

**AORTİK OKLÜZYON SIRASINDA SPİNAL KORD'UN
KORUNMASINDA BOS DRENAJ+İNRATEKAL
PAPAVERİNE VE MARCAİNE'İN ETKİSİ**

Dr. İbrahim YEKELER (X)
Dr. M. Şahin YÜKSEK (XX)
Dr. Şenol DANE (XXX)
Dr. Münacettin CEVİZ (X)
Dr. Ç. Refik KAYAOĞLU (XXXX)
Dr. Necip KUTLU (XXXXX)

ÖZET:

Spinal kord (SK) iskemisi ve reperfüzyonu sonucu gelişen nörolojik sekeller (parapleji, paraparezi) elektif torasik ve torakoabdominal aorta anevrizması tamiri yapılan hastaların %2-24'ünde, acil tamiri yapılanların ise yaklaşık %40'ında görüldüğü bildirilmektedir. Bu çalışmayı membran stabilize edici etkili ve spinal anesteziye kullanılan en etkili lokal anestetik olan Bupivacain (Marcaine heavy) ve özellikle anterior spinal arterde (ASA) dilatasyon yaparak distal SK kan akımını artıran papaverine ile yaparak SK'un iskemisi toleransını uzatıcı etkilerini araştırdık. Çalışmamız 19 siyah yeni Zelanda tavşanına anestezi verilerek yapıldı. Hayvanlar 3 gruba ayrıldı. Grup 1'de (n:5, kontrol grubu), Grup 2'de (n:7) intratekal Papaverine + BOS drenajı ve Grup 3'de (n:7) ise intratekal Marcaine + BOS drenajı uygulandı. Daha sonra hayvanlara laparotomi yapıp sol renal arterin altından 30 dk.lık kross klemp konuldu. Postoperatif hayvanlar nörolojik yönden grade 1: normal, grade 2: paraparezi, grade 3: parapleji olarak değerlendirildiler. Grup 1'de ki tüm hayvanlar (%100) parapleji olarak bulundular. Grup 2'deki hayvanlar 7/7 normal (%100) olarak bulundu. Grup 3'deki hayvanlar ise 5/7 normal (%71.4), 2/7 paraparetik (%28.6) bulundular. Çalışmamızda intratekal papaverine'in 30 dk.lık aortik oklüzyondan sonra SK iskemisi ve reperfüzyona bağlı nörolojik hasarı önleyebileceği, Marcaine heavy verilmesinde ise büyük ölçüde yararlı olabileceği sonucuna vardık.

(X)Atatürk Üniv. Tıp Fak. GKDC Anabilim Dalı Yrd.Doç.Dr.
(XX) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Anesteziyoloji ABD, Yrd. Doç.Dr.
(XXX)Atatürk Üniv. Tıp Fak. Fizyoloji ABD. Yrd.Doç.Dr.
(XXXX) Atatürk Üniv.Tıp Fak. Nöroşirürji ABD. Yrd.Doç.Dr.
(XXXXX)Atatürk Üniv. Tıp. Fak. Fizyoloji ABD. Uzm.

GİRİŞ:

Spinal kord (SK) iskemisi ve reperfüzyonu sonucu gelişen nörolojik sekeller (parapleji, paraparezi) elektif torasik ve torakoabdominal aorta anevrizması tamiri yapılan hastaların %2-24'ünde, acil tamiri yapılanların ise yaklaşık %40'ında görüldüğü bildirilmektedir (1-5).

Spinal kordun (SK) en az kan alan orta torakal ve orta lumbal bölgeleri kan akımı azalmasına çok hassas olup, suboptimal O₂ düzeyleri nöronlarda hücresel seviyede hasara neden olurlar. Bu nörolojik sekellerin nedenleri, hipotansiyona bağlı SK iskemisi, uzamış kross klemp süresi, kritik interkostal arterlerin kesilmesi olarak belirtilmektedir (1,3,4,6).

Bu yüzden torasik ve torakoabdominal aorta operasyonlarında konulan kross klemlere bağlı, anterior spinal arter (ASA) ve arteria radikularis magna (ARM) gibi distal SK'un beslenmesini sağlayan damarların iskemisi ve reperfüzyonu sırasında oluşabilecek nörolojik injürileri önlemek için değişik metodlar ve farmakolojik ajanlar kullanılmıştır. Bu metodlar arasında; aortik şantlar, kardiopulmoner bypass, beyin omurilik sıvısı (BOS) drenajları, hipotermi, laminektomi; farmakolojik ajanlar arasında ise kortikosteroidler, papaverine, opiate alkaloidleri, kokaine derivatives anestetikler (Lidokaine, Tetrakaine, vb.), kalsiyum kanal blokerleri, allopurinol, süperoksit dismutase, 21-aminosteroid, thiopentale vb. kullanıldığı bildirilmektedir (1-16).

Çalışmamızda Papaverini çok güçlü bir vazodilatatör ajan olarak ASA'nin dilatasyonunu sağlayıp distal SK kan akımını artırıcı, Bupivacain'i (Marcaine heavy) spesifik membran stabilize edici ve sinir hücrelerinde metabolik yıkımı azaltarak SK iskemisi toleransını artırıcı, BOS drenajını da BOS basıncını ve dolayısıyla rezistansını azaltıp SK perfüzyonunu artırmak ve iskemik injüri sonrası oluşacak SK ödeminin etkilerini azaltmak için tercih ettik.

MATERYAL-METOD

Çalışmamıza 19 siyah yeni Zelanda tavşanı dahil edildi. Grup 1 (n:5) kontrol grubu, Grup 2 (n:7) Papaverine grubu, ve Grup 3 (n:7) Marcaine grubu olarak ayrıldı. Hayvanların ortalama vücut ağırlığı 2.3 kg $\pm$ 370 gr (2.1-2.8 kg) idi. Hayvanlara 10 mg/kg I.M Ketamine anestezisi yapıldı, ve anestezinin devamı 20 dk. aralıklarla 5 mg/kg I.M. Ketamine ile sürdürüldü.

Grup 2 ve 3'de, hayvanlar prone pozisyonunda operasyon masasına alınarak ekstremitelerinden tesbit edildi. Lumbal bölge traş edildi. Cilt antiseptiklerle temizlenip steril örtülerle örtüldü. Lumbal median vertikal 3 cm uzunluğunda insizyon ile cilt, cilt altı geçilerek fascia ortaya çıkarıldı. Fascia açıldı ve paravertebral adaleler bilateral künt disseksiyonla sıyrıldı. L4-L5 vertebraların spinöz prosesleri çıkarılıp L4 hemilaminektomi uygulandı. Ligamentum filavum açılarak dura ortaya çıkarıldı. 24 no'lu spinocath ile subaraknoid mesafeye girilip, hayvanların başını yukarı kaldırarak yavaş bir şekilde yaklaşık 1 ml kadar BOS alındı. Mandren çıkarılmadan Grup 2'de 12.5 mg (0.5 ml) papaverine ve Grup 3'de 3 mg (0.6 ml)

Marcaine heavy intratekal verildi ve mandren çekildi. Kanama kontrolünü takiben tabakalar usulüne uygun kapatıldı.

Grup 3'de intratekal anestezinin sonuçlarını değerlendirmek için, hayvanlar 1.5-2 saat sonra anesteziden uyanınca, alt ekstremitte fonksiyonları değerlendirildi ve olmadığı görüldü. Daha sonra grup 1,2 ve 3'de supine pozisyonunda ekstremiteler masaya tesbit edilip, göbek altı median laparotomi yapıldı ve 0.1 ml heparine intravenöz olarak verilerek sistemik heparinizasyon sağlandı. Batın organları sağa alınıp sol renal arterin altından aort askıya alındı. Aorta kross klemp konuldu ve 30 dk. süreyle SK iskemisi oluşturuldu. Kross klemler kaldırıldıktan sonra batın usulüne uygun kapatılıp hayvanlar dinlenmeye alındı.

Hayvanlar anesteziden çıktıktan sonra (yaklaşık 4-6 saat) nörolojik yönden değerlendirilerek, şu şekilde sınıflandırıldılar; Grade 1: normal (alt ekstremitte hareketleri tümüyle normal, sıçrayabilir), Grade 2: paraparezi (bazı alt ekstremitte hareketleri var, sıçrama yok), Grade 3: parapleji (alt ekstremitte hareketleri ve sıçrama yok).

İstatistiki değerlendirmeler Fisher's exact test ile değerlendirildi.

BULGULAR

Tüm sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Postoperatif tüm grupların nörolojik değerlendirme sonuçları

	Grup 1 (n:5) (kontrol)	Grup 2 (n:7) (Papaverine)	Grup 3 (n:7) (Marcaine)
İskemi süresi	30 dk.	30 dk.	30 dk.
Nörolojik değerlendirme			
Grade 1	-	7 (%100)*	5(%71.4)***
Grade 2	-	-	2(%28.6)
Grade 3	5(%100)**	-	-

* Kontrollere göre: $t=3.45$, $p<0.01$

** Papaverine grubuna göre: $t=3.45$, $p<0.01$

*** Papaverine grubuna göre: $t=2.26$, $p<0.05$

Grup 1 (n:5, kontrol grubu): Hayvanlar tamamen uyandıktan sonra yapılan değerlendirmede hepsinde (%100) parapleji (Grade 3) geliştiği görüldü.

Grup 2 (n:7, papaverine + BOS drenajı grubu): Hayvanlardan tümü (%100) grade 1 olarak değerlendirildi.

Grup 3 (n:7, Marcaine heavy + BOS drenajı grubu): Hayvanlardan 5'i (%71.4) grade 1, 2'i ise (%28.6) grade 2 olarak değerlendirildiler.

TARTIŞMA

ASA'ler SK'un 2/3 ön, posterior spinal arterler (PSA) 1/3 arka bölümünü, her bir foramen intervertebralis'lerden geçerek kanala giren segmental arterler de (ramus spinalis), bulundukları segmentteki (A. vertebralis, a. cervikalis profunda, a. intercostalis vb.) arterler aracılığıyla SK'u kanlandırırlar. Ramus spinalisler, ön kökü izleyen a. radikularis ant. ve arka kökü izleyen a. radikularis post. dallarına ayrılırlar ve sonuçta SK'un derin ve yüzeysel bütün dalları birbirleriyle anastomoz yaparlar. İntumescentia lumbalis bölgesini besleyen a. radikularis ant.den biri çoğunlukla diğerlerinden kalın olup a. radikularis magna (Adamkiewicz arteri) adını alır ve bu spinal kordun 2/3 alt kısmını besleyen ana arterdir.

ASA ve PSA'lardan gelen kan yalnızca üst servikal segmentleri beslemede yeterli olur. Daha alt segmentlerin kanı çoğunlukla segmental radiküler arterlerden gelir. Yine ASA ve PSA'ya radiküler arterlerden destek kanı gelmesi çok önemlidir. Herhangi bir nedenle (interkostal arter, lumbal arter kesilmesi, torasik aortaya kross klemp konulması vb.) ARM başta olmak üzere radiküler arterlere kan gelmesi azalınca, etkilenen seviyenin altındaki SK'un perfüzyonu bozularak doku O₂ tansiyonu azalır, hücreseel seviyede nöron hasarı oluşur.

Aort oklüzyonlarında SK iskemi toleransını artırmak için şunlar amaçlanmaktadır; SK kan akımını artırmak, (ASA'nın dilatasyonunu sağlamak, ARM'ya daha çok kan sağlamak), BOS basıncını ve rezistansını düşürüp perfüzyonunu artırmak, reperfüzyon sırasında oluşacak serbest O₂ radikallerini allopurinol veya superoksit dismutase vb. ile önlemek, Ca antagonistleriyle iskemi sırasında Ca akışını önlemek, veya oklüzyon öncesi ve sonrası çeşitli farmakolojik ajanlar vererek (intratekal, sistemik) SK'u korumak. Bunun içinde bir çok değişik metodlar geliştirilip, eksperimental ve klinik olarak uygulanmıştır.

Bunlar içinde en etkili metodlardan biri olarak aorto-aortik şant veya kardiopulmoner bypass belirtilmektedir (3). Bazı çalışmalarda torasik aorto-aortik şantların ARM perfüzyonunu artırdığı, ASA basıncı ve perfüzyonunda iyileşme yaparak parapleji insidansını azalttığı (2,3,6-8) belirtilmesine rağmen, bazı çalışmalarda ise parapleji insidansının azalmadığı bildirilmektedir (2,4,5). Şant için gayretler Crawford ve Rubio'nun anevrizma tamirlerinde şantlı ve şantsız iki grup arasında parapleji oranlarında anlamlı bir fark bulamadıklarını yayınlamalarından sonra azalmıştır (4).

Swenson ve ark., 1. infrarenal aort oklüzyonu + torasik şant 2. BOS drenajı + intratekal papaverine injeksiyonu ile paraplejinin tamamen önlendiğini, kalsiyum kanal blokerleri (flunarizine), allopurinol, süperoksit dismutase (SOD), laminektomi ve torakoabdominal şant prosedürlerinin ise paraplejiyi önlemede yetersiz kaldığını bildirmişlerdir (6).

BOS basıncı proksimal hipertansiyon ve homeostatik reflekslere bağlı olarak artıp SK perfüzyonunu bozar. Bunun için BOS basıncını drenajla düşürmeye yönelik çalışmalar yapılmış ve klinik olarak iyi sonuçlar bildirilmişse de (9) tek başına yetersiz olduğu belirtilmektedir (1).

Robertson ve ark., hipotermi + thiopentale uygulamasının paraplejiyi önlemede çok etkili olduğunu bildirmelerine rağmen (2,10), Breckwoldt ve ark., ise thiopentale uyguladıkları eksperimental çalışmada başarısız sonuçlar aldıklarını belirtmektedirler (1).

Serbest O₂ radikal gidericileri olarak süperoksit dismutase (SOD) ile yapılan çalışmaların bir kısmında koruyucu etkileri gösterilmiş, fakat hem canine hem de tavşan modellerinde fonksiyonlarda anlamlı bir iyileşme olmadığı bildirilmişken (1,11), bazı çalışmalarda ise SOD'ların SK reperfüzyon hasarlarını önlemede etkili oldukları bildirilmiştir (2,12).

Kortikosteroidlerle (kross klempten önce ve sonra metilprednisolon verilerek) yapılan çalışmalarda SC ödemi azaltarak postiskemik enflamatuvar cevabı azalttığı, iskeminin tolerans süresini artırdığı ve parapleji gelişmesini önlediği bildirilirken (3), Woloszyn ve ark., ise tek başına kortikosteroidlerin etkili olmadığını bildirmektedirler (13).

Fowl ve ark., yeni bir 21-aminosteroid olan U-74006F maddesinin geçici aort oklküzyonunu takiben postiskemik spinal kord injürisi insidansını azaltmada etkili olduğunu rapor etmişlerdir (14).

Yalnız intratekal farmakolojik girişimleri model olarak en çok kullanan Swensson ve arkadaşları, BOS drenajı + intratekal papaverine'in insan ve maymunlarda nörolojik injürünün azaltılmasında önemli iyileşmeler sağladığını bildirmişlerdir (6,8,15,16). ASA'ı dilate ederek SK kan akımını artıran papaverinin etkileri arasında, krebs siklusünde substratların aerobik mekanizmasını inhibe ettiği, hücre içine Ca girişini önlediği, hipoxantin hücre içine girişini önlediği ve mitokondriler tarafından Ca tutulumunu artırdığı bildirilmektedir (6).

Lokal anestetiklerin ve özellikle kokaine derivesi anestetiklerin (lidokaine, tetrakaine vb.) bilinen membran stabilize edici etkilerinden dolayı çalışmalar yapılmıştır. İntratekal tetrakaine ve lidokainin SK iskemisine bağlı oluşan nörolojik sekelleri tamamen önlediğini bildirilmektedir (1,10).

Çalışmalarda farklı metodlar kullanıldığından, kullanılan ajanlar aynı olmasına rağmen değişik sonuçlar bildirilmektedir. Ancak tek başına faydalı bulunan ajanların veya metodların kombinasyonu ile daha iyi sonuçlar elde edilmektedir.

Biz de bu yüzden çalışmamızda BOS drenajı + intratekal papaverine ve marcaine kullanımını tercih ettik.

İnsanlarda ve baboonlarda ARM'nın üstündeki ASA'nın, ARM'nın altındaki ASA'dan daha küçük olduğu belirtilmektedir (6). Spinal kordun iskemi toleransını artırıcı ve nörodefisitleri azaltıcı çalışmalar yapılırken, önemli olan nokta ARM'nın üzerine oklüzyon uygulamaktır. ARM'nın üstünde oklüzyon yapıldığında, üstteki dar segmentte ASA dilate edilirse proksimal kranial ASA'den kaudal spinal korda doğru kan akımı artacaktır. Tavşanlarda spinal kordu besleyen major segmental arter (ARM) infrarenal aortadan çıkmaktadır. Çalışmamızda spinal iskemiye indüklemek

amacıyla, torakotomiden kaçınmak ve aortik oklüzyon periyodunu emniyetle uzatmak için laparotomi yapılan tavşan modelini tercih ettik.

Sonuçlarımızda BOS drenajı + intratekal papaverine verilen grupta paraplejinin tamamen önlendiği, BOS drenajı + intratekal marcaine verilen grupta ise büyük oranda nörolojik hasarın önlendiği bulundu. Bu konuda yapılan laboratuvar çalışmalarının klinik kullanıma girmesinin daha fazla olması için yeni çalışmalar yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

THE EFFECT OF INTRATECHAL PAPAVERINE + CEREBRO SPINAL FLUID DRAINAGE AND MARCAINE ON PERSERVATION OF SPINAL CORD DURING AORTIC OCCLUSION

SUMMARY

It was reported that neurologic sequela (paraplegia, paraparesia) caused by ischemia and reperfusion of spinal cord was seen in 2-24 % of patients who underwent repairment of elective thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm and in 40% of patients who were taken under same operation emergently. In this study, we aimed to investigate the effect of increased spinal cord tolerance to ischemia achieved by papaverine that dilates particularly the anterior spinal artery and in turn increases blood flow in the region of distal spinal cord, and bupivacain (Marcaine® heavy) which is the most effective local anesthetic and membrane stabilizer. Nineteen black New Zeland rabbits were included in the study. The animals were divided into 3 groups. In group 1 (n=5, control) and group 2 (n=7), intratechal papaverine + cerebrospinal fluid drainage, and in group 3 (n=7), intratechal marcaine were applied. After performing laparotomy, we clamped aorta below left renal artery for 30 minutes. After operation, animals were evaluated neurologically as grade 1: normal, grade 2: paraparesia, grade 3: paraplegia. All of the animals (100 %) in group 1 were found as paraplegic. Animals in group 2 (100%) were found normal. Five animals in group 3 (71.4%) were found normal and 2 animals in group 3 (28.6%) were found paraparetic.

It can be concluded that intratechal papaverine is effective in preventing neurologic injuries due to spinal cord ischemia and reperfusion occurred by aortic occlusion.

KAYNAKLAR

1. Breckwoldt WL, Genco CM, Connoly RJ, Cleveland RJ, Diehl JT: Spinal cord protection during aortic occlusion: Efficacy of intrathecal Tetracaine. Ann Thorac Surg. 51:959-961, 1991.
2. Lim KH, Connoly M, Rose D, Siegman F, Jacobowitz I, Acinapura A, Cunningham JN: Prevention of reperfusion injury of the ischemic spinal cord: Use of recombinant Superoxide Dismutase. Ann Thorac Surg. 42:282-286, 1986.

3. Laschinger JC, Cunningham JN, Cooper MM, Krieger K, Nathan IM, Spencer FC: Prevention of ischemic spinal cord injury following aortic cross-clamping: Use of corticosteroids. *Ann Thorac Surg.* 38:500-507, 1984.

4. Crawford ES, Rubio PA: Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of aneurysms of the descending thoracic aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 66:693-704, 1973.

5. Livesay JJ, Cooley DA, Ventemiglia RA, et al: Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. *Ann Thorac Surg.* 39:37, 1985.

6. Swenson LG, Von Ritter CM, Groeneveld HT, Rickards ES, Hunter SJS, Robinson MF, Hinder RA: Cross-clamping of the aorta. Influence of aortic shunts, laminectomy, papaverine, calcium canal blocker, Allopurinol, and superoxide dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. *Ann Surg.* 24:38-47, 1986.

7. Laschinger JC, Cunningham JN, Nathan IM, Knopp EA, Cooper MM, Spencer FC: Experimental and clinical assessment of the adequacy of partial bypass in maintenance of spinal cord blood flow during operations on the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg.* 36:417-426, 1983.

8. Swenson LG, Rickard E, Coull A, et al: Relationship of spinal cord blood flow to vascular anatomy during thoracic aortic crossclamping and shunting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 91:71-78, 1986.

9. McCullough JL, Hollier LH, Nugent M: Paraplegia after thoracic aortic occlusion influence of cerebrospinal fluid drainage. *J Vasc Surg.* 7:153-160, 1988.

10. Robertson CS, Foltz R, Grossman RG, Goodman JA: Protection against experimental ischemic spinal cord injury. *J. Neurosurg* 64:633-642, 1986.

11. McCord JM: Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New Eng J of Med.* 312:159-163, 1985.

12. Agee JM, Flanagan T, Blackburne LH, Kron IJ, Tribble CG: Reducing postischemic paraplegia using conjugated superoxide dismutase. *Ann Thorac Surg* 51:911-915, 1991.

13. Woloszyn TT, Marini CP, Coons MS, Nathan IM, Basu S, Acinapura AJ, Cunningham JN: Cerebrospinal fluid drainage and steroids provide better spinal cord protection during aortic cross-clamping than does either treatment alone. *Ann Thorac Surg* 49:78-83, 1990.

14. Fowl RJ, Patterson RB, Gewirtz RJ, Anderson DK: Protection against postischemic spinal cord injury using a new 21-Aminosteroid. *J. Surg Res* 48:597-599, 1990.

15. Swensson LG, Grum DF, Bednarski M, et al: Appraisal of cerebrospinal fluid alterations during aortic surgery with intrathecal papaverine administration and cerebrospinal fluid drainage. *J Vasc Surg* 11:423-429, 1990.

16. Swenson LG, Stewart RW, Cosgrove DM, Lytle BW, Antunes MJ, Beven EG, Furlan AJ, Gottlieb A, Grum DF, Hinder RA, Schoenwald P, Lewis BS, Salgado A, Loop FD: Intrathecal papaverine for the prevention of paraplegia after on the thoracic or thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 96:823-829, 1988.