

**T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRURJİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HEMATOMYELİDE STREPTOKİNAZIN
FİBRİNOLİTİK ETKİSİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK ve
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dr.Zeki BOĞA

Tez Yöneticisi
Yard.Doç.Dr. Yusuf TÜZÜN

90408
Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2000

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

İÇİNDEKİLER

ONAY.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
SUMMARY.....	V
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
A. Medulla spinalis anatomisi.....	2
B. Medulla spinalisin histolojik özellikleri.....	3
C. İnen ve yükselen yollar.....	6
D. Omuriliğin vaskularitesi.....	9
E. Normal hemostaz mekanizması.....	10
F. Pıhtılaşma mekanizması.....	12
G. Fibrinolitik sistem.....	15
H. Trombolitik ilaçlar.....	19
I. Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi.....	21
I. Primer yaralanma mekanizmaları.....	21
II. Sekonder yaralanma.....	24
III. Akut spinal yaralanmasında çeşitli patolojik görünümeler.....	28
J. Deneysel omurilik yaralanma modelleri.....	32
K. Elektrofizyoloji ve somatosensorial evoked potansiyeli.....	33
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
A. Gereç.....	41
B. Yöntem.....	41
IV. BULGULAR.....	43
A. Elektrofizyolojik bulgular.....	43
B. Histopatolojik bulgular.....	52
V. TARTIŞMA.....	58
VI. KAYNAKLAR.....	67

**ONAY**

“ DENEYSEL HEMATOMİYELİDE STREPTOKİNAZIN FİBRİNOLİTİK ETKİSİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK ve HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ ”
adlı tez konusu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Kurulu tarafından
04.05.1999 gün ve 9 no’ lu kararla Y.Doç.Dr. Yusuf TÜZÜN denetiminde Dr. Zeki BOĞA
tarafından yapılması uygun görülmüştür.

TEŞEKKÜR

İhtisasım süresince nöroşirürjiyi bana sevdiren, desteğini ve emeğini esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. İsmail Hakkı Aydın'a, eğitimimdeki katkılarından dolayı hocalarım Doç. Dr. Hakan Hadi Kadıoğlu' na, Y.Doç. Dr. Erhan Takçı' ya, Y.Doç.Dr.Çetin Refik Kayaoğlu' na, tez hocam değerli insan Y.Doç. Dr. Yusuf Tüzün'e ve tez çalışmam esnasında emeğini ve bilgisini esirgemeyen Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Orhan Deniz' e, Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Y.Doç.Dr.Fazlı Erdoğan'a ve yaşıantım boyunca bana her konuda destek olan değerli hayat arkadaşım, Filiz BOĞA'ya, kızım Çağla BOĞA'ya, asistan arkadaşlarıma, bütün nöroşirürji hemşire ve personeline sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Şimdiye kadar yapılan deneysel çalışmalarda hematomyelinin farmakolojik tedavisinde birinci kuşak fibrinolitik bir ajan olan streptokinazın lokal etkileri histopatolojik ve elektrofizyolojik olarak incelenmemiştir. Deneysel çalışmamızda farklı sürelerde streptokinaz varlığında hematomyelinin seyrinde SEP ve histopatolojik cevapların incelenmesi planlandı. Çalışmada ortalama ağırlığı 2000-2500 gr olan 54 tane beyaz albino erkek tavşan kullanıldı. Deney grupları; birincisi referans değerleri elde edilmek amacı ile standardizasyon grubu, ikincisi hematomyeli oluşturduktan sonra serum fizyolojik verilen kontrol grubu ve üçüncüsü ise hematomyeli yapıp streptokinaz verilen deney grubu olarak üç ana gruba bölündü. Kontrol ve deney gruplarının her ikisi 1, 3, 7 ve 14 günlük izleme sürelerine göre 4 alt gruba ayrıldı. Deneklerde T1, T2, T3 ve T4 seviyelerine laminektomi yapıldı. Duramater açığa çıkartıldı. Kontrol grubunda spinal kordun dorsal funikulusuna bir "frame" yardımı ile femoral arterden alınan kan ve serum fizyolojik, deney grubunda ise kan ve streptokinaz uygulandı. Her iki gruptaki denekler 1, 3, 7 ve 14. takip günlerinde SEP ölçümü yapıldı.. Takiben denekler sakrifiye edilerek medulla spinalisten alınan kesitler histopatolojik standartlara uygun incelemeye alındı. Kontrol ve deney gruplarının sonuçlarına istatistiksel olarak student t- testi uygulandı ve $p>0.05$ bulundu. Elektrofizyolojik olarak her iki grubun birbirinden farksız olduğu belirlendi. Histopatolojik olarak kontrol ve deney gruplarının her ikisinde eritrosit yoğunluğu ödem iltihabi hücre infiltrasyonu ve astroglotik proliferasyon parametre olarak alındı ve 4 grade yapılarak incelendi. Kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de elektrofizyolojik olarak birinci günde iletide tam blok, üçüncü günde traktus fonksiyonlarına ait iyileşme, yedinci günde iletimin daha da artığı, ondördüncü günde iyileşmenin maximum olduğu tespit edildi. Histopatolojik olarak birinci günde yoğun hematoma ve ödem olduğu, üçüncü günde hematoma rezorpsiyonunun başladığı, yedinci günde giderek arttığı, ondördüncü günde iyileşmenin maximum olduğu tespit edildi.

Deneysel hematomyelinin farmakolojik tedavisinde streptokinazın fibrinolitik lokal etkilerinin elektrofizyolojik ve histopatolojik karşılaştırılma sonucu farksız olduğu tespit edilmiştir.

SUMMARY

Local effect of streptokinase, a primary fibrinolytic agent in pharmacological treatment of hematomyelia, have not been investigated either histopathologically or electrophysiologically in the experimental studies. In our experimental study we planned to investigate SEP and histopathologic respond in hematomyelia treatment in streptokinase existance for different times. In the study, 54 white albino male rabbit of which the weight ranged between 2000-2500 grams, were used. Experiment groups were divided in to three; the standardization group to get the reference values, control group by giving hematomyelia serum physiologic, and the experiment group given streptokinase and applied hematomyelia. Both control and experiment groups were divided in to four sub-groups according to their observation dates of 1,3,7 and 14 days. Laminectomy was applied to T1,T2,T3, and T4 vertebral levels. Duramater was made visible. In the control group, serum physiologic and blood obtained from the femoral artery was applied "frame" by a to dorsal funikulus of the spinal kord, and in the examination group blood and streptokinase were applied. SEP of the subject in both groups was measured in 1,3,7, and 14 observation days. Then the subjects were sacrificed and parts obtained from the medulla spinalis were put under examination suitable to the histopathologic standarts. In both control and examination suitable to the histopathologic standarts. In both control and examination groups were analysed statistically according to student-t test and $P>0.005$ was found. It was found out both groups were indifferent electrophysiologically. Histopathologically in control and experiment groups eritrosit density, inflammation cells infiltration and astroglitic proliferasyon were accepted as paramater and were investigated under four grades. It was detected that electrophysiologically both in control and experiment group, there was full block in conduction in the first day, healing in traktus functions in the third day, the conduction increased in the seventh day and a maximum healing in the 14 th day. And it was also determined that histopathologically, there was a dense hematoma and odema in the first day, the hematoma resorption began in the third day this increased in the seventh day, and there was a maximum healing in the fourteenth day.

Consequently, it was determined that fibrinolytic local effect of streptokinase were not different as a result of the electrophysiologic and histopathologic comparasion in the pharmacologic treatment of experimental hematomyelia.

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Merkezi sinir sisteminin travmatik veya spontan kanamaları, özellikle tedavi uygulamaları aşamasında nöroşirurjiyenlerin önemli uğraşlar vermesini gerektiren sorunlardır. Tanı ve görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler; nöral yapılardaki bir çok patolojiyi çok hızlı ve doğru bir şekilde tanımamıza yardımcı olurken, beyin ödemi, spinal kontüzyon, vazospazm, serebral hemorajiler, hematomyeli gibi patolojilerin tedavilerinde etkili protokollerin yerleştirilebilmesi için çok sayıda çalışmalar yapılmaktadır.

Hematom rezolüsyonunda ana faktör, fibrinolitik sistemin aktivasyonudur. Santral sinir sistemi kompartmanları olan; beyin kranyumun oluşturduğu kapalı bir kutu içinde, medulla spinalis ise vertebral kolon olarak adlandırdığımız kemik çerçeve içerisine yerleşmiş olup, anatomik olarak birbiriyle devamlılığı,^(33,122,153,144) elektrofizyolojik olarak iletiyi sağlayabilme özellikleri,^(59,104,115,153) histolojik olarak da aynı nöral elemanları bulundurmaları nedeniyle birbirlerine benzemektedir. Beyin dokusu ve kompartmanlarının fibrinolitik aktivitesi üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda, beyin dokusunda tromboblastik aktivasyonu fazlalığına karşılık, fibrinolitik aktivitesinin zayıf olduğu, meninksler ve koroid pleksuslarda ise yüksek fibrinolitik aktivite olduğu belirlenmiştir.⁽¹³²⁾ İntraserebral hematomlarda , fibrinolizisi aktive eden ajan olan streptokinazla çeşitli çalışılmalar yapılmış, yararlılığı belirlenmiş ve tedavide yerini almıştır.^(60,63) Hematomyelide ise fibrinolitik ajanların etkisini ortaya koyan çalışma yapılmamıştır.

Hematomyelinin birlikte olduğu bir çok medulla spinalis yaralanmasında, ortaya çıkan nörodefisitler, insan yaşamını son derece olumsuz yönde etkilemektedir.^(49,153) Hematomyeli, medulla sipinaliste komplet veya inkomplet lezyonlar oluşturarak motor ve duysal kusurlar yanında sfinkter bozukluğu gibi otonom kusurların gelişmesine neden olabilir.^(49,153) Hematomyelide oluşan lezyonun büyüklüğünü anlamak, tedaviyi belirlemek ve prognozu tahmin etmek için spinal kordun korunmuş veya korunmamış uzun traktus işlevine ait bir bulgu aramak oldukça önemlidir. Hematomyeli sonrası gelişen nörodefisitlerin, düzelme eğilimine girip girmeyeceği ile ilgili erken bulguların elektrofizyolojik kayıtlarla ve klinik bulgularla karşılaştırılmasının prognozu değerlendirmede etkili olduğu bilinmektedir.

Deneysel hematomyeli oluşturduğumuz bu çalışmada, streptokinazın lokal etkileri histopatolojik ve somatosensoryal evoked potansiyel ölçümleriyle elektrofizyolojik olarak incelenmiş olup, değişikliklerin belirli zaman periodlarındaki durumu değerlendirilmeye çalışılmıştır. Bu sayede omurilik içi kanamalarında tedavide fibrinolitik ajanların etkileri ve elektrofizyolojik ölçümlerin prognozu belirlemedeki yerinin anlaşılması amaçlanmıştır.

II.GENEL BİLGİLER

A.Medulla Spinalis Anatomisi

Makroskobik özellikleri

Spinal kord, santral sinir sisteminin %2' sinden ibaret olup, vertebral kanalın üçte ikisini dolduran uzun ,silindirik bir yapıdır. Genişliği 6-12 mm, uzunluğu ortalama olarak erişkin kadınlarda 42 cm, erişkin erkeklerde 45 cm'dir.^(33,144)

Medulla spinalis, atlasın üst ucundan başlar ve erişkinlerde L₁.L₂ intervertebral aralığa, yenidoğanlarda L₃ vertebra alt seviyesine kadar uzanır.^(33,144) Ancak bu yerleşim kolumna vertebralisin fleksiyonu ile küçük değişimler gösterir. Yukarda medulla oblongata ile devam eder. Aşağıda ise konus medullaris denilen konik bir ucla sonlanır. Bu koninin ucundan uzanan ve filum terminale denilen bir fibröz iplik koksiks 2 segmentine ekstradural olarak yapışır.Yaklaşık 20 cm uzunluğunda ince bir iplikçiktir. Üst 15 cm'si filum terminale internum diye adlandırılır. Bu kısım, dura ve araknoid zarlarının yaptığı tübüler kese içinde bulunur. Dural kese ise S₂ vertebraya kadar iner. Filum terminale piamaterin devamı gibi görünen, bir fibröz dokudan meydana gelmiştir. İçinde sinir elementi yoktur. Ancak 2. ve 3. koksigeal sinirlerin rudimenter köklerini içerebilir.

Medulla spinalisin silindirik yapısı iki yerde kalınlaşma gösterir. Bunlardan birincisi C₃-T₂ segmentler arasında bulunan intumessentiya servikalistir. İkincisi ise altta T₉ vertebra düzeyinden başlayıp, konus medullariste son bulan intumessentiya lumbalistir.

Fetal yaşamın 3. ayına kadar medulla spinalis kanalis vertebralisin tamamını boyulu boyunca doldurur. Doğumdan sonra kolumna vertebralis, içindeki medulla spinalise göre daha hızlı bir gelişim gösterir. Bu nedenle medulla spinalisin alt ucu L₂ vertebranın üst düzeyine kadar yukarı çekilir. Ancak kural olarak her bir spinal sinir kökleri, filum terminalenin çevresinde ve araknoid boşluk içinde aşağı doğru devam eder. Bunların meydana getirdiği görünüş at kuyruğunu andırdığı için hepsine birden kauda equina denir.

Medulla spinalisin dış yüzü boyunca uzanan fissür ve sulkuslar vardır. Bunlar:

1-Anterior median fissür : Kordun ön yüzü boyunca uzanır ve ortalama 3 mm derinliğindedir.Arkasında anterior beyaz komissür bulunur.⁽¹⁴⁴⁾

2-Posterior median sulkus : Daha yüzeyde seyredir. Bir nöroglial membran olan posterior median septum ile devam eder. Ortalama olarak 4-6 mm derinliğindedir.⁽¹⁴⁴⁾

3-Posterolateral sulkus : Posterior median sulkusun 1.5-2.5 mm lateralinde bulunur sağda ve solda olmak üzere iki tanedir. Arka kökler bu oluktan medulla spinalise girerler. (33,144)

4-Posterior intermediate sulkus : Sadece T₆ üzerindeki seviyelerde bulunur. Bu sulkus, vücudun üst ve alt bölgelerinden gelen proprioseptif duyuları merkeze taşıyan fasikülüs grasilis ve fasikülüs küneatusu birbirinden ayıran sulkustur. (144,153)

5-Anterolateral sulkus : Fissūra mediana anteriorün sağında ve solunda bulunur. Ön kökler medulla spinalisi burdan terkeder. (144).

B. Medulla Spinalisin Histolojik Özellikleri

Medulla spinalis aksiyal kesitlerinde, dışta açık, içte koyu renkte iki ayrı kısımda görülür. Bunlar, substansia alba (beyaz cevher) ve substansia grisea (gri cevher) dir . Beyaz cevher medulla spinalisin dış kısmını, serebral hemisferlerin ise iç kısmını ; gri cevher ise medulla spinalisin iç kısmını, serebral hemisferlerin ise dış kısmını oluşturur. Gri cevherde, myelinli sinir lifleri az olmasına rağmen, çok sayıda sinir hücresi ve kan damarları bulunur. (33,22,153)

Gri cevher

Medulla spinaliste merkezi olarak yerleşmiştir. Bütün kısımlarında beyaz cevher tarafından sarılmıştır. Kesitlerinde “ H “ harfine benzer bir şekil gösterir. Kornu anterior (ön boynuz) daha geniştir. Kornu posterior (arka boynuz) daha ince ve uzundur. Gri cevher deki nöronal organizasyon medulla spinalis boyunca bir sütun gibi kitlesel uzanım gösterdiği için bu uzanımlar kolumna olarak adlandırılır. (33,22,144,153) Servikal bölgede, posterior kolumnanın yan kısımlarında gri ve beyaz cevher liflerinin birbirine karışmasından meydana gelen radier görünüme medulla spinalisin retiküler formasyonu denilir. Diğer segmentlerde silik olarak izlenir. (33,22,144,153)

Medulla spinalisin tam ortasında kanalis santralis bulunur. (33,22,144,153) Kanal ependim hücreleri ile döşelidir. Lümeni oldukça dardır ve 40 yaşından sonra oblitere olur. İçinde likör, kolumnar hücreler, ependimal hücreler, nöronlar, ince sinir lifleri bulunur. (33,22,144,153) Kanal üst tarafta obeks ile başlar ve konus medullarisin üst kısmında genişleyerek iğ şeklini alır. Buna terminal ventrikül adı verilir. Kanal torakal bölgede ince, lomber bölgede biraz daha geniştir.

Gri cevherin hücre yapısı

Nöron grupları uzunlamasına kolonlar yaparlar. Bu hücre toplulukları nükleus olarak adlandırılırlar. Bunlar, anterior kolumnada, posterior kolumnada ve intermedier kolumnada bulunurlar.

a) Kolumna anterior nükleusları

1-Nükleus medialis: Ön boynuzun iç tarafındadır. Torakal segmentlerde çok belirgindir. Ekstremiteler dışındaki gövde kaslarını inerve eder ve ekstremitede proksimal kasları yönetir. (33,22,144,153)

2-Nükleus lateralis: Servikal ve lomber bölgede daha belirgin olup ekstremita distal kaslarını inerve eder. (33,22,144,153)

3-Nükleus santralis: Yalnızca üst servikal segmentlerde bulunur. N.frenikusa ve n. aksessoriusa motor lifler verir. (33,22,144,153)

b) Kolumna posterior nükleusları

1-Nükleus posteromarginalis: Arka kolumnanın ucunda ters V şeklinde bir tabaka oluşturur. Medulla spinalisin tüm katmanlarında bulunur. Ağrı yolları ile sinaps yapar. (33,22,144,153)

2-Substansia jelatinoza: Golgi tip-2 nöronlarından oluşmuştur. Arka boynuzun tepesinde yerleşir. Medulla spinalisin tüm katmanlarında bulunur. Nöronları, medulla spinalise giren afferent impulslar için düzenleyici bir rol oynar. (33).

3-Nükleus proprius: Medulla spinalisin tüm katmanları boyunca uzanır. Bilinçsiz derin duyu, iki nokta ayrımı, vibrasyon duyusuna aracılık eder. (33,144)

4-Retiküler formasyon: Yüksek beyin merkezlerine giden liflere aracılık eder (33,22,144,153)

5-Nükleus dorsalis: "Clarke nükleusu" olarak bilinir. C₈-L₃ arasında bulunur. Nöromusküler mekikler ve golgi tendon organından gelen derin duylara aracılık eder. (33,22,144,153)

6-Nükleus visseralis sekundis: C₈-L₃ arasında bulunur. İç organlardan gelen duylara aracılık eder. (33,22,144,153)

c) Kolumna intermedius nükleusları

1-Nükleus intermediolateralis: T₁-L₃ ve S₂-S₄ arasında yer alır. Üstte kolumna lateralis oluşturur ve sempatik preganglionik nöronları içerir. Altta, S₂-S₄ arasında ön boynuzun yan kenarlarında bulunan bölümüne sakral parasempatik nükleus adı verilir. ^(33,22,144,153)

2-Nükleus intermediomedialis: Visseral duyuların algılanıp visseromotor merkezlere iletilmesinde aracı rolü oynar. ^(33,22,144,153)

Rexed, kedilerde yaptığı araştırmalar sonucunda gri cevherin hücresel organizasyonunu laminar organizasyon olarak sınıflamıştır. Sonradan bu sınıflamanın insan nöroanatomi ile uygunluk gösterdiği tespit edilmiştir. Gri cevher buna göre 10 laminaya ayrılmıştır. İlk 6 lamina arka boynuzdadır ^(33,144).

Lamina 1 : Fasikülus dorsolateralis ve nükleus posteromarginalis

Lamina 2 ve 3 : Substantia gelatinosa

Lamina 4 : Nükleus proprius

Lamina 5 ve 6 : Retiküler formasyon, nükleus dorsalis, nükleus visseralis sekundus

Lamina 7 ve 8: Kolumna intermedius ve ön boynuzun orta kısımlarında yer alır.

Lamina 9 : Ön boynuzdaki somatomotor nöronların hepsi bu lamina içerisinde. Rexed, bu nöronları lamina 9 ve lamina 9-M olarak ikiye ayırmıştır. 9-M boyun ve gövde kaslarını, lamina 9 ise ekstremiteler kaslarını innerve eder.

Lamina 10: Kanalis santralisin çevresinde yer alır. Bir yarından karşı yarıya geçen nöronlardır

Beyaz cevher

Beyaz cevherde, spinal korddan beyine çıkan ya da beyinden spinal korda inen longitudinal dizilimli sinir lifleri ve intersegmental spinospinal lifler bulunur. Bu, spino-spinal lifler, fasikülus proprius oluşturur. Bu oluşum nedeniyle, servikal segmentler lumbal segmentlerden daha fazla sayıda lif ve çaprazlaşma içerir. Kordun hiçbir seviyesinde beyaz cevher, beyinden kaudal spinal korda inen tüm lifleri ve kaudal spinal korddan beyine çıkan tüm lifleri içermez ⁽¹⁴⁴⁾ Uzun, miyelinli sinir lifleri longitudinal olarak gri cevherin etrafını çevreler ve beyaz cevheri oluşturur. Medulla spinalisin her bir yarısında bu lifler üç büyük kordona ayrılır. ^(33,22,144,153) Bu kordonlar:

1-Anterior funikulus: Anterior median fissür ile anterolateral sulkus arasında bulunur.

2-Lateral funikulus: Sulkus anterolateralis ile sulkus posterolateralis arasında yer alır.

3-Posterior funikulus: Sulkus posterolateralis ile sulkus posteromedialis arasındadır.

Servikal ve üst torakal bölgede posteromedian sulkus ile posterolateral sulkus arasında piamaterin beyaz cevherine verdiği uzantılardan oluşan iki septum bulunur. Posterior funikulusun her bir yarısını iki kısma ayıran bu septumun (septum intermedium posterior) iç tarafında kalan kısmı fasikülus grasilis, dışta kalan kısmı ise fasikülus kuneatustur. ^(33,22,144,153)

C. İnen ve Yükselen Yollar

Santral sinir sisteminin en üst düzeyinde yer alan nöronlara üst motor nöron (1'nci motor nöron), medulla spinalisin ön boynuzunda yerleşmiş motor nöronlara da alt motor nöron (2'nci motor nöron) denilir. İstemli hareketleri gerçekleştirmek için alt motor nöronların serebral kortekste yerleşmiş, motor nöronlardan doğan impulslara ihtiyacı vardır. Üst motor nöronlardan kaynaklanan bir impuls bir aracı nöron yoluyla alt motor nörona ulaşır. ^(33,22,144,153)

I. İnen yollar

a-Traktus kortikospinalis lateralis (piramidal yol): Presantral girustaki Brodman'ın 4' ncü alanında Betz'in pramidal hücrelerinden başlar. Korona radiatadan geçerek kapsüla internanın posterior bacağına ulaşır. Buradan sırasıyla serebral pedinkül, pons, medulla oblangata ve medulla spinalise iner. Medulla oblangata ile medulla spinalisin birleşmesine yakın fissura mediana anterior içinde görülen deküssasyo pramidaliste liflerin büyük çoğunluğu çapraz yapar. Çapraz sonrası lifler iki ayrı yol halinde medulla oblangata beyaz cevherine girerler ve konus medullaris kadar inerler. Çaprazlaşan lifler medulla spinalise traktus kortikospinalis lateralis, çaprazlaşmayan lifler ise traktus kortikospinalis anterior yoluyla inerler. Piramidal liflerin % 55'i servikal, % 20' si torakal, % 25 'i ise lumbosakral segmentlerde sonlanır. ^(33,22,144,153)

b-Tr.kortikospinalis anterior: Medulla spinalisin funikulus lateralisinde aşağıya doğru ilerleyerek üst torakal segmentlere kadar inerler. T₆ düzeyinde komissura alba anteriorda çaprazlaşarak karşı tarafın ön boynuz hücreleri ile sinaps yapar.

c-Tr.retikülospinalis : Ponsun retiküler formasyonundan başlayıp, çoğunluğu çaprazlaşmadan medulla spinalise inerler ki bu liflere tr.retikülospinalis pontis denilir. Ayrıca medulla oblangata retiküler formasyonundan başlayan liflere tr.retikülospinalis medullaris denilir. İstemli hareketlerin ve refleks çalışmaların kolaylaştırılması, kas tonusunun ve solunum hareketlerinin düzenlenmesini sağlar. ^(33,22,144,153)

d-Tr. rubrospinalis : Mezensefalon tegmentumundaki nükleus ruberden başlar. Lifler iki çekirdeğin arasında çaprazlaşırlar. Medülla spinalisin karşı funikulus laterali içinde inerler. Fonksiyonu, fleksör kasların uyarılması ve ekstensör kasları inhibisyonudur. (33,22,144,153)

e-Tr.vestibülospinalis : Pons ve medülla oblangata düzeyinde nükleus vestibülaris lateralislerden başlar. Lifler çaprazlaşmadan funikulus anterior içinde inerler. Fonksiyonu, vücudun dengesini sağlamak amacıyla fleksör kasları inhibe ederek, ekstensör kasları uyarmaktır. (33,22,144,153)

f-Tr.tektoşpinalis: Mezensefalondaki kollikulus süperiorden başlar. Lifler çaprazlaşırlar. Funikulus anterior içinde medülla spinalise girerler. Servikal segmentlerin altında bu yol bulunmaz. Fonksiyonu, görme impulslarına göre baş ve boyun hareketlerinin ayarlanmasıdır. (33,22,144,153)

g-Tr.olivospinalis: Medülla oblangata düzeyinde nükleus olivaris inferiorden başlar. Funikulus laterali içinde medülla spinalise iner. Hareketlerin koordinasyonundan sorumludur. (33,144)

II. çıkan yollar

Somatomotor ve visseral reseptörlerden gelen ağrı, ısı, dokunma ve kinestetik duyular spesifik yollarla yükselirler. Bunların bir kısmı kortekse yükselirken, bir kısmı da serebellumda sonlanır. Serebellumda sonlanan lifler bilinç düzeyine ulaşamazlar. Çıkan yollar 3 grupta incelenir. (33,122,144)

1-Funikulus anteriorda çıkan yollar:

a)Traktus spinotalamikus anterior: Medulla spinalisin beyaz cevherinde vestibülospinal yolun arkasında ve ön köklerin medialinde yükselir. Yüzeysel dokunma ve basınç duyusunu taşır.

b)Traktus spinotektalis : Baş, boyun ve gözün kaynağa doğru isteğimiz dışında hareketini sağlar. Medulla spinaliste çapraz yaparak karşı taraf anterior funikulusunda yükselir.

c)Traktus spinoolivaris : Anterior ve posterior olmak üzere 2 ayrı yoldan oluşur.

1.tr.spinoolivaris anterior: Anterior funikulusta yükselir ve medulla oblangatada sonlanır.

2. tr.spinoolivaris posterior : Bu yolun lifleri fasikulus grasilis ve kuneatus içinde yükselir ve nükleus grasilis ve nükleus kuneatus ile sinaps yapar.

d)Traktus spinoretikülaris : Medulla spinalisin beyaz cevherinin anterolateralinde yükselir. Liflerin bir kısmı medulla oblangatada, bir kısmı da ponsta sonlanır. Davranışların bilinci ve elektrokortikal aktivitenin modülasyonu ile ilgili bir yoldur.

2- Funikulus lateraliste çıkan yollar:

a) **Traktus spinotalamikus lateralis** : Lifleri periferde ağrı ve ısı reseptörlerinden başlar. Arka boynuza lateral bölüm lifleri olarak fasikulus dorsolateralisten girerler. Nükleus proprius ve substansia gelotinoza nöronları ile sinaps yapar. Bu nöronların sinapslarında substans P denilen bir peptid, nörotransmitter olarak rol oynar. Ağrı ve ısı duyusunun lokal, keskin ve ani bölümünü hızlı iletim yapan A δ lifleri, yanıcı, yaygın, uzun ve huzursuz edici bölümünü ise yavaş iletim yapan C lifleri taşır. İkinci nöron aksonları komissüra alba anteriorde çaprazlaşıp karşı taraf beyaz cevhere geçer. Funikulus lateraliste, traktus spinoserebellaris anteriorun iç tarafında yükselerek traktus spinotalamikus lateralisini oluşturur. Isı lifleri arkada, ağrı lifleri önde yer alır. Yol, talamusun ventral posterolateral nükleusunda sonlanır. Bu nükleusun lifleri somatosensitif kortekse aksedilir. Bu lifler, keskin akut ağrı lifleridir. ^(33,144)

b) **Traktus spinoserebellaris posterior** : Kas içiği, golgi tendon organı, dokunma ve basınç reseptörlerinden aldığı bilinçsiz derin duyuları serebelluma taşır.

c) **Traktus spinoserebellaris anterior** : Alt ekstremitenin kas içiği, golgi tendon organı dokunma ve basınç reseptörlerinden aldığı bilinçsiz derin duyuları serebelluma taşır.

d) **Traktus kuneaserebellaris** : Çaprazlaşmayan bu yol lumbal spinal seviyelerde görülmez. Lifleri fasikulus kuneatus içinde sonlanır. Bilinçsiz proprioseptif duyuları üst ekstremiteden serebelluma taşır.

3-Funikulus posteriorda çıkan yollar

Fasikulus grasilis ve fasikulus kuneatus:

Bu yolları oluşturan lifler çok miyelinlidirler. Periferde kas içcikleri, golgi tendon organları, passioni cisimcikleri, kapsüllü ve kapsülsüz dokunma cisimciklerinden başlar. Ganglion spinale içinde bulunan bipolar nöronlar birinci (1) nöronudur. Lifler, medulla spinalise arka boynuzdan girer. Posterior funikulus içinde seyreden lifler iki büyük yol meydana getirirler. Bu lifler özel bir şekilde sıralanırlar. Vücudun alt kısmından gelen lifler içte, üst kısmından gelen lifler dışta seyreder. T₆ seviyesinin altında kalan torakal, lomber, sakral spinal sinirler orta hatta daha

yakın olarak fasikulus grasilisi oluşturur. T₆ seviyesine kadar posterior funikulus içinde sadece fasikulus grasilis vardır. T₆ 'nın üzerinde kalan torakal ve servikal segmentlerden gelen lifler fasikulus kuneatusu oluşturur. Lifler, medulla oblangatanın alt kısmına ulaştığında; fasikulus grasilis nükleus grasilis, fasikulus kuneatus nükleus kuneatusta ikinci nöronlarına ulaşır. Bu nükleuslardan çıkan aksonların hepsine fibria arkuata interna denir. Bu lifler arkadan öne ve orta hatta doğru ilerler. Liflerin hepsi santral kanalı iki tarafından da sararlar. Kanalin ön tarafında orta hatta çaprazlaşırlar. Bu çaprazla deküstasyon lemniskorum denilir. Çaprazlaşan lifler yukarı doğru medial lemnisküs denilen lif demeti ile devam eder. Medial lemnisküs, medulla oblangatanın ön iç kısmında seyreder. Tegmentum pontisin ön-iç kısmında ilerler ve mezensefalonda dış yüzeye yakın nükleus ruberin arkasında yükselir. Medial lemnisküs, talamusun ventral-posterolateral nükleusunda üçüncü nöronuna ulaşır ve sonlanır. Burdan üçüncü nöronun aksonları kapsüle internadan geçerek postsantral girusa ve paryetal kortekse ulaşır. Bu lifler, pozisyon ve hareket duygusu (bilinçli propriosepsiyon), eklemlerin içi ile çevresindeki kasılma miktarının bilinmesi, dokunmanın lokalizasyonu, ardarda gelen iki uyaran arasındaki farkı ayırma (taktil diskriminasyon), iki nokta duyarlılığı (spatial diskriminasyon), vibrasyon duygusu, şekil, büyüklük, ağırlık ve nitelik hakkında tanım yapabilme fonksiyonları ile ilgilidir. ^(33,144)

D. Omuriliğin Vaskülaritesi

I. Arteriyel yapısı

Medulla spinalisi besleyen arterler sağ ve sol a.vertebralisler ile rr.radikülaristen gelir. Vertebral arter subklavian arterin birinci kısmından çıkar. İlk altı servikal vertebranın transvers foramenlerinden yukarıya doğru ilerleyerek foramen magnumdan geçer ve kranyum boşluğuna girer. Kranyum boşluğu içinde medulla spinalisi besleyen sağ ve sol posterior spinal arterleri ve ayrıca daha sonra birleşerek anterior spinal arteri oluşturan birer dal verirler. ⁽¹²²⁾

a) A.spinalis anterior

Vertebral arterlerin baziller arteri oluşturmada hemen önce verdikleri birer dal, medulla oblangatanın ön tarafında birleşerek anterior spinal arteri oluşturur. Anterior median fissür içerisinde medulla spinalis boyunca aşağıya doğru uzanır. ^(122,144)

b) A. spinalis posterior

Herbir vertebral arter medulla oblangatanın anterolateralinde seyrederken a.spinalis posterior dalını verir. Bu arterler bazen posterior inferior serebellar arterden de çıkabilir.

Aşağıya ve arkaya doğru doğru seyrederek medulla spinalisin arka tarafına ulaşır. Herbir a.spinalis posterior medulla spinalis boyunca aşağıya doğru uzanır. ^(122,144)

c) Rr. radikularisler

Medulla spinalis, uzunluğu boyunca komşuluk yaptığı arterlerden dallar alır. Bu dallara genel olarak rr.spinalis adı verilir. ^(122,144) Bu arterler, medulla spinalis boyunca a.servikalis ascendens, a.servikalis profundus, a.interkostalis posteriorler, a.lumbalisler ve a.sakralis lateralislerden dallar alır. ^(33,122) Herbir r.spinalis, foramen intervertebralisten girerek ön kök ve arka köke doğru uzanan ve r.radikularis adı verilen iki dala ayrılır. Bunlardan ön tarafa gidene r.radikularis anterior, arka tarafa giden ise r.radikularis posterior adı verilir. Bu dallar her iki tarafta, önde a.spinalis anterior ile arkada a.spinalis posterior ile anastomoz yaparak medulla spinalis etrafında bir damar ağı (arterial vazokorona) oluşturur. Lumbal bölgede sol taraftaki r.radikularis anteriordan bir tanesi diğerinden daha geniştir. A.radikularis magna (Adamkiewicz arteri) adı verilen bu arter genellikle medulla spinalisin sol tarafında, alt torakal ve üst lumbal kısımların kanlanmasını sağlayan esas arterdir. ^(32,122)

II. Venöz yapısı

Genel olarak arteriyel sisteme benzer. Fissura mediana anteriorde seyreden v.spinalis anterior, sulkus intermedius posteriorde seyreden v.spinalis posterior ile sulkus anterolateralis ve sulkus posterolateraliste seyreden daha küçük çaplı venlere drene olur. ^(58,131) Bu venler arasında bulunan çok sayıda anastomoz medulla spinalis çevresinde venöz bir ağ (venöz vazokorona) oluşturur. Bu venler birleşerek v.radikularis anteriore ve v.radikularis posteriore drene olur. V. Radikularis anterior ve v.radikularis posterior ise plexus venozus vertebralis internus anterior ve plexus venozus vertebralis internus posteriore açılırlar. Bu plexuslar, dura mater ile vertebranın periost tabakası arasında bulunur ve “epidural venöz plexus=Batson plexusu” olarak da bilinirler. Bu plexusların torakal, abdominal ve interkostal venler ile; vertebraların dış tarafında yer alan plexus venozus vertebralis eksternus anterior ve plexus venozus vertebralis eksternus posterior ile; plexus venozus prostatikus ve plexus venozus pelvikus ile bağlantıları vardır. Plexus venozus vertebralis internus anterior ve posterior, foramen magnum seviyesinde v.vertebralis, sinüs sigmoideus ve sinüs oksipitalis ile birleşen dallar verir. Medulla spinalisin venlerinde kapak bulunmadığı için içlerindeki kan bu bağlantılar aracılığıyla sistemik venöz dolaşıma geçebilir. ^(32,144)

E. Normal Hemostaz Mekanizması

Normal hemostaz mekanizmasının fonksiyonu, sağlam damarlarda dolaşan kanın dışarı sızmasını önlemek ve travmaya uğramış damarlarda meydana gelen kanamayı durdurmaktır. ^(11,26,145)

Sağlam damarlardan kan kaybı , damar duvarının bütünlüğü ve trombositlerle önlenir. Bu faktörler birbiriyle iç içedir. Trombositler, endotel hücrelerini beslemek suretiyle damar endotelinin bütünlüğünün korunmasını sağlarlar. Trombositopeni durumlarında endotel hücrelerinin oldukça incelendiği gösterilmiştir.^(11,145) Trombositler, ayrıca endotel hücrelerinin kontraksiyonu sırasında açığa çıkan bazal membrana yapışmak suretiyle de, kanın damar dışına geçmesini önlerler. Travma sonucu oluşan kanamanın durdurulması birbiri ile ilişkili 3 faktör tarafından sağlanır. Bu faktörler kan damarlarının travmaya reaksiyonu, travma yerinde trombosit tıkaçının oluşumu ve kan pıhtılaşmasıdır. Küçük bir kan damarı travmaya uğradığı zaman önce refleks yolla vazokonstriksiyon olur ve kan akımı yavaşlar. Aynı zamanda trombosit adezyonu, trombosit agregasyonu ve kan koagülasyonu olayları başlatılır. Vazokonstriksiyon, kısa süreli ve geçicidir. Bu olaya iki faktör yardımcı olur: Damar duvarındaki hücrelerin, hasara karşı lokal kontraktıl cevabı ve muhtemelen, hasar yerindeki trombositlerden salınan ve çok kuvvetli vazokonstriktör bir madde olan trombaksan A_2 . Daha sonra trombin etkisiyle, hasara uğramış damar endotel hücreleri kuvvetli vazodilatatör bir madde olan prostasiklin sentez eder ve bu madde trombaksan A_2 'nin vazokonstriktör etkisine karşı koyar ve böylece damar konstriksiyonunun geçici olmasını sağlar. Damar duvarının yırtılmasından hemen sonra, trombositler, açığa çıkan subendotelyal bağ dokusuna ve bazal membrana yapışırlar ve içlerindeki ADP; ve trombosit prostoglandin sentezinin bir son ürünü olan trombaksan A_2 'yi ortama verirler. Adezyonun olabilmesi için, ortamda Von Willebrand faktörVIII ve trombositlerde bu molekül için normal reseptörlerin bulunması gerekir. Kollojen ile temas trombositlerde ADP ve trombaksan A_2 'nin dışarı verilmesine yol açar. Bu, trombositlerde prostoglandin sentezinin normal olmasına bağlıdır.^(11,145)

ADP ve Tromboksan A_2 'nin her ikisinde, trombositlerin birbiriyle birleşerek kümeleşmesini ve hasar yerinde sabit olmayan bir trombosit tıkaçı oluşturmalarını sağlarlar. Trombosit tıkaçı, travmayı izleyen saniyeler içinde oluşur. Agregat olan trombositler, üzerinde pıhtılaşmanın ceryan edeceği bir yüzey oluştururlar. Kollojen ile temas eden FXII'nin aktive olmasıyla pıhtılaşma olayı başlar ve bir seri zincirleme reaksiyon sonunda ve trombosit faktör 3 'ünde iştirakiyle fibrin oluşur. Fibrin, trombositlerin oluşturduğu tıkaçı sağlamlaştırır ve sabitleştirir. Sabit olmayan trombosit tıkaçı birkaç dakika içinde sabit hale gelir, fakat hemostatik tıkaçın fibrin komponenti gittikçe artar ve bu arada trombositler otolize uğrar. Böylece 24-48 saat sonra hemostatik tıkaç tamamen fibrine dönüşmüş olur.

F. Pıhtılaşma mekanizması

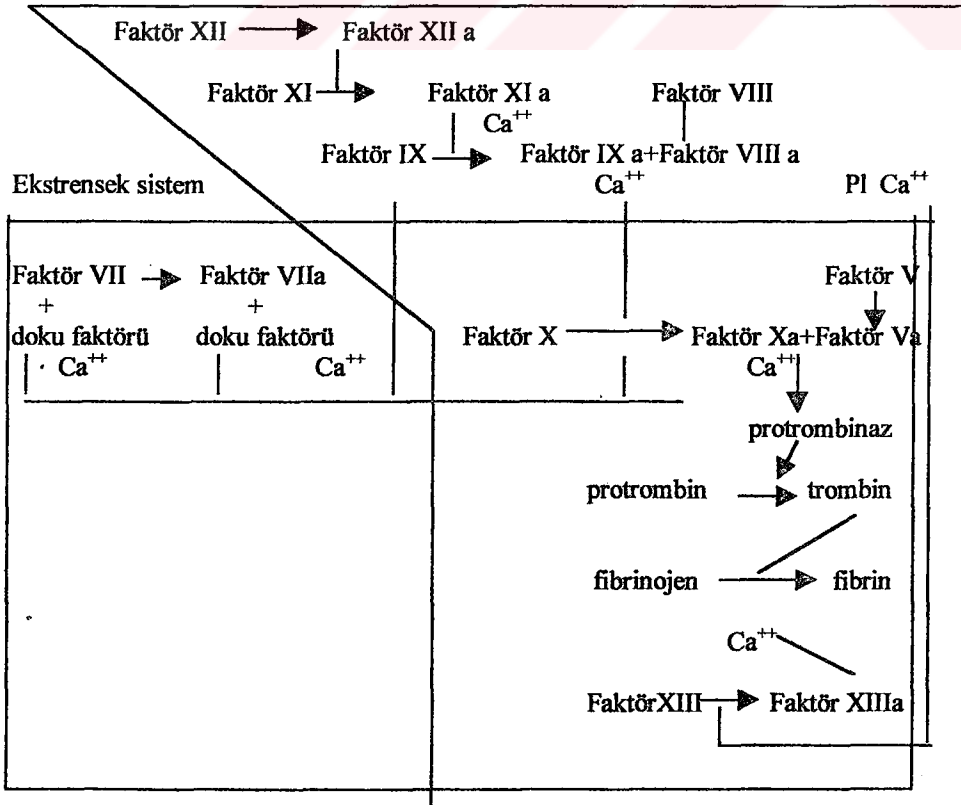
Pıhtılaşma mekanizmasında yer alan plazma proteinlerine “pıhtılaşma faktörleri”denir. Uluslararası bir kurul tarafından bu faktörler romen sayılarıyla numaralandırılmıştır. ^(11,145)

Faktör III bir doku faktörüdür(doku tromboplastini), plazmada bulunmaz. Faktör IV ise kalsiyum iyonudur. Faktör VI yoktur. Önceleri “ akselerin” adındaki faktöre bu sayı verilmiş, fakat sonradan akselerinin faktör V’in(proakselerin) aktif şekli olduğu anlaşılmıştır. Pıhtılaşma olayı için gerekli fosfolipidlere bir sayı verilmemiştir. Trombositlerin sağladığı fosfolipidlere “ trombosit faktör 3” adı verilir. ^(11,145)

Son yıllarda 3 yeni pıhtılaşma faktörü tanımlanmış, fakat bunlara henüz yeni bir sayı verilmemiştir. Bunlar Fletcher faktörü (prekallikrein). Fitzgerald faktörü (yüksek moleküler ağırlıklı kininojen) ve Passovoy faktörüdür. Pıhtılaşma olayında sırayla 3 evre görülür: 1- Protrombini trombine çevirecek olan ara maddenin (protrombinaz) oluşması, 2- Trombin oluşması ve 3- Fibrin oluşması. Protrombinazın oluşması için faktör X’un aktive olması gerekir. Faktör X, biri “ intrinsek sistem”, diğeri “ekstrinsek sistem” olmak üzere iki ayrı yoldan aktive olabilir (Şekil-1). İntrinsek yol yavaş, ekstrinsek yol ise hızlı bir yoldur. ^(11,145)

Şekil-1: Koagülasyon faktörlerinin etkileşimi gösterilmiştir.

Intrinsek sistem



İntrensek sistemde pıhtılaşma, kan dışındaki herhangi bir maddenin etkisi olmadan gelişir. Ekstresek sistemde ise pıhtılaşma olayına doku faktörü (doku tromboplastini) karışır. İntrensek sistemde plazma faktörleri yanında, fosfolipidlerde gereklidir. Bu fosfolipidler trombositler tarafından sağlanır ve trombosit faktör 3 (TF-3) adını alırlar.^(11,145)

Ekstresek sistemde ise fosfolipidlerin görevini doku faktörü (doku tromboplastini) görür. Bir protein- fosfolipid kompleksi olan doku tromboplastininin bir protein kısmı, birde fosfolipid kısmı vardır.^(11,145)

1. İntrensek pıhtılaşma sistemi:

İntrensek pıhtılaşma sistemini harekete geçiren olay, faktör XII' nin yabancı bir yüzeyle temas sonucu aktivasyonudur. Damar duvarında, subendotelyal bağ dokusu tabakasında bulunan kollojen lifler, faktör XII'yi aktive edebilir. Pıhtılaşma zamanı deneyinde, kanın cam tüpün duvarı ile teması da faktör XII'nin aktivasyonunu sağlar.^(11,145)

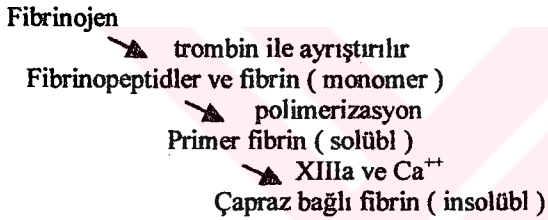
Son yıllarda, intrensek pıhtılaşma mekanizmasının başlamasıyla ilgili görüşlerde büyük değişimler meydana gelmiş ve yüzey aktivasyonunda faktör XII'nin yanında Fletcher (prekallikrein) ve Fitzgerald (kininojen) faktörlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Burada oluşan aktivasyon sonucunda intrensek pıhtılaşma sistemi harekete geçmekte, kemotaksi meydana gelmekte, fibrinolitik sistem aktive olmakta, bradikininler açığa çıkmakta ve kompleman sistemi aktive olmaktadır.^(11,145)

Pıhtılaşma faktörleri inaktif proenzimler (zimojen) halinde dolaşırlar. Bir kısmıda ko-faktör şeklindedir. Bu zimojenler pıhtılaşma sırasında kısmi bir proteoliz sonucu aktive olmakta ve serin proteaz haline dönüşmektedir. Pıhtılaşma faktörlerinin büyük bir çoğunluğu, karaciğerde yapılmakta ve bunlardan bir kısmı K vitaminine ihtiyaç göstermektedirler. K-vitaminine bağımlı faktörler II (protrombin), VII, IX, X ve otoprotrombin II-A (protein C) dir.

İntrensek pıhtılaşma mekanizmasının başlangıcında , yabancı yüzeyle (kollojen veya negatif yüklü yüzey) temas sonucu faktör XII aktive olarak XII_a haline dönüşür. XII_a Faktör XI'i aktive ederek XI_a haline dönüştürür. Bu reaksiyon kalsiyuma bağlı değildir. Bundan sonraki zincirleme reaksiyonlar kalsiyuma ihtiyaç gösterir. Aktive olan her faktör bir sonraki kademeyi aktive eder. Faktör XI_a faktör IX'u aktive eder. Faktör IX_a faktör VIII ve fosfolipidlerin varlığında faktör X' u aktive eder. Bu reaksiyonun hızı, fosfolipidlerin varlığıyla ve faktör VIII'in önceden trombinle veya faktör X_a ile temas etmesi ile önemli derecede artırılır. Aktive faktör X ise , Faktör V, trombosit fosfolipidleri ve kalsiyum iyonu ile bir araya gelerek

protrombini trombine çevirecek ara ürünü (protrombinaz) oluşturur. Protrombinaz etkisiyle protrombinin proteolitik parçalanması sonucu trombin oluşur. Bu reaksiyonlar, trombosit fosfolipidlerinin bulunduğu trombosit yüzeyinde cereyan eder. Trombin güçlü bir proteolitik enzimdir. Trombin, trombosit yüzeyinden ayrılır ve plazmada fibrinojeni fibrine dönüştürür. Fibrinojenin fibrine dönüşmesi 3 evrede olur (şekil-2). Birinci evrede trombinin etkisiyle fibrinojenin kısmi proteolizi sonucu "fibrin monomeri" ve "fibrinopeptid" ler oluşur. İkinci evrede kuvvetli negatif elektrik yüklü fibrinopeptidler fibrinojenden ayrılır. Fibrin monomerleri kendiliğinden polimerize olarak "fibrin polimerini" (fibrin pıhtısı) oluştururlar. Bu evrede fibrin monomerleri hidrojen bağlarıyla bağlanmış olduğundan fibrin polimeri stabil değildir. Üçüncü evrede fibrin polimeri, kalsiyum iyonu ve trombin tarafından aktive edilen faktör XIII tarafından kovalen bağlarla (fibrinde enine çizgiler oluşturarak) mekanik yönden daha sağlam bir şekile getirilir. (22,47,83,144)

Şekil 2:Çapraz bağlı fibrin oluşumunun aşamaları



İntrensek pıhtılaşma mekanizmasının başlangıcında aktive olan faktör XII, Faktör XI'i aktive ederek intrinsek pıhtılaşma sistemini harekete geçirdiği gibi, aynı zamanda prekallikreini (Fletcher faktör) kallikreine çevirir. Ayrıca plazminojen aktivatörünü aktive ederek , plazminojenin plazmine dönüşmesini sağlar. Bir taraftan kallikrein diğer taraftan plazmin kompleman sistemini uyarır. Ayrıca plazmin ile fibrinolitik sistem aktive olur.

Kallikrein ayrıca ağır molekül ağırlıklı kininojeni (Fitzgerald faktörü) bradikinine çevirir.

Kallikrein bir "feedback" mekanizma ile faktör XII molekülünün, faktör XII fragmanlarına ayrılmasını sağlar. Bu faktör XII fragmanları, daha sonraki faktör XI'in, XI_a'ya, prekallikreinin kallikreine ve plazminojenin plazmine çevrilmesinde çok daha kuvvetli aktivatör etki gösterirler. Ayrıca kallikrein ile birlikte XI_a kininojen ve plazminin de aynı "feedback" mekanizma ile faktör XII'yi XII_a fragmanlarına ayırmak suretiyle daha aktif hale getirebildikleri gösterilmiştir.

2. Ekstresek pıhtılaşma sistemi:

Ekstresek pıhtılaşma mekanizmasında, pıhtılaşma olayının başlayabilmesi için doku tromboplastini ile kanın temasa gelmesi gerekir.⁽¹¹⁾ Bu sırada aktive olan faktör XII, faktör VII'yi aktive eder.

Faktör VII_a doku tromboplastini ile birlikte kalsiyum iyonunun yardımıyla faktör X'u aktive ederek faktör X_a haline çevirir. Bundan sonraki evreler (trombin ve fibrin oluşması) intrinsek sistemdekilerden farksızdır.

Trombin pıhtılaşma mekanizmasında ve hemostatik tıkaç oluşumunda önemli rol oynayan bir enzimdir. Ekstresek sistemin aktivasyonu ile trombin hızla oluşur ve fibrin yapar. Ayrıca "feed back" mekanizma ile faktör VIII ve faktör V'i aktive etmek suretiyle intrinsek yolla pıhtılaşmayı şiddetlendirir. Trombin, trombositlerden ADP sekresyonunu uyarır ve böylece trombosit agregasyonunu artırır. Ayrıca endotel hücreleri tarafından PGI₂ (prostasiklin) yapılmasını da uyarır ve travma sonucu büzülmüş olan damarın gevşemesini sağlar.

G. Fibrinolitik sistem

Organizmada, normal ve patolojik durumlarda damar içi ve dışında meydana gelen fibrini eriterek ortamdan kaldıran bir fibrinolitik sistem vardır.

Fibrinolitik sistemin iki komponenti vardır. Plazma komponenti ve hücreyel komponent. Plazmadaki fibrinolitik aktivite yanında son yıllarda hücreyel fibrinolizis de önem kazanmaya başlamıştır.

1-Plazma fibrinolitik sistemi:

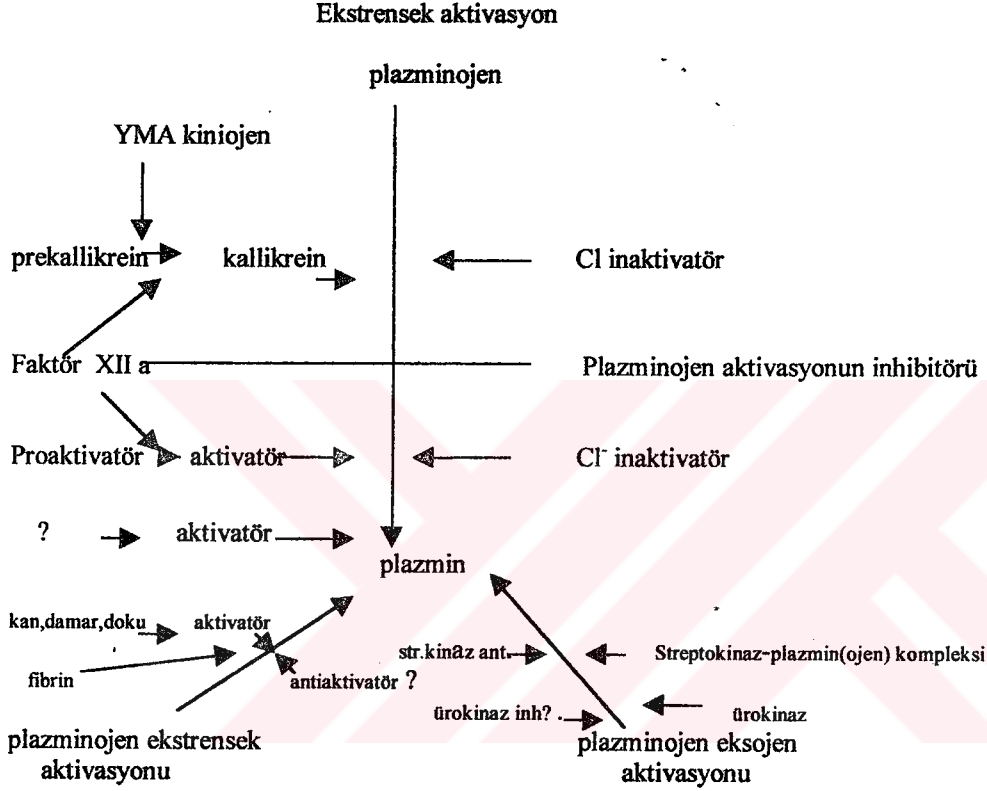
Plazma fibrinolitik sisteminin temel reaksiyonu, bir beta globulin olan plazminojenin, çeşitli plazminojen aktivatörleri ile bir aktif proteolitik enzim olan plazmine dönüştürülmesidir (şekil-3).

Plazmin dolaşımında bir proenzim olan plazminojen halinde bulunur. Plazminojenin plazmadaki konsantrasyonu %10-20 mgr dolayındadır. Collen, MacFarlane ve Pilling'in idrarda fibrinolitik aktivitenin varlığını bildirmelerinin ardından, Williams bu aktivitenin bugün ürokinaz (UK) olarak bilinen bir plazminojen aktivatörüne (PA) bağlı olduğunu gösterdiklerini bildirmiştir. (26,47,66,56,144)

Son yıllarda yapılan ayrıntılı çalışmalarda ikinci jenerasyon PA'leri olan doku plazminojen aktivatörleri (tPA) tanımlanmıştır. (2,28,85) Fibrinolizisin fizyolojik ve biyolojik moleküler mekanizmasının açığa çıkarılması ile birlikte, plazminojenin aktivatör ve inhibitörleri etrafıca araştırılmış, normal ve neoplastik doku kültürlerinden plazminojen aktivatörleri izole edilmiştir. (1,2,26,47) Ayrıca , proürokinaz (u-PA), APSAC ve DNA teknolojisinin ilerlemesi ile bulunan ve ilaç olarak da kullanıma giren, t-PA ve u-PA mutantları, şimerikler, vampir-yarasa plazminojen aktivatörleri, rekombinant stafilokinaz, bispesifik ajan (bir komponentli fibrine karşı monoklonal antikor) gibi üçüncü jenerasyon plazminojen aktivatörleri de bilinmektedir. (28,77)

Plazminojen aktivasyonu için Hageman faktör, yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikrein ile temas aktivasyonunu gerektiren bir başka yol daha belirlenmiştir. ⁽²⁷⁾ Hümmoral plazminojen aktivasyonunun daha karışık yolları da ileri sürülmüştür. ^(2,27,47)

Şekil 3: Plazminojenin aktivasyon yolları ve inhibitörlerin etki yerleri



Ayrıca proaktivatörler ve bunları aktivatörlere çeviren lizokinazlar vardır.

Plazmin, tripsine çok benzeyen proteolitik bir enzimdir. Yalnız fibrin değil, başta fibrinojen olmak üzere başka plazma pıhtılaşma proteinlerini de parçalayabilir. ^(26,47,144) Fibrin yada fibrinojenin parçalanması sonucu ortaya “ fibrin / fibrinojen yıkım ürünleri” çıkar. Bu ürünler antitrombin etkisi gösterirler ve fibrin monomerlerinin polimerizasyonunu bozarlar. ^(1,2,6,13,47,68)

Aktivatörlere ve plazmine karşı çeşitli doğal inhibitörler de vardır. ^(26,47) Başlıca plazmin inhibitörü, alfa-2 antiplazmindir. Diğer inhibitörler ise alfa-2 makroglobulin, alfa-1 antitripsin, antitrombin-III ve C₁ esteraz inaktivatörüdür.

Alfa-2 makroglobulin plazminojen aktivasyonunu inhibe eder. Plazmin, plazmada olduğu zaman, alfa-2 antiplazmin tarafından hızla inaktive edilir. Artan plazmin ise alfa-2 makroglobulin ile inaktive olur.

Plazmin, bir fibrin yumağının varlığında oluştuğu zaman, fibrini eritir.^(1,2,77,144,145) Bu etki, plazminojen ile plazminojen aktivatörünün her ikisinin, fibrin yüzeyine adsorbsiyonu nedeniyle kolaylaşır. Çünkü fibrin yüzeyi plazminojenin plazmine dönüşmesi için bir odak oluşturur. Fibrine adsorbe olan plazmin, antiplazminden korunmuş olur. Fibrin eriyince, plazmin serbest kalır ve plazmada alfa-2 antiplazmin ile inaktive edilir.

Alfa-2 antiplazmin, faktörXIII'ün etkisi altındaki fibrine de bağlanır ve böylece hemostatik tıkaçtaki fibrinin erime hızını ayarlar. Konjenital alfa-2 antiplazmin eksikliğinde, kanama diyatezi ortaya çıkar.^(26,47,56,76)

FS yalnız fibrinin ortadan kaldırılmasında değil, aynı zamanda doku tamiri, malign transformasyon, makrofaj fonksiyonu, ovülasyon ve embriyo implantasyonunda da rol oynar.^(26,33,144,145)

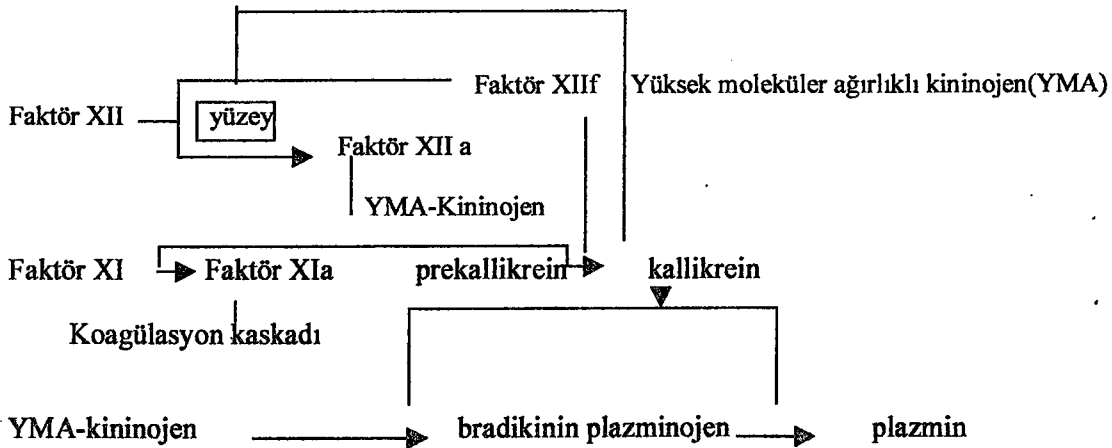
2-Hücrel fibrinoliz:

Fibrinolitik aktivitenin büyük bir yüzdesinin lökositlerden salgılanan proteolitik enzimlerden kaynaklandığı anlaşılmıştır. Bu fagositik hücreler, trombositlerden salgılanan kemotaktik ürünler aracılığıyla hemostatik tıkaç ve fibrine çekilirler

Fibrinolizisin aktivatörleri

FS aktivasyonu intrinsek ve ekstrinsek olarak iki yolla olur (şekil-4).

Şekil 4 : Kan koagülasyonunun temas fazı reaksiyonları



a) intrinsek aktivatörler

Plazminojen aktivatörleri, plazminojeni(Plg) plazmine(Pl) dönüştüren değişik natürlü enzimlerden oluşur. Kaolin ile intrinsek yolun aktivasyonu sonucunda Pl oluşur. Koagülasyon

sisteminin bütün komponentleri Plg aktivasyonunda yer alırlar ise de entrensek sistemin temel kısmı üzerine olan düşünceler tartışmalı kalmıştır.⁽¹⁴⁵⁾ Bununla birlikte prekallikrein, yüksek moleküler ağırlıklı kininojen veya hageman faktörünün eksikliğinde Pl jenerasyonu azalır ya da hiç olmaz.^(26,33,47) Bahsedilen proteinlerin, Plg aktivasyonunu başlattıkları kabul edilmektedir.⁽⁴⁷⁾

b) Ekstresek aktivatörler (doku aktivatörleri)

Çoğu dokuda bulunan PA' leri yapısal ve fonksiyonel özelliklerde payı olan serine proteazdır. Doku PA' nın fibrine bağlanmak için büyük eğilimleri vardır. Fibrine bağlandıklarında büyük enzimatik reaksiyonları başlatırlar.^(47,145) Doku PA' leri insan uterusu, kadavra ve ekstremit venleri, domuz kalbinden sağlanabilmektedir.^(2,13,26,47,59,107,133) Bunlar, ağır egzersiz sonrası insan kanından izole edilen PA' lerine benzerlikleri ile dikkat çekmişlerdir.⁽⁴⁷⁾ Ayrıca, pepton enjeksiyonları, operasyonlar, stress, adrenalin ve asetil kolin enjeksiyonları, elektroşok, dolaşım kollapsı, pirojen reaksiyonlar, lokal iskemi, amniotik sıvı embolisi, intrauterin fetus ölümü, ani ölüm gibi durumların, insan ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalar sonucunda kandaki Pl'i arttırmaksızın dolanımdaki aktivatörleri arttırdığı bildirilmiştir.⁽¹¹⁷⁾

Doku PA'leri ile vasküler PA'leri benzer yada aynıdırlar.^(26,47) Doku PA'leri malign hücre transformasyonlarında da elde olunmuştur.^(26,33) Bu durum, Francis ve Marder'in bildirdiği Reich'in ekstresek PA'lerinin hepsinin fonksiyonel özellikleri ve yapıları ile endotelial hücrelerin uyarılmasıyla ortaya çıkan kan aktivatörlerinin varlığının yaranlamaya karşı genel bir savunma tepkisi olduğu düşüncesini desteklemektedir.⁽⁴⁷⁾

İdrarda bulunan UK, doku PA'lerinin yapısal olarak farklı bir tipidir. Fb'nin varlığında, fb'e bağlanmada ya da Plg'i aktive etmede diğer doku PA'lerinden daha az etkilidir. Bununla birlikte in vitro olarak elde edilebilmiş ve terapotik PA olarak da geliştirilmiştir.^(26,47)

Plazminojenin plazmine çevrimi

Tüm PA'leri inaktif plazma zimojen Plg'sinden Pl çevritiminin gerçekleştirilmesinde pay sahibidirler. 790 aminoasitten oluşan bir zincir yapısına sahip olan Plg' de lizin grupları ile bağlanma yerleri ve ayrılma yerleri olduğu tanımlanmıştır. Plg' nin amino uçlarındaki peptidlerin aktive olarak ayrışması onun fibrinin lizin gruplarına bağlanma oranını artırır. E-aminokaproik asit gibi lizin analoglarının fibrin lizin grupları ile bağlanmak için gösterdikleri eğilim, inhibitör potansiyelin esasını oluşturur. Plg, PA' lerin herhangi birisi tarafından bir proteaza dönüştürülür. Sonra, üç formda Pl oluşur. Bunlar, iki zincirli endopeptidazlardır. Pl,

fibrinojen, fibrine ilaveten V ve VII' nci koagülasyon faktörleri, ACTH, GH ve glukagonu da hidrolize eder.^(26,47)

Fibrinolizisin kontrolü, regülasyonu ve lokal artışı

Bir hemostatik tıkaç ya da trombüse fizyolojik yanıt fibrinolizisin aktivasyonunu içerir.⁽⁴⁷⁾ Vasküler yatağın bütünlüğünün devamlılığı için FS' nin koagülasyon sistemi ile dinamik bir dengede olması gereklidir.⁽²⁶⁾

Önce, kandaki Plg' nin %4'ü polimerize fb' e bağlanır. Zimogen bu nedenle fb lifleri arasına karışır.^(47,76) İkinci olarak endotel hücrelerinden PA' lar salınır. Bu salınma trombüse yakın yerlerden olurken uzak endotelyal hücrelerden olmaz.^(26,47) Doku PA'lerinin fb ya da fibrinojenin (fbg) Plg' ye tutunması için yüksek bir eğilimleri vardır. İnsitu olarak oluşan Pl' nin α -2 antiplazminin inhibisyonundan korunması üçüncü aşamayı oluşturur.⁽⁴⁷⁾ Dördüncü aşama ise plazmadaki proteolizis, plazma proteinleri için endotelyal hücrelerden üretilen PA' lerinin nispeten kötü afiniteleri ve α -2 antiplazmince serbestleştirilmiş Pl'nin inhibisyon etkisi ile sınırlanmıştır.^(26,47,76)

H.Trombolitik ilaçlar

Trombolitik ajanlar etkilerini direkt veya indirekt plazminojen aktivatörü olarak rol oynayıp, bir pro-enzim olan plazminojeni aktif enzim formu olan plazmine dönüştürerek gösterirler. Plazmin, fibrinojen ve/veya fibrini parçalayarak pıhtıyı çözer. Fibrinolizisin en önemli inhibitörleri plazminojen aktivatörü inhibitörü-I (PAİ-I) ve α -2 antiplazmindir. Bu inhibitörlerin inaktive edemeyeceği kadar plazminojen aktivatörü ve plazminin olduğu ve ya üretilmediği durumlarda fibrinolizis hızlanır. Trombolitik ajanlar, “ fibrine spesifik “ ve “ fibrine spesifik olmayanlar” olarak iki ana grupta toplanırlar.Streptokinaz (SK) gibi fibrine spesifik olmayanlar, hem dolaşımdaki hem de pıhtıya bağlı plazminojeni plazmine çevirerek, yalnız pıhtıdaki fibrini eritmeyip, sistemik fibrinolizise ve bunların sonucunda da fibrin yıkım ürünlerinin artışına da yol açar. Fibrin spesifik ajanlar ise pıhtı yüzeyindeki fibrini eriterek etki yaparlar ve dolaşımdaki fibrinojene etkileri fazla olmaz. Günümüzde kullanılmakta olan veya araştırma aşamasındaki trombolitik ilaçlar 3 grupta toplanır:

1-Birinci kuşak : Streptokinaz, Urokinaz, Stafilokinaz

2- İkinci kuşak : t-PA, pro-ürokinaz (tek zincirli uPA), APSAC

3- Üçüncü kuşak : t-PA ve u-PA mutantları, şimerikler, vampir-yarasa plazminojen aktivatörleri, rekombinant stafilokinaz, bispesifil ajan (bir komponentli fibrine karşı monoklonal antikor)

I. Streptokinaz

İlk olarak 1933'de Tillett ve Garner A grubu β -hemolitik streptokokların insan pıhtısını erittiğini, Sharma ise klinikte trombolitik olarak kullanımını 1950 yılında bildirilmişlerdir.^(77,91,119) Etki mekanizması Sherry tarafından anlaşılmış ve " streptokinaz " adı verilmiştir ^(86,116,130,138,142). 48000 dalton moleküler ağırlıklı bir polipeptid zincirdir. 1959 yılında Jonson ve Mc Carty, gönüllülerin kollarındaki venöz trombozu başarı ile tedavi etmişlerdir.⁽⁶³⁾

Antijenik bir özelliğe sahiptir. Bu nedenle kullanımda bazı problemler ortaya çıkar. Doğrudan bir PA olmayıp, plazminojenle bire bir bağlanıp SK-plazminojen kompleksi (aktivatör kompleks) oluşturarak fibrinolitik sistemi aktive eder. Bu kompleks plazminojeni plazmine dönüştürür ve $\alpha 2$ -antiplazminin nötralize edemeyeceği düzeye ulaşan plazmin (hiperplazminemi) fibrinojen ve diğer pıhtılaşma faktörlerini (FV ve VII) yıkmaya, tüketmeye başlar. Sistemik litik etkisi, kandaki fibrinojenin, bazal değerin %20'sinin altına düşmesi ile başlar ve sistemik antikoagülan etkisi 72 saat sürer. Hemen her insanda geçirilmiş bir streptokokal enfeksiyon nedeniyle değişik miktarlarda streptokoksik antikorlar mevcuttur. Bu kişilerde antijen-antikor kompleksi oluşup SK aktivitesi etkisiz bırakabilir.^(63,86,77,91,119,116)

SK'nın dolaşımdan atılması bifazik olup, başlangıçta yarılanma süresi 4 dakika, terminal yarılanma süresi 30 dakikadır. Farmakolojik yarılanma süresi 23 dakikadır. Sağlıklı kişilerin % 95' inde dolaşımda bulunan SK antikorlarını nötralize etmek için 350.000 ünite SK gereklidir. AntiSK antikorları tedaviden birkaç gün sonra kanda artmaya başlar ve 4 yıl süreyle dolaşımda kalır. Bu özelliği ilacın tekrar kullanımında güvenilirliğini ve trombolitik etkisini azaltır.^(77,116,119)

II. Ürokinaz

İnsan idrarı ve insan embriyosu böbrek hücresi doku kültürlerinden izole edilebilen tripsin benzeri iki zincirli serin proteazdır.^(26,31,47,65,90,91,116) Son olarak da gen teknolojisi ile üretilmeye başlanmıştır. Plazminojen ile bir aktivatör kompleks oluşturmadan direkt plazminojeni plazmine dönüştürerek selektif olmayan fibrinolitik bir etki yapar.^(11,52,32,65,91) Yarılanma süresi 11-16 dakikadır. Antijenik özelliği ve pirojenitesi yoktur. Pulmoner embolizm, geçiş şantı oklüzyonu ve akut miyokard enfarktüsü gibi durumlarda yaygın kullanım alanı bulmuştur.

III. Doku plazminojen aktivatörü (tPA)

Endotel tarafından sentezlenen bir enzimdir. Ticari şekli rekombinant DNA teknolojisi kullanarak üretilmiştir. En sık kullanılanı tek zincir alteplaz veya çift zincir duteplazdır. tPA, fibrinolitik etkisini, fibrin bağlama yerleri ile trombüsün etrafına tutunup pıhtıdaki plazminojeni plazmine çevirerek gösterir. SK' dan daha hızlı etki göstermesinin nedeni, sadece pıhtıdaki plazminojeni tüketmesi ve daha az plazminojeni tüketmesi ve daha az plazminojen steal yapmasıdır. Alteplaz, daha çoğunlukla koroner arter hastalığında, miyokardial enfarktüste kullanılmış ve çeşitli çalışma gruplarında uygun tedavi dozları tespit edilmiştir.^(26,28)

I. Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisi

Deneysel olarak oluşturulan veya klinikte karşılaşılan omurilik yaralanmalarındaki en önemli gözlemlerden biri, injuriden sonraki birkaç gün içinde lezyonun patolojik görünümündeki dramatik değişikliklerdir. Bu durumu izah edebilmek için yapılan çalışmalarda, araştırmacılar yaralanmada primer ve sekonder mekanizmaların sorumluluğu hakkında güçlü deliller olduğunu ispatlamışlardır.

I.Primer yaralanma mekanizmaları

Primer hasara elektrolit değişiklikleri, enzim bozuklukları, enerji depolarının boşalması ve morfolojik değişiklikler eşlik eder. Primer hasarı başlatan nedenler şunlar olabilir: Akut baskı, çarpışmanın enerjisi, distraksiyon, laserasyon, makaslama, ateşli silah yaralanması.^(126,154)

a.Biyokimyasal değişiklikler: Omuriliğe gelen darbe ile 30 dakika içinde primer nöronal hasar başlar. Travmanın hemen sonrasında olan biyokimyasal fenomenler lezyon düzeyinde iletimin durmasına neden olur. Elektrolit konsantrasyonundaki anormallikler ve gradiyent değişikliklerinin bu iletim durmasından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Na^+ un hücre içine girmesi ve hücre dışında K^+ konsantrasyonunun artmasının aksonal iletimi durduğu gösterilmiştir. Kalsiyumun hem Na^+ ve K^+ akımında önemli rolü olduğu, hemde bazı nörotransmitterlerin depolanması ve salınmasında rolü olduğu saptanmıştır. Ekstrasellüler Ca^{++} konsantrasyonlarının hücre içi konsantrasyonlarından 1000 kez daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat bu ilişki omurilik yaralanması ile belirgin şekilde kırılır ve Ca^{++} büyük oranlarda hücre içine girer. Hücre içinde Ca^{++} un bu şekilde artışı, Ca^{++} pompasının

bozulmasından olabileceği gibi, hasarlı kalsiyum kanallarından sızma sonucu da olabilir. Hatta kalsiyumun hasarlı hücre içi organellerden salınması ile de olabilir. Ca^{++} hemostazındaki bu hasar, Ca^{++} a bağımlı enzimlerin disfonksiyonu ile hücre ölümüne yol açabilir. Dahası, biriken Ca^{++} un artışı mitokondriyal fonksiyonda anormalliklere ve enerji üretiminin azalmasına yol açabilir. Hücre içinde aşırı Ca^{++} birikmesi kalsiyuma bağlı fosfolipaz C ve A2 enzimlerini aktive eder. Sonuçta da hücre membranları daha da parçalanır, “araşidonikler” ortaya çıkar.^(42,55) Araşidonik asidin metabolizması, omurilik için zararlı olan diğer maddelerin oluşmasına, daha çok da enflamatuvar yanıtı yol açar. Bu enflamasyon vücudun doğal savunmasıdır ve omuriliğin yaşamsal kan akımını azaltarak işlerin daha da kötüleşmesine sebep olur.

b. Metabolik değişiklikler : Yaralanan omurilikte hem gri hem beyaz cevherde glukoz kullanımı geçici olarak artar. Bunun omurilik kan akımının (OKA) azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İskemi anaerobik glikolizise neden olur. Dokuda hipoksi olması yüksek enerji fosfatlarının hemen azalmasına ve laktik asidozise yol açar. Kritik bir membran enzimi olan $Na^{+}-K^{+}$ ATPase enzimi travmadan 5 dakika sonra artar.

c. İskemi : Omurilik yaralanmasının sekonder fazında iskemi kritik bir faktör olabilir. Daha önce belirtildiği gibi omurilik doku oksijenizasyonu travma sonrası belirgin şekilde azalır ve laktik asidozis gibi metabolik olaylara yol açar. Desendan iletinin yeri olan beyaz cevherdeki hipoperfüzyon kritik olabilir. Gerçekten de önce düzelen evoked potansiyellerin daha sonra tekrar kaybolması beyaz cevher hipoperfüzyonu ile ilişkilidir. Ne yazık ki OKA'nın değişik kantitatif incelemeleri ortak bir kaniye ulaşmayı sağlamamıştır ve beyaz cevherdeki istatistiksel iskemi düzeyleri henüz bilinmemektedir. Bu yetersiz verilere rağmen omurilik yaralanması sonrası oluşan hemodinamik değişikliklerin omurilik fonksiyonunu belirgin şekilde etkilediği kesindir.

Sonuç olarak omurilik yaralanması sonrası hipoperfüzyon olduğu bilinmekte, ancak nedeni bilinmemektedir. Omurilik yaralanması sonrası kısa bir gecikme ile belli olaylar olmaktadır. OKA yaklaşık %50 civarında azalıp tehlikeli iskemik düzeylere iner. Bu düşme gri cevherde daha fazla olur. Ayrıca vasküler otoregülasyon bozulur. Sonuçta doku oksijenasyonu azalır ve omurilikte metabolik artıklar birikir. Hipoperfüzyonun sekonder sonucu olarak ödem oluşur.⁽¹³¹⁾

d. Kimyasal değişiklikler: İlk sinir hücresi öldüğünde, yaşayan hücrelere saldıran toksinler salar. Bu toksinlerin bazıları “ serbest radikaller” adı verilen kaçak oksijen molekülleridir.

Serbest radikaller, en dış yörüngelerinde çiftleşmemiş elektronlar bulunan moleküllerdir. Normal hücresel yollarda oksijeni indirgemek için üretilmişlerdir. Çiftleşmemiş elektronlar, serbest radikallere garip bir reaktivite sağlar. Zincirleme reaksiyon yeteneklerini artırır. Biyolojik membranların serbest radikallerce hasara uğraması sıktır. Normal hücrelerde, doğal olarak oluşan antioksidan bileşikler bu zararlı etkileri kontrol eder. Fakat patolojik; durumlarda örneğin omurilik yaralanmasında aşırı serbest radikal üretimi bu antioksidan kapasiteyi aşar. Serbest radikaller lipid peroksidasyonuna ve bunu izleyen hücre membranlarının çözülmesine yol açar. Bir dizi destekleyici araştırma omurilik yaralanması sonrası lipid peroksidasyonunun biyokimyasal bileşiklerini ölçebilmiştir. Bu çalışmaların bazıları da deneysel omurilik yaralanması tedavisinde antioksidanların etkinliğini göstermiştir.⁽¹⁶⁾

e.Hemodinamikler: Bu kimyasal ajanlarla hayvan çalışmaları tatmin edici sonuçlar verirken insanlarda hayal kırıklığı yaratmaktadır. Omurilik yaralanmasında oluşan biyokimyasal reaksiyonların kompleksliği, bir çok farmakolojik araştırmacıyı biyokimyasal yöntemlerden hemodinamik manüplasyona itmiştir.

Ducker ve ark. bir dizi ajanı incelemiştir.⁽¹⁵⁴⁾ Volum genişleticiler, vasoaktif maddeler vb. hiçbir omurilik iyileşmesinde yararlı bulunmamıştır. Bu ajanların çoğu –dextran, fenobarbital, metildopa, fenoksibenzamin, vazopressörler –çok az yararlı sonuç vermiştir. Proteolitik enzimleri etkileyerek hemorajik nekrozun genişlemesini önleyen antifibrinolitik ajanlar (amicar) da orta derecede sonuçlar vermiştir. Dimetyil sulfoksit ve kalsiyum kanal blokörlerini inceleyen diğer çalışmalar da orta derecede veya kötü sonuçlar vermiştir. Yine de bazı hemodinamik yaklaşımlar umut vericidir. Dolan ve Tator kan transfüzyonu, intravenöz dopamin ve gammahidroksibutirat'ın kombine etkisini incelemiştir.⁽³⁶⁾ Bu şekilde tedavi edilen posttravmatik iskemi modellerinde OKA artmış ve nörolojik düzelme olmuştur.

Kobrine ve ark. posttravmatik OKA nı intravenöz lidokain ile arttırmıştır.^(72,73) Bu umut verici çalışmaların her birinin hipotezi sistemik kan akımının ve böylece OKA nın arttırılmasının nörolojik düzelmeyi arttıracığı şeklindedir.

Omurilik yaralanmasına müdahale için bir diğer önemli buluş ise travma sonrası plazma β endorfin düzeylerindeki artıştır. Opioid antagonist naloksan, omurilik yaralanması kökenli hipotansiyonu önlemektedir.^(14,51,118,137) Faden ve ark. insan omurilik yaralanmasında en çok etkilenen opioidin dinorfin olduğunu ve dinorfin düzeylerinin travmanın şiddeti ile direkt ilişkili olduğunu bildirmiştir. Dahası K-reseptörleri (kappa) için spesifik opioid reseptörlerini - dinorfin buraya bağlanır-antagonize eden opioid antagonistlerinin omurilik yaralanmasının tedavisinde daha etkili olduğu gösterilmiştir.

II. Sekonder yaralanma

Primer hasarı sekonder hasardan ayıran çizgi spekülâtif bir çizgidir. Çünkü omurilik yaralanması sonrası progresif nörolojik kötüleşme pek görülmez. Daha fazla doku destrüksiyonuna yol açan bu sekonder yaralanma olayı, akut fazda başarılı tedaviler uygulanması ile destek görmüştür.

Sekonder Zedelenmenin Vasküler Mekanizması

Akut omurilik travması sistemik ve lokal vasküler değişikliklere neden olur . Bir çok deneysel travmada mikrosirkülasyonun bozulduğu ve perfüzyon olmadığı gözlenmiştir. Travma bölgesi ve belirli bir mesafe yukarı ve aşağısında arteriol , kapiller ve venüller dolmadığı görülmüştür. En ağır iskemi hemorajik bölgeye yakın gri ve beyaz cevherde gözlenir. Bu iskemi sadece primer travmanın mekanik etkisi ile açıklanamaz. Çünkü anterior spinal arter ve posterior sulkal arterlerde akım devam etmektedir . Osterhal ve Matheus 1970 yıllarında zedelenme bölgesinde toplanan noradrenalinin buna neden olduğunu düşünmüşlerdir.^(110,151) Omurilik kan akımı ölçümlerinde ise ilk birkaç saatte perfüzyonun çok düştüğü görülmüştür ve bu durum erken tedavi edilirse önlenabilir düşüncesini geliştirmiştir. Tator'un çalışmalarında çeşitli tekniklerle yapılan kan akımı ölçümlerinde sıçan ve maymunda ilk 3 saatte kan akımının en fazla azaldığı ve 24 saatte bu perfüzyonun azlığının devam ettiği gözlenmiştir.^(7,36,72,125,127,128,131) Omurilik kan akımı geniş bir arteriyal basınç aralığında sabittir. Bazı yazarlar ağırlık düşürme tekniği ile yapılan deneysel çalışmalarda omurilik otoregülasyonunun bozulduğunu gözlemişlerdir.⁽⁶¹⁾ Spinal kor yaralanması (SCY) , nörojenik şoka neden olabilir.⁽¹²⁶⁾ Bu travmanın şiddet ve seviyesiyle ilgilidir. Yaralanmadan sonra, günler ve aylarca sürebilen bradikardi ve hipotansiyon dahil ciddi sistemik değişiklikler olabilir. Ciddi omurilik yaralanmasında sistemik hipotansiyon omurilik kan akımını çok azaltmakta, kan basıncının 160 mmHg üzerinde olması ise, omurilik kan akımını çok artırarak çevrede hiperemik sahalar yaratmaktadır. Akut omurilik yaralanmasında ise sıklıkla sempatik tonusta azalma ve bunun miyokarda etkisi ile nörojenik şok meydana gelmekte, kardiyak outputta ki azalma hipotansiyona yol açmaktadır.^(110,151) Yapılan deneysel çalışmalarda ise yine omurilik kan akımında ki azalmanın akson iletiminde bozulma ile direkt ilişkisi gösterilmiştir. Böylece posttravmatik iskeminin aksonal disfonksiyona yol açtığı anlaşılmıştır.^(6,141) Bir çok laboratuvar çalışmasına karşın, iskeminin tam nedeni anlaşılamamıştır. Vazospazmin nedeni vazoaaktif aminler, mekanik harabiyet veya diğer vazokonstriktörler ve gri cevherdeki

hemoraji olabilir.^(8,57,61) Yine tromboksan A2 gibi ajanlara bağlı trombosit agregasyonu ve tromboz da sorumlu tutulmuştur. Exitotoksik aminoasitler de sekonder zedelenmeden sorumlu olabilirler. Nöronların iskemiye dayanıklılığın sebebi bilinmemesine rağmen glutamat sorumlu tutulmaktadır. Glutamat reseptörlerinin uyarılmaları Na^+ un hücre içine toplanarak sitotoksik ödem ve hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunun artması ile hücre yıkımına neden olur. Bu yıkım Ca^{++} ile uyarılan proteazların aktivasyonuna ve daha çok hücre yıkımına neden olmaktadır. Çeşitli glutamat resptörleri mevcuttur. Bunlardan N-metil-D-aspartat(N-MDA) reseptör beyinde glutamatın nörotoksik etkisini uyarır. MK-801 gibi N-MDA reseptör antogonistleri omurilik travması tedavisinde etkili olabilir.⁽¹²⁵⁾ Daha az ihtimalle iskemi, travmaya karşı dokuyu koruyucu bir cevaptır. Young , iskemi sonucu Ca^{++} un o bölgeye daha az taşındığını ve bunun doku harabiyetini azaltıcı olduğunu öne sürmüştür.^(55,58)

Sekonder Zedelenmenin Diğer Mekanizmaları

Posttravmatik iskemi dışında sorumlu tutulan sekonder zedelenme mekanizmaları ödem yayılımı, katekolamin birikmesi, eikosanoidler ve araşidonik asit salınımıdır.⁽¹⁶⁾ Bunlardan son 10 yılda üzerinde durulan serbest radikal, Ca^{++} ,opiat reseptör teorisi ve enflamatuvar teori ayrıntılı tartışılacaktır.

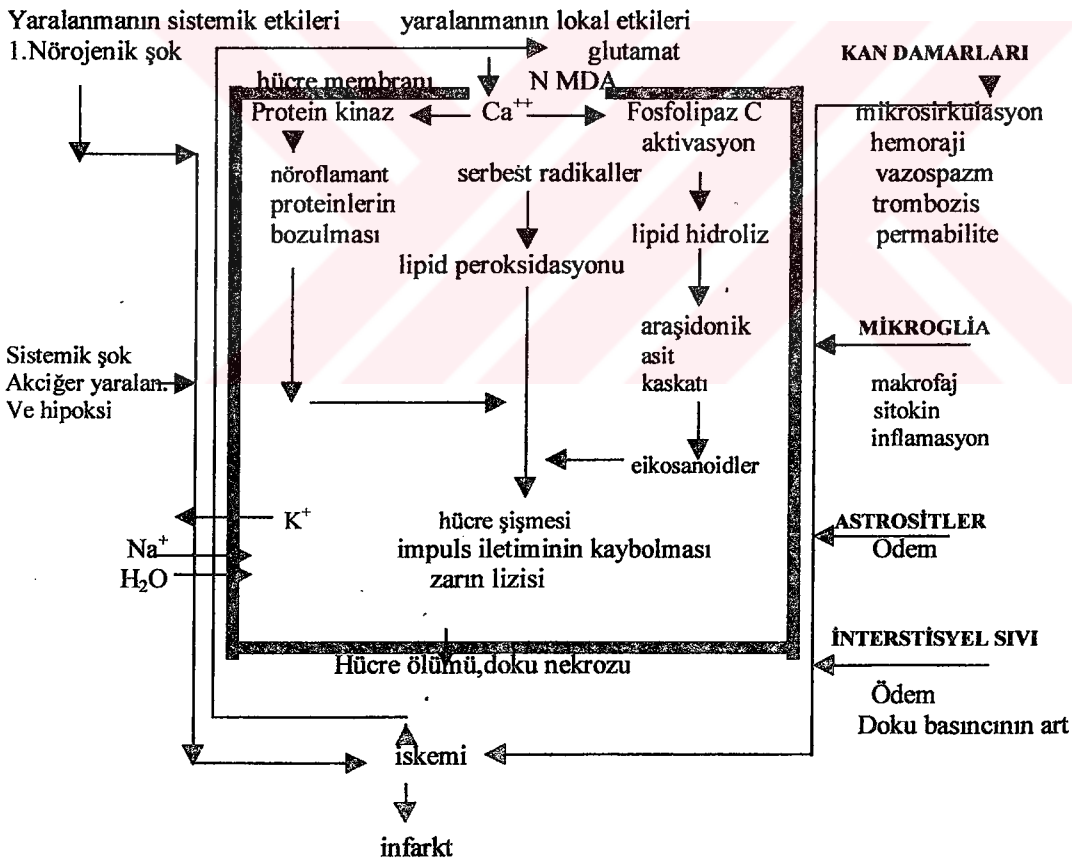
a.Serbest Radikal Teorisi: Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir fazla elektron olan reaktif moleküllerdir. Mitokondride elektron transportu süperoksit ile yapılır. Süperoksit dismutase süperoksiti hidrojen peroksit (H_2O_2) çevirir. Katalaz enzimi ise H_2O_2 'i tekrar su ve O_2 ye çevirir. Fe ve diğer katalistler H_2O_2 'i hidroksil (HO) radikaline çevirirler. Bu radikaller lipidlerle, proteinlerle ve nükleik asitlerle reaksiyona girer ve daha çok serbest radikal açığa çıkaran lipid peroksitleri yaparlar.^(16,127,128) Santral sinir sisteminde antioksidan olarak askorbat, glutatyon alfa-tokoferol vardır. Bu antioksidanlar serbest radikalleri nötralize edrler. Travma bu maddeleri azaltır. Demeopulos sekonder zedelenmenin bu serbest radikaller ile oluştuğunu iddia etmiştir.⁽¹⁶⁾ Bir çok araştırmacı ise metil prednisolon sodyum süksinatın (MPSS) metabolik enflamatuvar veya immunosupresif etkisinden ziyade antioksidan etkisi ile faydalı olduğunu ileri sürmüşlerdir.^(16,58,95,113) "1. National acute spinal cord injuri study" (NASCIS 1) de düşük ve yüksek doz (1000mg/gün- 1000 mg/kg) MPSS ın ilk 48 saatte etkisi araştırılmış ve efektif bulunmamıştır. Bu serbest radikaller teorisinde şüphe uyandırmıştır. Ancak Hall ve Braughler'in yapmış oldukları doz çalışmasında 30 mg/kg MPSS nin mikrovasküleriteyi düzelttiği, posttravmatik iskemiye düzelttiği, ekstrasellüler Ca^{++} aktivasyonunu düzenlediği

gösterilmiştir. MPSS doz cevap eğrisine sahiptir ve 15mg/kg'lık dozlar etkili olmadığı gibi 60mg/ kg'lık dozlarda da kötüleştirici etkisi vardır.⁽⁴⁸⁾

Alfa-tokoferol ve 21-aminosteroid içeren ilaçların omurilik travmasında koruyucu etkileri vardır. Antioksidan etkisi MPSS dan daha potent olan ve glukortikoid etkisi olmayan 21-aminosteroid grubunun bir üyesi olan trilazat mesylate'ın deneysel spinal yaralanmadaki etkisi halen araştırılmaktadır.

b.Kalsiyum teorisi: SCY'da en iyi tanımlanan elektrolit imbalansı intrasellüler kalsiyumun belirgin artmasıdır.^(5,126,127,128) Bu durum, bilhassa iskemi ve posttravmatik yaralanmaların patogeneze aracılık eder. Gerçekten de hücre içi kalsiyum artışı sinir sisteminde toksik hücre ölümünün nedeni olarak görülmektedir (şekil-5).

Şekil-5: Yaralanma mekanizmasının şematize edilmesi



SCY bölgesindeki mikrosirkülasyonda vasküler düz kas hücresinde, hücre içi kalsiyum artışı söz konusu olur ki bu da vazospazm ve posttravmatik iskemi ile sonuçlanır. Nimodipin gibi ajanların başarılı kullanımı kalsiyum teorisini desteklemiştir.^(55,42)

c. Opiat Reseptör Teorisi: 1980 de Faden mü subtipi opiate reseptörü blokeri olan naloksanı yüksek dozda kullanarak kontüzyon modelinde omurilikte önemli düzelme kaydedildiğini bildirmiştir.⁽⁴⁸⁾ Ancak bazı laboratuvarlar naloksanın bu etkisini teyit ettikleri halde bazı laboratuvarlar etkisiz olduğu sonucuna varmışlardır.^(14,51,118) Benzel ise zedelenmenin derecesi ve zamanı ile ilgili bir doz –cevap etkisi olduğunu göstermiştir.⁽¹²⁾ 1990 daki national akut spinal kord injury study’de naloxanın plaseboda etkili olmadığı anlaşılmıştır. Ancak subgrup analizlerinde ise naloksan paretik hastalarda efektiftir.⁽⁵⁾ Yine bir kappa-opiate reseptörü olan TRH ve TRH analogu YM 14673 ün omurilik travmasında iyileştirici etkisi olduğu gösterilmiştir.⁽¹⁰⁰⁾ Bu bulgular endojen opiatların sekonder zedelenmede etkilerinin olduğunu göstermektedir. Omurilikte yaralanmasında oluşan dinorphinin intratekal verilmesi ise paraplejiye sebep olmaktadır. Opiat reseptörlerinin indirekt veya non-opioid etkileri olabilir. Örnek olarak opiat reseptörleri testosteron yapımını artırır. Testeron ise reaktif gliosis ve astrosit proliferasyonunu azaltarak periferik sinir rejenerasyonu artırır. Sonuç olarak opiat reseptör blokajının sekonder zedelenme üzerindeki etkisi komplikedir.

d. Ödem teorisi: Ciddi ve progressif ödem SCY' nı takip eder. Fakat, ödemin kendisinin yaralanma yapıcı olup olmadığı, başka bir yaralanma mekanizmasının epifenomeni olup olmadığı iyi bilinmemektedir.⁽¹³⁵⁾

e.Enflamatuar teori: Enflamatuar ajanların santral sinir sisteminde destrüktif etkisi vardır. Prostaglandin ve lökotrienler enflamatuar hücrelerin toplanmasına ve doku harabiyetinin başlamasına sebep olur. Omurilikte travmadan sonra bradikinin, prostoglandin, lökotrien, platelet aktivating faktör , serotonin toplanır. Glukokortikoidler potent antienflamatuarlardır ve enflamatuar cevaba neden olan bir çok proteinin (sitokin, prostoglandin, interlökin 2) sentezini inhibe ederler.⁽⁶⁷⁾ Fosfolipaz aktivitesini de inhibe ederler ve lipokortin salınımını artırır. ^(3,45) Lipokortin de bir antienflamatuardır. Constantini ve Young monosialic ganglioside’in (GM 1) metil prednisolonun etkisini bloke ettiğini görmüşlerdir. GM 1 in tek başına etkisi yoktur. Ancak metilprednisolonun antogonize ettiği ve bu nedenle fazla doz metilprednisolon verilmiş gibi etkisini azalttığı düşünülmektedir.^(16,58,95) Diğer bir teori ise GM 1 in insülini artırarak glukokortikoid etkisini azaltabileceğidir.⁽¹¹⁸⁾ Diğer bir çok faktörler (cAMP, fosfokinaz A, Fosfolipaz C) glukokortikoid cevaplarını artırır.

III. Akut spinal kord yaralanmasında çeşitli patolojik görünüm

a) santral yaralanma zonu

Akut yaralanmadan sonra hemorajik ödem, aksonlarda ve nöronlarda demiyelinizasyon, kist formasyonu ve nekroz gelişmektedir. ^(125,126,127,128,131,135,154) Yaralanmadan 15 dakika sonra gri cevherde peteşial kanamalar, beyaz cevherde ise ödem gelişmektedir. Kanama, kapillerler, venüller ve arteriollerden olabilir. Anterior spinal arter gibi büyük arterlerden olmaz. ^(100,126,135) İkinci saatte kanamalar artar ve 4' ncü saatte şişmiş akson silindirleri görülmeye başlar. Ödemin yayılmasından sonra özellikle kanamanın olduğu bölgelerde nekroz oluşmaya başlar. 12-24 saat sonra kordun santral bölgesindeki yapılar görünümünü kaybetmeye başlar. Gri ve beyaz cevher sınırları silinir. Korddaki yumuşama ve şişme kaudale ve rostrale doğru yayılmaya başlar. Yaralanma sonrasındaki patolojik değişiklikler gri cevherde daha fazla görülür. Bunun nedeni gri cevherin daha fazla vasküler ve daha yumuşak kıvamlı olmasıdır. ^(126,135)

Akut omurilik yaralanması sistemik ve lokal vasküler değişikliklere neden olur. ⁽¹²⁶⁾ Birçok deneysel çalışmada mikrosirkülasyonun bozulduğu ve perfüzyonun olmadığı tespit edilmiştir. ⁽¹²⁶⁾ Bu çalışmalarda yaralanan bölgenin belirli bir mesafe yukarısında ve aşağısında arteriol, kapiller ve venüllerin dolmadığı görülmüştür. En ağır iskemi hemorajik bölgeye yakın gri ve beyaz cevherde görülür. Bu iskemi sadece primer travmanın mekanik etkisi ile açıklanamaz. Çünkü, anterior spinal arter ve posterior sulkal arterde akımın devam ettiği tespit edilmiştir. ^(15,100,126,131)

b) transseksiyon derecesi

Yaralanma bölgesinde, omuriliğin bir kısmının şiddetli yaralanmadan sonra bile sıklıkla devamlılığını koruduğu bilinmektedir. Bung ve arkadaşları bu süreci 4 patolojik tipe ayırmışlardır. ⁽¹²⁶⁾

I-Kontüzyon / kist

Kordun devamlılığını bozan ödem ve peteşial kanama yapıcı güçlere bağlı olduğu ve neticede santralde lokalize bir hematomiyeli ile sonuçlanarak stabil bir kiste dönüştüğü görüşü

kabul edilmektedir. Bung ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada bu türde oluşan lezyonlara %23 oranında rastlamışlardır.⁽¹²⁶⁾

II-Massif kompresyona bağli kord maserasyonu

Sinir dokusunun şiddetli destrüksiyonu ve bunu izleyen bağ dokusu skarlaşması ile karakterizedir. %32 oranında görülmüştür.

III-Kord laserasyonu

Ateşli silah yaralanmalarında gelişen açık kord laserasyonlarında, yoğun skar dokusunun gelişimi kord parenkiminde yırtılmalar sonucu %27 oranında bulunmuştur.

IV- Solid omurilik yaralanması

Hasar, büyük ölçüde beyaz cevherde sınırlıdır. Bu, özellikle büyük çaplı aksonların diffüz yırtılmalarının söz konusu olduğu kortikospinal traktus bölgesinde lateral funikulustadır. Solid omurilik yaralanması olan hastalar santral kord sendromu olarak teşhis edilirler. % 18 oranında rastlanılmaktadır.

c) servikal spondiloziste omurilik yaralanması

Servikal spondiloz ve hiperekstensiyon ile ilişkili akut omurilik yaralanmasının mekanizması Hughes ve Brownel tarafından 3 ciddi olguda tanımlanmıştır.^(15,126) Bunlar, büyük bir spondilolitik çıkıntının korda direkt bası ile hasara yol açtığını bildirmişlerdir. Rüptüre bir diskin fraktür ve dislokasyona oranla spinal kolunu daha fazla yaraladığını tespit etmişlerdir. Yaralanma alanlarında arteriyel dolaşımın bozulması sonucunda nekroz gelişmektedir. Yaralanmadan sonra nöronlarda piknozis, büzülme ve iskemi ile karakterize olan ve ön boynuzu geçen santral hemorajik enfarkt alanları gelişir. Bu bulguların çoğu santral kord sendromu ile uyumludur.^(126,154)

d) büyük damar oklüzyonu

Schneider, omurilik yaralanmalı bazı olgularda, özellikle anterior servikal kord sendromlularda, beslenme bozukluğunun anterior spinal arterdeki dolaşım bozukluğuna veya

tromboza bağılı olduğunu ileri sürdü.^(126,154) Torakal omurilik yaralanmalarının bazı olgularda anterior spinal arterin kendisinin veya büyük bir radiküler arterin travma veya kompresyon sonucu kesilmesine bağılı olabildiğini göstermiştir. Wolman, ağır spinal yaralanmaya uğramış 95 olguluk otopsi serisinde, torakal korddaki anterior spinal arterin trombozundan kaynaklanan 3 olguyu tanımlamıştır.⁽¹²⁶⁾ Servikal kordda ise spinal arterde tromboza rastlanılmamıştır. Bu konuda çalışan başka otörler, anterior spinal arter gibi majör arterlerin travmatik oklüzyonu ile ilgili majör bir bulgu bulamamışlardır. Deneysel çalışmalarda ileri derecede şiddetli kord yaralanması bulunan ratlarda anterior spinal arterin daima açık kaldığını tespit etmişlerdir.

e) aksonal ve myelin kılıf zedelenmeleri

Travmatik ve deneysel omurilik yaralanmalarında bir çok aksonal kılıf yaralanma tipi tarif edilmiştir. Dohrman ve arkadaşları⁽³⁴⁾, tarafından yapılan elektronmikroskopik çalışmalarda yaralanmanın ilk 15 dakikasında ciddi aksonal değişikliklerin olduğunu ve ilk 24 saat boyunca da giderek arttığını bildirmişlerdir. Bu aksonal değişiklikler şöyle sıralanabilir: Aksolemmanın rüptürü sonucu organellerin ekstrasellüler mesafeye dökülmesi, aksoplazmanın granüler dejenerasyonu, aksonal şişmeyle dev aksonların ve mitokondri gibi organellerin aksoplazma içindeki nöroflament etrafındaki aşırı birikimidir. Miyelin kılıfındaki değişiklikler ilk birkaç saat boyunca süratle ilerler ve miyelin rüptürünü geniş periaksonal mesafe gelişimi ile birlikte aksonlardan miyelinin ayrılması izler. Bu değişiklikler insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ışık mikroskopik düzeyde de tespit edilmiştir.⁽¹²⁶⁾

IV. Kronik fazda spinal kord yaralanmasının patolojisi

Akut yaralanmadan sonraki bir kaç gün içinde iyileşme, dejenerasyon ve tamir ile ilgili süreçler yaralanma bölgesinde oluşmaya başlayarak, rostrale ve kaudale doğru ilerler. Polimorf nükleer lökositlerde azalma ve makrofajlarda belirgin bir artış vardır. Makrofajlar, miyelini, ölü hücreleri ve kırmızı kan hücrelerini fagosit ederler. Bu enflamatuvar değişikliklerde makrofajlar tarafından sekrete edilen sitokinler, interlökin-1 ve anjiogenezisi stimüle edebilen diğer ajanlar tespit edilmiş ve bunların sekonder yaralanmada etkisinin olduğu düşünülmüştür.⁽⁸⁷⁾

Şiddetli yaralanmalarda yaralanma bölgesinde küçük ve büyük kaviteler gelişir. Bunların sadece bir kısmı epandimal hücrelerle döşeli olup kanalis santralis ile irtibatlıdır. % 10 olguda

küçük kaviter rostrale ve kaudale yayılarak büyük bir kavite oluşturmak için birleşirler. Buna posttravmatik sirengomiyeli sendromu denir.⁽¹²⁶⁾

Klinik ve deneysel çalışmalarda, yaralanma bölgesinde hayatiyetini sürdüren birkaç aksonun hemen daima subpial lokalizasyonda varlığı tespit edilmiştir. Bu aksonlar tamamen demiyelinize olmuş veya ince bir miyelin kılıfına sahiptirler.⁽¹²⁶⁾

İnfarkt oluşumuna ait bulguların da eşlik ettiği, çevresi aşikar şekilde seçilebilen nekroz alanları kronik dönemde daha kolayca identifiye edilebilir bir görünümündedir. Bu nekroz odakları hem deneysel çalışmalarda hem de klinik materyaller üzerinde yapılan çalışmalarda hasar bölgesinden dikkati çekecek kadar uzak bir bölgede görülebilir. Bu lezyonların bazıları anterior sulkal arterin dağılımına uymaktadır. Bazıları ise bu arteriyel zona uymaz ve hatta venöz orjinli olabilir. Aslında bu lezyonların kesin patolojisi henüz bilinmemektedir. Bu lezyonların klinik önemi yaralanma bölgesinin uzağındaki bölgelerle ilgili klinik defisitlerin bazılarının niçin meydana geldiğini anlamamıza yardımcı olmasındadır.^(125,126,155)

Belirgin sirengomiyeli olmaksızın posttravmatik santral dejenerasyonun geliştiği bir başka form vardır ki mikrokistik miyelomalazi veya erimiş kord sendromu olarak adlandırılır. Araknoidit posttravmatik sirengomiyelide olduğu gibi bu tür lezyonlara da eşlik eder. Gerçekte hem posttravmatik sirengomiyelinin hem de miyelomalazinin progresyonunda araknoidit etyolojik bir rol oynar. Majör injurilerde göze çarpan bir başka bulgu değişik boyutlarda intramedüller fibrozis veya skarlaşma meydana gelmesidir. Kord içerisinde aşırı skar dokusu gelişimi veya araknoid ile dura arasında görülen yapışıklıklar duranın laserasyonu ile ilişkilidir. Durada laserasyon olmadığı zaman intramedüller kollejenöz skarlaşma küçük boyuttadır. Aynı şekilde durada laserasyonun boyutu astrositik skarlaşmayı veya gliozisin miktarını olumlu veya olumsuz yönde aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyonla karakterize Wallerian dejenerasyon oluşumuna dorsal kolon ve spinotalamik traktus gibi afferent yollarda lezyonun rostralinde lateral kortikospinal traktus gibi efferent yollarda lezyonun rostralinde lateral kortikospinal traktus gibi efferent yollarda ise lezyonun kaudalinde rastlanabilir. Bunun neticesinde kronik fazda spinal kord yaralanmasında atrofi sadece lezyon yerinde değil, lezyon yerinin kaudali ve rostralinde oluşur. Keza kronik süreç içerisinde rejeneratif değişikliklerle ilgili bulgularada rastlanabilir. En belirgin değişiklik hem dorsal hem ventral köklerde Schwan hücreleri ve bu hücrelerle birlikte periferik akson ve periferik miyelinin oluşumunu başlamasıdır. Schwan hücrelerinin proliferasyonu bazı hastalarda öyle aşırı miktarda olabilirki, bunlarda intramedüller nöroma görünümü ortaya çıkabilir.⁽¹²⁶⁾ Bunun yanında küçük kan damarlarının ve ependim hücrelerinin proliferasyonlarına da rastlanabilir. Ependimal hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonu santral kanaldan önemli derecede uzağa olabilir.⁽¹²⁶⁾

J. Deneysel omurilik yaralanma modelleri

Omurilik yaralanması modelleri, omurilik fizyopatolojisinin anlaşılması ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için oluşturulmaktadır.

a) Akselerasyon ve kompresyon tipi modeller: Allen 1911 de kedi omuriliğine yüksekte ağırlık düşürerek ilk deneysel omurilik travmasını başlatmıştır.^(4,151,135) 1953 yılında Freeman ve Wright laminektomi ile ortaya konan omuriliğe cam bir tüp içinden gelen kitleyi omurilik üzerinde duran impounder'a çarptırarak Allen'in yöntemini modifiye etmiştir.⁽¹²⁾ Kitlenin ağırlığı, düşürüldüğü yükseklik ile çarpılarak yaralanma gücü hesaplanmıştır. Bu parametreler değiştirilerek, yaralanma derecelendirmeye çalışılmıştır. Aynı şiddette yaralanma elde etmek için başka yöntemler de düşünülmüştür. Omuriliğin dorseline gümüş top elektrod yerleştirilmiş elektrod bir amplikatöre bağlanmıştır. Amplikatör gelen sinyali ossiloskopa yönlendirilmiştir. Çarpma anında ossilaskopta keskin negatif bir dalga edinilmiştir. Bu dalganın absolu değeri omuriliğe çarpan kuvvete orantılı bulunmuştur.

Anderson 1982 yılında omurilikte olacak yaralanmanın hızı ve şiddetini birbirinden bağımsız olarak değiştirilebilen bir alet geliştirmiştir. C₆ ve C₇ spinoz çıkıntılarına klempler rijit olarak tespit edilir. Laminektomiye gerek yoktur. İnterlaminer aralıktan spinal kanala girilebilir, böylelikle omuriliğin kemik çerçevesi korunmuş olur. Omurilik kan akımındaki değişikliklere bağlı olası artefaktlar engellenir. İnsan omurilik yaralanmasına daha yakın bir modeldir.^(16,51) Stokes ve Reier 1990 yılında omurilikteki yer değiştirme, çarpmanın gücü ve hızı gibi parametreleri bilgisayarla kontrol eden elektromekanik bir alet denemişlerdir.⁽¹⁵⁰⁾ Bu alet çarpmanın hızını, şiddetini ve süresini kontrol ederken, çarpma anında omurilikteki kompresyonu monitorize edebilmektedir.

Bazı sorunları olmasına karşın ağırlık düşürme modeli en yaygın kullanılan, kolay, nispeten değişmez yaralanma yaratan modeldir.

b) Statik kompresyon tipi modeller: Yavaş kompresyonla yer kaplayan oluşumların yaptığı hasarı taklit eden modeller vardır. Ayrıca bir hemostat yada enevrizma klibi ile omuriliğe akut hasar verilebilir.⁽⁷⁾

Silastik bir balon omuriliğin çevresine yerleştirilerek içine hava yada sıvı enjekte edilir. Omurilikte belli basınçta hasar yaratılır. Metal veya plastik vidalar, şaftlar vertebraya tesbit edilir, yavaşça çevrilerek omurilikte hasar oluşturulur. Kazein kitleler omurilikle kemik arasına implante edilmiştir. Kazein içine su çekerek genişler ve omuriliğe bası yapar. Bu hasarın SEP

lerde kaybolmayla sonuçlandığı bildirilmiştir. Silastik turnike omurilik çevresinde dolaştırılmış, 350 mmHg basınçla 5 dakika omurilik komprese edilmiştir. Bir çalışmada ise ağırlık düşürme, klip kompresyon ve balon kompresyon modelleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmadan çıkan sonuç şudur: Ağırlık düşürme modeli klinik omurilik yaralanmasının dinamiğı ile en yakın ilişkili model olarak görünmektedir. Klip ve balon kompresyon modelleri ise mekanik hasar yanında vasküler hasarada yol açmaktadır. Klinik insan omurilik yaralanmasının mekanik hasarla oluştuğı düşünülürse bu iki model insan omurilik yaralanması ile tam benzer değildir.⁽¹⁵⁴⁾

c) Laser ile transeksiyon modeli: Mekanik hasarın nöral dokunun kesilmesi sırasında az olması, cerrahi sırasında kontaminasyonun olmaması yönünden diğer modellerden üstündür. Ancak klinik omurilik yaralanmasından farklı bir nöronal hasar oluşturur. CO₂ laser 0.1-1 mm çaplı ışın ile önce durayı transvers olarak keser, dorsal spinal venin dolaşımını bozar, nöral doku ise sürekli düşük enerji uygulanarak kesilir. Laser ile kesilen omuriliğın bıçakla kesilene göre daha sonra iyi revaskülarize olduğı gözlenmiştir.⁽¹⁵⁴⁾

d) Vasküler omurilik yaralanma modeli: Spinal iskemi tavşanlarda sol renal arterin distalinden aortun ligasyonu ile sağlanabilir.⁽¹⁵⁴⁾ İntravenöz fotosensitif bir boya olan rosebengal uygulanan sıçanlar T₈ vertebra düzeyinde lokal radyasyona maruz bırakılmıştır. Radyasyonla mikrovasküler staz oluşur. Nörolojik defisitler radyasyon dozu ile uyumlu bulunmuştur.^(131,154)

K. ELEKTROFİZYOLOJİ ve SOMATOSENSORİAL EVOKED POTANSİYELİ

I. Tanım

Somatosensoryal evoked potansiyeller (SEP) spesifik bir stimilusa, sinir sistemi vasıtasıyla verilen elektriksel bir cevaptır.^(22,23,40,59) Bu potansiyeller, standart duyuusal sinir ileti çalışmalarına benzer. Ancak, tipik olarak daha küçük amplitüdedirler ve santral veya periferik sinir sisteminin değişik seviyelerinde kaydedilebilirler.^(20,59,153) Standart teknik, bir ekstremitenin kutanöz veya kalın bir mikst sinirinin uyarılması ve periferik sinir, pleksus, vertebral kolon yada scalp üzerinden kaydedilmesini içerir. SEP, herhangi bir sinirin stimülusundan sonra kaydedilebilmesine rağmen, üst veya alt ekstremiteferde ki kalın mikst sinirler (median, ulnar, tibial yada peroneal sinirler) daha büyük potansiyeller meydana getirirler. Bu potansiyeller , periferik olarak, kalın çaplı, miyelinli liflerde ve santral olarak

dorsal kolumna-medial lemniskal yollar ve spinoserebellar yollarda meydana gelirler. Bu yollar, spinal kordun posterior ve lateral kolonlarında lokalizedir. Küçük çaplı duyusal lifler yada spinal kordun ventral yarısındaki yollarda taşınan duyu modalitelerini etkileyen lezyonlar; somatosensoryal evoked potansiyellerinde anormallikler meydana getirmezler.⁽⁵⁹⁾

SEP ölçümü ile omurilik yaralanması sırasında dorsal kolonda aksonlar üzerindeki stress monitörlenmektedir.⁽¹⁵⁴⁾ Son yıllarda omurilik yaralanmasının şiddetini gösteren önemli bir elektrofizyolojik teknik haline gelmiştir. SEP identifikasyonu için en çok kabul gören metodda, negatif polarite için N, pozitif polarite için P ve bu polaritelerin elde edildiği latans değerleri kullanılmaktadır. Kaydedici elektrod ile referans elektrod arasındaki mesafeyi arttırmak sinyalin amplitüdünü büyütür. Ancak artefaktı artırır. Bu nedenle yüksek amplitüdlü sinyallerin kaydı için bipolar montaj kullanılır.^(23,40,59) Bipolar montajla negatif SEP kayıtları ortalama olarak el bileğinde median sinir uyarımından 9 msn sonra alınmaktadır ve bu N₉ olarak gösterilir. Bu bağlamda normal bir median sinir SEP' i :

N₉ ; brakial pleksus

N₁₁, N/P₁₃; servikal kord

N / P₁₄ ; medial lemnisküs

N₁₈ ; talamus

N₂₀, P₂₅; serebral korteksi göstermektedir.

Rutin SEP kayıtları, ekstremiteye, omurgaya ve skalbe yerleştirilen elektrodlar yardımı ile alınmaktadır.^(22,23,40,153) Sinir aksiyon potansiyelleri, sinir boyunca veya traktus lifleri boyunca gezerler. Bunlara "travelling waves=gezici dalgalar" denilir. Çekirdekte veya sinaptik alanda lokalize olan dalgaya da "stationary waves= durağan dalgalar" denilir.^(59,64,153)

Kaydedici elektrod omuriliğe ne kadar yakınsa " near field =yakın alan potansiyeli", ne kadar uzaksa " far-field= uzak alan potansiyeli " denilir.^(37,40,59) Uzak alan potansiyelinin avantajı santral sinir sisteminin pek çok farklı seviyelerinden tek bir kayıt montajı ile bilgi alınabilmesidir. Dezavantajı ise, elektrodlar arası mesafenin uzak olması nedeniyle aşırı gürültünün olması ve bunun artefakt yapmasıdır.^(40,153)

Kayıtlar, üst ekstremitede, el bileğinde ulnar veya median sinirden, dirsekte, Erb noktasında (midklaviküler hattın 2 cm süperiorü), servikal omurga ve skalpten alınmaktadır. Alt ekstremitede ise, skalpten, torakal ve lomber omurgadan, iliak kanattan, popliteal fossadan, posterior tibial sinirden ve peroneal sinirden alınabilmektedir.^(22,23,59,153)

İnsanda, segmental ve iletilici omurilik potansiyellerini yazdırma yöntemleri 4 çeşittir. Bunlar, deri yüzey kayıtlamaları, epidural kayıtlamalar, subdural-subaraknoidal kayıtlamalar, pial veya subpial (intraspinal) kayıtlamalardır.^(22,23,40,59,153)

II. Kayıta karşılaşılan problemler

SEP kaydında oluşabilen elektriksel artefaktın iki kaynağı vardır. Bunlar, stimulus artefaktı ve elektromanyetik radyasyon aracılığı ile veya uyarılmış potansiyelin kaydı için kullanılan makine tarafından amplifikatöre geçen 60 Hz' lik bir alternatif akım artefaktıdır. Cildi temizlemek, elektrodu uygun yerleştirmek ve kaydedici elektrodun impedansını 5000 Ω altında tutmak artefaktı elimine eder.^(23,40,59) Parazitin eliminasyonu için fiksasyon kullanılmalıdır. Filtre ayarı 30 Hz -3 kHz arasında yapılır. Latans değişiklikleri dijital filtrelerle önlenabilir. İdeal olarak, ekstremitenin proksimalinden kaydedilen sinir aksiyon potansiyeli maksimal olmalıdır. Yüksek stimulus ağrı yapar. Bu durum gevşemeyi zorlaştırır ve SEP amplitüdünü yükseltmez. Tüm SEP' ler bilateral simültan uyarılar kullanıldığı zaman yüksek amplitüdü olur. Skalp elektrodları, koloidal bir madde ile fikse edilir. Spinal ve Erb noktası elektrodları bulundukları yerde bantlanmalıdırlar. Stimülasyon ve periferik kayıt elektrodları elastik bir kayış ile sabitlenirler. Bipolar elektrodlar, elektrodlar arası mesafe 35 mm olacak şekilde fikse edilirler. Aşırı kas aktivitesi, obezite, yetersiz uyarım amplitüd kaybının genel teknik nedenleridir.

Mutlak ve intermik latanslarının değerleri kontrol popülasyonunda ± 2.5 standart sapma ile normal dağılmıştır. Bunda, ekstremiteler uzunluğu ve ısı önemli rol oynamaktadır.^(59,98)

III. Ölçüm noktaları ve özellikleri

C₅-C₇ spinöz proçes üzerine, Fz' ye (orta hat elektrodu) yerleştirilen elektrodlar, servikal omurilik ve beyin sapından yükselen aktivitenin kaydı için en yaygın kullanılan montaj usulüdür. N₁₁ , N₁₃ , ve N₁₄' ü kaydeder. N₁₁ potansiyeli, servikal kordun dorsal kolumna veya dorsal kök girişindeki aktiviteden doğan gezici presinaptik bir dalgadır. N₁₃ potansiyeli, dorsal kolumnaya giren primer afferent lifin kollateral dallarının oluşturduğu dorsal boynuzdaki nöronların sinaptik aktivasyonu ile oluşturulan sabit bir dipoldür. N₁₈ potansiyeli, servikomedüller bileşkede nükleus kuneatus veya medial lemnisküsteki (veya her ikisinde) aktiviteyi gösterir.^(40,59,153)

C3 (C4)-Fz montajının çok yaygın kullanımı ile N₂₀ / P₂₅ kompleksi patolojik durumunun selektif olarak ortadan kaldırılabilmesi için frontal ve parietal loblardaki kayıt jeneratörünün ortalaması alınmalıdır.

Erb noktasındaki bir elektrodla kaydedilen N_9 potansiyeli, aynı lokalizasyonun kontrlateralindeki bir elektroda gönderilir ve brakial pleksusa doğru geçen antidromik (geriye doğru) motor lifleri ve duyuşal çıkan aktiviteyi gösterir .^(40,59)

Popliteal fossada tibial sinir uyarımı ile N_8 potansiyeli alınabilir.İlaik kanat referans noktası olarak alındığında, L_1 vertebra üzerindeki bir elektrod, negatif bazen de bifid potansiyel kaydeder. Bu N_{18} piki, lumbosakral spinal korddaki dorsal kolumna veya kauda equina aracılığı ile yansıma iletisi olan gezici bir dalgadır.^(40,59) N_{22} piki, spinal kordun dorsal boynuzunda meydana gelmiş sinaptik aktiviteyi simgeler ve servikal korddaki durağan N_{13} horizontal dipolün bir analogudur.^(40,59)

Servikal omurga üzerinde kaydedilen N_{30} potansiyeli, fasikülüs grasilisteki ve spinoserebeller yoldaki aktiviteyi simgeler.^(59,153)

Alt ekstremitte SEP' lerinin kortikal jenaratörü interhemisferik fissürün derininde primer sensoryal kortekte yerleşmiştir. Bu aktivite, orta hat santral montajı ile (Cz-Fz) küçük bir başlangıç negatifliği N_{33} olarak kaydedilir ve bir pozitif dalga tarafından (P_{38}) izlenir.^(40,59,153)

IV. SEP'in kullanım alanları

SEP' lerle sinir fonksiyonunun objektif ve kantitatif ölçümü yapılabilmektedir. Üst ekstremitte, N_9 - N_{13} potansiyelinin interpik latanslarının uzaması, sinir kökleri veya servikal kord lezyonlarını gösterir. N_{13} - N_{20} potansiyelinin uzaması lezyonun korteks ile servikal kord arasında olduğunu göstermektedir. Alt ekstremitte, N_8 'in normal olduğu, lomber potansiyelin olmadığı durumlarda kauda equina veya lomber spinal kord lezyonu düşünülür. N_{22} - N_{38} interpik latansının uzaması torakolomber kord anomalisini; N_{22} - P_{30} ' un uzaması ise lomber kordun rostralindeki bir lezyonu gösterir. Duyu fonksiyonu Erb noktasında normal alınıyor, servikal ve skalp üzerinde kaydedici elektrodlerden kaydedilemiyorsa, root avülzyonunu gösterir^(154,59).

-Brakial pleksopatide, N_9 potansiyeli yoktur veya düşük amplitüdlüdür.

-Servikal radikülopatinin tanısında median, ulnar veya radial SEP' ler, EMG'den daha az spesifiktir. Mukayeseli çalışmalarda tibial ve ulnar SEP'ler, bu hastaların %80-90'ında anormaldir ve uzamış N_{22} - P_{38} interpik latansı ve düşük amplitüdlü skalp potansiyeli şeklinde kaydedilir.^(40,59)

-Lumbosakral radikülopatinin tanısında tibial ve peroneal SEP'ler, EMG' den daha fazla spesifiktirler.^(40,59)

- Multiple Sklerozlu hastaların 2/3' ünde median SEP'ler anormaldir. Bunların yarısında nörolojik semptomlar bulunmaz. Muhtemelen, beyaz cevher yolu daha uzun olduğu için alt ekstremité SEP' leri daha hassastır.
- Lökodistrofide, bazı inflamatuvar nöropatilerde, B₁₂ vitamin eksikliğine bağlı görülen kombine santral ve periferik lezyonlarda, santral ileti zamanı belirgin uzamıştır. Herediter nöropatide periferik sinirin proksimal segmentinde yavaşlama görülür.
- Foramen magnum lezyonlarında (Arnold-Chiari lezyonu,menenjioma) N₁₃ mevcuttur. N₁₃ ile N₂₀ interpike latans uzamıştır.
- Spinal travmada başlangıçtan sonra erken olarak SEP' lerin geri dönüşü veya korunması iyi prognoza işaret eder.
- Selektif embolizasyon esnasında besleyici damarları saptamada ve AVM' nin cerrahi rezeksiyonunda kullanılır.
- Sirengomiyelide çoğu hastada tibial SEP' ler anormaldir.
- Aortanın klemplenmesinden sonra - ortalama 5-15 dakika- SEP' ler kaybolabilir.Vasküler zedelenme sonrasında omurilik hasarını göstermede kullanılabilir.
- Multienfarkt demansta SEP anormaldir.
- Alzheimer hastalığında SEP normaldir.
- Myoklonusta SEP uzundur.
- ALS' de santral ileti zamanında ve amplitüdde azalma olur.
- Beyin ölümünde N₁₃ rostralindeki tüm SEP' ler yoktur.

V. SEP' in travmadaki yeri

Omurilik yaralanmasının şiddeti ve omurilik kan akımı ile aksonal ileti disfonksiyonu arasında anlamlı bir ilişki vardır.Travma sonrası SEP ölçümleri iyileşmeyi değerlendirmede iyi bir yöntemdir.^(115,153)

Johannes Schram ve ark. kedilerde farklı zaman aralıklarında özel bir plak-vida sistemi kullanarak kademeli kompresyon uygulayarak omurilik yaralanması oluşturmuş ve kompresyonun derecesi ile SEP değişikliklerini histopatolojik olarak karşılaştırmışlardır. Buna göre, hafif ve orta derecedeki kompresyonda, kortikal ve spinal SEP'lerin kompresyon ortadan kaldırıldıktan sonra düzeldiğini ve histopatolojik olarak da hemorajik nekrozun varlığını tespit etmişlerdir. Ancak, kompresyon derecesi ile SEP değişimi arasındaki ilişkinin lineer bir boyutta olmadığını göstermişlerdir. Kompresyonu maksimuma getirdiklerinde düz bir kayıt almamışlar, küçük bir monosinaptik pozitif dalga olduğunu tespit etmişler ve bunun kompresyon alanındaki

dorsal kolonun ucunun aktiviteleri sonucu oluşan elektrotonik bir güçten kaynaklandığını bildirmişlerdir. ⁽¹¹⁵⁾

SEP ölçümünde spinal kordda aracılık eden yollar araştırılmıştır. 1982' de Stephan K. Powers, ⁽⁵⁹⁾ CO₂ laser ve ketamin + xylazine kullanarak torakal bölgede farklı omurilik yaralanması oluşturmuş ve posterior tibial sinir üzerinden SEP kaydı almıştır. Bu çalışmanın sonucunda ipsilateral dorsal kolumnada, ipsilateral dorsal spinoserebeller yolda ve kontrateral-ventrolateral traktustaki sinir liflerinin bacak stimülasyon tarafı ile kortikal SEP' lere katkıda bulunduğunu göstermiştir. Dorsal spinoserebeller yol lezyonunda ipsilateral SEP' in erken dalgalarında (< 30 msn), ventrolateral yolun lezyonunda ise kontrateral SEP' in geç dalgalarında (> 30 msn) değişikliğe yol açtığını tespit etmiştir. Dorsal kolonun bir yarısının lezyonunda, lezyon tarafının ipsilateral uyarımı SEP' in erken ve geç dalga amplitüdünde değişikliğe yol açtığını tespit etmiştir. A ve C liflerini aktive eden yüksek yoğunluktaki periferik sinir uyarımının, motor eşiğin iki katı uyarımı sonucunda spinal kord fonksiyonlarını belirlemekte ve bunun intraoperatif olarak kullanılabileceğini söylemiştir. ⁽¹⁰⁴⁾

Omurilik yaralanmalı hastaların değerlendirilmesi ve tanısında temel klinik verilerin tespiti için, Bahram Chehrizi ve arkadaşları, 1981 yılında kommün peroneal siniri uyararak SEP kayıtlarını almışlar. Bu çalışmada, primer uyarılmış yanıtın varlığının (P1) nörolojik bulgulara düzelme ile ilişkili olduğunu ve bu yanıtın klinik iyileşme olarak kabul edilebileceğini bildirmişlerdir. Kullandıkları teknik yönüyle buldukları sonuçların Perot' un 1973 yılında buldukları sonuçlarla benzer olduğunu bildirmişlerdir. ⁽¹⁵³⁾

S.J.Jones ve D.G.Small 1978' de yaptıkları çalışmalarda ayak bileğinde posterior tibial sinir uyarımı ile subkortikal evoked potansiyelleri elde etmişler. ⁽⁶⁴⁾ 1973' de Cracco, servikal ve torakal bölgelerde uzun latansların omurganın tüm seviyelerinde küçük amplitüdlü “travelling=gezici” denilen trifazik potansiyelleri tanımlamıştır. Gezici dalganın hesaplanabilir ileti hızı 60-65 m/sn olup 1976' da Ertekin'in intratekal olarak ölçtüğü traktus potansiyelinden daha hızlıdır. Bundan dolayı dorsal kolumnalarda afferent bir uyarımın oluşturulması tam olarak yansımayabilir. ⁽⁶⁴⁾

Median sinir uyarımı ile erken SEP komponentlerinin ayırt edilebilmesi için nonsefalik referans kayıtları temel alınarak yapılan daha önceki çalışmalarla (Desmedt ve Cheron 1980,1981, Anziska ve Cracco 1981; Lesser ve arkadaşları 1981, Mauguricre 1983) ve alt ekstremitelerde elde edilen SEP' lerle de karşılaştırılmıştır. ⁽³⁷⁾

Skolyoz cerrahisinde spinal kord fonksiyonlarını değerlendirmek için intraoperatif monitörizasyon kullanımı gereklidir. ^(37,64) Bu amaçla operasyon esnasında spinal kord fonksiyonunun sefalik, spinal referanslar kullanılarak değerlendirilmesi oldukça yararlıdır ⁽³⁷⁾

1968'de Cracco ve Brickford ve 1971'de Colmes ve Cracco, somatik uyarılar oluşturan miyojenik aktivitenin özelliklerini araştırmışlar ve bunu nörojenik komponentlerden ayırmışlardır. 1972' de Cracco N₁₄' ün kesinlikle nörojenik olduğunu tespit etmiştir.⁽⁵¹⁾ Servikal yüzeysel kayıtlamalarda çok iyi tanımlanmasına rağmen bu aktivitenin jeneratör kaynağı tartışmalıdır ve muhtemelen omurilikten değilde beyin sapından geliyor olabilir.

M.R.Dimitrijeviç ve arkadaşları, non invaziv kayıt tekniği kullanarak insanlarda SEP ve sinir-root potansiyellerini kaydetmişler.⁽⁵¹⁾ İnsanlarda tibial sinir uyarımı ile torakolomber bölgede subdural alandan elde edilen aksiyon potansiyellerinin kaydı ilk olarak 1951'de Magladery tarafından tanımlanmış ve yalnızca ventral roottan değil dorsal roottan da aksiyon potansiyellerinin alındığını ve negatif-pozitif bifazik potansiyeli tanımlamışlardır.⁽¹³⁷⁾ Bu çalışma ile subdural kayıt tekniği kullanan Ertekin' i, epidural kayıt tekniğini kullanan Caccia'yı ve Shimuji ve yüzeysel kayıt tekniklerini kullanan Liberson' u ve Cracco' yu doğrulamışlardır.^(37,38,51,64) Dimitrijeviç buna H-refleksinin monitörizasyon tekniklerini ve triseps adelesinin direkt motor yanıtlarını da ilave etmiştir.⁽³⁸⁾

Leslie ve Dorfman 1980' de inkomplet lezyonlu (vasküler malformasyonlu, infarktlı, tümörlü ve travmatik yaralanmayı) 23 hastalık bir seride, median sinir ve posterior tibial sinir uyarımı ile serebral SEP' leri inceleyerek spinal kordun fonksiyonel durumunda kantitatif bir değerlendirme yöntemi olarak önemini vurgulamışlardır.⁽³⁵⁾

1980'de Wise Young, deneysel omurilik yaralanması yapmış ve yaralanmanın derecesi ile vestibülospinal monitörizasyon yaparak nörojenik aktiviteyi incelemiştir.⁽¹⁵³⁾

1981' de Alan R. Cohen ve Wise Young, SEP' in intraspinal lokalizasyonu için çok seviye laminektomi sonrası siyatik siniri uyarak kortikal SEP' leri incelemiş ve en kararlı dalga formunu 17-19 msn olarak bulmuş ve bunu başlangıç pozitifliği (İP) olarak kabul etmişlerdir. Sonra bir cerrahi ultrasonik aspiratör kullanarak spinal yolları kesintiye uğratmışlar ve bir unilateral dorsal kolumna lezyonunun ipsilateral İP' yi bozduğunu, kontrlateral İP' yi bozmadığını, bilateral dorsal kolumna lezyonunun İP' yi sildiğini göstermişler. Dorsal kolumna bütünlüğünün SEP' in normal görünen İP komponentini oluşturmak için gerekli ve yeterli olduğunu ancak ventral kolumnanın hiçbir komponentini içermediği kanaatine varmışlardır.⁽⁹³⁾

1983' de Marvin H. Benet, kompresyon ve iskeminin SEP üzerine etkilerini incelemiş; kompresyonun inen ve çıkan potansiyelleri aynı oranda etkilerken, iskeminin daha fazla değişiklikler yaptığını saptamıştır. Aşırı iskemide inen aktivite kaybının çıkan aktivite kaybına her zaman eşlik etmediğini bildirerek bunun da kord vaskülaritesinin çeşitliliğinden kaynaklandığını söylemiştir.⁽¹⁰⁾

Howard H.Ginsburg 1985' de yaptığı bir olgu sunumunda konjenital kifoskolyozu olan akondroplastik bir cücede intraoperatif SEP' in normal olduğunu ancak, postoperatif parapleji

geliştiğini rapor etmiş ve bunun “yanlış negatif” sonuç olduğu kanaatine varmıştır. Bunun spinal kordun anterior bölümünü içeren progressif omurilik enfarktının gelişip daha sonra dorsal kolonu etkilediğinden veya periferel sinirlerin uyarımında kullanılan tekrarlayıcı, yüksek yoğunluktaki elektriksel uyarının nonfizyolojik doğasından kaynaklandığını ileri sürerek açıklamıştır.⁽⁵⁰⁾

Robert Chabot, 1985’ de yaptığı çalışmada normal ve omurilik yaralanmalı hastalarda SEP’ leri (amplitüd, interpik latansı, P₁, N₂, P₂, N₃) karşılaştırmış ve omurilik lezyonunda SEP’ lerin önemli olduğunu ancak, bu SEP’ lere bakarak fonksiyonun geri dönüşünün tahmin edilemeyeceğini bildirmiştir.⁽²⁰⁾

WJ Levy, 1986’ da serebellumu uyarak üretilen non-piramidal motor aktivasyon için serebellar uyarılmış potansiyelleri ölçmüş, SEP’ ler ile MEP’ leri karşılaştırarak SEP’ lerin daha hassas olduğu kanaatine varmıştır.⁽⁸⁰⁾

1990’ da Chen-Li ve arkadaşları, akut omurilik yaralanmalı hastalarda kantitatif olarak kaydedilen SEP ölçümlerinin, nörolojik sınıflandırmalar yaparak prognoz ile ilişkisini karşılaştırmışlardır. Bu amaçla motor indeks skoru, eklem pozisyon duyu skoru, SEP grade analizi (ulnar ve posterior tibial) yaparak yaralanmadan 6 ay sonraki fonksiyonel sonuç hakkında bir karara varılabileceği sonucuna varmışlardır. Sonuç hakkındaki en iyi klinik tahmini eklem pozisyon duyusunun verdiğini ve akut omurilik yaralanmalı hastalarda kantitatif SEP analizinin prognostik açıdan önemli olduğunu bildirmişlerdir.⁽⁸²⁾

Ertekin 1976’da segmental elektrospinogramda uyarım tipi yanısıra kaydedici elektrodun topografisi ile önemli konfigürasyon değişimleri olabileceğini bildirmiştir. Bunlar sırasıyla; cord dorsum potansiyeli, dorsal root potansiyeli ve posterior horn potansiyelidir.

1981’de Tonzola ve ark. larının , Meartens de Noordhout ve ark.larının ve 1992’de Ertekin yapmış olduğu çalışmalara göre lumbosakral kökleri, lomber bölgeden elektriksel ve manyetik- bobin ile uyarmak olasıdır. Perkütan olarak lomber kökler ve kauda equina 500-1500 volt akım şiddetinde tek elektrik şoklarla uyartılır. Katod L1 veya L4 vertebra üzerine ,anod ise kranyal yönde yerleştirilmiştir. Fakat yüzeysel elektrik uyarımı ile yüksek voltaj gerektiği için ve bu sırada bel ve pelvik kemer kasları da kasıldığı için bu yöntem ağırlıdır ve özellikle lumbosakral nöropatili olgular için elverişli değildir. Manyetik uyarım ağrısızdır ve kullanımı kolaydır. Ancak elektriksel uyarıma daha kısa latanslı yanıtlara yol açar.^(19,123)

III. GEREÇ ve YÖNTEM

A. GEREÇ

Ortalama ağırlıkları 2500-3000 gr arasında olan 54 adet albino erkek tavşan kullanıldı. Denekler, Hayvan Hastalıkları Enstitüsü'nden temin edildi. Elektrofizyolojik çalışma için Nöroloji Kliniği'nde Medelec Teca Premiere Plus marka EMG cihazı ve kayıt için teflonla kaplı, paslanmaz ve çelik iğne elektrodlar kullanıldı. Denekler disosiyatif bir anestezi ajanı olan ketamin hidroklorür ile uyutuldu. Deney grubunda kullanmak amacıyla trombolitik ajan olarak streptokinaz kullanıldı. Cerrahi enstrüman olarak klemp, disektör, ipek sütür, povidon iyot vb kullanıldı.

B. YÖNTEM

Çalışmada kullanılan bütün tavşanlar deneyden 6 saat önce aç bırakıldılar. Profilaktik amaçla seftriakson 50 mg/kg (Rocephin ® 0.5 gr flakon, Roche) İM olarak uygulandı. Deneyden hemen önce 60 mg/kg' dan ketamin HCl (Ketalar ® 10 cc flakon, Parke Davis Inc.) İ.M. enjeksiyon ile uyutuldu. Prone pozisyonda operasyon masasına yatırılarak ekstremiteler ve kuyrukları tespit edildi. Deneklerin torakal bölgeleri ve sağ diz üst yan kısımları traş edilerek %10' luk povidon iyot (Povidon ® 1000 cc sol, Saba İlaç San.) ile temizlendi. Üst torakal bölgeye 6-7 cm uzunluğunda median-vertikal insizyon yapıldı. Cilt, cilt altı, fasya ve adele küt diseksiyonla geçildi. T₁, T₂, T₃, T₄ seviyelerine laminektomi yapılarak spinal kord açığa çıkarıldı.

Standartizasyon grubundaki 6 deneye SEP kayıtları için Medelec-Teca Premiere Plus ® EMG cihazı, düşük filtresi 20 Hz, yüksek filtresi 10 kHz, tarama zamanı 10 ms, sensitivitesi 10 mikrovolt, stimülasyon intensitesi ortalama 12 miliamper ve rep.zamanı 2 pps olacak şekilde ayarlanarak kullanıldı. SEP kayıtları elde etmek için subdermal kayıtlama için geliştirilmiş teflon kaplı çelik iğne elektrodlar kullanıldı. Bu elektrodların bir tanesi T₂ spinal segment seviyesinde subdurale, diğeri de referans elektrod olarak yandaki adele dokusuna konuldu. Stimulustan 5.5± 0.5 ms sonra 7.9 ± 1.15 mikrovoltluk bir pozitif dalgayı takiben 4 ya da 5 negatif dalgadan oluşmuş dorsum kolumna kord potansiyelleri elde edildi.

Geri kalan 48 tavşan ikiye ayrılarak kontrol ve deney grupları oluşturuldu. Kontrol ve deney grubundaki tavşanlarda hematomiyele oluşturmak için her birinin femoral arterinden insülin enjektörü ile 0.1 ml otolog kan alındı ve bir "frame" yardımıyla T₄ spinal segment seviyesinde duradan 2 mm derinliğe girilerek intraspinal verildi. Kanın dışarı sızması

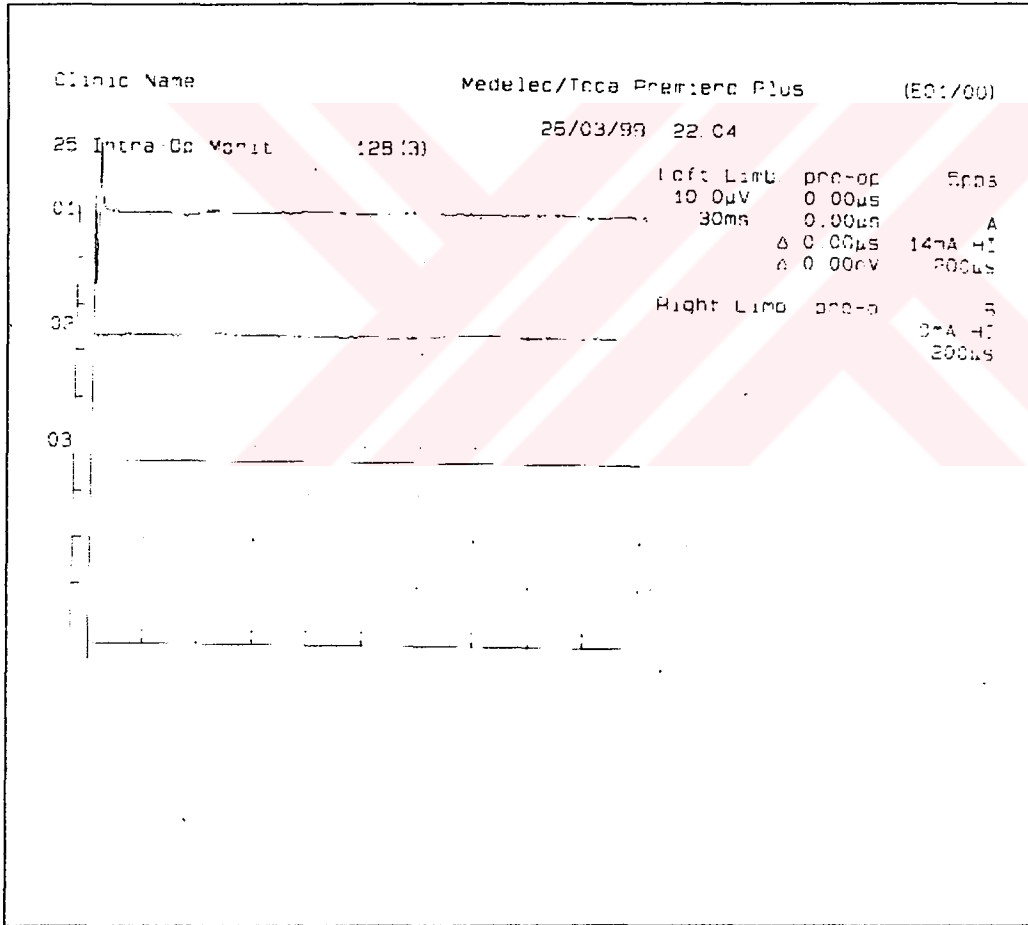
amacıyla enjektör 3 dakika içeride tutuldu. Hematomiyeli yapılmış tavşanlardan; deney grubundakilere streptokinaz (10.000 ü/0.1 ml), kontrol grubundakilere ise 0.1 ml serum fizyolojik verildi. Her iki gruptaki tavşanlar, 6 denekten oluşan 4 alt gruba ayrıldı. SEP kayıtları 1.gün, 3.gün, 7.gün ve 14.günde olacak şekilde kaydedildi. Takip sürelerinin bitiminde denekler aynı anestetik maddeyle yüksek doz verilerek sakrifiye edildi. Spinal kordda hematomiyeli oluşturulan bölge süratle çıkarılarak %10 formalin ile tespit edildi. Alınan spesmenler değişik derişimlerdeki alkollerde dehidrate edilip xylolden geçirilip parafine gömülerek bloklar hazırlandı. Patoloji anabilim dalında bu parafin bloklardan ışık mikroskopik inceleme için mikrotomla 3-5 mikron kalınlığında kesitler alındı ve hemotoksilen eozin ile boyanarak Olympus BX-50 ışık mikroskobu ile incelendi.

Deney gruplarımızda elde ettiğimiz elektrofizyolojik sonuçlar istatistiksel olarak “Student t-testi” ile histopatolojik bulgular ise grade leme yöntemiyle değerlendirildi.

İstatistiki Değerlendirme: Elektrofizyolojik sonuçların istatistiksel olarak Student t-testi ile değerlendirilmesinin uygun olacağı belirlendi. Çalışma sonunda elde olunan veriler bu plana uygun olarak istatistiksel olarak analiz edildi. Gruplar arası ilişki $p>0.05$ ise anlamsız, $p<0.05$ ise anlamlı fark olarak kabul edildi.

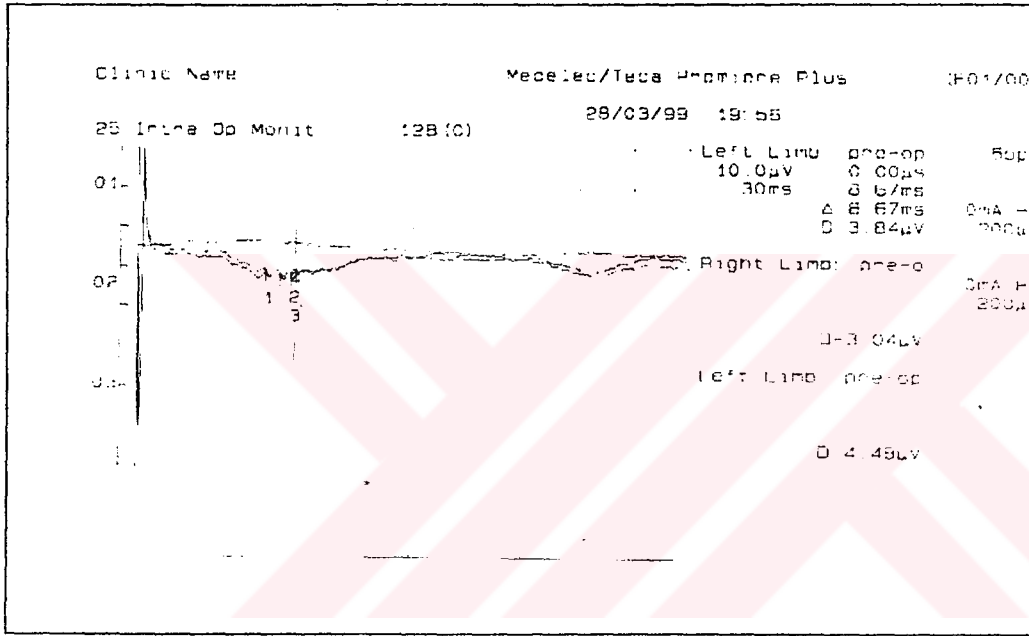
Hematomyeli+serum fizyolojik(SF) yapıldıktan 1 gün sonra dorsal kordda T₂ spinal segment seviyesinde teflonla kaplı, paslanmaz çelik iğne elektrodlarla subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde traktus fonksiyonlarına ait amplitüd ve latans değerleri elde edilememiştir. Şekil-7'de hematomyeli grubundaki deneklerden birinde hematomyeli oluşturduktan 1 gün sonra elde edilen SEP ölçümünde gösterilmiştir.

Şekil-7:Hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SF oluşturduktan 1 gün sonra elde edilen SEP ölçümü



Hematomyeli+SF yapıldıktan 3 gün sonra dorsal kordda T₂ spinal segment seviyesinde subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde Şekil-8'de traktus fonksiyonlarına ait SEP potansiyellerin gözlemlenmesi düzelmenin başladığını göstermiştir. Şekil-8'de hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SF oluşturduktan 3 gün sonra elde edilen SEP ölçümleri gösterilmiştir.

Şekil-8; hematomyeli+SF - grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SF oluşturduktan 3 gün sonra elde edilen SEP ölçümü



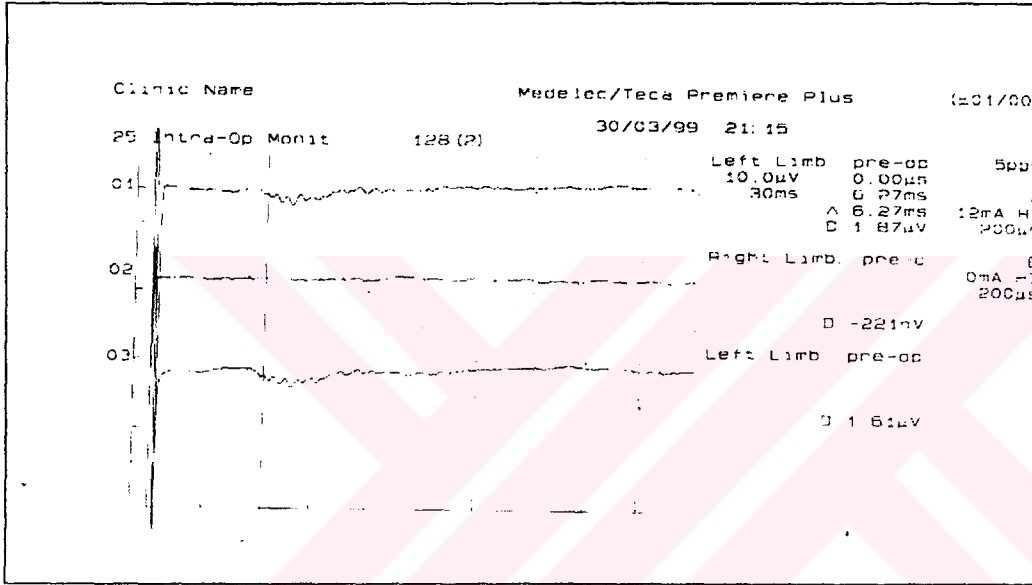
Şekil-8'de görüldüğü gibi ilk pozitif dalga 6.3 msn'lik latans, 2.5 μ V'luk amplitüd elde edilmektedir. Hematomyeli+SF yapıldıktan 3 gün sonra kontrol grubundaki 6 adet denekte ortalama latans 6.37 msn standart sapma ise ± 0.225 , ortalama amplitüd 2.37 μ V standart sapma ise ± 0.327 bulunmuştur. 6 adet denekte elde edilen amplitüd ve latans değerleri aşağıdaki tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Kontrol Grubundaki Hematomyeli Yapıldıktan 3 Gün Sonra 6 Deneğe ait 1. Pozitif Dalga'nın Amplitüd ve Latans Değerleri

Denek	1	2	3	4	5	6	X $\pm$ SD n=6
Amplitüd(μ V)	2.5	2.5	3.7	2.5	2.5	2.5	2.37 $\pm$ 0.327
Latans(msn)	6.2	6.1	6.3	5.7	6.0	5.7	6.37 $\pm$ 0.225

Hematomyeli+SF yapıldıktan 7 gün sonra dorsal kordda T₂ spinal segment seviyesinde teflonla kaplı paslanmaz çelik iğne elektrodlarla subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde grafik IV'te traktus fonksiyonlarına ait düzelmenin gittikçe arttığı görülmektedir. Şekil-9'da hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SF oluşturduktan 7 gün sonra elde edilen SEP ölçümleri gösterilmiştir.

Şekil-9; hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SF oluşturduktan 7gün sonra elde edilen SEP ölçümü



Şekil-9'da görüldüğü gibi ilk pozitif dalga 6.0 msn'lik latans, 2.5 μ V'luk amplitüd ile elde edilmektedir. Hematomyeli yapıldıktan 7 gün sonra dorsal korddaki traktus fonksiyonlarındaki düzelmenin devam ettiği görülmektedir.

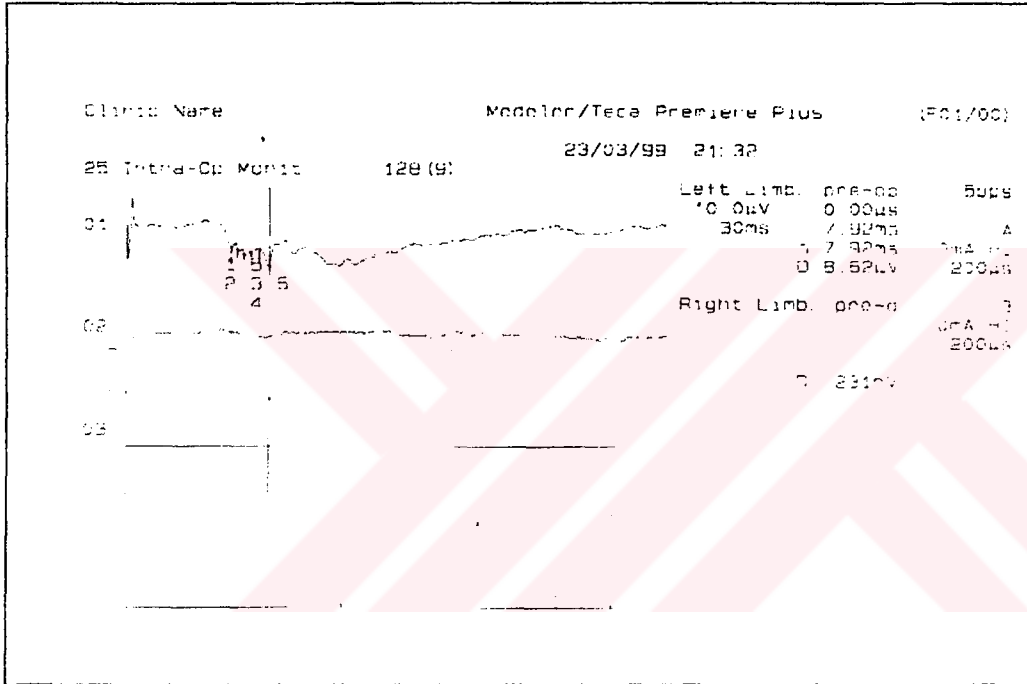
6 adet denekte ortalama latans 6.0 msn standart sapma ise ± 0.234 , ortalama amplitüd 2.7 μ V' standart sapma ise ± 0.490 bulunmuştur. Hematomyeli+ SF yapıldıktan 7 gün sonra kontrol grubundaki 6 adet denekte amplitüd ve latans değerleri aşağıdaki tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3; Kontrol Grubunda Hematomyeli Yapıldıktan 7 Gün Sonra 6 Deneğe ait, 1. Pozitif Dalgaların Amplitüd ve Latans Değerleri

Denek	1	2	3	4	5	6	X $\pm$ SD n=6
Amplitüd(μ V)	2.5	2.5	3.7	2.5	2.5	2.5	2.7 $\pm$ 0.490
Latans(msn)	6.2	6.1	6.3	5.7	6.0	5.7	6.0 $\pm$ 0.234

Hematomyeli+SF yapıldıktan 14 gün sonra dorsal kordda T₂ spinal segment seviyesinde subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde şekil-5'te traktus fonksiyonlarına ait düzelmenin en fazla olduğu ve elde edilen amplitüd ve latans değerlerinin standarttasyon grubuna yakın olduğu görülmüştür. Şekil-10'da hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SF oluşturdudan 14 gün sonra elde edilen SEP ölçümleri gösterilmiştir.

Şekil-10; hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SF oluşturdudan 14 gün sonra elde edilen SEP ölçümü.



Şekil-10'da görüldüğü gibi, ilkpozitif dalga 5.1 msn'lik latans, 7.9 µV'luk amplitüd ile elde edilmektedir

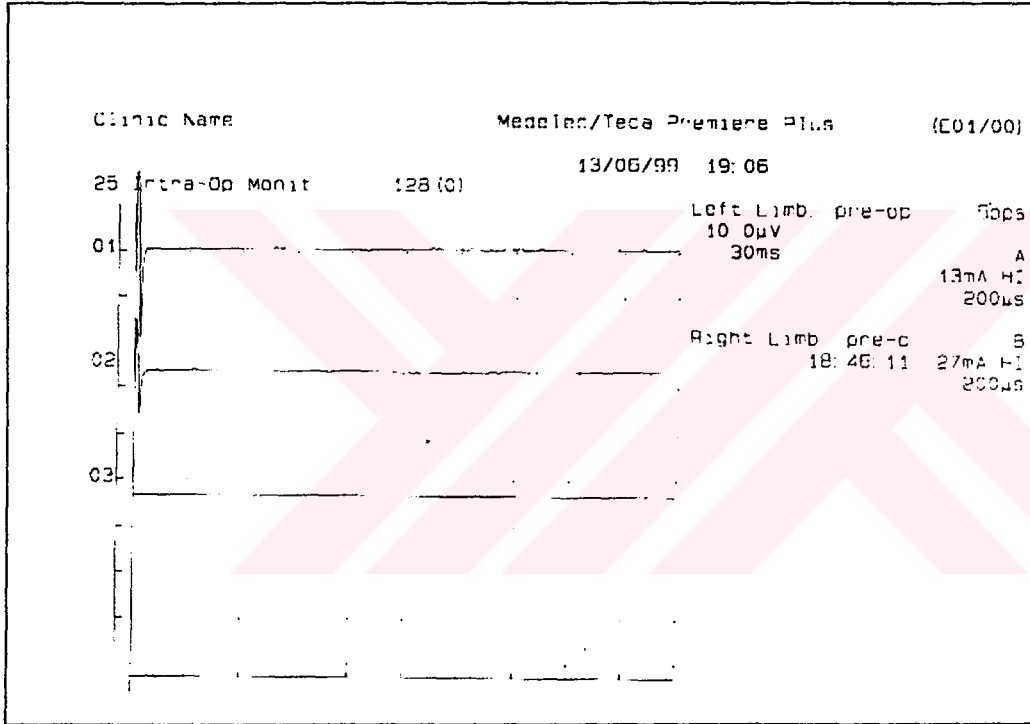
Hematomyeli+SF yapıldıktan 14 gün sonra kontrol grubundaki 6 adet denekte ortalama latans 5.6 msn standart sapma ise ± 0.297 , ortalama amplitüd 7.12 µV standart sapma ise ± 1.886 bulunmuştur. 6 adet denekte amplitüd ve latans değerleri aşağıdaki tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4; Kontrol Grubunda Hematomyeli Yapıldıktan 14 Gün Sonra 6 Deneğe ait, 1. Pozitif Dalgaların Amplitüd ve Latans Değerleri

Denek	1	2	3	4	5	6	X $\pm$ SD n=6
Amplitüd(µV)	9.0	6.2	6.9	6.9	7.5	6.2	7.12 $\pm$ 1.886
Latans(msn)	5.6	5.5	5.7	5.9	5.1	5.8	5.6 $\pm$ 0.297

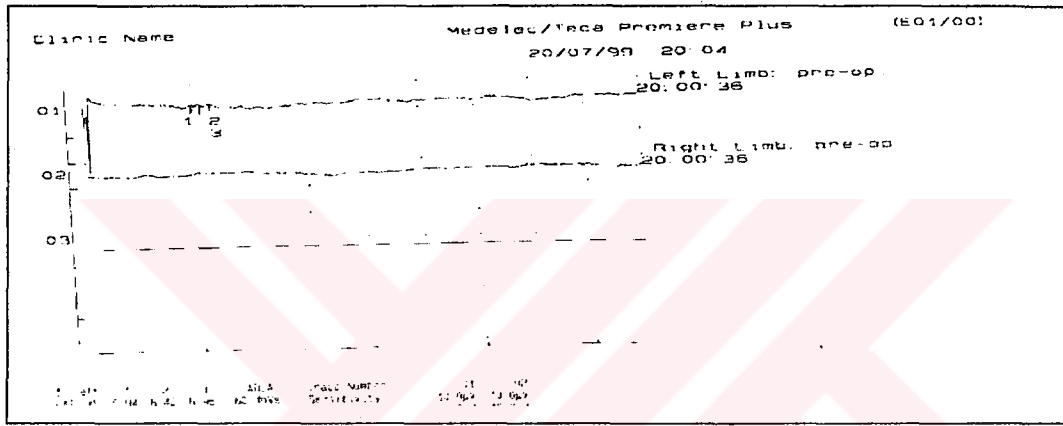
Hematomyeli+streptokinaz(SK) yapıldıktan 1 gün sonra dorsal kordda T₂ spinal segment seviyesinde subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde traktus fonksiyonlarına ait amplitüd ve latans değerleri elde edilememiştir.. Kontrol ve deney grubunda 1 gün sonra SEP potansiyellerinde hasarın aynı olduğu tespit edilmiştir. Şekil-11'de hematomyeli+SK oluşturduktan 1 gün sonra elde edilen SEP ölçümlerinde iletideki tam blok gösterilmiştir.

Şekil-11; hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SK oluşturduktan 1 gün sonra elde edilen SEP ölçümü



Hematomyeli+SK yapıldıktan 3 gün sonra dorsal kord T₂ spinal segment seviyesinde subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde şekil-12'de traktus fonksiyonlarına ait SEP potansiyellerin gözlemlenmesi düzelmenin başladığını göstermiştir. Kontrol ve deney gruplarında her ikisinde düzelmenin 3. Günde başladığını ve kaydedilen değerlerin birbirine yakın olduğu tespit edilmiştir. Şekil-12'de hematomyeli+SK grupundaki deneklerden birinde, hematomyeli+SK oluşturdudan 3 gün sonra elde edilen SEP ölçümleri gösterilmiştir.

Şekil-12; hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SK oluşturdudan 3 gün sonra elde edilen SEP ölçümü



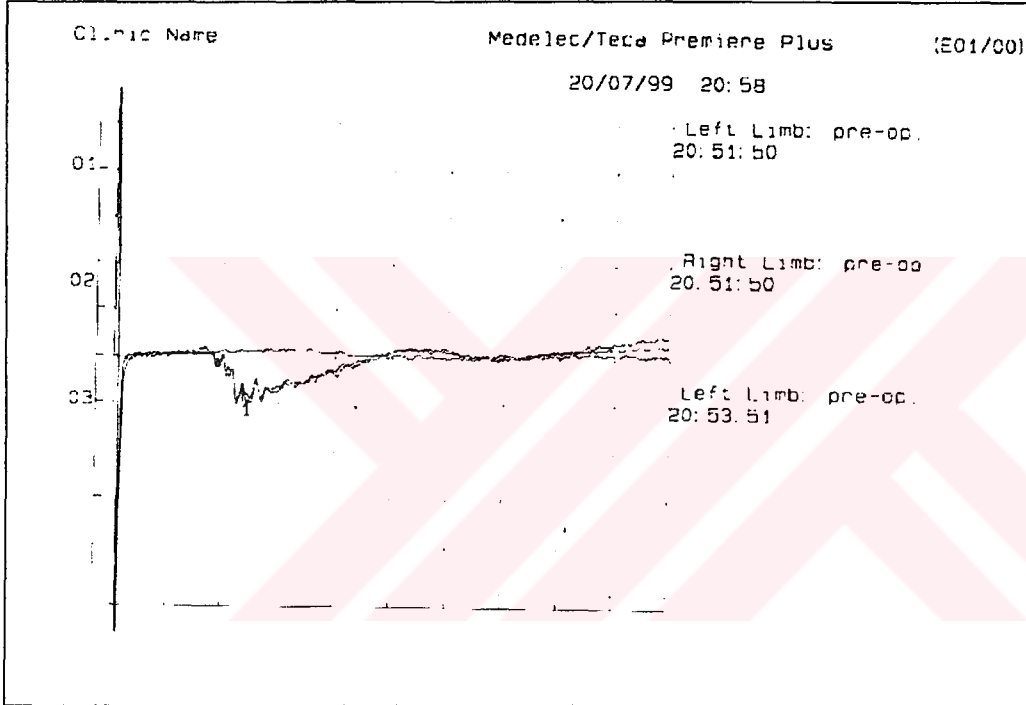
Şekil-12'de görüldüğü gibi ilk pozitif dalga 6.1 msn'lik latans, 2.7 µV'luk amplitüd ile elde edilmektedir. hematomyeli+SK yapıldıktan 3 gün sonra deney grubunda 6 adet denekte ortalama latans 6.24 msn, standart sapma ise ± 0.234 , ortalama amplitüd 2.68 mV standart sapma ise ± 0.445 bulunmuştur. 6 adet denekte elde edilen amplitüd ve latans değerleri tablo-5'te gösterilmiştir.

Tablo-5; Deney Grubunda Hematomyeli+SK Yapıldıktan 3 Gün Sonra 6 Deneğe ait, 1. Pozitif Dalgaların Amplitüd ve Latans Değerleri

Denek	1	2	3	4	5	6	X $\pm$ SD n=6
Amplitüd	2.6	2.5	2.6	2.5	2.5	2.8	2.68 $\pm$ 0.445
Latans	6.3	6.1	6.2	6.5	6.6	6.3	6.24 $\pm$ 0.234

Hematomyeli+SK yapıldıktan 7 gün sonra dorsal kord T₂ spinal segment seviyesinde subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde şekil-13'te traktus fonksiyonlarındaki düzelmenin gittikçe arttığı tespit edilmiştir. Kontrol ve deney gruplarında her ikisinde düzelme olduğu kaydedilen SEP değerlerinin birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. şekil-13'te hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde, hematomyeli+SK oluşturduktan 7 gün sonra elde edilen SEP ölçümleri gösterilmiştir.

Şekil-13; hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SK oluşturduktan 7 gün sonra elde edilen SEP ölçümü



Şekil-13'te görüldüğü gibi ilk pozitif dalga 6.1 msn'lik latans, 2.5 μ V'luk amplitüd ile elde edilmektedir.

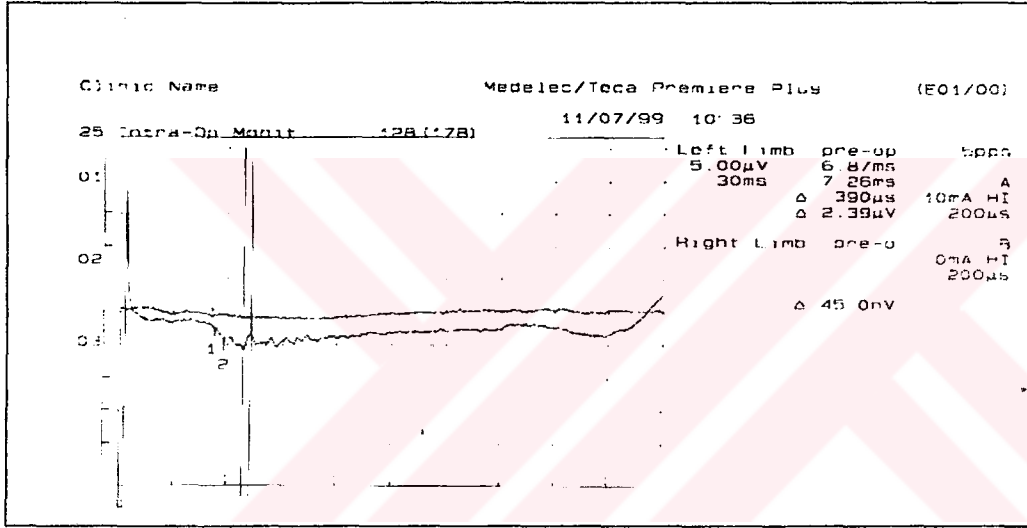
6 adet denekte ortalama latans 5.87 ms, standart sapma ise ± 0.187 , ortalama amplitüd 3.0 μ V, standart sapma ise ± 0.471 bulunmuştur. 6 adet denekte elde edilen amplitüd ve latans değerleri tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6; Deney Grubunda Hematomyeli+SK Yapıldıktan 7 Gün Sonra 6 Deneğe ait, 1. Pozitif Dalgaların Amplitüd ve Latans Değerleri

Denek	1	2	3	4	5	6	X $\pm$ SD n=6
Amplitüd(μ V)	2.5	2.5	3.2	2.6	2.5	3.6	3.0 $\pm$ 0.441
Latans(msn)	6.1	6.2	5.8	5.7	6.0	5.9	5.87 $\pm$ 0.187

Hematomyeli+SK yapıldıktan 14 gün sonra dorsal kord T₂ spinal segment seviyesinde subdural kayıtlama ile yapılan SEP ölçümlerinde şekil-14'te traktus fonksiyonlarındaki düzelmenin en fazla olduğu tespit edilmiştir. Kontrol ve deney gruplarında her ikisinde iyileşmenin birbirine yakın olduğu, her iki grupta SEP değerlerinin standartizasyon grubuna yakın oldu tespit edilmiştir. Şekil-14'te hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde, hematomyeli+SK oluşturdıktan 14 gün sonra elde edilen SEP ölçümleri gösterilmiştir.

Şekil-14; hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde hematomyeli+SK oluşturdıktan 14 gün sonra elde edilen SEP ölçümü



Şekil-14'te görüldüğü gibi ilk pozitif dalga 5.6 msn'lik latans, 8.9 µV'luk amplitüd ile elde edilmiştir.

Hematomyeli+SK yapıldıktan 14 gün sonra deney grubunda 6 adet denekte ortalama latans 5.52 msn standart sapma ise ± 0.264 , ortalama amplitüd 8.7 µV standart sapma ise ± 1.876 bulunmuştur.

Tablo-7; Deney Grubunda Hematomyeli+SK Yapıldıktan 14 Gün Sonra 6 Deneğe ait, 1. Pozitif Dalgaların Amplitüd ve Latans Değerleri

Denek	1	2	3	4	5	6	X $\pm$ SD n=6
Amplitüd(µV)	8.9	11.3	6.2	7.5	6.9	6.9	8.7 $\pm$ 1.876
Latans(msn)	5.5	5.4	5.7	5.9	5.2	5.8	5.52 $\pm$ 0.264

B. Histopatolojik bulgular

Kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de Eritrosit yoğunluğu, ödem, iltihabi hücre infiltrasyonu ve astrogliotik hücre proliferasyonu parametre olarak alındı ve 4 grade yapılarak incelendi. Buna göre;

Grade 0 : yok

Grade 1 : hafif

Grade 2 : orta

Grade 3 : yoğun olarak derecelendirildi.

Kontrol grubunun 1,3,7 ve 14 günlük izleme sürelerine göre, 4 grade üzerinden elde edilen histopatolojik bulgular tablo-8 de gösterilmiştir.

Tablo-8: Kontrol Grubunda 4 Grade Yapılarak Elde Edilen Histopatolojik Bulgular

Günler	Eritrosit sayısı						Ödem						İltihabi hücre sayısı PNL(p), MN(m)						Astrogliotik hücre sayısı					
1	3	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	1p	1p	1p	1p	1p	1p	0	0	0	0	0	0
3	2	2	2	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3p	2p	3p	3p	2p	3p	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
14	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2
													m	m	m	m	m	m						
													m	m	m	m	m	m						

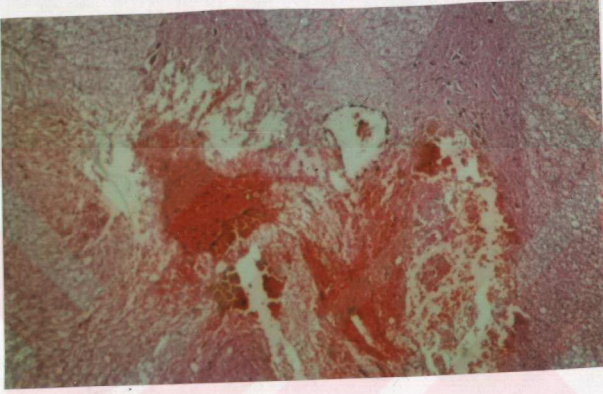
Deney grubunun 1,3,7 ve 14 günlük izleme sürelerine göre, 4 grade üzerinden elde edilen histopatolojik bulgular tablo-9 de gösterilmiştir

Tablo-9: Deney Grubunda 4 Grade Yapılarak Elde Edilen Histopatolojik Bulgular

Günler- streptokinaz	Eritrosit sayısı						Ödem						İltihabi hücre sayısı PNL (p), MNL(m)						Astrogliotik hücre sayısı					
1	3	3	2	3	3	3	2	1	2	2	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	2	2	2	1	3	2	1	1	1	1	1	1	1p	1p	1p	1p	1p	1p	1	1	1	1	1	1
7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
14	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
													m	m	m	m	m	m						
													m	m	m	m	m	m						

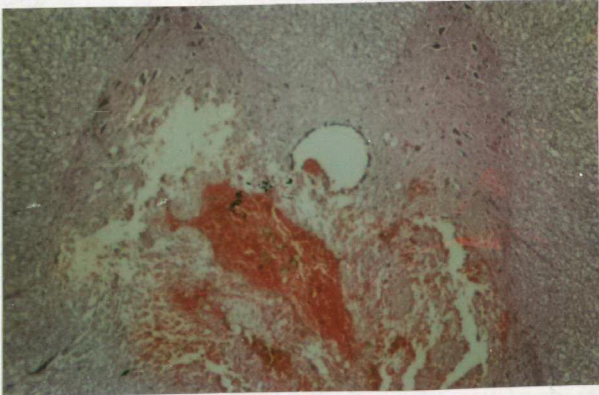
Kontrol grubunda 1'nci gün : Hematomyeli+SF oluşturdudan 1 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular; arka kordonlar arasında yoğun kanama, ödem ve santral kanal etrafında kanama alanları şekil-10'da gösterilmiştir. (HE x 40).

Şekil-10;hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde 1 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



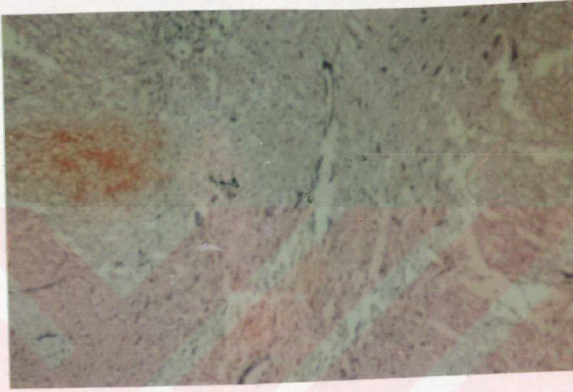
Deney grubunda 1'nci gün : Hematomyeli+SK oluşturdudan 1 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular; arka kordonlar arasında yoğun kanama, ödem, santral kanal bütünlüğünde bozulma ve santral kanal içine kanama şekil-11'de gösterilmiştir. (HE x 40).

Şekil-11;hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde 1 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



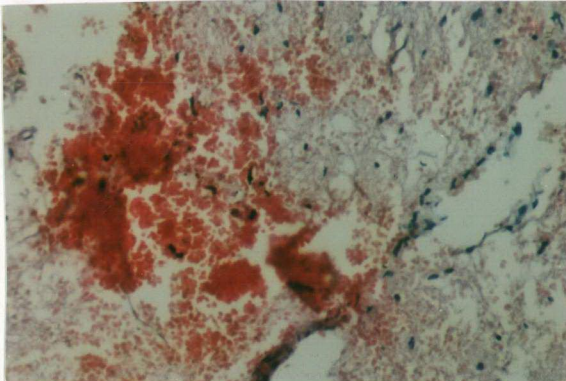
Kontrol grubunda 3' ncü gün : Hematomyeli+SF oluşturdudan 3 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular; arka kordonlar arasında ve lateralde orta derecede kanama ve ödem şekil-12'de gösterilmiştir. (HE x 40).

Şekil-12;hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde 3 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



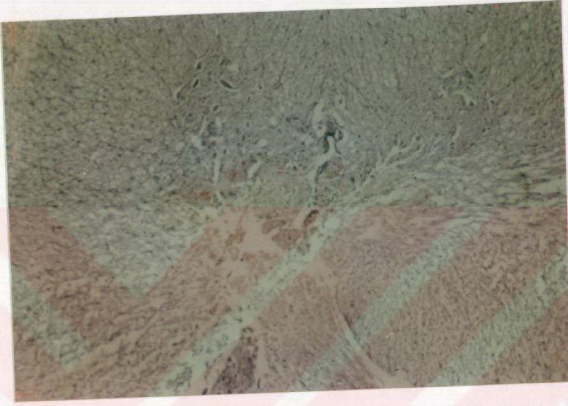
Deney grubunda 3'ncü gün : Hematomyeli+SK oluşturdudan 3 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular; santral kanal etrafında ve içinde kanama, ödem ve hafif PNL infiltrasyonu ve astroglial hücre proliferasyonu şekil-13'de gösterilmiştir (HE x 40).

Şekil-13;hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde 3 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



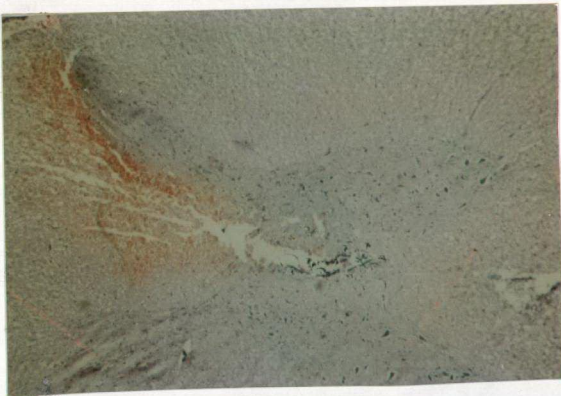
Kontrol grubunda 7'nci gün : Hematomyeli+SF oluşturduktan 7 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular; arka kordonlar arasında eritrosit yoğunluğunda ve demde azalma şekil-14'de gösterilmiştir(HE x 40).

şekil-14;hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde 7 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



Deney grubunda 7'nci gün : Hematomyeli+SK oluşturduktan 7 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular Arka kordonlar arasında hafif derecede kanama, ödem ve MN hücre infiltrasyonu ve astroglial hücre proliferasyonu şekil-15'de gösterilmiştir (HE x 40).

şekil-15;hematomyeli+SK grubundaki deneklerden birinde 7 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



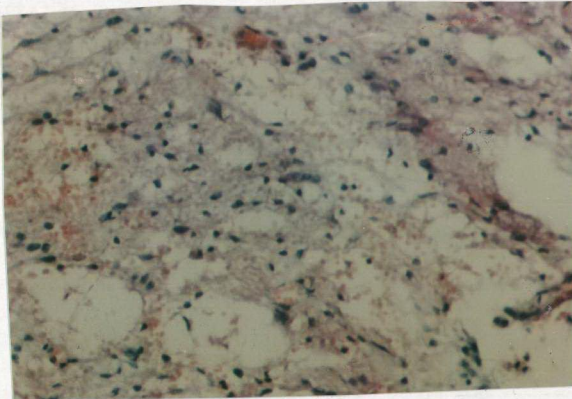
Kontrol grubunda 14' nci gün : Hematomyeli+SF oluşturdudan 14 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular; arka kordonlar arasında eritrositlerin hemen hemen kaybolduğu ve santral kanalda belirgin genişleme şekil-16'de gösterilmiştir (HE x 100).

Şekil-16;hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde 14 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



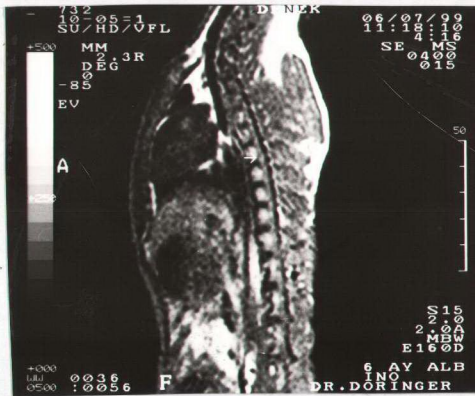
Deney grubunda 14'ncü gün : Hematomyeli+SK oluşturdudan 14 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular; hematomyeli sahasında eritrosit yoğunluğunda belirgin azalma, hemosiderin pigmenti oluşumu, hafifi derecede MN hücre infiltrasyonu ve astroglial hücre proliferasyonu şekil-17'de gösterilmiştir (HE x 400).

Şekil-17;hematomyeli+SF grubundaki deneklerden birinde 14 gün sonra elde edilen histopatolojik bulgular gösterilmiştir.



Histopatolojik olarak hematomiyeli + serum fizyolojik verilen grup ile hematomiyeli + streptokinaz verilen grup arasında bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubunda astrogliotik hücre sayısı deney grubuna oranla daha fazla tespit edilmiştir. Bu da hematomun spontan rezolüsyonu esnasındaki doku tamirinin bir özelliğidir. Her iki grupta da ilk 2 günde PNL infiltrasyonu ölmakta ve 3'ncü günden itibaren yerini MN hücrelere bırakmaktadır. Eritrosit sayısında 7'ci günden itibaren her iki grupta da anlamlı olarak azalmaktadır.

Radyolojik bulgular: Hematomiyelinin radyolojik tanısında, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) spesifik ve sensitiftir. Hematomiyeli yaptığımız denekte lezyon MRG ile T1 sekansta Th4 seviyesinde sagittal ve axial planda medullada hiperintens görülmektedir



TARTIŞMA

Spinal kord yaralanması lezyon alt düzeyinde duyu, otonom ve motor işlevlerin supraspinal kontrolünün kaybına yol açar.^(49,87,154) Travmatik spinal kord yaralanması sonrası ortaya çıkan işlev kaybı ani ve çoğu zaman geri dönüşümsüzdür ve oluşan reaksiyoner döngü ikincil lezyona yol açar.^(49,154) Spinal kord yaralanması oluşturduğumuz deneklerin düzelmesini hızlandırmak amacıyla, terapotik olarak birinci kuşak fibrinolitik ajan SK'ı kullandık, sonuç olarak farklılık olmadığını tespit ettik. Kontrol ve deney gruplarında oluşturduğumuz intramedüller hemorajinin, prognoz üzerinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Çünkü, her iki grupta da intramedüller hemorajinin absorbsyona uğradığını tespit ettik.

Hematomyelide ilk tercih edilen radyolojik tanı yöntemi MRG'dir.^(87,153) MRG çeşitli omurga hastalıklarını değerlendirme yeteneğimizi dramatik bir biçimde artırmıştır⁽¹⁵⁴⁾. Tedavi stratejisinin belirlenmesinde ve posttravmatik siringomiyelinin gelişim mekanizmasının takibinde de MRG önemli bir radyolojik tekniktir^(87,97). Deneysel çalışmamızda femoral arterden aldığımız 0.1 cc otolog kanı bir "frame" yardımıyla T₄ spinal segment seviyesinde dorsal funikulusta duramaterden iki mm derinliğe enjekte edip hematomyeli oluşturduk. Hematom oluşup oluşmadığını MRG ile tespit ettik. 0.1 cc kanın nörolojik defisit oluşturacak kadar yeterli olduğunu yaptığımız histopatolojik kesitlerde de tesbit ettik. Nath ve ark. yaptıkları çalışmada yaklaşık 250 gr ağırlığındaki ratlarda 1 mikrolitre pıhtının insan beynindeki eşdeğerinin 0.75 ml olduğunu tespit etmişlerdir.⁽⁹⁶⁾ Milhorat T.H. ve ark. ratlarda medulla spinaliste dorsal funikulusta yaptıkları deneysel hematomyeli çalışmasında 2 mikrolitre donör kan kullanmışlardır.⁽⁸⁷⁾ Ratların ve tavşanların medulla spinalislerinin morfolojik yapıları, ağırlık ve hacim farklılıkları nedeniyle 10 mikrolitre otolog kanla hematomyeli oluşturmayı öngördük.

Hematomyelide lokal olarak iki spesifik cevap oluşmaktadır: Akut dönemde lokal sellüler cevap ile karakterize mikrogial hücrelerin proliferasyonu ve subakut dönemde astrositlerin hipertrofisi ve hiperplazisi sonucu proliferasyondur.^(49,87,154) İkinci spesifik cevap ise spinal kordun santral kanalına doğru kan ve kan ürünlerinin değişik miktarlarda drenajıdır.

Deneysel çalışmamızda kontrol ve deney gruplarının her ikisinde de; birinci günde yapılan histopatolojik kesitlerde dorsal kolonda eritrositlerin yoğun olduğunu, enflamasyon hücrelerinden polimorfonükleer lokositlerin bulunduğunu, santral kanal içerisinde eritrositlerin bulunduğunu ve dokunun ödemli olduğunu tespit ettik. Üçüncü günde eritrosit miktarının azalmaya başladığını, polimorfonükleer lokositlerin arttığını ve bunun yanında mononükleer lokositlerin olduğunu ve ödem tablosunun arttığını tespit ettik. Yedinci günde eritrosit yoğunluğunun ve ödemin gittikçe azaldığını, lezyon yerinin proksimalinde santral kanalda kan

ve kan ürünleri ile beraber santral kanalın genişlediğini tespit ettik. Ondördüncü günde eritrosit sayısının gittikçe azaldığını, ödemin kaybolduğunu, santral kanalın lezyon seviyesi ve proksimalinde genişlediğini ve santral kanal içerisinde nekrotik hücreler , kan ürünleri ve astroglial hücre proliferasyonunu tespit ettik.

Deneyisel çalışmamızda lezyon yerinin proksimalinde santral kanalda genişleme tespit ettik. Santral kanalın genişlemesinin nedenleri şunlardır: Akut dönemde derin yerleşimli intramedüller hemorajide kan elemanları hemorajiden 2-6 saat sonra santral kanala değişik miktarlarda drenaj olmaktadır. Yüzeysel kanamalarda ise sekonder kan ürünleri olan fibrin ve nekrotik hücreler hemorajiden 24 saat sonra santral kanal içerisinde görülebilir. Kan ve sekonder kan ürünlerinin kitle etkisi nedeniyle santral kanalın hacmi artacaktır. Ayrıca epandimal hücrelerin silyer hareketi proksimale doğrudur bu nedenle de santral kanalın m.spinalisin alt kısmında kapalı üst kısmında dördüncü ventriküle doğru açık olması nedeniyle drenaj dördüncü ventriküle doğru olmaktadır.^(33,122,144) Sekonder kan ürünlerinin toksik etkisi nedeniyle epandimal hücrelerde de nekroz oluşup destrüksiyona uğramaktadır bu durum, santral kanalın bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Sirinks formasyonunun lezyon yerinin rostralinde gelişmesi nekrotik doku, kan veya kan ürünlerinin drenajı sonucu oluşabilir.⁽⁸⁷⁾

Bilindiği gibi hematoma rezolusyonunda ana faktör fibrinolitik sistemin aktivasyonudur.^(47,70,78) Santral sinir sistemi kompartmanları olan beyin kranyumun oluşturduğu kapalı bir kutu içinde, M.spinalis ise vertebral kolon olarak adlandırdığımız kemik çerçeve içine yerleşmiş olup, anatomik olarak birbiriyle devamlılığı^(33,122,144,154), elektrofizyolojik olarak iletiyi sağlayabilme özellikleri^(59,94,154) histolojik olarak aynı nöral elemanları bulundurmaları^(144,153) nedeniyle birbirine benzemektedir. Kanamayı takiben, pıhtılaşma ve organizasyon meydana gelir. Birkaç gün içinde pıhtılar fibrinolizise uğrar ve likefiye olur. İntraserebral hematoma oluşumunun ilk günlerinde FA olmadığı, 3. günden sonra başlayıp 10. Güne kadar giderek arttığı Masuta ve ark. tarafından gösterilmiştir.⁽⁸⁴⁾ FA'nın hematomun özellikle erken devresinde artmasının hematomun lizisi açısından önemli olabileceğini ifade etmişlerdir.⁽⁷⁴⁾ Bunu esas alan bazı araştırmacılar hematomun lizisini artırmak için çalışmalar yapmışlardır. Hematom tedavisinde tartışmalı bir konuyu oluşturan cerrahi boşaltma işlemi son zamanlarda Bilgisayarlı tomografi (BT) klavuzluğunda stereotaksik(ST) olarak yapılmaktadır.⁽³³⁾ Matsumoto ve Hondo BT rehberliğinde ST olarak hematoma içerisine yapılacak UK uygulamasından sonra hematoma aspirasyonunun başarılı sonuçlarını yayınlamışlardır.^(65,88,90,91) Bundan yola çıkarak deneyisel olarak femoral arterden alınan 0.1 cc otolog kan ile M.spinalis dorsal kolonunda hematomyeli oluşturduğumuz bu çalışmada, 1.kuşak fibrinolitik ajan olan SK'yı çalıştık. Çalışmamızda kontrol ve deney gruplarında sonuçların birbirinden farklı olmadığını tespit ettik. Farmakoterapide SK'nın etkisiz olmasının nedenlerini şöyle

sıralayabiliriz: Milhorat T.H. ve ark.'nın dorsal funikulusta yaptıkları deneysel hematomyeli çalışmasında absorpsiyon nedenlerinden birinde intramedüller olarak verilen kanın, santral kanala doğru değişik miktarlarda drenajı olduğunu tespit etmişlerdir. SK'nın fibrinolitik aktivitesi sonucu hematoma lizis oluşmakta ve akışkanlığı artan hematoma santral kanala doğru drenaj olmaktadır. Deneysel çalışmamızda da kan ve kan ürünlerinin değişik miktarlarda her iki grupta da santral kanal içerisine drenajın olduğunu tespit ettik. Ortamdan uzaklaşan hematoma üzerine SK'nın terapotik olarak etki edebilmesini bu durum azaltabilmesi olasılık dahilindedir. 1955 yılında Tüilet ve ark.'nın 11 arteriyel trombozlu hastanın tedavisinde intravenöz SK verip yan etkilerini araştırdılar. Pirojenik ve hipotansif ciddi toksik etkileri olduğunu bildirdiler. Deneysel çalışmamızda SK'nın fibrinolitik aktiviteyi artırdığını tespit ettik, fakat doku üzerine toksik etkisi nedeniyle iyileştirmeyi geciktirmesi olasıdır.

SK dozunu 15 000 ü/kg'dan intramedüller olarak verdiğimizde altı denegin öldüğünü tespit ettik. Mortalitenin yüksek olmasına enjekte edilen SK dozunun neden olabileceğini düşündük ve doz ayarlaması yaptık. 10. 000 ü/kg'dan verilen SK dozunda mortalitenin olmadığını tespit ettik. SK'nın farmakoterapide uygulanan doz üzerine yeterli olup olmadığı ile ilgili sorunlar hematomyelide FA'si sonucu gerek rezorpsyonu ve gerekse aksonal rejenerasyon üzerine olan ilgisinin daha önce literatürde incelenmemesi, kısa süreli ve bir defa kullanılması, spinal kord yaralanmasından sonra gelişen duyu, otonom ve motor işlevlerin tam olarak geri dönüşünde yeterli etki göstermemiştir⁽⁷⁷⁾. Bu nedenle daha etkili farmakolojik ajanlar aranmaktadır.

Francis ve Marder⁽⁴⁷⁾, Nossel, herhangi bir uyararla karşılaşmamış kanda koagülasyon olmayacağı gibi fibrinolizisin de olmayacağını ifade etmişlerdir. Kanda KS'nin aktive olması ise FS'in aktivasyonu ile dengelenir.^(11,47,52,146) FA'nın artması ise PA'lerinin salınması sonucunda olur.^(11,32,52,76) Beyin dokusu ve kompartmanlarında FA araştırılmış ve sonuçta beyin parankiminin tromboplastik aktivasyonunun fazlalığına karşılık FA zayıf olduğu, meninkslerde ve koroid pleksuslarda en yüksek oranda FA'nın olduğu belirlenmiştir. Ayrıca beyin omurilik sıvısının fibrinolizin içermediği fakat PA'leri ve proaktivatörleri bünyesinde bulundurduğu ifade edilmiştir. Bu hali ile BOS ve ekstrasellüler sıvının fibrinoliziste rol almaları kısmen olasıdır.⁽⁷⁰⁾ Médulla spinalisin beyin dokusuna benzemesi nedeni ile FA'nın intramedüller kısımda az olması muhtemeldir. SK'nın etki edebilmesi için plazminojen ile bire bir bağlanıp SK plazminojen kompleksi (aktivatör kompleks) oluşturması gerekmektedir. FS'i intramedüller kısımda yeterince aktive edememesi nedeni ile az etkili olabileceğini düşünmekteyiz. 1960 yılında Paul Boyles, Conalı Gobles SK'ı intraarterial kullandılar ve arterial trombusun lizisi için ilacın pıhtıya yakın enjekte edilmesi gerektiğini bildirdiler. Deneysel çalışmamızda da oluşturduğumuz pıhtıya yakın olması için bir "frame" kullandık ve SK'ı T₄ spinal segment seviyesinde dorsal funikulusa enjekte ettik. Lizise uğrayan hematoma için cerrahi boşaltma

işlemi uygulamadık ve spontan absorpsiyona bıraktık. Yapılan araştırmalarda ve uygulamalarda ise genelde bilgisayarlı tomografi rehberliğinde fibrinolitik ajan uygulanmasından sonra ST olarak cerrahi boşaltma işlemi uygulanmaktadır.

FA'nin oranı hematoma büyüklüğüne bağlı olabilir. Hematomun kitle etkisi ön plana çıkarak iskemiye yol açmakta ve bu da sekonder hasarı daha da arttırmaktadır. Sirkülasyonun bozulması absorpsiyonu geciktirir ve FA'yı oluşturan enflamatuar hücrelerin zedelenme bölgesine ulaşmasına engel olur. Spinal travmalarda ilk mekanik zedelenmeyi takiben bir dizi hücrel biyokimyasal olaylar zinciri meydana gelir. Omuriliğin daha fazla zedelenmesine neden olan bu mekanizmaya sekonder yaralanma denir.^(36,72,125,127,128) Sekonder yaralanma omuriliğin kan akımının azalması sonucu oluşabileceği gibi, kan akımının azalması oluşan sekonder yaralanmanın bir sonucu olabilir. Hipoperfüzyon dışında kabul gören sekonder zedelenme mekanizmaları Ca^{++} teorisi,^(5,125,127,128) serbest radikal teorisi,^(16,58,95,113) opiat teorisi^(14,51,118,117) ve enflamatuar teoridir.^(16,58,95) Bu fizyopatolojik teorilere yönelik omurilik travmasında çok çeşitli ilaçlar kullanılmıştır. Özellikle vasküler mekanizma üzerinde durulmuş ve iskeminin nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.⁽⁴⁴⁾ Vazospazmın nedeni, vazoaaktif aminler, mekanik harabiyet, gri cevherde hemoraji, tromboxan A_2 gibi ajanlara bağlı tromboz olabilir^(8,57,61). Nörokimyasal maddelerin ortamdan biran önce uzaklaştırılması yara dokusunun iyileşmesinde teorik olarak önemli bir rol oynayacaktır. Nöronlar, iskemiye aksonlardan daha fazla dayanıklıdır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemesine karşılık glutamatın neden olduğu düşünülmektedir. FA'nin oranı hematoma lokalizasyonunda bağlı olabilir. Lokalizasyon olarak ise derin yerleşimli intramedüller hemorajide FA zayıftır. Yüzeyel hemorajide hücrel cevap ve meninkslere komşu olması nedeniyle FA fazladır. Makrofajlar ve diğer infiltre olan mononükleer hücreler sadece yıkıntıları fagosite etmekle kalmaz; bunun yanında FA'yı de uyarırlar. FS yalnız fibrinin ortadan kaldırılmasında değil, aynı zamanda doku tamiri, malign transformasyon, makrofaj fonksiyonu, ovülasyon ve embriyo implantasyonunda da rol oynar.^(26,33) Kwaan ve Astrup'un bulgularına göre; normal doku tamirinin düzenlenmesi için fibrin oluşumu ve rezolusyonunun işleve katılması gereklidir. Kwaan ve Astrup⁽⁷⁶⁾ ile Masuda ve ark.⁽⁸⁴⁾ ilk önce lökosit infiltrasyonunun olduğu süreçte, daha sonra organizasyon sırasında geç kapiller endotel hücrelerinden PA'nın tamir alanına salınması ile yüksek bir FA'nın ortaya çıktığını; doku tamiri tamamlandığında damarların kayboluşu ile FA'nin de tekrar sessizleştiğini bildirmişlerdir.

Trombolitik tedavide denenen UK ve SK trombozun çözülmesinde etkin olduğu bulunmuştur.^(26,47) Etki mekanizmaları birbirine benzemekle birlikte bazı farklılıklar gösterir^(9,88,86). UK direkt plazminojeni aktive eder fakat SK bunu indirekt olarak yapar. Koroner ve serebral tromboembolik rahatsızlıklar da kullanılan bu maddeler eksozen

PA'dırlar^(24,46,63,70,77,119.) ve intravenöz tatbik edildiğinde yaygın doku kanamaları olabilmelerinden ötürü güvenli bulunmamışlardır. Buna rağmen SK ve UK'ın trombolitik tedavide cazip bulunması yenilerinin geliştirilmesine sebep olmuştur. Bunların fibrin yıkımına etkileri SK ve UK'dan daha az olmasına rağmen sistemik kullanımları daha güvenli bulunmaktadır⁽⁹⁾ Fibrinolitik ajanların kullanılmasında riskler vardır. En önemlisi yeniden kanama ihtimalidir. Fibrine spesifik olmayan streptokinaz kanda yüksek plazmin düzeyleri sağlayarak ve göreceli olarak uzun yarılanma ömrü sayesinde t-PA' ya göre daha uzun sürmesi sonucu, teorik olarak daha fazla kanamaya neden olmaktadır.

SEP omurilik yaralanmasının şiddetini göstermede önemli bir teknik haline gelmiştir.^(40,50,59,136) Akut SEP ölçümleri sonuç olarak iyileşmeyi tahmin etmede iyi bir yöntemdir.^(50,82,154) Kronik SEP düzelmesinin fonksiyonel iyileşme ile ilişkisi gösterilememiştir.⁽⁵⁰⁾ Hematomyeli sonrası işlevsel düzelme sağlayacak terapötik müdahale olarak SK kullandık. Elektrofizyolojik olarak kaydettiğimiz amplitüd ve latans değerlerinin farklı olmadığını tespit ettik. Farmakoterapide SK'ın etkisiz olmasının elektrofizyolojik bazı engeller vardır. Bunlar: SEP lerin kaybolması aksonların kaybolmasıyla eş anlamlı olamaz. İletim yokluğuna yol açan bir çok neden vardır. Bunlar arasında demiyelinizan, proksimal ve distal kısımlarda eksitabilete de değişiklikler, ekstrasellüler iyon ayarsızlıkları sayılabilir.⁽¹⁵⁴⁾ Lezyondan kısa bir süre sonra, aksonal rejenerasyonunu ortaya çıkaran belirleyici elementlerin hücresel ve moleküler özelliklerinden biri olarak glial skar ortaya çıkar: myelinle ilgili membran bağlayıcı proteinler gibi baskılayıcı moleküllerin ve hücre dışı matriksin postlezyonel bileşenleri veya adezyon molekülleri gibi moleküllerin yetişkin SSS dokusunda bulunuşu: Nörotrofik ajanların az bulunması ve akson büyümesini uyaracak maddelerin olmamasıdır.⁽⁴⁹⁾ İkincil nöron hasarı temelde endojen nörokimyasal sistemlerdeki patolojik değişimlerle ilgilidir ayrıca SK da doku üzerine toksik etkisi mevcuttur. Bu nörokimyasal değişiklikler ilk travmatik yaralanma sonrası dakikalar, saatler, günler boyunca iyon dengesinde ve yerel metabolik çevrede değişiklikleri uyarır ve ikincil posttravmatik lezyona yol açan nörotoksik ve patojenik etki oluşturur: SEP'lerle omurilik monitörlemesi en zor anestezi koşullarında bile mümkündür. anestezi sırasında monitörlemeyi bozan faktörler şunlardır; EKG elektrodları, aygıtlar(servo), sıcaklıklar, solunum gazları anestezi ajanları(negatif etki, pozitif etki) ve diğer farmakolojik ajanlardır.^(19,53,123) Omurilik monitörlenmesinde anestezi ile etkileşme belirginleşebilir.^(19,53,123,155) SEP lere değişik anesteziğin etkisi farklı farklıdır. Hafif halotan ve thiopental anestezisi altında alınan kortikal SEP ler uyanık paralizi hastalardan alınanların aynıdır. Klinik olarak gerekli konsantrasyonlarda N₂O, SEP in erken komponentlerini deprese eder. Narkotik kökenli anestezide N₂O, enflurane ve izoflorane dan daha fazla

depresandır.^(123,154) Eğer N₂O etkisi üzerine hiperventilasyon eklenirse amplitüd daha da deprese olur.

SEP in en iyi kullanım alanı spinal cerrahi sırasında yada deneysel omurilik yaralanması anındadır.^(10,59,80,93,104,115,124,149,154) SEP bu girişimler anında aksonlar üzerine olan akut stresi monitorlemektedir.⁽⁵⁹⁾ Cerrahi uyarmak ve ameliyatı değiştirmek için kullanılan kriterler potansiyellerin kötüleşmesinden ibarettir ve bu da hastaların nörolojik defisit olmaksızın uyanmasını sağlamaktır. Yalnız bu uyarı kriterlerinin nasıl seçildiği ve yeterliliği tartışma konusudur.^(123,154) Günümüzde omurilik monitörlenmesi konusunda yaralanma durumunda SEP değişimlerini yorumlamada sıkı kriterlerin bulunmaması nedeniyle biz burada önce normal denekte elektrofizyolojik değerleri saptadık ve takiben yaralanmadan sonra değişiklikleri tesbit ettik. Çünkü nörolojik defisitli hastaların monitörlenmesi daha zordur. Preoperatif nörolojik defisitlerin bulunması, monitörleme için bir dezavantaj yaratmaktadır. Bu tip defisitli olguların monitörlemesiyle ilgili günümüze kadar bildirilen klinik çalışmalar, teknik, hasta seçimi ve sonuçlar açısından çok heterojen olmuştur. Sonuç olarak bildirilen veriler çok değişkendir. Ana sorun bu hastalarda temel ilk kayıtların preoperatif değişiklikler nedeniyle kötü olmasıdır. Bu nedenle intraoperatif elektrofizyolojik verilerin en çok gerekli olduğu problemleri hastalarda monitörleme başarısızdır. Bu durum defisitli hastalarda omurilik monitörlemesinin en büyük engelidir.^(s25) Bu hastaların ameliyat öncesi SEP leri bozuktur ve operasyon sırasında SEP ler dalgalanmalar göstermektedir. Son olarak, basitçe omuriliğe olan hasarı dökümanete etmek yerine, spesifik cerrahi manevraların risklerini test eden nörofizyolojik yaklaşımların geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Omurilik monitörlenmesinin belkide en önemli sorunu cerrahi manipulasyon sırasında olan olumsuz etkilerin genellikle irreversibl olmasıdır.^(s1,2,5) Yani cerrah omuriliğe ciddi hasar verdiğinde, hasar verici lezyon monitörleme ile saptanılsa bile bu hasarı geri çevirecek önlemlerin alınmasının mümkün olmamasıdır. Bu nedenle omurilik monitörlemesi ciddi nörolojik riskleri olan olgularda genellikle hüsrana yaratacak sonuçlar vermiştir.

Genellikle T9-10 vertebral düzeyinin üzerine çıkılarak yapılan kayıtlamalarda bacak mikst siniri uyarımı veya kauda equinadan subdural uyarım ile mesafeye bağımlı olarak latansı artan aksiyon potansiyelleri ortaya çıkar. Bunlar traktus potansiyelleri yada iletilen omurilik evoked potansiyelleri olarak adlandırılabilirler.^(18,36,93,154) Omurilik potansiyelleri 4 farklı derinlikte ve lokalizasyonda elde edilebilir. Deneysel çalışmamızda hassas ölçümler yapılabilmesi için subdural mesafeye kaydedici iğne elektrodlar yerleştirdik. Deri yüzeyi kayıtlama ile omurilik ile deri yüzeyi arasındaki geniş mesafe sonucu, elde edilen segmental elektrospinogram, elde edilen pial kayıtlamaya göre 10 kez daha ufaktır. Epidural kayıtlamada ise elektrospinogramların ilk negatif komponenti epidural olarak yazdırıldığında intratekal olana göre 1/3 oranında daha ufak

bulunulmuştur.⁽⁷⁴⁾ Subdural kayıtlar muhtemel riskler ve hastaya verdiği huzursuzluk nedeniyle bugün artık çok seyrek olarak kullanılmaktadır. Bununla beraber devamlı ve çok ciddi bir komplikasyon bu teknikle gözlenmemiştir. Subdural teknikle elde edilen veriler bakımından ve omurilik cerrahisinde ki kayıtlamalara ışık tutmak bakımından özel bir ilgi kazanmıştır. Çoğu kez tek bir potansiyel çok az sayıda averajlama ile net bir şekilde ortaya çıkar. Dorsal funikulustan elektrodlar yerleştirdik. Elektrodun yerleşim yerine göre farklı şekil ve latanslı spinal potansiyeller elde ettik^(59,154). Çeşitli araştırmacılara göre üst torakal ve servikal bölgeden epidural olarak elde edilen kayıtlamalarda bu potansiyeller 4 veya 5 dalga şeklindedir.^(80,154) Bunların kayıt ve uyarı mesafesi hesaplandığında, birinci komponent 65-80m/sn ile en hızlı iletilen kompleksdir. İkinci negatif spike'ın iletim hızı 40-60m/sn arasında değişmektedir. Üçüncü komponentin iletim hızı 35-45m/sn arasındadır. Araştırmacıların çoğuna göre bu potansiyellerden 1. komponent en düşük eşiklidir. 2. ve 3. komponentler daha yüksek uyarım eşikliklerine sahiptirler. 3. komponenti daha çok negatif geç bir dalga izler. Bizim çalışmamızda ise subdural kayıtlamada 4 veya 5 dalga elde ettik. Genellikle 1. komponentin dorsal spinoserebellar trakt yolu ile iletildiği ve kinetik impulsları taşıdığı⁽⁸⁰⁻¹⁵³⁾ 2. ve 3. komponentlerin ise deri kökenli oldukları ve muhtemelen dorsal funikulus yolu ile iletildikleri düşünülmektedir⁽⁸⁰⁾. Aksiyon potansiyellerin elde edilmesi kaydedici elektrodun pozisyonuna bağlı olduğu gibi, çıkan liflerin geniş çaplı miyelinli, ince lifli miyelinli olmasına göre ve uyarı sırasında uygulanan voltajın, akım şiddetine bağlı olduğu ve akım şiddeti artığı zaman erken ve geç komponentler ortaya çıkabilir, elektrofizyolojik tablo kompleks hale gelir. Çünkü stimulan elektrod sadece afferent traktusları ortodromik veya antidromik olarak uyartmaz, fakat ayrıca ortodromik olarak efferent motor traktuslarında uyartılması ve bunların omurilikten yazdırılma olasılığı vardır. Bu nedenle servikal ve dorsolumbar omurilik bölgelerinden kayıtlamalar ile piramidal traktuslardan direkt nöral potansiyel kayıtlama girişimlerine başlanılmıştır.

SEP'lerin yalnızca dorsal omurilik fonksiyonunu gösterdiği unutulmamalıdır. Omurilik fonksiyonunun daha kapsamlı incelenebilmesi için motor evok potansiyel (MEP) monitörlemesi koşullarının geliştirilmesi gereklidir. Deneysel hematomyeli çalışmamızda MEP çalışmamamızın sebepleri; MEP'lerin anestezi ile büyük ölçüde deprese olmasıdır. Segmental eksitabilededeki değişiklere duyarlı olması nedeniyle MEP'lerin amplitüdları çok değişkendir bu nedenle amplitüd izlenimi çok anlamlı değildir.^(43,71,74,81,136) MEP direkt olarak omurilikten kayıtlanabilir. Fakat epidural kayıtlama şarttır. Spinal sinyalde küçük çok tepeli değişik amplitüdlüdür. Alt extremiteden MEP elde etmek çok güçtür. Çünkü, ayak motor korteksi, üst extremiteye göre daha küçüktür ve sagittal yerleşimlidir. Ayrıca kortexten elektriksel uyarı vermek uyanık hastalarda ağrılıdır. Tekrarlayan transkranyal stimülasyonun güvenliği sorunu

vardır: Ayrıca yüksek voltajlı uyarıları ameliyat esnasında kullanmak baş ve boyunda büyük harekete yol açmaktadır. Bu durum bu bölgede ve mikroskop altında çalışan cerrah için kabul edilemez bir koşuldur.^(71,74,81,154)

Spinal kord yaralanmalarında hastanın bilinci yerinde olduğundan, klinik kararlar için gerekli temel enformasyon dikkatli bir nörolojik muayene ile elde edilebilir. Fakat kafa travması veya ilaç kullanımı nedeniyle bilinci kapalı bazı omurilik yaralanmalı hastalarda nörolojik muayene yerine SEP'İ kullanabiliriz. Histerik veya psikiyatrik sorunu olan hastalarda yararlıdır, yetersiz nörolojik muayenenin bir kontrolü olarak işe yarar. SEP'lerin motor bulgularla korelasyonun kötü olduğunu , SEP'lerin intraoperatif olarak korunmuş olmasına rağmen hasta ameliyattan paraplejik olarak çıkabilir. Sonuç olarak intraoperatif SEP'ler her zaman motor fonksiyonu göstermez.^(23,71,74,81,136) Hematomyeli çalışmamızda ise aynı sorunlarla karşılaştık, hematomyeli oluşturduğumuz tavşan gruplarında klinik olarak parapleji geliştiğini, iyileşme döneminde ise SEP'lerde düzelme olduğu gibi paraplejide de düzelme tesbit ettik.

Omurilik yaralanmasından sonraki ilk 24 saat içinde kayıtlanan SEP'ler sensoryal iyileşmeyi iyi tahmin etmektedir. Young 1980-1987 yılları arasında akut ve kronik omurilik yaralanmalı 500 hastaya SEP yapmış, SEP ve nörolojik skorlar arasında korelasyon kurmaya çalışmıştır. SCY modelinde SEP değişikliklerinin bir zaman dilimi içinde değerlendirilmesi daha yararlı bilgi verebilir.^(59,104,115,154) Bu nedenle hematomyeli çalışmamızda 1, 3, 7 ve 14 gün gibi bir zaman dilimi içinde inceleyip mevcut olan değişiklikleri saptamaya çalıştık.

Hematomyeli oluşturulmuş serum fizyolojik ve SK gruplarında normallere göre istatistiksel olarak fark olmayacak bir şekilde distal latanslarla düşük amplitüdde dorsal kolumna potansiyellerinin elde edilişi bu bölgede daha ziyade aksonal dejenerasyonun olduğunu bize göstermektedir. Üçüncü günden itibaren düşük amplitüdde de olsa elde edilmeye başlanan aksiyon potansiyelleri doku iyileşmesinin histopatolojik bulgularıyla korele idi. Ancak, gerek SK kullanılan gerekse serum fizyolojik verilen gruplarda dorsal kolumna potansiyellerinin amplitüdlerinden 3, 7 ve 14.günlerde istatistiksel olarak birbirinden farklı değerde olmayışı SK'ın aksonal rejenerasyonda olumlu bir etkisinin olmadığını telkin etmiştir. O halde yara iyileşmesinin tespitinde daha hassas bir metod olarak düşündüğümüz SEP değerleri üzerine SK'ın olumlu bir etkisi olduğu düşünülemez.

Omurilik yaralanmalarından sonra SEP değerlerindeki değişiklikler (124,150,151,152) araştırılmıştır. Ancak, bildiğimiz kadarıyla omurilik yaralanmalarından sonra değişiklik gösteren SEP değerlerinin farmakolojik veya başka metodlarla normale döndürülüp döndürülemeyeceği hakkında çalışma yoktur. Bu nedenle çalışmamız bu yönden de ilk sayılabilir.

Omurilik monitörlemesi, omurga ve omurilik cerrahisi sırasında morbiditeyi azaltmak için, kullanılan bir izlem şeklidir. Günümüzde omurilik konusunda en çok rahatsızlık duyulan, şey

yaralanma durumunda SEP değişimlerini yorumlamada sıkı kriterlerin bulunmamasıdır. Omurilik monitörlenmesinin belkide en önemli sorunu cerrahi manuplasyon sırasında olan olumsuz etkilerin genellikle irreversibl olmasıdır. Yani cerrah omuriliğe ciddi hasar verdiğinde bunu monitörleme ile saptasak bile bu hasarı geri çevirecek önlemlerin alınmasının mümkün olmamasıdır. Bu nedenle omurilik monitörlemesi ciddi nörolojik riskleri olan olgularda genellikle hüsrana yapacak sonuçlar vermiştir. Ancak mikrocerrahi tekniklerin gelişmesi, ameliyat sonuçların daha düzelmesi ile omurilik monitörlemesine olan gereksinimin artacağını söyleyebiliriz.

Nörofizyolojinin çeşitli alanlarındaki gelişmelerle, omuriliğin travmatik lezyonlarının hücrel ve moleküler parametrelerinin incelenmesi için yeni araçlar sağlamıştır ve sonuçta şimdiye kadar hakkından gelinemeyen engellerin aşılabilmesi için yeni umutlar oluşmuştur. Açıkça ağır omurilik lezyonlarının feci verilerinde önemli gelişmeler, temel araştırmalardaki majör bir hamleyle sonuçlanamayacak, ancak nedensel bir stratejinin oluşturulmasını amaçlayan kombine çabalardan sağlanacaktır. Sonuç olarak deneysel çalışmada; kontrol ve deney gruplarının histopatolojik incelemesinde ve elektrofizyolojik olarak kaydedilen amplitüd ve latans değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesinde sonuçlarda bir fayda elde edilemedi. Terapotik olarak lokal streptokinaz uygulamasının hematomyelide etkili olmadığı kanısına varıldı.

VI. KAYNAKLAR

1. Allen RA, Pepper DS. Vascular plasminogen activator : Isolation and properties of the enzyme and its complexes with soluble fibrin. *Br J Haematol* 1979 ; 41: 613- 615
2. Allen RA, Pepper DS. Isolation and properties of human vascular plasminogen activator. *Thromb Haemost* 1981; 45 : 43-50
3. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effect of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 1987;20:74-93
4. Andersen DK, Eugene DM, Thomas RW, Ewangelyn SG. Microvasculer perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J. Neurosurg.*1982; 106-112
5. Andersen DK, Means ED, Waters TR. Spinal cord energy metabolism in normal and postlaminectomy cats. *J Neurosurg* 1980;52:387-391
6. Andersen TE. Spinal cord contusion injury: Experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. *J Neurosurg* 1985;62:115-119
7. Anthes DL, Theriault E, Tator CH. Ultrastructural evidence for arteriolar vasospasm after spinal cord trauma. *Neurosurgery* 1996;39:804-814
8. Aydın İH, Önder A, Kayaoğlu ÇR, Tüzün Y. Ultrastructural alterations induced by 6-hydroxydopamine in the rat basilar artery. *World Federation of Neurosurgical Societies. Xth Congress, Acapulco, Mexico. Abstract Book* 1993, 342
9. Aydın İH, Takçı E, Kadioğlu HH, Kayaoğlu ÇR, Tüzün Y. The Effect of urokinase on experimental intracerebral haematomas. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 1994;55:29-34
10. Bennet MH. Effects of compression and ischemia on spinal cord evoked potentials. *Exp Neurol* 1983; 80 : 508-519
11. Bennett B, Ratnoff OD. The normal coagulation mechanism. *Med Clin North Am* 1972 ; 56 : 95-104
12. Benzel EC, Lancon JA, Thomas MM et al. A New rat spinal cord injury model: A Ventral compression technique. *J Spinal Dis* 1990; 3: 334-338
13. Booth NA, Bennet B, Wijngaards G, Grieve JHK. A new life -long haemorrhagic disorder due to excess plasminogen activator. *Blood* 1983 ; 61 : 267-275
14. Bracken MB, Holford TR. Effect of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long tract neurological function in naccis-2. *J Neurosurg.* 1993;79:500-506
15. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF et al. A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 1990; 322 : 1405-1411
16. Braughler JM, Hall ED. Correlation of methylprednisolone level in cat spinal cord with its effect on (Na⁺-K⁺ ATPase) lipid peroxidation, and alpha motor neuron function. *J Neurosurg.*1992;838-844
17. Burt AM (ed). *Textbook of Neuroanatomy*, London : WB. Saunders Comp, 1993 : 117-131, 176-178
18. Campbell JA, Miles J. Evoked potentials as an aid to lesion making in the dorsal root entry zone. *Neurosurgery* 1984;15: 951-958
19. Cedzich C, Pechstein U, Schramm J, Schafer S. Electrophysiological consideration regarding electrical stimulation of motor cortex and brain stem in humans. *Neurosurgery* 1998;42:527-531

20. Chabot R, York DH, Watts C, Waugh WA. Somatosensory evoked potentials evaluated in normal subjects and spinal cord- injured patients. *J Neurosurgery* 1985; 63: 544-551
21. Chehrizi B, Parkinson J, Bucholz R. Evoked somatosensory potentials to common peroneal nerve stimulation in man. *J Neurosurgery* 1981; 55: 733 -741
22. Chiappa KH, Ropper AH. Evoked potentials in clinical medicine (first of two parts). *N Engl J Med* 1982; 306 : 1140 - 1150
23. Chiappa KH, Ropper AH. Evoked potentials in clinical medicine (secon of two parts). *N Engl J Med* 1982 ; 306 : 1205-1211
24. Clayton JK, Anderson JA, McNicol GP. Preoperatif prediction of postoperative deep vein thrombosis. *British Med Journal* 1976 ; 2 : 910-912
25. Cohen AR, Young W, Ransohoff J. Intraspinal localisation of the somatosensory evoked potential. *Neurosurgery* 1981 ; 9 : 157-162
26. Collen D. On the regulation and control of fibrinolysis . *Thromb Haemost* 1980; 43: 77-89
27. Collen D, De Maayer L. Molecular biology of human plasminogen. *Thromb Diathes Haemorrh* 1975; 34 : 398 - 401
28. Collen D, Stassen JM, Marafino BJ et al. Biological properties of human tissue-plasminogen activator obtained by expression of recombinant DNA in mammalian cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 231: 146-151
29. Cracco RQ. Evaluation of conduction in central motor pathways: Techniques pathophysiology and clinical interpretation. *Neurosurgery* 1987;20:199-203.
30. Dano K, Moller V, Ossowski L, Nielsen LS. Purification and characterization of a plasminogen activator from mouse cells transformed by an oncogenic virus . *Biochim Biophys Acta* 1980 ; 613 : 542-555
31. Del Zoppo GJ, Copeland BR, Waltz TA et al. The beneficial effect of intracarotid ürokinase on acute stroke in a baboon model. *Stroke* 1986 ; 17 : 638-643
32. Del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker L. Thrombolytic therapy in stroke : Possibilities and Hazards. *Stroke* 1986 ; 17 : 595- 607
33. Dere F (yazar). Nöroanatomi ve Fonksiyonel Nöroloji. Çukurova Üniversitesi Basımevi Adana 1990
34. Dohrmann GJ, Panjabi MM. "Standartized" spinal cord trauma : biomechanical parameters and lesion volume . *Surg Neurol* 1976; 6 : 263-267
35. Dohrmann GJ, Perkash I, Bosley T, Cummins KL. Use of cerebral evoked potentials to evaluate spinal somatosensory function in patients with traumatic and surgical myelopathies. *J Neurosurg* 1980; 52: 654-660
36. Dolan EJ, Tator CH. The effect of blood transfusion, dopamine gamahydroxybutirate on posttraumatic ischemia of the spinal cord. *Journal Neurosurg.* 1982;56:350-358
37. Desmedt JE, Cheron G. Spinal and far-field components of human somatosensory evoked potentials to posterior tibial nerve stimulation analysed with oesophagel derivations and non-cephalic reference recording. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56: 635-651
38. Dimitrijevic MR, Larsson LE, Lehmkuhl D, Sherwood A. Evoked spinal cord and nerve root potentials in humans using a non-invasive recording technique. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 45: 331-340
39. Edvardo F, Roberto P, Liverana L, et al. Spinal cord transection in adult rats: Effect of local infusion of nerve growth factor on the corticospinal tract axons. *Neurosurgery* 1993;33: 889-893
40. Emerson RG, Pedley TA. Somatosensory evoked potentials. In Daly DD, Pedley TA (eds). *Current Practice of Clinic Electroencephalography* Second Edition. New York : Raven Press Ltd. 1990: 679-705

41. Eugena SF, Young W, Hary BD, Wincen DC, John JJ. Experimental spinal cord injury: Treatment with naloxane. *Neurosurgery* 1982; 10: 227-231
42. Faden AI, Jacobs TP, Smith MT. Evaluation of the calcium channel antagonist nimodipine in experimental spinal cord ischemia. *Journal Neurosurg* 1984;60:796-799
43. Fehling MG, Tator CH, Linden RD. Origin of motor evoked potentials in the rat. *Neurosurg* 1989 ; 24: 299-300
44. Follis F, Jenson B, Blisard K et al. Role of poloxamer 188 during recovery from ischemic spinal cord injury : a preliminary study. *J Invest Surg* 1996; 9: 149-156
45. Ford RWJ. A reproducible spinal cord injury model in the cat. *J Neurosurg* 1983 ; 59: 268-275
46. Francesco M, Maurizo G, Lorella B et al. Prognostic significance of the extent of myocardial injury in acute myocardial infarction treated by streptokinase. *Coronary Arter Disease* 1989;63:1291-1295
47. Francis CW, Marder VJ. Mechanism of fibrinolysis. In Francis CW (ed). *Haematology Third Edition* . New York : Mc Graw- Hill Book Comp. 1986: 1266-1276
48. George ER, Scholten DJ, Buechler CM, et al. Failure of methylprednisolone to improve the outcome of spinal cord injuries. *The American Surgeon* 1995; 61: 659-664
49. Gimenez MR, Privat A. Spinal kord yaralanmalarında biyolojik müdahale. *Curr Opinion Neurol* 1998 ; 11: 647-654
50. Ginsburg HH, Shetter AG, Raudzens PA. Postoperative paraplegia with preserved intraoperative somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 1985 ; 63: 296 – 300
51. Goff GD, Matsumiya Y, Allison T, Goff WR. The scalp topography of human somatosensory and auditory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42 : 57-76
52. Greogory JD, Herman Z, Laurance A. Thrombolytic therapy in stroke possibilities and Hazards . *Stroke* 1986;12:595-607
53. Grundy BZ. Monitoring of sensory evoked potential during neurosurgical operations: Method and application. *Neurosurgery* 1982;11:556-574
54. Guha AB, Tator CH. Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *J Trauma* 1988; 28: 481-489
55. Guha AB, Tator CH, Piper I. Increase in rat spinal cord blood flow with calcium channel blocker, nimodipine. *J. Neurosurg* 1985;63:250-259
56. Gurewich V, Hyde E, Lipinski B. The resistance of fibrinogen and soluble fibrin monomer in blood degradation by potent plasminogen activator derived from cadaver inubs. *Blood* 1975; 46: 555-565
57. Hall D, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanizm of posttraumatic spinal cord ischemia. *J. Neurosurg.* 1985;64:951-961
58. Hall D, Wolf DL, Braughler JM. Effect of large single dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischmia. *J. Neurosurg.* 1984;61:124-130
59. Harper MC. Somatosensorial evoked potentials. In Jesper RD (ed). *Clinical Neurophysiology*, Philedelphia : Davis Company 1996: 157-170
60. Hommel M, Cornu C,. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke: The New England Journal of Medicine 1996;335:145-149
61. Howard JS, Joran LV. Loss of autoregulation and posttraumatic ischemia following experimental spinal cord truma. *J. Neurosurg.* 1992;50:198-206
62. Jensen LS, Petersen TE, Magnusson S. Free communications XV, thromboysis : plasminogen activator. *Thromb Haemost* 1978 ; 38 : 134-135
63. Johnson AJ, McCarty RW. The lysis of artificially induced intravascular clots in man by intravenous infusions of streptokinase. *Am NY Acad Sci* 1959 ; 13 : 1627-1643

64. Jones SJ, Small DG. Spinal and subcortical evoked potentials following stimulation of the posterior tibial nerve in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 44: 299-306
 65. Julow J. Prevention of subarachnoid fibrosis after subarachnoid haemorrhage with ürokinase. Scanning electron microscopic study in the dog. *Acta Neurochir (Wien)* 1979; 51: 53-61
 66. Kadioğlu HH, Aydın İH. Fibrinolytic activity, in experimental intraserebral hematoma. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 1994;55:35-41
 67. Kao CC, Chang LW, Bloodworth JMB. The mechanism of spinal cord cavitation following spinal cord transection. *J Neurosurg* 1977; 46: 745-755
 68. Kaplan AP, Castellino FJ, Collen D, Wiman B, Taylor FB. Molecular mechanisms of fibrinolysis in man. *Thromb Haemost* 1978 ; 39 : 261-279
 69. Katz RT, Green D, Sullivan T, Yarkony G. Functional electric stimulation to enhance systemic fibrinolytic activity in spinal cord injury patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1987 ; 68: 423-426
 70. Kaufmann HH, Hui KS, Matson JC et al. Clinicopathological correlations of disseminated intravascular coagulation in patients with head injury. *Neurosurg* 1984 ; 15 : 34-40
 71. Krieger D, Adams HP, Albert F, Haken MV, Hacke E. Pure motor hemiparesis with somatosensory evoked potential monitoring during aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1992;31:145-150
 72. Kobrine AI, Ewans DE, Rizzoli HV. The effect of ischemia on long tract neural conduction in the spinal cord. *J Neurosurg* 1979; 50: 639-644
 73. Kobrine AI, Ewans DE, Rizzoli HV. Experimental acute balloon compression of the spinal cord. *J Neurosurg* 1979; 51: 841-845
 74. Koyanagi I, Iwasaki Y, Isu T et al. Spinal cord evoked potential monitoring after spinal cord stimulation during surgery of spinal cord tumors. *Neurosurgery* 1993; 33: 451-459
 75. Kominger C, Matsuo O, Suy R, Stassen JM, Collen D. Thrombolysis with human extrinsic (tissue type) plasminogen activator in dogs with femoral vein thrombosis. *J Clin Invest* 1982; 69: 573-580
 76. Kwaan HC. Disorders of fibrinolysis. *Med Clin North Am* 1972 ; 56: 163-176
 77. Laffel GL, Braunwald E. Thrombolytic therapy . A new strategies for the treatment of acute myocardial infarction (first of two parts). *N Engl J Med* 1984; 311: 710-716
 78. Laffel GL, Braunwald E. Thrombolytic therapy. A new strategies for the treatment of acute myocardial infarction (second of two parts). *N Engl J Med* 1984; 311: 770-775
 79. Laohprasit V, Mayberg MR. Risk of anticoagulant therapy after experimental corticectomy in the rat. *Neurosurgery* 1993;625-632
 80. Levy WJ, McCaffrey M, Goldman D, York DH. Nonpyramidal motor activation produced by stimulation of the cerebellum, direct or transcranial: a cerebellar evoked potential. *Neurosurg* 1986; 19: 163-176
 81. Levy WJ. Spinal evoked potentials from the motor tracts. *J Neurosurg.* 1983;58:38-44
 82. Li C, Houlden DA, Rowed DW. Somatosensory evoked potentials and neurological grades as predictors of outcome in acute spinal cord injury. *J Neurosurg* 1990; 72 : 600-609
 83. Macfarlane RG, Pilling MJ. Observations on fibrinolysis. *Lancet* 1946 ; 19: 562-565 .
 84. Masuda TY, Dohrmann GJ, Kwaan HC et al. Fibrinolytic activity in experimental intracerebral haematoma. *J Neurosurg* 1988 ; 68 : 274-278
 85. Matsuo O, Rijken DC, Collen D. Thrombolysis by human tissue plasminogen activator and urokinase in rabbits with experimental pulmonary embolus. *Natura* 1981 ; 291: 590 – 594
 86. Meyer J, Bar F, Bart H et al. Randomized double-blind trial of recombinant pro-urokinase against streptokinase in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989 ; 22 : 863-868
 87. Milhorat TH, Adler DE, Heger JM, Miller JJ, Hollenberg-Sher JR. Histopathology of experimental hematomyelia. *J Neurosurg* 1991; 75: 911-915
-

88. Mollamahmutoğlu S, Aktürk F, Yıldız K. Experimental intraserebral-intraventriküler hematomların lokal ürokinaz injeksiyonu ile lizisi. *Türk Nöroşirürji Dergisi* 1990; 1: 107-114
89. Molt JT, Poulos DA, Bourke RS. Evaluation of experimental spinal cord injury by measuring spontaneous spinal cord potentials. *J Neurosurg* 1978; 48: 985-992
90. Mori E, Tabuchi M, Yoshida T, Yamaderi A. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 1988; 12: 802-812
91. Murano G, Aronson D, Williams L, Brawn L. The inhibition of high and low molecular weight urokinase in plasma. *Blood* 1980 ; 55: 430-435
92. Narayan RK, Narayan TM, Katz DA, Korblieth PL, Murano G. Lysis of intracarotid haematomas with urokinase in rabbit model. *J Neurosurg* 1985; 62: 580-586
93. Nashold BS, Levitt JO, Sharpe R, Higgins AC. Intraoperative evoked potentials recorded in man directly from dorsal roots and spinal cord. *J Neurosurg.* 1985;62:680-693
94. Nashold BS, Friedman H. Dorsal column stimulation for control of pam. *J Neurosurg.* 1972;51:590-596
95. Naso WB, Perot PL, Cox RD. The neuroprotective effect of hige dose methylprednisolone in rat spinal cord hemisection. *Neuroscience Letter* 1995;189:176-178
96. Nath FP, Jenkins A, Mendelow PA. Early hemodynamic changes in experimental intracerebral haemorrhage. *J Neurosurg* 1986; 65 : 697-703
97. Norman S, Lindsay S, Valentine L, et al. Clinical features, investigation and treatment of posttraumatic syringomyelia. *Jornal of Neurology, Neurosurgery, and psychiatry* 1981;44:35-42
98. Oro J, Haghighi SS. Effect of altering core body temperature on somatosensory and motor evoked potentials in rats. *Spine* 1992 ; 17 : 498-503
99. O' Rourke M, Baron D, Keogh A., Kelly R, Nelson G. Limitation of myocardial infarction by early infusion of recombinant tissue type plasminogen activator. *Circulation* 1988; 77: 1311-1315
100. Osterholm JL. The pathophysiological response to spinal cord injury. *J. Neurosurg* 1974;40:5-33
101. Osterholm JL, Mathews GJ. Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg.* 1972;36:386-394
102. Passamani E, Mueller HS, Dyer A et al. The thrombolysis in myocardial infarction trial . *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936
103. Quentin JD, George P, Melvyn JB. Et al. Selective spinal cordectomy: Clinicopathological correlation. *J Neurosurg* 1982;56:359-367
104. Powers SK, Bolgen CA., Edwards MSB. Spinal cord pathways mediating somatosensory evoked potentials. *J Neurosurg* 1982; 57: 472-482
105. Rave SE, Lee WA, Perot PL. Spinal cord glucose utilization after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery* 1981;9:40-47
106. Rijken DC, Collen D. Purification and charecterization of the plasminogen activator secreted by human melanoma cells in culture. *J Biol Chem* 1981; 256: 7035 – 7041
107. Rijken DC, Winjgards G, Zaal-De Jond M, Welbergen J. Purification and partial charecterization of plasminogen activator from human uterin tissue. *Biochim Biophys Acta* 1989; 580:140-53
108. Rivlin AS, Tator CH . Effect of duration of acute spinal cord compression in new acute spinal cord injury model in the rat. *Surg Neurol* 1978; 10: 39-43
109. Rivlin AS, Tator CH. Objective clinical assestment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. *J. Neurosurg.* 1977; 47: 577-581
110. Rosner MJ, Newsome HH, Becker DP. Mechanical brain injury : the sympatoadrenal response. *J Neurosurg* 1984; 61: 76-86

111. Ross AM. The effects of tissue plasminogen activator , streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigations. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-22
112. Sahs AL. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoidal haemorrhage report on a randomized treatment study. *Stroke* 1974; 5: 131-134
113. Sandler AN, Tator CH. Effect of acute spinal cord compression injury on regional spinal cord blood flow in primates. *J Neurosurg* 1976; 45: 660-675
114. Saran RK, Bhandari K, Narain VS, et al Intravenous streptokinase in the management of a subset of patients with unstable angina; randomized controlled trial *international Journal of Cardiology* 1990;28:209-213
115. Schramm J, Hashizume K, Fukushima T, Takahashi H. Experimental spinal cord injury produced by slow graded compression. Alterations of cortical and spinal evoked potentials. *J Neurosurg* 1979; 50: 48-57
116. Sharma GVRK, Cella G, Parisi AF, Sasahara AA. Thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 1268-1276
117. Sherry S, Lindemeyer RL, Fletcher AP, Akjaersüg N. Studies on enhanced fibrinolytic activity in man. *J Clin Invest* 1959; 38: 810-822
118. Shlomo C, Young W. The Effect of methylprednisolone and the ganglioside GM1 on acute spinal cord injury in rats. *J Neurosurg.* 1994;80:97-111
119. Six AJ, Louwerenburg HW, Brems R, et al. A double blind randomized multicenter dose ranging trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction. *American Journal of Cardiology* 1992;65:119-123
120. Smith RAG, Dupe RJ, English PD, Green J. Fibrinolysis with acyl-enzymes: a new approach to thrombolytic therapy. *Nature* 1981; 9: 505-508
121. Takashima S, Koga M, Tanaka K. Fibrinolytic activity of human brain and cerebrospinal fluid. *Br J Exp Path* 1969; 50: 533-539
122. Taner D (yazar). Fonksiyonel Nöroanatomi. METU Basımevi Ankara 1998
123. Taniguchi M, Cedzich C, Schram J. Modification of cortical stimulation for motor evoked potentials under general anesthesia: Technical description. *Neurosurgery* 1993; 32:219-225
124. Tarlow IM. Acute spinal cord compression paralysis. *J. Neurosurg.*1972;36:10-20
125. Tator CH. Experimental and clinic studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996 ; 19 : 206 –214
126. Tator CH. Pathophysiology and pathology of spinal cord injury . In, Williams RH, Rengechary SS (eds). *Neurosurgery*. NewYork : Mc Graw Hill Company, 1996 ; 281: 2847-2858
127. Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects.. *Neurochirurgie* 1991; 37: 291-302
128. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanism. *J. Neurosurg.*1991;75;15-25
129. Tebbe U, Michels R, Adgay J. Thrombolysis with saruplase is at least as effective in acute myocardial infarction as streptokinase: Compass double-blind study in 3089 patients. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 2: 752-761
130. Thomas B, Harold PAS, Charles P et al. Measurement of acute cerebral infarction a clinical examination scale. *Stroke* 1989;20:864-870
131. Tomonori Y, Tetsuya M, Hirovyki N. Et al. Spinal blood flow and pathophysiological changes after transient spinal cord ischemia in cats. *Neurosurgery* 1998;42:626-634
132. Touho H, Hirakawa K, Hino A, Karasawa J, Ohno Y. Relationship between abnormalities of coagulation and postoperative intracranial haemorrhage in head injury. *Neurosurg* 1986; 19: 523-531

133. Ueda S, Fujitsu K, Fujino H, Sekino T, Kuwabana T. Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 58-60
134. Vaziri ND, Patel B, Alikhani A et al. Protein C abnormalities in spinal cord injured patients with end-stage renal disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1987; 68: 791-793
135. Wagner FC, Stewart Wb. Effect of trauma dose on spinal cord edema. *J Neurosurg* 1981; 54:802-806
136. Wagner W, Halbig LP, Maurer JC, Perneczky A. Intraoperative SEP monitoring in neurosurgery around the brain stem and cervical differential recording of subcortical component. *J Neurosurg* 1994; 81: 213-220
137. Wallace MC, Tator CH. Failure of blood transfusion or naloxane to improve clinical recovery after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery* 1986;19: 489-493
138. Wardlaw JM, Warlow CP, Counsell C. Systematic review of evidence on thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Lancet* 1997;350:607-614
139. Wardlaw JM, Warlow CP. Thrombolysis in acute ischemic stroke: Does it work. *Stroke* 1992;23:1826-1838
140. Warner H, Herman Z, Andreas F, Hartmut B, Gregory JDZ. Intravenous thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebral basilar artery stroke. *Stroke* 1998;19:1216-1222
141. Warner H, Markko K, Cesare F, et al. Intravenous thrombolysis with plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA* 1995;274:1011-1016
142. Waltimo O, Kaste M, Aho K, Kotilo M. Outcome of stroke in the Espoo region. *Ann Clin Res* 1980; 12: 326-30
143. White HD, Van de Werf FJ. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-1646
144. Wiman B, Collen D. Molecular mechanism of physiological fibrinolysis. *Nature* 1978 ; 272 : 549- 550
145. Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH (eds). *Gray's Anatomy* seventh Edition, Norwich: Churchill Livingstone, 1989
146. Williams JW. Mechanism of coagulation. In Williams WJ, Beutler E, MA (eds). *Hematology*, New York: McGraw Hill Book Comp. 1986 : 1-10
147. Wilson JT, Rogers FB, Wald SL, Shackford SR, Ricci MA. Prophylactic vena cava filter insertion in patients with traumatic spinal cord injury: preliminary results. *Neurosurg* 1994; 35 : 234-38
148. Winther K, Glerup G, Snorrason K, Sorenson FB. Platelet function and fibrinolytic activity in cervical cord injured patients. *Thromb Res* 1992; 65: 469-474
149. Whittle IR, Johnston IH, Bessel M. Recording of spinal somatosensory evoked potentials for intraoperative spinal cord monitoring. *J Neurosurg* 1992;54:123-135
150. Young W, Tomasula JJ. Effect of sympathectomy on spinal blood flow autoregulation and posttraumatic ischemia. *J Neurosurg* 1982;56: 706-710
151. Young W, Ugen SF, Harry BD, et al. Effect of naloxane on posttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. *J Neurosurg* 1981 ;55:209-219
152. Young W, Tomasula J, De Crescito V et al. Vestibulospinal monitoring in experimental spinal trauma. *J Neurosurg* 1980 ; 52: 64-72
153. Zileli M. Nöroşirurjide Elektrofizyolojik Monitörlene Teknikleri. Zileli M (yazar). İzmir : Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları, Ege Üniversitesi Basımevi , 1994 : 88-104
154. Zileli M. Deneysel omurilik yaralanması. İçinde Zileli M, Özer F (yazarlar) Omurilik ve Omurga Cerrahisi. İzmir : Saray Medikal Yayıncılık 1997; 572-576