Pediatrics 1986; 78: 614-20

78.Guzman V, Toscano W, Canales ES. Improvement of defective lactation by using oral metoclopramide. Acta Obstet Gynecol Scand 1979; 58: 53-55

79.Zellweger R, Zhu XH, Wichmann MW. Prolactine administration following hemorrhagic shock improves macrophage from subsequent sepsis. Immunology 1996; 157: 5748-54

