

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMALARINDA ATP-MgCl₂ VE
METİLPREDNİZOLONUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Yusuf Sinan ŞİRİN

**CERRAHİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Ömer BEŞALTI**

2007 – ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Cerrahi Doktora Programı
Çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma, aşğıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi :

ÖZLEM' e

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Spinal Kordun Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi	1
1.1.1. Spinal Kordun Yolları	1
1.1.1.1. Spinal Kordun Kısa Yolları	2
1.1.1.2. Spinal Kordun Uzun Yolları	2
1.1.1.2.1. Afferent Yollar	3
1.1.1.2.1.1. Funikulus ventrolateralis	3
1.1.1.2.1.2. Funikulus dorsalis	3
1.1.1.2.1.3. Spinoserebellar Yol	4
1.1.1.2.1.4. Spinotalamik Yol	5
1.1.1.2.2. Efferent Yollar	5
1.1.1.2.2.1. Piramidal Yol – Kortikospinal Yol	6
1.1.1.2.2.2. Ekstrapiramidal Yollar	6
1.1.1.2.2.2.1. Rubrospinal Yol	6
1.1.1.2.2.2.2. Vestibulospinal Yol	7
1.1.1.2.2.2.3. Retikulospinal Yol	7
1.1.1.2.2.2.4. Tektospinal ve Spinotektal Yol	8
1.1.1.2.2.2.5. Olivospinal Yol	8
1.1.1.2.2.3. Otonom Sinir Sistemine Ait Efferent Yollar	8
1.2. Spinal Kord Hasarı (SKH)	8
1.2.1. Spinal Kord Yaralanmalarında Etiyoloji	9
1.2.2. Spinal Kord Yaralanmalarında Fizyopatoloji	10
1.2.3. Akut Spinal Kord Travmasının Hipoteze Dayalı Patogenezi	17
1.3. Deneysel Spinal Kord Travma Modelleri	21
1.4. Spinal Kord Yaralanmalarında Diyagnostik Değerlendirme	23
1.4.1. Spinal Kord Yaralanmalarında Radyolojik İnceleme	23
1.4.2. Spinal Kord Yaralanmalarında Klinik Muayene	23

1.4.3. Spinal Kord Yaralanmalarında Elektrofizyolojik Değişiklikler	24
1.4.3.1. SEP (Somatosensorik Uyarılmış Potansiyel, Somatosensory Evoked Potential)	25
1.4.3.1.1. SEP Kaydı için Periferik Sinir Stimulasyonu	29
1.4.3.1.2. Somatosensoryel Nöral Yollar	31
1.4.3.1.3. Birleşik Aksiyon Potansiyelleri	32
1.4.3.1.4. Yakın Alan Potansiyelleri	33
1.4.3.1.5. Uzak Alan Potansiyelleri	34
1.4.3.1.6. Jeneratör ve Kayıt Noktası Arasındaki Uzaklığın Etkisi	34
1.4.3.1.7. Sağlıklı Hayvanlarda SEP Kayıtları	35
1.4.3.1.8. Uyarılmış İnjeri Potansiyelleri (UIP)	39
1.4.3.1.8.1. Tam Olmayan UIP	39
1.4.3.2. MEP (Motor Evoked Potentials, Motor Uyarılmış Potansiyeller)	43
1.4.4. Spinal Kord Hasarında Histopatolojik Değişimler	46
1.5. Spinal Kord Yaralanmalarında Sağaltım	48
1.5.1. Metilprednizolon	50
1.5.2. ATP-MgCl₂	55
2. GEREÇ ve YÖNTEM	62
2.1. Gereç	62
2.2. Yöntem	63
2.2.1. Klinik Muayene	63
2.2.1.1. Eğimli Yüzey Testi	63
2.2.1.2. Modifiye Tarlov Skalası	64
2.2.1.3. Parmak Açma Testi	64
2.2.2. Elektrofizyolojik Muayene	65
2.2.2.1. SEP	65
2.2.2.1.1. SEP Kayıtlarının Değerlendirilmesi	66
2.2.2.2. MEP	68
2.2.2.2.1. MEP Kayıtlarının Değerlendirilmesi	69
2.2.2.3. Operasyon	70
2.2.2.4. Histopatolojik İnceleme	71
2.2.2.5. İstatistiksel Analiz	72
3. BULGULAR	74
3.1. Eğimli Yüzey Testi Bulguları	74

3.2. Modifiye Tarlov Skalası Bulguları	75
3.3. Parmak Açma Testi Bulguları	76
3.4. Elektrofizyolojik Muayene Bulguları	76
3.4.1. SEP Bulguları	76
3.4.1.1. Kalitatif SEP Bulguları	77
3.4.1.2. Kantitatif SEP Bulguları	78
3.4.2. MEP Bulguları	85
3.5. Histopatolojik Bulgular	89
4. TARTIŞMA	94
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	110
ÖZET	111
SUMMARY	112
KAYNAKLAR	113
ÖZGEÇMİŞ	122

ÖNSÖZ

Papiruslara ait yazılardan anlaşıldığı üzere MÖ. 5000 yıllarında İn Hoptes' in yazılarında spinal kord yaralanmalarına ilişkin bilgiler bulunmaktadır. Bu tarihten günümüze hekimlerin başlıca ilgi odaklarından biri olan spinal kord yaralanmalarına ilişkin sayısız klinik ve deneysel çalışmalara dayalı yayınların giderek arttığı görülmektedir. Özellikle 19. yüzyılda birçok deneysel çalışma modeli ve sağaltım olanaklarının araştırıldığı izlenmektedir. Günümüzde gerek ileri görüntüleme teknikleri gerekse elektrodyagnostik yöntemler sayesinde daha net sonuçlar ortaya koyan çalışmalar yapılmaktadır. Buna karşın günümüzde bu konu ile ilgili gerek cerrahi gerekse medikal olarak klinik yarar sağlayan sonuçlanmış bir yöntem ortaya konamamıştır.

Akut spinal kord hasarının (SKH) Amerika Birleşik Devletlerindeki yıllık insidansı yaklaşık 10.000 yeni olgudur ve bunun ekonomik etkisi yılda yaklaşık 4 milyar dolar olarak hesaplanmıştır. Veteriner hekimlikte de beşeri hekimlikte olduğu gibi trafik kazaları, SKH olan hasta sayısının artmasında en önemli nedenlerden biridir.

Akut spinal kord hasarında (SKH) farmakolojik sağaltıma olan ilgi son 20 yıla dayanmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan çok sayıdaki çalışmaya rağmen metilprednizolon sodyum süksinat (MPSS) dışında hiçbir ajan rutin sağaltım yöntemi olarak kabul görmemiştir. Akut SKH'nın sağaltımında nöroprotektif ajanlar (naloxone, tirilazad mesylate, ganglioside GM-1), eksitatorik aminoasit antagonistleri (NBQ; 2,3-dihidro-6-nitro-7-sülfamoyl-benzo[f]quinoxalin), kalsiyum kanal blokörleri (nimodipine, tetradotoksin, mexiletine), basic fibroblast growth factor (bFGF), taxol, monoklonal antikörler, nörotrofik ajanlar, transplantasyon ve genetik sağaltım yöntemleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

Travmatik SKH'da primer yıkımlanmadan sonra devam eden sekonder hasar sürecinin ortaya çıkan tabloda primer yıkımlanmaya göre etkisi daha fazla olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı spinal kord travmalarından sonra sekonder hasarın önlenmesinde anti lipid peroksidasyon özelliği iyi bilinen metilprednizolon ile SKH'nın sağaltımında yeni bir ajan olan ATP-MgCl₂'ü klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik yönlerden karşılaştırmaktır.

Hem tez çalışmalarım hem de Cerrahi Anabilim Dalı'nda doktora yaptığım süre boyunca deneyim, destek ve her türlü yardımını esirgemeyen danışmanım Doç. Dr. Ömer BEŞALTI, histopatolojik çalışmalar sırasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Sevil A. VURAL ve Araş. Gör. Hikmet KELEŞ, tez çalışması sırasında elde edilen verilerin istatik değerlendirmesini yapan Doç. Dr. Sefa GÜRCAN ve Araş. Gör. Özgür KOŞKAN, çalışmalar sırasında desteklerini esirgemeyen Veteriner Hekim Taylan ÖNYAY ve Veteriner Hekim Evren İLERİ, bilgi ve destekleriyle yanımda olan Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve çalışma arkadaşlarıma teşekkürü borç bilirim.

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADP: Adenozin Difosfat
ANP: Ana Negatif Potansiyel
ATP: Adenozin Trifosfat
AUP: Assendens Uyarılmış Potansiyel
BBB: Basso, Beattie, Bresnahan
CV: İletim hızı
 Δ : Delta
FTS: Fizyolojik Tuzlu Su
GMP: Guanozin 3',5'-Monofosfat
H₂O₂: Hidrojen Peroksit
HE: Hematoksilen Eozin
Hz: Hertz
IL: İnterlökin
İP: İntra Peritoneal
İV: İntra Venöz
K: Travmanın Kaudali
LP: Lipid Peroksidasyon
MgCl₂: Magnezyum Klorür
 μ m: Mikro Metre
 μ V: Mikro Volt
mA: Miliamper
mV: Mili Volt
MEP: Motor Uyarılmış Potansiyel (Motor Eevoked Potential)
MNH: Mononükleer Hücre
MÖ: Milattan Önce
MPSS: Metilprednizolon Sodyum Süksinat
N: Negatif
NAD: Nikotinamiddinükleotid
NASCIS: National Acute Spinal Cord Injury Study
O₂⁻: Süperoksit Anyon
ö: önce
P: Pozitif
PG: Prostoglandin
PMH: Polimorf Hücre
R: Travmanın Rostrali
s: sonra
S: Scalp (saçlı deri)
SCEP: Somatosensorik Kortikal Uyarılmış Potansiyel
SEP: Somatosensorik Uyarılmış Potansiyel (Somatosensory Evoked Potential)
SİZ: Santral İleti Zamanı
SKH: Spinal Kord Hasarı
SMİZ: Santral Motor İleti Zamanı
SSS: Santral Sinir Sistemi
UIP: Uyarılmış İnjury Potansiyelleri

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Spinal kordun afferent ve efferent yolları.

Şekil 1.2. Memeli hayvanda yarı şematik “cord dorsum potansiyeli”. (A) Afferent Spike, N ve P dalgaları görülüyor. (B) Her üç komponentin oluş mekanizması şematize edilmiştir.

Şekil 1.3. (A) Deri ve (B) kas afferentleri uyarımı ile ortaya çıkan yarı şematize segmental SEP’ ler. Alt diziler KD potansiyellerini ve üsttekiler her birinin spinal kordda yarattığı elektrik alanı şematize etmektedir (enine çizgili alanlar). ST: Deri afferentleri uyarımlarının artışı ile giderek latansı daha geciken N1, N2, N3 negatif intermediyer potansiyeller ortaya çıkmaktadır. Deri Afferentleri uyarımı ile P dalgası daha belirgindir. Kas afferentleri uyarımı ile afferent spike potansiyelleri daha yüksek amplitüdlü görülmektedir.

Şekil 1.4. SEP’ in amplitüd ve latans ölçümleri (WINKLER ve ark., 1993).

Şekil 2.1. Subdermal iğneler ve Medelec/Synergy Oxford 5 kanallı EMG/EP cihazı.

Şekil 2.2. Eğimli yüzey testinin yapılışı.

Şekil 2.3. Normal ratta parmakların tam açılması.

Şekil 2.4. SEP kaydı amacıyla elektrodların yerleştirilme düzeni (S: Saçlı deriden-skalp kayıt, R: Rostral kayıt, K: Kaudal kayıt, Stim: Siyatik stimülasyon).

Şekil 2.5. Posttravmatik SEP kayıtlarındaki injuri potansiyellerinin derecelendirilmesi.

Şekil 2.6. Negatif (N1, N2) ve pozitif (P1, P2) pik latansları ile ana negatif potansiyel (ANP) latansının belirlenmesi; a:İki negatif pikli potansiyellerde iz düşümle latansın belirlenmesi, b: Tek negatif pikli potansiyellerde ANP latansının belirlenmesi.

Şekil 2.7. MEP kaydı amacıyla elektrodların yerleştirilme düzeni (C: Kortikal uyarı, K: Kaudal uyarı, G: M. Gastrocnemius’ tan kayıt bölgeleri).

Şekil 2.8. MEP kaydında pozitif pik, negatif pik ve latans ölçüm yerleri.

Şekil 2.9. Travma oluşturmak amacıyla kullanılan düzenek.

Şekil 3.1. Eğimli yüzey testi derece değerlerinin zamana göre dağılımının karşılaştırılması.

Şekil 3.2. Modifiye tarlov skalası değerlerinin zamana göre dağılımının karşılaştırılması.

Şekil 3.3. Parmak açma testi değerlerinin zamana göre dağılımının karşılaştırılması.

Şekil 3.4. Travma öncesi spinal (A) ve kortikal (B) kayıtlarda elde edilen potansiyellerin görünümü.

Şekil 3.5. Örnek injuri potansiyelleri. 0: izoelektrik çizgi, 1: major deformasyon, kuşkuyla yanıt, 2: tam injuri potansiyeli, 3: tam olmayan injuri potansiyeli, 4: morfolojik değişim, 5: normal yanıt.

Şekil 3.6. SEP latans değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

Şekil 3.7. Motor uyarılmış potansiyel kayıtlarında amplitüd ve latans ölçümü.

Şekil 3.8. İstatistik olarak anlamlı bulunan MEP değerlerinin karşılaştırılması. **A** (Amplitüd- μ V), **B** (Latans-ms), **C** (SMİZ-ms).

Şekil 3.9. A: Hafif şiddetli gitter hücresi artışı ve orta şiddette kanama (MP grubu). HE, x400., B: Hafif şiddetli gitter, glia hücre artışı ve orta şiddetli kanama (FTS grubu). HE, x400., C: Hafif şiddetli gitter ve glia hücresi artışı (ATP grubu). HE, x400., D: Şiddetli demiyelinasyon (FTS grubu). HE, x100., E: Orta şiddette demiyelinasyon (MP grubu). HE, x100., F1: Hafif şiddetli kanama, gitter ve glia hücresi artışı (ATP grubu). HE, x100., F2: Hafif şiddetli kanama, gliosis ve orta şiddetli demiyelinasyon (ATP grubu). HE, x100. D: Demiyelinasyon, g: Glia hücresi, G: Gitter hücresi, K: Kanama.

Şekil 3.10. A: Substansiya albada nötrofil lökositler (MP grubu) HE, x 100. B: Hafif şiddetli kanama, gliosis ve orta şiddetli demiyelinasyon (ATP) grubu HE, x100. N: Nötrofil lökosit, D: Demiyelinasyon, g: Glia hücresi, K: Kanama.

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1. Modifiye tarlov skalası (GALE ve ark., 1985; ZHANG ve ark., 1997).

Çizelge 3.1. Grupların eğimli yüzey testi ortalamalarının karşılaştırılması.

Çizelge 3.2. Grupların modifiye tarlov skalası ortalamalarının karşılaştırılması.

Çizelge 3.3. Grupların parmak açma testi ortalamalarının karşılaştırılması.

Çizelge 3.4. Kalitatif SEP değerlerinin (injuri potansiyeli) istatistiksel karşılaştırması.

Çizelge 3.5. Travmanın kaudal ve rostralinden kaydedilen kantitatif SEP özelliklerine ait latans (ms) ve amplitüd (μ V) değerleri.

Çizelge 3.6. SEP' te kortikal latans (ms) ve SİZ (ms) değerleri.

Çizelge 3.7. Kantitatif SEP değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması.

Çizelge 3.8. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmayan diğer kantitatif SEP değerleri.

Çizelge 3.9. Spinal SEP' te kaydedilen potansiyellerin faz sayıları.

Çizelge 3.10. Operasyondan önce ve sonraki MEP değerlerinin (Amplitüd, Latans ve SMİZ) Duncan sonuçları.

Çizelge 3.11. İstatistik olarak anlamlı bulunmayan MEP amplitüd değerlerindeki yüzde değişim.

Çizelge 3.12. FTS grubunda histopatolojik değişiklikler ve derecelendirmesi.

Çizelge 3.13. MP grubunda histopatolojik değişiklikler ve derecelendirmesi.

Çizelge 3.14. ATP grubunda histopatolojik değişiklikler ve derecelendirmesi.

Çizelge 3.15. Histopatolojik değişikliklerin istatistiksel değerlendirilmesi.

1. GİRİŞ

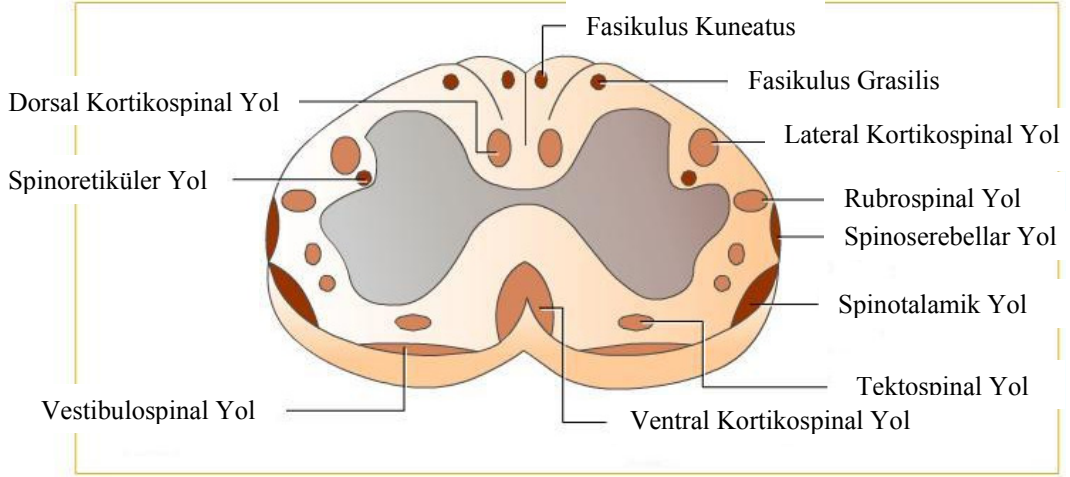
1.1. Spinal Kordun Nöroanatomi ve Nörofizyolojisi

Spinal kord, foramen magnum seviyesinde kesin bir sınır göstermeden medulla oblongata' dan başlar ve konus medullaris olarak türlere göre farklı seviyelerde sonlanır. Her bir segmentten sağlı sollu bir çift spinal sinir kökü çıkar (TECİRLİOĞLU, 1983; JEFFERY, 1995; AKIN ve BEŞALTI 2000).

Spinal kord dıştan içe doğru duramater, araknoidmater ve piamater adlı zarlarla sarılıdır. Araknoidmaterin altında ve kanalis sentraliste beyin omurilik sıvısı bulunur ve omuriliği hem içten hem de dıştan bir havuz sistemi içerisinde barındırır (ANTEPLİOĞLU, 1982). Spinal kordun enine kesitinde substansiya griza “H” harfi şeklinde ortada yer alırken, substansiya alba bu yapıyı dışarıdan sarar ve daha açık renktedir. Substansiya grizanın dorsal ve ventralde yer alan ikişer adet çıkıntıları kornu dorsalis ve kornu ventralis olarak adlandırılır. Substansia grizayı sinir hücreleri ve uzantıları ile glia hücreleri oluşturur. Substansiya alba ise, uzunlamasına seyreden miyelinli sinir lifleri ve bunların arasını dolduran glia hücreleri ile glia liflerinden oluşur. (TECİRLİOĞLU, 1983; AKIN ve BEŞALTI 2000; DURSUN, 2000).

1.1.1. Spinal Kordun Yolları

Substansiya albada seyreden sinir liflerinin bir kısmı spinal kordun değişik segmentlerini birbirine bağlar ve kısa yolları oluştururken, diğer kısımları spinal kordun değişik bölgelerine ait segmentleri beyinde bulunan merkezlere bağlayan uzun yolları oluşturur (Şekil 1.1) (TECİRLİOĞLU, 1983; AKIN ve BEŞALTI 2000; DURSUN, 2000).



- Asendens Lifler: Sensorik lifler
- Desendens Lifler: Motorik lifler

Şekil 1.1. Spinal kordun afferent ve efferent yolları (www.ecme.com).

1.1.1.1. Spinal Kordun Kısa Yolları

Bu yollar substansiya albanın substansiya grizaya yakın kısımlarında seyreder ve assosiasyon yolları olarak adlandırılır. Bu yollar segmentler arasında ilişki sağlayarak uyarının çok sayıda segmente dağılmasına neden olur. Bunların başlıcaları: Fasikulus Proprius Ventrolateralis, Fasikulus Proprius Dorsalis, Fasikulus Sulkomarginalis, Kommissural hücrelerin kommissura albadan karşı tarafa geçen nöritleri ile spinal gangliyonlardan beyine giden uzun aksonların inen kollarının oluşturdukları hüzmelerdir. (TATOR, 1983).

1.1.1.2. Spinal Kordun Uzun Yolları

Kısa Yollardan ayrı olarak spinal kordun değişik segmentlerini beyin değişik kısımlarına bağlayan ve uzun yolları oluşturan hüzmeler vardır. Bunlar afferent ve efferent olmak üzere iki gruba ayrılırlar:

1.1.1.2.1. Afferent Yollar

Spinal kordun substansiya grizasında ya da spinal ganglionlarda bulunan hücrelerin aksonları tarafından oluşturulur. Bunların bir kısmı kornu dorsalisten spinal korda girdikten sonra spinal kordda sonlanırken, bir kısmı da medulla oblangataya kadar uzanır ve burada bulunan ilgili çekirdeklerde son bulur. Bu yollar spinal kordun bütün segmentlerinden sinir lifi aldıkları için beyine yaklaştıkça kalınlaşırlar. Afferent yollar değişik organlardan gelen uyarıları beyine iletir ve dorsal funikulus içerisinde seyrederek (TECİRLİOĞLU, 1983).

1.1.1.2.1.1. Funikulus ventrolateralis

Dokunma, basınç, ağrı ve ısı duyuları buradan iletilir. Her duyuma ait lifler biraraya gelerek ayrı yollar halinde beyine doğru uzanırlar (TECİRLİOĞLU, 1983).

1.1.1.2.1.2. Funikulus dorsalis

Tüm spinal sinirlerin dorsal kökünde bulunan afferent aksonlar dorsolateral sulkustan spinal korda girerler. Dorsal boynuza girdikten sonra, dorsal funikulusta kraniale doğru ilerlerler. Gövdenin kaudali ve arka bacaklardan gelen afferent aksonlar, dorsal funikulusun medial kısmında (fasikulus grasilis) kraniale doğru seyrederek. Dorsal funikulusta seyreden ve proprioseptif bilgi taşıyan grasil ve kuneat yollar, medulla oblangatada nükleus grasilis ve nükleus kuneatusa girer. Buradan sırasıyla talamus ve serebral kortekse geçerler (De LAHUNTA, 1989). Dokunma, basınç, ağrı ve ısı duyuları funikulus ventrolateralis tarafından iletilirken, bu duyuların zaman, bölge ve

uyaranın cinsi yönünden ayırt edilmesinde tamamlayıcı rol alan duyular, funikulus dorsaliste seyreden yollar tarafından beyine aktarılırlar. Gracilis ve kuneatus yollarının taşıdığı bilgi, nörolojik muayenede test edilen bilinç duyu iletimi testine esas oluşturur. Bu yollar geniş ve miyelinli liflerden oluştuğu için özellikle kompresyona karşı çok duyarlıdır (TECİRLİOĞLU, 1983; JEFFERY, 1995; DURSUN, 2000).

1.1.1.2.1.3. Spinoserebellar Yol

Dorsal spinoserebellar yolda, genel proprioseptif afferent aksonlar dorsal boynuzda girer ve medialde hücrelerle sinaps yapar. Bu yapı dorsal spinoserebellar yolun nükleusudur (Clarke nükleusu). Burada bulunan hücre gövdelerinden çıkan aksonlar aynı tarafın lateral funikulusuna girer ve kraniale doğru ilerlerler. Anatomik olarak dorsal spinoserebellar yol, rubrospinal ve kortikospinal yolun lateralinde yer alır. Dorsal spinoserebellar yol tüm spinal kord boyunca kraniale doğru geçer, medulla oblongatada kaudal serebellar pedunküle karışır ve buradan serebellar vermise dağılır (De LAHUNTA, 1989).

Ventral spinoserebellar yolda ise proprioseptif afferent aksonlar dorsal boynuzda lateralde hücrelerle sinaps yapar. Bu yapı kranial torasik segmentlerden başlayarak lumbal ve sakral segmentlere doğru uzanır. Bu yolu oluşturan hücrelerin aksonları ventral boynuzun kenarından karşıt boynuzda geçer. Bunlar kontralateral lateral funikulusta, dorsal spinoserebellar yolun lateral funikulus ventralis yüzeyinde ventral spinoserebellar yolu oluşturur. Bu yol spinal kordda kraniale doğru ilerler, medulla oblongata ve ponsun lateralinden geçerek rostral serebellar pedunküle karışır ve buradan serebellumun kontralateral vermal ve paravermal lobuluslarına dağılır. Torakal ve servikal bölgeden serebelluma uzanan kuneoserebellar yol,

kranial spinoserebellar yol ve servikospinoserebellar yollar da bulunmaktadır (TECİRLİOĞLU, 1983; De LAHUNTA, 1989).

Spinoserebellar yollar, kas kontraksiyon durumu ile ilgili bilgileri taşıyan (örneğin golgi tendo organı ve kas demetleri gibi) sinir liflerini içeren ve spinal kord ile serebellum arasında bağlantı sağlayan yoldur. Bu yol sayesinde motor yanıtların entegrasyon ve regülasyonu sağlanır. Bu yol ile ilgili bozukluklarda, duruş ile ilgili reaksiyonlarda anormal bulgular izlenir (JEFFERY, 1995).

1.1.1.2.1.4. Spinotalamik Yol

Derin ağrı duyumu taşıyan liflerden oluşur. Az miyelinli veya miyelinsiz liflerden oluşan bu yol çok sayıda sinaps içerir. Bu yol kordun her iki tarafına dağılır ve vücudun bir tarafından yapılan stimulasyon, spinotalamik stimulasyonun bilateral yanıtını ortaya çıkarır. Bu anatomik özelliği ve liflerinin yapısal olarak daha az miyelin içermesi nedeniyle spinotalamik yolun tamamen kesilmesi çok zordur. Bu nedenle derin ağrı duyumunun test edilmesi spinal kordun tam transeksiyonlarının değerlendirilmesinde büyük önem taşır (JEFFERY, 1995).

1.1.1.2.2. Efferent Yollar

Beynin çeşitli merkezlerini spinal korda bağlayan efferent yollar olup çıkış merkezlerine göre 3 gruba ayrılırlar:

1.1.1.2.2.1. Piramidal Yol – Kortikospinal Yol

Motor korteks ile alfa motor nöronları (aşağı motor nöronları – ventral boynuz hücreleri) bir internöron aracılığıyla birbirine bağlayan yollardır. İnsanlarda kortikospinal yol ile alfamotor nöronlar direkt bağlantı halindedir. Bu nedenle insanlarda kortikospinal yolun yaralanmalarında motor fonksiyonların güç ve kontrolü ortadan kalkar. Köpek ve kedilerde bu yolun kesilmesinden sonra geçici bir fonksiyon bozukluğu görülür. Kedi ve köpekler böyle bir durumu iyi tolere edebilirler (JEFFERY, 1995).

Kortikospinal yol aşağı sınıf memeli hayvanlarda çok zayıftır. Buna karşın insan ve maymunlarda çok güçlü bir sinir demeti oluşturur (HOERLEIN, 1965; TECİRLİOĞLU, 1983; De LAHUNTA, 1989).

1.1.1.2.2.2. Ekstrapiramidal Yollar

Subkortikal merkezleri beyin ve spinal kordda bulunan motor merkezlere bağlayan yollardır. Evcil memeli hayvanlarda isteğe bağlı motorik kontrol işlevleri bu yollar üstlenirler. Bu yollar:

1.1.1.2.2.2.1. Rubrospinal Yol

Evcil memelilerin en önemli motor yolunu oluşturur. Nükleus ruber, okulomotor nükleusun ventrolateralinde rostral kollikulus seviyesinde tegmentumda yer alır. Bu nükleus ipsilateral serebral korteksten afferent lifler alır. Nükleus ruberde yer alan hücre gövdelerinden çıkan aksonlar mesensefalon, pons ve medulla oblangatanın ventrolateralinde ve tüm spinal kordun lateral funikulusu boyunca kaudale doğru seyrederek ve kornu

ventraledaki motor hücrelerde sonlanır (HOERLEIN, 1965). Bu yolun başlıca görevi istemsiz otomatikleşmiş hareketlerin koordinasyonudur. Nükleus ruberin kendisi serebral korteks ve serebellumun etkisi altındadır. Rubrospinal yol fleksor tonositenin artışında etkilidir (KAKULAS, 1984; De LAHUNTA, 1989;).

1.1.1.2.2.2. Vestibulospinal Yol

Medulla oblongatada nükleus lateralis nervi vestibuliden çıkar. Filogenetik olarak en eski yol olduğu bilinen bu yol, funikulus ventralisin ventralinde seyreder ve spinal kordun tüm segmentlerinde internöronlarda sonlanır. Bu internöronlar, ipsilateral olarak ekstensor kaslara giden alfa ve gama motor nöronlar için fasilitatorik ve fleksor kaslara giden ipsilateral alfa motor nöronlar için inhibitorik etki yapar. Bazı internöronlar ise, karşı ventral boynuza geçerek ekstensor kaslara giden kontralateral alfa ve gama motor nöronlar üzerine inhibitorik etki yapar. İpsilateral olarak ekstensor tonosite, kontralateralde ise fleksor tonositede artış sağlar. Hayvanlarda insanlara oranla daha iyi gelişmiş olan bu yol, kas tonositesi ve denge sağlama işlevini yapar. Vestibulospinal yol tüm spinal refleksleri kolaylaştırır veya stimule eder. Bu yolun kesilmesi sonucu spinal şok oluşur (HOERLEIN, 1965; TECİRLİOĞLU, 1983; De LAHUNTA, 1989;JEFFERY, 1995).

1.1.1.2.2.3. Retikulospinal Yol

Ponsta yer alan nükleus retikularenden çıkar, bir kısmı beyin sinirlerinin motor sinirlerinde, geriye kalan kısmı ise, kornu ventraledaki alfa motor nöronlarda sonlanır ve ekstensor kaslarda fasilitatorik etki yapar (TECİRLİOĞLU, 1983; De LAHUNTA, 1989; JEFFERY, 1995).

1.1.1.2.2.4. Tektospinal ve Spinotektal Yol

Tektum mezensefaliden çıkar. Memeli hayvanlarda direkt fissura mediana ventralisin bitişişinde bulunur, optik ve akustik refleks yolunun bir parçasını oluşturur. Bu yol görsel sakınma refleksini kapsar (HOERLEIN, 1965).

1.1.1.2.2.5. Olivospinal Yol

Nükleus olivaristen çıkar ve spinal kordun alfa motor nöronlarında sonlanır. Baş ve boyun hareketlerinin ayarlanmasında rolü olan zayıf bir yoldur (TECİRLİOĞLU, 1983).

1.1.1.2.2.3. Otonom Sinir Sistemine Ait Efferent Yollar

Diensefalonda bulunan otonom sinir sistemi çekirdeklerinden çıkar, spinal kordun substansiya grizasının pars intermediası ile birleşirler. Metabolizma, solunum, ısı ve su regülasyonu, mesane ve genital organların fonksiyonları, ter sekresyonu, vazokonstruksiyon vb. olaylar bu yol ile idare edilir (TECİRLİOĞLU, 1983).

1.2. Spinal Kord Hasarı (SKH)

Travma anında meydana gelen dokulardaki fiziksel ayrılma (primer hasar) ve ardı sıra meydana gelen sekonder olaylar sağlıklı çevre dokularda da SKH ile sonuçlanır. Sekonder hasar kavramı ilk olarak 1911' de Allen tarafından tanımlanmıştır. Allen, miyelotomi ve hasarlı dokunun uzaklaştırılmasıyla hasarlı spinal kordun nörolojik fonksiyonunda gelişme bildirmiştir. Bu

sonuçlar kontüzyona uğrayan dokudaki zararlı ajanların sağlıklı spinal kord segmentini hasara uğrattığını göstermiştir. Böylece primer ve sekonder hasar kavramları gelişmiştir. Primer hasar başlangıçta meydana gelen mekanik hasarı tanımlarken, sekonder hasar ise gri maddeden başlayarak beyaz maddeye yayılan progresif hücresel hasarı tanımlar (TATOR ve FEHLINGS, 1991; MAUTES ve ark., 2000).

1.2.1. Spinal Kord Yaralanmalarında Etiyoloji

Vertebral kırık, vertebral luksasyon veya travmatik disk ekstruzyonuna neden olabilecek büyüklükteki travmalar genellikle spinal kord konkuzyonuna veya laserasyonuna neden olur (BRAUND ve ark., 1990).

Vertebral kırık veya luksasyonlardan sorumlu tutulan kuvvetler; Bending veya bükülme (ekstensiyon-fleksiyon), torsiyon (rotasyon), kompresyon şeklinde sıralanabilir (KIRBY, 1995; BEŞALTI ve ark., 2002).

Spinal travmalar eksternal ve internal nedenlere göre sınıflandırılır; Eksternal travmatik kolumna vertebralis hasarları iki kategoriye ayrılır. Ventral kompartman hasarlarında korpus vertebra, intervertebral disk, dorsal ve ventral longitudinal ligamentler, intertransversal ligamentler etkilenir. Dorsal kompartman hasarları lamina pedikülleri, prosessus spinalis dorsalisler, prosessus artikularisler, supraspinöz, interspinöz ve interarkuat ligamentler etkilenir. Spinal travmalarla genellikle her iki kısmın da hasara uğradığı görülür (BRAUND ve ark., 1990).

İnternal spinal kord travma nedenleri disk hastalığı, atlantoaksiyal luksasyon veya subluksasyon gibi konjenital deformiteler ile köpeklerde fibrokartilaginöz embolizasyonda görülen spinal kord enfarktüsüdür (BRAUND ve ark., 1990).

Dimitrijevic ve ark. tam (complete) ve tam olmayan (incomplete) SKH arasında kısmi (discomplete) SKH olarak adlandırılan bir durum daha olduğuna inanmaktadır. Bu yeni tanım sadece patolojik mekanizmanın daha iyi anlaşılmasını sağlamakla kalmamış, aynı zamanda kronik SKH olanlarda yeni sağıltım seçenekleri sunmuştur (YU ve ark., 2001).

1.2.2. Spinal Kord Yaralanmalarında Fizyopatoloji

Akut spinal travmalarda, spinal kordda oluşan yaralanma iki farklı mekanizmayla olur. Bunlardan ilki mekaniksel yıkımlanma, ikincisi ise biyokimyasal ve vasküler değişikliklerin neden olduğu sekonder yıkımlanmadır (JEFFERY, 1995; AKIN ve BEŞALTI 2000).

Spinal kord hasarından sonra en iyi sonuç hasarlı dokunun rejenerasyonu ile olur ve rejenere olan aksonların Santral Sinir Sisteminde (SSS) lezyonun üst ve alt kısmında uygun bağlantılar kurmalarıyla olabilir. Erişkin memelilerde SSS hasarından sonra bu süreç oluşmaz. Hasarlı aksonların spontan olarak rejenere olmamasına karşın, uygun koşullar olduğunda en azından bazı aksonların hasarlı spinal kord alanı üzerinde büyümek üzere köprüleştigi gösterilmiştir (JEFFERY ve BLAKEMORE, 1999).

Aksonal rejenerasyonun desteklenmesi yöntemi genellikle SSS aksonlarının çevresinin manipüle edilmesi merkezinde olmuştur. Çünkü Ramon Y. Cajal zamanından beri (1928) bilinmektedir ki, periferik sinir sistemi aksonal büyümeyi destekleyici iken SSS aksonal büyümeyi engelleyicidir (JEFFERY ve BLAKEMORE, 1999).

Spinal kord prostoglandinler, nöropeptidler, eksitatorik ve inhibitör aminoasitler, katekolaminler gibi nörokimyasallarca zengindir. Bu bileşenlerin ve metabolitlerinin SKH' daki hücresel değişikliklerin fizyopatolojisiyle ilişkili

oldukları düşünülmektedir. Buna karşın rolleri tam olarak anlaşılamamıştır (WINKLER ve ark., 1993).

Deneyssel spinal kord travması, sonrasında doku hasarına neden olabilecek ve nörolojik defisitler sonuçlanabilecek sekonder, progresif, “otodestrüktif” süreçle birlikte görülür. Bazı biyokimyasal ve fizyolojik değışikliklerin sekonder hasar süreciyle birlikte görüldüğü bulunmuştur, bunlar; kan akımı değışiklikleri; dynorphinin birikimi; lipid hidrolizi ile membran hasarı; doku ödemi; doku iyon içeriğindeki değışikliklerdir. Bunların her birinin travma sonrası doku ölümüne etkisinin göreceli önemi bilinmemektedir (LEMKE ve ark., 1987).

Spinal kordda yıkımlanmaya neden olan primer mekaniksel travmalar, çarpma sırasında oluşan konkuzyon ve epidural boşluğa geçen kemik kırıkları ve/veya hematomların yaptığı kalıcı kompresyondur. Primer mekanik yıkımlanma, vasküler ve biyokimyasal değışiklikleri tetikleyen bir unsur olur ve spinal kordun sekonder yaralanmalarının başlangıcıdır. Nedeni ve fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamayan bu sekonder yaralanma ile ilgili birçok faktör tanımlanmıştır (ROSS ve TATOR, 1993; DANEYEMEZ, 1999; AKIN ve BEŞALTI 2000) Bunlar:

1- *Mekanik Distorsiyon:* Spinal yaralanmalar genellikle kırık / çıkık, tümör ve intervertebral disk hastalığının bir sonucu olarak şekillenir. Spinal kord, kompresyon yaralanmalarına aşırı derecede duyarlıdır. Mekanik distorsiyon aksonal iletiyi kesintiye uğrattığı gibi, spinal korddaki sinaptik bağlantıları da birbirinden ayırır (BAFFOUR ve ark., 1995; AKIN ve BEŞALTI 2000).

2- *İskemi:* Akut spinal kord yaralanmalarının sonucu olarak ortaya çıkan fokal ve sistemik vasküler değışimler, otoregölasyonun bozulması, hemoraji, kapillar damarların zarar görmesi, vazospazm / tromboz gibi nedenlerden kaynaklanır ve doku hipoksisi ile sonuçlanır. Spinal travma sonucu özellikle gri cevherde ilk olarak küçük damarlar hasar görür (KOYONAGI ve ark., 1993; DANEYEMEZ, 1999; AKIN ve BEŞALTI 2000).

3- *Doku Ödemi*: Şiddetli yaralanmalarda spinal kord ödemi 4. saatte belirginleşir; hafif şiddetteki konkuzzif yaralanmalarda ise 2-3. günlerde en şiddetli düzeye ulaşır (BAFFOUR ve ark., 1995; ROSS ve TATOR, 1993; AKIN ve BEŞALTI, 2000). Ödem SSS' de sadece posttravmatik irreverzibl doku hasarının bir göstergesi olmayabilir, direkt olarak spinal travma sonrası sekonder hasara da neden olabilir (LEMKE ve ark., 1987).

4- *Nörokimyasal Transmitterler*: Spinal kord yaralanmalarından sonra norepinefrin ve dopamin birikiminde artış olur. Eksitatorik ve inhibitör amino asit değişiminin sekonder yaralanmalarda etkin rol oynadığı ileri sürülür (DEMEDIUK ve ark., 1989). Glutamat ve aspartat uyarıcı nörotransmitterler olarak fonksiyon gören ve SSS' de geniş dağılım gösteren iki asidik amino asittir. Uyarıcı amino asitler nöronal dejenerasyonu indükleyebileceğinden eksitotoksinler olarak isimlendirilmişlerdir. Eksitotoksinlerin travmatik SKH' dan sonra sekonder hasara neden oldukları bildirilmektedir (FADEN ve SIMON, 1988).

5- *Beta Endorfinler*: Stres durumlarında hipofizden beta endorfinler salgılanır. Bunlar lokal ve sistemik olarak hipoksiye neden olur. (HOERLEIN, 1985). Nöropeptidler, fizyopatolojik faktörler veya spinal hasarın işaretçileri olarak işlev yaparlar. Endojen opioidlerin mikrosirkülasyonu etkileyerek spinal kordda iskemiye yol açtıkları düşünülür. Çalışmalar endojen bir opioid olan dynorphinin spinal travmada patolojik bir faktör olabileceğini göstermiştir. Bu madde ratlarda intrathecal uygulandıktan sonra doza bağlı olarak arka bacaklarda paraliz meydana getirmektedir (BRAUND ve ark., 1990).

6- *Prostaglandinler (PG)*: PGE2 ve PGF2 konkuzzif spinal kord yaralanmalarında artar. Bunlar vazospazmı, trombositlerin agregasyon ve agrevasyon özelliklerini teşvik eder (BRAUND ve ark., 1990; HE ve ark., 1995).

7- *Lipid Peroksidasyonu*: Lipid peroksidasyonu (LP) sekonder spinal kord yaralanmasında önemli role sahiptir. Bu olay travma sonrası sekonder spinal kord yaralanmasına neden olan mikrovasküler yıkımlanma ve hipoperfüzyon ile bağlantılıdır (ROSS ve TATOR, 1993, PEREZ-ESPEJO ve ark., 1996). Serbest radikaller (örnek, süperoksit anyon: O_2^- , hidroksil: OH^-) , yüksek

tepkime özelliğine sahip hücre metabolizması ürünleridir. Serbest radikaller normal metabolizmanın bir ürünü olarak oluşturulurlar ve vitamin E, askorbik asit ve glutation gibi düşük ağırlıklı moleküllerce tutulurlar veya süperoksit dizmutaz, glutation peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle zararsız O₂, su moleküllerine dönüştürülürler. Sağlıklı spinal kordda yüksek seviyede antioksidan vardır. Ancak SKH' dan sonra endojen antioksidanların tükenmesi ve süperoksit dizmutazların azalması aşırı serbest radikal birikimiyle sonuçlanır. Bu da hücre lipidleri, proteinleri ve DNA' da hasara neden olur. Nöral dokuda çok miktarda bulunan doymamış poli yağ asitleri hücreleri ve aksonları LP' na bağlı serbest radikal hasarına özellikle duyarlı kılar. Serbest radikal hasarının hem iskemik hem de travmatik SKH' da önemli role sahip olduğu bildirilmektedir (LU ve ark., 2000). Lipid peroksidasyon temel olarak nöronal membran dinlenme potansiyelini sağlamakla görevli olan anahtar nöronal enzimlerin aktivitesini bozarak zayıf impuls ve iletiye neden olur. Lipid peroksidasyon katalistlerle (örnek, demir ve bakır gibi kan komponentleri ile hematin gibi hemoglobinin parçalanma ürünleri) hızlandırılır. Spinal kord hasarında bu maddeler daha yaygındır (BRAUND ve ark., 1990).

8- *Lipid Hidrolizi:* Fagositik polimorfnükleer lökositlerin vasküler duvarın içinde, duvara komşu ve hemoraji alanında bulunması travmatize kordun akut yangısal reaksiyonunu gösterir. Bu yangısal reaksiyon travmaya bağlı membran lipazlarının aktivasyonunun membran fosfolipidlerini hidrolize ederek ve değişik yağ asitlerini (özellikle araşidonat) serbest bırakarak bir döngü meydana getirebileceğini gösterir. Bu çeşit bir lipaz aktivasyonu araşidonat metabolizması için LP' na alternatif bir yol sunar ve sonrasında PG ve lökotrienler üretilir (ANDERSON ve ark., 1985).

9- *Monoaminler:* Spinal hasarda kateşolamin hipotezi 1970' lerde geniş kabul görmüştür. Bu görüşe göre akut SKH histamin, norepinefrin ve onun prekürsörü dopamin gibi kateşolaminlerin birikmesiyle sonuçlanır. Buna rağmen bu teze karşı çıkmış ve çürütülmüştür. Akut SKH' da başka bir monoaminin – serotonin – önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bu sonuçla,

serotonin antagonistleri spinal travmalı olgularda faydalı olabilir (BRAUND ve ark., 1990).

10- *Sapkın Post Travmatik Kalsiyum Geçişleri*: Spinal kord hasarından sonra; Na^+ ve Ca^{++} doku seviyelerinde artış ve K^+ doku seviyesinde azalmayı içeren, bazı katyonlarda değişiklikler olur (LEMKE ve ark., 1987). Ekstrasellüler Ca^{++} un azalması, sonrasında intrasellüler ortamda birikmesi travmadan kısa bir süre sonra şekillenir. Ca^{++} un intrasellüler ortama geçmesi düz kas kontraksiyonuna, vazospazma, nöronal mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına ve vazoaktif prostoglandinlerle lökotrienlerin üretiminin artmasına neden olur. Ek olarak gösterilmiştir ki sapkın post travmatik kalsiyum geçişleri Ca^{++} a bağlı spinal kord nörofilaman parçalanmasına ve progresif aksonal dejenerasyona yol açmaktadır (BRAUND ve ark., 1990).

11- *Spinal Kord Kan Akımının Azalması*: Bu konuda iki farklı teori ileri sürülmektedir:

a- Vasküler Teori: Travmanın direkt olarak damar duvarına etkimesi sonucu vazospazm, vasküler yırtılma, endotelial şişme ve trombus sonucu iskemi şekillenir. Akut spinal kord yaralanmalarında vasküler değişim üzerine yapılan çalışmalarda hemorajinin genelde gri cevher ve beyaz cevherin posterior ve lateral kolonlarında olduğu ve posterior kolon üzerinde yaralanma bölgesinin daha ilerisine kadar yayıldığı bildirilmektedir. Özellikle yaralanma bölgesindeki sulkal arterlerin ve bunların arteriel kollarının hasarı en önemli iskemi ve hemoraji kaynağı olarak gösterilmektedir (KOYONAGI ve ark., 1993; DANEYEMEZ, 1999; AKIN ve BEŞALTI, 2000).

b- Nörovasküler Teori: Spinal sempatik sinir sonlarından ve lokal hemorajiden kaynaklanan norepinefrin ve dopamin sorumlu tutulur.

Sonuç olarak spinal kord kan akımındaki azalmanın; otoregülasyon mekanizmasının bozulması, intravasküler koagülasyon, ödem, vazospazm ve direkt mekanik kompresyon gibi nedenlerden kaynaklandığı düşünülür (KOYONAGI ve ark., 1993; DANEYEMEZ, 1999; AKIN ve BEŞALTI, 2000).

Çoğu araştırmacı hasar sonrası en dramatik yanıtın kordda kan akımının azalması olduğunu kabul eder. Spinal kordda normal kan akımında gri cevherin beyaz cevhere oranı 5:1 dir. Gri maddeye kan akımı çarpışma hasarından sonraki 1-2 saatte progresif olarak çok düşük seviyelere iner. Beyaz cevhere kan akımı ilk bir saatte belirgin bir azalma gösterir, altı saat sonra normal seviyesine döner ve 24 saatte belirgin bir artış meydana gelebilir. Kan akımı bütünlüğünün bozulmasıyla meydana gelen patolojik değişiklikler hemoraji, plazmanın ekstrasvazasyonu, hücrelerin ödematöz şişkinlikleri, nekroz, kavitasyon, gliosis ve normal histolojik yapının kaybolmasıdır. Bu değişiklikler fibrin ve/veya trombositlerin intravasküler koagülasyonuna, damar duvarında ruptura neden olan endotelial proliferasyonların küçük damarlarda obstruksiyon yapmasına, vazospazma neden olan vazoaaktif nörotransmitterlere (örnek, norepinefrin), serotonin ve histamin gibi diğer biyolojik aminlerin aktivitelerine, enzimlere ve muhtemelen prostoglandinlere bağlı olabilir. Travmada salınan endorfinler spinal kordda ve genel olarak hipotansiyona, doku perfüzyonunun engellenmesine neden olur (HOERLEIN ve ark., 1983).

Travmatik hasar yangısal yanıtı başlatarak doku hasarını düzeltmede önemli olan kan kökenli lökositleri aktive eder: hücum eden beyaz kan hücreleri fagositozis ile sellüler debrisini uzaklaştırır, ekstrasellüler ortamın gevşemesini sağlayan enzimler salgırlar, salgıladıkları sitokinlerle hasarlı bölgeye endotelial, epitelial, konnektif doku hücrelerinin migrasyon ve proliferasyonlarını arttırır. Spinal kord hasarında bu yangısal yanıt genellikle yaradaki gibi bir iyileşme sağlamaz. Onun yerine, spinal kord travmasını, hücresel yapının yıkımlanmasının devam ettiği bir progresif nekroz süreci ve lezyonun aşamalı genişlemesi takip eder. Progresif nekrozun SKH sırasında meydana gelen iskemik değişiklikler sonucunda meydana geldiği geniş bir kabul görmektedir, bu nedenle bu süreç genellikle “progresif iskemik nekroz” olarak tanımlanır. Progresif nekrozun etkili yara iyileşmesi olasılığını engellemesi nedeniyle, endotelial hücrelere zarar

vererek bu kadar büyük bir doku yıkımlanmasına neden olan mekanizmaların açıklanması çok önemlidir (ZHANG ve ark., 1997).

Hemoraji travmatik SKH' dan yaklaşık 5 dakika sonra gelişir ve 1 saat içinde bütün gri maddeyi kapsar. Ödem hemorajiye eşlik eder ve sentral gri maddeden beyaz maddeye doğru yayılır. Travma yeterince şiddetli ise gri maddedeki hemoraji nekroza doğru ilerler. Aksonal dejenerasyon veya nekrozun ilerlemesiyle lizozomal enzimler ekstrasellüler boşluğa geçerek küçük kavitasyonlar veya mikrokistler oluşturur. Sağlıklı bir spinal kordda bulunmayan polimorfnükleer lökositler, lenfositler ve makrofajlar da nekroza neden olurlar (BERG ve RUCKER, 1985).

Daha hafif şiddetteki spinal kord travmalarında, değişiklikler bu kadar belirgin olmamakla birlikte gri maddede nekroz gelişimi vardır. Beyaz madde 30 dakika sonra periaksonal boşluğun genişlemesiyle başlayan değişimlere uğrar, miyelin kılıfların atenuasyonu ve miyelin lamellerinin genişlemesi bir saatte görülür. Dört saat sonra liflerin %25' inde miyelin parçalanması belirgindir ve sonuç olarak aksonal değişiklikler meydana gelir (BRAUND ve ark., 1990).

Bu patolojik dağılma genellikle hem radial hem de longitudinal düzlemlerde olur. Değişiklikler spinal kordun gri maddesinde daha şiddetlidir, sonra beyaz maddeye de yayılır. Gri maddenin hassasiyeti bazı faktörlere bağlı olabilir:

- a. Beyaz maddenin fiberleri sıkıca bir arada paketli iken, gri maddede nöron ve onların çıkıntılarının gevşek bir şekilde dizilim göstermesi nedeni ile ödem ve hemoraji bunları kolaylıkla birbirinden ayırt eder.
- b. Meningeal membran elastik olmadığından, artan intramedüller basınç (hemoraji veya ödeme bağlı) sentralde yoğunlaşır.
- c. Hasarlı dokuların supranormal metabolik ihtiyaçları vardır ve gri maddenin kan akımının beyaz maddenin kan akımına oranı 5:1 iken gri

maddenin metabolik ihtiyaçları mevcut kan akımının üzerinde olabilir (BRAUND ve ark., 1990).

Akut travmatik SKH nöronal yolların direkt mekaniki ayrılması ve primer etkilenmeden saatler veya günler sonra meydana gelen gecikmeli hasarlar nedeniyle nörolojik defisitlerle sonuçlanır. Bu gecikmeli hasarın spinal korddaki iskemik yıkımlanmaya bağlı olduğu düşünölr. İskeminin derecesi hasarın şiddeti ve progresif olmasıyla doğru orantılıdır. Spinal kordun bir segmenti dönüşömsüz (kalıcı paralizle sonuçlanan) bir hasara uğradığında, beyaz madde ve gri maddenin kan akımı uzun bir süre (en az 24 saat) belirgin bir şekilde baskılanır (BRAUND ve ark., 1990).

Hasardan hemen sonra azalan spinal kord kan akımıyla birlikte bazı metabolik değişiklikler spinal kordu etkiler. Bunlar:

- Ekstrasellöler ortamdan kalsiyum kaybı ve ekstrasellöler ortamda potasyum birikimi
- Hasarlı spinal kord segmentinde, bu kısmı iskekiye predispoze kılan yüksek enerjili fosfat kaybı
- Derin doku asidozisine yol açan laktik asit birikimi
- Hücrenin ölümeine yol açan intrasellöler pH azalması
- Oksijen geriliminin azalması
- Spinal kordun ödemi
- Yangı ve polimorfonökleer lökositlerle nöronofajidir (BRAUND ve ark., 1990).

1.2.3. Akut Spinal Kord Travmasının Hipoteze Dayalı Patogenezisi

Spinal kord hasarından sonra spinal kord kan akımındaki azalma hipoksiye neden olarak laktik asit, hipoksantin ve lipid peroksidazları arttırır. Spinal kord kan akımının artmasıyla, hipoksantinden ürik asit üretimi için gerekli olan oksijen sağlanmış olur. Bu sürede birçok serbest radikal üretilir. Bu radikaller

hücre ve mitokondrial membran lipidleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidleri üretirler. Bu membranların LP membran ve hücre yıkımlanmasına neden olur ki buna “reperfüzyon hasarı” denir (ÇAKIR ve ark., 2003).

Dikkat çekici olan, küçük bir yapısal veya fonksiyonel hasarın, sadece kan akımı tekrar sağlandığında doku iskemisine bağlı sekonder doku nekrozuna yol açmasıdır. Bu etki, bir organda meydana gelen iskemik bir periyodu takiben kan akımının geri dönüşü sırasında meydana gelen yıkımlanmayı belirtmek üzere “reperfüzyon hasarı” olarak nitelendirilmiştir. Reperfüzyon sırasında oksijene ilk maruz kalan hücreler olduğundan ve bu hücre bütün organlarda bulunduğundan reperfüzyon hasarının bu hücrede iskemiye bağlı değişikliklere yol açması şaşırtıcı değildir. İskemi / reperfüzyon hasarının biyokimyasal mekanizması şu şekilde açıklanmıştır; Kısa süreli iskemi, endotelial hücrelerin ksantin dehidrogenazını ksantin oksidaza dönüştürerek sınırlı bir proteolizisle sonuçlanır. Sonuç olarak, doku reperfüzyonu sırasında oksijen ulaştığında ksantin oksidasyonu, elektronların NAD (Niotinamiddinukleotid)’ ye tercihen moleküler oksijene transferiyle sonuçlanır. Böylece, NADH yerine daha çok süperoksit radikaller üretilir. Bu reaktif oksijen türlerinin endotelial hücrelere toksik olması nedeniyle kapillar duvarların bütünlüğü bozulur. Reperfüzyonla başlayan vasküler hasar nötrofillerle şiddetini artırır. Vasküler hasar bölgelerinde kümeleşen bu hücreler, farklı reaktif oksijen türleri salgılayarak vasküler hasarı yoğunlaştırırlar (ZHANG ve ark., 1997).

Demir ve bakır kompleksleri, hematin ve diğer hemoglobin parçalanma ürünleri spinal kordun mekaniki hasarıyla birlikte görülen peteşiyel hemorajilerden sonra oluşur. Bu maddeler serbest radikal oluşumunu katalize ederek oksidatif doku hasarına, sonrasında daha fazla araşidonat üretilmesine neden olarak membran yağ asitlerinin ve kolesterolün LP’ na neden olurlar (BRAUND ve ark., 1990).

Araşidonik asit bir substrat olarak, her ikisi de vazoaaktif olan lökotrien ve prostoglandinlerin oluşması için lipoksijenaz ve siklooksijenaza yardımcı olur. Bu maddeler, trombositlerden gelen tromboksanla birlikte, vazoaaktif ve trombosit çöktürücü özellikleriyle lokal iskemiye neden olurlar. İskemiden sonra, daha fazla hipoksik serbest radikal oluşumuna ve daha fazla lipid peroksidatif hasara yol açar. Oksijensiz serbest radikaller, prostoglandin ve tromboksan biyosentezi sırasında da oluşturulur ve muhtemelen lökotrienlerin çektiği fagositik polimorfonükleer lökositlerce üretilirler (BRAUND ve ark., 1990).

Lipid peroksidasyon kendini koruyan bir süreçtir ve kademe kademe gri madde yollarından beyaz madde yollarına dağılır. Lipid peroksidasyon indirekt olarak iskemiye bağlı endotelial peroksidatif değişikliklerle olduğu gibi, direkt olarak da miyelin ve aksonal membran hasarına neden olur. Miyelin ve aksonal membran hasarının diğer olası mekanizması aksonal nörofilaman parçalanması ve Ca^{++} un aktive ettiği proteinazların miyelini parçalamasıyla ilişkili olabilir (BRAUND ve ark., 1990).

İntrasellüler kalsiyum geçişi değişik kalsiyum blokör ajanlarla engellenebilir. Serbest radikale bağlı LP; vitamin E, vitamin C, selenyum, koenzim Q ve yüksek doz glukokortikosteroid gibi antioksidan özelliği olan çok sayıdaki ajanlarla azaltılabilir. Araşidonik asit metabolizmasının zararlı yan ürünleri lipoksijenaz ve siklooksijenaz enzimlerinin inhibitörleriyle engellenebilir. Eksitotoksin aktivitesi değişik NMDA antagonistleri ile baskılanabilir, opioidlerin ve opioid reseptörlerinin zararlı etkileri bazı opioid antagonistleri ile durdurulabilir. Bütün bu ajanların deneysel SKH' da nörolojik fonksiyonu iyileştirdiği gösterilmiştir (BRAUND ve ark., 1990).

Hipotermi travmatik hasara yanıtı yavaşlatır ve neredeyse azaltır. Hayvanların hasarlı spinal korduna uygulanan lokal hipotermi, bazılarında nörolojik fonksiyonda gelişmeyle birlikte hasarda hafif fakat kesin bir azalma sağlar (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994).

Ratlarda modifiye Allen yöntemiyle oluşturulan SKH' da, spinal kord dokusunda artan Na^+ un artan su içeriğiyle yakın paralellik gösterdiği gözlenmiştir. Bu da, artan Na^+ konsantrasyonunun kan ve/veya serebrospinal sıvıdan su geçişine bağlı olabileceğini göstermektedir. Buna alternatif olarak, posttravmatik ödem ve değişen Na^+ durumu SSS' deki hücrelerin plazma membran hasarına bağlı olabilir. Normal koşullarda, hücrelerin düzgün çalışması için belirli düzeyde intra/ekstrasellüler Na^+ ve K^+ oranına gereksinim vardır. Ekstrasellüler konsantrasyona oranla intrasellüler Na^+ konsantrasyonu yaklaşık 12 kat az ve intrasellüler K^+ konsantrasyonu yaklaşık 50 kat fazladır. Sağlam hücre membranının oluşturduğu ve membrana bağlı bir enzim olan $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{-ATPaz}$ ' ın kontrol ettiği bu bariyer elektrokimyasal oranın sağlanması için önemlidir. Bu nedenle membran hasarı SSS hücrelerinin ozmoregülasyon kabiliyetini değiştirerek, Na^+ ve su içeriğinde gözlenen değişikliklere yol açar (LEMKE ve ark., 1987).

Akut yangısal reaksiyon endotelial hücre hasarına, vasküler bütünlüğün bozulmasına, ödemin oluşmasına, eritrositlerin ekstrasvazasyonuna ve hasarlı bölgeye nötrofillerin migrasyonunun artmasını sağlayarak doku hasarına neden olur. Bununla birlikte, ekstrasvasküler boşluktaki kısa süreli varlıkları sırasında yabancı cisimleri fagosite ederek, nekrotik hücresel debrisin degradasyonunu sağlayarak, ekstrasellüler ortamı gevşeterek ve monositlerin gelişimini sağlayan kemotaktik molekülleri salgılayarak sonraki iyileşme olaylarına yol hazırlarlar. Monositler sonra, makrofaj prekürsör hücrelerinin bulunduğu yangılı bölgeye girerler. Fagositosis ile tam aktif makrofajlara dönüşürler ve bölgeyi hücresel debristen temizlerler. Ek olarak, normal doku yapısının tekrar oluşturulması için gerekli olan parankimal hücrelerin büyümelerini sağlayan sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgırlarlar. Bu yolda yangısal yanıt, doku hasarının neden olduğu yapısal karışıklığı ve normal fonksiyon için gerekli olan fizyolojik homeostatik mekanizmalarla hücresel ilişkileri düzeltir (ZHANG ve ark., 1997).

Bu düşünceler, SKH' da düzensiz yangısal yanıtın, progresif nekrozdan sorumlu sitotoksik maddelerin salınımının devam etmesiyle sonuçlanması ihtimalini kuvvetlendirmektedir. Steroidal ve non-steroidal anti-enflamatorik ajanların yararlı etkileri bu hipoteze göre tutarlıdır; steroidal ve non-steroidal anti-enflamatorik ajanlarla kombine sağaltımın daha fazla fayda sağlaması da hücrel yanıtın ve yangısal süreci içeren metabolik reaksiyonların kompleks oluşuyla uyumludur (ZHANG ve ark., 1997).

Progresif iskemik nekroz, spinal kord lezyonlarının yavaş yavaş büyüdüğünü ve likefaksiyona uğradığını göstermektedir; sonuç olarak spinal kordun normal doku yapısı sıvıyla dolu, glialarla çevrili kavitelere dönüşür. Bu histopatolojik reaksiyon travmanın kompresyon, kontüzyon veya transeksiyon oluşuna bağlı olmaksızın rat, gelincik, kedi, köpek, maymun gibi bir çok memeli hayvan türünde meydana gelir (ZHANG ve ark., 1997).

Cajal, SKH' dan kısa bir süre sonra aksonların rejenere olmaya başladığını bildirmiştir fakat bu süreç bir kaç gün içinde sona ermektedir. Bu buluşun önemi, Windle ve meslektaşları bakteriyel lipopolisakkarit (Piromen) uygulamasının nörorejeneratif fazı bir kaç hafta uzattığını gösterene kadar dikkat çekmemiştir (ZHANG ve ark., 1997).

1.3. Deneysel Spinal Kord Travma Modelleri

Deneysel SKH' da genellikle kontüzyon, kompresyon, iskemi ve sıkıştırma hasarı modelleri kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar hasar çalışmalarında transeksiyon ve hemiseksiyonu da kullanmışlardır (MAUTES ve ark., 2000). Spinal kord rejenerasyonu konusunda araştırma yapılırken fiziksel transeksiyon kullanılmasına karşın, bu durum spinal kord yaralanmalarında ender görülen bir durumdur (yaralanma şeklidir) (KAKULAS, 1984, GEISLER ve ark., 1991). Rivlin ve Tator modifiye anevrizma klipi ile ratlarda kompresyon modeli oluşturmuşlardır (HOLLIDAY, 2003). Klip modeli

uygulamasında klip, uygulanan bölgeye ve komşu alanlara gerilme kuvveti oluşturarak hasar vermektedir (KOYONAGI ve ark., 1993; ROSS ve TATOR, 1993; BAFFOUR ve ark., 1995; DANEYEMEZ, 1999). Oluşan gerilme kuvveti, büyük venaların transversal kollarında yıkımlanmaya ve hemorajiye neden olur. Ayrıca spinal kordda deformite ve kanın retrograd intravenöz akımına neden olan yüksek intramedullar veya intravasküler basınç oluşturur (KOYONAGI ve ark., 1993; DANEYEMEZ, 1999). Bu modeller dışında deneysel mekanik spinal kord yaralanması için balon veya parafin gibi maddelerin epidural boşluğa yerleştirilmesi gibi yöntemler de geliştirilmiştir. Laminektomi uygulamadan spinal kord kompresyonu oluşturmak için vida modeli diğer bir yöntemdir. Bunun avantajları, çabuk uygulanabilir olması, fazla deneyime gereksinim olmaması, özel araç-gereçlere ihtiyaç duyulmamasıdır (HU ve ark., 2001). Spinal kordda travma oluşturmak için birçok deneysel model geliştirilmiş olmasına karşın ağırlık düşürme veya “blocking weight” modelleri en çok tercih edilen travma modelleridir (KAHN ve GRIEBEL, 1983; BRAUGHLER ve ark., 1985; BERG ve RUCKER, 1985; 1987; NYSTROM ve BERGLUND, 1988; PEREZ-ESPEJO ve ark., 1996). İlk olarak Allen tarafından ortaya konulan bu yöntemde; bilinen bir ağırlık, bilinen bir yükseklikten açığa çıkarılan spinal kord üzerine düşürülür (BERG ve RUCKER, 1985). Akut SKH oluşturmak amacıyla ağırlık düşürme yönteminin seçilmesinin amacı, standart hasar oluşturulabilmesi ve klinik olgulardaki travmayı taklit etmesidir (KAPTANOĞLU ve ark., 2000). Fakat en büyük dezavantajları ağırlığa çevre yumuşak dokular tarafından direnç oluşturulmasıdır (NYSTROM ve BERGLUND, 1988; KAHN ve GRIEBEL, 1983). Yüksekten ağırlık düşürmede oluşan çarpmanın standardizasyonunun tam yapılamaması bir diğer problemdir. Allen yöntemi modifiye edilerek yapılan çalışmalarda farklı fizyolojik sonuçlar çıktığı anlaşılmıştır (KHAN ve ark., 1999).

1.4. Spinal Kord Yaralanmalarında Diyagnostik Değerlendirme

Spinal travmaları klinik, radyolojik, elektrodyagnostik, histopatolojik ve laboratuvar bulguları yönünden değerlendirilir (GOLDBERGER ve ark., 1990; SANDE, 1992; WHEELER ve SHARP, 1994).

1.4.1. Spinal Kord Yaralanmalarında Radyolojik İnceleme

Radyolojik olarak direkt radyografi, tomografi, miyelografi, epidural venografi, diskografi, radyonüklid tarama, sonografi, arteriografi, CT ve MR görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır (HESSELINK, 1988).

1.4.2. Spinal Kord Yaralanmalarında Klinik Muayene

Ratlarda yapılan çalışmalarda, spinal hasardan sonra fonksiyon ölçümlerinde en sık Tarlov skorlama sisteminin modifiye edilmiş şekli ile Rivlin ve Tator' un eğimli yüzey testi kullanılır. Tarlov skorlama sisteminin dezavantajı tamamen gözlemcinin subjektif değerlendirmesine bağlı olmasıdır. Bu yaklaşım, bir gözlemciye bırakıldığında (veya bir gözlemci grubuna) çok tutarlı ve tekrarlanabilir olabilir, fakat farklı laboratuvarlardaki gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğini koruyamamaktadır. Eğimli yüzey yöntemi, subjektif değerlendirmeye daha az bağlı olmasına rağmen, motor gücün anlık değerlendirmesi olması sebebiyle deneysel artefakta yatkındır. Parmakların açılması, rat gövdesinden kaldırılarak arka ekstremiteler asılı kaldığında gözlenen reflekstir ve aşağıdaki gibi kodlanır:

0- Parmakların açılmaması;

1- Parmakların hafif açılması;

2- Parmakların tam açılması (GALE ve ark., 1985).

Deneysel spinal kord yaralanmalarında kullanılan diğer klinik muayene yöntemleri dokunma (Placing), çekme refleksi, doğrulma, kuyruk çekme, sıcak levha ve yüzme testleridir. Spinal kord hasarının etkilerine en az duyarlı olan testler dokunma ve doğrulma refleksleridir (GALE ve ark., 1985).

Postoperatif kısa bir sürede gözlenen lokomotor gelişme muhtemelen sinir rejenerasyonundan çok korunan doku etkisini yansıtmaktadır (ZHANG ve ark., 1997). Hasar sonrası ilk 24 saatteki davranış testleri hasarın şiddetini ayırd etmez, çünkü; neredeyse bütün hayvanlar kuyruk çekme dışındaki hiçbir teste normal yanıt vermezler (GALE ve ark., 1985).

Nörolojik değerlendirme protokolünün hem sensorik hem de motor fonksiyonu içermesi iki nedenle önemlidir. İlki, kaybın özelliğinin kalitatif analizine izin vermesidir. Bu da değişik tipteki SKH' ları veya değişik sağaltım araştırmaları arasındaki farkı görmede faydalı olabilir. İkincisi ise, çok sayıda testin kullanımıyla tek bir test prosedüründe meydana gelebilecek deneysel artefakt ile sonuçların ciddi şekilde değişmesi ihtimalinin azalmasıdır (GALE ve ark., 1985).

Rat spinal kord travmalarının değerlendirilmesinde Basso, Beattie ve Bresnahan (BBB) 21 skorlu bir skala bildirmişlerdir. BBB skalasının düşük skorlarının (1-8) anlamlı ve duyarlı olduğu gösterilmiştir (BASSO ve ark., 1996).

1.4.3. Spinal Kord Yaralanmalarında Elektrofizyolojik Değişiklikler

Spinal kord yaralanmalarında lezyonun şiddetinin belirlenmesine ek olarak lezyonun lokalize edilmesinde de klinik muayenenin önemli katkısı vardır. Lezyonun lokalizasyonunda görüntüleme yöntemlerinin üstünlüğü tartışılmaz. Buna karşın, bazen spinal kord disfonksiyonları sadece fonksiyonel bir

problem olabilir ve görüntüleme yöntemleri ile belirlenemezler (ör. spinal şok). Aynı zamanda infarktus veya yangısal nedene dayalı fokal mikroskobik lezyonlar bazen görüntülenemez, ancak fonksiyonel bozukluğa neden olurlar. Bunun aksine, bazı radyografik lezyonlar kliniğe yansıyan fonksiyonel bozukluğu tanımlayamaz (HOLLIDAY ve ark., 1979, PONCELET, 1999).

Yukarıda belirtilen nedenlerle bazı uyarılmış potansiyellerin kaydedilmesi yardımcı ve tamamlayıcı bir tanı aracı olabilir (PONCELET, 1999). Uyarılmış potansiyel belirli bir stimulasyona yanıt olarak uyarılabilen hücreler tarafından oluşturulan elektriksel aktivitedir. Veteriner hekimlikte spinal kord fonksiyonlarını belirlemek amacıyla Somatosensorik Uyarılmış Potansiyel (SEP, Somatosensory Evoked Potential) ve Motor Uyarılmış Potansiyel (MEP, Motor Evoked Potential) olmak üzere iki yöntemden yararlanılır (KORNEGAY ve ark., 1981; HOLLIDAY, 1992; SYLVESTRE ve ark., 1993; VAN HAM ve ark., 1994). Somatosensorik uyarılmış potansiyeller, periferik sensorik veya miks bir sinirin uyarılması ile oluşan potansiyellerin spinal kord ve beyinden kaydedilmesidir. MEP ise, magnetik veya elektrik stimülasyonu ile korteks veya spinal korddan uyarma ve ekstremiteler kaslarından kayıt işlemini ifade eder (HOLLIDAY, 2003).

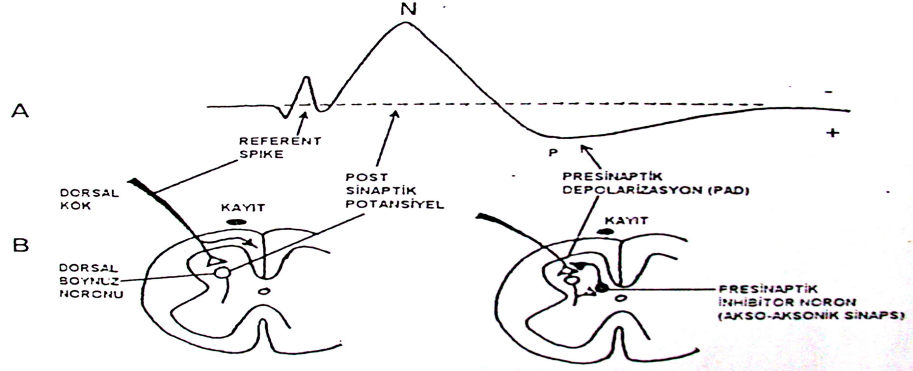
1.4.3.1. Somatosensorik Uyarılmış Potansiyel (Somatosensory Evoked Potential, SEP)

İlk kez Gotch ve Horsley (1891) deneysel olarak spinal kord yüzeyinden elektriksel olarak oluşan potansiyel değişimleri refleks aktivite ile birlikte kaydedip dorsal köklerde de potansiyel değişimleri olduğunu bildirdiler. Buna karşın çağdaş anlamda segmental spinal uyarılmış potansiyeller ilk kez Gasser ve Graham tarafından 1933 yılında kedilerden kaydedildi. Bu çalışmada kedi spinal kordunun dorsal yüzeyine deve kılı fırçası şeklinde elektrotlar yerleştirilerek 7. lumbal spinal kordun dorsal sinir kökünden uyarı yapılarak kayıt alınmış ve buna kord dorum (KD) potansiyeli adı verilmiştir.

Burada öncelikle difazik veya trifazik afferent bir diken (spike) oluşur. Söz konusu diken izleyen geniş negatif bir dalga ve bunu izleyen çok daha uzun süreli ve nisbeten daha düşük amplitüdlü yavaş dalgalar oluşur. Bunlara sırasıyla negatif (N) ve pozitif (P) intermediyer dalgalar adı verilmiştir. Birçok fizyoloğun ortak görüşüne göre N dalgası spinal kord dorsal boynuz gri cevherinde oluşan postsinaptik potansiyellerin toplamını temsil eder. Spinal kord arka kısmına yerleştirilen elektrot hem eksitan hem de inhibitorik sinapsların yarattığı biyoelektriksel ekstrasellüler akımları kaydederek söz konusu N potansiyelini oluşturur. N dalgasının yükselen en erken kesimi afferent liflerle monosinaptik bağlantısı olan dorsal boynuz nöronlarının postsinaptik akımlarını temsil eder. N dalgasının daha geç kesimleri diğer monosinaptik ve daha sonraki spinal nöronların aktivitelerini yansıtır. Periferik sinir uyarımının tür ve şiddetine göre N dalgasında değişiklikler oluşur (ERTEKİN ve ark., 1992).

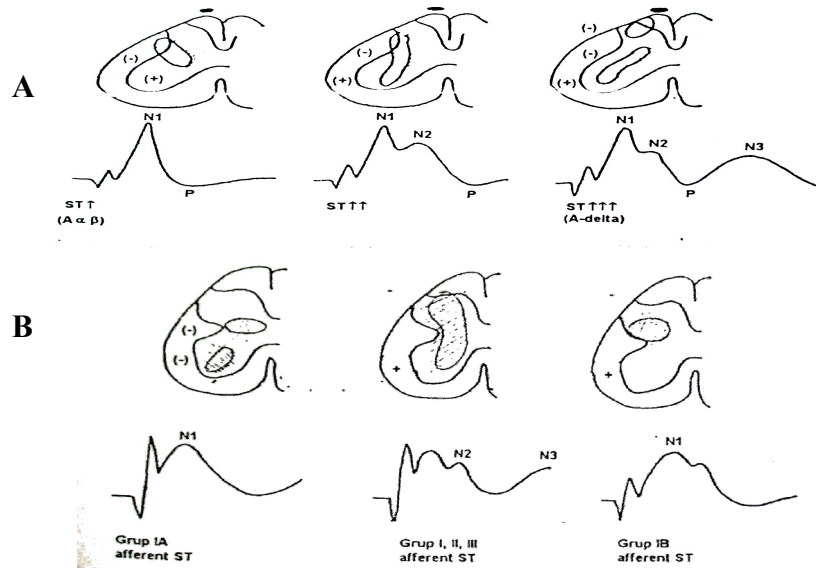
Kord dorsum potansiyelinin son komponenti ise, derin ve sığ olarak görünen, uzamış P dalgasıdır ve deney hayvanlarında 100 milisaniyeyi kapsar. P dalgası afferent sinir terminallerindeki depolarizasyonu temsil eder ve presinaptik inhibisyon fenomeninin bir belirtisi olarak kabul edilir. Afferent sinir lifi ilk dorsal boynuz gri cevher eksitator ara nöronunu eksite ederken, bu ara nöronun bir dendritik uzantısı, inhibitör bir başka ara nöronu da eksite eder (Şekil 1.2.). Bu nöronun aksonu ise kendisini uyarmış olan nörona doğru geriye döner ve eksitan nörona gelen primer afferentin eksitan sinapsı üzerine aksonal sinaps yapar (akso-aksonik sinaps) ve böylece primer afferent terminal üzerinde uzamış bir depolarizasyon oluşturur. Buna primer afferent depolarizasyon denir. Böylece ilk sinapta giderek eksitan transmitter miktarı azalır ve bu uzamış depolarizasyon ile sonraki impulslar eksitan ara nörona ulaşma olasılığını bulamaz. Bu presinaptik inhibisyon, spinal kord için çok önemli bir afferent bilgi kontrolü sağlar. İşte P dalgası da geniş miyelinli liflerin uzamış depolarizasyonu sırasında ekstrasellüler akım artışını süperimpoze eden ve toplayan bir dalga olur. P dalgası ve bunun altında yatan primer afferent depolarizasyon dorsal kökler üzerinde mikroelettrotlarla

daha iyi çalışılır. Bu durumda elde edilen Primer afferent depolarizasyon, elektrofizyolojik olarak uzamış bir negatif dalga şeklinde uzantı verir. Buna dorsal kök potansiyeli adı da verilir. (ERTEKİN ve ark., 1992)



Şekil 1.2. Memeli hayvanda yarı şematik “cord dorsum potansiyeli”. (A) Afferent Spike, N ve P dalgaları görülüyor. (B) Her üç komponentin oluş mekanizması şematize edilmiştir.

Segmental SEP dalgalarının daha iyi anlaşılması için spinal kord içerisine ince elektrotlar yerleştirilerek arkadan öne (ya da tersi) değişik alanlarda bu potansiyellerin elektrogenezleri ya da elektrik alanları incelenmiştir. Bu yöntemlere “Tracking” adı verilir. Aynı zamanda değişik tipte sinir liflerinin (ör. kas afferentleri, deri afferentleri, A beta ve AA delta grubu gibi) farklı intermediyer potansiyeller ve farklı yönde elektrik alan potansiyelleri oluşturdukları gösterilmiştir. Şekil 1.3.’ de tüm bu deneysel fizyolojik gözlemler özetlenmiştir (ERTEKİN ve ark., 1992).



Şekil 1.3. (A) Deri ve (B) kas afferentleri uyarımı ile ortaya çıkan yarı şematize segmental SEP' ler. Alt diziler KD potansiyellerini ve üsttekiler her birinin spinal kordda yarattığı elektrik alanı şematize etmektedir (enine çizgili alanlar). ST: Deri afferentleri uyarımlarının artışı ile giderek latansı daha geciken N1, N2, N3 negatif intermediyer potansiyeller ortaya çıkmaktadır. Deri Afferentleri uyarımı ile P dalgası daha belirgindir. Kas afferentleri uyarımı ile afferent spike potansiyelleri daha yüksek amplitüdlü görülmektedir.

Kedi veya maymunlarda deri sinirlerinden biri göreceli olarak uyarıldığında önce bir afferent spike çıkar. Deri afferentleri uyarımında bu afferent spike' ın oldukça küçük amplitüdlü olduğu dikkati çeker. Buna karşın intermediyer N ve P potansiyelleri çok daha belirgindir. Düşük eşikli ve hızlı ileten deri afferentleri uyarıldığında sadece N1 dalgası ortaya çıkar. Daha yüksek eşikli deri afferentleri uyarıldığında N1 dalgası üzerinde ikinci bir yavaş negativite oluşur ve buna genellikle N2 adı verilir. A – delta grubu ince miyelinli ve yavaş ileten ve sıklıkla ağrı işlevi ile ilgisi olan sinir lifleri uyarılırsa, P dalgasını bölen ya da maskeleyen çok geç beliren bir N3 dalgası ortaya çıkar. Şekil 1.3.' de bunların spinal kord segmental düzeydeki alan potansiyelleri görülmektedir. N1, N2, ve N3' ün alan potansiyellerinin dağılışı birbirine çok benzer. N3 dalgası L1, L4 ve L5 düzeyinde iki belirgin negatif alan oluşturur (ERTEKİN ve ark., 1992).

Periferal sinirlerden kas afferentlerinin biri uyarıldığında genellikle yüksek amplitüdlü afferent spike elde edilir ve negatif intermediyer

potansiyeller görülür. Buna karşın P dalgası fazla belirgin olmaz. Grup – 1 kas afferentlerinin uyarımı ile sadece N1, Grup 2+3 afferentlerini de uyartacak şekilde kuvvetli periferik sinir uyarımlarında N2 ve N3 potansiyelleri de ortaya çıkar. Bu negatif dalgaların alan potansiyelleri ve maksimal negatiflikleri deri afferentlerinin sağladığından farklıdır. Sadece grup 1 kas afferentleri uyarımı ile dorsal boynuz ventral kısmındaki intermediyer çekirdekte negativite belirgin olur. Grup 1 kas afferentlerinin motornöronlarla olan yoğun bağlantısı nedeni ile ikinci bir negatif – pozitif dipol, ventral boynuz bölgesinde ortaya çıkar. Bu durumda bir miks sinirin uyarımı ile ortaya çıkan alan potansiyeli arkadan öne negatiften pozitive, posterior anterior bir dipol tarzındadır. Spinal korddan, kayıt ventral funikulus seviyesinden yapılırsa, söz konusu postero- anterior dipole bağlı olarak elde edilen segmental SEP komponentlerinin polaritesi ters döner (ERTEKİN ve ark., 1992).

1.4.3.1.1. SEP Kaydı için Periferik Sinir Stimulasyonu

Periferik sinir sistemi değerlendirmesinde kullanılan iki elektrot arasında kare şeklinde akım gönderen stimulatorler SEP kaydında da kullanılır. Stimulasyon elektrot iğneleri sinir uzamınca yerleştirilir. Monopolar stimulasyona göre bipolar stimulasyonda elektrotun (elektrot sinirden belirli bir uzaklıkta) sinire daha yakın olması nedeniyle elektrik akımı sinir liflerinden daha kolay geçer. Birbirine yaklaşan ekstra- ve intraaksonal potansiyelleri getirmeleri nedeniyle negatif elektrodun altında (katot) akson membranı depolarize olur. Pozitif elektrodun altında ise, membran hiperpolarize olur ve iletimin anodal bloku ile sonuçlanır. Bunun sonucu olarak katot, kayıt elektroduna anottan daha yakın yerleştirilmelidir. Stimulator tarafından verilen uyarı, elektrot ve uyarılan sinir arasındaki dokuda kısa devrenin düzeltilmesi için (üstesinden gelmek için) bir elektronik feedback mekanizmasının kontrolü altındadır (PONCELET, 1999).

Uyarı şiddetinin artışı daha fazla sinir lifini uyarır. Stimulasyona karşı, daha kalın çaplı sinir lifleri daha fazla duyarlılık gösterir. Dalgada değişim olmasına rağmen, uyarı şiddeti arttırıldığında oluşan potansiyel stabil değerlere ulaşır (COZZI ve ark. 1989). Sonuç olarak vertebradan kaydedilen SEP' te stimulasyon şiddetindeki ufak artışlar önemli derecede değişim yapmaz (PONCELET, 1999).

Uyarı süresi: Çevre doku ve sinir lifleri kapasitesini aşacak minimum 50 mikrosaniye olmak üzere, sinirde senkronize uyarı oluşturacak süre gereklidir. Bu amaçla 100 mikrosaniye en çok kullanılan süredir. Sinir lifinin kapasitesi çapı ile doğru orantılıdır. Düşük şiddet, uzun süreli stimulasyon ile büyük çaplı liflerin uyarılması tercih edilir (PONCELET, 1999).

Uyarı Frekansı: Sinir impulsları milisaniyede sonlanabilen afferentlerin inhibisyonuna (primary afferent depolarizasyon) neden olabildiği için 5 Hz' in üzerine çıkılmamalıdır. Bunun sonucu olarak uyarı frekansı arttırıldığında amplitüd düşer. Kafadan kaydedilen SEP te 2 Hz' in üzerinde, vertebra kayıtlı SEP komponentinde ise 4 Hz üzerinde uyarı şeklinde değiştirilebilir (WIEDERHOLD, 1978; HOLLIDAY ve ark., 1979).

SEP Kayıtlarında Uyarılan Sinirler: Tercih sırasına göre arka bacakta nervus tibialis, n. peroneus ve n. pudentalis; ön bacakta ise, n. radialis, n. ulnaris, n. medianus ve n. muskulokutaneus uyarılarak SEP kaydı yapılır (STEISS, 1988; SIMS ve SELCER, 1989). Kas artefaktı problemleri ortadan kaldırılamadığı zaman, nöromüsküler blokaj yararlı olabilir (PONCELET, 1999).

Nöral Jeneratörler: Bir periferik sinir uygun bir şekilde stimule edildiğinde çok sayıda akson simultan olarak depolarize olur. Depolarize olan bölge hem sentral hem de periferik olarak yayılır ve sinir çevresine

yerleştirilen elektrottan oluşan birleşik aksiyon potansiyeli kaydedilir. Periferik sinir aktivitesi spinal kord yollarında birleşik aksiyon potansiyellerini de uyarır. Öncelikle stimüle edilen sinirin aksonlarından spinal korda giren ilk segmentte olmak üzere spinal korddaki sinaptik aktiviteler de periferik sinir stimülasyonundan etkilenir. Sinaptik aktivite, spinal kordda yer alan ascendens yollar boyunca birleşik aksiyon potansiyellerinin uyarılmasına neden olur ve bunlar kaydedilebilir. Ascendens aktivite medulla oblongatadaki nükleusta sinaptik aktiviteyi ve serebral korteksteki sinapsları da aktive eder. Tüm seviyelerdeki sinaptik aktiviteler kaydedilebilir ve sinapslara yaklaşan uyarılmış aktiviteyi yansıttığı gibi, sinapsta yer alan hücrelerin sağlıklı olup olmadığını da ortaya koyar. Birleşik aksiyon potansiyelleri hareketlidir ve aktive edilen akson boyunca ilerler; oysa sinaptik potansiyeller durağan ve hareketsizdir. Bunlar alan potansiyelleri (sink source potentials) olarak adlandırılır (HOLLIDAY, 2003).

1.4.3.1.2. Somatosensoriyel Nöral Yollar

Spinal kordun gri maddesine giren sensorik lifler burada dallanır ve sonlanmadan önce birkaç segment kranial ve kaudale doğru ilerler. Ayrıca deri ve eklem reseptörlerinden çıkan çoğu lif, dorsal sütunda spinal kordda sinaps yapmadan medulla oblongataya kadar çıkar. Grup-1a kaslarının afferentleri Clarke sütununa (dorsal spinoserebellar yol) girmeden önce dorsal sütunda birkaç spinal kord segmenti boyunca yukarı çıkar (BROWN, 1973; HORCH ve ark., 1976). Bu son bilginin bir kopyası dorsolateral fasikulusta ikincil emir (second order) liflerde ilerler (JOHANSSON ve SILFVENIUS, 1977). Ağrı duyumu da kısmen dorsolateral fasikülde taşınır (KENNART, 1954).

Vücutun kaudal kısmı ve arka bacaklardan gelen bilgi medulla oblongata (nn.Gracilis) ve lateral servikal nükleusa taşınır. Burada yol çaprazlaşır ve talamusa çoğunlukla da ventrokaudolateral nükleusa ulaşmak üzere medial lemniskusta rostrale doğru ilerler. Clarke sütunundan ayrılan bir grup akson serebelluma gider (JOHANSSON ve SILFVENIUS, 1977).

Vücutun kranial kısmı ve ön bacaklardan gelen bilgi medullar (nn.Gracilis) ve lateral servikal nükleustaki sinapslara iletilir. Bundan sonra iletim yolu medullada çaprazlaşır ve rostral yönde medial lemniskusta ilerleyerek talamusa (çoğunlukla ventrokaudal nükleusa) ulaşır. Talamusa gelen bilgi karnivorlarda koronal sulkusta yer alan somatosensorik kortekse iletilir (KAPPERS ve ark., 1967).

Dorsolateral fasikulus ve dorsal sütun vertebradan kaydedilen SEP' in en erken defleksiyonunu oluşturur. Bununla beraber ventral kord, primat olmayan memelilerde iyi tanımlanmamış spinotalamik yol, spinotektal ve spinoretiküler yol; ventral spinoserebellar yol da vertebradan kaydedilen daha geç defleksiyonlara katkıda bulunabilir. Dorsal sütun ve dorsolateral fasikulus, kafadan kaydedilen SEP için primer öneme sahip yapılardır. Ancak funikulus ventralisin de son anlatılan potansiyele katkısı vardır (DUCATI ve SCHIEPPATI, 1980).

1.4.3.1.3. Birleşik Aksiyon Potansiyelleri

Aksiyon potansiyeli sinir lifi boyunca hareket eder. Sinir lifinde lokalize potansiyel değişimi, sinirin çevresinde de potansiyel değişimi yapar. Depolarizasyonla birarada olabilen bir vektör ve etkilenen çevredeki belirli bir noktada oluşan potansiyel hesaplanabilir. Karşıt polariteli bir vektör ilk vektörü takip eder ve repolarizasyonla bir aradadır. Bu iki elektriksel olayın

kombinasyonu ile (depolarizasyonu takiben repolarizasyon) aksiyon potansiyeli olarak bilinen ve pozitif/negatif/pozitif olmak üzere karakteristik potansiyel oluşur. Birleşik aksiyon potansiyeli farklı yollardaki liflerden gelen az veya çok senkronize katkıların bileşkesidir. Birleşik aksiyon potansiyelinin karakteristik potansiyel özelliği, kayıt noktası stimulasyon noktasından uzakta olduğu zaman latansın uzamasıdır. Farklı çaptaki aksonlar arasında iletim hızının farklı olması nedeniyle fazla uzak noktalardaki kayıtlarda bileşenlerin yayılmasına rağmen dalgaların amplitüd ve konfigürasyonları fazla değişmez (BROWN, 1968; NIEDERHAUSER ve ark., 1990).

Aksiyon potansiyeli oluşuyor, fakat kayıt noktasına ulaşmıyorsa, örneğin bir bloktan dolayı, sadece pozitif defleksiyon kaydedilebilir. Aksiyon potansiyeli kayıt noktasına ulaşıp buradan hemen sonra bloke olursa pozitif/negatif dalga oluşur. Bu iki uyarılmış injuri potansiyeli klinik değerlendirmede kullanılabilir (PONCELET, 1977).

1.4.3.1.4. Yakın Alan Potansiyelleri

Gri maddede aksiyon potansiyeli çok kısa mesafede ilerler. Kayıt noktası alandan uzaklaştıkça alan potansiyelinin amplitüdü azalır. Bununla beraber unutulmamalıdır ki alan potansiyelinin latansı, alan potansiyeli ile kayıt noktası arasındaki mesafeden etkilenmez. Kayıt elektrodunu etkileyebilen sinaps, dendrit, hücre gövdesi ve aksonları önceden tahmin etmek olanaksızdır. Bununla beraber kablo potansiyelinde olduğu gibi kayıt elektroduna doğru ilerleyen bilgiler akson terminallerinde sonlanmadan önce monofazik pozitif bir potansiyel oluşturur. Buna karşın kayıt elektrodundan uzaklaşan bilgi negatif bir potansiyel oluşturur (PONCELET, 1977).

Eksitatorik sinapslar yedek nöronlarda elektrik akımı oluşturur. Bu akımlar yakın elektrodun potansiyelini daha da negatif yaparlar. Fizyologlar derin mikroeletrotlar kullanarak bu obzervasyon için “current sink” den

bahsederler. Akım kaynağının etkisiyle (inhibitorik sinapslarda akım kaynağı oluşturabilirler) nispeten daha pozitif olan ekstrasellüler bölgede belirli bir mesafeye bağlı olarak nöronlardan dışarıya elektrik akımı sızar. Sinkler hücre gövdesine yakın, internöronların dendrit ve aksonları boyunca bazı kaynak yerlerde kaydedilir. Sinke yakın olan bir kayıt elektrodu negatif bir potansiyele sahiptir oysa, kaynağa yakın olan kayıt elektrodunun pozitif potansiyeli vardır. “Sink source potential” deyimi yakın alan potansiyeli ile sinonimdir (PONCELET, 1977).

Gri maddede aksonlar aynı yönde yer alıyorsa, onların bireysel katkılarının bileşkesi ve bir potansiyeli, belirli bir mesafeden kaydedilebilir. Bunlar uzak alan olarak adlandırılırlar. Söz konusu aksonlar değişik yönlerde bilgi taşırılsa, bireysel katkıları ortadan kalkabileceği için kaydedilemezler ve yakın alan olarak adlandırılırlar (PONCELET, 1977).

1.4.3.1.5. Uzak Alan Potansiyelleri

Uzak alan potansiyelleri bazı koşullar altında kaydedilebilir. Uzak alan potansiyelleri nükleustan köken almaz; ancak kayıt elektrotları ile ilişkisi olmayan sabit latans özellikleri, yakın alan potansiyellerine benzer. Potansiyel kaynağının çevresindeki alandan çıkan bu potansiyeller birleşik aksiyon potansiyelinde tahmin edildiği gibi ne homojen ne de sınırsızdır. Uzak alan potansiyelleri için iletimin yapıldığı ortam, volüm iletim büyüklüğü veya sinir liflerinin yönlerinde oluşan değişimler etkilidir (TANY ve ark., 1992; DUMITRU ve KING, 1993).

1.4.3.1.6. Jeneratör ve Kayıt Noktası Arasındaki Uzaklığın Etkisi

Kayıt elektrodu ve jeneratör arasındaki mesafe uzayınca kayıt edilen potansiyellerin amplitüdü hızla azalır. Nöral dokuya zarar vermeden kayıt

elektrotları lamina veya interarkuat ligamente yerleştirilir. Aslında iki elektrot arasındaki potansiyel farkı kaydedilir. Monopolar dizaynda, elektrotlardan biri (kayıt) jeneratöre yakın yerleştirilirken diğeri (referens) mümkün olduğu kadar uzağa yerleştirilir. Bununla birlikte ikinci elektrodun yerleştirildiği mesafe uzaklığının artması trase morfolojisini olumsuz etkiler (SARNOVSKY, 1975).

Bipolar dizaynda, her iki elektrot jeneratöre yakın yerleştirilir. Bu dizaynda maksimum amplitüd oluşmaz ve görülen defleksiyonun yorumlanması daha komplikedir (PONCELET, 1977).

1.4.3.1.7. Sağlıklı Hayvanlarda SEP Kayıtları

Kaudalden rostrale doğru ilerleyince vertebra boyunca 4 noktadan kayıt tanımlanmıştır. Bunlar:

1. L₇ - S₁ seviyesinde root komponenti, 2. Kaudal lumbal bölgede cord dorsum potansiyeli, 3. Rostralde Assendens Uyarılmış Potansiyel (AUP), 4. Son olarak sisterna magnadan kaydedilen meduller komponenttir (HOLLIDAY ve ark., 1979, HOLLIDAY, 1992, PONCELET ve ark., 1992).

Somatosensorik uyarılmış potansiyel kayıtları deneysel ve rutin klinik çalışmalarda spinal kord lezyonunun proksimal ve distal kayıtlarının değerlendirilmesi gerektiğinde kullanılmaktadır. Örneğin spinal kord tümör operasyonları sırasında, spinal skoliozis ve koroner by-pass operasyonları sırasında SEP kayıtları kullanılır. Anestezik ajanlar, biyolojik ve elektronik sinyal gürültüsü, hasarın tipi ve süresi, kayıt yöntemleri ve incelenen türler gibi değişik faktörler SEP' in amplitüd, latans ve kompleksitesini etkiler (SHARMA ve ark., 1991; WINKLER ve ark., 1993).

Somatosensorik uyarılmış potansiyelin genellikle epidural olarak kaydedilmesiyle, spinal kord fonksiyonuyla ilgili daha detaylı bilgi elde edilir. Anestezinin derinliği, arteriel kan basıncı seviyesi ve lokal kan akımı

değişiklikleri deneysel ve klinik olguların SEP' ini etkiler (SHARMA ve ark., 1991).

Somatosensorik uyarılmış potansiyelin ana negatif potansiyeli (main negative potential) dorsal boynuz hücrelerinde oluşturulur. Ek olarak, somatosensorik, visserosensorik ve motor sensorik afferent bilginin önemli sürecinin kökeni dorsal boynuzda meydana gelir. Beyinden dorsal boynuza giden bazı descendens yolların somatik bilgi üzerinde hakim olan inhibitörük etkisi vardır (SHARMA ve ark., 1991).

Rat ve kedilerde yapılan SEP incelemelerinde siyatik sinir uyarılarak perkutan vertebraya yakın yerleştirilen platin iğnelerden kayıt alınmıştır (KHAN ve ark., 1999). Cuddon ve ark. ise supramaksimal stimulyasyonla sağlıklı köpeklerde ligamentum interarkuatadan kayıt almışlardır (CUDDON ve ark. 1999). Holliday ve arkadaşları köpeklerde yaptıkları perkutan SEP kayıtlarında diğer invazif yöntemlere yakın sonuçlar elde etmiş ve klinik uygulamalarda perkutan SEP yöntemini önermişlerdir (HOLLIDAY ve ark., 1979).

Root Komponenti kauda equina sinir köklerinden köken alan birleşik aksiyon potansiyelidir ve genellikle birbirini izleyen üç pozitif-negatif defleksiyon yapar. Root komponenti L₅ -L₇ intervertebral aralıktan kaydedilir. Piklerinin latansları daha rostraldeki kayıtlarda tedrici olarak artar (PONCELET, 1999).

Kord dorsum potansiyeli en iyi lumbosakral genişlemede kaydedilebilir. Bunlar nispeten kısa trifazik birleşik aksiyon potansiyelleridir. Bu potansiyeller afferent aksonların ascendens kollaterallerinden köken alır (YATES ve ark., 1982).

İnternöronal komponentin amplitüdü ascendens uyarılmış potansiyel ve root komponentinden birkaç kez daha büyüktür. Kayıt elektrotları

uzaklaştıkça amplitüd düşer, ancak pik latansında değişim olmaz. Bu yakın alan potansiyeli uzun süreli bir negatif pik ve bunu izleyen daha uzun süreli küt pozitif bir dalgadan oluşur. Negatif pik (kayıt elektrodundan uzaklaşan aksiyon potansiyeli) stimule edilen afferentlere (düşük veya yüksek eşikli kutanöz ve muskuler) göre değişen spinal kord gri maddesinin birçok yerinden köken alır. Stimulasyon gücü artınca, uzun pozitif dalgada çentik yapan negatif bir dalga oluşturur. Geniş negatif internöronal komponenti takip eden geç pozitif dalga primer afferent depolarizasyonundan köken alır (kayıt elektroduna doğru hareket eden aksiyon potansiyeli). Dorsal boynuzda akson terminallerinde sinaptik transmisyonu kısmen veya tamamen bloke eden, presinaptik inhibitorik mekanizmadır (Şekil 1.1). Postsinaptik inhibisyon tüm girdilerde işlev yaptığı zaman, bu yüksek generalize olgular bazı girdileri filtre ederler. Bu durum, organizmanın kendisine gelen aşırı bilgilerin üstesinden gelmesini sağlayan birçok inhibitorik mekanizmanın başlangıcıdır (BEALL ve ark., 1977; YATES ve ark., 1982).

Assendens uyarılmış potansiyel (AUP), birleşik aksiyon potansiyellerinin karakteristik özelliklerine sahiptir. Kranialde yapıldığı zaman komponentler yayılır ve amplitüd küçülür. Kranial torasik ve servikal bölgede uygun kayıt elektrodu pozisyonunu bulmadaki güçlük nedeniyle bu bölgelerden kayıt almak güçtür (PONCELET, 1999).

Assendens uyarılmış potansiyelin iletim hızı 66 -127 m/sn arasındadır. Kayıt elektrodunun derinliği ölçülen latansı etkiler. Lumbosakral aralık, iletim hızının ölçülmesi için kullanılmışsa, kranialde ölçülen latanslarda hesaplanan iletim hızı az görüldüğünden sinaptik gecikme ile birleştirilir (KORNEGAY ve ark., 1981; PURINTON ve ark., 1983).

Ön bacak sinirlerinden birinin stimule edilmesi servikal genişleme bölgesinde internöronal komponentin yükselmesine neden olurken, daha kranialde, meduller komponent tarafından örtülen AUP oluşur (PONCELET ve ark., 1993a).

Medullar komponent, sisterna magna seviyesinde medulla oblangatadaki nükleuslardan kaydedilebilir. Potansiyel, bir negatif pik ve bunu izleyen pozitif dalgadan oluşur. Bu yakın alan potansiyeli servikal ve medulla oblangatadaki nükleuslardan köken alabilir (SCHMIDT, 1971; PARKER, 1978; OLIVER ve ark., 1990).

Kafadan kaydedilen SEP de, bireyler arasında amplitüd üretilebilirliği ve ilk dalganın latansı spinal SEP kadar iyi olmaz. Latansın yanısıra amplitüd de vücut büyüklüğü ile ilişkilidir (PONCELET ve ark., 1993a).

Deneyssel spinal kord lezyonunun şiddeti arttırıldığı zaman kafadan alınan kayıt vertebradan alınan kayıttan daha dirençlidir. Kafadan SEP kaydedilmediği zaman, derin ağrı duyumunun olmamasında olduğu gibi prognozun olumsuz olduğunu söylemek doğru olmaz. Bunun yanısıra lezyonun kranialindeki herhangi bir aktivitenin kaydedilmesi prognoz için olumlu bir faktör olarak değerlendirilir (BRIGHT ve ark., 1977; KOJIMA ve ark., 1979; HOLLIDAY, 1992; PONCELET ve ark., 1993b).

Klinik olarak hasarlı bir hayvanda SEP' e yanıt alınamıyorsa ve bu nörolojik ve radyolojik bulgularla uyumluysa, normal iyileşme olasılığı zayıftır (HOERLEIN ve ark., 1983).

Zarar gören kord alanından geçen assendens uyarılmış potansiyellerin iletim hızının anlamlı derecede azalması ataksik ve ambulatorik hastalarda ortaya konmuştur. Deneyssel spinal kord kompresyonlarında kompresyonun önünde latansın değiştiği gözlenmiştir (LECOUTEUR ve HOLLIDAY, 1984; PONCELET ve ark., 1993b).

1.4.3.1.8. Uyarılmış İnjury Potansiyelleri, (UIP)

Aksonal yaralanmadan sonra volüm iletisi olarak kaydedilen ve “ölü son potansiyel” (killed end potential) veya “final potansiyel” olarak adlandırılan bir aksiyon gözlenir (SCHRAMM ve ark., 1983). Spinal kord yaralanmalarından sonra hem SEP hem de MEP değerlendirmelerinde periferel sinirlerde final potansiyellere karşılık gelen uyarılmış potansiyeller görülür. Bunlar, iki fazlı monofazik pozitif dalgalar olup, süreleri yaklaşık 40 msn dir ve küçük bir negatif dalga takip eder. Spinal kordun hasar gören kısımlarında görülen bu dalgalar, yaralanan bölgeden uzaklaştıkça amplitüdları hızla azalırken latansları değişmeden kalır. Spinal kordun monitorizasyonu sırasında normal trifazik dalgaların monofazik dalgalara dönüşmesi ile hasar oluşumu ve lezyon lokalizasyonu yapılabilir. Spinal kordda iletim bozukluğuna paralel olarak UIP’ lerde de artış görülür (SCHRAMM ve ark., 1983). Akut servikal spinal kord lezyonları için intraoperatif lokalizasyonda ve insanlarda servikal spinal kord tümörlerinin alınmasında monitorizasyon amacıyla da bu potansiyeller kullanılır (MORIOKA ve ark., 1990). Spinal korddaki yaralanma bölgesini belirlemede, UIP’ lerin duyarlı olduğu MEP değerlendirmelerinde de kanıtlanmıştır (SCHRAMM ve ark., 1983; ZİLELİ ve ark., 1989).

1.4.3.1.8.1. Tam Olmayan UIP

Tam olmayan UIP iki durumda demonstre edilebilir. Birincisi, tam olarak gelişmeyen UIP’ lere sebep olan SEP’ teki değişimlerin neden olduğu, kortikal uyarılmış yanıtları yorumlamak için yeterli güçte olmayan spinal kord yaralanmaları; ikincisi ise, geçici bir fenomen olarak UIP’ lerin görülmesidir. Bu potansiyelde monofazik pozitivitede subpikler görülür (SCHRAMM ve ark., 1983).

Laminektomi yapıldıktan sonra epidural stimulyasyon ve epidural kayıt yöntemiyle yapılan bir çalışmada, spinal kordda kaydedilen potansiyellerin

amplitüdünde % 50 oranındaki azalma sınır olarak gözlenmiştir. Bu verilere dayanarak ilk negatif potansiyelin amplitüdünde %50 den fazla azalma olması irreverzibl spinal kord lezyonuna yorumlanmıştır (PONCELET, 1997).

Spinal kord yaralanmalarında SEP ile yapılan değerlendirmelerde bazı yanılgıların olabileceği bildirilmektedir. Bunlardan biri, SEP' de dorsal ve dorsolateral sütundan geçen aktivitenin test edilmesi; diğeri de özellikle motor yolların değerlendirilmesinde yanlış yorumlanabilmesidir (RAUDZENS, 1982; GINSBURG ve ark., 1985; LEVY ve ark., 1986). Skoloz cerrahisinde spinal kordun monitorizasyonu amacıyla SEP ve birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada birleşik kas aksiyon potansiyelinin kaydı daha duyarlı bulunmuştur (MACHIDA ve ark., 1989).

Transvers lezyon, hemiseksiyon veya çarpışma hasarından sonra asendens ve desendens fiberler hasara uğradığından SCEP' te değişiklikler olması kaçınılmazdır (SHARMA ve ark., 1991).

Açığa çıkarılan siyatik sinirin stimölasyonu ile iki pozitif ve bir negatif piki (P1, N1, P2) olan "W" şeklinde stabil ve tutarlı normal SEP yanıtları elde edilmiştir (AKDEMİR ve ark., 1993).

Bir çalışmada SEP yanıtlarının puanlandırılması amplitüd, latans ve dalga şekline göre şu şekilde yapılmıştır: (0) hiç yanıt yok, (1) hafif yanıt, (2) düzgün yanıt, (3) iyi yanıt, (4) çok iyi yanıt. SEP puanları nörolojik, merdiven yürüme ve histopatolojik sonuçlarla uyumlu bulunmuştur. Histopatolojik puanlama kontrol grubunun SEP bulguları dışındaki bütün diğer puanlamalarla oldukça uyumludur (HOERLEIN ve ark., 1983).

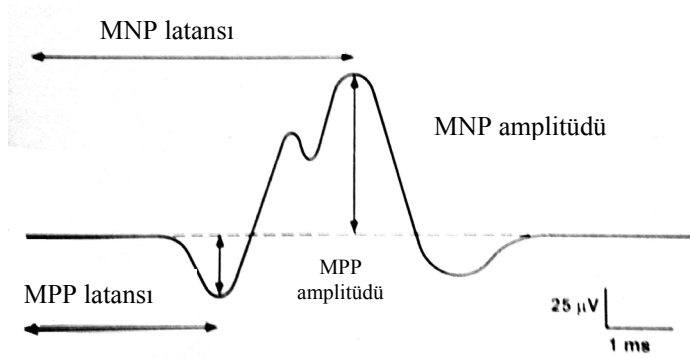
Ratlarda yapılan bir çalışmada, aşıll tendosunun arkasına (katod) ve plantar yüzeyin altına (anod) yerleştirilen iğnelerle (22 gauge) sağ tibial sural sinirler similtan olarak ve supramaksimal seviyede, 10 Hz frekansında uyarılmıştır (uyarı süresi 0,1 milisaniye). Bu çalışmada unipolar elektrodlar

laminektomize edilen segmentin (T_{10-11}) rostraline ve caudaline, kordun sağ tarafına, epidural boşluğın içine T_9 ve T_{12} seviyelerine doğru ilerletilmiştir. Böylece aktif elektrodların kayıt alanı, lezyon oluşturulan aynı taraftan 2-3 mm uzağa yerleştirilmiştir. Üç hayvanda, travmadan sonraki rostral kayıtlarda bütün negatif pikler kaybolmuştur ve ana negatif potansiyelin hasardan önceki latansına benzer bir latansta (ve bu nedenle hasardan önce görülen ilk pozitif pikten daha uzun latanslı) pozitif geniş bir pik görölmüştür. Bu pozitif geniş pikler UIP olarak saptanmıştır. Spinal kordda oluşturulan travma, lezyonun hem rostralinde hem de kaudalinde ana negatif potansiyel amplitüdlerini ve latanslarını etkiler. Bununla birlikte, değişiklikler rostral kayıtlarda çok daha belirgindir (SHARMA ve ark., 1991).

Başka çalışmalarda SEP' in latansındaki bir gecikmenin, hasar bölgesi motor yollarındaki aksonal iletide yavaşlamayı gösteren, kord hasarının en duyarlı göstergesi olduğu bildirilmiştir. Bennet (1984), torasik kordun hafif ekstradural kompresyonunun uyandırılmış potansiyellerde amplitüd değişikliğine neden olmadığını fakat iletim hızlarında %5-6 azalma olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular aksonların demiyelinasyonunu gösterebilir. SCEP' in latans değişikliklerinin değerlendirilmesinde spinal kordun dorsal kısmında asendens iletkenliğin gecikmesinin spinal kordun ventral kısmındaki az hasarlı asendens yollarla karışabileceği dikkate alınmalıdır. Diğer taraftan, dorsal korddaki minimal bir hasar kortikal SEP' de fark edilebilir bir değişiklik getirmese de anterolateral kordun etkilenmesi kortikal SEP' in değişikliklerine yansımış olabilir. Orta veya şiddetli kord hasarından sonra görülen hem amplitüd hem de latans anormallikleri, demiyelinasyon ve aksonal hasarın birlikte olduğunu göstermektedir (SHARMA ve ark., 1991).

Erkek ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada epidural olarak yerleştirilen monopolar iğnelerle SEP kayıtları alınmıştır. Referans elektrodlar ilgili paraspinal kaslara yerleştirilmiştir. İpsilateral sağ tibial ve sural sinirler uyarılmıştır. Küçük pozitif bir piki takip eden geniş ve yüksek bir negatif pikten oluşan bir SEP elde edilmiştir. Maksimum pozitif pik ve maksimum negatif pik

amplitüd ve latansları ölçülmüştür. Hasardan 30 dk önce alınan latans ve amplitüder referans olarak kabul edilmiştir (%100). Spinal kordun T₁₀-T₁₁ segmenti steril bistüri ile 2mm derinliğinde ensize edilmiştir. Sağaltılmayan hayvanların rostral maksimal negatif pik amplitüdlerinde ani bir düşüş (%60-100) 5 saatlik kayıt süresince gözlenmiştir. Rostral, kaudal maksimum negatif ve maksimum pozitif pikler travmadan 2 saat sonra başarılı bir şekilde artmıştır. İndometazin ile ön sağaltım hasar sonrası maksimum negatif pik amplitüdündeki ani düşüşü belirgin bir şekilde azaltmıştır fakat latans artışını başarılı bir şekilde etikleyememiştir (WINKLER ve ark., 1993).



Şekil 1.4. SEP' in amplitüd ve latans ölçümleri (WINKLER ve ark., 1993).

Normalde SEP küçük pozitif bir piki takip eden geniş ve yüksek bir negatif pikten oluşur. Maksimum pozitif pik (MPP) ve maksimum negatif pik (MNP) amplitüd ve latansları ölçülmüştür (Şekil 1.4.) (WINKLER ve ark., 1993).

Spinal kord hasarından sonra spinal kord bütünlüğünün elektrofizyolojik değerlendirmesi için uyandırılmış potansiyel ölçümlerinin değeri hakkında bazı tartışmalar vardır. Fehlings ve ark. SEP ile ratlarda hafif ve orta şiddetteki kord hasarlarının ayırd edilebildiğini ve MEP değişikliklerinin hasarın şiddetiyle orantılı olduğunu bulmuşlardır (ROSS ve TATOR, 1993).

1.4.3.2. MEP (Motor Evoked Potentials, Motor Uyarılmış Potansiyeller)

Merton ve Morton 1980' de, spinal korddaki descendens fiberlerin fizyolojik bütünlüğünü değerlendirmek için ilk kez insanlarda transkranial stimülasyonla MEP' i kullanmışlardır. Barker ve ark. tarafından transkranial manyetik stimülasyon tekniğiyle modifiye edilen MEP, nöromusküler sistem fonksiyonunun değerlendirilmesinde SKH olan klinik olgular ve hayvan çalışmalarında geniş bir kullanım alanı bulmuştur (YU ve ark., 2001).

Kafa derisi üzerinden verilen elektrik akımı beyindeki piramidal ve ekstrapiramidal yolları aktive ederek, bir başka söylemle descendens yolları uyatarak hem ön hem de arka bacak kaslarında aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Spinal kordun ventral kısımlarının yaralanmalarında önemli bir tanı aracı olan MEP günümüz rutin uygulamalarında manyetik stimülasyonla yapılmaktadır (POMA ve ark., 2002). Kedi ve ratlarda da MEP çalışmalarında manyetik stimülasyon kullanılarak M. tibialis anteriordan kayıt alınmıştır (KHAN ve ark., 1999).

Bazı deneysel çalışmalarda kare elektrik stimülasyonu amacıyla kraniyotomiye izleyerek direkt motor korteksin uyarılması tercih edilmiştir (LEVY ve ark., 1984; LEVY ve ark., 1986). MEP değerlendirmelerinde 10 - 30 yanıtın ortalaması ve 10 ms lik analiz zamanı yeterlidir (LEVY ve ark., 1984; LEVY ve ark., 1986; KITAGAWA ve ark., 1991). MEP kayıtlarında filtreleme işleminde, spinal kord kayıtları için 100 – 1000 Hz, periferel sinir kayıtları için 10 Hz- 1000 Hz uygun görülmüştür (LEVY ve ark., 1986).

Motor uyarılmış potansiyel kayıtları anestezi protokollerinden etkilenir ve spinal kord yaralanmalarının erken belirtileri alınan yanıtta azalma şeklinde belirir. Bazı spinal kord yaralanmalarında yanıtın amplitüdünde artma ve latansta azalma görülebilir. Bu durum ise yanlış klinik yorumlanmalara neden olur ve testin tekrar edilmesini gerektirir (LEVY ve ark., 1986).

Motor uyarılmış potansiyel kayıtlarında bipolar ve monopolar stimülasyon yapılır. Bipolar stimülasyonda katot vertekste, anot lateralde yer alan motor korteks üzerine yerleştirilir. Monopolar veya transkranyal stimülasyonda ise, anot motor bölgeye, katot sert damağa yerleştirilir (KONRAD ve TACKER, 1990).

Periferel sinirlerden biri uyarıldığı zaman sinir yaklaşık bir milisaniye süre ile verilen uyarımlara karşı duyarsız kalır. Bu nedenle aksiyon potansiyeli oluşması için ikinci uyarının belirli bir süre yapılması gerekir. Sinirin verilen uyarılara karşı duyarsız kaldığı süreç tam refrakter periyot olarak değerlendirilir. Bu periyodu amplitüdü düşük ve latansı uzun nispi refrakter periyot ve son olarak da sinirin rahatlıkla uyarılabildiği süpernormal periyot izler. Bu değişimler ikili stimülasyonla yapılabilir (ISHIKAWA ve ark., 1997a):

1. İkinci aksiyon potansiyelini birinci aksiyon potansiyeline eşit kılmak için gerekli olan stimülasyon akımı veya tek bir aksonu eşik değere kadar uyarma, 2. liflerin sayısı (amplitüd).

Birinci ve ikinci stimülasyonla aktive edilen latanslar gibi kriterler karşılaştırılabilir (ISHIKAWA ve ark., 1997a). Periferel sinirlerin değerlendirilmesinde, iyileşme eğrisinin oluşumu ve refrakter periyodun ölçümünden yararlanılır. Spinal kord monitorizasyonunda ise, genellikle tek stimülasyon kullanılır ve %50 oranında amplitüdün azalması kritik alarm seviyesi olarak değerlendirilir (ISHIKAWA ve ark., 1997b).

Bir çalışmada 100 g/cm çarpışma hasarı veya kesi kordda lezyonun distalinde MEP traselerinin kaybolmasına neden olurken, 35 g/cm hasar MEP piklerinde latans kayması ve amplitüd azalmasına neden olmuştur. 70 g/cm çarpışma hasarı oluşturulan 20 ratın 18' inde klinik parapleji görülmüştür. Bunların 7' sinde, scMEP ve exMEP' te hasarlı kord segmentinin rezidüel iletim yollarının nörofizyolojik bulguları olan N1 ve N2 pikleri izlenmiştir (YU ve ark., 2001).

Motor uyarılmış potansiyelin latansı, uyarının başlangıcından her dalganın pikinin başlangıcına kadar ölçülmüştür. Her dalganın amplitüdü, bir polaritenin pikinden hemen sonraki karşıt polaritenin pikine kadar ölçülmüştür (YU ve ark., 2001).

Motor uyarılmış potansiyel bütün normal hayvanlarda transkortikal stimülasyonla elde edilmiştir. Maksimum uyarı (50mA) sırasında MEP traselerini, stimülasyondan sonraki ilk 6ms içinde görülen dört negatif pik (N_1 - N_4) ve bunu takip eden bir kaç geç, multifazik dalga oluşturmuştur. Bu çalışmadaki bulgular daha önce rat için bildirilenlerle uyumludur (YU ve ark., 2001).

Bir çalışmada Kitagawa ve ark.'nın kullandığı stimülasyon ve kayıt tekniğinin benzeri kullanılarak ratların MEP'inin topoğrafik dağılımının haritası oluşturulmuştur. İlk pikin (N_1) stimülasyonun polaritesine bağlı olmaksızın anterior funikulusta maksimum olduğu bulunmuştur. İkinci ve üçüncü negatif pikler de (N_2 ve N_3) anterior funikulusta ve bazen de ventrolateral funikulusta maksimum olmuştur. MEP' in bu erken bileşenleri semi-dorsal kesiden belirgin bir şekilde etkilenmemiştir. Çünkü ratta kortikal-spinal yol, kordun kolumna posteriorunun tabanına yerleşmiştir. Bu çalışmada, eşik üstü transkortikal stimülasyonla uyartılan MEP'lerin en çok anterior ve ventrolateral funikulustaki ekstrapiramidal yollarla iletildiği sonucuna varılmıştır (YU ve ark., 2001).

Fehling ve Tator bir kord kontüzyon hasarı çalışmasında orijinal akson sayısının %5-10'unun kurtulmasıyla önemli rezidüel nörolojik fonksiyonun kalıcı olabileceğini bulmuştur. Serbest inen fiber sayısının yetersiz olması veya SKH' dan sonraki demiyelinasyona bağlı olarak iletim yeteneğinin azalması, supraspinal yapılardan yetersiz komutun spinal kordun anterior boynuzuna ulaşması nedeniyle kaslarda etkili bir kontraksiyon şekillenmez. Böylece hasta klinik olarak paraplejik veya tetraplejik olarak değerlendirilir (YU ve ark., 2001).

1.4.4. Spinal Kord Hasarında Histopatolojik Değişimler

Akut travmatik SKH' da başlangıçtaki çarpışma hasarının şiddetine bağlı olarak makroskobik hasar oluşur. Gri maddede hemoraji şekillenirken beyaz madde göreceli olarak sağlamdır. Lezyonun merkezindeki ayrılma sentripedal ve rostro-kaudal doku yıkımlanması zincirini başlatır, bu da LP, intrasellüler Ca^{++} influksunu ve nekrotik hücre ölümünü içerir (BEATTIE ve ark., 2002).

Akut SKH' dan sonra hemoraji, ödem, aksonal ve nöral nekroz, demiyelinasyon ve bunları takiben kist ve infarkt oluşumu gözlenir. Bu patolojik değişimleri ilk olarak Allen, köpeğin spinal kordunda tanımlamıştır. Akut spinal kord hasarından 15 dakika sonra gri maddede peteşiyel hemoraji, beyaz maddede ödem meydana gelir. İlk iki saatte gri maddede hemoraji artar ve 4 saatte şişkin aksis silindirler görülür. Bu patolojik değişiklikler 6. güne kadar şiddetlenerek nekroz oluşur (TATOR ve FEHLINGS, 1991). Hasardan 24 saat sonra lezyona makrofajlar gelir ve kavitasyon şekillenmeye başlar. Başlangıçtaki travmaya bağlı olarak aksonlar ölmeye devam eder. Bu hasarlı aksonların distal sonlarında wallerian dejenerasyonu şekillenir (BEATTIE ve ark., 2002). Parçalanmış miyelin, gitter hücreleri tarafından uzaklaştırılır (demiyelinasyon). Santral sinir sisteminde schwann hücreleri bulunmadığından aksonlar oligodendrositlerin fibriller uzantılarının oluşturduğu bir ağ yapı ile sarılırlar. Santral sinir sisteminde bazen oligodendrositlerin sınırlı tamir yeteneklerine bağlı olarak remiyelinasyon görülebilir (MİLLİ ve HAZIROĞLU, 2000). Makrofajların bölgeye gelmesine ek olarak hasar sonrası lezyonun ilerlemesinde mikrogliaların da önemli rolü vardır. Bu hücreler lezyon bölgesinde hasardan hemen sonra aktive olurlar (BEATTIE ve ark., 2002). Perinöronal mikrogliya reaksiyonu, dejenere nöronun fagositozis yolu ile uzaklaştırılmasını sağlar. Bu olaya nöronofaji denir. Mikrogliyal hücrelerin fagositozisteki primer hedefi dejenere miyelindir. Parçalanmış miyelin artıkları stoplazmalarına aldıklarında, köpük şeklinde stoplazmaya sahip olan bu hücrelere gitter hücreleri denir (MİLLİ ve

HAZIROĞLU, 2000). Şiddetli bir SKH' dan birkaç gün sonra kavitasyon, koagülatif nekroz ve infarktlar oluşur (TATOR ve FEHLINGS, 1991).

Mikroskopik muayenede fark edilebilir bazı mikrohemorajiler, çoğu gri maddede olmak üzere beyaz maddede de vardır. Eritrositler sadece kan damarlarının etrafında değil, çevre alana da dağılmış durumdadır. İntersellüler ödemin mikro odağı, damar çevresinde belirgin lokalizasyon göstermektedir ve hemorajik merkezlerle karışmıştır; ödemin daha belirgin olduğu odakta lakunar boşlukların görsel olarak boş ve genellikle bir arada bulundukları fark edilmektedir. Bu değişiklikler travmadan 30 dakika sonra glial hücreler gibi nöron ve nöral fiberlerde de gözlenebilir. Glial hücreler düzensiz daire şeklindedir, şişkindir ve stoplazmaları vakuollerle doludur. Bu sellüler değişiklikler zamanla artar ve bu nedenle stoplazma hipertransparan olana kadar vakuoler dejenerasyon süreci ilerler (CUCCURULLO ve ark., 1984).

Başlangıçta (travmadan 60-120 dakika sonra) nöronlarda, periferik fenomen ve çevreleyen alandaki hemorajinin neden olduğu hücre cisimciği kompresyonu dışında belirgin bir değişiklik yoktur. İlerleyen saatlerde Nissl alanlarının kaybı tamamlanır; stoplazma belirgin asidofiliktir, genellikle büzüşmüştür ve hücresel sınırlarının bütünlüğü kaybolmuştur (CUCCURULLO ve ark., 1984).

Miyelin liflerinde travmadan 30-60 dakika sonra hasar bulunur, lezyon merkezlerinde de infarktlar görülür. Bu merkezlerde aksonlar hücre zarı şeklinde, şişkin ve miyelin parçaları tek bir lamelin dağılmasına bağlı olarak genişler ve variköz görünür; bazen lamellaların kendileri dağılmış (dissosiye) olmalarına rağmen özelliklerini kaybetmiş bir şekilde kümeleştikleri görülür. En ilginç bulgu miyelinik liflerde lizisin mikrofokusunun çok erken gelişmiş olmasıdır (CUCCURULLO ve ark., 1984).

Morfolojik gözlemden elde edilen bulgular şunları yansıtmaktadır:

- Makro ve mikrohemorajik merkezler travmatik güçle ve daha çok gri maddede meydana gelir (RAWE ve ark., 1978);
- Histomorfolojik görünümde ödem baskındır ve beyaz maddede daha fazladır;
- Ödem travmadan 30 dakika sonra görülür ve zamanla artar; nöronlarda, glialarda ve bütün miyelinli liflerde regresif fenomene neden olur;
- Bazı kısımlarda ödem o kadar yaygındır ki aksonların ve miyelinik kılıfların lizisine neden olur (CUCCURULLO ve ark., 1984).

Bu bulgulara göre, travmanın neden olduğu sirkülatorik değişikliklerin üstün rol oynadığı kesindir; bunlar büyük olasılıkla serotonin, dopamine ve histamin gibi kimyasal medyatörlerin salınımının bir sonucudur (OSTERHOLM ve MATHEWS, 1972). Sonuç olarak post travmatik mikrosirkülatorik değişiklikler özellikle ödemle karakterizedir; ödem çok erken yerini alır ve büyük olasılıkla mikrosirkülatorik oto regülasyon sisteminin bloke olmasından önce şekillenir (CUCCURULLO ve ark., 1984).

Oluşturulan 100 g/cm şiddetinde hasar, spinal kordda gri cevherin tamamını ve beyaz cevherin çoğunluğunu içeren yaygın hemorajik nekroza neden olmuştur. 70 g/cm şiddetinde gri cevherin neredeyse tamamı yıkımlanmıştır. Bununla birlikte ratlarda kortikospinal yolu içeren kolumna dorsalisin tabanını içine alacak şekilde, beyaz cevherin dorsal yarımını da yıkımlamıştır. Dejenerasyon ve vakuolizasyon bulunmasına rağmen beyaz maddenin ventral yarımı korunmuştur. 35 g/cm hasarında ise sadece dorsal ve sentral gri cevheri içeren hafif bir lezyon oluşturmuştur. (YU ve ark., 2001).

1.5. Spinal Kord Yaralanmalarında Sağaltım

Fonksiyonel gelişmeyi sağlamak için SKH' na müdahale edilirken özet olarak:

- 1- ödem ve serbest radikal üretiminin azaltılması, 2- aşırı ekstrasellüler

glutamat konsantrasyonu gibi bir sekonder süreçte nöral dokunun korunması, 3- yangının kontrolü, 4- nöral ve glial yapıların devam eden apoptozis riskinden korunması, 5- ekstrasellüler ortam ile nörit büyümesinin teşvik edilmesi, 6- demiyelinasyon ve iletimsel defisitlerin sağaltımı, 7- hücre yerleştirme, 8- transplantasyon yaklaşımlarıyla köprüleştirme çalışmaları, 9- motor görevlerin yeniden öğretilmesi, 10- fonksiyon kaybının elektrik stimülasyonu ile restorasyonu ve 11- kronik ağrı sendromunun hafifletilmesi hedeflenir (HULSEBOSCH, 2002).

Spinal kord yaralanmalarıyla ilgili literatürler topluca incelendiğinde akut aşamada sekonder hasarın önlenmesi, subakut aşamada rejenerasyonun hızlandırılması ve kronik veya tam yaralanmalarda hücre kültürü çalışmalarının ilgi odağı olduğu görülür. Bunu izleyen süreçte ise rehabilitasyon ile ilgili araştırmaların yoğunlaştığı görülür. (HALL, 2003; JEFFERY, 1995).

Subakut evrelerde potasyum kanal blokerleri (fampridine), Nogo 66 reseptör antagonistleri ve growth faktörler araştırmacıların ilgisini çekerken kronik olgularda stem cell (kök hücre transplantasyonları) yoğun ilgi görmektedir (Tator 2002, Myckatyn 2004, Murray 2004). Basic fibroblast growth factor (bFGF) ile metilprednizolon sodyum süksinatın (MPSS) nörolojik fonksiyon üzerine sinerjik etkisi araştırılmış ve bFGF' ün nöronların proliferasyonu ve değişime olan etkisi kadar angiogenesi stimülasyonu ile de nörolojik fonksiyonun ilerlemesinde olumlu etki sağladığı belirlenmiştir (BAFFOUR ve ark., 1995). Taxol' un spinal kord yaralanmalarında mikrotubullerin sağlam kalmasını sağlayarak, spinal kord hücre iskeletini koruyan ve stabilizasyonunu sağlayan tubilin üretimini artırarak etkili olduğu bildirilmektedir (PEREZ-ESPEJO ve ark. 1996).

Spinal kordda yapılan çalışmalarda aksonal uzamada beyaz maddenin inhibitorik etki yaptığı bildirilmiştir. Yaralanan aksonların miyelin olmaksızın rejenere olmaları, inhibitorik etkinin miyelinden kaynaklanabileceğine

dikkatleri çekmiş ve IN-1 olarak adlandırılan ve miyelinin inhibitorik etkisini nötralize eden monoklonal antikolar kullanılarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir (BREGMAN ve REIER, 1986; SCHNELL ve SCHWAB, 1990; SAVIO ve SCHWAB, 1990; SCHNELL ve SCHWAB, 1993; BREGMAN ve ark., 1995; BREGMAN ve ark. 1997).

Spinal kord yaralanmalarında sekonder hasarın azaltılması amacıyla araştırılan metilprednizolon ve ATP-MgCl₂ ile ilgili detaylı bilgi aşağıda sunulacaktır.

1.5.1. Metilprednizolon

Birçok klinik ve laboratuvar çalışmasına rağmen glukokortikosteroidlerin travmatik SKH' daki rolleri çok az açıklanabilmiştir. Glukokortikosteroidler akut SKH' da ilk kez 1960' larda kullanılmıştır. NASCIS (National Acute Spinal Cord Injury Study) II yüksek dozda intravenöz MPSS sağaltımının klinik faydalarını ortaya koymuştur. Birçok yazara göre akut SKH' dan sonraki ilk sekiz saat içinde uygulanan yüksek doz glukokortikosteroid faydalıdır. Glukokortikosteroidlerin ilk mantıklı kullanımı glukokortikosteroidlerin peritümoral serebral ödemi azalttıkları gibi post-travmatik spinal kord ödemi de azaltması gerektiği hipotezine dayanmaktadır. İlk deneysel çalışmalar köpeklerde SKH' nın sağaltımında plasebo, hipotermi ve glukokortikosteroidlerin karşılaştırılması olmuştur. Bu çalışmada hipotermi ve steroid sağaltımı hasardan hemen sonra uygulandığında anti-enflamatorik yanıtta değişiklik ve nörolojik düzelmede gelişme olmuştur. Etkinin hafif olmasına rağmen, steroidler klinisyenler tarafından geniş kullanım alanı bulmuştur (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994).

Yapılan deneysel çalışmalar sonucu spinal kord yaralanmalarının sağaltımında MPSS' in sekonder yaralanmaları önemli derecede önlediği, diğer ilaçlara oranla daha etkili olduğu ve rutin uygulamalarda en fazla

kullanım alanı bulduğu görülmektedir. Metilprednizolon' un posttravmatik spinal kord iskemisinin önlenmesi, enerji metabolizmasının düzenlenmesi, ekstrasellüler kalsiyumun ayarlanması, doku LP' nun engellenmesi, sinir impuls iletiminin sağlanması ve hasarlı spinal korddan kolesterol kaybı, serbest yağ asitlerinin ve eicosanoid salınımının engellenmesinde önemli rolü vardır (BRAUGHLER ve ark. 1987; BAFFOUR ve ark., 1995; PEREZ-ESPEJO ve ark. 1996; AKIN ve BEŞALTI 2000; BENTON ve ark. 2001).

Hall ve ark. kedilere küt SKH' dan sonra verilen 30 mg/kg İV. MPSS' in post-travmatik LP durdurduğu gibi enerji metabolizmasını desteklediğini, postravmatik iskemi ve nörofilaman yıkımını engellediğini vurgulamışlardır. Yüksek doz MPSS kedilerin spinal kordunda kan akımını, ekstrasellüler iyon değişimini, uyarılmış potansiyelleri ve lokomotor iyileşmeyi arttırmıştır (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994).

Post-travmatik nöronal dejenerasyonda birincil moleküler mekanizmanın LP olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca MPSS' in başlangıçta bolus olarak intravenöz enjeksiyonunun spinal kord LP' dan koruduğu bildirilmiştir (BRACKEN ve ark., 1992; DUCKER ve ZEIDMAN, 1994). Terapötik etkinin sağlanabilmesi için MPSS' in intravenöz yüksek dozda verilmesi gerekir. Bu durumda MPSS' in birçok yararlı etkisi için bifazik doz yanıt eğrisi görülür. Örneğin, 30 mg/kg dozunda İV. uygulandığında LP' nu engellerken, bu dozun iki katı verildiğinde etkisi ortadan kalkmaktadır. Terapötik etkinin sağlanabilmesi için sağaltıma hasardan hemen sonra başlanmalıdır. MPSS' in spinal korda geçişi, muhtemelen hasarlı bölgedeki sekonder post-travmatik doku kaybı ve kan akımındaki progresif azalmaya bağlıdır (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994).

Akut SKH olan hastalarda 30 mg/kg bolus MPSS' i takiben 5.4 mg/kg/saat 23 saat süreyle devam edildiğinde, ilk 8 saatte medikasyona başlananlarda nörolojik iyileşmede gelişme sağlandığı bildirilmiştir (AKDEMİR ve ark., 1993).

Bazı yazarlar MPSS' nin tek doz uygulamasının yeterli olacağını ileri sürmüştür. Bir kedi spinal kord kontüzyon modelinde tek doz İV. uygulanan 30 mg/kg MPSS post-travmatik spinal dokudaki laktik asidozisi engellemiştir. Ancak, steroidin kesilmesine paralel olarak laktat seviyesi tekrar kabul edilemez seviyeye yükselmiştir. İkinci bir dozun uygulanması, laktatı normal seviyede tutmuştur. MPSS' a 12-24 saatten fazla devam edilmesinin nörolojik iyileşmeye faydasının olmadığı bildirilmiştir (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994).

Akut SKH' da yüksek doz MPSS kullanımını sınırlandıran ve zorlaştıran faktörler şunlardır: 1- glukokortikoid steroid reseptör etkinliğine bağlı yan etkiler (enfeksiyon, pnömoni, septik şok, diabetik komplikasyonlar, yara iyileşmesinde gecikme), 2- keskin bifazik doz yanıt eğrisi nedeniyle dozun hesaplanması ve uygulanmasında dikkatli olunması gerekir, 3- sağaltımın başlangıç zamanına bağlı olarak uygulamaya devam edilmesi gerekir, 4- sekiz saatten sonra uygulanan sağaltım hasarı arttırabilir, 5- glukokortikosteroid uygulaması aksonal filizlenmeyi engelleyebilir ve rejeneratif yanıtları baskılayabilir (HALL ve SPRINGER, 2004).

Steroidlerin nöron rejenerasyonunu engellediğini gösteren bazı veriler vardır ve bunu, immün hücre aktivitesini engelleyerek gerçekleştirdikleri düşünülür. Metilprednizolonun geç uygulanmasının LP' nu azaltmadaki yararlı etkisini azaltacağı ve hasardan sonra meydana gelen normal rejenerasyon sürecini engelleyeceği düşünülür (BRACKEN ve ark., 1992).

Metilprednizolon LP engellerken normal intraspinal temizleme sürecini durdurabilir. Diğer bir olumsuz etkisi ise sağaltımın doz ve süresine bağlı olan ciddi steroidal yan etkilerdir. Bohlman ve Ducker 10, günden fazla yüksek doz MPSS sağaltımı uygulanan hastalarda komplikasyonlarda belirgin bir artış bildirmişlerdir. Galandiuk ve ark. prospektif ve retrospektif çalışmalarla, servikal veya yukarı torakal spinal hasarı olan hastalardan yüksek doz MPSS ile sağaltılanlarda pnömoninin daha yoğun ve şiddetli olduğunu bulmuşlardır (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994).

Normal spinal kordda, yüksek doz MPSS $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesini artırır, lipid peroksidaz oluşumunu azaltır, hiperpolarize motor nöron membranı potansiyalize eder ve miyelinli motor aksonlarda impuls iletimini artırır. Hasar sonrası sağaltım nörofilaman degradasyonunda azalma, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesinde artış, serebrokortikal kan akımında artış, uyandırılmış potansiyellerde gelişme ve ekstrasellüler kalsiyum seviyesinin erken geri dönüşümüyle sonuçlanmıştır (ROSS ve TATOR, 1993). Kedilerde yüksek tek doz MPSS' in (15,30 veya 60 mg/kg) 400 gm/cm şiddetinde SKH oluşturulduktan 1 saat sonraki süreçte LP' yi engellemesine ve $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesindeki artışa etkileri araştırılmıştır. Kontüzyon hasarıyla birlikte ilk 1 saatte hasarlı segmentte floresan lipid peroksid ürünlerinin konsantrasyonunda artış gözlenmiştir. Ek olarak, hasarlı spinal segmentte, hasara bağlı serbest radikal reaksiyonlarında yeni bir indeks olarak kullanılan siklik guanozin 3',5'-monofosfat (siklik GMP) birikimi, hasarlı spinal segmentte kontrolün iki katıdır. Hasara bağlı floresan ve siklik GMP içeriğinin ilk saatte, kontüzyona uğrayan spinal segmentte artması, hasardan 30 dk sonra 15-30 mg/kg MPSS uygulaması ile tam olarak engellenmiştir. Buna rağmen 60 mg/kg' lık doz siklik GMP artışını engellememiştir. Glukokortikosteroid uygulamasının hasarlı korddaki $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesine akut etkileri üzerine yapılan paralel bir çalışma da 30 mg/kg dozdan sonra enzim aktivitesinde dikkat çekici bir artış fakat 60 mg/kg dozdan sonra ise aktivitede bir depresyon ortaya çıkmıştır. Sonuçlar tek bir hücum doz MPSS' in, spinal kord kontüzyonunun erken safhasında serbest radikal reaksiyonlarını ve LP' nu faydalı şekilde azaltabileceği ve aynı zamanda nöronal $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesinde artış sağlayabileceğini göstermiştir (HALL ve BRAUGHLER, 1982).

Kedide travmatik servikal SKH' da yüksek doz deksametazon, MPSS ve FTS (fizyolojik tuzlu su) karşılaştırılmıştır. Kedi servikal SKH' da deksametazon, MPSS ve FTS grupları arasında fark görülmemiştir. Kortikosteroid ile sağaltılan hayvanların mortalite oranı FTS ile sağaltılanlardan yüksektir ve ölümün başlıca nedeninin nörolojik akciğer

ödemi olduğu saptanmıştır. Yüksek doz MPSS' a bağlı oluşan ve nörojenik olduğu düşünülen akciğer ödeminin fizyopatolojisinde öne çıkan hipotez hafif sistemik ve pulmoner hipertansiyon ve/veya pulmoner kapillar bütünlüğün bozulmasıdır. Yüksek doz MPSS sağaltımının bu deneysel SKH modelinde nörolojik iyileşmeye katkıda bulunmadığı ve daha yüksek oranda mortaliteye neden olduğu sonucuna varılmıştır (FADEN ve ark., 1984).

İnsanlarda yapılan klinik randomize bir çalışmada akut SKH' dan sonraki ilk 8 saat içinde bolus MPSS ile sağaltılan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çok daha iyi motor iyileşme ve nörolojik fonksiyon görülmüştür. Bu çalışmada diğer steroidler arasından MPSS seçilmiştir, çünkü; süksinat radikalinin hücre membranından diğer radikallerden çok daha hızlı ve tamamen geçtiği gösterilmiştir. Ayrıca nötropeniye engellemede daha etkilidir (BRACKEN ve ark., 1992).

Metilprednizolon sodyum süksinatın spinal kord yaralanmalarında faydası azdır ve sadece motor fonksiyonda belirgindir (BRACKEN ve ark., 1992). Bir yıl sonra, MPSS veya plasebo grubu olan hastalar arasındaki en büyük farklılıklar 70 basamaklı bir skor tablosunda yaklaşık 7-11 aralığında olmuştur. Bu farklılık da muhtemelen lezyonun yakınında gri cevherdeki gelişmeden kaynaklanmıştır. Küçük hayvan hastalarının çoğunluğundaki SKH ile oluşan disfonksiyon, daha çok beyaz cevher yollarındaki hasara bağlıdır. Çünkü sıklıkla T₃-L₃ segmenti etkilenir. Bu demektir ki MPSS' in insanlarda gözlenen yararlı etkilerinin çoğu veteriner hastalarında görülemeyebilir. MPSS' nun köpeklerdeki kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada yararlı bir etkisi gösterilememiştir, ancak; bu çalışmayla diğer küçük laboratuvar hayvanları çalışmaları arasında bazı yöntem farklılıkları vardır (JEFFERY ve BLAKEMORE, 1999).

Ratlarda klip kompresyonla oluşturulan SKH' da MPSS' in etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, hasar sonrası dört doz 30mg/kg (her 6 saatte) kullanıldığında herhangi bir nörolojik gelişme gösterilememiştir. Bunun

tersine, Holtz ve ark. 30mg/kg MPSS' nun hasar sonrası 4. güne kadar eğimli yüzey değerleriyle nörolojik iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Ayrıca hasardan sonraki 4. günde spinal kord kan akımının gri ve beyaz cevherde arttığını göstermişlerdir (ROSS ve TATOR, 1993).

Metilprednizolonun kedilerdeki etkilerine benzer olarak rat SKH modellerinde de, post-travmatik LP' nu engellediği, laktat birikimini azalttığı, hipoperfüzyonu durdurduğu, vasküler permeabiliteyi azalttığı, yangı medyatörlerini azalttığı ve nörolojik gelişme sağladığı bildirilmiştir (HALL ve SPRINGER, 2004).

1.5.2. ATP-MgCl₂

Normal hücresel bütünlük ve fonksiyon sürekli serbest enerjinin varlığını gerektirir. Kontraksiyondaki mekanik iş ve diğer sellüler hareketler, molekül ve iyonların aktif transportu, basit prekürsörlerden makromolekül ve diğer biyomoleküllerin sentezi için enerji şarttır. Çoğu durumda enerjinin taşıyıcısı ATP' dir. Mitokondrial elektron transfer-bağlantılı reaksiyonlarla ATP üretimi normal durumlarda enerjinin neredeyse %95' ini karşılar. Bu fonksiyonu yerine getirebilmek için mitokondrium mevcut oksijenin %90' ından fazlasını kullanır. Oksijene ek olarak, enerjinin üretilebilmesi substratların da hücreye girişine bağlıdır. Substratlar trikarboksilik asit siklusuna girer ve elektronların transferiyle açığa çıkan enerji, ATP' nin yüksek enerjili fosfat bağlarıyla tutulur. Oksijen bu oksidatif fosforilasyon sürecinde en son elektron kabul edendir (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992). Şiddetli oksijen eksikliklerinde SSS' de anaerobik metabolizma devreye girer (ÇAKIR ve ark., 2003). Oksijen yeterli miktarda bulunmadığında, enerji ilk olarak kreatin fosfatın sınırlı miktardaki yüksek enerjili fosfat bağlarından sağlanır. Sonuç olarak, glikolizis oluşur, fakat bu yetersiz bir süreçtir ve laktik asidozise neden olur. Glikolitik yoldaki bozukluk, glukozun hücreden kaçışını arttırarak ATP üretimi

için gerekli olan mevcut substrat miktarını daha da azaltır (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992).

Adenozin trifosfatın büyük kısmının intrasellüler olmasına karşın, ekstrasellüler ATP' nin düşük mikromolar konsantrasyonları da sinir iletiminde (periferik ve sentral), vasküler tonusta, kardiyak fonksiyonlarda ve kas kontraksiyonunda etkilidir. Adenozin trifosfat etkisini nöroeffektör bağlantıda direkt nörotransmitter olarak, diğer nörotransmitterlerin salınımını azaltarak ve artırarak veya diğer nörotransmitterlerin etkilerini düzenleyerek gösterir. ATP, dinlenme K^+ iletkenliğini azaltarak membran depolarizasyonuna neden olur. Otonomik gangliyonların membran potansiyellerini düzenler. ATP nöral dokunun her yerinde vardır. Sinirsel uyarı sırasında ve bazı nöronlardan bir kotransmitter olarak salınır. Beynin sensorik bölgelerinin ve spinal kordun dorsal boynuzunun dış katmanlarının ATP ile uyarıldığı gösterilmiştir. Topikal olarak uygulanan 1 nmol konsantrasyondaki ATP kedi pial arterlerinde vazodilatasyon oluşturmuştur (ÇAKIR ve ark., 2003).

ATP- $MgCl_2$ ' ün organlarda kan akımını arttırması, nötrofil adezyonu ve trombosit agregasyonunu engellemesi, serbest radikal üretiminde azalma sağlaması ile sekonder hasarı belirgin olarak azaltabilir. Sellüler ödemi engellediği ve enerji eksikliğini giderdiği bilinmektedir (NALOS ve ark., 2003).

İskemiden sonra aerobikten anaerobik metabolizmaya geçiş olur. Anaerobik glikolizis, dokuya yüksek enerjili fosfatları sağlamada yetersizdir ve hepatik şok ile iskemiyi takiben doku ATP seviyeleri belirgin olarak düşer. Enerji eksikliği ve O_2 desteği arasındaki basit uyumsuzluğa ek olarak diğer faktörler de doku ATP seviyesinde düşüşe neden olur (CHAUDRY ve ark., 1986).

Şok ve iske mi sırasında ATP azalmasının sekonder nedenleri; artan metabolik ihtiyaçlar, Na^+-K^+ -ATPaz pompasının aktivitesindeki artış, hipoksi

sırasındaki ATP sentezinin yetersizliği, 5'-nükleotidaz ile katabolizmanın artması, ATP prekürsör ve metabolitlerinin hücre membranından kaybidir. İntrasellüler ATP azaldığında yeniden sentezlenmesi kolay değildir ve eski normal seviyesine günlerce dönemeyebilir (HICKEY ve ark., 1993).

Bazı deneysel çalışmalar Mg^{++} daki değişikliklerin travma sonrası sekonder doku hasarında rol oynadığını göstermiştir (LEMKE ve ark., 1987). Bir çok çalışma Mg ' un arteriolar tonusta ve vasküler düz kaslarda kalsiyum değişiminde önemli rol oynadığı, koenzim A ve tiamin pirofosfat gibi kofaktörlerin sentezi için gerekli olduğu bilinmektedir (CHAUDRY ve ark., 1986; HARKEMA ve CHAUDRY, 1992).

Magnezyum, protein sentezinde önemli bir rol oynar ve fizyolojik kalsiyum antagonisti olarak hareket ettiğine inanılır. SKH' da bildirilen, Mg^{++} konsantrasyonundaki düşüş bir çok enzimatik aktiviteyi etkiler, enerji üretimini azaltır, membran permeabilitesini artırır ve protein sentezini azaltır (LEMKE ve ark., 1987). Ayrıca Mg , deneysel beyin hasarı ve spinal kord iskemisinde çok iyi bilinen bir nöroprotektif ajandır. Nöral yapılarda N-methyl-D-aspartat reseptörlerini bloke ederek glutamat toksisitesini engeller. Mg eksikliği endotelial hücrelerde serbest radikale bağlı intrasellüler oksidasyon ve sitotoksiteyi artırır. İskemi/reperfüzyon hasarından sonra aorta abdominalisteki glutamat birikimi ve serbest radikal oluşumu doku hasarından sorumlu tutulmuştur (KAPTANOĞLU ve ark., 2003b).

$MgCl_2$ ' ün, ATP' nin yararlı etkilerini arttırdığı birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir. Bunun sebebi muhtemelen intrasellüler ATP ve ADP' nin Mg kompleksleri halinde bulunması ve ATPaz' ın kofaktör olarak Mg ' a ihtiyacı olmasıdır (NALOS ve ark., 2003). Aslında, "enerji iyonu" olarak adlandırılan Mg , 300 den fazla enzim için kofaktör görevi gören, intrasellüler olarak en çok bulunan ikinci katyondur. Bu enzimlerin bazıları oksidatif fosforilasyonu katalize eder, enerji depolanmasını aktive eder ve ATP metabolize edilmesini sağlar. Mg^{++} ayrıca hücre membranı permeabilitesinin

regülasyonunda, arteriolar tonusta görev alır (LEMKE ve ark., 1987; NALOS ve ark., 2003). $MgCl_2$ olmadan AMP, ADP veya ATP infüzyonu yapıldığında yararlı etkilerinin görülmemesi dikkat çekicidir (NALOS ve ark., 2003).

Birçok çalışma ATP- $MgCl_2$ infüzyonunun Na^+-K^+ dengesinde faydalı olduğunu göstermektedir. ATP tek başına verildiğinde katyon bağlayan bir ajandır. Vasküler sistemdeki divalan katyonlarla şelat oluşturarak değişik hemodinamik etkilere neden olabilir. Bu tür tahmin edilemeyen etkilerin ortadan kaldırılması için eşit molar seviyede Mg' un ATP ile birlikte verilmesi gerekir (CHAUDRY ve ark., 1986). Dahası ATP ve ADP hücre içinde Mg kompleksleri şeklinde bulunur ve çoğu ATPaz reaksiyonları substrat olarak sadece ATP' yi değil aynı zamanda kofaktör olarak Mg' u gerektirir. İskemi ve reperfüzyondan sonra gözlenen hücresel fonksiyonlardaki bozuklukta bu iki maddenin seviyelerindeki paralel değişiklikler önemli bir faktör olabilir (CHAUDRY ve ark., 1986, HARKEMA ve CHAUDRY, 1992, NALOS ve ark., 2003, HICKEY ve ark., 1993). $MgCl_2$, ATP' nin intravasküler deaminasyonunu ve defosforilasyonunu azaltır (HICKEY ve ark., 1993).

Hemorajik şoktan sonra ATP- $MgCl_2$ ' ün infüzyonu hayvanların iyileşmesini kolaylaştırmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında, şiddetli yanıklar, sepsis ve peritonitis, post iskemik hepatik yetmezlik, barsak iskemisi ve endotoksik şoktan sonra ATP- $MgCl_2$ ' ün infüzyonunun iyileşmeyi arttırdığı gözlenmiştir. Ancak şoktan sonraki bu yararlı etkiler tek başına ATP, $MgCl_2$ veya adenosin- $MgCl_2$ verildiğinde gözlenememiştir (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992).

ATP- $MgCl_2$ infüzyonu iskemi sonrası hepatik fonksiyonların düzelmesini sağlar. ATP- $MgCl_2$ deri fleplerinin iyileşmesini kolaylaştırır. ATP- $MgCl_2$ iskemi sonrası miyokardial düzelmeyi de sağlar. İskemiden sonra artan mitokondrial serbest yağ asitleri ve kalsiyum konsantrasyonları ATP- $MgCl_2$ ile sağaltımdan sonra normale döner (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992).

ATP-MgCl₂ mitokondrial fonksiyonu düzelterek, enerji üretimini arttırmada bir katalizör görevi görebilir. ATP-MgCl₂ iskemi-reperfüzyona bağlı süperoksit üretimini azaltarak mitokondrial LP' nu engeller (NALOS ve ark., 2003). Ek olarak ekstrasellüler etkileri hücre yüzey reseptörleri veya membran proteinlerinin fosforilasyonu ile sağlanarak metabolik aktivite etkilenebilir, membran yapısı ve/veya fonksiyonu stabilize edilebilir. ATP-MgCl₂ infüzyonunun etki mekanizması tam olarak bilinmese de, mikrosirkülasyonu uzun süreli arttırdığı ve bunu dopamin ve papaverin gibi sadece vazodilatasyona neden olarak sağlamadığı bilinir (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992).

ATP-MgCl₂ potansiyel bir vazodilatördür. Bu nedenle hızlı infüzyonu belirgin hipotansiyona neden olur. ATP-MgCl₂ mutlaka belirgin hipotansiyon oluşturmayacak bir doz ve hızda verilmelidir (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992). ATP-MgCl₂' ün yarılanma ömrü çok kısadır (NALOS ve ark., 2003). Eğer ATP-MgCl₂' ün uygulanması sırasında hipotansiyon oluşursa, birkaç dakikalığına infüzyon durdurulmalı ve daha düşük bir oranda verilmeye devam edilmelidir (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992). ATP-MgCl₂' ün yüksek dozda bolus şeklinde verilmesi şiddetli hipotansiyon, bradikardi ve respiratorik yetmezlik nedeniyle öldürücüdür (ENGELBRECHT ve MATTHEYSE, 1986).

İki çeşit eksternal adenosin reseptörü vardır (A₁ ve A₂). Serbest radikal üretimi adenosinin nötrofillerin A₂ yüzey reseptörlerine bağlanmasıyla engellenir (ÇAKIR ve ark., 2003). Son 20 yıl içinde ekstrasellüler ATP' nin vasküler ve bronşial tonus, kardiak, sentral ve periferik nervöz fonksiyon, immün hücre işlevi, trombosit agregasyonu, hücre hacim ve pH gibi bir çok biyolojik süreci etkilediği gösterilmiştir. Hücreden hücreye işaret göndermede rol aldığı bildirilmiştir. ATP' nin nanomolar konsantrasyonları dokulara "purinerjik tonus" sağlar. Bütün dokularda ekstrasellüler nükleotidlerin etkilerini düzenleyen iki sınıf purinoreseptör: P1 (A₁, A_{2a}, A_{2b}, A₃) ve P2 (G proteini ile birleşik P_{2Y} ve ligand-geçişli P_{2X} reseptörleri) reseptörleri vardır.

P2 purinoreseptörler ATP ve ADP' ye çok daha fazla duyarlıdırlar. ATP' yi parçalayan ektonükleotidazların yüzey yerleşimli enzimlerle ATP' yi ADP, AMP ve adenozine dönüştüren zinciri oluşturması nedeniyle her iki sınıf purinoreseptör de ATP' nin etkilerini düzenlemede rol alır. Purinoreseptörler değişik miktarlarda, değişik organlardan değişik fizyopatolojik durumlarda salınır ve aynı reseptör aktive olduğu yere göre farklı yanıtları başlatabilir. Örneğin, ATP' nin hipoksi ve/veya asidozise yanıt olarak eritrositlerden salınarak prostoglandin I_2 ve nitrik oksit oluşumunu indüklemesiyle vazodilatatorik özelliğinin olduğu geniş kabul görür. Bununla birlikte, stimülasyonla sempatik sinirlerden noradrenalinle birlikte salındığında, ATP kısa süreli vazokonstrüksiyona da sebep olabilir (NALOS ve ark., 2003).

İlginç olarak ATP' nin parçalanma ürünleri olan purinler (adenozin-inozin-hipoksantin) potansiyel immunmodülatör etkiye sahiptir. Purinler mitokondriyal respirasyonun inhibisyonunu azaltır, interferon- γ ile lipopolisakkaritin stimüle ettiği makrofajlardan aşırı nitrik oksit üretimini durdurur. Hemorajili ratlardaki ATP-MgCl₂' ün etkisine benzer olarak, adenozinin tümör nekrozan faktör- α , interlökin (IL) 6, IL-8 ve IL-12 üretimini engellerken lipopolisakkaritlerle aktive edilen IL-10 insan monositlerini artırır. Ek olarak, son zamanlarda gösterilmiştir ki inozin proenflamatorik sitokinlerin (tümör nekrozan faktör- α , IL-1, IL-12, makrofaj yangısal protein-1 α , interferon- γ) üretimini durdurur ve ratlarda endotoksik şokta lipopolisakkaritlerle uyarılan iç organ mukozal hasarını gerileterek iyileşmede çok etkili olur (NALOS ve ark., 2003).

Siegel ve ark. iskemik rat böbreğinde, adenin nükleotidleri ve magnezyum klorid' in iskemi sonrası oluşan akut renal yetmezlikte infüzyonunun iyileşmeyi arttırdığını göstermişlerdir. Karaciğerde damar ligatürasyonu ile sağlanan iskemi modelinde, Chaudry ve ark. iskemi sonrası ATP-MgCl₂ infüzyonunun daha yüksek seviyede mitokondrial ATP seviyesine, hücresel fonksiyonun, dokunun mikroskobik yapısının ve

mikrovasküler kan akımının artmasına neden olduğunu bulmuşlardır (KOPF ve ark., 1987).

Kırk bir ratta yapılan bir asfeksi çalışmasında ATP-MgCl₂ toplam maksimum 50µmol/kg İV. infüzyon şeklinde verilmiştir. Bu çalışmada ratlar 15 dakika sürede 2ml/saat (1.66 µmol ATP-MgCl₂/dk) ATP-MgCl₂ infüzyonuyla sağaltılmıştır (HICKEY ve ark., 1993). Deneysel SKH oluşturulan bir çalışmada ise ratlara ATP-MgCl₂ 100 µmol/kg İV. kullanılarak akut dönem etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ATP-MgCl₂' ün spinal kord kompresyonunu takiben 8 saatten önce ve sonra verildiğinde spinal kord malondialdehit seviyelerini azalttığı ancak spinal kord kompresyonundan önce verildiğinde doku malondialdehit seviyesini düşürmediği bulunmuştur (ÇAKIR ve ark., 2003).

Bir çalışmada ATP-MgCl₂ ratlara 50 µmol/kg dozda femoral venöz kateterden 95 dakikadan daha uzun sürede verilmiştir. Bunun sebebi deneyde kullanılan hemorajili ratlarda ATP-MgCl₂' ün 95 dakikadan daha uzun sürede verilmesi durumunda kardiyovasküler fonksiyonlarda iyileşme olmasıdır (ROBINSON ve ark., 1997).

Tavşanlarda yapılan bir çalışmada 30 dk süreyle oluşturulan aort oklüzyonundan sonra belirgin bir hasar olduğu ve bu hasarın kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ATP-MgCl₂ infüzyonu uygulanan grupta SKH oluşma riskinin çok azaldığı nörolojik durum ve elektronmikroskopik görünüme dayanılarak ileri sürülmüştür (ULUS ve ark., 1999).

Bu çalışmada, SKH' da rutin olarak uygulanan MPSS ile yeni bir ajan olan ATP-MgCl₂' ün SKH' daki etkilerinin klinik, histopatolojik ve elektrofizyolojik yönden karşılaştırılması amaçlandı.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereç

Çalışma materyalini 220g – 270g ağırlığındaki Wistar-Albino ırkı 30 sağlıklı erkek rat oluşturdu. Bu çalışmaya alınan ratlarda yapılan işlemler Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu kararlarına uygun olarak gerçekleştirildi.

Ratların klinik muayenelerinde Rivlin ve Tator' un tanımladığı (1977) eğimli yüzey testi kullanıldı (şekil 2.2).

Elektrofizyolojik kayıt amacıyla Medelec/Synergy Oxford 5 kanallı EMG/EP cihazı kullanıldı. Kayıt işleminde, 18 mm uzunluğunda, 0,30 mm çapında, paslanmaz çelik, tek kullanımlık subdermal iğneler kullanıldı (şekil 2.1).



Şekil 2.1. Subdermal iğneler ve Medelec/Synergy Oxford 5 kanallı EMG/EP cihazı

2.2. Yöntem

2.2.1. Klinik Muayene

Operasyondan önce bütün ratların klinik muayeneleri yapılarak sağlıklı oldukları belirlendikten sonra normal değerler (eğimli yüzey testi, modifiye tarlov skalası ve parmak açma testi) belirlendi.

2.2.1.1. Eğimli Yüzey Testi

Rat kauçuk altıklı kaplı ayarlanabilir eğimli yüzey üzerine başı aşağı gelecek şekilde yerleştirildi. Yüzeyin eğimi 0°' den, ratın pozisyonunu 5 saniye koruyabildiği en yüksek dereceye kadar arttırıldı. Yüzeyi hareket ettirmenin hayvandaki komplike etkisinden kaçınmak için eğimli yüzey ratın pozisyonunu kaybettiği noktada sabit tutularak, hayvan tekrar kauçuk üzerine kondu ve açı yukarıda açıklandığı gibi tekrar ayarlandı. Ratın pozisyonunu 5 saniye koruyabildiği en yüksek derece kaydedildi (Şekil 2.2) (RIVLIN ve TATOR, 1977; GALE ve ark., 1985).



Şekil 2.2. Eğimli yüzey testinin yapılışı.

2.2.1.2. Modifiye Tarlov Skalası

Modifiye Tarlov Skalası kullanılırken hayvanın açık alandaki spontan aktivitesi gözlemlendi ve aşağıdaki gibi (çizelge 2.1) derecelendirildi (GALE ve ark., 1985; ZHANG ve ark., 1997):

Çizelge 2.1. Modifiye tarlov skalası (GALE ve ark., 1985; ZHANG ve ark., 1997).

Derece	Modifiye Tarlov Skalası
0	Arka ekstremitelerde tam paraliz, arka ekstremitelerde hareket yok, ağırlık taşıma yok
1	Farkedilebilir arka ekstremitte hareketleri, ağırlık taşıma yok
2	Sık ve/veya güçlü arka ekstremitte hareketi, ağırlık bindirme veya lokomasyonla sonuçlanmayan belirgin arka ekstremitte hareketleri
3	Arka ekstremiteler vücut ağırlığını destekler, bir veya iki adım atabilir
4	Yürüyüşte hafif bir kayıp vardır
5	Normal yürüyüş

2.2.1.3. Parmak açma testi

Parmakların açılması, rat gövdesinden kaldırılarak arka ekstremiteler asılı kaldığında gözlenen refleksler aşağıdaki gibi sınıflandırıldı (GALE ve ark., 1985):

- 0- Parmakların açılmaması;
- 1- Parmakların hafif açılması;
- 2- Parmakların tam açılması (şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Normal ratta parmakların tam açılması.

2.2.2. Elektrofizyolojik Muayene

Anestezi: Tüm ratlarda 12mg/kg Ksilazin HCl (23,32 mg/ml, Rompun, Bayer) ve 75mg/kg Ketamine (Alfamine %10 enjektabl flakon, EGEVET) karışımının İP. uygulanması ile anestezi sağlandı. Ratların preoperatif ve postoperatif 72. saatte SEP, MEP kayıtları alındı ve kanalların aktif elektrodları arasındaki mesafeler ölçüldü (mm). Preoperatif kaydedilen elektrofizyolojik değerler referans kabul edildi.

2.2.2.1. SEP

Kayıtlar genel anestezi altında gerçekleştirildi.

Uyarı: Uyarı için aktif elektrod (katot) trochanter major ile tuber ischii arasına perkutan olarak siyatik sinire yakın, referans elektrod ise (anod) 3-5mm kaudalinde subkutan olarak yerleştirildi (Şekil 2.4).

Kayıt: Kayıt elektrodları şu düzende yerleştirildi:

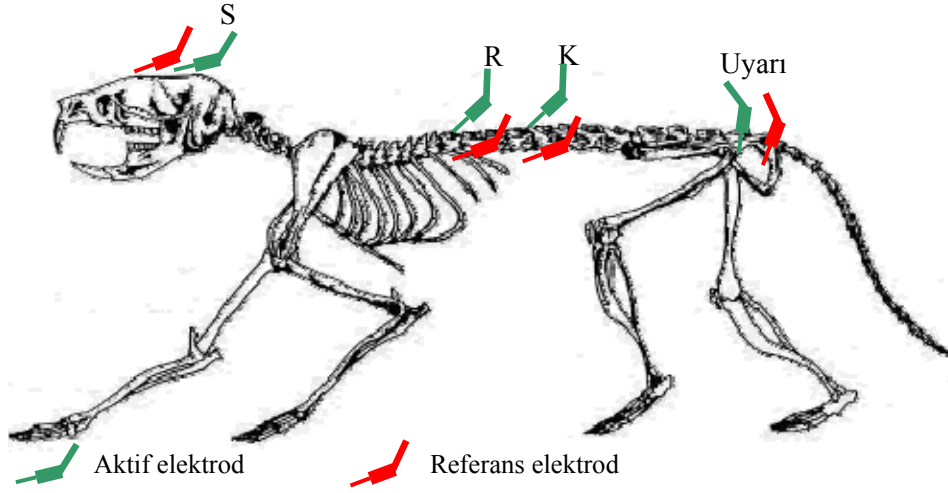
1. Kanal, travmanın kaudali (K): Aktif elektrod L₁-L₂ vertebraları seviyesinde prosessus spinosusların üzerinde subkutan, referans elektrod aynı seviyede 3-5mm laterale paraspinal kasların üzerine subkutan,

2. Kanal, travmanın rostrali (R): Aktif elektrod T₁₁-T₁₂ vertebraları seviyesinde prosessus spinosusların hizasında subkutan, referans elektrod aynı seviyede 3-5mm laterale paraspinal kasların üzerine subkutan,

3. Kanal, saçlı deri-skalp (S): Aktif elektrod orta hatta bregma' nın 5mm kaudaline, referans elektrod ise 5mm rostraline subkutan olarak yerleştirildi (Şekil 2.4.) (OĞUZHANOĞLU ve KURT, 2001).

Toprak elektrodu, kranial torasik bölgede diğer elektrodlara 2-3 cm mesafede subkutan olarak yerleştirildi.

Spinal uyarılmış potansiyel kaydı için siyatik sinir submaksimal seviyede 1Hz frekansında uyarıldı. Uyarı süresi 0,1ms olarak seçildi. Uyarı şiddeti, sol arka ekstremitte pençesinde fark edilebilir kontraksiyon görülene kadar arttırıldı (ortalama 0,4-0,7 mA). Her olgu için 250 kayıt işleminin ortalaması alındı ve bu işlem iki kez tekrarlanarak birbirlerine uyan traseler elde edildi. Kayıt alınırken artefakt rejeksiyon seviyesi; 1. kanalda 500 μ V, 2. ve 3. kanallarda 50 μ V, rejeksiyon başlama zamanı ise 2 milisaniye olarak kullanıldı. Uyarı tipi tek, uyarı tekrarlama zamanı saniyede 2 pulzasyon, amplifier aralığı ise 2,5 mV olarak düzenlendi. Filtre tüm kayıtlar için 3 Hz – 3kHz aralığında, sensitivite ise monitor 20 μ V, store 5 μ V şeklinde ayarlandı.



Şekil 2.4. SEP kaydı amacıyla elektrodların yerleştirilme düzeni (S: Saçlı deriden – skalp kayıt, R: Rostral kayıt, K: Kaudal kayıt, Stim: Siyatik uyarı).

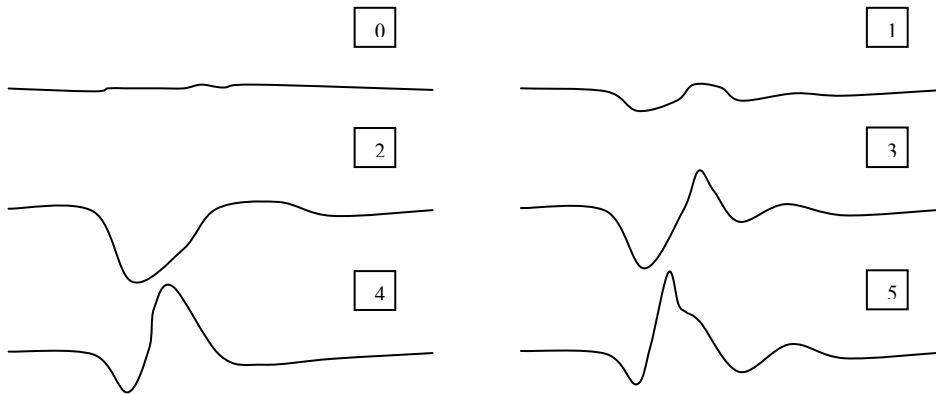
2.2.2.1.1. SEP kayıtlarının değerlendirilmesi

Uyarı bölgesi ile 1, 2 ve 3. kanalların aktif elektrodları arasındaki mesafe ölçülerek kaydedildi (mm).

Kalitatif değerlendirme:

Bu çalışmada posttravmatik SEP kayıtlarındaki injuri potansiyellerinin kalitatif değerlendirmesinde Zileli (ZİLELİ ve ark., 1989) ve Schramm' ın (SCHRAMM ve ark., 1983) skalaları modifiye edilerek derecelendirildi (Şekil 2.5):

0. İzoelektrik çizgi,
1. Major deformasyon, kuşkulu yanıt,
2. Tam injuri potansiyeli: Büyük pozitif defleksiyonun olması ve bunu izleyen ilk negativitenin olmaması veya küçük negatif piklerin olması,
3. Tam olmayan injuri potansiyeli: İlk pozitif defleksiyonun ilk negatif defleksiyondan büyük olması,
4. Morfolojik değişim,
5. Normal yanıt.



Şekil 2.5. Posttravmatik SEP kayıtlarındaki injuri potansiyellerinin derecelendirilmesi.

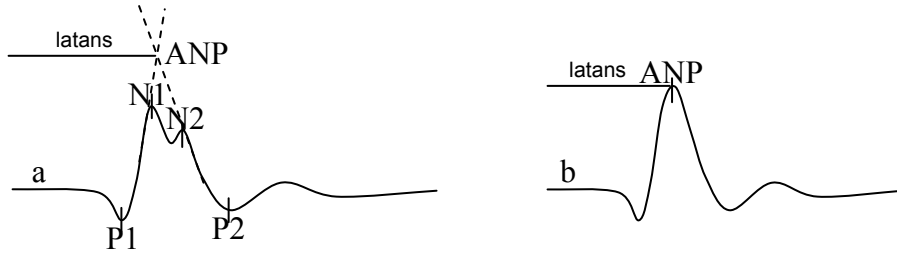
Kantitatif değerlendirme:

Faz sayısı: Negatif pikler sayılarak hesaplandı.

Latans (ms): Kaudal ve rostral bölgelerde kaydedilen negatif ve pozitif pik latansları ile ana negatif potansiyel (ANP) latansları ölçüldü. ANP latansının hesaplanmasında iki küçük negatif pikin çıktığı olgularda izdüşüm (şekil 2.6), tek negatif pikin görüldüğü olgularda ise tepe noktası dikkate alındı.

Amplitüd (μV): Negatif ve pozitif pik aralığı (pik-pik) ölçüldü.

Santral İleti Zamanı (SİZ - Central Conduction Time) (ms): Korteks ve kaudal bölge negatif potansiyellerinin pik latanslarının farkı ölçülerek hesaplandı.



Şekil 2.6. Negatif (N1, N2) ve pozitif (P1, P2) pik latansları ile ana negatif potansiyel (ANP) latansının belirlenmesi; a:İki negatif pikli potansiyellerde iz düşümle latansın belirlenmesi, b: Tek negatif pikli potansiyellerde ANP latansının belirlenmesi.

2.2.2.2. MEP

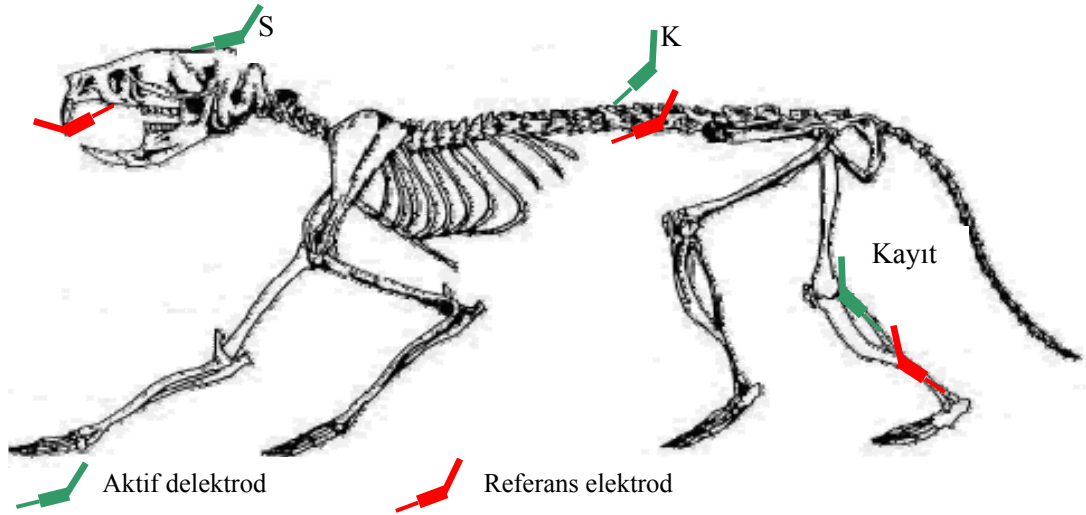
MEP kaydı için supramaksimal uyarı yapıldı (maksimum 100mA, 1ms). Uyarı 5 kez tekrarlanarak benzer olan iki trase kaydedildi.

Uyarı: Supramaksimal şiddette iki farklı seviyeden (hasar seviyesinin rostrali ve kaudali) uyarı gerçekleştirildi. Bu amaçla elektrodlar;

- Kaudal uyarı için: aktif elektrod L₁.L₂ seviyesinde interarkuat ligamente (K), referans elektrod ise aynı seviyede 2-3mm laterale subkutan olarak yerleştirildi.
- Kortikal uyarı için: aktif iğne elektrod orta hatta, bregma' nın 5mm kaudaline subkutan (S), referans iğne elektrod ise palatum durumun orta hattında submukozaya yerleştirildi.

Kayıt: Aktif iğne elektrod ipsilateral gastroknemius kası seviyesinde subkutan, referans elektrod ise aşil tendonu üzerinde subkutan olarak yerleştirildi (Kayıt) (Şekil 2.7).

Toprak elektrodu uyarı ve kayıt kanalları arasında subkutan olarak yerleştirildi.



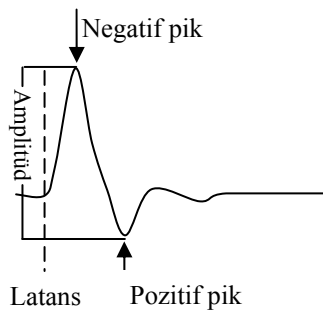
Şekil 2.7. MEP kaydı amacıyla elektrodların yerleştirilme düzeni (S: Kortikal uyarı, K: Kaudal uyarı, Kayıt: M. Gastroknemius' tan kayıt).

2.2.2.2.1. MEP Kayıtlarının Değerlendirilmesi

Amplitüd: Negatif ve pozitif pik aralığı (pik-pik) ölçüldü (mV) (Şekil 2.8).

Latans: İlk negatif pikin başlangıç latansı ölçüldü (ms) (Şekil 2.8).

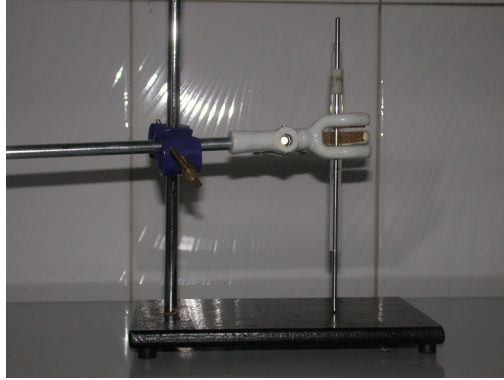
Santral Motor İleti Zamanı (SMİZ): Kortikal (S) ve kaudal (K) uyarılarla elde edilen negatif pik latanslar arasındaki fark olarak hesaplandı (ms).



Şekil 2.8. MEP kaydında pozitif pik, negatif pik, latans ve amplitüd ölçümü.

2.2.2.3. Operasyon

Elektrofizyolojik kayıttan hemen sonra ratlar sternal pozisyonda yatırılarak operasyon bölgesi hazırlandı. Deride 2-3cm' lik bir ensizyonu takiben paravertebral kaslar küt diseksiyonla ekarte edilerek T₁₃ seviyesinde dorsal laminektomi uygulandı. Duramatere zarar verilmeden açığa çıkarılan spinal kord segmenti üzerine, hazırlanan bir düzenek (şekil 2.9) yardımıyla 5cm yükseklikten 10g ağırlığında (50g/cm), 0,3mm kalınlığındaki bir pin ölçülü bir borudan vertikal olarak serbest düşüşe bırakıldı (anestezinin başlangıcından yaklaşık 35dk sonra). Travma sonrası ensizyon hattı rutin şekilde kapatıldı.



Şekil 2.9. Travma oluşturmak amacıyla kullanılan düzenek.

Anestezi süresince ratların rektal ısıları ölçülerek vücut ısısının 35-37 °C aralığında korunması için elektrikli ısıtıcı kullanıldı.

Ratlar operasyondan sonra 6. saatte rastgele 10' aralı 3 gruba (1. grup FTS, 2. grup MP, 3. grup ATP) ayrılarak numaralandırıldı.

FTS Grubu (n=10): Bu gruba operasyondan sonra 6. saatte 1cc FTS (fizyolojik tuzlu su) İP. olarak uygulandı.

MP Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara operasyondan sonraki 6. saatte MPSS (Prednol-L 20 mg ampul, 2ml çözücü, Mustafa Nevzat İlaç Sanayi AŞ.) 1cc çözücünde 30mg/kg İP. olarak uygulandı.

ATP Grubu (n=10): Bu gruptaki ratlara aşağıda anlatıldığı şekilde hazırlanan ATP-MgCl₂ solüsyonu operasyondan sonraki 6. saatte 100µmol/kg dozunda 1cc olarak İP. yolla enjekte edildi.

ATP-MgCl₂' ün Hazırlanması: ATP (Adenosine A.9187 Sigma 100mg, Sigma Kimya) 7.4 pH ve 100 µmol/ml konsantrasyonunda olacak şekilde 1 N NaOH ile deiyonize suda çözülerek hazırlandı. MgCl₂ (MgCl₂.6H₂O) 100µmol/ml konsantrasyon sağlanacak şekilde deiyonize suda çözüldü. Her iki solüsyon eşit hacimde karıştırılarak, 50 µmol/ml konsantrasyon sağlandı ve ATP-MgCl₂ kullanım öncesine kadar buzdolabında saklandı (HICKEY ve ark., 1993).

Postoperatif bakımda bütün ratların idrar keseleri gerektiğinde (en geç 12 saat arayla) palpasyonla boşaltılarak perineal bölgelerinin kuru ve temiz kalması sağlandı. Hematürinin olup olmadığı kaydedildi.

Postoperatif 24, 48 ve 72. saatlerde ratların klinik incelemeleri tekrarlanarak kaydedildi. Tüm ratlarda nörofizyolojik incelemeler 72. saatte operasyondan önce yapıldığı şekilde anestezi altında tekrarlandı.

2.2.2.4. Histopatolojik İnceleme

Genel anestezi altında elektrofizyolojik kayıttan sonra ratlara torakotomi yapılarak transkardial yolla önce 15cc FTS daha sonra %10' luk formalin kelebek set ve 20 cc' lik steril plastik enjektör yardımıyla verilerek perfüzyon sağlandı. Travma uygulanan spinal kord segmentleri histopatolojik muayene için tamponlu formalin içeren cam şişelere alındı. Mikroskopik bakı için alınan spinal kord segmenti %10' luk tamponlu formalin solusyonunda tespit edildi. Formalin tespitindeki doku örnekleri 2-3 mm kalınlıkta ve uygun büyüklüklerde küçültülerek çeşme suyunda 5 saat süre ile yıkandıktan sonra 50, 70, 80, 96 ve 100' lük alkol serilerinde dehidre edildikten sonra ksilol,

ksilollü parafin ve 56-58°C' de parafinde ikişer saat bekletilerek parafinde bloklandı. Her parafin bloktan mikrotom ile 4-6 mikron kalınlığında travmanın merkezinden alınan kesitler hematoksilien-eozin (HE) (LUNA, 1968) ile boyanarak ışık mikroskobunda incelendi.

Elde edilen parametrelere göre oluşan spinal kord hasarı beş farklı mikroskopik sahada, yapılan histopatolojik incelemeler sonunda akson dejenerasyonu, kanama, yangısal hücre infiltrasyonu, nöron dejenerasyonu ve demiyelinasyon yönünden hafif şiddetli (+), orta şiddetli (++) ve şiddetli (+++) şeklinde derecelendirilerek istatistiksel yönden değerlendirildi.

2.2.2.5. İstatistiksel Analiz

Eğimli yüzey testi, modifiye tarlov skalası ve parmak açma testi bulgularının istatistiksel incelemesi Friedman testi ile yapıldı. Histopatolojik bulgular Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İnjury potansiyeli ve faz sayısının istatistiksel incelemesinde ortalamanın zamana göre değişiminde eşleşmiş gruplarda student-t testi, gruplar arası ortalamaların farklılığında ise tekyönlü varyans analizi ve Duncan testi kullanıldı. Bu testlerde önem düzeyi (p); $p > 0,05$:-, $p < 0,05$:-*, $p < 0,01$:-**, $p < 0,001$:-*** olarak belirlendi. Elektrofizyolojik incelemede SEP' teki latans ve amplitüd özellikleri için elde edilen değerler faktöryel düzende iki faktörlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği ile irdelendi. Denemede grup faktörünün FTS, MP ve ATP olmak üzere üç seviyesi; zaman faktörünün de önce ve sonra olmak üzere iki seviyesi vardır. Tekrarlanan ölçümler zaman faktörünün seviyelerinde gerçekleştirildi. (SÜMBÜLOĞLU ve SÜMBÜLOĞLU, 2000).

Motor uyarılmış potansiel (MEP) özelliklerinin değerlendirmesinde amplitüd ve latans özellikleri için elde edilen veriler faktöryel düzende üç faktörlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği ile irdelendi. Denemede grup faktörünün FTS, MP, ATP olmak üzere üç seviyesi; uyarım yeri

faktörünün kaudal ve rostral olmak üzere iki seviyesi ve zaman faktörünün de önce ve sonra olmak üzere iki seviyesi vardır. Tekrarlanan ölçümler uyarım yeri ve zaman faktörünün seviyelerinde tekrarlandı. Santral motor ileti zamanı (SMİZ) özelliği için elde edilen değerler faktöryel düzende iki faktörlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği ile irdelendi. Denemede grup faktörünün FTS, MP ve ATP olmak üzere üç seviyesi; zaman faktörünün önce ve sonra olmak üzere iki seviyesi vardır. Tekrarlanan ölçümler zaman faktörünün seviyelerinde gerçekleştirildi. Kortikal ve kaudalden uyarım ile kaydedilen potansiyellerin amplitüdündeki travma sonrası % değişim oranları tek yönlü varyans analizi tekniği (one way ANOVA) ile irdelendi (SÜMBÜLOĞLU ve SÜMBÜLOĞLU, 2000).

Grup ortalamaları arasındaki farklılığın irdelenmesinde Duncan testi kullanıldı (SÜMBÜLOĞLU ve SÜMBÜLOĞLU, 2000).

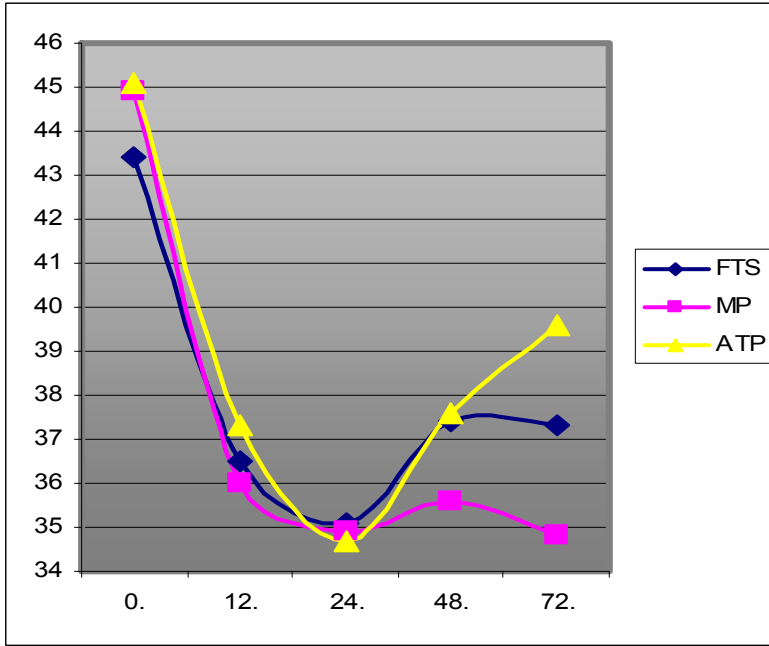
İstatistik incelemede SEP ve MEP: latans, amplitüd, iletim zamanı (SİZ, SMİZ) değerleri için $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Bu çalışmada yapılan klinik muayene sonucunda pnömoni veya sepsisemi bulgusuyla karşılaşılmadı ancak, ATP grubunda 4, FTS grubunda 3 olguda hafif, geçici hematüri görülürken, MP grubunda 8 olguda şiddetli hematüri gözlemlendi.

3.1. Eğimli Yüzey Testi Bulguları

Yapılan istatistiksel incelemede zamana göre eğimli yüzey testi sonuçları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Gruplar arası incelemede ise ATP grubundaki ratların 72. saatte en yüksek derecede durabildikleri izlendi (Çizelge 3.1, Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Eğimli yüzey testi derece değerlerinin zamana göre dağılımının karşılaştırılması.

Çizelge 3.1. Grupların eğimli yüzey testi ortalamalarının karşılaştırılması.

Grup	0. saat	12. saat	24. saat	48. saat	72. saat	p
FTS	43,40±1,14 ^a	36,50±0,67 ^b	35,10±0,79 ^b	37,40±0,93 ^c	37,30±0,99 ^{Ac}	***
MP	44,90±0,64 ^a	36,00±0,39 ^b	34,90±0,48 ^b	35,60±0,79 ^b	34,80±0,87 ^{Bc}	***
ATP	45,10±0,74 ^a	37,30±0,87 ^b	34,70±0,63 ^c	37,60±1,22 ^b	39,60±0,40 ^{Cd}	***
p	-	-	-	-	**	

a, b, c, d: Aynı satırda farklı harfleri taşıyan gruplar farklıdır.

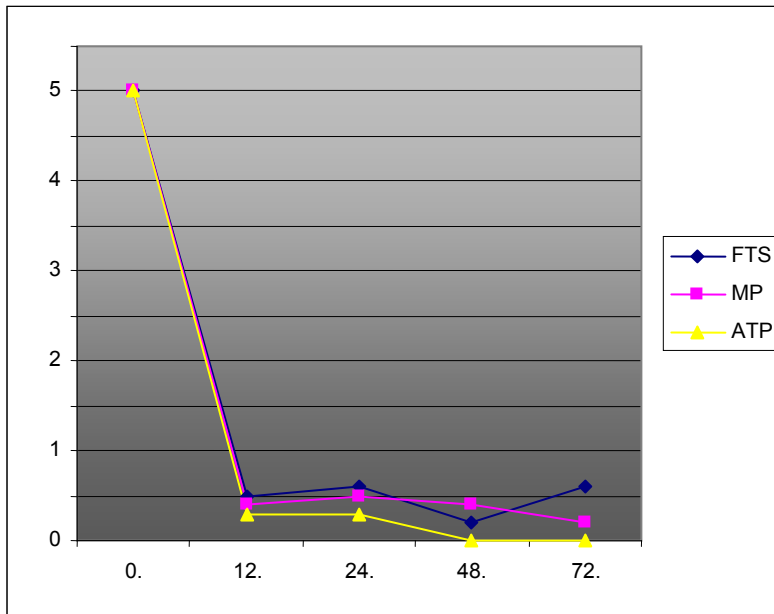
A, B, C: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan gruplar farklıdır.

p: önem düzeyi

- : p > 0,05 * : p < 0,05 ** : p < 0,01 *** : p < 0,001

3.2. Modifiye Tarlov Skalası Bulguları

Modifiye tarlov skalası değerlerinde zamanla oluşan fark anlamlıdır. Bütün gruplarda başlangıç değeri diğer değerlerden anlamlı derecede yüksektir. MP grubunda postoperatif tarlov değerlerinde zamanla değişen anlamlı bir farklılık görülmedi. FTS grubunda operasyondan sonra 24 ve 72. saat değerleri en yüksek, 48. saat değeri en düşük bulundu. ATP grubunda ise değerler 12. ve 24. saatte aynıyken (0,30), 48 ve 72. saatte 0,00 olduğu görülmektedir. FTS grubunun 72. saat tarlov değerleri MP ve ATP grubundan anlamlı derecede yüksektir (Çizelge 3.2, Şekil 3.2).



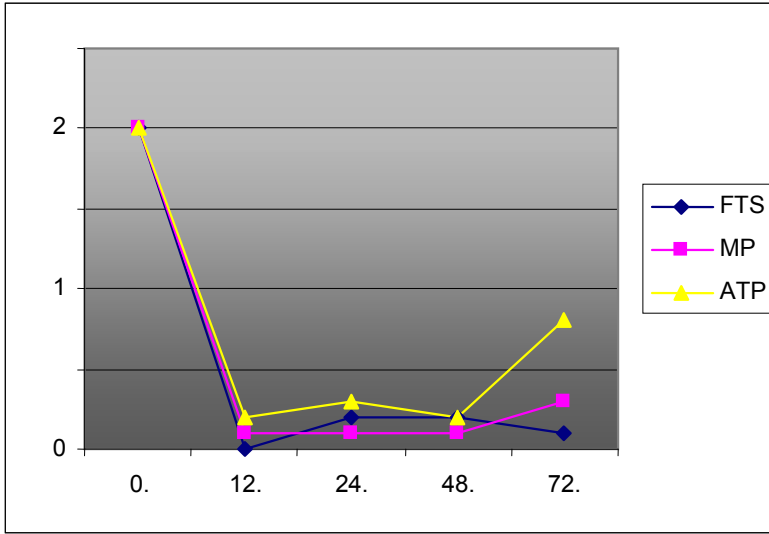
Şekil 3.2. Modifiye tarlov skalası değerlerinin zamana göre dağılımının karşılaştırılması.

Çizelge 3.2. Grupların modifiye tarlov skalası ortalamalarının karşılaştırılması.

Grup	0. saat	12. saat	24. saat	48. saat	72. saat	p
FTS	5,00±0,00 ^a	0,50±0,27 ^c	0,60±0,27 ^b	0,20±0,20 ^d	0,60±0,22 ^{Ab}	* * *
MP	5,00±0,00 ^a	0,40±0,27 ^b	0,50±0,27 ^b	0,40±0,22 ^b	0,20±0,20 ^{Bb}	* * *
ATP	5,00±0,00 ^a	0,30±0,15 ^b	0,30±0,15 ^b	0,00±0,00 ^c	0,00±0,00 ^{Bc}	* * *
p	-	-	-	-	*	

3.3. Parmak Açma Testi Bulguları

Parmak açma testi değerlerindeki grup içi zamana bağlı değişim anlamlı bulunmuştur. ATP grubunda operasyondan sonra 72. saat değeri anlamlı derecede artış göstermiştir. MP ve ATP grubunun 72. saat değerlerinde operasyon sonrası anlamlı artış gözlemlendi. ATP grubunun 72. saat değeri FTS ve MP gruplarından anlamlı derecede yüksektir (Çizelge 3.3, Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Parmak açma testi değerlerinin zamana göre dağılımının karşılaştırılması.

Çizelge 3.3. Grupların parmak açma testi ortalamalarının karşılaştırılması.

Grup	0. saat	12. saat	24. saat	48. saat	72. saat	p
FTS	2,00±0,00 ^a	0,00±0,00 ^c	0,20±0,13 ^b	0,20±0,13 ^b	0,10±0,10 ^{Ad}	***
MP	2,00±0,00 ^a	0,10±0,10 ^b	0,10±0,10 ^b	0,10±0,10 ^b	0,30±0,15 ^{Ac}	***
ATP	2,00±0,00 ^a	0,20±0,13 ^b	0,20±0,13 ^b	0,20±0,13 ^b	0,80±0,25 ^{Bc}	***
p	-	-	-	-	*	

3.4. Elektrofizyolojik Muayene Bulguları

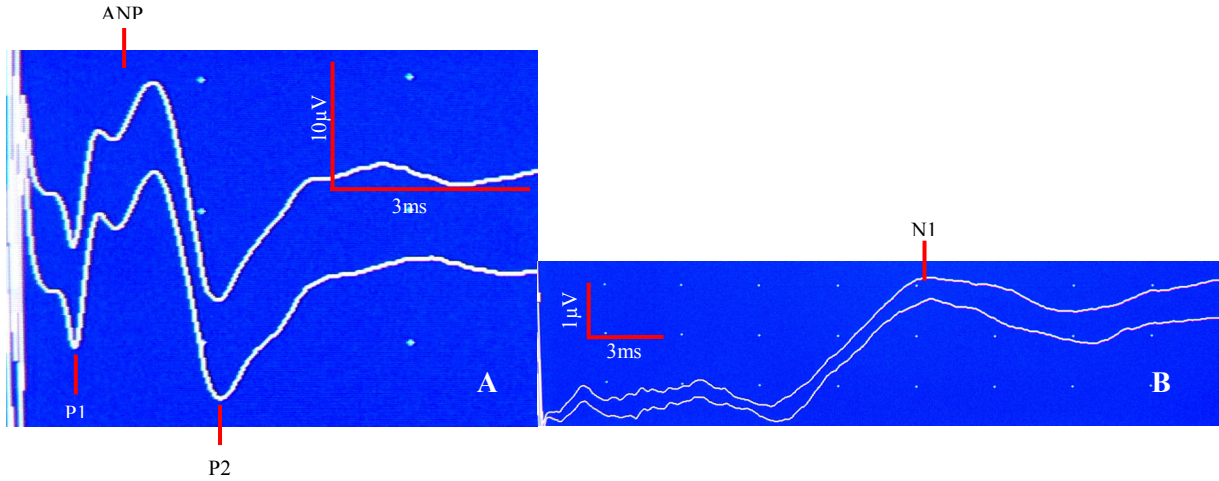
3.4.1. SEP Bulguları

Travma öncesi travma verilecek bölgenin kaudalinden alınan kayıtlarda $0,98\pm0,03\text{ms}$ ' de izlenen küçük pozitif defleksiyonu (P1), geniş tepe latansı ve

amplitüdü sırasıyla $2,38 \pm 0,09\text{ms}$, $202,08 \pm 18,93\mu\text{V}$ olan ANP (Ana Negatif Potansiyel)' in izlediği ve son olarak $4,31 \pm 0,17\text{ms}$ ' de sınırları belirgin olmayan geniş bir pozitif defleksiyon (P2) gözlemlendi.

Travma öncesi travma verilecek bölgenin rostralinden alınan kayıtlarda $1,16 \pm 0,07\text{ms}$ ' de izlenen küçük pozitif defleksiyonu (P1), geniş tepe latansı ve amplitüdü sırasıyla $2,37 \pm 0,17\text{ms}$, $23,08 \pm 6,91\mu\text{V}$ olan ANP (Ana Negatif Potansiyel)' in izlediği ve son olarak $4,30 \pm 0,32\text{ms}$ ' de sınırları belirgin olmayan geniş bir pozitif defleksiyon (P2) gözlemlendi.

Kortikal SEP' te ise travma öncesi negatif piki belirgin, trifazik (N1) bir potansiyel $13,89 \pm 0,73\text{ms}$ ' de kaydedildi (Şekil 3.4).

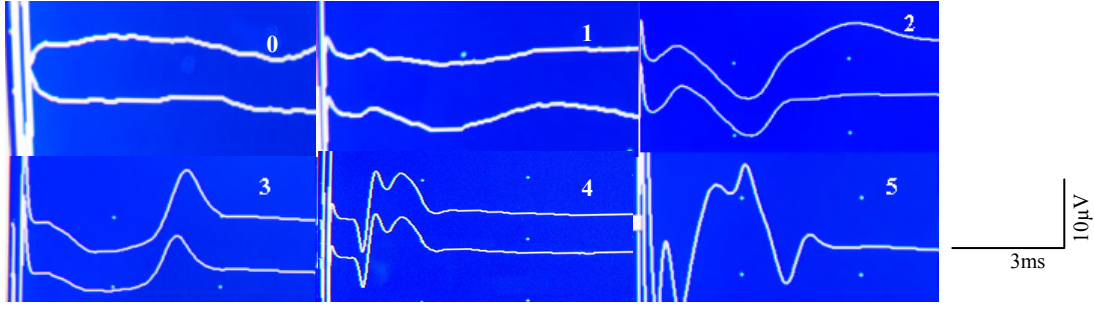


Şekil 3.4. Travma öncesi spinal (A) ve kortikal (B) kayıtlarda elde edilen potansiyellerin görünümü.

3.4.1.1. Kalitatif SEP Bulguları

Bütün gruplarda rostral injuri skoru kaudalden düşük bulundu. Kaudal injuri potansiyeli skoru bütün gruplarda aynı bulunurken rostral injuri potansiyeli skoru ATP grubunda, FTS ve MP grubundan daha düşük bulundu (çizelge 3.4).

Bu çalışmada travma sonrası spinal SEP kayıtlarındaki injuri potansiyellerinin kalitatif değerlendirmesinde Zileli ve Schramm' ın skalaları modifiye edilerek derecelendirildi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5. Örnek injuri potansiyelleri. 0: izoelektrik çizgi, 1: major deformasyon, kuşkulu yanıt, 2: tam injuri potansiyeli, 3: tam olmayan injuri potansiyeli, 4: morfolojik değişim, 5: normal yanıt.

Çizelge 3.4. Kalitatif SEP değerlerinin (injuri potansiyeli) istatistiksel karşılaştırması.

	Kaudal injuri potansiyeli		Rostral injuri potansiyeli		p
Grup	n	X±SD	n	X±SD	
FTS	10	4,30±0,48	10	2,00±0,94 ^A	**
MP	10	4,30±0,48	10	1,70±1,70 ^A	**
ATP	10	4,30±0,48	10	0,60±0,70 ^B	**
p		-		*	

3.4.1.2. Kantitatif SEP Bulguları

Elde edilen SEP değerleri ve hesaplamaları çizelge 3.5 ve çizelge 3.6' da sunulmuştur.

Çizelge 3.5. Travmanın kaudal ve rostralinden kaydedilen kantitatif SEP özelliklerine ait latans (ms) ve amplitüd (μ V) değerleri ($\pm$ Standart hata).

Kaudal	FTS												
	n	P1	n	P2	n	N1	n	ANP	n	N2	n	Amp	%
Önce	10	0,92±0,03	10	4,75±0,19	10	1,73±0,12	10	2,40±0,09	8	3,22±0,18	10	294,40±31,39	-39,00±8,00
Sonra	10	1,13±0,04	10	5,92±0,37	9	2,86±0,34	9	3,31±0,23	4	4,03±0,18	10	169,39±17,91	
Kaudal	MP												
	n	P1	n	P2	n	N1	n	ANP	n	N2	n	Amp	%
Önce	10	0,93±0,02	10	3,97±0,39	10	2,07±0,15	10	2,33±0,17	6	3,29±0,16	10	198,83±40,44	-65,58±9,21
Sonra	10	1,08±0,06	10	4,19±0,26	10	2,18±0,20	10	2,33±0,14	3	2,98±0,37	10	46,35±10,92	
Kaudal	ATP												
	n	P1	n	P2	n	N1	n	ANP	n	N2	n	Amp	%
Önce	10	1,10±0,08	10	4,22±0,26	10	2,08±0,20	10	2,42±0,18	7	2,87±0,29	10	113,40±24,59	-56,79±10,09
Sonra	10	1,03±0,06	10	5,47±0,27	10	2,38±0,15	1	2,56±0,14	3	3,37±0,20	10	37,00±9,45	

Rostral	FTS												
	n	P1	n	P2	n	N1	n	ANP	n	N2	n	Amp	%
Önce	10	1,21±0,09	10	4,74±0,32	10	1,83±0,12	10	2,62±0,25	9	3,25±0,22	10	33,72±9,19	-63,02±10,09
Sonra	10	1,21±0,09	10	5,21±0,52	8	3,02±0,53	8	3,16±0,49	-	-	10	6,79±1,31	
Rostral	MP												
	n	P1	n	P2	n	N1	n	ANP	n	N2	n	Amp	%
Önce	10	1,08±0,03	10	3,81±0,25	10	1,81±0,14	10	2,15±0,12	6	2,67±0,23	10	25,70±4,35	-51,36±28,17
Sonra	6	1,18±0,17	3	4,88±0,67	6	2,32±0,45	6	2,43±0,42	-	-	6	7,12±2,13	
Rostral	ATP												
	n	P1	n	P2	n	N1	n	ANP	n	N2	n	Amp	%
Önce	10	1,16±0,04	10	4,44±0,41	10	2,02±0,16	10	2,37±0,12	7	2,99±0,32	10	20,10±6,30	-90,56±1,52
Sonra	2	1,13±0,14	1	4,17± -	1	2,28± -	1	2,28± -	-	-	2	0,95±0,15	

Çizelge 3.6. SEP' te Kortikal latans (ms) ve SİZ (ms) değerleri.

SEP	FTS			
	N	Kortikal	n	SİZ
Önce	8	14,34±0,76	8	12,03±0,79
Sonra	3	17,10±1,44	3	15,00±2,05

SEP	MP			
	N	Kortikal	n	SİZ
Önce	8	14,96±2,13	8	12,66±1,10
Sonra	2	31,15±0,50	2	28,90±0,50

SEP	ATP			
	N	Kortikal	n	SİZ
Önce	7	17,90±1,03	7	15,59±1,11
Sonra	-	-	-	-

Kaudal birinci pozitif dalga latansı (KP1), K birinci negatif negatif dalga latansı (KN1), Kaudal ana negatif potansiyel (K-ANP), Santral ileti zamanı (SİZ) ve kortikal latans özellikleri için yapılan varyans analizi sonucunda zaman x grup interaksyonu istatistik yönden önemli bulundu. KP1 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığı zaman ATP grubunda travma öncesi değer FTS ve MP grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi. Buna karşın travma öncesinde gruplar arası karşılaştırmada KN1, K-ANP, SİZ ve kortikal latans değerlerinde istatistik olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.

Kaudal ikinci pozitif dalga latansı (KP2) ve K amplitüd değerlerinin zaman x grup interaksyonu incelendiğinde travma öncesi ile sonrası değerleri arasında önemli bir fark görülmedi. Buna karşın KP2 MP grubunda diğer gruplardan daha düşük, K amplitüd değeri FTS grubunda diğer gruplardan daha yüksek bulundu.

Rostral birinci negatif dalga latansı (RN1) ve R amplitüd özelliği için yapılan varyans analizi sonucunda zaman x grup interaksyonu istatistik olarak önemli değildir. Travma öncesi RN1 değerinde travmadan sonra önemli derecede artış izlenirken R amplitüd değerinde önemli derecede azalma gözlemlendi.

Rostral ANP latansı (R-ANP) FTS grubunda (2,98±0,22ms) MP (2,18±0,25ms) grubundan daha yüksek bulundu. Bu parametre için yapılan varyans analizi sonucunda zaman x grup interaksyonu istatistik olarak önemli değildir.

Birinci pozitif dalga (P1) için yapılan varyans analizinde travma öncesinde rostral değerlerin kaudal değerlerden anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi.

Travma öncesi spinal amplitüd değerleri (K-amplitüd, R-amplitüd) için yapılan varyans analizi sonucunda kaudal bölgede gruplar arasında farklılık görülürken rostralde gruplar arasında farklılık gözlenmedi. Kaudal ve rostral amplitüd değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplarda rostralde daha düşük değerler gözlemlendi (çizelge 3.7, şekil 3.6).

Çizelge 3.7. Kantitatif SEP değerlerinin istatistiksel karşılaştırması.

KP1 (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	10	0,92±0,05 ^{bB}	10	0,93±0,05 ^{bA}	10	1,10±0,05 ^{aA}
Sonra	10	1,13±0,06 ^{aA}	10	1,08±0,06 ^{aA}	10	1,03±0,06 ^{aA}

KN1 (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	9	1,65±0,16 ^{aB}	10	2,07±0,15 ^{aA}	10	2,08±0,15 ^{aA}
Sonra	9	2,87±0,25 ^{aA}	10	2,18±0,23 ^{bA}	10	2,38±0,23 ^{abA}

K-ANP (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	9	2,39±0,16 ^{aB}	10	2,33±0,15 ^{aA}	10	2,42±0,15 ^{aA}
Sonra	9	3,31±0,18 ^{aA}	10	2,33±0,17 ^{bA}	10	2,56±0,17 ^{bA}

SİZ (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	3	10,64±1,20 ^{aA}	2	12,13±1,47 ^{aB}	-	-
Sonra	3	15,00±1,69 ^{bA}	2	28,90±2,07 ^{aA}	-	-

Kortikal (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	3	12,96±0,93 ^{aB}	2	14,83±1,13 ^{aB}	-	-
Sonra	3	17,10±1,20 ^{bA}	2	31,15±1,47 ^{aA}	-	-

	n	FTS	n	MP	n	ATP
KP2 (ms)	10	5,34±0,20 ^a	10	4,08±0,20 ^b	10	4,85±0,20 ^a

	n	FTS	n	MP	n	ATP
K-amplitüd (µV)	10	231,90±18,94 ^a	10	122,59±18,94 ^b	10	75,00±18,94 ^b

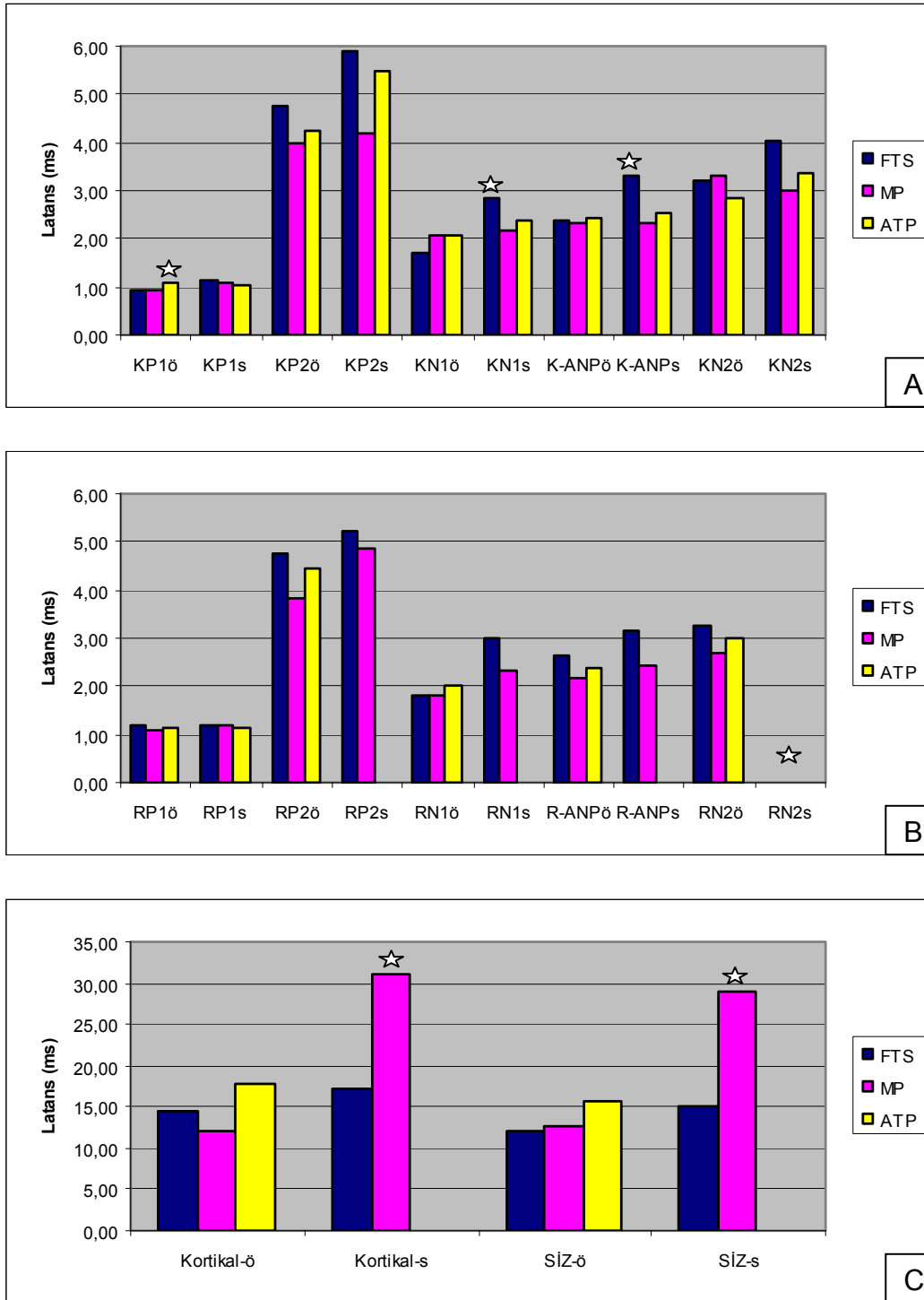
	n	RN1 (ms)
Önce	14	1,77±0,11 ^B
Sonra	14	2,67±0,36 ^A

(µV)	n	R-amplitüd
Önce	18	23,08±6,91 ^B
Sonra	18	4,95±1,28 ^A

	n	FTS	n	MP	n	ATP
R-ANP (ms)	16	2,98±0,22 ^a	12	2,18±0,25 ^b	-	-

	n	P1 önce
Kaudal (ms)	30	0,98±0,31 ^B
Rostral (ms)	30	1,15±0,03 ^A

Amplitüd ö (µV)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Kaudal	10	294,40±32,79 ^{aA}	10	198,83±32,79 ^{bA}	10	113,00±32,79 ^{cA}
Rostral	10	33,72±6,91 ^{aB}	10	25,70±6,91 ^{aB}	10	20,09±6,91 ^{aB}



Şekil 3.6. SEP latans değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

☆ KP1-ö ATP grubunda diğer gruplardan farklı bulundu. KN1-s, K-ANP-s değeri FTS grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu (A). Ayrıca travma sonrası, kortikal latans ve SİZ değerleri MP grubunda FTS grubundan daha yüksektir (C). Travma sonrası RN2' nin bütün olgularda şekillenmediği tespit edildi (B).

Varyans analizi sonucunda RP1, RP2 ve KN2 latans değerleri ile K-amplitüd yüzde ve R-amplitüd yüzde değişim özelliklerinin zaman seviye ortalamaları (travma öncesi – travma sonrası) arasındaki farklılıklar istatistik olarak önemli bulunmadı. Travma öncesi P2, N1, ANP ve N2 özellikleri için yapılan varyans analizi sonucunda kaudal ve rostral seviyeler arasındaki farklılıklar istatistik olarak önemli bulunmadı (çizelge 3.8). Veri yetersizliği nedeniyle RN2 özelliği istatistiksel olarak incelenemedi.

Çizelge 3.8. İstatistik olarak anlamlı bulunmayan diğer kantitatif SEP değerleri.

RP1 (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	10	1,21±0,07	6	1,06±0,09	2	1,22±0,16
Sonra	10	1,21±0,10	6	1,18±0,13	2	1,13±0,23

RP2 (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	10	4,74±0,31	3	3,88±0,56	-	-
Sonra	10	5,21±0,50	3	4,88±0,91	-	-

KN2 (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	3	3,39±0,33	2	3,09±0,40	3	2,57±0,33
Sonra	3	4,21±0,21	2	3,24±0,25	3	3,37±0,21

(µV)	n	FTS	n	MP	n	ATP
K-amplitüd %	10	-38,99±9,14	6	-65,58±9,14	2	-56,79±9,14

(µV)	n	FTS	n	MP	n	ATP
R-amplitüd %	10	-63,02±14,83	6	-51,36±19,14	2	-90,56±33,15

P2 önce (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Kaudal	10	4,75±0,29	10	3,97±0,29	10	4,22±0,29
Rostral	10	4,74±0,33	10	3,81±0,33	10	4,44±0,33

N1 önce (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Kaudal	10	1,73±0,16	10	2,07±0,16	10	2,08±0,16
Rostral	10	1,83±0,14	10	1,81±0,14	10	2,02±0,14

ANP önce (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Kaudal	10	2,40±0,15	10	2,33±0,15	10	2,42±0,15
Rostral	10	2,62±0,18	10	2,15±0,18	10	2,37±0,18

N2 önce (ms)	n	FTS	N	MP	n	ATP
Kaudal	7	3,27±0,19	5	3,35±0,23	5	2,56±0,23
Rostral	7	3,15±0,25	5	2,72±0,30	5	2,60±0,30

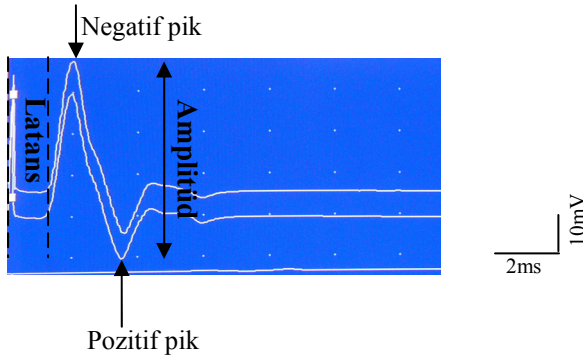
Spinal SEP' te kaydedilen potansiyellerin faz sayıları: Travmadan sonra kaudal faz sayısında meydana gelen azalma sadece FTS grubunda anlamlı bulundu. Rostral faz sayısında meydana gelen azalma ATP grubunda daha anlamlı olmakla birlikte bütün gruplarda anlamlı bulundu. Gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (çizelge 3.9).

Çizelge 3.9. Spinal SEP' te kaydedilen potansiyellerin faz sayıları.

	Kaudal faz sayısı ö		Kaudal faz sayısı s		p	Rostral faz sayısı ö		Rostral faz sayısı s		p
Grup	n	X±SD	n	X±SD		n	X ± SD	n	X ± SD	
FTS	10	2,80±0,63	10	1,60±1,17	*	10	2,90±0,57	10	1,40±1,26	*
MP	10	2,90±0,57	8	2,38±0,74	-	10	2,70±0,67	10	0,70±0,95	*
ATP	10	2,80±0,42	10	2,40±1,07	-	10	2,80±0,63	10	0,30±0,95	*
p		-		-			-		-	

3.4.2. MEP Bulguları

Motor uyarılmış potansiyel kayıtlarının amplitüd ve latans değerleri ölçüldü (Şekil 3.7).



Şekil 3.7. Motor uyarılmış potansiyel kayıtlarında amplitüd ve latans ölçümü.

Amplitüd özelliği için yapılan varyans analizi sonucunda grup faktörünün seviyeleri arasındaki fark istatistik olarak önemli değil ancak uyarım yeri x zaman interaksyonu istatistik olarak önemlidir. Kaudal uyarım ile kaydedilen potansiyellerin amplitüd değerlerinin hem travmadan önce hem de travmadan sonra kortikal uyarımla kaydedilenden daha büyük olduğu gözlemlendi. Travmadan sonra kortikal uyarımla kaydedilen potansiyellerin amplitüdünde anlamlı derecede düşme izlendi. Buna karşın kaudalden uyarımla elde edilen değerlerde anlamlı değişim gözlemlenmedi.

Latans özelliği için yapılan varyans analizi sonucunda uyarım yeri x grup x zaman interaksyonu istatistik olarak anlamlı bulundu. Travmadan sonra kortikal uyarımla kaydedilen potansiyelin başlangıç latansı tüm gruplarda anlamlı derecede artma kaydederken kaudal değerlerde önemli bir değişim gözlenmedi. Travma sonrasında kortikal uyarımla kaydedilen potansiyelin başlangıç latansı FTS grubunda diğer gruplardan daha yüksek bulundu. Bir başka söylemle FTS grubunda iletinin daha yavaş olduğu görülmektedir. Buna karşın kaudal değerler arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Santral motor ileti zamanı (SMİZ) özelliği için yapılan varyans analizi sonucunda zaman x grup interaksyonu istatistik olarak önemli bulundu. Travmadan önce gruplar arasında fark gözlenmedi. Travmadan sonra FTS grubunda diğer gruplardan daha geç iletildiği izlendi (çizelge 3.10, şekil 3.8).

Çizelge 3.10. Operasyondan önce ve sonraki MEP değerlerinin (Amplitüd, Latans ve SMİZ) Duncan sonuçları aşağıdaki gibidir.

Amplitüd (mV)	n	Kortikal	n	kaudal
Önce	21	13,26±1,52 ^{bA}	21	48,33±2,82 ^{aA}
Sonra	21	0,50±0,12 ^{bB}	21	49,92±3,06 ^{aA}

Latans (ms)	FTS				MP				ATP			
	n	Kortikal	N	kaudal	n	kortikal	n	kaudal	n	kortikal	n	kaudal
Önce	7	6,39±0,26 ^{aBA}	7	0,98±0,09 ^{bAA}	6	5,99±0,28 ^{aBA}	6	0,77±0,09 ^{bAA}	8	6,37±0,24 ^{aBA}	8	0,85±0,08 ^{bAA}
Sonra	7	7,79±0,27 ^{aAA}	7	1,04±0,05 ^{bAA}	6	6,56±0,29 ^{aAB}	6	0,92±0,06 ^{bAA}	8	6,79±0,26 ^{aAB}	8	0,98±0,05 ^{bAA}

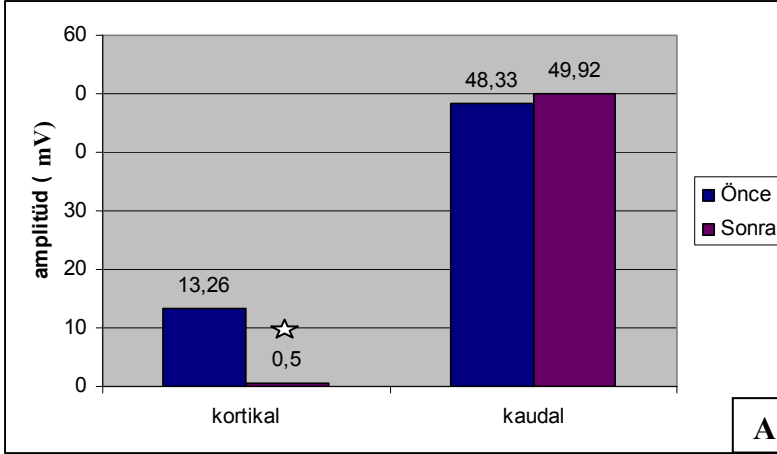
A, B: gruplar arası farkı göstermektedir.

SMİZ (ms)	n	FTS	n	MP	n	ATP
Önce	7	5,41±0,25 ^{aB}	6	5,23±0,28 ^{aA}	8	5,52±0,24 ^{aA}
Sonra	7	6,75±0,26 ^{aA}	6	5,64±0,28 ^{bA}	8	5,81±0,24 ^{bA}

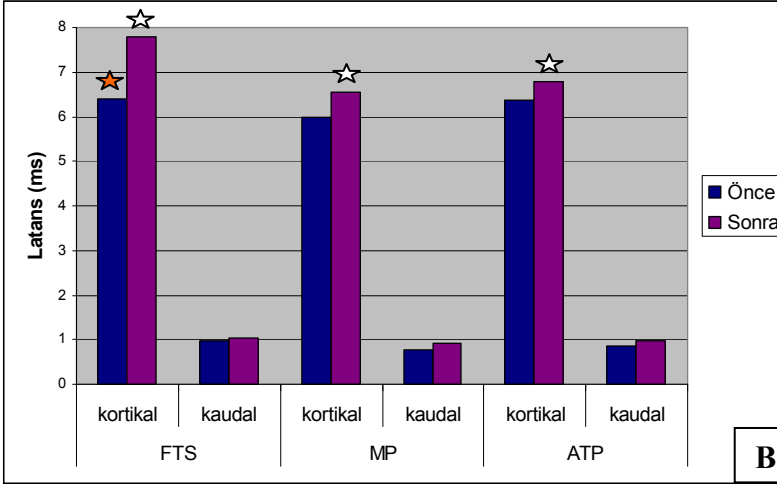
Amplitüd kortikal yüzde değişim ve amplitüd kaudal yüzde değişim özellikleri için yapılan varyans analizi sonucunda her iki özellik için de grup faktörünün seviye ortalamaları arasındaki farklılıklar istatistik olarak önemli bulunmadı (çizelge 3.11).

Çizelge 3.11. İstatistik olarak anlamlı bulunmayan MEP amplitüd değerlerindeki yüzde değişim.

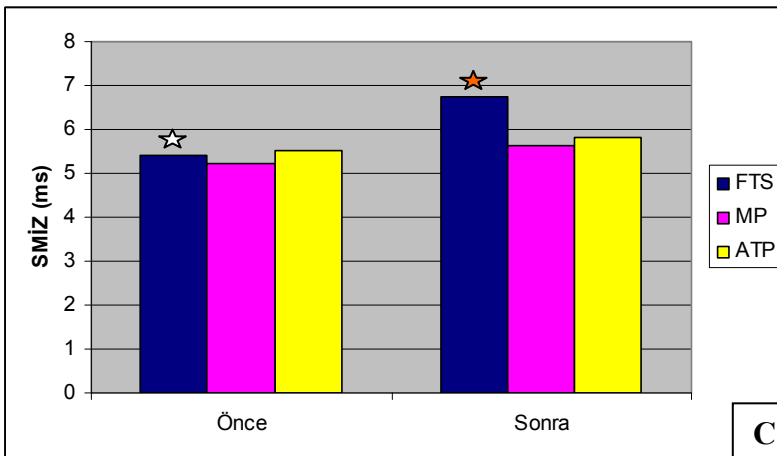
(mV)	n	FTS	n	MP	n	ATP
kortikal amplitüd %	7	-95,59±0,92	6	-96,44±1,05	8	-95,10±1,92
kaudal amplitüd %	10	12,71±7,52	10	5,57±9,74	10	-7,56±9,25



☆ Kortikal uyarımla elde edilen amplitüd değerindeki düşüş anlamlıdır. Kaudal ve kortikal uyarımla elde edilen amplitüd değerleri arasında da anlamlı fark vardır.



★ Travma sonrası kortikal uyarımla elde edilen latans değerindeki artış anlamlıdır. ☆ Travma sonrası kortikal uyarımla elde edilen latans değeri FTS grubunda diğer gruplardan anlamlı derecede yüksektir. Travma sonrası kortikal uyarımla FTS, MP ve ATP grubunda sırasıyla 7, 6, ve 8 olguda yanıt alındı.

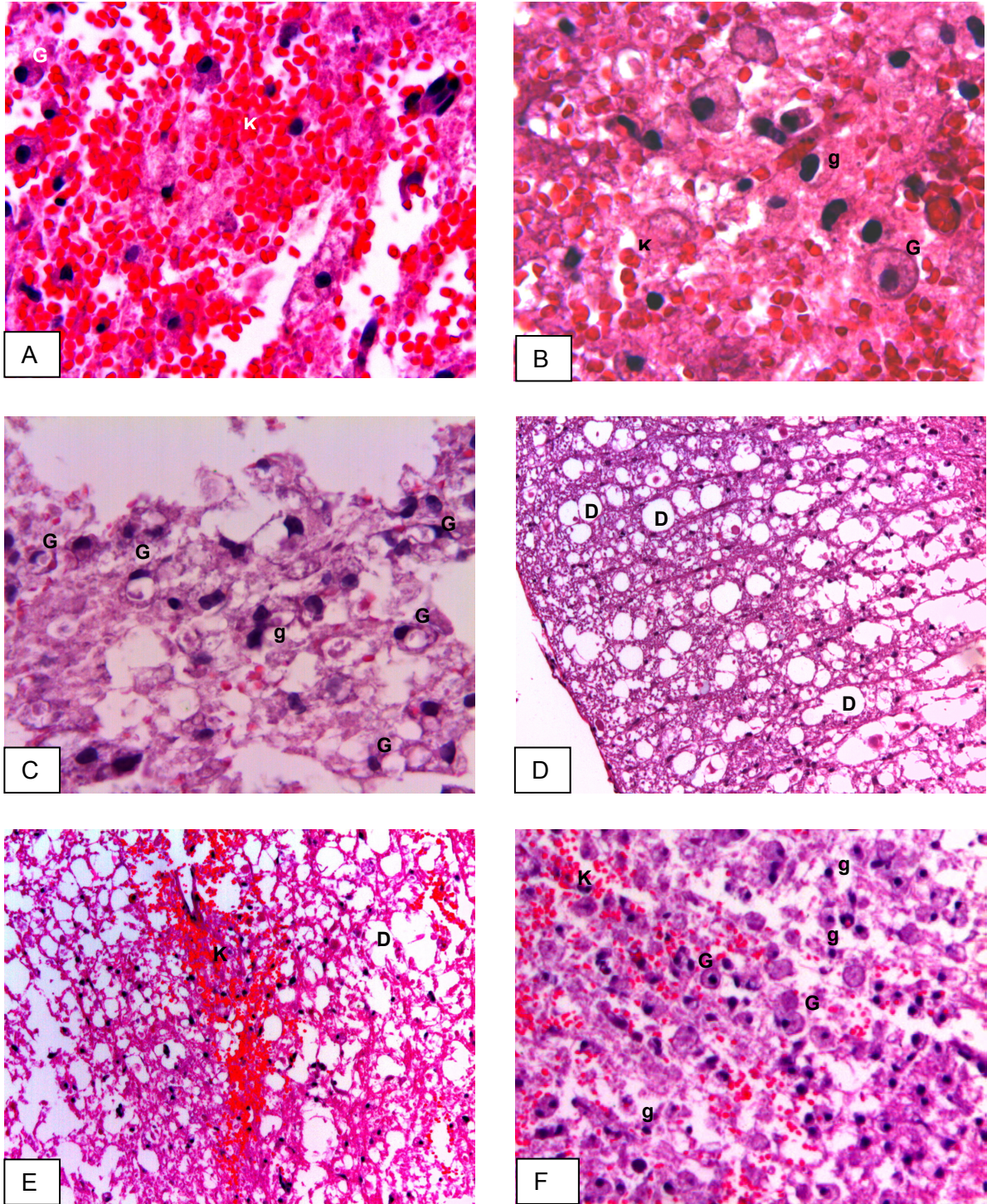


☆ Travma sonrası hesaplanan SMİZ FTS grubunda anlamlı artış gösterdi. ★ Travma sonrası SMİZ FTS grubunda diğer gruplardan yüksek bulundu.

Şekil 3.8. İstatistik olarak anlamlı bulunan MEP değerlerinin karşılaştırılması. **A** (Amplitüd-mV), **B** (Latans-ms), **C** (SMİZ-ms).

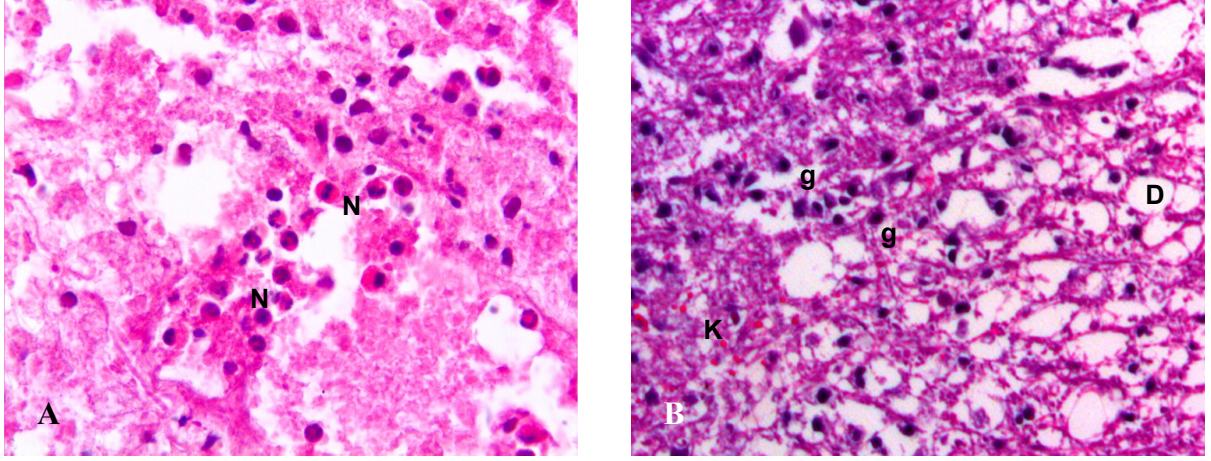
3.5. Histopatolojik Bulgular

Histopatolojik incelemelerde; travma uygulanan bölgelerin proksimallerinden yapılan kesitlerde keskin sınırlı, bazılarında miyelin kırıntılarının da bulunduğu demiyelinasyon alanları gözlemlendi. Bu alanların etrafı yoğunlukla kanama alanlarıyla çevrili bulundu. Substantia griseadaki kanama ve demiyelinasyon alanları kanalis sentralise yakın olarak gözlenmekteydi. Yine bu alanların etrafında değişen şiddette gliosis, aksonal dejenerasyon ve gitter hücreleri fark edildi. Ayrıca nöronlarda dejeneratif, kısmen nekrotik ve atrofik değişiklikler ile nöronofaji saptandı. Bazı nöronlarda ise Nissl granülleri belirgindi. Travma uygulanan bölge ve bu bölgenin distalinden yapılan kesitlerde de saptanan bulgular diğerlerine benzerlik gösterdi. Ancak travma uygulanan bölgelere oranla bu bölgede saptanan kanama alanları çok belirgindi ve yer yer demiyelinasyon alanlarının etrafında gemistositik astrositler de bulunuyordu. Ayrıca, distalden yapılan kesitlerin bazılarında nöroplazmada vakuoller dikkati çekmekteydi. Lezyonların dağılımı açısından substantia albadaki değişiklikler substantia griseaya göre daha belirgindi. Dorsal ve ventral kornular arasında ise lezyonların dağılımı bakımından herhangi bir farklılık görülmedi. Ayrıca, her üç bölgede de değişen şiddette ödematöz değişiklikler görüldü (Şekil 3.9).



Şekil 3.9. A: Hafif şiddetli gitter hücreleri artışı ve orta şiddetli kanama (MP grubu). HE, x400., B: Hafif şiddetli gitter, glia hücre artışı ve orta şiddetli kanama (FTS grubu). HE, x400., C: Hafif şiddetli gitter ve glia hücre artışı (ATP grubu). HE, x400., D: Şiddetli demiyelinasyon (FTS grubu). HE, x100., E: Orta şiddetli demiyelinasyon (MP grubu). HE, x100., F: Hafif şiddetli kanama, gitter ve glia hücre artışı (ATP grubu). HE, x100.
D: Demiyelinasyon, g: Glia hücresi, G: Gitter hücresi, K: Kanama

Histopatolojik bulguların genel karakteri üç grupta da birbirine benzemekte olup sadece şiddetlerinde farklılıklar vardır (Çizelge 3.12, 3.13, 3.14). Ancak ATP grubunda bir ve MP grubunda birkaç olguda, tüm bu bulgulara ek olarak travma uygulanan bölgede meninkslerde ve parankimde nötrofil lökositler görülmüştür (Şekil 3.10).



Şekil 3.10. A: Substansiya albada nötrofil lökositler (MP grubu) HE, X100. B: Hafif şiddetli kanama, gliosis ve orta şiddetli demiyelinasyon (ATP grubu) HE, x100. N: Nötrofil lökosit, D: Demiyelinasyon, g: Glia hücresi, K: Kanama.

Beş farklı mikroskobik sahada, yapılan histopatolojik incelemeler sonunda saptanan lezyonlar, hafif şiddetli (+), orta şiddetli (++) ve şiddetli (+++) şeklinde derecelendirildi (Çizelge 3.12, 3.13, 3.14).

Çizelge 3.12. FTS grubunda histopatolojik değişiklikler ve derecelendirmesi.

N o	Histopatolojik Bulgular								
	Akson d.	Kanama	Yangısal hücre infiltrasyonu					Nöron d.	Demiye linasyon
			PMH	MNH	Gitter hücre	Gemistositik astrost	Glios		
1	+	+++	-	-	++	-	+	+	+++
2	+	++	-	-	+	-	+	+	++
3	+	++	-	-	+	-	+	+	+++
4	+	++	-	-	+	-	+	+	++
5	-	++	-	-	+	-	+	+	++
6	+	-	-	-	-	-	-	-	+
7	+	-	-	-	-	-	-	-	+++
8	-	+	-	-	-	-	-	-	+
9	-	+	-	-	-	-	+	+	-
10	+	++	-	-	+	-	+	+	+++

Çizelge 3.13. MP grubunda histopatolojik değişiklikler ve derecelendirmesi.

N o	Histopatolojik Bulgular								
	Akson d.	Kanama	Yangısal hücre infiltrasyonu					Nöron d.	Demiye Linasyon
			PMH	MNH	Gitter hücre	Gemistositik astrost	Glios		
1	+	++	+	-	+	-	+	+	++
2	+	++	-	-	+	-	+	+	+
3	+	+	-	-	+	-	+	+	++
4	+	-	-	-	+	-	+	+	+
5	+	-	+	-	+	-	+	+	+
6	+	++	+	-	+	-	+	+	++
7	+	++	+	-	+	-	+	+	++
8	+	++	+	-	+	-	+	+	++
9	+	++	+	-	+	-	+	+	++
10	+	++	+	-	+	-	+	+	++

Çizelge 3.14. ATP grubunda histopatolojik değişiklikler ve derecelendirmesi.

N o	Histopatolojik Bulgular								
	Akson d.	Kanama	Yangısal hücre infiltrasyonu					Nöron d.	Demiye Linasyon
			PMH	MNH	Gitter hücre	Gemistositik astrost	Glios		
1	+	++	-	-	+	-	+	-	++
2	+	-	-	-	+	-	+	-	+
3	+	+	-	-	+	-	+	-	++
4	+	-	-	-	+	-	+	-	+
5	+	-	+	-	+	-	+	+	+
6	+	-	-	-	+	-	+	+	+
7	+	-	-	-	+	+	+	-	++
8	+	+	-	-	+	+	+	+	++
9	+	-	-	-	-	-	+	-	++
10	+	+	-	-	+	+	+	+	++

d.: dejenerasyon

FTS grubunda 3 olguda akson dejenerasyonu gözlenmezken MP ve ATP grubundaki bütün ratlarda hafif şiddetli akson dejenerasyonu gözlemlendi. FTS grubunda iki olguda kanama gözlenmezken, iki olguda hafif şiddetli, beş olguda orta şiddetli ve bir olguda şiddetli kanama gözlemlendi. MP grubunda iki olguda kanama

gözlenmezken bir olguda hafif şiddetli ve diğer olgularda orta şiddetli kanama gözlemlendi. ATP grubunda ise bir olguda orta şiddetli, üç olguda hafif şiddetli kanama bulgusu varken diğer olgularda bakılan sahalarda kanamaya rastlanılmadı. FTS grubunda polimorf hücreye hiçbir olguda rastlanılmazken ATP grubunda bir olguda, MP grubunda ise 7 olguda hafif şiddetli görüldü. MNH' ye hiçbir olguda rastlanılmadı. FTS grubunda 4 olguda gitter hücresi görülmezken bir olguda orta şiddetli, 5 olguda hafif şiddetli bulundu. MP grubundaki bütün olgularda, ATP grubunda dokuz olguda hafif şiddetli gitter hücresi gözlemlendi. Gemistositik astrosit sadece ATP grubunda 3 olguda hafif şiddetli olarak değerlendirildi. Gliosis FTS grubunda 3 olguda görülmezken diğer bütün olgularda hafif şiddetli bulundu. Nöron dejenerasyonu FTS grubunda 3, ATP grubunda 6 olguda gözlenmezken, kalan bütün olgularda hafif şiddetli olarak değerlendirildi. Demiyelinasyon FTS grubunda bir olguda gözlenmezken, 2 olguda hafif şiddetli, 3 olguda orta şiddetli, 4 olguda da şiddetli gözlemlendi. MP grubunda 3, ATP grubunda 4 olgu hafif şiddetli kalanlarda orta şiddetli demiyelinasyon olarak değerlendirildi (Çizelge 3.12, 3.13, 3.14).

Yapılan istatistiksel incelemede akson dejenerasyonu ve gliosisin FTS grubunda diğer gruplardan daha az, PMH ve nöron dejenerasyonunun ise MP grubunda daha fazla gözlemlendiği belirlendi. En az nöron dejenerasyonu ATP grubunda bulundu. Kanama ATP grubunda diğer gruplardan daha az gözlemlendi. Demiyelinasyon, MNH ve gitter hücresi yönünden gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ayrıca ATP grubunda gemistositik astrositler (GA) diğer gruplardan daha fazla bulundu (Çizelge 3.15).

Çizelge 3.15. Histopatolojik değişikliklerin istatistiksel değerlendirmesi.

Grup	Akson. D.	Kanama	PMH	MNH	Gitter	GA	Gliosis	Nöron D.	Dem.
FTS	0,7±0,1 ^A	1,5±0,3 ^A	0,0±0,0 ^A	0,0±0,0	0,7±0,2	0,0±0,0 ^A	0,7±0,1 ^A	0,7±0,1 ^A	2,0±0,3
MP	1,0±0,0 ^B	1,5±0,3 ^A	0,7±0,1 ^B	0,0±0,0	1,0±0,0	0,0±0,0 ^A	1,0±0,0 ^B	1,0±0,0 ^B	1,7±0,0
ATP	1,0±0,0 ^B	0,5±0,2 ^B	0,1±0,1 ^A	0,0±0,0	0,9±0,1	0,3±0,1 ^B	1,0±0,0 ^B	0,4±0,2 ^C	1,6±0,2
p	*	*	***	-	-	*	*	*	-

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada SKH' da insanlarda rutin uygulanan MPSS ile SKH' da yeni bir ajan olan ATP-MgCl₂ kullanılmıştır. Elektrofizyolojik değerlendirmede KN1 ve K-ANP verileri yönünden FTS grubunda travma sonrası iletimin diğer gruplardan daha yavaş olduğu, injuri potansiyelleri açısından ise ATP-MgCl₂' ün diğer gruplardan daha kötü olduğu gözlemlendi. Histopatolojik sonuçlardan özellikle nöron dejenerasyonunun az olması, klinik muayenede parmak açma testi ve eğimli yüzey testi sonuçları göz önüne alındığında ATP-MgCl₂' ün bu çalışmada SKH' da olumlu etki sağladığı görülmektedir. SKH' da ATP-MgCl₂' ün yararlı etkisini tam olarak hangi mekanizmayla ortaya koyduğu ve ne kadar etkili olduğu kesin olarak ortaya konulamamıştır. Bununla birlikte akut SKH' da bu ilacın tek başına veya diğer nöroprotektif ajanlarla birlikte kullanımı konusunda doz, uygulama zamanı ve toksisite çalışmalarına gereksinim vardır.

Bir hastalığı taklit eden fizyopatolojik bir model tasarlanırken, hangi ajanın fizyopatolojik yanıtı ve klinik gelişmeyi etkilediğini anlamak için pre-klinik çalışmalar yapılır. Bu çalışmaların sonuçları genellikle önceden tahmin edilemez. Etkinliğinin ortaya konması için daha ileri pre-klinik çalışmaya gereksinim vardır. Pre-klinik çalışmaların ikinci aşamasında ilk çalışmalara paralel olarak doz aralığı ve optimum doz araştırılır. En doğrusu, birinci aşama sonuçlarının doğru karşılaştırılması için bu çalışmaların farklı laboratuvarlarda elde edilen bağımsız sonuçlar olmasıdır. Pre-klinik çalışmaların son aşamasında toksisite değerlendirilir. Böylece medikal sağaltımın yan etkileri araştırılır. Klinik değerlendirmeye katkı sağlayabilmek için bu pre-klinik aşamaların üçünün de tamamlanması gerekir (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994). MPSS insan SKH' da iyileşme sağlayan ilk ajandır. Bu nedenle diğer bütün ajanların MPSS ile karşılaştırılması gerekir (YOON ve ark., 1999). Bu düşünceden hareketle ATP-MgCl₂, rutin olgularda kullanılan MPSS ile karşılaştırıldı. Klinik olguların muayene ve tedaviye sunulduğu zaman dikkate alınarak tedavi protokolü 6. saatte uygulandı.

Deneyssel spinal kord yaralanmalarında rat (ROSS ve TATOR, 1993; KHAN ve ark., 1999; ZURITA ve ark., 2001), maymun (LIU ve ark., 2001), köpek

(ANTEPLİOĞLU ve ark., 1979), kedi (BRAUGHLER ve ark. 1987; KHAN ve ark., 1999) gibi deney hayvanları kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok tercih edilen rattır. 1990' lı yıllara kadar SKH için kedi çalışmaları standart kabul edilirken daha sonra rat kontüzyon ve kompresyon çalışmaları SKH deneylerinde standart hale geldi (HALL ve SPRINGER, 2004). Özellikle vücut büyüklüğünün önemli olmadığı çalışmalarda ratlar tercih edilir; bunun dışında ratların ucuz olması, masrafının az olması da önemlidir (KHAN ve ark., 1999). Bu çalışmada Wistar-Albino ırkı 30 sağlıklı erkek rat kullanıldı. Böylece ırka ve büyüklüğe bağlı sapmalardan kaçınıldı.

Birçok araştırmacı spinal kord rejenerasyonu konusunda araştırma yaparken spinal kordun fiziksel transeksiyonunu kullanmasına karşın, bu durum spinal kord yaralanmalarında ender görülür (KAKULAS, 1984, GEISLER ve ark., 1991). Spinal kord travması oluşturmak için birçok deneysel model geliştirilmiştir. Ağırlık düşürme veya "blocking weight" modelleri en sık kullanılan travma modelleridir (KAHN ve GRIEBEL, 1983; BRAUGHLER ve ark. 1987; NYSTROM ve BERGLUND, 1988; PEREZ-ESPEJO ve ark. 1996; FAROOQUE, 2000). Ağırlık düşürme yöntemi ilk kez Allen tarafından köpekte (1911) bildirilmiştir ve daha sonra rat dahil başka hayvanlara adapte edilmiştir (GALE ve ark., 1985; FAROOQUE, 2000; YU ve ark., 2001; KAPTANOĞLU ve ark., 2003a). Deneysel spinal kord travma modeli olarak klip kompresyon, vida, epidural balon, parafin veya parsiyel transeksiyon gibi bir çok model tanımlanmıştır. Buna karşın ağırlık düşürme modeli klinik olgularda rastlanan travma şeklini en iyi taklit eden yöntem olması nedeniyle bir çok yazar tarafından benimsenmiştir. Bazı avantajlarına karşın potansiyel enerji ve kinetik enerji arasındaki fark açıklanamadığından Allen' in deneysel travma yönteminde değişkenlik söz konusudur (HOERLEIN ve ark., 1983). Allen' in deneysel travma yönteminin en önemli dezavantajlarından biri, spinal hasarlarda travmanın kordun ventral kısmında dorsalden daha şiddetli olmasıdır (HOERLEIN ve ark., 1983; KAPTANOĞLU ve ark., 2003b). Ancak bu çalışmada spinal kordun dorsal kısmı ile ventral kısmı arasında histopatolojik incelemede bir farklılık ortaya konamamıştır. Kordun ventral alanında travma oluşturmak için geliştirilmiş yöntemler Tarlov' un balon yöntemi, vida levha kompresyon araçları, transvers yerleştirilen pinlerin oluşturduğu kronik kord kompresyonu ve boncuk gibi başka yabancı bir maddenin ekstradural yerleştirilerek disk protrüzyonunun taklit edilmesidir. Kullanılan diğer

travma cihazları sirkumfarensiyal sıkıştırıcı balonlar ve modifiye anevrizma klipleridir (HOERLEIN ve ark., 1983).

Bu çalışmada deneysel spinal kord travması oluşturmak için standart Allen Weight yöntemi kullanıldı. Tüm olgularda operasyondan sonra 12. saatte aynı düzeyde nörolojik defisit olması, bu deneyin tekrarlanabilir ve güvenilir olduğuna yorumlandı.

Başta deksametazon ve MPSS olmak üzere glukokortikosteroidler SKH' nın klinik sağaltımında 1960' ların ortalarından beri geniş bir kullanım alanı buldu. Kullanılmalarındaki ilk amaç posttravmatik spinal kord ödeminin azaltılması olmuştur. Bu yıllarda hayvanlarda glukokortikosteroid uygulamasının nöroprotektif olup olmadığı konusunda çok sınırlı deneysel bilgi edinilebilmiştir. 1970' lerin ortalarında National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS I) adı altında çok merkezli bir klinik çalışma başlatılarak SKH' dan sonra "düşük doz" (100 mg İV. bolus/gün 10 gün) ve "yüksek doz" (1,000 mg İV. bolus/gün 10 gün) MPSS' in etkinlikleri karşılaştırıldı. Bu çalışmalarda plasebo grubunun da olmaması nedeniyle akut SKH' nın sağaltımında steroidlerin faydalı olmadığı hatta yan etkileri nedeniyle kullanımının kaygılı olduğu bildirildi (HALL ve SPRINGER, 2004).

Posttravmatik LP' la ilgili artan bilgiler 1970' lerde ve 1980' lerin başında, oksijen radikallerine bağlı LP antagonize edecek güvenli ve etkili bir nöroprotektif strateji araştırmalarını desteklemiştir. Kedilerde yapılan ilk çalışmalarda İV. bolus uygulanan MPSS' in spinal kordda LP gerçekten durdurduğunu göstermiştir, ancak; bunun için uygulanan doz NASCIS I' e göre çok daha yüksektir (30mg/kg İV.). Kedilerde 30mg/kg dozunda uygulanan MPSS sadece LP engellemekle kalmaz, buna paralel olarak posttravmatik spinal kord iskemisini engeller, aerobik enerji metabolizmasını destekler, ekstrasellüler kalsiyumun normale dönüşünü kolaylaştırır ve nörofilaman kaybını azaltır. Daha sonra yüksek doz MPSS uygulanan, SKH oluşturulmuş ratlarda da MPSS' nun bildirilen bu etkileri gözlenmiştir. Bu etkilerin çoğunda MPSS için doz-yanıt eğrisi keskin bir "U" şeklindedir. Nöro ve vazoprotektif etkileri 15 mg/kg için kısmi, 30 mg/kg için optimal, daha yüksek dozlarda (60 mg/kg) ise azalma göstermektedir (HALL ve SPRINGER, 2004).

Metilprednizolon sodyum süksinat bu çalışmada NASCIS çalışmalarında ortaya konulan optimal dozda (30mg/kg) ve travmadan sonraki ilk 8 saat içinde (6. saat) uygulandı. Klinik olguların tedavi merkezlerine getirilme süreleri dikkate alınarak bu çalışmada ATP-MgCl₂ ve MPSS' in 6. saatteki tedavi etkinliği araştırıldı.

Ağırlık düşürme yöntemi kullanılan birkaç deneysel SKH çalışmasında MPSS' in bazı türlerde (rat, kedi, maymun) posttravmatik fonksiyonel defisitlerde gelişme sağladığı bildirilmiştir (BRAUGHLER ve ark., 1987; LEE ve ark., 2005). Buna karşın bazı çalışmalarda ise değişik türlerde (köpek, kedi, rat) ağırlık düşürme, klip kompresyon ve ısı hasarı gibi değişik hasar modellerinde MPSS fonksiyonel iyileşmede etkisiz bulunmuştur (FADEN ve ark., 1984). Ağırlık düşürme yönteminin kullanıldığı bu çalışmada da MPSS' in fonksiyonel bir iyileşme sağlamadığı sonucuna varıldı. Tarlov skalasına göre 72. saatte MP sonuçlarının FTS grubundan daha kötü olması ve parmak açma testinde FTS ile aynı düzeyde olması klinik iyileşme açısından kuşkuyla karşılanabilir. Bu sonuç, NASCIS (MOLLOY ve ar. 2002) ve Faden'in (FADEN ve ark., 1984) çalışmaları ile aynı paralelliktedir.

Metilprednizolon sodyum süksinatın uzun süreli kullanımının yan etkileri sıklıkla pnömoni ve sepsisemi olarak ortaya konmuştur (DUCKER ve ZEIDMAN, 1994). Ratlarda yapılan bir SKH çalışmasında MPSS uygulanan ratların çoğunda travmadan 24 saat sonra şiddetli hematüri gözlenmiştir (YOON ve ark., 1999). Bu çalışmada pnömoni veya sepsisemi bulgusuyla karşılaşılmadı ancak, ATP ve FTS gruplarında sırasıyla 4 ve 3 olguda hafif, geçici hematüri görülürken, MP grubunda 8 olguda şiddetli hematüri gözlenmiştir. MP grubunda hematüri görülmesinin MPSS' in glukokortikosteroid özelliğine bağlı yan etkisinden kaynaklandığı düşünüldü. Diğer bildirilen komplikasyonların gözlenmemesinin nedeni MPSS' in tek doz uygulanmasına bağlandı.

Spinal kord hasarı sonrası erken histopatolojik değişiklikler eritrosit ve nötrofillerin geniş dissemine ekstrevasiyonunu içerir (ZHANG ve ark., 1997). Bu çalışmada histopatolojik muayenede ATP grubunda daha az kanama görüldü. FTS grubuna hiçbir olguda PMH' lere rastlanılmazken ATP grubunda sadece bir olguda hafif şiddette, MP grubunda ise 3 olgu hariç tüm olgularda hafif şiddette PMH infiltrasyonuna rastlanmıştır. MP grubunda PMH' lerin fazla görülmesi MPSS' in

uygulanan dozda antienflamatuar etki oluşturmadiğına yorumlanabilir. Spinal kordun travma uygulanan bölgesinde MP grubunda PMH' lerin görülmesi, aynı durumun kontrol grubunda gözlenmemesi olumsuz bir etki şeklinde yorumlanabileceğı gibi debridasyonu sağlamak açısından olumlu bir bulgu olarak yorumlamak da olasıdır. Bu bulgular Ducker ve Zeidman (1994)' ın da belirttiğı gibi MPSS' ın lipid peroksidasyonunu engellerken intraspinal debridasyonu durdurduğuna dair sonuçları ile çelişki oluşturmaktadır. Bu çalışmada fagositoz yeteneğı olan PMH' lerin yoğun görülmesi, MPSS' ın debridasyonu durdurmadığını göstermektedir. Bu sonuç Bracken ve ark. (1992)' nın MPSS' ın nötropeniyi engellediğı bulgusunu destekler niteliktedir. Bu konuda kesin bir yargıya varmak için MPSS' ın değışik zaman dilimlerinde spinal kordda oluşturduğu sellüler değışimlerin araştırılması gerekli görölmektedir.

Metilprednizolon sodyum süksinatın uyandırılmış potansiyellere etkileri birkaç deneysel SKH çalışmasında incelenmiştir. MPSS uygulanan iki çalışmada SEP' te belirgin iyileşme bildirilirken diğ er çalışmalarda herhangi bir gelişme görülmemiştir (ROSS ve TATOR, 1993; DUCKER ve ZEIDMAN, 1994; KOYONAGI ve TATOR, 1997; LEE ve ark., 2005). Koyonagi ve Tator çalışmalarında MPSS uyguladıktan sonra daha çok dorsal funikulusun değıerlendirildiğı SEP kayıtlarında bir gelişme gözlememiştir (KOYONAGI ve TATOR, 1997). Bu çalışmada da MP grubunun travma sonrası uyandırılmış potansiyellerinde ATP grubuna herhangi bir üstünlüğü gözlenmedi. Literatürde bildirilen bu olumlu etkilerin kedi, insan ve maymun çalışmalarında görölmüş olması bunun türe bağı olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte ilacın uygulanma zamanı, dozu ve travma modeli de etkili olabilir. Ratlarda MPSS ile yapılan bazı çalışmalarda (ROSS ve TATOR, 1993; KOYONAGI ve TATOR, 1997) elektrofizyolojik yönden olumlu bir etki ortaya konamamış olmasına karşın bu çalışmada FTS grubuna bazı üstünlükleri ortaya konmuştur. Bu çalışmada SEP değıerlerinden travma sonrası KP1 özelliğı açısından MP, ATP ve FTS grupları arasında farkın olmaması, MEP değıerlerinde ise travma sonrası, SMİZ ve kortikal uyarımla elde edilen potansiyelin latansı açısından MP ve ATP arasında fark olmamasına karşın FTS grubundan daha iyi olmaları olumlu bir özellik olarak değıerlendirilebilir. Buna karşın diğ er parametreler ile birlikte düşünöldüğünde MPSS' ın spinal kord yaralanmalarında olumlu etkisini ileri sürmek güçtür.

Hipoperfüzyon durumlarında mitokondrial aktivite ve değişik birtakım sellüler fonksiyonlar, sellüler enerji depolarının azalmasına neden olur. Birçok çalışma şok veya iskemiden sonra ATP-MgCl₂ infüzyonunun iyileşme oranını belirgin şekilde arttırdığını göstermiştir. Kesin mekanizması bilinmese de mitokondriyal fonksiyonu, doku enerji kaynaklarını, retikuloendotelial fonksiyonu arttırması, hormonal dengeyi, katyon homeostazisini sağlaması, organ ve mikrosirkülatorik dolaşımı düzenlemesi ATP-MgCl₂' ün yararlı etkileridir (HAYASHI ve ark., 1986). ATP-MgCl₂ infüzyonunun mikrosirkülasyonu uzun süreli arttırması, dopamin ve papaverinde olduğu gibi sadece vazodilatasyona bağlı değildir (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992). ATP azaldığında yeniden sentezlenmesi kolay değildir ve eski normal seviyesine günlerce dönemeyebilir (HICKEY ve ark., 1993).

ATP-MgCl₂ mitokondrial fonksiyonu düzelterek, enerji üretimini arttırmada bir katalizör görevi yapar. ATP-MgCl₂ iskemi-reperfüzyona bağlı süperoksit üretimini azaltarak mitokondrial LP' yi engeller (NALOS ve ark., 2003). Ek olarak ekstrasellüler ATP sinirsel iletide, vasküler tonusta, kardiyak fonksiyonlarda, kas kontraksiyonunda, hücre yüzey reseptörleri veya membran proteinlerinin fosforilasyonunu sağlayarak metabolik aktivitede, membran yapısı ve/veya fonksiyonunu stabilize etmede etkilidir (HARKEMA ve CHAUDRY, 1992; ÇAKIR ve ark., 2003).

Bu çalışmada ATP grubunun pençe açma ve eğimli yüzey testlerinde diğer gruplara oranla anlamlı derecede üstün olması ATP-MgCl₂' ün enerji üretimini arttırmadaki katalizör görevi ile kas kontraksiyonunda etkili olmasına yorumlandı. Elektrofizyolojik incelemede ATP grubunun MP grubundan daha olumlu olduğuna ilişkin herhangi bir bulguya rastlanmadı. Buna karşın injuri potansiyelleri açısından ATP grubunun hem MP hem de FTS grubundan daha kötü olduğu gözlemlendi. Histolojik incelemede nöronal dejenerasyonun ATP grubunda diğer gruplardan az olması olumlu bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Literatür veriye uyumlu olarak bu çalışmada da ATP, MgCl₂ ile birlikte eşit molar seviyede uygulanmıştır. ATP-MgCl₂' ün yüksek dozda bolus şeklinde verilmesi şiddetli hipotansiyon, bradikardi ve respiratorik yetmezlik nedeniyle öldürücüdür (ENGELBRECHT ve MATTHEYSE, 1986). Bu çalışmada ATP-MgCl₂ uygulanması sonucu ölüm veya genel durumu belirgin düzeyde etkileyecek herhangi bir

olumsuzlukla karşılaşılmadı. Bu sonucun ilacın İ.V. uygulamaya oranla nispeten daha emniyetli olan İ.P. uygulamasından kaynaklandığı düşünüldü.

Ratlardan elde edilen fizyolojik SEP kayıtları irdelendiğinde Lumbar bölgeden kaydedilen potansiyelin amplitüdünün (K- travmanın kaudali- $202.08 \pm 125 \mu V$) rostralinden ($26.5 \pm 21.83 \mu V$) büyük olması ve lumbar bölgede gruplar arasında travma öncesinde de anlamlı bir farklılığın olması bu parametrenin kullanılmasını güç kılmaktadır. Spinal SEP değerlendirmelerinde amplitüdün bazı yazarlar tarafından önerilmeme nedeni bu şekilde izah edilebilir (ERTEKİN 1992, SCHRAMM ve ark. 1983). Lumbar bölgede kaydedilen potansiyelin bu denli büyük olması ise uyarılan periferel sinirin (N.ischiadicus) miks bir sinir olması ve buna bağlı volüm kondüksiyonu ile kaudal kaydın kauda equinanın başlangıcına yakın (L1) olması (root komponenti ve kord dorsum potansiyellerinin birlikte oluşması) ile açıklanabilir.

Kortikal SEP' de bireyler arasında amplitüd ölçümü ve ilk dalganın latansı spinal SEP' deki kadar güvenilir olmaz. Kortikal bölgede komponentler yayılır ve amplitüd küçülür. Bu çalışmaya alınan olgularda kortikal SEP' in travma öncesinde 7 olguda kaydedilmemiş olması, bu parametrenin kullanımı açısından dezavantaj olarak düşünülebilir.

Spinal kordda alan haritası çalışmaları, dorsal boynuzdan lamina VII ve komşu dorsal sütunlara kadar yerleşmiş geniş negatif bir alan göstermektedir. Bu nedenle, bu bölgedeki bir lezyon gözlenen bu değişiklikleri özellikle SEP' in negatif kısımlarını etkileyerek yapabilir (SHARMA ve ark., 1991). Aksiyon potansiyeli oluşuyor, fakat kayıt noktasına ulaşmıyorsa, örneğin bir bloktan dolayı, sadece pozitif defleksiyon kaydedilebilir. Aksiyon potansiyeli kayıt noktasına ulaşıp buradan hemen sonra bloke olursa pozitif/negatif dalga oluşur. Bu iki uyarılmış injuri potansiyeli klinik değerlendirmede kullanılabilir (PONCELET, 1977).

Bu çalışmada travma sonrası SEP kayıtlarındaki injuri potansiyellerinin kalitatif değerlendirmesinde Zileli ve Schramm' in skalaları modifiye edilerek derecelendirildi (0-5). Bu şekilde elde edilen traselerin daha kolay yorumlanması sağlandı. Fizyolojik SEP kayıtlarında herhangi bir injuri potansiyeline rastlanılmadı.

Travmanın kaudalinden kaydedilen faz sayısında sadece FTS grubunda zamanla hafif bir azalma görüldü. Bununla birlikte kaudal bölge faz sayıları gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadi. Travmanın rostralinden kaydedilen faz sayısı bütün gruplarda zamanla azalma gösterdi. Bu azalma ATP grubunda daha belirgin olmasına karşın gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sharma ve arkadaşlarının (1991) yaptığı bir çalışmada travma sonrası üç ratta rostral kayıtlardaki bütün negatif pikler kaybolmuştur ve pozitif geniş bir pik görülmüştür (uyarılmış injuri potansiyeli). Bu çalışmanın sonuçları spinal kordda oluşturulan lezyonun hem rostralinde hem de kaudalinde ana negatif piklerin amplitüd ve latanslarının etkilendiğini göstermiştir. Bununla birlikte, değişiklikler rostral kayıtlarda belirgin olarak izlenmiştir (SHARMA ve ark., 1991). Bu çalışmada elde edilen kaudal bölge ANP değerleri sadece FTS grubunda istatistik olarak anlamlı artış gösterdi. Travma sonrası R-ANP FTS grubunda 8, MP grubunda 6 denekte gözlenirken ATP grubunda sadece 1 olguda gözlenmesi dikkat çekti. Travma sonrası ATP grubunda R-ANP' nin görülmemesi somatosensoriyel iletinin travma alanından geçmediği anlamına gelir. Bir başka söylemle, ATP grubunun kantitatif SEP açısından diğer gruplardan daha kötü olduğunu gösterir.

Zileli (ZİLELİ ve ark., 1989) ve Schramm (SCHRAMM ve ark., 1983)' ın skalaları modifiye edilerek değerlendirilen kaudal bölge injuri potansiyellerinde ATP, MP ve FTS grubunun değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur.

Rostral bölge kayıtlarında injuri potansiyelleri açısından gruplar arasında anlamlı fark vardır. ATP grubu için rostral bölge injuri potansiyeli değeri ($0,60 \pm 0,70$) MP ($1,70 \pm 1,70$) ve FTS ($2,00 \pm 0,94$) gruplarından daha düşüktür. Bu sonuçlar Tarlov skalası ile karşılaştırıldığında aynı paralellikte oldukları görülmektedir. Bu durumda ratlarda spinal kord yaralanmalarının yorumlanmasında kalitatif SEP değerlerinin dikkate alınabileceğini öne sürmek olasıdır. Ancak bu kalitatif SEP değerlendirme yönteminin klinik muayeneye alternatif değil, ona ek veya yardımcı bir yöntem olarak önerilmesi daha doğru bir yaklaşımdır. Her üç grubun rostral bölge injuri potansiyelleri kaudal bölge injuri potansiyellerine göre daha belirgindir.

Spinal uyarılmış potansiyel kayıtları deneysel ve rutin klinik çalışmalarda spinal kord lezyonunun proksimal ve distal kayıtlarının değerlendirilmesi gerektiğinde kullanılmaktadır. Anestezik ajanlar, biyolojik ve elektronik sinyal gürültüsü, hasarın tipi ve süresi, kayıt yöntemleri ve incelenen türler gibi değişik faktörler SEP' in amplitüd, latans ve kompleksitesini etkiler (SHARMA ve ark., 1991; WINKLER ve ark., 1993). Bu çalışmayla aynı anestezik ajan, aynı laboratuvar, aynı travma modeli, aynı SKH süresi, aynı kayıt yöntemi ve aynı hayvan modeli kullanılarak SEP kayıtlarında standardizasyon sağlandı.

Hu ve ark. yaptıkları çalışmada tibial sinir uyarımıyla torakal 1. ve 2. vertebraların prosessus spinozuları arasından kayıt alarak latansı $3,3\pm1,4\text{ms}$, korteks bölgesi için ise $13,9\pm1,7\text{ms}$ olarak hesaplamışlardır (HU ve ark., 2001). Hayton ve ark. ise aynı yöntemle lumbal 5. vertebra seviyesi ve korteksten aldıkları kayıtlarda sırayla $2,29\pm0,08\text{ms}$ ve $15,98\pm0,60\text{ms}$ değerlerini elde etmişlerdir (HAYTON ve ark., 1999). Oğuzhanoğlu ve Kurt ise yaptıkları çalışmada bu çalışmada olduğu gibi siyatik sinir stimülasyonu ile lumbal 1. vertebra seviyesinden ve korteksten kayıt almışlardır ve buldukları latans değerleri sırasıyla $1,81\text{ms}$ ve $19,88\pm1,64\text{ms}$ ' dir (OĞUZHANOĞLU ve KURT, 2001).

Bu çalışmada ise kaudalden kaydedilen normal SEP kaudal latans (K-ANP) değerleri FTS, MP ve ATP grupları için sırasıyla $2,40\pm0,09\text{ms}$, $2,33\pm0,17\text{ms}$ ve $2,42\pm0,18\text{ms}$ ' dir. Normal R-ANP değerleri ise sırasıyla $2,62\pm0,25\text{ms}$, $2,14\pm0,12\text{ms}$ ve $2,37\pm0,12\text{ms}$ olarak hesaplandı. Rostral bölge latans değerlerinin istatistik olarak anlamlı olmamakla birlikte MP ve ATP gruplarında kaudal bölge latans değerlerinden daha düşük bulunması mesafenin kısa olmasından veya buna bağlı volüm iletimi veya başka artefaktlardan kaynaklandığını düşündürdü. Elde edilen değerler literatür verilere benzerlik göstermektedir.

Bazı çalışmalarda tibial uyarımla kaydedilen sağlıklı rat kortikal latans değerleri $20,53\pm0,78\text{ms}$ (HAYTON ve ark., 1999) ve $13,9\pm1,7\text{ms}$ ' dir (HU ve ark., 2001). Siyatik sinirin stimülasyonu ile elde edilen kayıta ise kortikal latans $22,39\text{ms}$ olarak bildirilmiştir (OĞUZHANOĞLU ve KURT, 2001). Bu çalışmada elde edilen normal kortikal latans değerleri FTS, MP, ATP grupları için sırasıyla $14,34\pm0,76\text{ms}$ (n=8), $14,96\pm2,13\text{ms}$ (n=8), $17,90\pm1,03\text{ms}$ (n=7)' dir. Bu sonuçlar Hayton ve ark. ile

Oğuzhanoğlu ve Kurt' un bildirdiğinden küçük olmakla birlikte Hu ve ark.' nın sonuçlarına benzerdir.

Latans değerlerinde %10' luk bir artış veya amplitüd değerlerinde %50 azalma spinal kord defisitini belirlemede sınır olarak kabul edilir (HU ve ark., 2001; PONCELET, 1997).

Rostral ANP latansında istatistik olarak anlamlı bir gecikme belirlenememesine karşın FTS ve MP grubunda travma sonrası R-ANP latans değerlerinin travma öncesine göre %10' un üzerinde artması (FTS: %20,61, MP: %13,02) spinal kordda oluşan hasara yorumlanabilir. Travma sonrası R-ANP' in ATP grubunda sadece 1 olguda elde edilmiş olması nedeniyle % değişim hesaplanmadı. Ancak daha önce de belirtildiği gibi potansiyelin olmaması, hasarın daha şiddetli düzeyde olduğunu gösterir. Travma sonrası K-ANP latans değerlerinde FTS ve ATP gruplarında sırasıyla %37,92 ve %5,79 artış görülürken MP grubunda aynı bulundu. Bir başka söylemle FTS grubunda travma alanından rostrale ileti MP grubuna göre daha geç olmaktadır.

Korteksten elde edilen SEP latans değerleri FTS ve MP gruplarında sırasıyla %19,25 (n=3) ve %160,23 (n=2) artış gösterdi. Kortikal latans değerindeki değişim tüm olgularda özellikle de ATP grubunda travma sonrası potansiyelin kaydedilememesi nedeniyle hesaplanamadı. Bu durumda potansiyelin kaydedilmemesi veya görülmemesi iletimin olmadığı anlamına gelir, ancak normal olgularda da bazen kaydedilememesi nedeniyle temkinli yaklaşılması uygun görülmektedir. Sharma ve ark.' nın da (1991) belirttiği gibi kortikal SEP' in güvenilirliği tartışmalıdır. Derin ağrı duyumu olmadığında spinal kord yaralanmasının prognozunu belirlemede bazen beklenen sonucun aksine olumlu gelişmeler kaydedilir (AKIN ve BEŞALTI, 2000). SEP' in olmaması da aynı şekilde yorumlanmalıdır.

Rostral ANP amplitüd değerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmemesine karşın, genel olarak travma sonrası meydana gelen azalma anlamlı bulundu (%-86,31 n=18). Kaudal ANP amplitüd ölçümleri değişken sonuçlar vermiştir. Spinal

SEP çalışmalarında hem rostralde hem de kaudalde değişimin olduğu bilinmektedir. (WINKLER ve ark. 1993; SHARMA ve ark. 1991).

Bu çalışmada normal ve travma sonrası spinal SEP potansiyelleri karşılaştırıldığında her iki noktada da değişimin olduğu, ancak; rostral bölgede oluşan değişimin daha belirgin ve güvenilir olduğu gözlemlendi. Travma sonrası rostral amplitüd değerleri bütün gruplarda %50' nin üzerinde azalma gösterdi. Grupların 72. saat değerleri arasındaki fark, istatistiksel yönden anlamlı olmamakla birlikte rostral amplitüd değeri ATP grubunda travma sonrası değer ($0,95 \pm 0,15 \mu V$) ve yüzde değişim (%-90,56) açısından dikkat çekici bulundu.

Üretan ile anesteziye alınan ratlarda T₁₀₋₁₁ segmentinin sağ dorsal boynuzunda unilateral bir ensizyon (yaklaşık 3mm derinliğinde ve 5mm uzunluğunda) yapmadan önce ve sonra simultan distal tibial ve sural sinir uyarımlarının T₉ ve T₁₂ seviyelerinden sürekli kayıtlarla SEP elde edilmiştir. Hasardan hemen sonraki SEP değişiklikleri, hasardan 5 saat sonra ölçülen spinal korddaki ödem gelişimiyle iyi bir uyum göstermiştir. Böylece, SEP' in maksimal negatif pik (ANP) amplitüdü, hasardan hemen sonra yaklaşık %64 azalmıştır ve spinal kord su içeriği hasardan 5 saat sonra %71,6' dan (kontrol) %77,6' ya yükselmiştir. Önceden p-CPA (bir serotonin sentezi inhibitörü) uygulanması ANP amplitüdünün başlangıç düşüşünü ve de su içeriğindeki artışı (%72,5) engellemiştir. Diğer taraftan, önceden siproheptadin (bir 5-HT₂ reseptör antagonistidir) uygulanan grupta hem ANP amplitüdünün başlangıç düşüşü hem de su içeriği (%81.3) artmıştır. Bu deneyin sonuçları travmatik SKH' larının sonucunu belirlemede erken SEP kayıtlarının prognostik bir değeri olduğunu göstermiştir (SHARMA ve ark., 1991). Bu çalışmada özellikle kaudal bölge potansiyellerinin amplitüdüleri değerlendirildiğinde standart hatalarının yüksek olması, sonucun değişken olduğunu göstermektedir. Özellikle ratların küçük yapıda olmaları, siyatik sinir uyarımı sırasında oluşan volüm kondüksiyonu ve diğer nedenlerle kaudal amplitüde dayanarak gruplar arasında karşılaştırma yapmanın sağlıklı olmayacağını düşündürmektedir. Travmadan önce kaudal bölgeden kaydedilen amplitüd değerlerinin her üç grup arasında farklı olması bu düşünceyi destekler niteliktedir.

Spinal uyarılmış potansiyellerde orta veya şiddetli SKH' dan sonra görülen hem amplitüd hem de latans anormallikleri, demiyelinasyon ve aksonal hasarın birlikte olduğunu göstermektedir (SHARMA ve ark., 1991). Yukarıda açıklanan latans ve amplitüd değerlerinde gözlenen anormallikler ve histopatolojik muayene bulguları (FTS grubundaki bir rat hariç), oluşturulan SKH' nın bütün deneklerde demiyelinasyonla birlikte aksonal hasara neden olduğunu göstermiştir.

Spinal kord travmalarında santral ileti zamanının (SİZ) artması veya tamamen iletilmemesi beklenen bir olgudur. Hesaplanan SİZ değerlerinde travmadan sonra meydana gelen değişim, sadece MP grubunda anlamlı bulundu, ancak; ATP grubunda veri yetersizliği nedeniyle hesaplanamadı. FTS ve MP gruplarında zamanla sırasıyla %40,98, %138,25 artış görüldü. 72. saat değerleri açısından FTS ve MP grupları arasında anlamlı bir fark olması MP grubunun SİZ' nın FTS grubundan çok daha fazla arttığını göstermektedir.

Kafa derisi üzerinden verilen elektrik akımı, beyindeki piramidal ve ekstrapiramidal yolları aktive ederek, bir başka söylemle desendens yolları uyararak hem ön hem de arka bacak kaslarında aksiyon potansiyeli oluşturabilir. Spinal kordun ventral kısımlarının yaralanmalarında önemli bir tanı aracı olan MEP, günümüz rutin uygulamalarında manyetik stimülasyonla yapılmaktadır (POMA ve ark., 2002). Kedi ve ratlarda da MEP çalışmalarında manyetik stimülasyon kullanılarak M. tibialis anteriordan kayıt alınmıştır (KHAN ve ark., 1999).

Motor uyarılmış potansiyel kaydı bu çalışmada anot bregma' ya, katod ise sert damağa yerleştirilerek (transkranyal stimülasyon) alındı. M. gastracnemius' tan elde edilen kayıtlarda travmadan önceki ve sonraki amplitüd, latans ve santral motor ileti zamanı (SMİZ) değerleri hesaplandı. Travmadan önce kaydedilen ve referans olarak kabul edilen değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, travmadan sonra kaydedilen kortikal latans, kortikal amplitüd ve SMİZ özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunması, testin Allen yöntemiyle oluşturulan SKH' nın değerlendirilmesinde anlamlı olduğunu düşündürdü. Bu çalışmada travmadan önce yapılan kayıtlarda kortikal uyarımla 9 olguda (9/30) birleşik kas aksiyon potansiyeli kaydedilememiştir. Çalışmada kullanılan 100mA, 1ms' lik uyarının yetersizliğine yorumlanabilir. Daha şiddetli bir elektriksel stimülatör veya manyetik

stimülatörün kullanılması durumunda tüm olgulardan kayıt alınabilirdi. Aynı zamanda travma sonrası değerlendirmede de daha güvenilir sonuçların elde edilmesi için manyetik stimülatör önerilebilir.

Klip kompresyon ile SKH oluşturulan bir rat çalışmasında MPSS uygulamasından sonra MEP kayıtlarında bir gelişme gözlenmediği bildirilmiştir (ROSS ve TATOR, 1993). Başka bir çalışmada ise MPSS' in 30mg/kg İ.P. tek doz uygulaması fizyolojik tuzlu su ile karşılaştırıldığında, MEP kayıtlarında latansta kısalma ve amplitüdlerde artış tespit edilmiştir (LEE ve ark., 2005).

Bu çalışmada kortikal uyarımla elde edilen amplitüd değerleri bütün gruplarda %90' ın üzerinde düşüş gösterdi. Ancak gruplar arasında herhangi bir fark bulunmadı. Kaudal bölgeden uyarılarak elde edilen amplitüd değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş yoktur. Hatta FTS ve MP grubunun kaudal amplitüd değerinde hafif bir artış vardır. Kaudal amplitüd değerlerinde standart hatanın yüksek olması bunu açıklamaktadır.

Kortikal uyarımla elde edilen latans değerleri incelendiğinde bütün gruplarda istatistik olarak anlamlı artış görüldü. Kortikal latans değerinde meydana gelen artış FTS grubunda (%21,91), MP (%9,52) ve ATP (6,59) gruplarından daha yüksek bulundu. Kaudal uyarımla elde edilen amplitüd değerleriyle uyumlu olarak kaudal latans değerlerinde de zamanla ve gruplar arası herhangi bir farkın görülmemesi, hasar bölgesinin kaudalinde desendens yolun etkilenmemiş olduğunu göstermektedir.

Santral motor ileti zamanı (SMİZ) değeri FTS grubunda istatistik olarak anlamlı bir artış gösterdi ve bu artış %24,77 oranında gözlemlendi. Diğer gruplarda zamanla gözlenen artma (MP: %7,84, ATP: 5,25) istatistik olarak anlamlı bulunmadı. Travma öncesi SMİZ değerlerindeki gruplar arası fark anlamlı değilken, travma sonrası FTS grubu ($6,75 \pm 0,26$ ms), MP ($5,64 \pm 0,28$ ms) ve ATP ($5,81 \pm 0,24$ ms) gruplarından düşük bulundu. Bu sonuçlar ATP ve MP gruplarında spinal kordun motor yollarında iyileşme olduğu anlamına gelmektedir.

Yapılan bir çalışmada, ratlarda oluşturulan travmatik SKH' dan dört hafta sonra 35 g/cm hasar grubu MEP amplitüdları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bir düşüş görülmüştür, dalga şekli büyük ölçüde değişmiştir ve tutarsız bir hal almıştır. Buna karşın, 100 g/cm hasar grubunda hem anodal hem de katodal uyarılarla T₁₃ seviyesinden herhangi bir MEP sinyali kaydedilememiştir. 70 g/cm hasar grubunda epidural veya ekstrasellüler elektrodlarla küçük MEP yanıtları kaydedilebilmiştir. Bu gruptaki iki ratta da arka ekstremitelerde kısmen hareket görülmüştür (Tarlov skoru, 1-2; eğim skoru 30-40°). 70 g/cm hasar grubunda 18 ratta klinik olarak tam SKH belirlenmesine karşın yedi hayvanda transkortikal stimülasyonla hafif MEP sinyali bulgusu olması dikkat çekici bulunmuştur. Bu MEP sinyalleri düşük amplitüdlü (normal MEP' in yaklaşık 1/8-1/10' u) ve uzun latanslı 2-3 dalgadan oluşmaktadır. İkisinde transkortikal stimülasyonla epidural yanıt alınmıştır (YU ve ark., 2001).

Bu çalışmada kortikal uyarım – epidural kayıt yöntemi yerine, kortikal uyarım – ekstremitte kasından kayıt yöntemi uygulandı. Yu ve ark. (2001)' nin uyguladığı yöntem başka deneysel çalışmalarda da kullanılmıştır (SCHRAMM ve ark., 1983; ZİLELİ ve ark., 1989). Ancak epidural kayıt sırasında volüm kondüksiyonundan kaçınmak çoğu kez güçtür. Ayrıca klinik uygulamalarda kullanılan ve daha güvenilir olduğu düşünülen kortikal uyarım – ekstremitte kasından kayıt yöntemi tercih edildi.

Bazı spinal kord yaralanmalarında MEP kaydı sırasında yanıtın amplitüdünde artma ve latansta azalma görülebilir. Bu durum yanlış klinik yorumlara neden olur ve testin tekrar edilmesini gerektirir (LEVY ve ark., 1986). Bu çalışmada MEP kayıtlarında travma sonrası latans değerlerinde azalma gözlenmedi, ancak; kaudal amplitüdlerde FTS ve MP gruplarında artış gözlemlendi. Bunun uyarı-kayıt mesafesinin kısa olması ve kauda equina' ya yakın yerden kayıt alınmasının neden olduğu düşünüldü.

30mg/kg MPSS uygulanan bir çalışmada, travma öncesi 63° olarak hesaplanan eğimli yüzey testi değeri, hasar sonrası 4. günde MPSS grubunda (50±1) kontrol grubundan (33±2) daha yüksek bulundu (HOLTZ ve ark., 1990). Yapılan bir çalışmada 35g/cm, 70g/cm ve 100g/cm SKH oluşturulan ratlarda travma sonrası tarlov skalası "0" ve eğimli yüzey testi ≤30° bulunmuştur (YU ve ark., 2001).

Gale ve ark. Allen yöntemiyle 50 g/cm SKH oluşturulduktan 4 hafta sonra eğimli yüzey testinin 55°' den 40 dereceye düştüğünü (%27,27) gösterdi. Aynı zamanda travmanın şiddetiyle eğimli yüzey değerleri arasında ters orantı olduğunu vurguladı. Allen Weight yöntemiyle 50g/cm SKH oluşturulan bir çalışmada, eğimli yüzey testi sonuçları travmadan 24 saat sonra bütün gruplarda kontrole göre belirgin azalma göstermiştir (KAPTANOĞLU ve ark., 2003a). Bu çalışmada FTS grubunda %14,06, MP grubunda %22,49 ve ATP grubunda %18,18 oranında azalma gözlemlendi. Eğimli yüzey testinde ATP grubunun 72. saat değeri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek ($39,60^{\circ} \pm 0,40$) iken MP grubu daha düşük bir derecede ($34,80^{\circ} \pm 0,86$), FTS grubu ise orta derecede ($37,30^{\circ} \pm 0,98$) belirlendi. Eğimli yüzey testinin 72. saat sonuçları ATP grubunun üstünlüğünü göstermektedir. Bunun SKH' na bağlı nöroprotektif etkisi veya kas kontraksiyonu ve enerji metabolizmasına olan etkisinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Modifiye tarlov skalası, Basso ve ark.' nın tanımladığı (1996) skalaya göre daha pratik oluşu nedeniyle rat spinal kord travmalarında bir çok yazar tarafından kullanılmıştır (GALE ve ark., 1985; ZHANG ve ark., 1997; KAPTANOĞLU ve ark., 2003a). Modifiye tarlov skalası 72. saat değerleri gruplar arasında incelendiğinde FTS grubunun diğerlerinden biraz daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak farklılık anlamlı olmakla birlikte testin subjektif değerlendirmeye bağlı olmasından da kaynaklanmış olabilir. Operasyondan sonra modifiye tarlov skalası değerinde grupların hiçbirinde belirgin bir iyileşme görülmedi.

Parmak açma testi yapılan bir çalışmada 50g/cm SKH oluşturulan grupta 4 hafta sonra aynı bulunurken (2), 175g/cm SKH oluşturulan grupta travmadan 4 hafta sonra azalma tespit edildi (1) (GALE ve ark., 1985). Bu çalışmada ise travma sonrası bütün gruplarda parmak açma testi belirgin azalma gösterdi. Parmak açma testinde ATP grubunun 72. saat değeri diğer gruplardan üstün bulundu. Bununla birlikte MP ve FTS gruplarının 72. saat değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ayrıca operasyon sonrası 72. saatte MP ve ATP gruplarında zamanla bir iyileşme farkedildi. Bu davranışsal muayene bulgusu da ATP grubunda daha iyi nörolojik iyileşme olduğunu ortaya kondu.

Spinal kord hasarında meydana gelen değişiklikler gri maddede daha şiddetlidir, sonra beyaz maddeye de yayılır (BRAUND ve ark., 1990). Buna karşın bu çalışmada beyaz maddedeki değişiklikler gri maddeye göre daha belirgindi. Dorsal ve ventral kornular arasında ise lezyonların dağılımı bakımından herhangi bir farklılık görölmedi.

Spinal kord yaralanmalarında sinirlerde ve destekleyici glial elementlerde histopatolojik değişiklikler 4 saat içinde görölür. Etkilenen segmentin çoğunun nekrozu, bazen kavitasyonla birlikte genellikle 24 saatte meydana gelir (BRAUND ve ark., 1990). Bu çalışmada sadece FTS grubunda 3 olguda akson dejenerasyonu gözlenmedi. Diğer bütün deneklerde hafif şiddetli akson dejenerasyonu vardı. Bununla birlikte yine FTS grubunda bir olgu hariç bütün deneklerde demiyelinasyon göröldü. Demiyelinasyon sadece FTS grubunda 4 olguda şiddetli derecede gözlendi. Demiyelinasyon açısından MP ve ATP grupları arasında önemli bir farklılık yoktur. Nöron dejenerasyonu MP grubunda bütün olgularda hafif şiddette varken FTS grubunda üç, ATP grubunda altı olguda hiç gözlenmedi. Dikkat çekici olan bir bulgu ise, gemistositik astrositlerin sadece ATP grubunda 3 olguda hafif şiddetli olarak izlenmiş olmasıdır. Nöronal dejenerasyonun ATP grubunda az olması, ATP-MgCl₂'ün nöroprotektif etkisi olduğunu destekler niteliktedir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada ratlarda deneysel spinal kord hasarının önlenmesi amacıyla, MPSS ve ATP-MgCl₂' ün etkileri klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik yönden karşılaştırıldı. Elektrofizyolojik incelemelerde spinal kordun afferent yolları (SEP) ve desendens yolları (MEP) kontrol edildi.

Bu çalışma ile Türkiye' de Veteriner Hekimlik alanında ilk kez spinal kord yaralanmalarında sekonder hasarın değerlendirilmesinde elektrofizyolojik yöntemler kullanıldı. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar aşağıdaki şekilde özetlenebilir:

- a. Eğimli yüzey testi sonucuna göre ATP-MgCl₂' ün spinal kord hasarından sonra motor fonksiyonda olumlu etki sağladığı görüldü.
- b. Parmak açma testi sonucuna göre spinal kord hasarından sonra ATP-MgCl₂ uygulamasının, nörolojik iyileşmede olumlu etkisi olduğu söylenebilir.
- c. Tarlov skalası sonucunda ortaya konan farklılıklar kuşkuyla karşılandı.
- d. Kantitatif SEP sonuçlarına göre gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.
- e. Kalitatif SEP analizinde kullanılan skala ile Tarlov skalası sonuçları arasında paralellik izlendi. Bu skala SEP değerlendirmelerinde önerilir bulundu.
- f. MEP çalışmalarında elde edilen kortikal latans değerlerinde, bütün gruplarda anlamlı artış görülmekle birlikte bu artışın kontrol (FTS) grubunda daha fazla olması, MPSS ve ATP-MgCl₂' ün kontrol grubuna üstünlüğünü ortaya koymaktadır. Hesaplanan SMİZ değerlerinin travma sonrası FTS grubunda MP ve ATP grubundan daha yüksek bulunması da bu üstünlüğü desteklemektedir.
- g. Histopatolojik değerlendirmede MPSS' ın spinal kordda yangısal reaksiyonu azaltmadığı, aksine bütün olgularda MP grubunda PMH infiltrasyonunun diğer gruplardan çok daha fazla olduğu tespit edildi.
- h. Davranışsal ve elektrofizyolojik muayene bulguları genel olarak değerlendirildiğinde, metilprednizolon sodyum süksinat ve ATP-MgCl₂' ün, spinal kordun primer hasarını izleyen sekonder hasar sürecinde faydalı etkilerinin olduğu söylenebilir.
- i. Spinal kord hasarında oluşan sekonder hasarın etkilerini azaltmada yeni bir ajan olan ATP-MgCl₂' ün kullanımı önerilebilir.

ÖZET

Deneyisel Spinal Kord Travmalarında ATP-MgCl₂ ve Metilprednizolonun Karşılaştırılması

Bu çalışmanın amacı spinal kord travmalarından sonra sekonder hasarın önlenmesinde Metilprednizolon sodyum süksinat ile ATP-MgCl₂ uygulamalarının klinik, elektrofizyolojik ve histopatolojik etkilerini karşılaştırmaktır.

Çalışmada Wistar-Albino ırkı 30 sağlıklı erkek rat kullanıldı. Bütün ratlara eğimli yüzey, parmak açma, tarlov testleri uygulanarak fizyolojik değerler kaydedildi. Anesteziye alınan ratların operasyondan önce Somatosensorik Uyandırılmış Potansiyelleri (SEP) ve Motor Uyandırılmış Potansiyelleri (MEP) kaydedilerek referans değerler elde edildi. Genel anestezi altında Allen' in ağırlık düşürme yöntemi ile, açığa çıkarılan spinal kord üzerine 50g/cm spinal kord hasarı (SKH) oluşturuldu. Ratlar operasyondan sonra 6. saatte rastgele 10' arlı 3 gruba (1. grup FTS, 2. grup MP, 3. grup ATP) ayrıldı. FTS grubuna 1cc fizyolojik tuzlu su, MP grubuna 1cc çözücüde 30mg/kg metilprednizolon sodyum süksinat (MPSS), ATP grubuna 100µmol/kg dozunda 1cc ATP-MgCl₂ intraperitoneal olarak uygulandı. Operasyondan sonra 12, 24, 48 ve 72. saatlerde ratların eğimli yüzey, parmak açma ve tarlov testleri tekrarlandı. Operasyondan sonra 72. saatte tekrar genel anesteziye alınan ratların SEP ve MEP değerleri elde edildi. Kayıt işleminden sonra travma oluşturulan spinal kord segmenti tamponlu formalin solüsyonunda tespit edildi. Hematoksilen-Eozin (HxE) boyası ile boyanarak histopatolojik yönden incelendi.

Bu çalışmada uygulanan ve potansiyelde oluşan fiziksel değişimi esas alan kalitatif SEP skalası ile Tarlov skalası arasında paralellik izlendi. Bazı elektrofizyolojik bulgular yönünden (KN1 ve K-ANP latansı, SMİZ ve Kortikal uyarımla elde edilen latans) MP ve ATP grubu kontrol grubundan (FTS) anlamlı düzeyde iyi bulundu. Bununla birlikte metilprednizolon sodyum süksinat ve ATP-MgCl₂ uygulanan gruplar arasında belirgin bir fark belirlenmedi. Histopatolojik incelemelerde MPSS' in PMH reaksiyonuna neden olduğu izlendi. ATP-MgCl₂' ün SKH' da MPSS' dan daha iyi gelişme sağladığını söylemek için daha fazla deneysel çalışmaya gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: ATP-MgCl₂, Metilprednizolon, Uyarılmış potansiyeller, Spinal kord hasarı, Rat.

SUMMARY

Comparison of ATP-MgCl₂ and Methylprednisolone in Experimentally Induced Spinal Cord Trauma

The aim of this study is to compare the preventive effects of methyl prednisolone and ATP-MgCl₂ on secondary injury after spinal cord trauma by clinical, electrophysiological and histopathological examination.

Thirty healthy male wistar albino rats were used in the study. All rats were evaluated by inclined plane, toe-spread and tarlov tests and the results were recorded. Before the operation, somatosensory evoked potentials (SEP) and motor evoked potentials (MEP) of each rat was recorded under general anaesthesia and used as reference values. After the spinal cord was exposed under general anaesthesia, the spinal cord was traumatised by Allen's weight drop method applying 50gr/cm force on the spinal cord. After the operation, the rats were randomly divided to 3 groups of 10 members each (1st FTS, 2nd group-MP, 3rd group ATP). The first group received 1 cc saline, the second group received 30mg/kg methylprednisolone sodium succinate, and the third group received I.P. injection of 100µmol/kg ATP-MgCl₂ in 1 cc solvent. At the 12th, 24th, 48th, 72nd hours of the operation, the inclined plane, toe-spread and tarlov tests were performed on the rats. At the 72nd hour after operation, the rats were anaesthetized again, their SEP and MEP values were recorded and the rats were euthanised. After that, the damaged spinal cord segment was removed and placed into containers with buffered formaline solution. Later the segments stained with hematoxylin - eosin were evaluated histopathologically.

Taking physical change in the potential as the basis, qualitative SEP scale and Tarlov findings that were used in the study was similar. MP and ATP groups are found significantly improved for some electrophysiological findings such as KN1, K-ANP latencies, Cortical stimulated latency and Central Motor Conduction Time (CMCT). However there was no differences between methylprednisolone sodium succinate and ATP-MgCl₂ applied groups. During histopathological observations, MPSS was found to be the cause of polymorphic cellular reaction. More experimental studies are needed to say that ATP-MgCl₂ is more effective than MPSS in SCI (spinal cord injury).

Keywords: ATP-MgCl₂, Methylprednisolone, Evoked potentials, Spinal cord injury, rat.

KAYNAKLAR

- Akdemir, H., Paşaoğlu, H., Arman, F., Çoksevim, B., Paşaoğlu, A. (1993). Effects of TRH and high-dose corticosteroid therapy on evoked potentials, and tissue Na⁺, K⁺ and water content in experimental spinal injury. *Res. Exp. Med.* 193: 297-304.
- Akın, F., Beşaltı, Ö. (2000). Veteriner Nörosirurji. Barışcan Matbaası Ankara.
- Allison, T., Hume, A.L. (1981). A Comparative Analysis of Short Latency Somatosensory Evoked Potentials in Man, Monkey, Cat and Rat. *Exp Neurol* 72:592-6.
- Anderson, D.K., Demediuk, P., Saunders, R.D., Dugan, L.L., Means, E.D., Horrocks, L.A. (1985). Spinal cord injury and protection. *Ann Emerg Med* 14(8):816-821.
- Anteplioğlu, H. (1982). Veteriner Nöroşirurji. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Yayınları, Ankara.
- Anteplioğlu, H., Akın, F., Yavru, N. (1979). Carnivorlarda lumbal bölge medulla spinalis yaralanmalarında şekillenen paraplegia'lerin şirurjikal yolla sağaltımı. TÜBİTAK VHAG – 379.
- Baffour R., Achanta K., Kaufman J. Berman J, Garb J. L., Rhee S., Friedmann P. (1995). Synergistic Effect of Basic Fibroblast Growth Factor and Methylprednisolon on Neurological Function After Experimental Spinal Cord Injury. *J. Neurosurg* 83:105-110.
- Basso, D.M., Beattie, M.S., Bresnahan, J.C. (1996). Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using NYU weight-drop device versus transection. *Experimental Neurology* 139:244-256.
- Beall, J.E., Applebaum, A.E., Foreman, R.D., Willis, W.D. (1977). Spinal Cord Potentials Evoked by Cutaneous Afferents in the Monkey. *J. Neurophysiol.* 40(2):199-211.
- Beattie, M.S., Hermann, G.E., Rogers, R.C., Bresnahan, J.C. (2002). Cell death in models of spinal cord injury. *Prog Brain Res.* 137:37-47.
- Benton, L.R., Ross, C.D., Miller, K.E. (2001). Spinal Taurine Levels are Increased 7 and 30 Days Following Methylprednisolone Treatment of Spinal Cord in Rats. *Brain Research* 893:292-300.
- Berg, R.J., Rucker, N.C. (1985). Pathophysiology and medical management of acute spinal cord injury. *Comp Cont Ed* 7(8):646-654.
- Beşaltı Ö., Özak A, Tong S. (2002) Management of Spinal Trauma in 69 Cats *Dtsch Tierarztl Wochenschr.* 109(7):315-20.
- Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Holford, T.R., Baskin, D.S., Eisenberg, H.M., Flamm, E., Leo-Summers, L., Maroon, J.C., Marshall, L.F., Perot, P.L., Piepmeier, J., Sonntag, V.K.H., Wagner, F.C., Wilberger, J.L., Winn, H.R, Young, W. (1992). Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 76:23-31.
- Braughler, J.M., Hall, E.D., Means, E.D., Waters, T.R., Anderson, D.K. (1987). Evaluation of an Intensive Methylprednisolone Sodium Succinate Dosing Regimen in Experimental Spinal Cord Injury. *J. Neurosurg* 67(1):102-105.
- Braund, K.G., Shores, A., Brawner, W.R. (1990). The etiology, pathology, and pathophysiology of acute spinal cord trauma. *Veterinary Medicine* 85:684-691.
- Bright, R.M., Breazile, J.E., Bojrab, M.J. (1977). Prognostic Application of Cortical Evoked Responses in Dogs with Spinal Cord Injury. *J Vet Surg* 6:55-59.

- Brown, A.G. (1973). Ascending and Long Spinal Pathways: Dorsal Columns, Spinocervical Tract and Spinotlamic Tract. In Hand Book of Sensory Physiology. Vol. II, Somatosensory System, A Iggo, Ed. Springer, New York Pp.:315-338.
- Brown, B.H. (1968). Theoretical and Experimental Waveform Analysis of Human Compaund Nerve Action Potentials Using Surface Electrodes. *Med & Biol. Eng.* 6:375-386.
- Carlstedt T. (1991). Experimental Studies on Surgical Treatment of Avulsed Spinal Nerve Roots in Brachial Plexus Injury. *J. Hand Surg* 16 B (5):477-482.
- Carlstedt, T., Anand, P., Hallin, R., Misra, P.V., Noren, G, Seferlis, T. (2000). Spinal Nerve Root Repair and Reimplantation of Avulsed Ventral Roots into the Spinal Cord after Brachial Plexus Injury. *J. Neurosurg (Spine2)* 93:237-247.
- Chaudry, I.H., Clemens, M.G., Baue, A.E. (1986). The role of ATP-Magnesium in ischemia and shock. *Magnesium* 5:211-220.
- Cheng, H., Cao, Y., Olson, L. (1996). Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function. *Science* 273:510-513.
- Cook, J.R., Konrad, P.E., Tacker, W.A. (1990). Amplitude and Latency Characteristics of Spinal Cord Motor-Evoked Potentials in Dogs. *American Journal of Veterinary Research.* 51(9):1340-1344.
- Cozzi, F., Poncelet, L., Michaux, Ch., Balligand, M. (1989). Effect of Stimulus Intensity on the Tibial Somatosensory Evoked Potential in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 59(2):217-220.
- Cuccurullo, L., Ferraraccio, F., Scuotto, A., D'Avanzo, R., Cioffi, F., Battista, O. (1984). The significance of microcirculatory modifications in traumatic lesions of the spinal cord. *J. Neurosurg. Sci.* 28:139-144.
- Cuddon, P.A., Delauche, A.J., Hutchison, J.M. (1999). Assessment of Dorsal Nerve Root and Spinal Cord Dorsal Horn Function in Clinically Normal Dogs by Determination of Cord Dorsal Potentials. *Am. J. Vet. Res.* 60(2):222-226.
- Çakır, E., Baykal, S., Karahan, C.S., Kuzeyli, K., Uydu, H. (2003). Acute phase effects of ATP-MgCl₂ on experimental spinal cord injury. *Neurosurg. Rev.* 26(1):67-70.
- Daneyemez M. (1999). Silicone Rubber Microangiography of Injured Acute Spinal Cord after Treatment with Methylprednisolone and Vitamin E in Rats. *Spine* 24(21):2201-2205.
- De Lahunta, A. (1989). Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology 2nd edition. W.B. Saunders, Philadelphia.
- Demediuk, P., Daly, M.P., Faden, A.I. (1989). Effect of impact trauma on neurotransmitter and nonneurotransmitter amino acids in rat spinal cord. *J. Neurochem.* 54(2):724-725.
- Ducati, A., Schieppati, M. (1980). Spinal Pathways Mediatin Somatosensory Evoked Potentials from Cutaneus and Muscle Nerves in the Cat. *ACTA Neurochir.* 52:99-104.
- Ducker, T.B., Zeidman, S.M. (1994). Spinal cord injury. Role of steroid therapy. *Spine* 19(20):2281-2287.
- Dumitru, D., King, J.C. (1993). Far-field Potential Production by Quadrupole Generators in Cylindrical Volume Conductors. *EEG Clin Neurophysiol* 88: 421-431.
- Dursun, N. (2000). Veteriner Anatomi III. Medisan Yayınevi, Ankara.
- Engelbrecht, F.M., Mattheyse, F.J. (1986). Beneficial effects of adenosine triphosphate-MgCl₂ administered intravenously to rabbits subjected to haemorrhagic shock. *SAMJ* 70:483-486.

- Ertekin, C., Zileli, M., Ertaş, M. (1992). Motor Evoked Potansiyeller. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayını 1.st ed., İzmir pp:150-175.
- Faden, A.I., Jacobs, T.P., Patrick, D.H., Smith, M.T. (1984). Megadose corticosteroid therapy following experimental traumatic spinal injury. *J. Neurosurg* 60:712-717.
- Faden, A.I., Simon, R.P. (1988). A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. *Ann Neurol*. 23(6):623-626.
- Farooque, M. (2000). Spinal cord compression injury in the mouse: presentation of a model including assessment of motor dysfunction. *Acta Neuropathol*. 100:13-22.
- Gale, K., Kerasidis, H., Wrathall, J.R. (1985). Spinal cord contusion in the rat: behavioral analysis of functional neurologic impairment. *Experimental Neurology* 88(1):123-134.
- Geisler, F.H., Dorsey, F.C., Coleman, W.P. (1991). Recovery Of Motor Function after Spinal-cord Injury: A Randomized Placebo Controlled Trial With GM-1 Gangliocide. *N. Engl. J. Med*. 324:1829-1838.
- Ginsburg, H.H., Shetter, A.G., Raudzens, P.A. (1985). Postoperative Paraplegia with Preserved Intraoperative Somatosensory Evoked Potentials-Case Report. *J. Neurosurgery* 63:296-300.
- Goldberger, M.E., Bergkman, B.S., Vierck, C.J., Brown, M. (1990). Criteria for Assessing Recovery of Function after Spinal Cord Injury: Behavioral Methods. *Exp. Neurol*. 107(2):113-117.
- Goldsmith, H.S., Neil-Dwyer, G., Barsoum, L. (1986). Omental Transposition to the Chronically Injured Spinal Cord. *Paraplegia* 24:173-174.
- Hall, E.D. (1993). The effects of glucocorticoid and nonglucocorticoid steroids on acute neuronal degeneration. *Advances in Neurology* 59:241-248.
- Hall, E.D. (2003). Drug development in spinal cord injury: what is the FDA looking for? *J Rehabil Res Dev*. 40(Suppl 1): 81-91.
- Hall, E.D., Braughler, J.M. (1982). Effects of intravenous methylprednisolone on spinal cord lipid peroxidation and (Na⁺ + K⁺)-ATPase activity. *J. Neurosurg*. 57:247-253.
- Hall, E.D., Springer, J.E. (2004). Neuroprotection and Acute Spinal Cord Injury: A Reappraisal. *NeuroRx*. 1(1):80-100.
- Harkema, J.M., Chaudry, I.H. (1992). Magnesium-adenosine triphosphate in the treatment of shock, ischemia, and sepsis. *Critical Care Medicine* 20(2):263-275.
- Hayashi, H., Chaudry, I.H., Clemens, M.G., Baue, A.E. (1986). Salutary effects of ATP-MgCl₂ are not dependent on the presence of vanadium or the source of ATP. *Circulatory Shock* 18:259-261.
- Hayton, S.M., Kriss, A., Muller, D.P. (1999). Comparison of the effects of four anaesthetic agents on somatosensory evoked potentials in the rat. *Lab. Anim*. 33(3):243-251.
- He, Y., Reyel, M., Loty, B. (1995). A Quantitative Model of Postlaminectomy Scar Formation: Effects of Non-steroidal Antiinflammatory Drug. *Spine* 20(5):557-563.
- Hesselink, J.R. (1988). Spine imaging: history, achievements, remaining frontiers. *AJR Am J Roentgenol*. 150(6):1223-1229.
- Hickey, R.W., Karasic, R.B., Bircher, N.G. (1993). ATP-MgCl₂ pre-treatment in an animal model of asphyxial arrest. *Resuscitation* 25:109-118.
- Hoerlein B.F. (1965). Canine Neurology, Diagnosis and Treatments. W.B. Saunders, Philadelphia.

- Hoerlein, B.F., Redding, R.W., Hoff, E.J., McGuire, J.A. (1983). Evaluation of dexamethasone, DMSO, mannitol, and solcoseryl in acute spinal cord trauma. *Journal of The American Animal Hospital Association* 19:216-226.
- Holliday, T. A., Weldon N. E., Ealand B. G. (1979). Percutaneous Recording of Evoked Spinal Cord Potentials of Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 40(3):326-333.
- Holliday, T.A. (1992). Electrodiagnostic Examination: Somatosensory Evoked Potentials and Electromyography. *Vet. Clin North. Am.* 22:833-857.
- Holliday, T.A. (2003). Volume Conduction Principles in Clinical Neurophysiology. Erişim: [<http://www.neurovet.org/Electrophysiology/VolumeConduction/VolCondPartABcite.htm>]. Erişim Tarihi: 16.01.2006
- Holtz, A., Nystrom, B., Gerdin, B. (1990). Effect of methylprednisolone on motor function and spinal cord blood flow after spinal cord compression in rats. *Acta Neurol Scand.* 82(1):68-73.
- Horch, K.W., Burgess, P.R., Whitehorn, D. (1976). Ascending Collaterals of Cutaneous Neurons in the Fasciculus Gracilis of the Cat. *Brain Res.* 117:1-17.
- Hu, Y., Luk, K.D.K., Lu, W.W., Holmes, A., Leong, J.C.Y. (2001). Prevention of spinal cord injury with time-frequency analysis of evoked potentials: an experimental study. *J.Neurol.Neurosurg. Psychiatry* 71:732-740.
- Hulsebosch, C.E. (2002). Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury. *Adv Physiol Educ.* 26(1-4):238-255.
- Ishikawa M., Yamaguchi, N., Bertalanffy, H., Ohira, T., Takase, M., Kawase, T., Toya, S. (1997a). Effects of Spinal Cord Ischemia on the Refractory Period of Descending Spinal Cord Evoked Potential. *EEG Clin. Neurophysiol.* 102(1):54-63.
- Ishikawa M., Yamaguchi, N., Bertalanffy, H., Tamura, K., Ohira, T., Takase, M., Kawase, T. (1997b). Fundamental Electrophysiologic Investigation of Spinal Cord Refractory Period of Feline Conductive Spinal Cord Evoked Potential. *J. Clin Neurophysiol.* 14(4):335-344.
- Iwashita, Y., Kawaguchi, S., Murata, M. (1994). Restoration of Function by Replacement of Spinal Cord Segments in the Rat. *Nature* 367:167-170.
- Jeffery, N.D. (1995). Handbook of Small Animal Spinal Surgery. W.B. Saunders Co. London.
- Jeffery, N.D., Blakemore, W.F. (1999). Spinal cord injury in small animals 2. current and future options for therapy. *Veterinary Record* 145:183-190.
- Johansson, H., Silfvenius, H. (1977). Axon-Collateral Activation by Dorsal Spino-Cerebral Tract Fibers of Group I Relay Cells of Nucleus Z in yhe Cat Medulla Oblongata. *J Physiol.* 265: 341-369.
- Kahn, M., Griebel, R. (1983). Acute Spinal Cord Injury in the Rat. Comparison of Three Experimental Techniques. *Can. J. Neurol. Sci.* 10:161-165.
- Kakulas B. A. (1984). Pathology of Spinal Injuries. *Central Nervous System Trauma* 1:117-129.
- Kappers, C.U.A., Huber, G.C., Crosby, E.C. (1967). The Development of the Cortex in Mammals. In the Comparative Anatomy of the Nervous System of Vertebrates, Including Man. Vol. III. Hafner Publishing Company, New York Pp.:1517-1674.
- Kaptanoğlu, E., Beşkonaklı, E., Okutan, O., Sürücü, H.S., Taşkın, Y. (2003a). Effect of magnesium sulfate in experimental spinal cord injury: evaluation with ultrastructural findings and early clinical results. *Journal of Clinical Neuroscience.* 10(3):329-334.

- Kaptanoğlu, E., Beşkonaklı, E., Solaroğlu, I., Kılınc, A., Taşkın, Y. (2003b). Magnesium sulfate treatment in experimental spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg. Rev.* 26:283-287.
- Kaptanoğlu, E., Tuncel, M., Paloğlu, S., Konan, A., Demirpençe, E., Kılınc, K. (2000). Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg.* 93(1 Suppl):77-84.
- Katircioğlu, S.F., Ulus, A.T., Sarıtaş, Z., Gökçe, P. (1999). Effects of ATP-MgCl₂ administration in hypovolemic dogs. *Panminerva Med.* 41(4):323-330.
- Kennart, M.A. (1954). The Course of Ascending Fibers in the Spinal Cord of the Cat Essential to the Recognition of Painful Stimuli. *J. Comp. Neural.* 100:511-524.
- Khan, T., Havey, R.M., Sayers, S., Patwardhan, A., King, W.W. (1999). Animal Models of Spinal Cord Contusion Injuries. *Lab. Anim. Sci.* 49(2):161-172.
- Kim, N.Y., Yang, I.H., Song, K.I. (1994). Electrodiagnostic and Histologic Changes of Graded Caudal Compression on Cauda Equina in Dog. *Spine* 19(9):1054-1062.
- Kirby, B.M. (1995). Spinal fracture/Luxation. *Veterinary Clinics of North America, Small Animal Practice* 25(5):1149-1175.
- Kitagawa, H., Takano, H., Takakuwa, K., Yamamoto, N. et al (1991). Origins and Conducting Pathways of Motor Evoked Potentials Elicited by Transcranial (Vertex-Hard Palate) Stimulation in Cats. *Neurosurgery* 28:358-363.
- Kojima, Y., Yamamoto, T., Ogino, H., Okada, K., Ono, K. (1979). Evoked Spinal Potentials as a Monitor of Spinal Cord Viability. *Spine* 4(6):471-477.
- Konrad, P.E., Tacker, W.A. (1990). Suprathreshold Brain Stimulation Activates Non-Corticospinal Motor Evoked Potentials in Cats. *Brain Research* 522:14-29.
- Kopf, G.S., Chaudry, I., Condos, S., Baue, A.E. (1987). Reperfusion with ATP-MgCl₂ following prolonged ischemia improves myocardial performance. *Journal of Surgical Res.* 43:114-117.
- Kornegay, J.N., Marshall, A.E., Purinton, H.T., Oliver, J.E. (1981). Somatosensory-Evoked Potentials in Clinically Normal Dogs. *Am. J. Vet Res.* 42:70-73.
- Koyanagi, I., Tator, H.C. (1997). Effect of a single huge dose of methylprednisolone on blood flow, evoked potentials, and histology after acute spinal cord injury in the rat. *Neurol Res.* 19(3):289-299.
- Koyanagi, I., Tator, H.C., Theriault E. (1993). Silicone Rubber Microangiography of Acute Spinal Cord Injury in the Rat. *Neurosurg* 32(2): 260-268.
- Lecouteur, R.A., Holliday, T.A. (1984). Electrophysiological Studies of Experimental Spinal Cord Injury in Dogs. *Proc Am Col Vet Int Med* 170-7.
- Lee, B.H., Lee, K.H., Yoon, D.H., Kim, U.J., Hwang, Y.S., Park, S.K., Choi, J.U., Park, Y.G. (2005). Effects of methylprednisolone on the neural conduction of the motor evoked potentials in spinal cord injured rats. *J Korean Med Sci.* 20(1):132-138.
- Lemke, M., Demediuk, P., McIntosh, T.K., Vink, R., Faden, A.I. (1987). Alterations in tissue Mg⁺⁺, Na⁺ and spinal cord edema following impact trauma in rats. *Biochemical and Biophysical Res. Com.* 147(3):1170-1175.
- Levy, W., McCaffrey, M., York, D. (1986). Motor Evoked Potentials in Cats with Acute Spinal Cord Injury. *Neurosurgery* 19(1):9-19.
- Levy, W.J., McCaffrey, M., York, D.H., Tanzer, F. (1984). Motor Evoked Potentials from Transcranial Stimulation of the Motor Cortex in Cats. *Neurosurgery* 15(2):214-227.

- Liu, S., Aghaghani, N., Boisset, N., Said, G., Tadie, M. (2001). Innervation of the Caudal Denervated Ventral Roots and Their Target Muscles by the Rostral Spinal Motoneurons after Implanting a Nerve Otograft in Spinal Cord Injured Adult Marmosets. *J. Neurosurg (Spine)* 94:82-90.
- Lu, J., Ashwell, K.W., Waite, P. (2000). Advances in secondary spinal cord injury. *Spine* 25(14):1859-1866.
- Machida, M., Weinstein, S.L., Imamura, Y., Usui, T., Yamada, T., Kimura, J., Toriyama, S. (1989). Compound Muscle Action Potentials and Spinal Evoked Potentials in Experimental Spine Maneuver. *Spine* 14(7):687-691.
- Mautes, A.E., Weinzierl, M.R., Donovan, F., Noble, L.J. (2000). Vascular events after spinal cord injury: Contribution to secondary pathogenesis. *Phys Ther.* 80(7):673-687.
- Milli, Ü.H., Hazıroğlu, R. (2000). Veteriner Patoloji 2 Cilt Medipres, Ankara.
- Molloy, S., Middleton, F., Casey, A.T.H. (2002). Failure to administer methylprednisolone for acute traumatic spinal cord injury-a prospective audit of 100 patients from a regional spinal injuries unit. *Injury, Int. J. Care Injured* 33:575-578.
- Morioka, T., Fujii, K., F., Mitani, M., Fukui, M. (1990). Intraoperative Localization of a Cervicomedullary Glioma from the Killed End Potential: Illustrative Case. *Neurosurg* 26:1038-1041.
- Morrison, G. (1975). et.al. : Elektrospinogram and spinal and cortical evoked potentials in experimental spinal cord trauma. *Journal of Neurosurgery* 43:737-741.
- Murray, M., Fischer, I., Smeraski, C., Tessler, A., Giszter, S. (2004). Towards a definition of recovery of function. *J Neurotrauma.* 21(4):405-413.
- Myckatyn, T.M., Mackinnon, S.E., McDonald, J.W. (2004). Stem cell transplantation and other novel techniques for promoting recovery from spinal cord injury. *Transpl Immunol.* 12(3-4):343-358.
- Nalos, M., Asfar, P., Ichai, C., Radermacher, P., Lerverve, X.M., Fröba, G. (2003). Adenosine triphosphate-magnesium chloride: relevance for intensive care. *Intensive Care Med* 29:10-18.
- Niederhauser, U.B., Hollliday, T.A., Hyde, D.M. (1990). Correlation of Sensory Electroneurographic Recordings and Myelinated Fiber Biometers of the Superficial Peroneal Nerve of Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 51:1587-1595.
- Nystrom B., Berglund J. E. (1988). Spinal Cord Restitution Following Compresion Injuries in Rats. *ACTA Neurol Scand.* 78:467-472.
- Oğuzhanoğlu, A., Kurt, T. (2001). Findings of somatosensory evoked potential to stimulation of the sciatic nerve in two different rat strains. *Exp. Anim.* 50(5):361-364.
- Oliver, J.E., Purinton, P.T., Brown, J. (1990). Somatosensory Evoked Potentials from Stimulation of Thoracic Limb Nerves of the Dog. *Prog. Vet. Neurol.* 1:433-443.
- Osterholm, J.L., Mathews, G.J. (1972). Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. 1. Relationship to hemorrhagic necrosis and post-wounding neurological deficits. *J. Neurosurg.* 36(4):386-394.
- Parker, A.J. (1978). Evoked Cisterna Cerebellomedullaris Potentials in the Clinically Normal Dog. *Am. J. Vet. Res.* 39:1811-1815.
- Perez-Espejo, M.A., Haghighi, S.S., Adelstein, E.H., Madsen, R. (1996). The Effects of Taxol Methylprednisolone, and 4-Aminopyridine in Compressive Spinal Cord Injury: A Qualitative Experimental Study. *Surg. Neurol.* 46:350-357.

- Plumb, D.C. (2005). Plumb's Veterinary Drug Handbook. 5th ed. PharmaVet Inc. Stockholm, Wisconsin.
- Poma, R., Parent, J., Holmberg, D. (2002). et al: Correlation Between Severity of Clinical Signs and Motor Evoked Potentials After Transcranial Magnetic Stimulation in Large Breed Dogs with Cervical Spinal Cord Disease. *JAVMA* 221:60-64.
- Poncelet L. (1999). Electrophysiological Assesment of Spinal Cord Function through Somatosensory Evoked Potentials in Dogs. Erişim: [http://www.neurovet.org/Poncelet1/PonceletSpinalSSEP.htm]. Erişim Tarihi :16.01.2006
- Poncelet, L., Delauche, A., Vinals, C. (1992). et al: Effect of Bilateral Tibial Nerve Stimulaion on the Spinal Cord Evoked Potential in Dogs. *Am. J. Vet Res.* 53:1305-1308.
- Poncelet, L., Michaux, Ch., Balligand, M. (1993a). Effect of Body Size on Tibial Somatosensory Evoked Potentials in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 54:178-182.
- Poncelet, L., Michaux, Ch., Balligand, M. (1993b). Somatosensory Potentials in Dogs Suffering Naturally-Acquired Thoracolumbar Spinal Cord Disease. *Am. J. Vet. Res.* 54:1935-1940.
- Purinton, P.T., Oliver, J.E., Kornegay, J.N. (1983). et al.: Cortical Averaged Potentials Produced by Pudental Nerve Stimulation in Dogs. *Am. J. Vet. Res.* 44:446-8.
- Raudzens, P. (1982). Intraoperative Monitoring of Evoked Potentials. *Ann. NY Acad. Sci.* 308-326.
- Rawe, S.E., Lee, W.A., Perot, P.L. (1978). The histopathology of experimental spinal cord trauma. The effect of systemic blood pressure. *J. Neurosurg.* 48(6):1002-1007.
- Rivlin, A.S., M.D., Tator, C.H. (1977). Objective clinical assessment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat. *J. Neurosurg* 47:577-581.
- Robinson, D.A., Wang, P., Chaudry, I.H. (1997). Administration of ATP-MgCl₂ after trauma-hemorrhage and resuscitation restores the depressed cardiac performance. *Journal of Surgical Res.* 69:159-165.
- Ross, I.B., Tator, C.H. (1993). Spinal cord blood flow and evoked potential responses after treatment with nimodipine or methylprednisolone in spinal cord-injured rats. *Neurosurgery* 33(3):470-477.
- Sande, R.D. (1992). Radiography, Myelography, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Spine. *The Veterinary Clinics of North America, Small Animall Practice.* 22(4):811-831.
- Sarnovsky, R.J., Cracco, R.Q., Vogel, H.B. (1975). et al: Spinal Evoked Response in the Cat. *J. Neurosurg.* 43:329-336.
- Schmidt, R.F. (1971). Presynaptic Inhibition in the Vertebrate Central Nervous System. *Ergebn Physiol* 63:20-101.
- Schramm, J., Krause, R., Shigeno, T., Brock, M. (1983). Experimental investigation on the spinal cord evoked injury potential. *J Neurosurg* 59:485-492.
- Sharma, H.S., Winkler, T., Stalberg, E., Olsson, Y., Dey, P.K. (1991). Evaluation of traumatic spinal cord edema using evoked potentials recorded from the spinal epidural space. *Journal of Neurological Sciences* 102: 150-162.
- Shen, N., Wang, S. (1998). Monitoring Spinal-Cord Injury Intraoperatively and Attempting Prognosis by Cortical Somatosensory Evoked Potentials: Experimental Study. *J. Recons. Microsurg.* 14(1):61-66.

- Shores, A., Redding, R.W., Knecht, C.D. (1987). Spinal-Evoked Potentials in Dogs with Acute Compressive Thoracolumbar Spinal Cord Disease. *Am. J. Vet. Res.* 48:1525-30.
- Sims, M.H., Selcer, R.R. (1989). Somatosensory-Evoked and Spinal Cord- Evoked Potentials in Response to Pudental and Tibial Nerve Stimulation in Cats. *Am. J. Vet. Res.* 50(4): 542-545.
- Steiss, J.E. (1988). A Survey of Current Techniques in Veterinary Electrodiagnostics: EEG, Spinal Evoked and Brain Stem Auditory Evoked Potential Recording. *Vet. Res. Comm.* 12:281-288.
- Sümbüloğlu, K., Sümbüloğlu, V. (2000). Biyoistatistik. Hatipoğlu Yayınevi 9. baskı.
- Sylvestre, A.M, Cockshutt, J.R., Parent, J.M, Brook, J.D., Holmberg, D.L., Partlow, G.D. (1993). Magnetic Motor Evoked Potentials for Assesing Spinal Cord Integrity in Dogs with Intervertebral disc Disease. *Vet. Surg.* 22(1): 5-10.
- Tany, T., Ushida, T., Yamamoto, H. (1992). A Computer Stimulation Of Conduction Block: Loss of Phase Cacellation as the Cause of Killed-End Potential and Increased Amplitude. 5th International Symposium on Spinal Cord Monitoring. June 2-5 London P. 13.
- Taoka, Y., Okajima, K. (1998). Spinal cord injury in the rat. *Prog. Neurobiol.* 56(3):341-358.
- Tator, C.H. (1983). Spine-Spinal Cord Relationships in Spinal Cord Trauma. *Clin. Neurosurg* 30: 479-494.
- Tator, C.H. (2002). Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. *Injury Prevention* 8(Suppl IV):33-36.
- Tator, C.H., Fehlings, M.G. (1991). Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 75(1):15-26.
- Tecirlioğlu, S. (1983). Komperatif Veteriner Anatomi, Sinir Sistemi. AÜ Vet. Fak. Yayınları Ankara.
- Ulus, A.T., Sarıtaş, Z., Yamak, B., Sürücü, S., Tuncer, M., Katırcıoğlu, S.F. (1999). ATP-MgCl₂ utilization for spinal cord protection during experimenal thoracic aortic occlusion. *J Cardiovasc Surg* 40:495-499.
- Van Ham, L.M.L., Mattheeuws, D.R.G., Vanderstraeten, G.G.V. (1994). Transcranial Magnetic Motor Evoked Potentials in Sedated Dogs. *Prog. Vet. Neurol.* 5:147-154.
- Wheeler, S.J., Sharp, N.J.H. (1994). Small Animal Spinal Disorders Diagnosis and Surgery. Mosby Wolfe Co. London.
- Wiederhold, W.C. (1978). Recovery Function of Short Latency Components of Surface and Depth Recorded Somatosensory Evoked Potentials in the Cat. *EEG and Clin. Neurophysiol.* 45(2):259-267.
- Winkler, T., Sharma, H.S., Stalberg, E., Olsson, Y. (1993). Indomethacin, an inhibitor of prostoglandin synthesis attenuates alteration in spinal cord evoked potentials and edema formation after trauma to the spinal cord: an experimental study in the rat. *Neuroscience* 52(4):1057-1067.
- Winkler, T., Sharma, H.S., Stalberg, E., Westman, J. (1997). Benzodiazepine receptors influence spinal cord evoked potentials and edema following trauma to the rat spinal cord. *Acta Neurochir* 70:216-219.
- Yates, B.J., Thompson, F.J., Mickel, J.P. (1982). Origin and Properties of Spinal Cord Field Potentials. *Neurosurg* 11:439-450.

- Yoon, D.H., Kim, Y.S., Young, W. (1999). Therapeutic time window for methylprednisolone in spinal cord injured rat. *Yonsei Medical Journal* 40(4):313-320.
- Yu, K., Rong, W., Li, J., Jia, L., Yuan, W., Yie, X., Shi, Z. (2001). Neurophysiological evidence of spared upper motor conduction fibers in clinically complete spinal cord injury: disomplete SCI in rats. *Neurological Sciences* 189:23-36.
- Zhang, Z., Krebs, C.J., Guth, L. (1997). Experimental analysis of progressive necrosis after spinal cord trauma in the rat: etiological role of the inflammatory response. *Experimental Neurology* 143:141-152.
- Zileli, M., Taniguchi, M., Cedzich, C., Schramm, J. (1989). Vestibulospinal evoked potential versus motor evoked potential monitoring in experimental spinal cord injuries of cats. *Acta Neurochir (Wien)* 101:141-148.
- Zurita, M., Vaquero, J., Oya, S., Montilla, J. (2001). Functional Recovery in Chronic Paraplegic Rats after Co-Grafts of Fetal Brain and Adult Peripheral Nerve Tissue. *Surg. Neurol.* 2001, 55: 249-255.

<http://www.ecme.com> Erişim tarihi: 20.11.2006

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Yusuf Sinan

Soyadı: Şirin

Doğum yeri ve tarihi: Nürnberg 11.08.1976

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: Tepebaşı mh. Çaykara sk. 14/7 06110 Keçiören
ANKARA

II- Eğitim

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında doktora programına başlama (2001).

Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi 1995 kayıt, 1999-2000 mezuniyet.

Lise Öğrenimi Gölcük Barbaros Hayrettin Lisesi (1994).

Arifiye Anadolu Öğretmen Lisesi'nde İngilizce hazırlık (1991).

Ortaöğretimi Karamürsel Lisesi (1990).

İlköğrenimi Karamürsel'de 4 Temmuz İlkokulu (1987).

III- Ünvanları

Veteriner Hekim (2000).

Araştırma Görevlisi (2003).

IV- Bilimsel Etkinlikleri

1- Seminerler:

- Kedi ve köpeklerde intra-abdominal adezyonlar (Temmuz 2003).
- Kedi ve köpeklerde peritonitis (Temmuz 2003).

2- Bilimsel Makaleler:

- Beşaltı, Ö., Pekcan, Z., Şirin, Y.S., Erbaş, G. (2006). Magnetic resonance imaging findings in dogs with thoracolumbar intervertebral disk disease: 69 cases (1997-2005). (2006). J Am Vet Med Assoc 228(6):902-908.

- Vural, S.A., Hazıroğlu, R., Özyıldız, Z., Özsoy, Ş.Y., Şirin, Y.S. (2005). Kısa Bilimsel Çalışma / Short Communication. Anal sac carcinoma in a dog. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi 52(3):197-200.

3- Sözlü Bildiriler:

- Beşaltı, Ö., Ünlü, E., Şirin, Y.S., Ergin, İ., Önyay, T.: The Contribution of Electrostimulation on Nerve Regeneration in Rabbits with Experimentally Induced Crush Injury. 18th Annual Meeting European Society and College of Veterinary Neurology. 22nd September 2005, Munich, Germany.
- Köpeklerde fizyolojik beyin sapı işitsel uyandırılmış potansiyelleri. III. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi (18-21 Mayıs 2006). Bursa.

4- Poster Bildiriler:

- Beşaltı, Ö., Pekcan, Z., Şirin, Y.S., Ünlü, E.: Clinical and electrodiagnostic evaluation of traumatic disease of brachial plexus: 12 dogs, 17 cats. World Congress WSAVA / FECAVA / CSAVA October 11-14, 2006, Prague, Czech Republic.
- Beşaltı, Ö., Şirin, Y.S., Pekcan, Z., Koşkan, Ö.: The effect of chronic otitis externa-media on brainstem auditory evoked response in dogs. World Congress WSAVA / FECAVA / CSAVA October 11-14, 2006, Prague, Czech Republic.
- Pekcan, Z., Beşaltı, Ö., Vural, S.A., Şirin, Y.S.: Perianal neoplasia in dogs: 23 cases. World Congress WSAVA / FECAVA / CSAVA October 11-14, 2006, Prague, Czech Republic.
- Beşaltı, Ö., Pekcan, Z., Şirin, Y.S., Erbaş, G.: Magnetic Resonance Classification of Canine Thoracolumbar Disk Disease. 18th Annual Meeting European Society and College of Veterinary Neurology. 22nd September 2005, Munich, Germany.
- Bir köpekte anal kese adenokarsinomu. (2004). II. Veteriner Patoloji Kongresi Özet Kitabı.

V- Diğer Bilgiler

- Katıldığı Seminer, Kurs, Kongre ve Sempozyumlar:
III. Ulusal Küçük Hayvan Hekimliği Kongresi (18-21 Mayıs 2006).
Ulusal Atçılık Sempozyumu (18-20 Eylül 2005).
IX. Ulusal Veteriner Cerrahi Kongresi (22-25 Eylül 2004).

21. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (25-28 Mayıs 2004).

“Köpeklerde Gelişimsel Kalça ve Dirsek Displazisi” Konulu Eğitim Programı (23-25 Mayıs 2003).

2. Avrasya IWRC Yaban Hayatı Rehabilitasyon Sempozyumu (16-20 Mayıs 2002)

Tarımsal Üretim ve Geliştirme Genel Müdürlüğünce düzenlenen “Sığırlarda Rekto-Vaginal Metod İle Suni Tohumlama” Konulu Seminer (29 Nisan-10 Mayıs 2002)

I. Ilizarov Kursu (15-17 Eylül 2000)

II. Ulusal Veteriner Hekimliği Öğrencileri Araştırma Kongresi (11-13 Mayıs 2000)

I. Uluslararası Veteriner Hekimliği Öğrencileri Sempozyumu (7-9 Nisan 2000).