

Aort Cerrahisinde Allopurinol İle Spinal Kord Korunması

Aşkın Ender Topal*, Özlem Pamukçu**, Gönül Ölmez***

ÖZET

Bu çalışmada aort cerrahisi sırasında spinal kord iskemisi sonucu gelişen komplikasyonlara engel olabilmek için, cerrahi sırasında inferiyor vena kavadan retrograd yolla allopurinol vermenin yararlılığı araştırıldı. 14 adet kangal kırması köpek üzerinde yapılan çalışmada, birinci grupta hiçbir koruyucu yöntem kullanılmadı, ikinci grupta ise inferiyor vena kavadan retrograd yolla allopurinol verildi ve her iki grupta da aortaya 75 dakika süreyle kros-klomp konularak spinal kord iskemisi yaratıldı. Süre sonunda operasyon sonlandırılıp deneklere Tarlov skorlaması uygulandı. 1 gün sonra aynı denekler reoperasyona alınarak spinal kordları çıkarılıp bcl-2 onkoproteini ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Çalışma sonunda Tarlov skorlaması kontrol grubunda 0.28 ± 0.49 , allopurinol grubunda ise 4.14 ± 0.14 olarak tespit edildi. Bcl-2 ile boyanma sonunda kontrol grubunda korunma görünmezken, allopurinol grubunda % 100 korunma gözlemlendi.

Çalışma sonuçlarına göre inferiyor vena kavadan allopurinol vermenin spinal kord iskemisi üzerine koruyucu etkisi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Allopurinol, Spinal Kord İskemisi

Spinal Cord Protection with Allopurinol in Aortic Surgery

SUMMARY

In this experimental study, we examined the advantage of the retrograde allopurinol appliement through the inferior vena cava during aortic surgery to prevent the complications of spinal cord ischemia. This study was examined on 14 kangal dogs. In the first (control) group, no preventive method was used. In the second (allopurinol) group, allopurinol was delivered by retrograde way through the inferior vena cava. Aorts were cross-clamped for 75 minutes in the both groups to create spinal cord ischemia. At the end of this period, the operations were finished and Tarlov score was applied to dogs. After 1 day, the dogs were taken to reoperation and the spinal cords of the dogs were taken out to make the immunohistochemical study with bcl-2 oncoprotein. At the end of this study, Tarlov scores were established 0.28 ± 0.49 in the first group and 4.14 ± 0.14 in the second group. The immunohistochemical study with bcl-2 oncoprotein demonstrated no cell prevention in the first group and 100 % cell prevention in the second group, respectively.

According to this experimental study, allopurinol appliement through the inferior vena cava has a preventive effect on the spinal cord ischemia.

Key Words: Allopurinol, Spinal Cord Ischemia

* Diyarbakır Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi ** Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji A.D.
***Dicle Üniv. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.



GİRİŞ

Aort cerrahisinde spinal kord iskemisine bağlı gelişen nörolojik komplikasyonların pek çok seride göz ardı edilemeyecek kadar yüksek sıklıkta görülmesi son yıllarda bu konuya olan ilgiyi artırmaktadır.

Parapleji veya paraparezi iskemisi, postoperatif spinal kord ödemi ve reperfüzyon hasarlarının kombinasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (1-8). Hastalarda nörolojik defisitler anestezi etkisinin hemen bitiminde veya cerrahiden sonra geç dönemde genellikle de 1-5 gün sonra görülebilmektedir. Koruyucu yöntemlerin kullanılması ile bu komplikasyonlar tamamen yok edilememekle beraber dramatik olarak azaltılmaktadır.

Spinal kordun anatomik yapısı ve arteriyel beslenmesi ayrıntılı olarak tespit edilip cerrahi işlem sırasında spinal kordun arteriyel dolaşımı sağlanarak iskemiden korunmasına çalışıldı (9-14). Ancak torakoabdominal aort cerrahisinde ve özellikle de geniş tutulumlu anevrizmalarda tek başına bu yöntemlerin başarılı olamadığı görüldü.

Bu nedenle iskemisi-reperfüzyon hasarı üzerinde çalışmalar yoğunlaştırıldı. İskemi-reperfüzyonun nöronal düzeyde patofizyolojisi incelendi, karmaşık etki mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamakla beraber bu konuda çok yol alındı.

Son yıllarda vena cava inferior veya hemiazigos ven yoluyla retrograd hipotermik solüsyon verilerek iskemisi süresince spinal kordun ısısının düşürülüp mümkün mertebe spinal kordun metabolizmasının minimuma çekilmesi ve spinal kordun iskemisiye toleransını arttırıcı ajanlar (fenitoin vb.) verilmesi gibi yöntemler denenmeye başlandı (15-17). Bu yöntemlere iskemisi-reperfüzyon hasarını azaltıcı ajanların (allopurinol vb.) kullanımı da eklendi (18).

Bu çalışmanın amacı inferior vena kavadan retrograd yolla hipotermik salin solüsyonu ile birlikte allopurinol vererek ve iskemisi süresini daha önce yapılmış olan az sayıdaki çalışmaların daha üzerinde tutarak, bu yöntemin spinal kord üzerindeki koruyuculuğunu araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada 14 adet erişkin, ortalama 18 ± 4 kg. ağırlığında köpekler kullanıldı. Köpekler 10 mg. Diazepam ve 100 mg. ketamin intramüsküler verilerek sedatize edildi. Denekler sol yana yatar pozisyonda ameliyat masasına yatırılıp bacaklarından masaya bağlandı. Sol femoral venden 22 F anjiocut yerleştirilerek damar yolu açıldı, hemen yanından femoral artere yerleştirilen 22 F anjiocut basınç monitör seti ile monitöre bağlanıp tansiyon takibine başlandı. Bu işlem sırasında arteriyel kan gazı alındı. Denekler 9.5 F entübasyon tüpü ile entübe edilip % 100 O₂ ile ventile edildi. Kan gazları normal sınırlarda tutulacak şekilde tidal hacim (10 ml/kg.) ve solunum sayısı (ortalama 25/dak.) ayarlandı. Anestezi aralıklı olarak verilen norcuron ve fentanyl ile sağlandı. İntravenöz yoldan 2000 Ü heparin Na verilip 5 dakika sirküle edildi. Sağ 6. interkostal aralıktan insizyon yapıp toraksa girildi. Akciğerler öne ve yukarıya doğru çekilip kalp ve büyük damarların ekspozuru sağlandı. Keskin diseksiyon ile inen aorta ve inferior vena kava proksimal segmentlerinde dönülüp her ikisi de askıya alındı. Daha sonra inferior vena kava iliyak bifürkasyon hizasında dönülüp askıya alındı.

Her biri yedi denekten oluşan iki grup çalışıldı. Deneklerde spinal kord iskemisi yaratmak için inen aortaya süperior segmentten kros-klemp konulup 75 dakika süreyle distal reperfüzyon kesildi.

Grup 1 (n=7) (Kontrol grubu): Ek bir işlem yapılmadan 75 dakikanın sonunda kros-klemp kaldırıldı.

Grup 2 (n=7) (Allopurinol grubu): İnferior vena kavaya daha önce askıya alınan süperior ve inferior segmentlerinden kros-klemp konulup, inferior vena kavaya 24 F intravenöz kateter yerleştirilip, bu kateterden 4 C^o'de hipotermik salin solüsyonu ile beraber 300 mg. allopurinol 1ml/kg/dak. hızı ile infüze edildi. 75 dakikanın sonunda aorta ve inferior vena kavalardaki kros-klemler kaldırıldı.

Kros-klemler konulmadan önce, kros-klemp sonrası 30. dakika ve 1. saatte, kros-klemp kaldırıldıktan 30 dakika sonra kan gazları alındı. Deney sırasında arteriyel tansiyon



femoral arterden ve çıkan aortadan direkt olarak monitorize edilip kontrol altında tutuldu. Kros-klemp öncesi , kros-klempden 15 dakika, 30 dakika, 45 dakika, 60 dakika, 75 dakika sonra ve kros-klemp kaldırıldıktan 10 dakika sonraki tansiyon değerleri kaydedildi.

İşlemlerin sonunda kanama kontrolleri yapıp 10 Ü heparine karşılık 1 mg. protamin verilip cilt insizyonu sütüre edildi. Denekler uyandırıldı ve diklofenak Na ve gereğinde diazepam ile ağrı kontrolü yapıldı.

Yirmidört saat sonra denekler fiziksel aktivitelerine göre değerlendirildi, Tarlov skorlaması uygulandı. Tarlov skorlaması ;

Grade 0: tam paralizi

Grade 1: minimal hareket

Grade 2: aktif hareket mevcut, yardım ile ayağa kalkabiliyor

Grade 3: tek başına ayağa kalkabiliyor, ama yürüyemiyor

Grade 4: zorla yürüyebiliyor

Grade 5: normal yürüyebiliyor, hatta koşabiliyor

Skorlama yapıldıktan sonra denekler tekrar operasyona alındı. Anestezi için aynı işlemler yapıldı. Sol torakotomi sonrası inen aorta ve azigos veni kanüle edilip kanüller roller pompaya bağlandı. Sol atriyal appendiks kanüle edildi ve bu kanül drenaj torbasına bağlandı. Atriyumdan deneğin vücudundaki tüm kan drenaj torbasına boşalırken aorta ve azigos venden salin solüsyon infüze edildi. Kan tamamen boşaldıktan sonra 1 lt. Formalin aortaya infüze edildi. Daha sonra spinal kord çıkarılıp formalin solüsyonunda fikse edildi.

Fikse edilen spinal kord parçaları patolojik incelemeye alınıp, bcl-2 onkoproteini ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı.

BULGULAR

Kontrol grubunda (Grup 1) deneklerde 75 dakika boyunca normotermik iske mi uygulanıp koruyucu ek bir işlem yapılmadı. Aortik kros-klemp öncesi ve sonrası nazofarenjiyal, rektal ve intratekal ısıları ölçüldü ve işlem sırasında sistemik normotermiminin korunduğu görüldü.

Allopurinol grubunda (Grup 2) deneklere 75 dakikalık iske mi süresinde inferiyör vena kavadan retrograd yolla spinal korda 4 C° de salin solüsyon ile birlikte 300 mg. allopurinol infüze edildi. Bu grupta aortik kros-klemp sırasında sistemik vücut ısısının çok fazla değişmediği (ortalama 1.1-1.3 C°), buna karşılık spinal kord ısısının ortalama 4.4 C° düştüğü görüldü. Sonuç olarak sistemik normotermi korunurken, spinal kordun soğutulduğu gözlemlendi.

Gerek nazofarenjiyal, gerek rektal ve gerekse de intratekal ısı ölçümlerinde kontrol grubu ile allopurinol grubu arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık oluştu (p = 0,001).

Her iki grubun aortik kros-klemp konulmadan önceki ve kros-klemp sonundaki ortalama nazofarenjiyal, rektal ve intratekal ısıları Tablo 1'de şematize edilmiştir.

Tablo 1. Nazofarenjiyal, Rektal ve İntratekal Vücut Isıları (ort ± sd)

| | Nazofarenjiyal ısı (C°) | | Rektal ısı (C°) | | İntratekal ısı (C°) | |
|-------------|-------------------------|------------|-----------------|------------|---------------------|------------|
| | Klemp öncesi | Klemp sonu | Klemp öncesi | Klemp sonu | Klemp öncesi | Klemp sonu |
| Kontrol | 35.4±0.3 | 35.1±0.2 | 36.4±0.2 | 35.7±0.1 | 37.4±0.2 | 36.7±0.2 |
| Allopurinol | 35.7±0.2 | 34.6±0.2 | 36.7±0.2 | 35.4±0.2 | 37.5±0.2 | 33.1±0.1 |

Deney sırasında aortik kros-klempin proksimalinden tansiyon takipleri yapıp kros-klemp öncesi, klemp konulduktan 15 dakika, 30 dakika, 45 dakika, 60 dakika, 75 dakika ve kros-klemp kaldırıldıktan 10 dakika sonraki tansiyon değerleri kaydedilmişti. Gruplar arasında deney sırasında tansiyon değerlerinde rakamsal değer olarak belirgin, ancak istatistiki olarak anlamsız bir farklılık ortaya çıktı.

Kros-klemp öncesi, kros-klemp konulduktan 30 dakika, 60 dakika sonra ve kros-klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonra femoral arter ve kros-klempin proksimalinde aortadan kan gazları bakılarak pH, pO², pCO² ve HCO³⁻ değerleri her iki grupta kontrol edildi.

Gruplar arasında aortadan alınan kan gazlarında pH değerleri anlamlı (p = 0,002), femoral arterden alınan kan gazlarındaysa pH değerleri daha da belirgin bir farklılık gösterdi (p = 0,001). (Tablo 2).

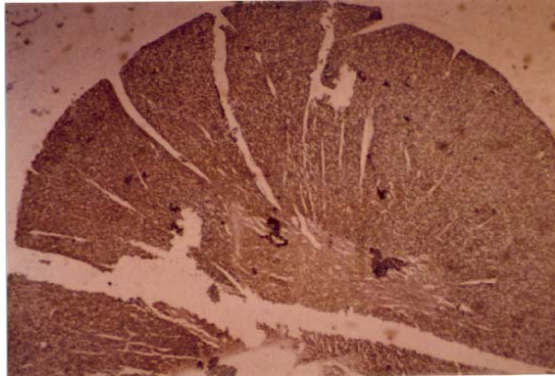


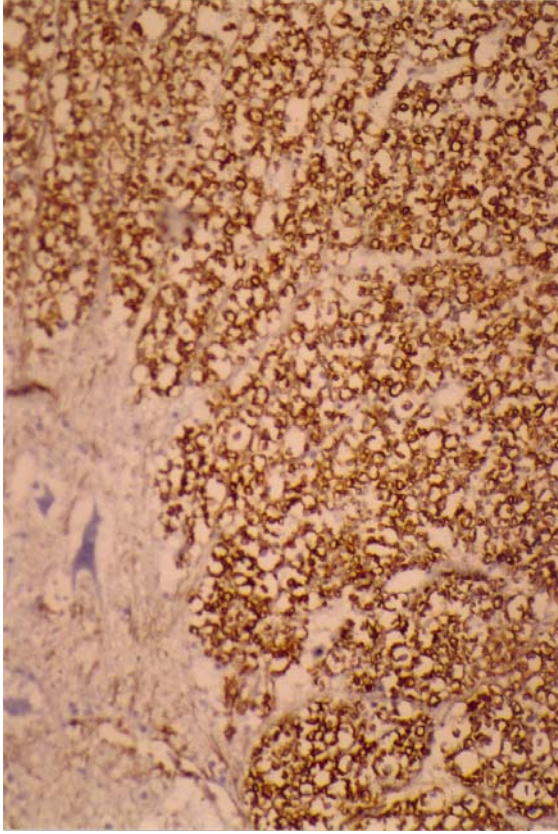
Tablo 2. Femoral Arterden ve Aortadan Alınan Kan Gazlarındaki pH Değerleri

| | Kontrol | | Allopurinol | |
|--------------|---------|-------|-------------|-------|
| | Femoral | Aorta | Femoral | Aorta |
| Kros öncesi | 7.39 | 7.39 | 7.40 | 7.40 |
| 30 dakika | 7.20 | 7.33 | 7.36 | 7.39 |
| 60 dakika | 7.15 | 7.31 | 7.34 | 7.39 |
| Kros sonrası | 7.25 | 7.25 | 7.38 | 7.38 |

Bütün hayvanlar deneysel çalışmayı tolere ettiler ve operasyondan sonra 24 saat yaşadılar. Yirmidört saatin sonunda deneklere nörolojik inceleme için Tarlov skorlaması yapıldı. Kontrol grubunda Tarlov skoru 0.28 ± 0.49 idi, yani bu gruptaki deneklerin bir kısmında (5 denek) tam paralizi, geri kalanında (2 denek) ise minimal hareket mevcuttu. Allopurinol grubunda ise Tarlov skoru 4.14 ± 0.14 idi, bu grupta 1 denek ayağa kalkabildi ama yürüemedi, 4 denek zorla yürüeyebildi, 2 denek ise normal yürüebiliyordu. Tarlov skorlamasına göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık ($p = 0,001$) mevcuttu.

Deneklerden alınan spinal kord örneklerinin patolojik incelemesinde Hematoksilin-Eozin ile boyanan preparatlarda kontrol grubunda yaygın ödem (Resim 1), allopurinol grubunda ise daha sınırlı bir ödem tespit edildi. İkinci aşamada bcl-2 onkoproteini ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada kontrol grubunda hücre korunması görülmezken (Resim 2), allopurinol grubunda % 100 hücre korunması (Resim 3) gözlemlendi ($p = 0,001$).

**Resim 1.****Resim 2.**



Resim 3.

TARTIŞMA

Özellikle torakoabdominal aort cerrahisi sonrası spinal kord iskemisine bağlı ortaya çıkan nörolojik defisitler, vasküler cerrahinin gösterdiği gelişmelere rağmen, halen büyük bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu amaçla pek çok koruyucu strateji geliştirildi, genel olarak bu stratejileri üç ana başlıkta toplamak mümkündür :

- 1) Spinal kordun kan akımının cerrahi sırasında devam ettirilmesi
- 2) Spinal kordun iskemiye toleransının artırılması
- 3) Reperfüzyon hasarının azaltılması

Cerrahi sırasında spinal kordun arteryel beslenmesini idame ettirebilmek için distal aortik perfüzyon, intratekal vazodilatör ajan kullanımı, interkostal ve lomber arterlerin reimplantasyonu ve BOS basıncının azaltılması için serebrospinal sıvının boşaltılması gibi yöntemler rutin kullanım alanı bulmalarına rağmen, spinal kord üzerinde istenen koruyuculuğu sağlayamamaktadırlar (9-14,19-28).

Tek başına yukarıdaki yöntemler kullanıldığında, iskemi süresinin kısa tutulması halen hayati önemini korumaktadır. Zorunlu olarak iskemi süresinin uzadığı, özellikle de kritik olan 30 dakikayı aştığı durumlarda farklı stratejilerin kullanılması gereği doğmaktadır.

Spinal kord iskemiye karşı daha tolerabl kılacak yöntemler üzerinde de durulması gerekmektedir. Hipotermi, anestezi ajanları, kortikosteroidler, kalsiyum kanal blokörleri, uyarıcı aminoasit antagonistleri ve preconditioning (önceden hazırlanma) bu başlık altında toplanırlar (17, 29-45).

Son olarak da reperfüzyon hasarının azaltılması ile ilgili yöntemler vardır. Aortik kros-klempe bağlı spinal kordun iskemik kalması ve ardından reperfüzyonu sırasında hasarın oluşması kaçınılmaz olduğuna göre, hasardan primer sorumlu olan maddelerin ortamdan uzaklaştırılması fayda sağlayacaktır. Bunları da kısaca serbest radikal gidericiler (süperoksit dismutaz, allopurinol, transferin, E vitamini, indometazin, koenzim q, sistein glutatyon, albumin, seruloplazmin, deferoxamin), immün sistem modülatörleri (kortikosteroidler, klorokin, kolşisin) ve adenzin olarak gruplandırabiliriz (16, 18, 38, 40, 46-51).

Allopurinolün iskelet kası üzerinde iskemi-reperfüzyon hasarını azaltıcı etkisi olduğu (52) gösterildi, ancak Qayumi ve arkadaşları allopurinolün spinal kord koruyucu özelliği olmadığını gösterdiler (49). Daha sonraki yıllarda doğum asfiksisine bağlı olarak bebeklerde gelişen beyin hasarını allopurinolün önlediği yapılan çalışmalar ile tespit edildi (48,50). Clancy ve arkadaşları, bebeklerde derin hipotermi ile yapılan kalp cerrahisinde allopurinolün hem kalp hem de sinir dokusu üzerine koruyucu etkileri gösterildi (18).

Bu çalışmada hiç bir koruyucu strateji uygulanmayan kontrol grubunda Tarlov skoru 0.28 ± 0.49 , allopurinol kullanılan grupta ise Tarlov skoru 4.14 ± 0.14 olarak bulundu. Bu skor kontrol grubuna oranla anlamlı bir şekilde yüksektir ($p = 0,001$).

Aynı şekilde bcl-2 onkoproteini ile yapılan immünohistokimyasal çalışmada da kontrol grubunda hücre korunması görülmezken, allopurinol verilen grupta % 100 korunma



görülmesi istatistiki olarak anlamlıdır (p=0,001).

Bu sonuçlara dayanarak 75 dakika gibi uzun bir iskemi süresine rağmen allopurinol kullanımının yüksek oranda nöroprotektif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu çalışma sonuçlarına göre hipotermi ile spinal kordun iskemiye olan toleransının artırılıp, beraberinde allopurinol gibi reperfüzyon hasarını azaltıcı ajan kullanımının 75 dakika gibi uzun bir iskemi süresine rağmen spinal kordu büyük oranda koruduğu görülmekle beraber, bu konudaki çalışmaların daha büyük denek grupları üzerinde tekrarlanmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Svensson LG, Crawford ES. Pathophysiology of aortic crossclamping and influence of spinal cord anatomy. In: Svensson LG, Crawford ES, eds. Cardiovascular and vascular disease of the aorta. USA WB Saunders Company, 1997: 226-47.
2. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aneurysm surgery: Clinical observations, experimental investigations, and statistical analyses. Current Problems in Surgery. 1992; Part-1:819-89.
3. Jianping S. Ischemia, reperfusion, and no-reflow phenomenon. In: Svensson LG, Crawford ES, eds. Cardiovascular and vascular disease of the aorta. USA, WB Saunders Company, 1997:194-218.
4. Krause GS, White BC, Aust SD, et al: Brain cell death following ischemia and reperfusion: a proposed biochemical sequence. Critical Care Med, 1988; 16:714-26.
5. Grace PA. Ischemia-reperfusion injury. British Journal of Surgery, 1994; 81:637-47.
6. Braugher JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. Free Radic Biol Med, 1989; 6:289-301.
7. Jacobs TP, Kempinski O, Mc Kinley D, et al. Blood flow and vascular permeability during motor dysfunction in a rabbit model of spinal cord ischemia. Stroke, 1992; 23:367-73.
8. Moore WM Jr, Hollier LH. The influence of the severity of spinal cord ischemia in the etiology of delayed-onset paraplegia. Annals of Surgery, 1991; 213:427-31.
9. Nicholas TK. Spinal cord ischemic injury: Is it preventable? Seminars in Thoracic Cardiovascular Surgery, 1991; 3:323-8.
10. Duhaylonsod FG, Glower DD, Wolfe WG. Acute traumatic aortic aneurysm: the Duke experience from 1970 to 1990. J Vasc Surg, 1992; 15:331-43.
11. Hilgenberg AD, Logan DL, Akins CW, et al. Blunt injuries of the thoracic aorta. Ann Thorac Surg, 1992; 53:233-9.
12. Svensson LG, Patel V, Robinson MF, et al. Influence of preservation or perfusion of intraoperatively identified spinal cord blood supply on spinal motor evoked potentials and paraplegia after aortic surgery. Journal of Vascular Surgery, 1991; 13:355-65.
13. Svensson LG, Klepp P, Hinder RA. Spinal cord anatomy of the baboon: comparison with man and implications of spinal cord blood flow during aortic cross-clamping. S Afr J Surg, 1986; 24:32-4.
14. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR. Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. Journal of Vascular Surgery, 1993; 17:357-70.
15. Follis F, Dragan R, Blisard KS, Hartshorn M, et al. Retrograde perfusion of the spinal cord during aortic crossclamping. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, October 1999.
16. Parrino PE, Kron IL, Ross SD, et al. Spinal cord protection during aortic crossclamping using retrograde venous perfusion. Ann Thorac Surg, 1999; 67:1589-95.
17. Gangemi JJ, Kern JA, Ross SD, et al. Retrograde perfusion with a sodium channel antagonist provides ischemic spinal cord protection. Ann Thorac Surg, 2000; 69:1744-9.
18. Clancy RR, McGaum SA, Goin JE, et al. Allopurinol neurocardiac protection trial in infants undergoing heart surgery using hypothermic circulatory arrest. Pediatrics, 2001; 108:67-70.



19. Svensson LG, Von Ritter CM, Groeneveld HT, et al. Crossclamping of the thoracic aorta: influence of aortic shunts, laminectomy, papaverine, calcium channel blocker, allopurinol, and superoxide dismutase on spinal cord blood flow and paraplegia in baboons. *Ann Surg*, 1986; 206:38-47.
20. Sun J, Hirsh D, Svensson G. Spinal cord protection by papaverine and intrathecal cooling during aortic crossclamping. *J Cardiovascular Surgery*, 1998; 39:839-42.
21. Farid C, Joel L, Mary JD, et al. Spinal cord protection during surgical procedures on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Chest*, 1996; 109:799-809.
22. Maughan RE, Mohan C, Nathan IC, et al: Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. *Ann Thorac Surg*, 1992; 54:815-25.
23. Heinemann MK, Brassel F, Herzog T, et al. The role of spinal angiography in operations on the thoracic aorta: Myth or reality? *Ann Thorac Surg*, 1998; 65:346-51.
24. Koshino T, Murakami G, Morishita K, et al. Does the Adamkiewicz artery originate from the larger segmental arteries? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999; 117:898-905.
25. Hollier LH, Moore WM. Avoidance of renal and neurologic complications following thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Acta Chir Scand, Supp*, 1990; 555:129-35.
26. Haan P, Kalkman CJ, Meylaerts SAG, et al. Development of spinal cord ischemia after clamping of noncritical segmental arteries in the pig. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68:1278-84.
27. Griep RB, Ergin MA, Galla JD, et al. Looking for the artery of Adamkiewicz: a quest to minimize paraplegia after operations for aneurysms of the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112:1202-13.
28. Crawford ES, Svensson LG, Hess KR, et al. A prospective randomized study of cerebrospinal fluid drainage to prevent paraplegia after high-risk surgery on the thoracoabdominal aorta. *J Vasc Surg* 1990; 13:36-46.
29. Michael CM, Lorne HB, Scott EL, et al. Prevention of spinal cord injury after repair of the thoracic or thoracoabdominal aorta. *Annals of Thoracic Surgery*, 1995; 59:245-52.
30. Rokkas CK, Kouchoukos NT. Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 10:57-60.
31. Robertazzi RR, Cunningham JN. Intraoperative adjuncts of spinal cord protection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 10:29-34.
32. Frank SM, Beattie C, Christopherson R, et al. Unintentional hypothermia is associated with postoperative myocardial ischemia. The Perioperative Ischemia Randomized Anesthesia Trial Study Group. *Anesthesiology*, 1993; 78:468-76.
33. Frank SM, Parker SD, Rock P, et al. Moderate hypothermia, with partial bypass and segmental sequential repair for thoracoabdominal aneurysm. *J Vasc Surg* 1994; 19:687-97.
34. Colon R, Frazier OH, Cooley DA, McAllister HA. Hypothermic regional perfusion for protection of the spinal cord during periods of ischemia. *Ann Thorac Surg*, 1987; 43:639-43.
35. Berguer R, Porto J, Fedoronko B, Dragovic L. Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. *J Vasc Surg*, 1992; 15:62-72.
36. Maughan RE, Mohan C, Nathan IM, et al. Intrathecal perfusion of an oxygenated perfluorocarbon prevents paraplegia after aortic occlusion. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:818-25.
37. Cambria RP, Davison JK. Regional hypothermia for prevention of spinal cord ischemic complications after thoracoabdominal aortic surgery: experience with epidural cooling. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1998; 10:61-5.
38. Ross SD, Kern JA, Gangemi JJ, et al. Hypothermic retrograde venous perfusion with adenosine cool the spinal cord and reduces the risk of paraplegia after thoracic aortic



clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119:588-95.

39. Breckwoldt WL, Gwnco CM, Connolly RJ, et al. Spinal cord protection during aortic occlusion: efficacy of intrathecal tetracaine. *Ann Thorac Surg*, 1991; 51:959-63.

40. Fowl RJ, Patterson RB, Gewirtz RJ, et al. Protection against postischemic spinal cord injury using a new 21-aminosteroid. *Journal of Surg Res*, 1990; 48:597-600.

41. Schittek A, Bennink GB, Cooley DA, Langford LA. Spinal cord protection with intravenous nimodipine: a functional and morphologic evaluation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104:1100-5.

42. Lyden PD, Zivin JA, Kochhar A, Mazzarella V. Effects of calcium channel blockers on neurologic outcome after focal ischemia in rabbits. *Stroke*, 1988; 19:1020-6.

43. Tobinaga S: Spinal cord protection: effect of N-methyl D-aspartate receptor antagonist MK-801 for spinal cord ischemia in a rabbit model. *J Kurume Med*, 2000; 47:45-53.

44. Madden KP, Clark WM, Kochhar A, Zivin JA. Efficacy of LY233053, a competitive glutamate antagonist, in experimental central nervous ischemia. *J Neurosurg*, 1992; 76:106-10.

45. Matsuyama K, Chiba Y, Ihaya A, et al. Effects of spinal cord preconditioning on paraplegia during cross-clamping of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg*, 1997; 63:1315-20.

46. Tagami M, Yamagata K, Ikeda K, et al. Vitamin E prevents apoptosis in cortical neurons during hypoxia and oxygen reperfusion. *Lab Invest*, 1998; 78:1415-29.

47. Tetik Ö, Gürbüz A. Spinal kord korunması. *TGKDCD* 2000; 8:2,587-92.

48. Shadid M, Moison R, Steendijk P, et al. The effect of antioxidative combination therapy on post hypoxic-ischemic perfusion, metabolism, and electrical activity of the newborn brain. *Pediatr Res*, 1998; 44:119-24.

49. Qayumi AK, Janusz MT, Jamieson WE, Lyster DM. Pharmacologic interventions for prevention of spinal cord injury caused by aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992; 104:256-61.

50. Shadid M, Buonocore G, Groenendaal F, et al. Effect of deferoxamine and allopurinol on non-protein-bound iron concentrations in plasma and cortical brain tissue of newborn lambs following hypoxia-ischemia. *Neurosci Lett*, 1998; 248:5-8.

51. Giulian D, Robertson C. Inhibition of mononuclear phagocytes reduces ischemic injury in the spinal cord. *Ann Neuro*, 1990; 27:33-42.

52. Ferrari RP, Battiston B, Brunelli G, Casella A, Caimi L. The role of allopurinol in preventing oxygen free radical injury to skeletal muscle and endothelial cells after ischemia-reperfusion. *J Reconstr Microsurg*, 1996; 12:447-50.

