

**T. C.**

**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**Prof. Dr. Ali SARIGÜL**

**EPİDURAL ANESTEZİNİN**

**ABDOMİNAL AORT CERRAHİSİNDE**

**MEZENTERİK İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA ETKİLERİ**

**(DENEYSEL ÇALIŞMA)**

**Dr. Raşit ÖNOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Ali SARIGÜL**

**KONYA**

**2011**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. GİRİŞ.....                                                                 | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                        | 2  |
| 2.1. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarı.....                                | 2  |
| 2.1.1. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarının mekanizması.....               | 2  |
| 2.1.2. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi.....           | 3  |
| 2.1.3. İskemi reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikallerinin rolü.....  | 3  |
| 2.1.3.1. Süperoksit radikali.....                                             | 4  |
| 2.1.3.2. Hidrojen peroksit.....                                               | 5  |
| 2.1.3.3. Hidroksil radikali.....                                              | 6  |
| 2.1.4. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarında lökositlerin rolü.....         | 6  |
| 2.1.5. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü..... | 6  |
| 2.1.6. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarının belirteçleri.....              | 7  |
| 2.1.6.1. Süperoksit dismutaz.....                                             | 7  |
| 2.1.6.2. Malondialdehit.....                                                  | 7  |
| 2.1.6.3. Interlökin-6 .....                                                   | 8  |
| 2.1.6.4. İskemi modifiye albümin.....                                         | 8  |
| 2.2. Epidural anestezi.....                                                   | 8  |
| 2.2.1. Tavşanların epidural anatomisi.....                                    | 10 |
| 2.2.2. Epidural anestezinin mezenterik dolaşım üzerine etkileri.....          | 11 |
| 2.2.3. Lidokain.....                                                          | 12 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM.....                                               | 13 |
| 3.1. Denekler.....                                                    | 13 |
| 3.2. İlaçlar.....                                                     | 13 |
| 3.3. Anestezi.....                                                    | 14 |
| 3.4. Cerrahi prosedür.....                                            | 14 |
| 3.4.1. Epidural kateter yerleştirilmesi.....                          | 14 |
| 3.4.2. Supraçöliyak aortun eksplorasyonu.....                         | 15 |
| 3.5. Deney grupları.....                                              | 17 |
| 3.6. Kan ve doku örneklerinin alınması.....                           | 18 |
| 3.7. Doku örneklerinin hazırlanması.....                              | 19 |
| 3.8. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarı belirteçlerinin ölçümü..... | 19 |
| 3.8.1. IL-6 düzeyi ölçümü.....                                        | 19 |
| 3.8.2. İMA düzeyi ölçümü.....                                         | 19 |
| 3.8.3. SOD aktivitesi ölçümü.....                                     | 20 |
| 3.8.4. MDA düzeyi ölçümü.....                                         | 20 |
| 3.9. Histopatolojik inceleme.....                                     | 20 |
| 3.10. İstatistiksel yöntem.....                                       | 21 |
| 4. BULGULAR.....                                                      | 22 |
| 5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....                                             | 30 |
| 6. ÖZET.....                                                          | 40 |
| 7. ABSTRACT.....                                                      | 42 |

|                   |    |
|-------------------|----|
| 8. KAYNAKLAR..... | 44 |
| 9. TEŞEKKÜR.....  | 51 |

## **KISALTMALAR**

**İR** İskemi reperfüzyon

**PMNL** Polimorfonükleer lökosit

**KO** Ksantin oksidaz

**KDH** Ksantin dehidrogenaz

**ATP** Adenozin trifosfat

**SOR** Serbest oksijen radikalleri

**SOD** Süperoksit dismutaz

**MDA** Malondialdehit

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** Hidrojen peroksit

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** Süperoksit radikali

**OH<sup>-</sup>** Hidroksil radikali

**MPO** Myeloperoksidaz

**GSH-Px** Glutatyon peroksidaz

**İMA** İskemi modifiye albümin

**DTT** Ditiyotreitol

**EDTA** Etilen diamin tetra asetik asit

**Cu** Bakır

**Zn** Çinko

**Mn** Mangan

**TNF** Tümör nekrotizan faktör

## **TABLO DİZİNİ**

**Tablo 1:** Chiu ve arkadaşları tarafından önerilen histopatolojik İR hasarı derecelemesi

**Tablo 2:** Biyokimyasal değerlerin sonuçları

**Tablo 3:** Deneklerin İR hasarının histopatolojik derecelemesine göre dağılımı

## **ŞEKİL DİZİNİ**

**Şekil 1.** İskemi ve reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu

**Şekil 2:** Epidural kateter yerleştirilmesi

**Şekil 3:** Lidokain'in açık formülü

## **GRAFİK DİZİNİ**

**Grafik 1:** Serum İMA düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Grafik 2:** Serum IL-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Grafik 3:** Barsak dokusunda MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı

**Grafik 4:** Barsak dokusunda SOD düzeylerinin gruplara göre dağılımı



## **RESİM DİZİNİ**

**Resim 1:** Yerleştirilmiş sol karotis arter ve trakeostomi kanülü

**Resim 2:** Th12 – L1 aralığından yerleştirilmiş epidural kateter

**Resim 3:** Kemik yapılar uzaklaştırıldıktan sonra epidural kateterin yerinin doğrulanması

**Resim 4:** Supraçöliyak aortanın klemplenmesi

**Resim 5:** Barsak dokusunda Derece 0 histopatolojik değişiklikler (HE, x 5)

**Resim 6:** Barsak dokusunda Derece 1 histopatolojik değişiklikler (HE, x10)

**Resim 7:** Barsak dokusunda Derece 2 histopatolojik değişiklikler (HE, x10)

**Resim 8:** Barsak dokusunda Derece 4 histopatolojik değişiklikler (HE, x10)

**Resim 9:** Barsak dokusunda Derece 5 histopatolojik değişiklikler (HE, x10)

## 1. GİRİŞ

Damar cerrahisi ameliyatlarının büyük bir kısmını oluşturan abdominal aortaya yönelik ameliyatlardan rüptüre, jukstarenal ve suprarenal uzanım gösteren abdominal aort anevrizmalarının cerrahisi sırasında supraçöliyak aortanın klemplenmesi ile geçici mezenterik iskemi ve işlem sonrası klemp kaldırılması sonucu reperfüzyon hasarı oluşmaktadır. Mezenterik iskemi-reperfüzyon (İR) hasarı olarak tanımlanan bu durum, açık ve endovasküler abdominal aort anevrizma tamiri, aortoiliyak cerrahi, aort diseksiyonu ve torasik anevrizma cerrahisi gibi majör vasküler cerrahi girişimler sonrası da görülebilen morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek bir komplikasyondur (1). Mesenterik İR, klemp konulan aortanın distalindeki ve proksimalindeki çoğu organa hasar veren sistemik bir enflamasyona neden olur (2). Abdominal aort cerrahisi sırasında mezenterik İR hasarını önlemeye yönelik çeşitli cerrahi teknikler mevcuttur. Kross klemp süresini olabildiğince kısa tutarak iskemi süresini kısaltmak, mezenterik arterlerin ligasyonundan kaçınılması, mezenterik arterlere aterosklerotik plak embolizasyonuna dikkat edilmesi, bu arterlerin greft üzerine re-anastomoz edilerek revaskülarizasyonun sağlanması, operasyon esnasında bu arterlerden selektif perfüzyon sağlanarak mezenterik beslenmenin devam ettirilmesi, gerekli durumlarda mezenterik arterlere bypass yapılması, operasyon sırasında acik teknikle stent implantasyonu cerrahi sırasında yapılabilecek koruma yöntemlerindendir. Ancak, bazı hastalarda bu teknikleri uygulamak mümkün olmamaktadır.

Günlük anestezi pratiğinde sıklıkla kullanılan epidural anestezinin, mezenterik dolaşım üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (3). Major abdominal cerrahi girişimlere bağlı stress cevabı olarak bilinen endokrin, metabolik ve enflamatuvar patofizyolojik değişikliklerin epidural anestezi ile engellenebildiği gösterilmiştir (4). Bu bilgiler, mezenterik İR hasarına karşı cerrahi öncesi dönemde başlayan ve cerrahi boyunca devam eden bir önlem olarak epidural anestezi uygulanmasının, cerrahi sonrası dönemde istenmeyen sonuçları önlemede faydalı olacağını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, epidural anestezinin, supraçöliyak aort oklüzyonu gerektiren abdominal aort cerrahisinde mezenterik İR hasarına etkilerini tavşan modelinde araştırmak amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarı**

Mezenterik İR hasarı, hem cerrahi hem de travma hastalarında yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir (5). Abdominal aort cerrahisi, kardiyopulmoner baypas, strongüle fitik, neonatal nekrotizan enterokolit ve barsak nakli gibi mezenterik kan akımının belirli süre kesintiye uğradığı ve sonrasında yeniden normal akımın sağlandığı durumlarda, İR hasarı meydana gelmektedir (6). Kan akımının kesintiye uğraması yani iskemi, metabolik olarak aktif olan dokuların hızla hasarlanmasına ve hücrenin homeostazı sağlamak için gerekli enerjiden yoksun kalmasına neden olur. Hücrenin yaşamını devam ettirebilmesi için iskemiyi takiben reperfüzyon gereklidir. Ancak, kan akımının yeniden sağlanması da reperfüzyon hasarı olarak bilinen ilave hücre hasarına neden olan zincirleme reaksiyonları başlatır. Reperfüzyon hasarı, sıklıkla iskemik hasardan daha yıkıcıdır (7). Barsaklar, İR hasarına diğer batin içi organlardan daha duyarlıdır. İR hasarı sonucunda barsaklarda; bariyer fonksiyonunda bozulma, barsak ödemi, ileus ve intestinal savunma mekanizmalarında yetersizlik oluşabilir (8). Hasar genellikle, lokal olmayıp sistemiktir. Mezenterik İR hasarı, serbest oksijen radikalleri ve enflamatuar sitokinlerin oluşumuna neden olarak uzak organ hasarına neden olabilir. Mezenterik İR hasarı, akut solunumsal distress sendromuna ilerleyebilen akciğerlerde nötrofil infiltrasyonuna da neden olur. Ayrıca, çoklu organ yetmezliğine ilerleyebilen sistemik enflamatuar cevap sendromu gelişmesine yol açar (2). Çoklu organ yetmezliği ise mezenterik İR hasarına bağlı ölümün yaygın bir nedenidir (9).

#### **2.1.1. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarının mekanizması**

İR hasarının temel mekanizmaları; reperfüzyonla birlikte parankim, endotel hücreleri ya da dokuyu infiltre eden lökositlerden yüksek miktarda serbest oksijen radikallerinin üretimi, iskemi nedeni ile meydana gelen enflamasyon sonrası hipoksik parankim ve endotel hücrelerinde enflamatuar sitokinlerin üretiminin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması sonucu reperfüze olan dokuda biriken polimorfonükleer lökositlerin enflamatuar hasarı arttırması, kompleman sisteminin aktivasyonu ile birlikte immün hasarın artmasıdır (10).

### 2.1.2. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarının patofizyolojisi

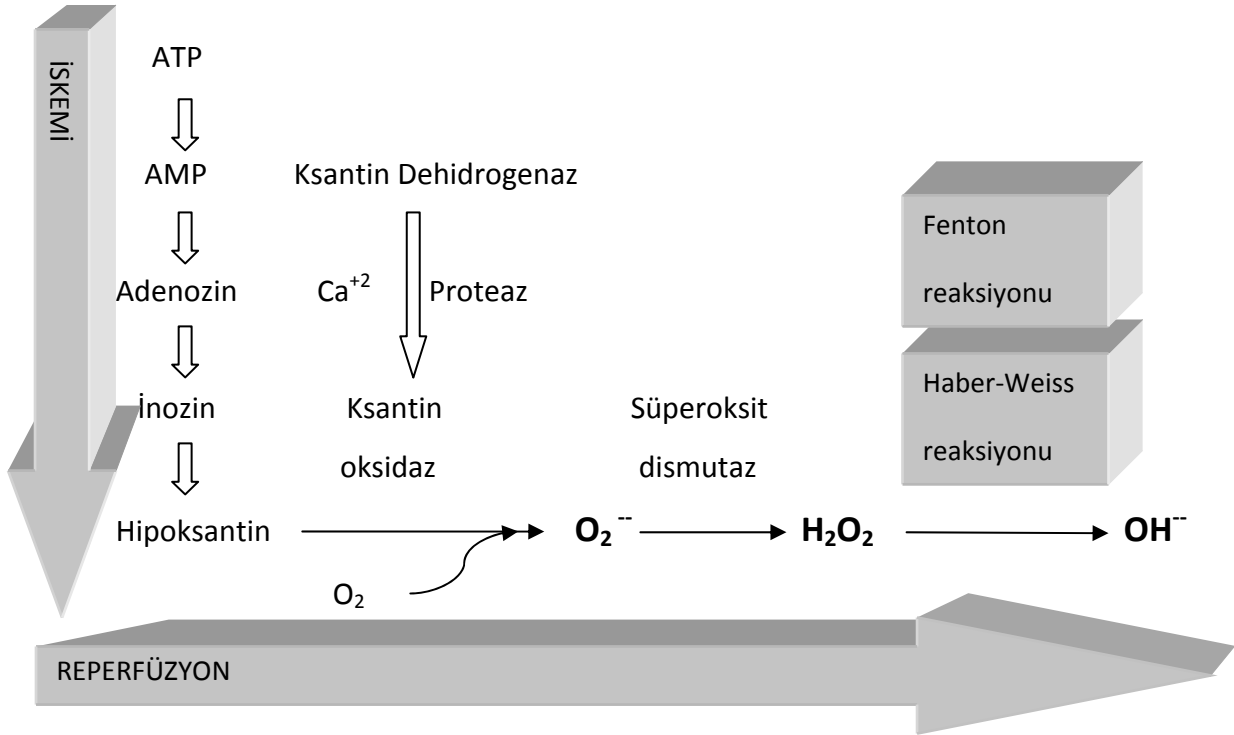
Ksantin oksidaz (KO), pürin yıkımında önemli role sahip oldukça değişken yapıları bir enzimdir. Barsaklar, uzak organ hasarına neden olabilen serbest oksijen radikallerinin en zengin kaynağıdır. Memelilerde, ksantin dehidrogenaz (KDH), KO'a geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olarak çevirilebilir. İskemi sırasında, hücresel adenosin trifosfat (ATP), hipoksantin'e yıkılır. Ayrıca, hipoksik stres KDH'nin oksijen radikalleri üreten KO'a dönüşümünü de uyarır. ATP azalması, ATP bağımlı iyon kanallarının bozulmasına, K ve Mg hücre dışına çıkmasına,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ 'nun hücre içine girmesine, sonuçta hücrede şişmeye neden olur. Artmış hücre içi  $\text{Ca}^{+2}$ , KDH'ı KO'a çeviren  $\text{Ca}^{+2}$  bağımlı proteazı aktive eder. Reperfüzyon sırasında, tekrar doku içerisine giren moleküler oksijen, hipoksantin ve KO ile reaksiyona girerek serbest oksijen radikalleri olan süperoksit anyonu ( $\text{O}_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) oluşmasına neden olur (Şekil 1) (11, 12).

Fizyolojik durumlarda,  $\text{O}_2^-$  süperoksit dismutaz (SOD) tarafından daha az reaktif olan  $\text{H}_2\text{O}_2$  haline çevirilerek yıkıcı etkisi azaltılır.  $\text{H}_2\text{O}_2$  ise, katalaz tarafından  $\text{O}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ 'ya çevrilerek yıkıcı etkisi tamamen ortadan kaldırılır. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu sırasında, bu doğal savunma mekanizması yeterli olamayabilir.  $\text{O}_2^-$ , nispeten düşük enerjilidir ama oldukça reaktif ve yıkıcı hidroksil radikaline ( $\text{OH}^-$ ) dönüşür.  $\text{OH}^-$ , hücre zarı fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirlerine saldırarak lipid peroksidasyonu olarak bilinen serbest zincir reaksiyonunu başlatıp hücrede hasara neden olur (13). Lipid peroksidasyonu, SOR'nin aracılık ettiği otokatalitik bir mekanizmadır. Bu mekanizma, hücre zarında bulunan oksidasyona oldukça duyarlı poliansatüre yağ asitlerinin yıkımına ve DNA hasarına neden olur. Lipid peroksidasyonun en son ürünü olan malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonunun iyi bir belirtecidir (14).

### 2.1.3. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikallerinin rolü

Serbest radikaller, en dış yörüngesinde bir veya birden fazla eşleşmemiş elektron bulunan moleküller olarak tanımlanırlar. Eşleşmemiş elektron, molekülleri kararsız hale getirdiğinden, bir başka moleküle eşleşmek ve böylece kararlı hale gelmek eğilimindedirler. Bu nedenle, çok kısa yarılanma zamanına sahip olmalarına rağmen hücrede oksidatif hasara neden olabilirler (10). Serbest radikaller fizyolojik şartlarda ve dış etkenlere karşı organizmanın savunmasında da belirli oranda oluşur ve çeşitli hücresel mekanizmalarla organizmaya olabilecek zararlı etkileri önlenir (15). Aerobik

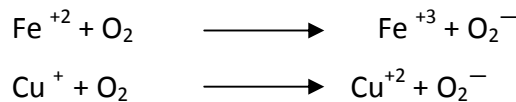
metabolizmaya sahip canlılarda serbest radikaller çoğunlukla oksijen molekülünden türediğinden serbest oksijen radikalleri (SOR) olarak adlandırılırlar. SOR, hücre ve organel zarlarındaki lipidlerin peroksidasyonu, proteinlerin parçalanması ve DNA hasarı yolu ile hücre hasarına neden olurlar. Reperfüzyon, iskemi tarafından oluşturulan mukozal hasarı,  $O_2^-$ ,  $OH^-$  ve  $H_2O_2$  aracılığıyla daha da artırır. Ve bu reperfüzyon hasarı, genellikle iskemik hasardan daha yıkıcıdır (16).



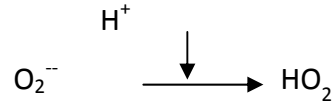
**Şekil 1.** İskemi ve reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin oluşumu

#### 2.1.3.1. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ )

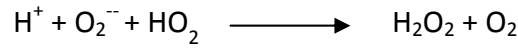
Tüm aerobik hücrelerde, moleküler oksijenin ( $O_2$ ) bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonu  $O_2^-$  meydana getirebilir.



$O_2^-$ , kendisi direkt olarak zarar vermez. Bu radikalin esas önemi,  $H_2O_2$  kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.  $O_2^-$ , düşük pH değerlerinde daha reaktiftir, oksidan perhidroksi radikali ( $HO_2$ ) oluşturmak üzere protonlanır.

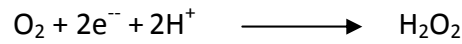
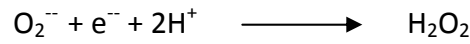


$\text{O}_2^{\cdot-}$  ile  $\text{HO}_2$  birbirleriyle reaksiyona girince biri okside olur diğeri indirgenir. Bu dismutasyon reaksiyonunda moleküler  $\text{O}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}_2$  meydana gelir.

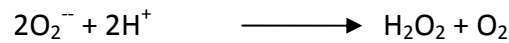


#### 2.1.3.2. Hidrojen peroksit ( $\text{H}_2\text{O}_2$ )

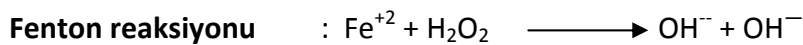
$\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{O}_2^{\cdot-}$ 'in çevresindeki moleküllerden bir elektron alması veya  $\text{O}_2$ 'in çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksitin iki proton ( $\text{H}^+$ ) ile birleşmesi sonucu meydana gelir.

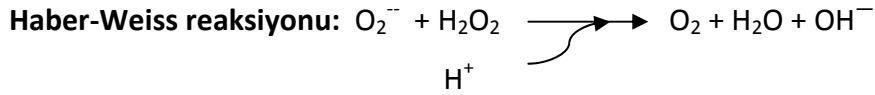


Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin asıl üretimi,  $\text{O}_2^{\cdot-}$  dismutasyonu ile olur. İki  $\text{O}_2^{\cdot-}$  molekülü,  $\text{O}_2^{\cdot-}$  dismutasyonu reaksiyonunda iki proton alarak  $\text{H}_2\text{O}_2$  ve  $\text{O}_2$  oluştururlar. SOD, bu reaksiyonun enzimidir.



$\text{H}_2\text{O}_2$ , katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) enzimleri tarafından zararlı olmayan ürünlere dönüşebileceği gibi serbest oksijen radikali oluşumu için substratta olabilir (17). Hidrojen peroksit eşlenmemiş elektron içermediği için tek başına radikal değildir (18). Çünkü  $\text{Fe}^{+2}$  veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu,  $\text{O}_2^{\cdot-}$  varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan  $\text{OH}^{\cdot}$  oluşturur.





#### 2.1.3.3. Hidroksil radikali ( $OH^{\cdot -}$ )

$OH^{\cdot -}$ , Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu  $H_2O_2$ 'ten oluşmaktadır. Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur.  $OH^{\cdot -}$ , son derece reaktif bir oksidan radikaldır ve yarılanma ömrü çok kısadır.  $OH^{\cdot -}$ , bilinen en güçlü serbest oksijen radikalıdır (15).

#### 2.1.4. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarında lökositlerin rolü

Reperfüzyon hasarının önemli bir nedeni, iskemik bölgeye polimorfonükleer lökositlerin özellikle nötrofillerin infiltrasyonudur. İR ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir (13). Nötrofillerin,  $O_2^{\cdot -}$  ve  $H_2O_2$  ürettikleri, myeloperoksidaz (MPO) enzimi salgılayarak  $H_2O_2$  ve klorid iyonunu katalizleyerek hipoklorid oluşturdıkları bilinmektedir (16). Bu nedenle, MPO seviyesi ölçülerek, nötrofillerin migrasyonu değerlendirilebilir (13). Aktive nötrofiller, endotelin esas bariyer işlevini sağlayan bileşke proteinlerini yıkan güçlü proteazlar üretirler. İskemik dokuda gözlenen nötrofiller, reperfüzyon sırasında tekrar sistemik dolaşıma girebilirler. Bu aktive olmuş nötrofiller, İR ile ilişkili uzak organ hasarının aracılarıdır (16). Ayrıca, PMNL'in mikrovasküler oklüzyon yaparak, vasküler geçirgenliği arttırarak, SOR, sitotoksik enzim ve sitokin salınımı ile İR hasarında rol oynadıkları gösterilmiştir (19).

#### 2.1.5. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü

İskemik reperfüzyon hasarında kompleman sisteminin rolü tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Kompleman sisteminin aktivasyonu sonunda proenflamatuar komponentler oluşur. Bunlar C3a, C5a, C3b ve C5b-9'dur. C3a ve C5a anafatoksinlerdir ve lökositleri aktive ederler. Lökosit aktivasyonu ve kemotaksisin uyarılmasına ek olarak C5a, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 üretimini uyararak enflamatuar yanıtı artırır. Ayrıca, lökosit adhezyon moleküllerinden; vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve P-selektin'in kompleman sistemi tarafından sentezi

uyarılır (17). Riaz ve arkadaşları, farelerde mezenterik İR sırasında, E-selektin ve P-selektin'in ortaya çıktığını ve anti P-selektin antikoru ile ön tedavinin lökosit adhezyonunu engelleyerek İR hasarını azalttığını göstermişlerdir (20).

#### **2.1.6. Mezenterik iskemi reperfüzyon hasarının belirteçleri**

İR hasarının esas sorumlusu olan serbest oksijen radikalleri çok kısa ömürlü oldukları için direkt yöntemlerle ölçümleri zordur. Bu nedenle, İR sırasında serbest oksijen radikallerinin yaptığı hasarı göstermek için çeşitli enzim, yıkım ürünleri ve enflamatuar belirteçler kullanılmaktadır. Endojen antioksidan enzimler olan; SOD, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimler hücreyi serbest oksijen radikallerinin yıkıcı etkisinden korurlar. Bu enzimlerin ölçülmesi, İR sırasında oluşan oksidatif stresin büyüklüğünü gösterir (21). Ayrıca, nötrofiller tarafından salgılanan MPO'nun seviyesi ölçülerek, nötrofillerin migrasyonu değerlendirilebilir (13).

##### **2.1.6.1. SOD**

SOD,  $O_2^{\cdot -}$  radikallerini  $H_2O_2$ 'e katalizleyerek antioksidan etki gösteren endojen bir enzimdir (22). İnsanlarda SOD'un bakır (Cu) ile çinko (Zn) ve mangan (Mn) kapsayan iki izoenzimi vardır. Cu-Zn içeren tipi sitozolde, Mn içeren tipi mitokondride yerleşmiştir (15).  $O_2^{\cdot -}$  radikallerini metabolize etme yeteneğine sahip sirkulatuar proteinler, seruloplazmin ve ekstrasellüler SOD'dir (22). Literatürde, İR hasarı sonucunda SOD düzeyinde artış olduğunu gösteren birçok makale mevcuttur (14,23).

##### **2.1.6.2. MDA**

İskemi sırasında az miktarda serbest oksijen radikali oluşurken, reperfüzyon döneminde dokunun yeniden oksijenlenmesinin ardından çok daha büyük miktarlarda serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Bunlar da, hücre zarındaki lipidlerin peroksidasyonuna yol açarak doku hasarını arttıırırlar. MDA, bu lipid peroksidasyonunun son ürünüdür ve barsak dokusunda serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu reperfüzyon hasarının iyi bir göstergesidir. MDA'nın hücre duvarı ayrışmasının göstergesi olduğu ortaya konmuştur. Bu sebeple, MDA düzeylerinin ölçümü, iskemi reperfüzyon olgularında serbest radikal aktivitesini tespit etmek için kullanılmaktadır. İskemik periodda düşük seviyelerde iken, reperfüzyon periodunda giderek artar (24).



#### **2.1.6.3. IL-6**

IL-6, diğer sitokinler gibi doku hasarı oluşturan çeşitli durumlarda mononükleer fagositlerden salınan proenflamatuar bir mediatördür. Nötrofil aktivasyonu ve endotelial intersellüler adezyon molekülü-1 up regülasyonu ile sistemik enflamatuar cevap sendromuna neden olur. Mezenterik iskemi sırasında, IL-6 seviyesinin giderek arttığı gösterilmiştir. Bathe ve arkadaşları, domuzlarda süperior mezenterik arter klemplenmesi/deklemplenmesi ile oluşturdıkları mezenterik İR modelinde IL-6'nın barsaklarda iskemi sırasında oluştuğunu ve reperfüzyon sırasında salınımının gerçekleştiğini göstermişlerdir (25). Abdominal aort anevrizması nedeniyle cerrahi uygulanan hastalarda, cerrahi esnasında ve sonrasında dolaşıma salınan endotoksinlerin pro ve antienflamatuar cevapla ilişkili olduğu ve IL-6'nın klemp kaldırıldıktan hemen sonra belirgin artış gösterdiği, maksimum seviyeye ise cerrahi sonrası ilk günde ulaştığını bildirilmiştir (26).

#### **2.1.6.4. İMA**

İMA, 90'lı yılların sonlarında tanımlanmış ve halen günlük kullanıma girememiş sensitif bir non spesifik iskemi göstergesidir. İMA; myokardial iskemi, iskelet kası iskemisi, pulmoner emboli ve inme gibi iskemik durumlarda dolaşımdaki albuminin oksidatif strese bağlı modifikasyonu ile ortaya çıkar (27). Albümin molekülünün, amino terminal ucu kobalt, nikel, bakır gibi geçiş metalleri için bir bağlanma bölgesidir. İskemi sırasında, bu terminal uçta değişiklik olur ve metaller için bağlama kapasitesinde azalma olur. Sonuçta, İMA seviyesi artar. Ayrıca, fotometrik olarak ölçülebilen kromojen için kompleks oluşturacak daha çok bağlanmamış kobalt bulunur. Bu, albumin kobalt bağlanma testinin temel mekanizmasıdır (28).

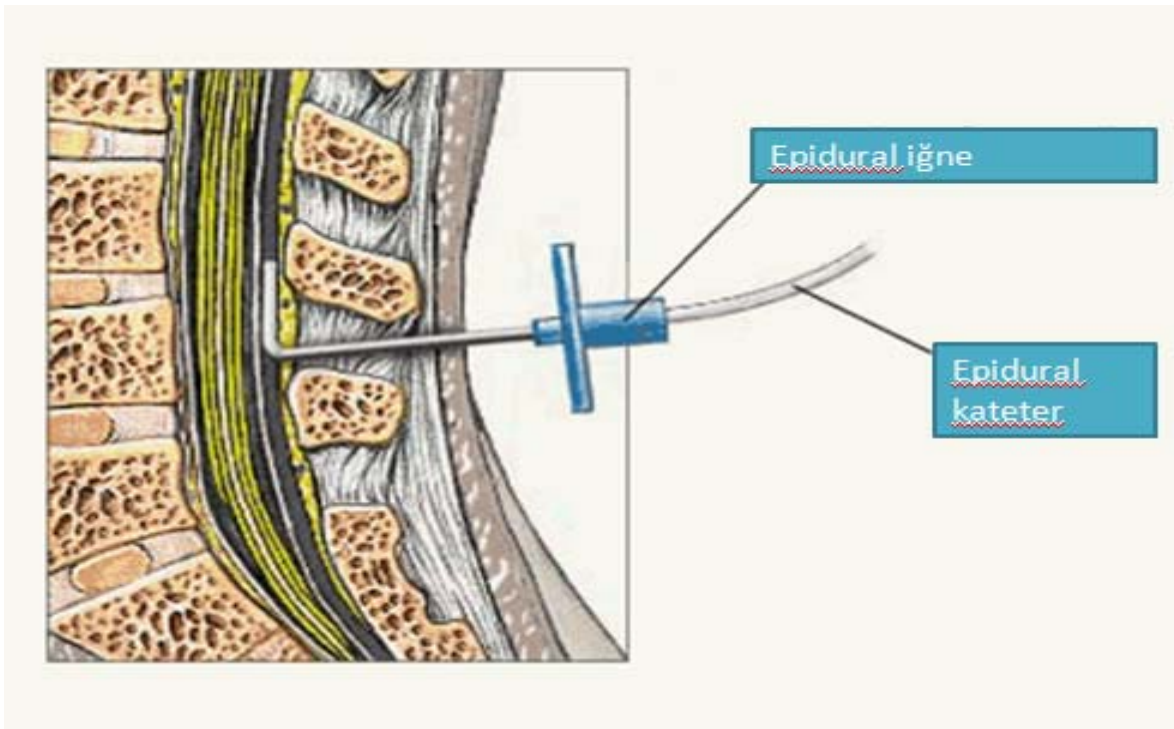
Gündüz ve ark., acil servise başvuran mezenterik iskemi şüpheli hastalarda yapmış oldukları çalışmada İMA düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır (29). Ayrıca, yüksek negatif prediktif değeri nedeniyle İMA'nın mezenterik iskemide tanısal olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (30) .

#### **2.2. Epidural anestezi**

Epidural anestezi, spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta anestetik madde verilmesiyle meydana gelen bir tür anestezi yöntemidir.

Başlıca sensoriyal semptomimetik lifler bloke olurken, motor sinirler de kısmen veya tamamen bloke olabilirler (31).

Epidural aralığa Tuohy iğnesiyle doğru noktadan girildiğinde sırasıyla cilt, cilt altı, supraspinöz ve interspinöz ligamanlar, daha sonra kalın ligamentum flavuma ulaşılmaktadır. Ligamentum flavum geçildiğinde epidural aralığa ulaşılmış olunur (şekil 2). İğne daha fazla ilerletilirse dura delinebilir. Dura delindiğinde ikinci bir direnç kaybı oluşur ve bu durumda, enjektör iğneden ayrıldığında serebrospinal sıvı gelir.



**Şekil 2:** Epidural kateter yerleştirilmesi

Epidural aralığa verilen lokal anestetik, volüme bağlı olarak yukarı ve aşağıya doğru yayılır. Lokal anesteziğin bir kısmı vasküler absorpsiyonla sistemik dolaşıma geçer. Kandaki lokal anesteziğin miktarı 20-30 dakika içinde en üst düzeye ulaşır. Bu dönemde sistemik etkiler yönünden hastanın yakından izlenmesi gerekmektedir. Epidural bloğun gerçekleşmesinde verilen lokal anesteziğin kimyasal özellikleri de önemli rol oynamaktadır. Lipidde eriyen lokal anestetiklerin epidural injeksiyonundan sonra doku engellerinden geçerek spinal korda ulaşması kolay olur bu yüzden daha etkili olurlar. Asidoz, hipoksi, hiperkapni, lokal anesteziklerin doku tarafından alınmasını etkileyerek

etkinliğini azaltırlar. Hipotermi varlığı da lokal anesteziklerin karaciğerde biyotransformasyonunu etkiler (32).

Epidural aralığa verilen lokal analjezikler etkilerini aşağıda sıralanan bölgelerde gösterirler.

1. Epidural aralıktaki sinir köklerinde,
2. Paravertebral alanda dural kılıfını kaybetmiş sinir köklerinde,
3. İntradural bölgedeki sinir köklerinde,
4. Subperinöral ve subpial boşluklara diffüze olarak.

Bu yollar ile etkilenen sinirler; anterior kökler, posterior kökler ve ganglionları, miks spinal sinirler, visseral afferent lifler, ak ve gri kormünikan dallardır (33).

Epidural aralığa verilen lokal anestezi madde penetre olduğu nöral dokuda aksiyon potansiyelini konsantrasyona bağlı olarak bloke eder. Böylece periferden gelen afferent implusların ilerlemesi engellenir. Bloğun geri çekilmesi ise bunun tam tersidir. Önce motor blok, sonra sensoryal blok, sonra da sempatik blok ortadan kalkar. Sempatik blok sensoryal bloktan 2-4 segment yukardadır. Motor blok ise sensoryal bloktan 2 segment aşağıdadır (34).

### **2.2.1. Tavşanların epidural anatomisi**

Tavşanların kolumna vertebralisleri insanlardan farklıdır. Çünkü, kolumna vertebralisleri 7 servikal, 12 torakal, 7 lomber, 4 sakral ve 15-16 kaudal vertebradan oluşmuştur. Vertebralar; yassı kemik silindir, vertebra korpusu ve diğer parçalar şeklinde tanımlanan 3 bölümde değerlendirilir. Spinal kanal ve spinal kordu çevreleyen nöral ark yassı kemiklerden oluşmuştur. Korpusun dorsolateralinde transvers, spinal arkusun arkasında orta hatta ise spinöz çıkıntılar bulunur. Vertebra korpusları arasında vertebral disk yer alır. Lomber bölgede bulunan transvers ve spinöz çıkıntılar kraniyale doğru açılıdır. Bunun için tavşanlarda lomber spinal anestezi uygulamaları için iğnenin doğrultusu kaudale doğru yönlendirilmelidir. Torakal bölgedeki spinöz çıkıntılar ise kaudale doğru açılıdır. Spinöz çıkıntılardaki açılma tavşanlarda spinal ve epidural anestezi uygulamalarını kolaylaştırması açısından önemlidir. Arkusu oluşturan laminalardan çıkan diğer kemik çıkıntılar pre-zygapophyses, post-zygapophyses, metapophyses şeklinde adlandırılırlar (35, 36).

Tavşanların medulla spinalis kılıfları insandakine benzer şekilde piamater, araknoid ve duramaterden oluşur. Duramater spinalis intrakraniyal duranın iç meningeal yaprağı olarak devam eder. Foramen magnumdan başlayıp, spinal kordun etrafını sarıp, sakral ikinci vertebra hizasında sonlanır. İçindeki spinal kord ise L7 vertebra hizasında conus medullaris yapar (36).

Tavşanlarda spinal kord servikal ve lomber bölgelerde geniştir. Spinal kordan 8 servikal, 12 torasik, 7 lomber, 4 sakral, 6 kaudal spinal sinir çıkar. Sakrumun ortalarından itibaren kauda equina oluşur ve filum terminale olarak kuyruğa kadar devam eder. Posterior spinal sinirler de vertebral kolondaki foramenlerden çıkar (35).

Tavşanlarda dural sak ve içindekileri çepeçevre çevreleyen epidural aralık ise foramen magnumdaki kemik periostundan başlayıp, koksigeal kemikler arasında sonlanır. Epidural aralığın ön duvarını vertebraların posterior longitudinal ligamanı ve intervertebral diskler, arka duvarını ligamentum flavum, yanlarını ise vertebra arkuslarının periostu oluşturur. Epidural aralık içinde insandakine benzer şekilde yağ dokusu, damarlar ve spinal sinirler bulunur (35).

### **2.2.2. Epidural anestezinin mezenterik dolaşım üzerine etkileri**

Torasik epidural anestezinin mezenterik dolaşım üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (37). Bu durumda, mezenterik alandaki damarsal yapıların çeşitli özellikleri önemli rol oynamaktadır. Mezenterik alandaki venler, total kan volümünün % 25' ini içerirler ve zengin bir sempatik sinir sistemi ağına sahiptirler. Bu venlerin dinlenme anındaki tonusu, tonik sempatik nöral aktiviteye bağlıdır. Bu özelliklerden dolayı, epidural anestezi ile mezenterik sempatik blokaj oluşturulması önemli mezenterik kapasite artışı ile sonuçlanır (3).

Torasik epidural anestezi, mezenterik dolaşımdaki baroreseptör uyarılmasına bağlı vazokonstriktif cevabı azaltır (37), major abdominal cerrahi sırasında intestinal mukozal asidozun ilerlemesini engeller (4) ve akut hipoksi esnasında mezenterik iskeminin ilerlemesini yavaşlatır (38).

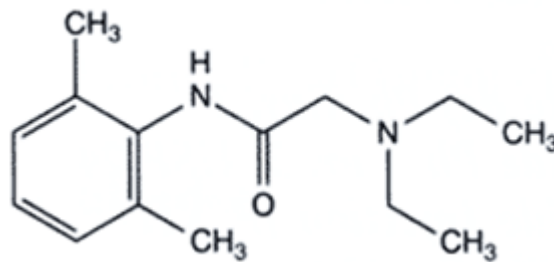
Kosugi ve arkadaşları, tavşanlarda oluşturdukları sepsis modelinde torasik epidural anestezinin perfüzyon basıncı ve oksijen içeriğinde belirgin azalma oluşturmada, barsak mukozasında endotoksin aracılığıyla oluşan fonksiyonel ve yapısal hasarı azalttığını

göstermişlerdir (39). Daudel ve arkadaşları, ise ratlarda oluşturdıkları sepsis modelinde, torasik epidural anestezinin barsak mukozasındaki mikrosirkülasyonu düzenlediğini ve bu durumun sempatik blokaja bağlı olabileceğini bildirmişlerdir (40).

### 2.2.3. Lidokain

Kimyasal ismi 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil) asetamid'dir. Formülü  $C_{14}H_{22}N_2O$ 'dır (şekil 3). Molekül ağırlığı 234.34 g/mol'dür. Lidokain, lokal anestezik ve antiaritmiktir. Etkisi 30-90 sn içinde başlar. Yarılanma ömrü alfa fazı 8 dakika, beta fazı 1.5-2 saattir. Lidokain, hücre membranındaki hızlı sodyum kanallarını bloke ederek nöronal depolarizasyonu değiştirir. Depolarize olamayan membran aksiyon potansiyelini iletemez ve bu durum lidokainin lokal anestezik etkinliğinin temelini oluşturur (41).

Başlangıçta lokal anestezik olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak da kullanılmaya başlanmış bir ilaçtır. Lidokain klas-1B antiaritmiklerdendir. Kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktüsü sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin önlenmesinde ve ortadan kaldırılmasında intravenöz yoldan verilmek sureti ile başarı ile ve sık kullanılan bir antiaritmiktir (42). Anestezide entübasyona bağlı olarak gelişen olumsuz hemodinamik değişikliklerin kontrolünde de lidokain anestezi indüksiyonundan birkaç dakika önce intravenöz olarak verilmektedir (31).



**Şekil 3:** Lidokain'in açık formülü

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde gerçekleştirildi. Alınan biyokimyasal örnekler Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda, patolojik örnekler de Selçuk Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelendi.

Çalışmanın planlanmasını takiben Selçuk Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 25/11/2009 tarih 2009/60 karar sayısı ile onay alındı. Proje finansmanı için Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Ofisi'nden 10102007 proje numarası ile maddi destek sağlandı.

#### 3.1. Denekler

Çalışmada, ağırlıkları 2800-5100 gram arasında değişen 28 adet erkek Yeni Zelanda cinsi beyaz tavşan kullanıldı. Tüm tavşanlar deney gününe kadar standart laboratuvar yemi ile beslendi. Su içmelerine izin verilerek işlem öncesi 12 saat süreyle aç bırakıldılar.

#### 3.2. İlaçlar

**Ketamin:** Ketalar flakon (50 mg/ml, Eczacıbaşı İlaç ve Ticaret A.Ş. İstanbul - Türkiye) 50 mg/kg dozunda intramusküler olarak anestezi sağlamak amacıyla verildi.

**Ksilazin:** Rompun flakon (23.32 mg/ml, Bayer Türk Kimya Sanayi Limited A.Ş. İstanbul - Türkiye) 10 mg/kg dozunda intramusküler olarak analjezi amacıyla verildi.

**Lidokain:** Aritmal %2 ampul (20 mg/ml, ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Samsun – Türkiye) Epidural anestezi sağlamak için % 0.5'lik olacak şekilde seyreltilip epidural kateterden önce 0.4 ml/kg bolus verilip takibinde 0.1 ml/kg dozunda infüzyon şeklinde verildi.

**Nitroprussid Sodyum:** Nipruss ampul (12 mg/ml, ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Samsun – Türkiye) İskemi sırasında arteriyel tansiyon regülasyonu sağlamak için intravenöz infüzyon şeklinde verildi.

**Noradrenalin:** Steradin ampul (1 mg/ml, VEM İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Ankara - Türkiye) Reperfüzyon sırasında arteriyel tansiyon regülasyonu sağlamak için intravenöz infüzyon şeklinde verildi.

### 3.3. Anestezi

Çalışma öncesinde su içmelerine izin verilmek koşulu ile 12 saat aç bırakılan tavşanların tümünde cerrahi girişim, enjeksiyonlar, kan ve doku örneklerinin alınması intramusküler 50 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin anestezisi altında yapıldı. Gerekli durumlarda ek doz uygulandı.

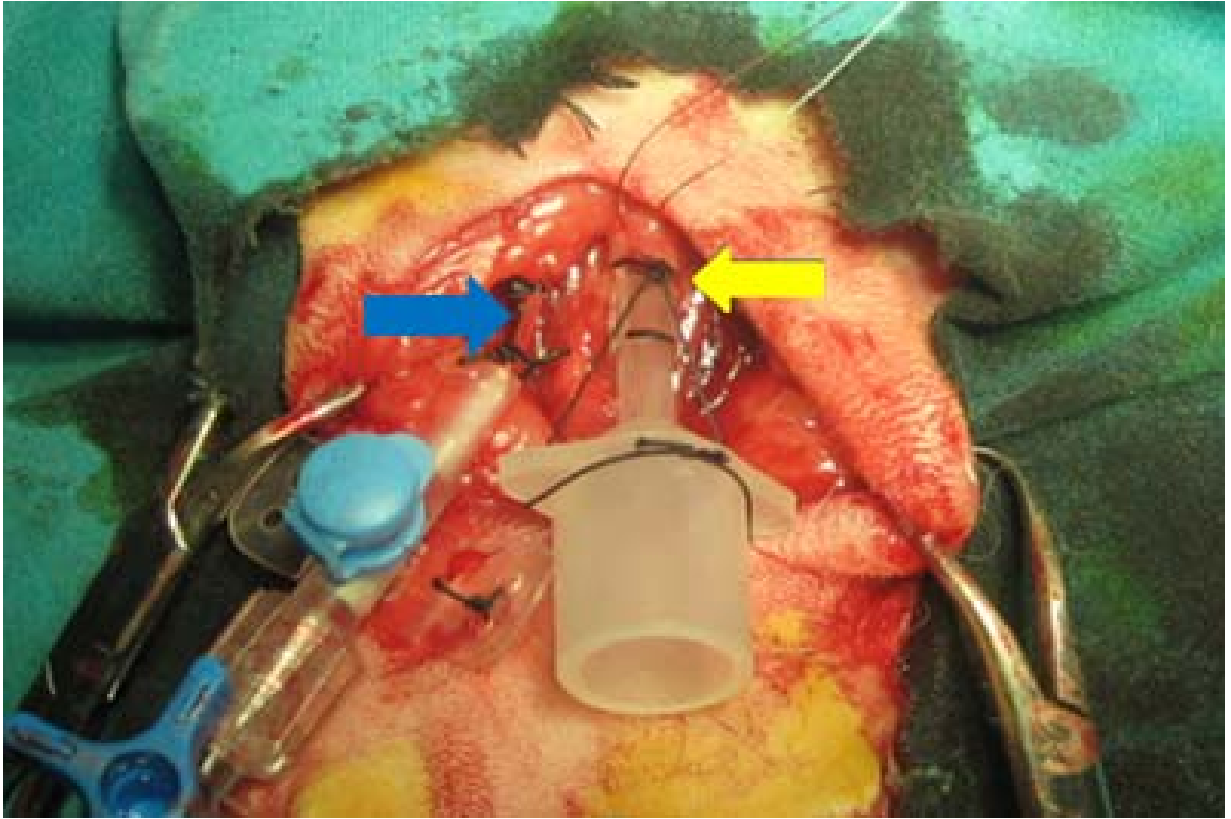
### 3.4. Cerrahi İşlemler

Anestezi uygulaması sonrası tavşanların boyun, karın ve sırt bölgeleri traş edildi. Ardından traşlanmış alanlar betadin solüsyonu ile temizlendi. Tüm deneklere, kulak veninden venöz damar yolu amacıyla 22 gauge IV kanül (plusMED Damar İçi Kateter, Trimpeks İth. İhr. Tur. Ve Tic. A.Ş. İstanbul – Türkiye) yerleştirildi. Tüm deneklere, bu venden 10 ml/kg/saat dozunda Ringer Laktat (Laktatlı Ringer Solüsyonu, Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri San. Ve Tic. A.Ş. İstanbul – Türkiye) infüzyonu verildi, devamlı elektrokardiyografi ile ritm ve nabız monitorizasyonu (Horizon 2000, Mennen Medical Inc. Rehovot, Israel) yapıldı. Tüm deneklerde, boyun ön bölgesinden yapılan vertikal kesi ile girilerek sol karotis arter bulunup 22 gauge kanül (plusMED Damar İçi Kateter, Trimpeks İth. İhr. Tur. Ve Tic. A.Ş. İstanbul – Türkiye) yerleştirilerek devamlı kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Ayrıca, solunum sıkıntısı gelişmesi durumunda hızlı müdahale sağlayabilmek amacıyla tüm deneklere, aynı boyun kesisi üzerinden trakea bulunarak 4.0 mm trakeostomi kanülü (Portex Tracheostomy Tube, SIMS Portex Ltd., UK) yerleştirildi (Resim 1).

#### 3.4.1. Epidural kateter yerleştirilmesi

Epidural kateter yerleştirilmeden önce, tavşanlara karın bölgesine konulan bir rulo bez ile torakal ve lomber vertebraların spinöz çıkıntıları belirginleşecek şekilde baş ve ayaklar aşağı pozisyon verildi. Daha sonra son kaburganın bağlı olduğu vertebra olan torakal 12. (Th12) vertebranın spinöz çıkıntısı bulundu. Bu çıkıntının üzerinden vertikal bir kesi ile girilerek Th12 ve lomber 1. (L1) vertebra spinöz çıkıntıları çevre dokulardan disseke edildi. L1 spinöz çıkıntısı eksize edildi. Ligamentum flavum gözlendi. Epidural kateter iğnesi ile ligamentum flavum üzerinden epidural boşluğa girildi. 19 gauge epidural kateter (Balton

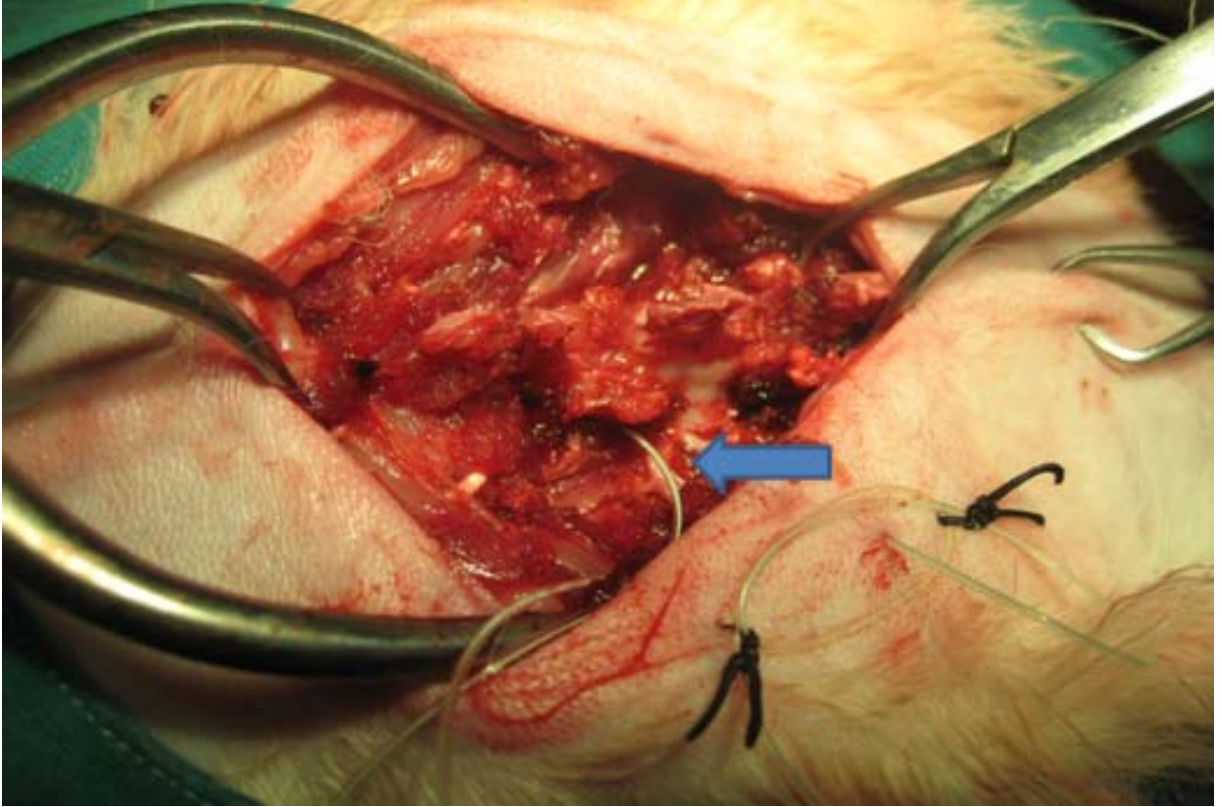
Epidural Anaesthesia Set Small 19 G, Balton Ltd, Poland), Th12 - L1 arası mesafeden sefalik yönde ilerletildi (Resim 2).



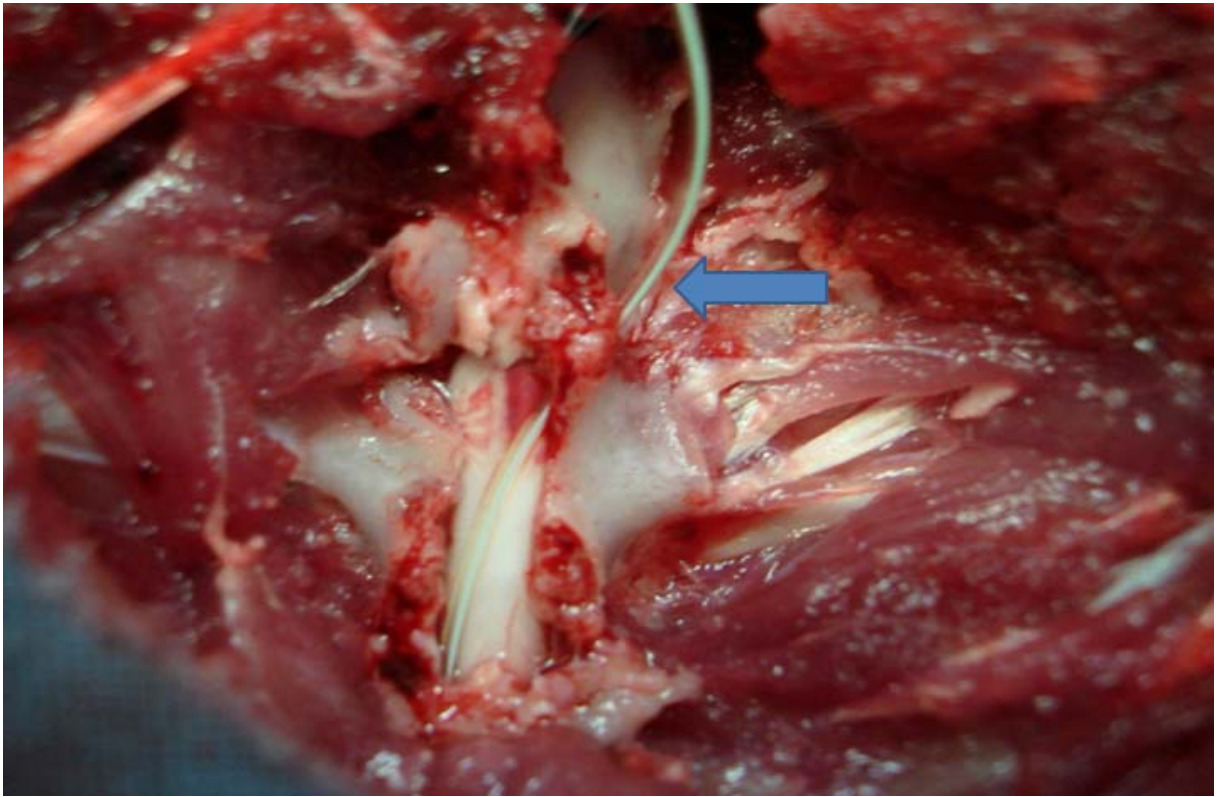
**Resim 1:** Yerleştirilmiş sol karotis arter ve trakeostomi kanülü (mavi ok: sol karotis arter, sarı ok: trakea)

1 cc serum fizyolojik verilerek kateter yerinden dışarı kaçak kontrol edildi. Ponksiyon sırasında serebrospinal sıvı gelen veya kaçak gözlenen denekler çalışma dışı bırakıldı. Kateter yerleştirildikten sonra diğer ucu cilt dışına çıkarılıp cilde dikilerek tespit edilip kesi primer sütürler ile kapatıldı. Denek, tekrar sırt üstü yatar pozisyona çevrildi. Epidural kateter takılan tüm denekler, sakrifiye edildikten sonra vertebral kolon açılarak epidural kateterin yeri doğrulandı (Resim 3).





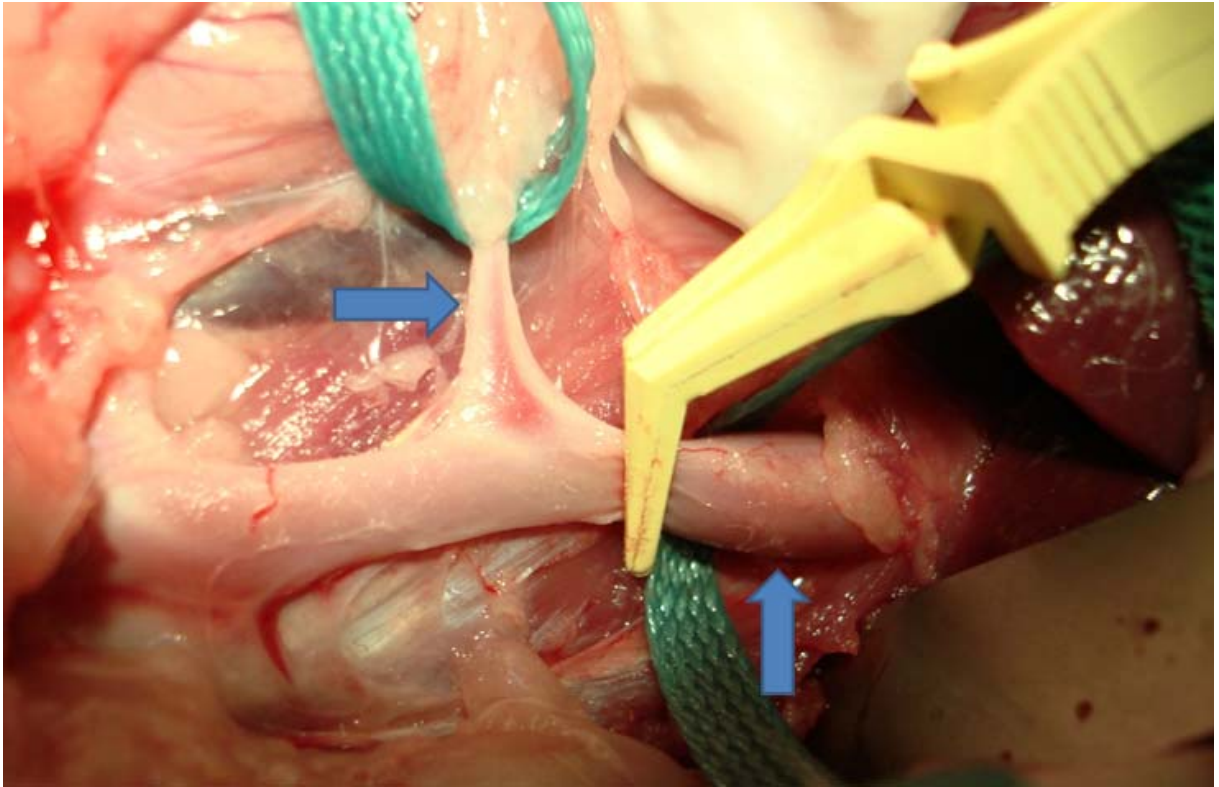
**Resim 2:** Th12 – L1 aralığından yerleştirilmiş epidural kateter (ok: epidural kateter)



**Resim 3:** Kemik yapılar uzaklaştırıldıktan sonra epidural kateterin yerinin doğrulanması (ok: epidural kateter)

### 3.4.2. Supraçöliyak aortanın eksplorasyonu

Median laparotomi yapıp barsaklar batın içerisinde kalacak şekilde sağa doğru ekarte edildi. Retroperitoneal fascia, diafragmatik krusların hemen altından açılarak subdiafragmatik seviyeden aortaya ulaşıldı. Aorta distale doğru disseke edilip çöliyak arter eksplore edildi. Daha sonra sarı renkli plastik bulldog klemp (Vascu-Stat II bulldog clamps, Scanlan Group, USA) kullanılarak çöliyak arterin proksimalinden aorta klemplenerek, supraçöliyak seviyeden mezenterik iskemi sağlandı (Resim 4).



**Resim 4:** Supraçöliyak aortanın klemplenmesi (yatay ok: çöliyak arter, dikey ok: supraçöliyak aorta)

### 3.5. Deney grupları

**Grup I (kontrol grubu),** kontrol grup olup sadece median laparotomi yapıldıktan sonra supraçöliyak bölgeden aorta bulunup teyp ile döndü ve klemp konulmadı.

**Grup II (aortik İR grubu),** İR grubu olup median laparotomi yapıp supraçöliyak bölgeden aorta bulunup teyp ile döndükten sonra 60 dk klemp konulup iskemi yapıp takibinde klemp kaldırılıp 120 dk reperfüzyon uygulandı.

**Grup III (aortik İR + epidural grubu),** İR ve epidural anestezi uygulanan çalışma grubu olup, önce tavşanlara açık teknikle torakal 11-12 vertebra aralığından epidural kateter yerleştirildi ve buradan % 0.5'lik lidokain önce 0.4 ml/kg bolus verilip takibinde 0.1 ml/kg dozunda infüzyona İR süresince devam edildi. Median laparotomi yapıp supraçöliyak bölgeden aorta bulunup teyp ile döndüldükten sonra 60 dk klemp konulup iskemi yapıp takibinde klemp kaldırılıp 120 dk reperfüzyon uygulandı.

**Grup IV (epidural kontrol grubu),** epidural anestezi kontrol grubu olup, tavşanlara açık teknikle torakal 11-12 vertebra aralığından epidural kateter yerleştirildi ve buradan Grup III' de verilen dozda % 0.5'lik lidokain önce 0.4 ml/kg bolus verilip takibinde 0.1 ml/kg dozunda infüzyona, grup II ve III'de uygulanan İR süresine denk gelen süre kadar devam edildi. Median laparotomi yapıldıktan sonra supraçöliyak bölgeden aorta bulunup teyp ile döndüldü ve klemp konulmadı.

### **3.6. Kan ve doku örneklerinin alınması**

Kan ve doku örnekleri, supraçöliyak aorta döndüldükten 180 dk (60 dk iskemi + 120 dk reperfüzyon süresi dolduktan) sonra alındı. Kan örnekleri, vena kava inferiordan alındı. Tavşanlardan alınan kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve kapaklı tüplerde çalışma süresine kadar -80° C'de saklandı. Patolojik inceleme ve doku biokimyasal incelemesi için, ileoçekal bileşkenin 10 cm proksimalinden 2 cm'lik ileum segmenti alınarak distal kısım patoloji, proksimal kısım doku biyokimyası için kullanıldı. Denekler işlem sonrası intravenöz ketamin ile sakrifiye edildi. Alınan patoloji örnekleri tamponlu % 10'luk formolin solüsyonuna konulup ilgili patologa ulaştırıldı ve ışık mikroskopunda doku hasarı direkt bakı ile incelendi. Biokimyasal inceleme için alınan dokular tartıldı ve +4° C'de izotonik NaCl çözeltisi ile üstlerindeki kan ve doku artıkları uzaklaştırıldı. Daha sonra kurutma kağıdı üstünde bekletilerek fazla suyu emdirildikten sonra kapaklı tüplerde çalışma süresine kadar -80° C'de saklandı.

-80° C'de saklanan serum örnekleri, çalışma için oda ısısında sıvı hale getirildi ve elde edilen serumlarda IL-6 ve İMA düzeyleri, doku örneklerinde SOD aktivitesi ve MDA düzeyi ölçüldü. Histopatolojik inceleme ışık mikroskopisi altında yapıldı.

### **3.7. Doku örneklerinin hazırlanması**

Doku örnekleri çözündükten sonra hassas terazide yaş ağırlıkları ölçülüp kaydedildi. Daha sonra her 1 gram yaş doku için 9 ml %1,15'lik KCl çözeltisi içinde Microson marka ultrasonik homojenizatör ile 1 dakika süre ile buz üzerinde homojenize edildi. Bu homojenatlar MDA analizi için kullanıldı. Kalan dokulardan her 1 gram yaş doku için 5 ml Tris tampon (5 mM etilen daimin tetra asetik asit (EDTA) ve 1mM ditiyotritol (DTT) içeren pH 7,5 Tris tampon) kullanılarak aynı homojenizatörle elde edilen homojenatlar +4° C'de 20.000 devirde 20 dakika süre ile santrifüj edildikten sonra süpernatantlar SOD analizleri için ayrıldı. Tavşan bağırsak doku örneklerinin protein düzeyleri ölçümü Bradford yöntemi kullanılarak yapıldı (43). SOD aktivite değerleri U/mg protein olarak verildi.

### **3.8. Mezenterik İR belirteçlerinin ölçümü**

#### **3.8.1. IL-6 düzeyi ölçümü**

IL-6 düzeyleri ELISA tekniği ile ve Rabbit Interleukin 6 (Cusabio Biotech Co. Ltd, China) isimli ticari kit kullanılarak belirlendi. Yöntemin saptayabildiği en düşük IL-6 konsantrasyonu 3,91 pg/ml' dir. Standartların konsantrasyonlarına karşı 450 nm' deki absorbansları kullanılarak standart eğrisi elde edildi ve bu eğriden elde edilen denklemde örneklerin absorbans değerleri girilerek konsantrasyonları pg/ml olarak hesaplandı.

#### **3.8.2. İMA düzeyi ölçümü**

İMA düzeyleri spektrofotometrik yöntemle albümin kobalt bağlama testi ile değerlendirilmiştir. Albüminde iskemiye bağlı oluşan konformasyonel değişikliğin dışarıdan kobalt eklenmesi ve bağlanmamış kobaltların spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmesine ise Albümin Kobalt Bağlama Testi (ACB test) denmiştir. Yöntemin prensibi ise kısaca şöyledir: İMA konsantrasyonu serum örneğine bilinen bir miktarda Co (II) eklenmesi ve bağlanmamış Co (II) iyonlarının ditiyotritol (DTT) kullanılarak 470 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenir (iii). İMA konsantrasyonları absorbans birimi (ABSU) cinsinden verildi.

### 3.8.3. SOD aktivitesi ölçümü

Doku SOD aktivitesi ölçümünde RANSOD (Randox,UK) marka süperoksit dismutaz çalışma kiti kullanıldı. Testin prensibi şu şekildedir: Reaktifin içinde bulunan ksantine önce KO enzimi süperoksit radikali oluşturmak üzere etki eder. Daha sonra oluşan süperoksit radikali, 2-(4-iyodofenil)-3-(4-nitrofenol)-5-feniltetrazolyum klorid (I.N.T.) ile kırmızı formazan boyası oluşturmak üzere reaksiyona girer. SOD ise süperoksit radikalini  $H_2O_2$  ve moleküler oksijene dönüştürerek etki eden bir antioksidan enzimdir. Örnekteki SOD enzimi süperoksit radikal düzeyini azaltacağından kırmızı formazan boyası oluşumunu inhibe edecektir. Dolayısıyla SOD enzim aktivitesi reaksiyondaki inhibisyonun derecesi ile ölçülür. 1 U SOD aktivitesi bu çalışma şartlarında I.N.T.'nin redüksiyonundaki %50'lik inhibisyona yol açan enzim miktarı olarak ifade edilir. Örneklerin SOD aktiviteleri mg cinsinden doku protein konsantrasyonlarına oranlanarak verildi (U/ mg protein).

### 3.8.4. MDA düzeyi ölçümü

Doku MDA konsantrasyonlarının ölçümünde Ohkawa ve arkadaşları tarafından geliştirilen yöntem kullanıldı (44). Temel prensip lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerin tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girerek tiyobarbitürik asit ile reaksiyon veren maddeler olarak adlandırılan ve 532 nm' de maksimum absorbens veren pembe renkli bir ürün vermesine dayanmaktadır. Bu sırada 1,1,3,3 tetraetoksipropandan değişik konsantrasyonlarda standartlar hazırlanarak örneklerle birlikte çalışılarak standartlara karşı absorbens eğrileri çizildi. Tavşan bağırsak dokusu örneklerinin absorbenslerine göre konsantrasyonlarının tayini bu eğriye göre yapıldı. MDA konsantrasyonları nmol/mg yaş doku olarak verildi.

### 3.9. Histopatolojik inceleme

Mezenterik dokudaki İR hasarı çalışmaya kör bırakılan bir patolog tarafından değerlendirildi. Tamponlu % 10'luk formolin solusyonu içerisinde bekletilen barsak dokusu örnekleri standart yöntemlere göre hazırlandıktan sonra hemotoksilen eozin boyası ile boyanarak ışık mikroskobu altında incelendi. Chiu ve arkadaşları tarafından önerilen dereceleme kullanılarak sınıflandı (Tablo 1) (45).

### 3.10. İstatistiksel Yöntem

Deneyden elde edilen veriler bilgisayar ortamında istatistik yazılım programı olan SPSS (SPSS version 16.0, SPSS Inc. Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Sayısal değişkenler, ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Biokimyasal verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, gruplar arasındaki farklılıklar one –way ANOVA ve bunu takiben Tukey’s post-hoc parametrik testleri kullanılarak karşılaştırıldı. *P* değerinin 0.05’ten küçük olması ( $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi. Histopatolojik verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, gruplar arasındaki farklılıklar Kruskal - Wallis testi ve Mann - Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. *P* değerinin 0.05’ten küçük olması ( $p < 0.05$ ) istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

**Tablo 1:** Chiu ve arkadaşları tarafından önerilen histopatolojik İR hasarı derecelemesi

---

**Derece 0:** Değişiklik olmayan mukoza

**Derece 1:** İnflamasyon veya hücre lizisi olmayan ancak Grunhagen subepitelyal alan formasyonu olan iyi şekilli villöz yapılar

**Derece 2:** Hücre lizisi, Grunhagen subepitelyal alan formasyonu ve artmış villuslar arası mesafe olması

**Derece 3:** Villusların serbest uçlarında yıkım, dilate kapillerler ve enflamatuar hücrelerin olması

**Derece 4:** İnflamatuar hücre ve nekrotik materyal ile şekillenmiş villusların yapısal yıkımı ile birlikte hemoraji veya bazal glandular ülserasyon olması

**Derece 5:** Tüm tunika mukozanın yıkımı, glandular yapılar gözlenmemesi ama submukozal dokuda sadece amorf materyal depozitlerin olması

---

#### 4. BULGULAR

Tüm denekler deney protokolünü sorunsuz tamamladılar. Kan ve doku örnekleri alındıktan sonra sakrifiye edildiler.

Deney hayvanlarının vücut ağırlıkları benzerdi. Kontrol grubu  $3242.8 \pm 119.0$  gram, aortik İR grubu  $3395.7 \pm 137.3$  gram, aortik İR + epidural grubu  $3385.7 \pm 129.4$  gram, epidural grubu  $3404.2 \pm 142.1$  gram idi. Gruplar arası ağırlık bakımından istatistiksel anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Gruplara ait doku ve serum örneklerinden elde edilen biokimyasal değerlerin sonuçları ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2:** Biyokimyasal değerlerin sonuçları

| Grup                 | Serum düzeyleri            |                            | Doku düzeyleri             |                            |
|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                      | İMA (ABSU)                 | IL-6 (pg/ml)               | MDA (nmol/mg protein)      | SOD (U/mg protein)         |
| Kontrol              | $0.34 \pm 0.04$            | $6.77 \pm 1.59$            | $0.15 \pm 0.03$            | $5.71 \pm 1.53$            |
| Aortik İR            | $0.5 \pm 0.04^*$           | $16.78 \pm 4.57^*$         | $0.37 \pm 0.06^*$          | $11.1 \pm 4.47^*$          |
| Aortik İR + epidural | $0.4 \pm 0.03^+$           | $10.91 \pm 2.24^+$         | $0.21 \pm 0.04^+$          | $6.46 \pm 3.12^+$          |
| Epidural kontrol     | $0.35 \pm 0.05^{\text{¶}}$ | $7.56 \pm 3.08^{\text{¶}}$ | $0.15 \pm 0.04^{\text{¶}}$ | $5.36 \pm 2.08^{\text{¶}}$ |

$*$ ,  $p < 0.05$  diğer gruplarla karşılaştırıldığında;  $^+$ ,  $p < 0.05$  aortik İR grubuyla karşılaştırıldığında;  $^{\text{¶}}$ ,  $p > 0.05$  kontrol grubuyla karşılaştırıldığında.

Aortik İR grubu diğer 3 grupta karşılaştırıldığında, ölçülen tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Aortik İR + epidural grubu, aortik İR grubu ile karşılaştırıldığında, ölçülen tüm değerler istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Epidural kontrol grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ölçülen tüm değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ).





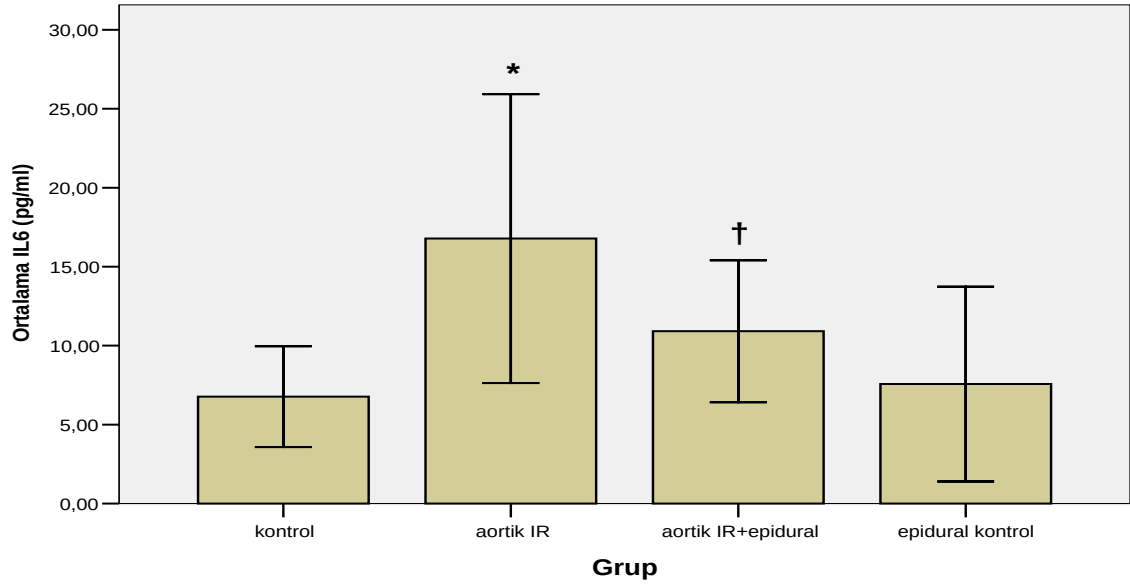
**Grafik 1:** Serum İMA düzeylerinin gruplara göre dağılımı. \*,  $p < 0.05$  diğer gruplarla karşılaştırıldığında; †,  $p < 0.05$  aortik İR grubuyla karşılaştırıldığında.

Serum İMA düzeylerinin gruplara göre dağılımı Grafik 1’de, serum IL-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı Grafik 2’de, gösterilmiştir. Aortik İR grubunda, diğer gruplara göre serum İMA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Aortik İR + epidural grubu, aortik İR grubu ile karşılaştırıldığında serum İMA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Benzer şekilde, serum IL-6 düzeyleri aortik İR grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ ), aortik İR + epidural grubunda aortik İR grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ).

Doku MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı Grafik 3’te, doku SOD düzeylerinin gruplara göre dağılımı Grafik 4’te gösterilmiştir. Aortik İR grubu, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında doku MDA düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Aortik İR + epidural grubu, aortik İR grubu ile karşılaştırıldığında doku MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ).

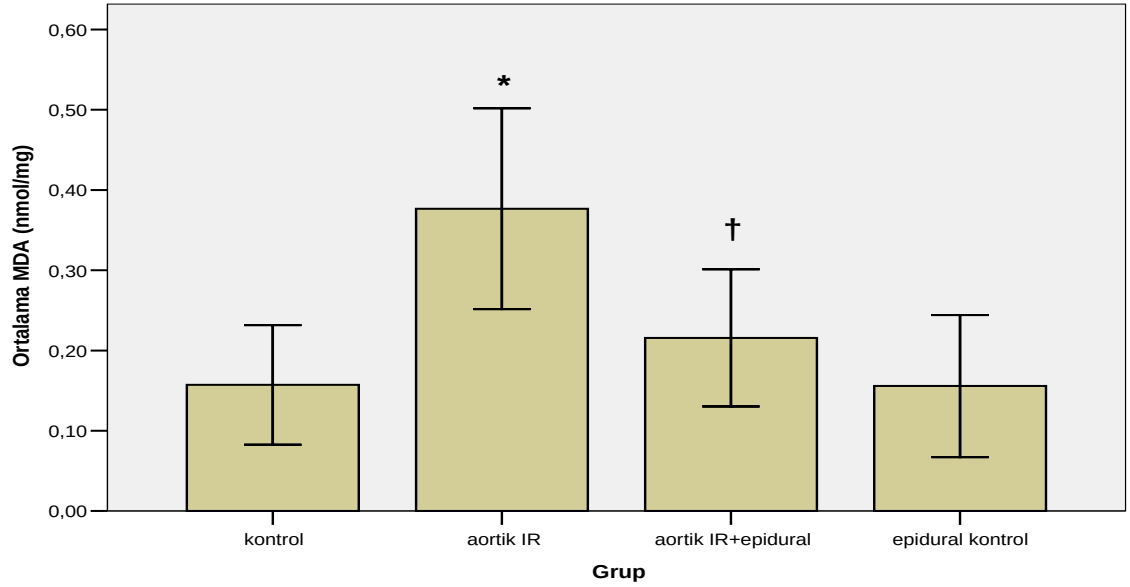


### Serum IL-6 düzeyleri



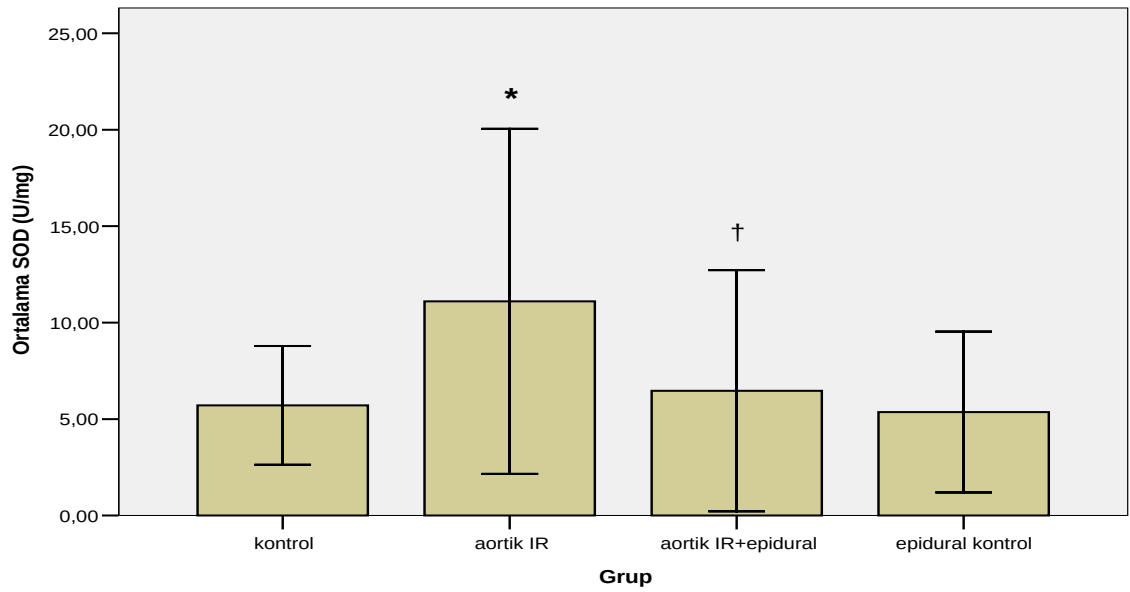
**Grafik 2:** Serum IL-6 düzeylerinin gruplara göre dağılımı. \*,  $p < 0.05$  diğer gruplarla karşılaştırıldığında; †,  $p < 0.05$  aortik IR grubuyla karşılaştırıldığında.

### Barsak dokusunda MDA düzeyleri



**Grafik 3:** Barsak dokusunda MDA düzeylerinin gruplara göre dağılımı. \*,  $p < 0.05$  diğer gruplarla karşılaştırıldığında; †,  $p < 0.05$  aortik IR grubuyla karşılaştırıldığında.

#### Barsak dokusunda SOD düzeyleri

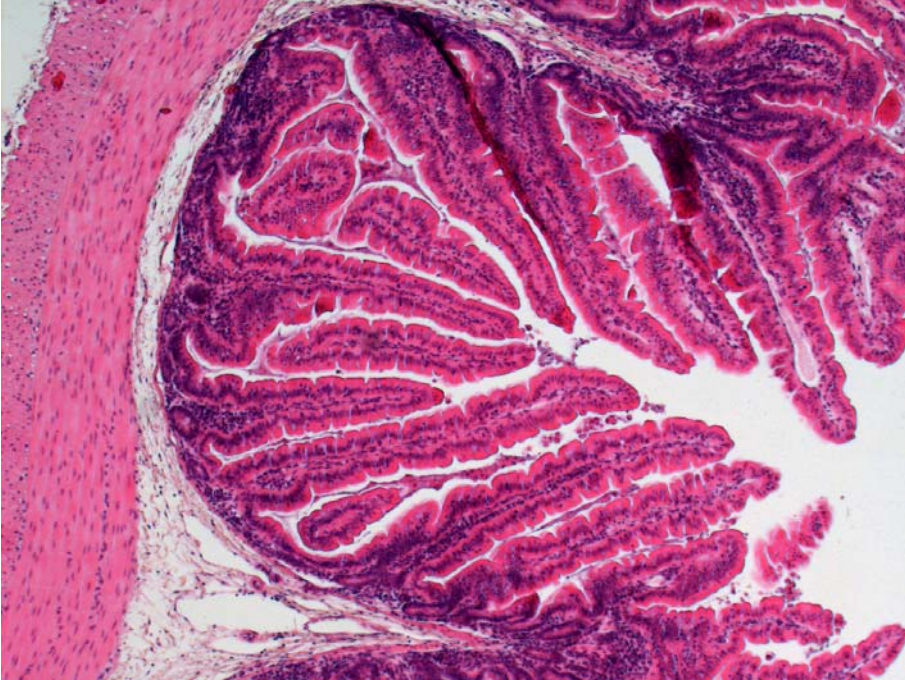


**Grafik 4:** Barsak dokusunda SOD düzeylerinin gruplara göre dağılımı. \*,  $p < 0.05$  diğer gruplarla karşılaştırıldığında; †,  $p < 0.05$  aortik IR grubuyla karşılaştırıldığında.

Benzer şekilde, doku SOD düzeyleri aortik İR grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek ( $p < 0.05$ ), aortik İR + epidural grubunda aortik İR grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ).

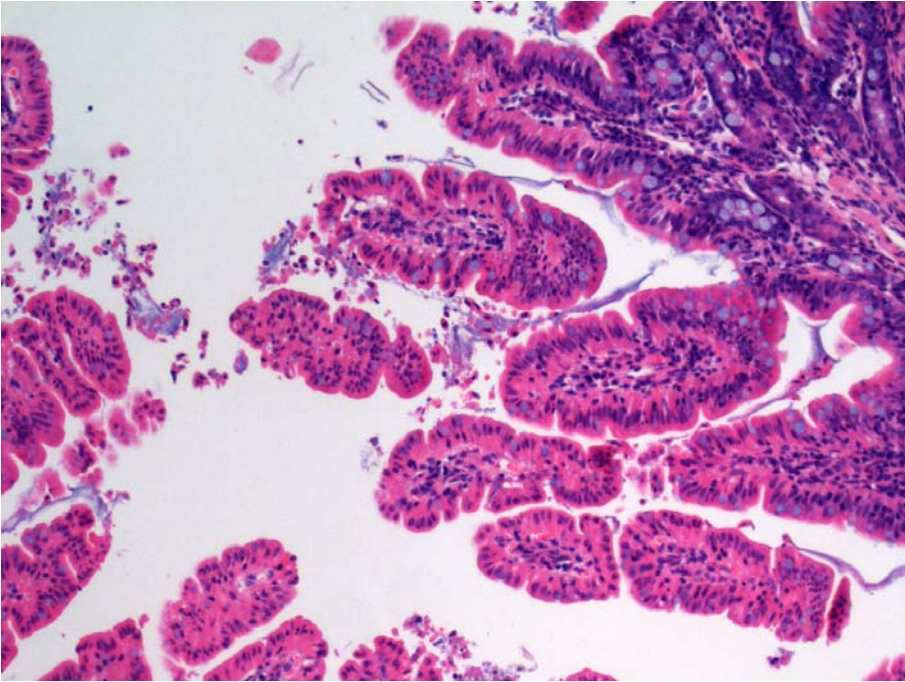
Deneklerden elde edilen doku örnekleri, hematoksilin eozin (HE) boyası ile boyandıktan sonra ışık mikroskopunda, gruplara kör bırakılan patolog tarafından incelendi ve Chiu tarafından önerilen histopatolojik İR hasarı derecelemesine göre derecelendirildi.

Resim 5’de Derece 0 olarak değerlendirilen barsak kesitinin normal histopatolojik yapısı görülmektedir. Resim 6’da Derece 1 olarak değerlendirilen enflamasyon ve hücre lizisi olmaksızın Grunhagen subepitelyal alan formasyonlarının oluşmaya başladığı görülmektedir. Resim 7’de ise Derece 2 olarak değerlendirilen Grunhagen subepitelyal alan formasyonlarına hücre lizisinin de eşlik ettiği görülmektedir.



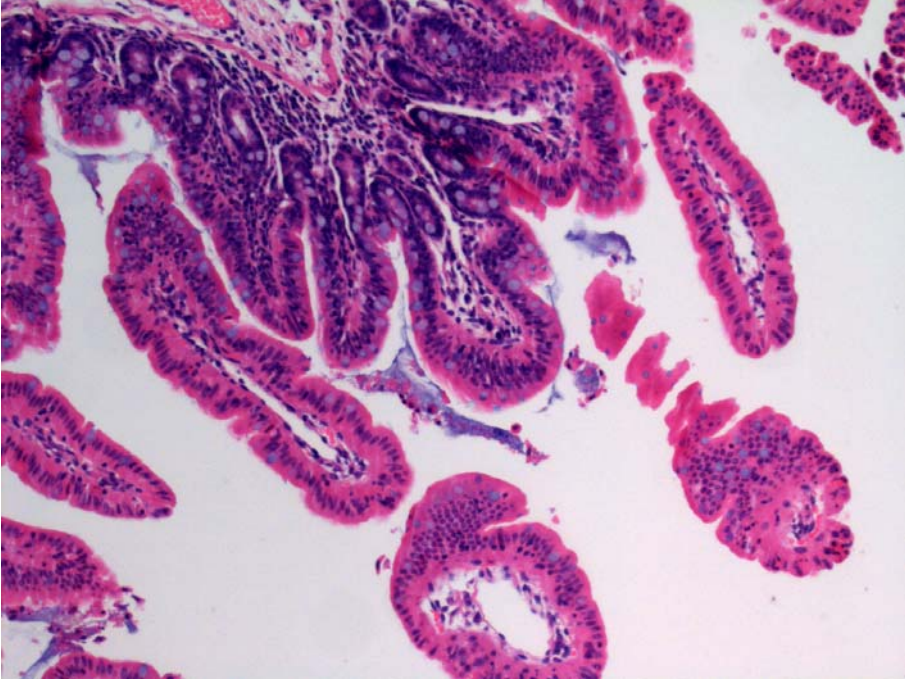
**Resim 5:** Barsak dokusunda Derece 0 histopatolojik değişiklikler (HE, x 5)

Resim 8’de Derece 4 olarak değerlendirilen enflamatuvar hücre ve nekrotik materyal ile şekillenmiş villusların yapısal yıkımı ile birlikte bazal glandular ülserasyon görölmektedir. Resim 9’da ise Derece 5 olarak değerlendirilen tüm tunika mukozanın yıkıldığı ve submukozal dokuda amorf materyal depozitleri görölmektedir.

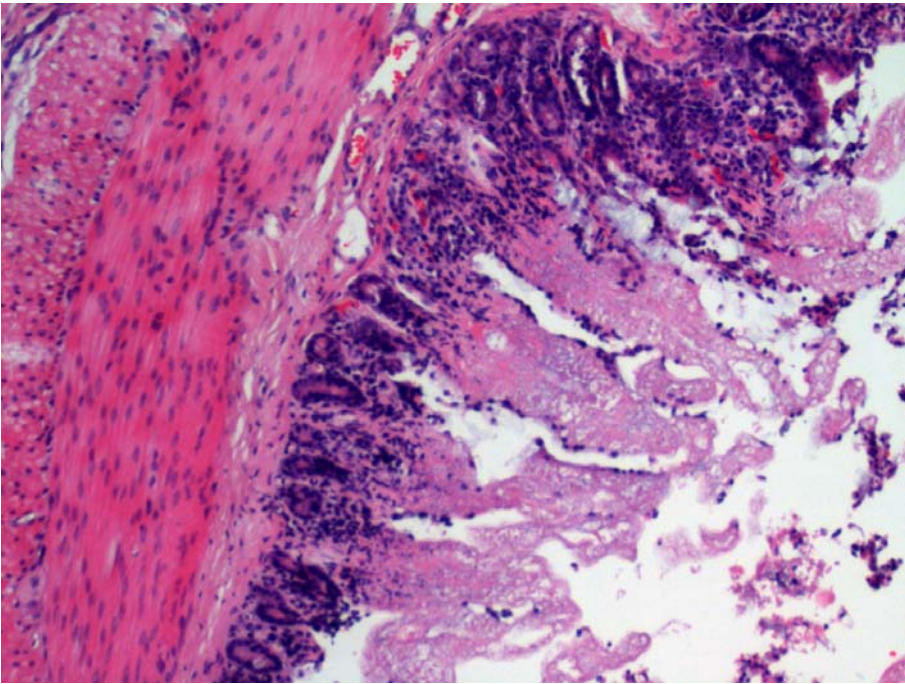


**Resim 6:** Barsak dokusunda Derece 1 histopatolojik değişiklikler (HE, x10)



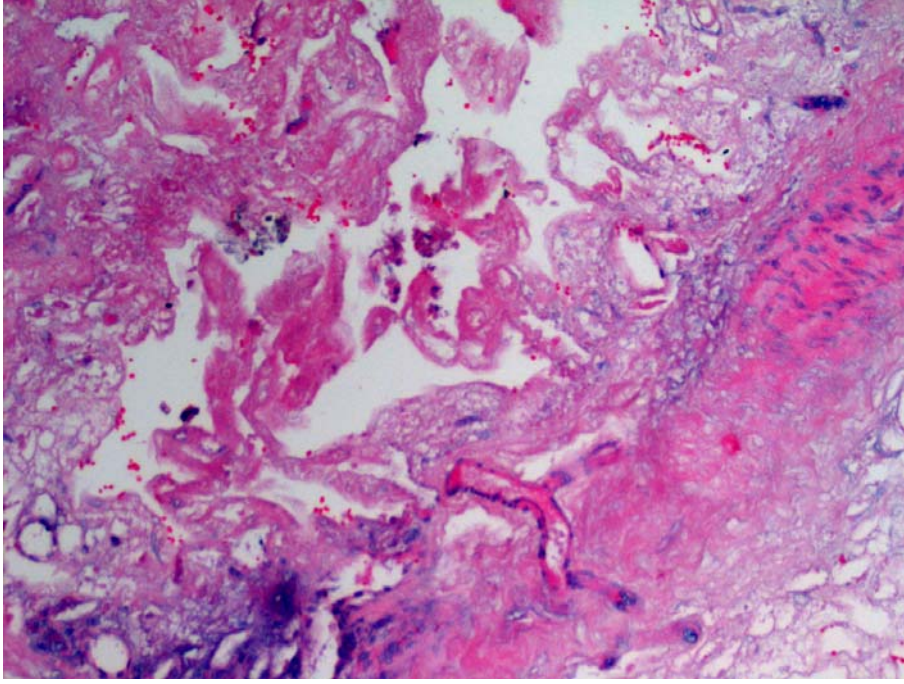


**Resim 7:** Barsak dokusunda Derece 2 histopatolojik değişiklikler (HE, x10)



**Resim 8:** Barsak dokusunda Derece 4 histopatolojik değişiklikler (HE, x10)

Tablo 3'te deneklerde oluşan İR hasarının histopatolojik derecelemeye göre dağılımı gösterilmiştir. Kontrol grubu ile aortik İR grubu karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Aortik İR grubu ile aortik İR + epidural grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).



**Resim 9:** Barsak dokusunda Derece 5 histopatolojik değışiklikler (HE, x10)

**Tablo 3:** Deneklerin İR hasarının histopatolojik derecelemesine göre dağılımı

| İR Derecesi       | Hasarı | Kontrol grubu | Aortik İR grubu | Aortik İR + Epidural grubu | Epidural kontrol grubu |
|-------------------|--------|---------------|-----------------|----------------------------|------------------------|
| 0                 |        | 7             | 0               | 0                          | 6                      |
| 1                 |        | 0             | 0               | 4                          | 1                      |
| 2                 |        | 0             | 1               | 2                          | 0                      |
| 3                 |        | 0             | 2               | 1                          | 0                      |
| 4                 |        | 0             | 3               | 0                          | 0                      |
| 5                 |        | 0             | 1               | 0                          | 0                      |
| <b>Mean (InR)</b> |        | 0 (0)         | 4 (1)           | 2 (1)                      | 0 (0)                  |

Mean: Median, InR: İnterkuartil aralık

Kontrol grubu ile epidural kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Ayrıca, kontrol grubu ile aortik İR + epidural grubu, aortik İR grubu ile epidural kontrol grubu, aortik İR + epidural grubu ile epidural kontrol grubu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Abdominal aorta kros klemp, genelde aorta yönelik ameliyatlarda, nadiren de travma sonrası resüsitasyon sırasında konulur (2). Kros klemp, çoğu durumda infrarenal seviyeden koyulabilse de bazı durumlarda aort kan akımının kontrolü için klempin suprarenal veya supraçöliyak konulması gerekir. Supraçöliyak klemp konularak aort kan akımının kontrol altına alınması, literatür bilgilerine rağmen günlük pratikte damar cerrahlarının çekinerek kullandığı, ancak gerekli vakalarda güvenle kullanılabilen bir yöntemdir (46). Supraçöliyak klemp konulması; pararenal ciddi ateroskleroz, enflamatuvar anevrizma, daha önce geçirilmiş abdominal aorta cerrahisi varlığı ve anastomoz için yeterli boyun uzunluğu olmadığı durumlarda hem elektif hem acil cerrahi için kullanılabilir (47). Supraçöliyak aort segmentinin aterosklerozdan infrarenal ve visseral aort segmentine göre daha az etkilendiği gösterilmiştir (48). Bu nedenle, supraçöliyak aortanın diseksiyonu sırasında distal embolizasyon riskinin daha düşük olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, anevrizma cerrahisi sırasında supraçöliyak aorta segmenti disseke edilirken anevrizma kesesinin manupile edilmesi gerekmediği, sonuçta da kese üzerinde gerginlik artışı olmadığı için rüptür riskinin azaldığı görüşü hakimdir (46).

İnfrarenal aort anevrizma cerrahisinde suprarenal/supraçöliyak ve infrarenal klemp konulmasının karşılaştırıldığı klinik bir çalışmada, 716 hasta klemp konulma yerine göre iki gruba ayrılmış ve gruplar arasında morbidite ve mortalite arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırılmıştır. Supraçöliyak klemp konulan gruptaki hastaların, infrarenal klemp konulan gruptakilerden daha ileri yaşta ve daha yüksek preoperatif böbrek yetmezliğine sahip oldukları gözlenmiştir. Ayrıca, supraçöliyak klemp, rüptüre anevrizmalarda daha sık kullanılmıştır. Sonuçta, supraçöliyak klempleme grubunda, bu olumsuz etkenlere rağmen, infrarenal klempleme grubuna benzer morbidite ve mortalite oranları gözlenmiştir (46). Schneider ve arkadaşlarının, 169 infra veya jukstarenal anevrizmalı hastada yaptıkları çalışmada da, supraçöliyak klemp konulmasının infrarenal klempleme ile karşılaştırıldığında morbidite ve mortalite üzerine benzer etkisi olduğu gösterilmiştir (45).

Aorta kros klemp konulmasıyla kan akımının ortadan kalkması mezenterik iskemiye, klempin kaldırılmasıyla kan akımının yeniden sağlanması mezenterik reperfüzyona neden olur. Bu durum, mezenterik İR hasarı olarak bilinen bir klinik tabloyu ortaya çıkarır. Batın

içi organlar arasında, mezenterik İR hasarına en duyarlı organ barsaklardır (9). Barsak tabakaları içinde ise iskemiye en hassas olan mukozadır (39). Barsaklarda İR hasarı sonucu, bariyer fonksiyonunda bozulma, ödem, ileus, intestinal koruma mekanizmalarında yetersizlik gelişir. Ve sonuçta artmış morbidite ve mortalite ortaya çıkar (49). Mezenterik İR hasarı, % 50'nin üzerinde mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (50). Mezenterik İR, sadece klempin distalinde kalan organlarda hasar oluşturmaz, klempin proksimalindeki bir çok organ da İR hasarından etkilenir (2). Bu nedenle, mezenterik İR hasarı sonrası genellikle ölüm çoklu organ yetmezliğine bağlı ortaya çıkar (9).

Parks ve Granger'in 1986 yılında mukozal İR hasarı üzerine yaptıkları çalışmada reperfüzyon hasarının öneminin anlaşılması, yeni çalışmalar için öncü olmuştur (51). Mezenterik İR hasarı üzerine yapılan deneysel çalışmalarda, genellikle süperior (kranial, proksimal) mezenterik arter (SMA) oklüzyonu ile İR modeli oluşturulmuştur (52, 53, 54). Ancak, mezenterik dolaşımda ana arterler arası kollateral dolaşım yaygındır. Gomez ve arkadaşları, tavşanlarda mezenterik kollateral dolaşımın mezenterik İR hasarı üzerindeki önemini göstermişlerdir. Çalışmalarında, 8'er tavşan içeren iki grup kullanmışlardır. İlk grupta sadece SMA oklüzyonu ile İR hasarı oluşturulmuşlardır, ikinci grupta ise mezenterik kollateral dolaşımı ortadan kaldırmak için gastroduodenal bileşkenin 30 ve 60 cm uzağından barsak ve mezenterisi birlikte çıkardıktan sonra proksimal mezenterik arteri oklüde etmişlerdir. Sonuçta, çöliyak arter ile SMA arasındaki kollateral dolaşımın ortadan kaldırıldığı ikinci grupta İR hasarını, ilk gruba göre daha fazla gözlediklerini bildirmişlerdir (55).

Hayvan modelinde İR hasarı oluşturulması sırasında kollateral dolaşımların göz önünde bulundurulmasının başarılı bir İR modeli oluşturulması açısından önemlidir. Bu nedenle, çalışmamızda supraçöliyak seviyeden konulan klemp ile mezenterik İR oluşturularak çöliyak arter ile SMA arası kollateral dolaşım ortadan kaldırılmıştır. Ayrıca, abdominal aortaya yönelik ameliyatlar sırasında selektif olarak süperior mezenterik arter değil, aortanın supraçöliyak bölgeden oklüzyonu ile abdominal aortadan çıkan bütün dallar tamamen oklüde edilmektedir. Bu nedenle, supraçöliyak aortanın klempelenmesi ile oluşturulacak bir İR hasarı modeli üzerine çalışılmış olması, klinik pratik ile benzerlik



göstermesi bakımından faydalı olabilir. Ancak, supraçöliyak klemp konularak oluşturulan mezenterik İR çalışmaları literatürde sınırlı sayıdadır. Kotake ve arkadaşları, tavşanlarda supraçöliyak klemp koyarak oluşturdukları hepatoenterik İR modelinde, bir nötrofil elastaz inhibitörü olan sivelestat'ın İR hasarını azalttığını bildirmişlerdir (56). Studer ve arkadaşları ise ratlarda supraçöliyak klemp koyarak oluşturdukları mezenterik İR modelinde, dopexamine ve dopamin'in sistemik ve mezenterik hemodinamik, metabolik etkilerini araştırmışlardır. Mezenterik iskemiye, intestinal tonometrik PCO<sub>2</sub> ve PCO<sub>2</sub> açığı değerlerini kullanarak göstermişlerdir. Sonuçta, her iki ilacın da 30 dk süre ile oluşturulan iskemiye 30 dk reperfüzyon süresi içerisinde geriye döndürdüğünü göstermişlerdir (57).

Mezenterik İR hasarı, abdominal aortaya yönelik; açık ve endovasküler abdominal aort anevrizma tamiri, aortoiliyak cerrahi, aort diseksiyonu ve torasik anevrizma cerrahisi gibi majör damar cerrahi girişimleri sonrasında görülebilen morbidite ve mortalitesi oldukça yüksek bir komplikasyondur (1). Abdominal aortaya yönelik cerrahi işlemlerin yanısıra travma, yanık, septik şok, ince barsak nakli gibi durumlarda da karşımıza çıkabilmektedir (13). Özellikle barsak mukozası, mezenterik iskemi döneminde kolayca hasar görebilen hücrelere sahiptir (58). Ancak, reperfüzyon mukozada iskemiden daha fazla hasara neden olur (7). Taha ve arkadaşları, tavşanlarda SMA oklüzyonu ile oluşturdukları mezenterik İR modelinde, NO biosentez inhibitörü olan L-nitro-arjinin-metil ester'in sadece reperfüzyona bağlı hasarı azalttığını göstermişlerdir (52).

Mezenterik iskemi, metabolik olarak aktif dokuların hızla hasarlanmasına neden olur. Dokunun yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli olan kan akımının yeniden sağlanması yani reperfüzyon ise bu hasarı daha da artırır (13). Mezenterik İR hasarında, primer sorumlu faktör KDH/KO sistemi sonucu oluşan SOR'dir. Reperfüzyon, iskemiyeye bağlı gelişen mukozal hasarı SOR aracılığıyla daha da artırır. SOR, membran fosfolipidlerinin peroksidasyonuna neden olarak organellerin ve hücrenin ölümüne neden olur (16). Barsak mukozal bariyerinin bozulması, bakteriler ve bakteriyel ürünlerin translokasyonuna ve proenflamatuar sitokinlerin dolaşıma katılmasına neden olarak sistemik enflamatuar yanıtı başlatır (59). Zhang ve arkadaşları, ratlarda SMA oklüzyonu ile oluşturdukları mezenterik İR modelinde, glukagon benzeri peptid 2'nin bakteriyel translokasyonu azaltarak, SOR salınımını ve proenflamatuar sitokinlerin üretimini engelleyerek

mezenterik İR hasarını azalttığını göstermişlerdir (60). Ratlarda SMA oklüzyonu ile yapılan iskemik ön koşullamanın, mezenterik İR'a bağlı mukozal hasarı ve barsak disfonksiyonunu azalttığı bildirilmiştir (49). Gao ve arkadaşları tarafından tavşanlarda SMA oklüzyonu ile oluşturulan mezenterik İR modelinin kullanıldığı bir çalışmada ise, hiperoksijenize solüsyonlar ile yapılan ön koşullamanın, mukozal bariyer fonksiyonlarının korunmasında faydalı olduğu gösterilmiştir (59).

Mezenterik İR hasarı sadece barsaklarda değil, barsak mukozal bariyerinin bozulması sonucu birçok uzak organda da hasar oluşturur (61). Kronik mezenterik iskemisi olan hastalarda yapılan bir çalışmada, cerrahi revaskülarizasyon sonrası reperfüze olan dokulardan salınan toksinler ve enflamatuar araclara bağlı olarak hastalarda akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek gibi uzak organlarda hasar ortaya çıktığı gösterilmiştir (63). Bu nedenle, uzak organ hasarı mekanizmasının tam olarak anlaşılması ve önleyici tedaviler önem kazanmaktadır. Akciğer hasarı üzerine yapılan çalışmalar daha ön plana çıkmış olsa da böbrek ve karaciğer hasarı üzerine çalışmalar da literatürde bulunmaktadır. Örneğin, ratlarda yapılan bir çalışmada, mezenterik İR ile ilişkili akciğer hasarının antiepileptik ilaç olarak kullanılan valproik asit ile azaldığı gösterilmiştir (63). Kiriş ve arkadaşları, ratlarda oluşturdukları aortik İR modelinde, endotelin 1 reseptör blokleri olan tezosentan'ın akciğerlerde oksidatif stresi ve lipid peroksidasyonunu azalttığını, pulmoner mikrovasküler kaçakları ve lökosit infiltrasyonu engellediğini göstermişlerdir (14). Farelerde yapılan benzer bir çalışmada ise mezenterik İR ile ilişkili akciğer hasarının yeni bir molekül olan, antienflamatuar etkili sfingozin-1-fosfat ile azaltılabildiği bildirilmiştir (64). Narin ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları bir çalışmada, mezenterik İR ile ilişkili myokard hasarı üzerine tezosentan'ın olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (23). Ratlarda yapılan bir mezenterik İR çalışmasında ise uzak organ hasarı olarak böbrekte oluşan hasara alanin-glutamin dipeptid tedavisi verilmesinin böbrek fonksiyonları üzerine koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (65). Mezenterik İR ile ilişkili karaciğer hasarı üzerine yapılan bir çalışmada, bir çeşit leylak çiçeği ekstresi olan erigeron verilmesinin farelerde karaciğer hasarını azalttığı bildirilmiştir (66).

Çalışmamızda, mezenterik İR hasarının gösterilmesi için tercih edilen ince barsak bölümü ileumdur. Zhang ve arkadaşlarının yaptıkları mezenterik İR çalışmasında da benzer

şekilde ileum doku örneği alınmıştır (60). Literatürde çoğu makalede yer belirtmeden barsak doku örneği alınmış olsa da jejunum doku örneği alındığını belirtilen çalışmalar da mevcuttur (52, 67). Yapılan bir rat çalışmasında, epidural anestezinin ileum perfüzyonu arttırdığı bildirilmiştir (68). Bu durum çalışmamız da jejunum yerine ileum doku örneği alınmasının mezenterik İR hasarına epidural anestezinin etkinliğini göstermek için ideal bölge olduğunu düşündürmektedir.

Gao ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, tavşanlarda SMA oklüzyonu ile oluşturulan mezenterik İR hasarına hiperoksijenize solüsyonlar ile ön koşullamanın etkisinin araştırılmış, doku ve kan örnekleri çalışmamıza benzer şekilde toplam İR süresi sonunda yani 180 dk sonunda alınmıştır (59). Ratlarda SMA oklüzyonu ile oluşturulan mezenterik İR hasarına glukagon benzeri peptid 2'nin etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada da benzer şekilde doku örnekleri 60 dk iskemi + 120 dk reperfüzyon süresi sonunda alınmıştır (60). Çalışmamızda da doku ve kan örnekleri 60 dk iskemi + 120 dk reperfüzyon süresinin sonunda alınmış olup, aortik İR grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında biyokimyasal ve histopatolojik olarak istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuç, 60 dk iskemi 120 dk reperfüzyon süresi ile mezenterik İR hasarı oluştuğunu göstermektedir.

Epidural anestezi, çok yönlü ve yaygın olarak kullanılan bölgesel anestezi tekniklerinden birisidir (69). En sık, major cerrahiler sonrası kullanılır (70). Gastrointestinal perfüzyonun bozulması, özellikle abdominal aort cerrahisi gibi major cerrahi geçiren hastalarda, artmış morbidite ve mortalitenin ana nedenlerinden birisidir (71). Mezenterik dolaşımın sağlanmasının, barsak fonksiyonlarının devam etmesinde ve mukozal bariyerin bütünlüğünün korunmasında kritik önemi vardır (38).

Epidural anestezi, vasküler rezistansı ve venöz dönüşü azalttığı için hipotansiyona neden olur (72). Ancak, bu hipotansif etkiye rağmen mezenterik dolaşımın olumsuz yönde etkilenmediğini bildiren yayınlar vardır. Vagts ve arkadaşlarının sağlıklı domuzlarda yaptıkları çalışma da, epidural anestezinin mezenterik oksijenizasyon üzerine olumsuz etkisi olmadığı gösterilmiştir (73). Ayrıca, sağlıklı ratlarda yapılan bir başka çalışmada da mukozal ve serozal dolaşıma epidural anestezinin olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir (72). Sielenkamper ve arkadaşları ise, epidural anestezinin ratlarda orta dereceli

hipotansiyon durumunda aralıklı olan kapiller perfüzyonunu sürekli hale çevirdiğini göstermişlerdir (70). Çalışmamızda, epidural kontrol grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamaması epidural anestezinin mezenterik dolaşım üzerine olumsuz etkisi olmadığı şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde, epidural anestezinin mezenterik dolaşım üzerine olumlu etkilerinin gösterildiği birçok çalışma vardır. Ancak, mezenterik İR hasarı üzerine epidural anestezinin etkisi üzerine literatürde sadece Bedirli ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınlanan çalışması vardır. Bu çalışmada, ratlarda mesenterik İR modelinde, SMA oklüzyonu ile 1 saat iskemi ve 12 saat reperfüzyon kullanılmıştır. Sonuçta, epidural bupivakain uygulanmasının mezenterik İR'a bağlı enflamatuvar yanıtı ve barsak hasarını azalttığını bildirmişlerdir (74). Bu çalışma, epidural anestezinin mezenterik İR hasarı üzerine etkilerinin gösterildiği literatürdeki tek çalışma olması bakımından oldukça önemli ve öncü bir çalışmadır.

Epidural anestezi, major cerrahi girişimler sırasında intestinal oksijenizasyonu düzeltir ve deneysel hipoksi modelinde mukozal bariyer fonksiyonunun korunmasını sağlar (4, 38). Ayrıca, epidural anestezi, endotel bağımsız mekanizmalarla barsak mukozasında iskemiye bağlı gelişen yapısal ve fonksiyonel hasarı azaltmaktadır (39). Epidural anestezi, mezenterik dolaşımdaki baroreseptörlerin uyarılmasına bağlı vazokonstrüktif cevabı azaltır. Bu nedenle, arteriyel tonusta bir azalma ve sonuçta barsak villuslarındaki mikrosirkülasyonda düzelme ortaya çıkar (37). Hipoksiye maruz bırakılan tavşanlarda yapılan bir çalışmada, epidural anestezinin barsak mukozasında asidozu azalttığı ve portal vendeki endotoksin konsantrasyonunu düşürdüğü gösterilmiştir (38). Ayrıca, ratlarda oluşturulan sepsis modelinde, bozulmuş barsak mukozal mikrosirkülasyonunun epidural anestezi ile düzeldiği bildirilmiştir (40).

Mezenterik damar yatağı, toplam kan hacminin % 25'ini, bölgesel kan hacminin ise % 80'ini içerir ve sempatik sinirler bakımından oldukça zengindir. Tonik sempatik nöronal aktivite, mezenterik dolaşımdaki kan dağılımını düzenler (3). Bu nedenle, epidural anestezinin, mezenterik perfüzyona ve barsak motilitesine, sempatik tonus üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Bu düşünceden yola çıkılarak yapılan bir mikronörografik çalışmada, Th12-L1 arasından girilerek uygulanan epidural anestezinin, abdominal sempatik blok yaptığı gösterilmiştir (37). Cerrahi manipülasyon, stres ve ağrı

gastrointestinal hipoperfüzyona ve barsak motilitesinde azalmaya neden olur (69). Thörn ve arkadaşlarının, sağlıklı gönüllülerde yaptıkları klinik çalışmada ise, epidural anestezi ile sempatik efferent liflerin bloke edilmesinin barsak motilitesini arttırdığı bildirilmiştir (75). Udassin ve arkadaşları ise, ratlarda 30 dk barsak iskemisi sonrası uygulanan epidural lidokain tedavisinin post-iskemik adinamik ileus tablosunda belirgin düzelme sağladığını göstermişlerdir (76).

Mezenterik damar yatağındaki düz kasların epidural anestezi ile sempatik blokajı, mezenterik kapasitede artışa neden olur (37). Hogan ve arkadaşları, torakolomber epidural anestezi uyguladıkları tavşanlarda, sempatik sinir aktivitesi ve mezenterik ven çaplarını direkt olarak ölçmüşler ve sempatik aktivitenin belirgin olarak azalma ile mezenterik venöz kapasitede belirgin artma olduğunu göstermişlerdir (3). Epidural anestezi sırasında mezenterik venöz kapasitedeki artış aktif bir süreçtir ve damar duvarında lokal anestetik etkinin yanı sıra dolaşımdaki katekolamin düzeyi değişimine ve artmış intramural basınca da bağlıdır (77).

Barsak dokusunda hasarın ana nedenlerinden birisi de İR sonucu gelişen lipid peroksidasyonudur (78). MDA lipid peroksidasyonunun son ürünü olup reperfüzyona bağlı gelişen doku hasarının değerlendirmede kullanılır (24). Ntinas ve arkadaşları, mezenterik İR hasarında oksijenize perflorokarbon bileşiklerinin MDA düzeyinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (54). Ayrıca, Gao ve arkadaşları da benzer şekilde hiperoksijenize solüsyonlar ile ön koşullamanın tavşanlarda mezenterik İR hasarında MDA düzeyinde azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir (59). Çalışmamızda, aortik İR + epidural grubu ile aortik İR grubundaki MDA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu sonuç, epidural anestezinin reperfüzyon döneminde lipid peroksidasyonuna bağlı oluşan hasarı azalttığını göstermektedir.

Serbest oksijen radikalleri, mezenterik İR hasarı patogenezinde önemli yere sahiptir. En önemli serbest oksijen radikalleri;  $O_2^-$ ,  $OH^-$  ve  $H_2O_2$ 'tir. SOD enzimi,  $O_2^-$  anyonlarını  $H_2O_2$ 'e katalizler. Oluşan  $H_2O_2$  ise katalaz ve GSH-Px tarafından  $H_2O$  ve  $O_2$ 'ye dönüştürülür (15). Bu nedenle, SOD hücre içerisinde görev yapan ve serbest oksijen radikallerine karşı hücreyi korumada kritik role sahip bir enzimdir. İR hasarı sırasında ortaya çıkan oksidatif stres serbest oksijen radikallerinin artışına bağlı olabileceği gibi yıkımlarındaki azalmaya

da bağı olabilir (79). Çalışmamızda, aortik İR grubunda SOD düzeyinde artış tespit ettik. Artmış SOD düzeyi, İR'a bağı serbest oksijen radikallerine karşı artmış hücresel koruyucu cevabın bir göstergesi olarak değerlendirildi. Ayrıca, aortik İR grubu ile karşılaştırıldığında aortik İR + epidural grubunda SOD düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunması, epidural anestezinin serbest oksijen radikallerine bağı hasarı azaltmada etkili olduğunu göstermiştir.

Barsaklardaki İR hasarının, sitotoksik ve enflamatuvar kaskadların aktivasyonu sonucu oluştuğı gösterilmiştir (53). İR hasarı sonucunda mukozal bariyerin bozulması ile portal dolaşıma geçen endotoksinler, sitokin kaskadının önemli tetikleyicileridir (25). Sitokin kaskadının uyarılması ile öncü sitokinlerden olan TNF salınır. IL-6 salınımı ise kısmen TNF kontrolü altında olur (80). TNF ve IL-6 hasarlanan bölgeden salınıp dolaşıma geçerler. IL-6'nın hemodinamiye direkt etkisi olmamasına rağmen yüksek IL-6 seviyeleri mortalite ile yakın ilişkilidir. IL-6 barsaklarda iskemi sırasında oluşur ve reperfüzyon sırasında salınımı gerçekleşir (25). Ancak, maksimum seviyeye cerrahi sonrası ilk günde ulaştığı, ikinci günde ise azalmaya başladığı gösterilmiştir (26). Çalışmamızda, IL-6 düzeyleri; kontrol grubunda  $6.77 \pm 1.59$ , aortik İR grubunda  $16.78 \pm 4.57$ , aortik İR + epidural grubunda  $10.91 \pm 2.24$ , epidural kontrol grubunda ise  $7.56 \pm 3.08$  pg/ml olarak ölçülmüştür. Çalışmamızda, aortik İR grubundaki IL-6 seviyeleri, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Aortik İR + epidural grubunda ise İR grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Bedirli ve arkadaşlarının çalışmasında ise, sham grubunda  $612.5 \pm 190$ , kontrol grubunda  $1567.0 \pm 200$ , bupivakain grubunda  $854.3 \pm 250$ , serum fizyolojik grubunda ise  $1236.8 \pm 180$  pg/ml ölçülmüştür (74). Bu çalışmada da benzer şekilde IL-6 düzeyi epidural bupivakaine verilen grupta, İR grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Ancak, bu çalışmadaki IL-6 düzeyleri, bizim çalışmamıza göre oldukça yüksek değerlerdedir. Bu durum, 12 saat gibi uzun bir reperfüzyon süresi sonunda alınan kan örneklerinde çalışılmış olmasına bağlanabilir. IL-6 seviyelerinin epidural anestezisi ile azalması, mezenterik İR hasarındaki enflamatuvar sürecin epidural anestezisi ile azaltılabildiğini göstermektedir. Ayrıca, uzak organ hasarının tetikleyicilerinden biri olan IL-6'nın düzeyinin epidural anestezisi ile azalması, epidural anestezinin uzak organ hasarını azaltmada da faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Akut iskemik durumlarda, albumin'in N terminal ucundaki metal bağlama kapasitesinde azalma olur. Bu azalma, serumda İMA düzeyinde artış olarak ölçülebilmektedir (81). Akut koroner sendrom, pulmoner emboli, serebral infarkt gibi iskemik olaylar sırasında İMA düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (82, 83). Akut mezenterik iskemi tanılı hastaların sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, İMA seviyelerinin iskemik grupta artış gösterdiği bildirilmiştir (82). Dunder ve arkadaşları, tavşanlarda SMA oklüzyonu ile yaptıkları mezenterik iskemi modelinde, serum İMA düzeyinin iskemi süresi ile kolere şekilde arttığını göstermişlerdir (84). Gunduz ve arkadaşlarının ratlarda yaptıkları mezenterik iskemi çalışmasında da benzer şekilde iskemi süresi ile İMA düzeyindeki artış arasında kolerasyon bulunmuştur. Bu çalışmada, kontrol gruplarındaki deneklerde de ilginç olarak İMA düzeyi süre ile artış göstermiştir (82). Bu durum, deneklerin arteriyel kateterizasyon ile kan basıncı takibinin yapılmamasına bağlı hipotansif seyretmelerine bağlı olabilir. Çalışmamızda aortik İR grubunda, kontrol grubuna göre İMA düzeyleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Aortik İR + epidural grubu ile aortik İR grubu karşılaştırıldığında ise İMA düzeyleri istatistiksel anlamlı düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, mezenterik İR hasarında İMA'in bir belirteç olarak kullanılabileceğini ve epidural anestezinin İMA düzeyinde azalmaya neden olarak iskemik hasarı azalttığını göstermektedir.

Barsak mukoza hücrelerinde iskemik değişiklikler ilk olarak villusların uç kısımlarında olur. Bu hasarın oluşması için 15 dk süreli iskemi yeterlidir (85). Ancak, 15 dk süreli iskemi sonrası sadece villusların uç kısımlarında Grunhagen alanları gözlenebilir. İskemi süresi 60 dk olduğunda ise artık villuslar tamamen erode olur ve boşluğa düşmüş enterositler gözlenir (86). Geri dönüşümsüz hücre ölümü ise 1 saatten daha uzun süreli mezenterik iskemi durumunda ortaya çıkar (45). Nekroz oluşmadan reperfüzyonun sağlanması hücrenin yaşamını devam ettirmesi için şarttır. Ancak, reperfüzyonun mevcut iskemik hasarı daha da arttırdığı da gerçektir (7, 51). Epidural anestezinin mezenterik İR hasarı üzerine yapılan bir çalışmada, epidural bupivakain verilmesinin barsak mukoza hücrelerinde apoptosisi azalttığı gösterilmiştir (74). Çalışmamızda alınan ileum doku örneklerinin incelenmesi sonucunda, aortik İR + epidural grubunda aortik İR grubuyla karşılaştırıldığında histopatolojik hasarın daha az olduğu gözlenmiştir. Bu durum, epidural anestezinin mezenterik İR hasarının azalttığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bu deneysel çalışmanın bulguları ışığında, damar cerrahisi pratiğinde, abdominal aortaya yönelik cerrahi girişimler sırasında karşımıza çıkan mezenterik İR hasarının, ağrı kontrolü amacıyla bir çok major cerrahi sırasında ve sonrasında kullanılan epidural anestezi ile azaltılabileceği düşünülebilir. Klinik pratikte, abdominal aort cerrahisinde benzer etkilerin sağlanmasına yönelik atılacak tedavi adımları için, insanlarda yapılacak karşılaştırmalı klinik çalışmalara gereksinim vardır.



## 6. ÖZET

### **Epidural anestezinin abdominal aort cerrahisinde mezenterik iskemi reperfüzyon hasarı üzerine etkileri**

**Amaç:** Damar cerrahisi pratiğinde, supraçöliyak klemp konulması acil ve elektif abdominal aort anevrizmalarında infrarenal aortta anastomoz için yeterli kalite ve mesafe olmadığında, ciddi pararenal ateroskleroz, enflamatuar anevrizma veya geçirilmiş aort cerrahisi varlığında tercih edilir. Aorta kros klemp konulması iskemiye, klempin kaldırılmasında reperfüzyona neden olarak mezenterik iskemi reperfüzyon (İR) hasarı olarak adlandırılan bir komplikasyona yol açar. Major abdominal cerrahilere bağlı endokrin, metabolik ve enflamatuar patofizyolojik değişiklikleri içeren stres cevabı epidural anestezi ile önlenabilir. Bu çalışmada, epidural anestezinin abdominal aort cerrahisinde mezenterik İR hasarı üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Yirmi sekiz adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan, rastgele 4 eşit gruba ayrıldı. Grup I sham grup, Grup II aortik İR grubu, Grup III aortik İR + epidural tedavi grubu, Grup IV ise epidural kontrol grubu olarak belirlendi. Aortik İR modeli, supraçöliyak bölgeden aortanın atravmatik damar klemp ile klemlenerek 30 dakika iskemi, klempin kaldırılmasıyla 120 dakika reperfüzyon ile sağlandı. Epidural kateter Th12-L1 intervertebral aralıktan açık teknik ile yerleştirildi. Epidural lidokain, bolus dozu takiben toplam İR süresi olan 180 dakika (60 dakika iskemi + 120 dk reperfüzyon) boyunca infüzyon şeklinde verildi. Toplam İR süresi sonunda interlekin-6 (IL-6), iskemi modifiye albumin (IMA) ölçümü için kan, malondialdehit (MDA), süperoksit dismutaz (SOD) ölçümü ve histopatolojik değerlendirme için doku örnekleri alındı.

**Bulgular:** Aortik İR grubunda diğer 3 grupla karşılaştırıldığında, serum IL-6, IMA ve doku MDA, SOD aktivite düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Aortik İR + epidural grubu, aortik İR grubu ile karşılaştırıldığında, ölçülen tüm biyokimyasal değerler istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ( $p < 0.05$ ). Epidural kontrol grubu ile sham grup karşılaştırıldığında ölçülen tüm biyokimyasal değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0.05$ ). Histopatolojik hasar skoru aortik İR + epidural tedavi grubunda aortik İR grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ( $p < 0.05$ ).

**Sonuç:** Bu deneysel çalışmanın sonucunda, günlük anestezi pratiğinde ağrı kontrolü için sıklıkla kullanılan epidural anestezinin, abdominal aort cerrahisinde mezenterik İR hasarını azalttığı sylenebilir.

**Anahtar kelimeler:** epidural anestezi; iskemi reperfüzyon hasarı; abdominal aort; anevrizma

## 7. ABSTRACT

### **The effects of epidural anesthesia on mesenteric ischemia reperfusion injury during abdominal aortic surgery in rabbits**

**Background:** In vascular surgery, supraceliac clamping should be considered for elective and urgent abdominal aortic aneurysm repair when there is inadequate length or quality of infrarenal aorta for anastomosis, severe associated pararenal atherosclerosis, inflammatory aneurysm, or previous aortic surgery. Acute ischemia during aortic cross clamping as well as reperfusion following declamping results in a complication called mesenteric ischemia reperfusion (IR) injury. The stress response that included the endocrine, metabolic and inflammatory pathophysiological changes due to major abdominal surgery is inhibited by epidural anesthesia. In this study, it is intended to investigate the effects of epidural anesthesia on mesenteric ischemia reperfusion injury during abdominal aortic surgery.

**Material and Method:** Twenty-eight male New Zealand rabbits were randomized in to 4 groups either as sham (n= 7, Group I), aortic IR (n= 7, Group II), aortic IR + epidural treatment (n= 7, Group III) or by epidural treatment control (n= 7, Group IV). Aortic IR model was produced by clamping supraceliac aorta with an atraumatic vascular clamp for 60 minutes, followed by reperfusion for 120 minutes. An epidural catheter was placed via Th12-L1 intervertebral space by using open technique. Epidural lidocaine was given a bolus dose, followed by continuous infusion throughout the total IR period (60 minutes ischemia + 120 minutes reperfusion). At the end of the total IR period, blood sampling for measurement of interleukin 6 (IL-6), ischemia modified albumin (IMA), tissue sampling for measurement of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and histopathological examination were performed.

**Results:** In aortic IR group, serum IL-6, IMA and tissue MDA, SOD activity levels were statistically meaningfully higher than other three groups ( $p < 0.05$ ). All measured biochemical levels were meaningfully less in aortic IR + epidural treatment group, when compared to aortic IR group ( $p < 0.05$ ). There was no meaningful difference between epidural treatment control group and sham group in all measured biochemical levels ( $p >$

0.05). Histopathological injury scores were significantly less in aortic IR + epidural treatment group versus aortic IR group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** As a result of this experimental study, it might be said that epidural anesthesia that frequently used in daily practice for analgesia might reduce mesenteric IR injury during abdominal aortic surgery.

**Keywords:** anesthesia, epidural; ischemia reperfusion injury; aorta, abdominal; aneurysm

## 8. KAYNAKLAR

- 1- Najibi S, Terramani TT, Weiss VJ, Mac Donald MJ, Lin PH, Redd DC, et al. Endoluminal versus open treatment of descending thoracic aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2002;36(4):732-7.
- 2- Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995;82:1026-60.
- 3- Hogan GH, Stadnicka A, Stekiel TA, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Effects of epidural and systemic lidocaine on sympathetic activity and mesenteric circulation in rabbits. *Anesthesiology* 1993;79:1250-60.
- 4- Kapral S, Gollmann G, Bachmann D, Prohaska B, Likar R, Jandrasits O, et al. The effect of thoracic epidural anesthesia on intraoperative visceral perfusion and metabolism. *Anesth Analg* 1999;88: 402-6.
- 5- Koike K, Moore FA, Moore EE, Read RA, Carl VS, Banerjee A. Gut ischemia mediates lung injury by a xanthine oxidase dependent neutrophil mechanism. *J Surg Res* 1993;54(5):469-73.
- 6- Collard CD, Gelman S. Pathophysiology, clinical manifestations, and prevention of ischemia-reperfusion injury. *Anesthesiology* 2001;94(6):1133-8.
- 7- Stallion A, Kou TD, Miller KA, Dahms BB, Dudgeon DL, Levine AD. IL-10 is not protective in intestinal ischemia reperfusion injury. *J Surg Res* 2002;105(2):145-52.
- 8- Hassoun HT, Kone BC, Mercer DW, Moody FG, Weisbrodt NW, Moore FA. Post-injury multiple organ failure: the role of the gut. *Shock* 2001;15(1):1-10.
- 9- Vejchapipat P, Proctor E, Ramsay A, Petros A, Gadian DG, Spitz L, et al. Intestinal energy metabolism after ischemia-reperfusion: Effects of moderate hypothermia and perfluorocarbons. *J Pediatr Surg* 2002;37(5):786-90.
- 10- Cotran RS. Ischemia-reperfusion damage In: Robbins SL, Kumar V, editors. *Basic Pathology*. Philadelphia: Saunders Company, 2000: 1-9.
- 11- Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now? *Free Radic Biol Med* 2002;33(6):774–797.

- 12- Szocs K. Endothelial dysfunction and reactive oxygen species production in ischemia/reperfusion and nitrate tolerance. *Gen Physiol Biophys* 2004;23(3):265-95.
- 13- Mallick IH, Yang W, Winslet MC, Seifalian AM. Ischemia-reperfusion injury of the intestine and protective strategies against injury. *Dig Dis Sci* 2004;49(9):1359-77.
- 14- Kiriş I, Narin C, Gülmen S, Yilmaz N, Sütçü R, Kapucuoğlu N. Endothelin receptor antagonism by tezosentan attenuates lung injury induced by aortic ischemia-reperfusion. *Ann Vasc Surg* 2009;23(3):382-91.
- 15- Akkuş İ. Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Konya: Mimoza Yayınları,1995:1-80.
- 16- Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischemia reperfusion injury. *J Pathol* 2000;190:255-66.
- 17- Şener G, Yeğen BÇ. İskemi perfüzyon hasarı. *Klinik Gelişim Dergisi* 2009;22(3):5-13.
- 18- Davies SJ, Reichardt-Pascal SY, Vaughan D, Russel GI. Differential effect of ischemia-reperfusion injury on anti-oxidant enzyme activity in the rat kidney. *Exp Nephrol* 1995;3:348-54.
- 19- Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury. *Br Med Bull* 2004;70:71-86.
- 20- Riaz AA, Wan MX, Schaefer T, Schramm R, Ekberg H, Menger MD, et al. Fundamental and distinct roles of P-selectin and LFA-1 in ischemia/reperfusion induced leukocyte endothelium interactions in the mouse colon. *Ann Surg* 2002;236(6):777-84.
- 21- Singh D, Chander V, Chopra K. Protective effect of catechin on ischemia-reperfusion induced renal injury in rats. *Pharmacol Rep* 2005;57:70-6.
- 22- Halliwell B. Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury. *Free Radic Res Common* 1989;5:315-18.
- 23- Narin C, Kiriş I, Gülmen S, Toy H, Yilmaz N, Sütçü R. Endothelin receptor blockade with tezosentan ameliorates myocardial injury induced by abdominal aortic ischemia reperfusion. *Tohoku J Exp Med* 2008;216(3):267-76.
- 24- Guan L, Gong D, Tian N, Zou Y. Uncoupling protein 2 involved in protection of glucagon-like peptide 2 in small intestine with ischemia reperfusion injury in mice. *Dig Dis Sci* 2005;50:554-60.

- 25- Bathe O, Chow A, Phang PT. Splanchnic origin of cytokines in a porcine model of mesenteric ischemia-reperfusion. *Surgery* 1998;123:79-88.
- 26- Holzheimer RG, Gross J, Schein M. Pro and anti-inflammatory cytokine response in abdominal aortic aneurysm repair: a clinical model of ischemia-reperfusion. *Shock* 1999;11(5):305-10.
- 27- Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos D, Voudris V. Ischemia modified albumin: Is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol* 2008;49:260-6.
- 28- Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006;92(1):113-4.
- 29- Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Karahan SC, Hos G, Tatlı O, et al. Ischemia-modified albumin in the diagnosis of acute mesenteric ischemia: a preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26(2):202-5.
- 30- Lippi G, Montagnana M. Ischemia- modified albumin in ischemic disorders. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2009;15(2):137.
- 31- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 243-306.
- 32- Kayhan Z. Klinik Anestezi. 3. Baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 2004: 552-589.
- 33- Atkinson RS, Rushman GB, Alfredlee J: A synopsis of anaesthesia, 9th. Ed., Wright, Bristol. 1982;758-65.
- 34- Bonica JC: The management of pain. 2nd. Edition. Lea and Febiger. Philadelphia. 1990; 1878-83.
- 35- Barone R, Pavaux C, Blin PC, Cuq P. Atlas D'Anatomie du Lapin (Atlas of Rabbit Anatomy). Mason and Editeurs 1973;156-70.
- 36- Whitehouse R.H.,Grave A.J. The Dissection of the rabbit with an appendix on the rat.London.Universty Tutarial Pres Ltd.1976;32-42.
- 37- Hogan GH, Stekiel TA, Stadnicka A, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Region of epidural blockade determines sympathetic and mesenteric capacitance effects in rabbits. *Anesthesiology* 1995; 83: 604-610.

- 38- Ai K, Kotake Y, Satoh T, Serita R, Takeda J, Morisaki H. Epidural anesthesia retards intestinal acidosis and reduces portal vein endotoxin concentrations during progressive hypoxia in rabbits. *Anesthesiology* 2001; 94: 263-269.
- 39- Kosugi S, Morisaki H, Satoh T, Ai K, Yamamoto M, Soejima J, et al. Epidural analgesia prevents endotoxin-induced gut mucosal injury in rabbits. *Anesth Analg* 2005;101(1):265-72.
- 40- Daudel F, Freise H, Westphal M, Stubbe HD, Lauer S, Bone HG, et al. Continuous thoracic epidural anesthesia improves gut mucosal microcirculation in rats with sepsis. *Shock* 2007;28(5):610-4.
- 41- Thomson PD, Melmon KL, Richardson JA, Cohn K, Steinbrunn W, Cudihee R, Rowland M. Lidocaine pharmacokinetics in advanced heart failure, liver disease and renal failure in humans. *Ann Intern Med* 1973;78: 499-508.
- 42- Erdine S, Özyalçın SN, Raj JH, Heavner J, Aldemir T, Yücel A. Rejyonal Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005:23-44.
- 43- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-54.
- 44- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.
- 45- Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states: A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg* 1970;101(4):478-83.
- 46- El-Sabroun RA, Reul GJ. Suprarenal or supraceliac aortic clamping during repair of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Tex Heart Inst J* 2001;28(4):254-64.
- 47- Schneider JR, Gottner RJ, Golan JF. Supraceliac versus infrarenal aortic cross clamp for repair of non-ruptured infrarenal and juxtarenal abdominal aortic aneurysm. *Cardiovasc Surg* 1997;5(3):279-85.
- 48- Frazier OH, Oalman MC, Strong JP, Cooley DA. Clinical applications of the supraceliac aorta: anatomical and pathologic observations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:631-3.
- 49- Moore-Olufemi SD, Kozar RA, Moore FA, Sato N, Hassoun HT, Cox CS Jr, et al. Ischemic preconditioning protects against gut dysfunction and mucosal injury after ischemia/reperfusion injury. *Shock* 2005;23(3):258-63.
- 50- Newman TS, Magnuson TH, Ahrent SA, Smith-Meek MA, Bender JS. The changing face of mesenteric infarction. *Am Surg* 1998;64(7):611-6.



- 51- Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250:749-53.
- 52- Taha MO, Miranda-Ferreira R, Fagundes AL, Fagundes DJ, Simoes RS, Santos JM, et al. Effects of L-nitro-arginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide biosynthesis, on intestinal ischemia/reperfusion injury in rabbits. *Transplant Proc* 2010;42(2):457-60.
- 53- Yao YM, Bahrami S, Redl H, Fuerst S, Schlag G. IL-6 release after intestinal ischemia/reperfusion in rats is under partial control of TNF. *J Surg Res* 1997;70:21-6.
- 54- Ntinis A, Iliadis S, Achparaki AA, Vrochides D, Pitoulis G, Papageorgiou G, et al. The protective effect of oxygenated perfluorocarbons (PCFs) on intestinal ischemia reperfusion injury (I/R) in rabbits. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(2):81-8.
- 55- Gomes OM, Brasileiro Filho G, Porto LA, Prata PH, Paixao Rde M. Ischemia reperfusion histopathology alterations of the rabbit intestinal wall with and without exclusion of the collateral mesenteric circulation supply. *Acta Cir Bras* 2010;25(4):318-21.
- 56- Kotake Y, Yamamoto M, Matsumoto M, Morisaki H, Takeda J. Sivelestat, a neutrophil elastase inhibitor, attenuates neutrophil priming after hepatoenteric ischemia in rabbits. *Shock* 2005;23(2):156-60.
- 57- Studer W, Wu X. Supraceliac aortic cross clamping and declamping. Effect of dopexamine and dopamine on systemic and mesenteric hemodynamics, metabolism and intestinal tonometry in a rat model. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:241-8.
- 58- Ichikawa H, Yoshida N, Takagi T, Tomatsuri N, Katada K, Isozaki Y, et al. Lansoprazole ameliorates intestinal mucosal damage induced by ischemia reperfusion in rats. *World J Gastroenterol* 2004;10:2814-7.
- 59- Gao C, Chai W, Xu L, Zhang G, Zhang H, Han L, et al. Protective effects of hyperoxygenated solution preconditioning on intestinal ischemia-reperfusion injury in rabbits. *J surg Res* 2006; 135(2): 268-274.
- 60- Zhang W, Zhu W, Zhang J, Li N, Li J. Protective effects of glucagon like peptide 2 on intestinal ischemia reperfusion rats. *Microsurgery* 2008;28:285-90.
- 61- Farhadi A, Banan A, Fields J, Keshavarzian A. Intestinal barrier: An interface between health and disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:479-97.
- 62- Harward TRS, Brooks DL, Flynn TC, Seeger JM. Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization. *J Vasc Surg* 1993;18:459-69.
- 63- Kim K, Li Y, Jin G, Chong W, Liu B, Lu J, et al. Effect of valproic acid on acute lung injury in a rodent model of intestinal ischemia reperfusion. *Resuscitation* 2011 [Epub ahead of print]

- 64- Ding R, Han J, Tian Y, Guo R, Ma X. Sphingosine-1-Phosphate Attenuates Lung Injury Induced by Intestinal Ischemia/Reperfusion in Mice: Role of Inducible Nitric-Oxide Synthase. *Inflammation* 2011 [Epub ahead of print]
- 65- Kazantzidou D, Tsalis K, Vasiliadis K, Kaldrymidou H, Papageorgiou G, Koliakou K, et al. Alanine-glutamine dipeptide pretreatment protects rat renal function from small intestine ischemia-reperfusion injury. *Minerva Chir* 2010;65(5):515-25.
- 66- Zhang Z, Sun M, Wang H, Le J. Protective effect of erigeron injections on hepatotoxicity induced by intestinal ischemia-reperfusion in mice. *Wei Sheng Yan Jiu* 2001;30(2):86-8.
- 67- Taha MO, Miranda Ferreira R, Simoes RS, Abrao MS, Oliveira Junior IS, Monteiro HP, et al. Role of adenosine on intestinal ischemia reperfusion injury in rabbits. *Transplant Proc* 2010;42(2):454-6.
- 68- Sielenkamper AW, Eicker K, Van Aken H. Thoracic epidural anesthesia increases mukozal perfusion in ileum of rats. *Anesthesiology* 2000;93:844-51.
- 69- Clemente A, Carli F. The physiological effects of thoracic epidural anesthesia and analgesia on cardiovascular, respiratory and gastrointestinal systems. *Minerva Anesthesiol* 2008;74:549-63.
- 70- Freise H, Fischer LG. Intestinal effects of thoracic epidural anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009;22:644-48.
- 71- Poeze M, Takala J, Greve JW, Ramsay G. Pre-operative tonometry is predictive for mortality and morbidity in high risk surgical patients. *Intensive Care Med* 2000;26:1272-81.
- 72- Adolphs J, Schmidt DK, Mousa SA, Kamin B, Korsukewitz I, Habazettl H, et al. Thoracic epidural anesthesia attenuates hemorrhage induced impairment of intestinal perfusion in rats. *Anaesthesiology* 2003;99:685-92.
- 73- Vagts DA, Iber T, Szabo B, Haberstroh J, Reising K, Puccini M, et al. Effects of epidural anaesthesia on intestinal oxygenation in pigs. *Br J Anaesth* 2003;90:212-20.
- 74- Bedirli N, Akyürek N, Kurtipek O, Kavutcu M, Kartal S, Bayraktar AC. Thoracic epidural bupivacaine attenuates inflammatory response, intestinal lipid peroxidation, oxidative injury and mucosal apoptosis induced by mesenteric ischemia/reperfusion. *Anesth Analg* 2011 [Epub ahead of print]
- 75- Thörn SE, Wattwil M, Kallender A. Effects of epidural morphine and epidural bupivacaine on gastroduodenal motility during the fasted state and after food intake. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:57-62.

- 76- Udassin R, Eimerl D, Schiffman J, Haskel Y. Epidural anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the rat. *Anesthesiology* 1994;80:832-6.
- 77- Hogan QH, Stadnicka A, Stekial TA, Bosnjak ZJ, Kampine JP. Mechanism of mesenteric venodilatation after epidural lidocaine in rabbits. *Anesthesiology* 1994;81:939-45.
- 78- Requena JR, Fu MX, Ahmed MU, Jenkins AJ, Lyons TJ, Thorpe SR. Lipoxidation products as biomarkers of oxidative damage to proteins during lipid peroxidation reactions. *Nephrol Dial Transplant* 1996;5:48-53.
- 79- Gurel A, Armutcu F, Sahin S, Sogut S, Ozyurt H, Gulec M, et al. Protective role of alpha tocopherol and caffeic acid phenethyl ester on ischemia-reperfusion injury via nitric oxide and myeloperoxidase in rat kidneys. *Clinica Chimica Acta* 2004;339:33-41.
- 80- Deitch EA. Multiple organ failure: pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg* 1992;216:117-34.
- 81- Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311-5.
- 82- Gunduz A, Turkmen S, Turedi S, Mentese A, Yulug E, Ulusoy H, et al. Time dependent variations in ischemia modified albumin levels in mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med* 2009;16:539-43.
- 83- Cho DK, Choi JO, Kim SH, Choi J, Rhee I, Ki CS, et al. Ischemia modified albumin is a highly sensitive serum marker of transient myocardial ischemia induced by coronary vasospasm. *Coron Artery Dis* 2007;18:83-7.
- 84- Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Girisgin S. Serum ischemia modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. *Acad Emerg Med* 2010;17(11):1233-8.
- 85- Wagner R, Gabbert H, Höhn P. Ischemia and post ischemic regeneration of the small intestinal mucosa. *Virchows Arch* 1979;31:259-76.
- 86- Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M, Koike M, Tamura J, Tong J, et al. Apoptosis is a major mode of cell death caused by ischemia and ischemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 1998;42:530-7.

## 9. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde ve meslek sahibi olmamda büyük emekleri geçen sayın Prof. Dr. Hasan SOLAK, Prof. Dr. Tahir YÜKSEK, Prof. Dr. Cevat ÖZPINAR, Prof. Dr. Mehmet YENİTERZİ, Prof. Dr. Ali SARIGÜL, Prof. Dr. Kadir DURGUT, Prof. Dr. Erdal EGE, Prof. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ, Doç. Dr. Ahmet ÖZKARA ve Doç. Dr. Cüneyt NARİN'e, asistanlığım sırasında bilgi ve birikimlerini aktararak cerrahi gelişimimde katkı sağlayan kıdemlilerime, bir ekip ruhu içerisinde özveri ile beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesi sırasında yardımlarından dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Ali SARIGÜL'e, bu çalışmanın yürütülmesinde her aşamada desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Cüneyt NARİN'e, histopatolojik değerlendirmeler için Doç. Dr. Füsün BABA'ya, biyokimyasal değerlendirmeler için Yrd. Doç. Dr. Aysel KIYICI'ya, epidural kateter uygulamalarındaki yardımları için Prof. Dr. Fahrettin ALKAN ve Yrd. Doç. Dr. Gamze SARKILAR'a, cerrahi işlemler sırasındaki yardımları için Dr. Gürhan HACİBEYOĞLU'na teşekkür ederim.

İyi bir insan ve cerrah olmam için maddi, manevi desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan aileme, benimle birlikte asistanlığın zorluklarına katlanmak zorunda kalan, hayat arkadaşım, değerli eşim Aylin ÖNOĞLU'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Raşit ÖNOĞLU

Konya - 2011