



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAğLIK UYGULAMA ARAşTIRMA MERKEZİ
NÖROşİRÜRJİ KLİNİğİ**

**DENEYSEL OMURİLİK YARALANMALARINDA
MODAFİNİL VE METİLPREDNİZOLONUN NÖROLOJİK
İYİLEşME ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Mehmet Emre Yıldırım

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROŞİRÜRJİ KLİNİĞİ**

**DENEYSEL OMURİLİK YARALANMALARINDA
MODAFİNİL VE METİLPREDNİZOLONUN NÖROLOJİK
İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Mehmet Emre Yıldırım

**KLİNİK EĞİTİM VE İDARİ SORUMLUSU
DOÇ.DR. MEHMET AKİF BAYAR**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. AYHAN TEKİNER**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

İçindekiler

TEŞEKKÜR	iii
KISALTMALAR	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİL, RESİM VE GRAFİKLER.....	vii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER:.....	3
2.1.OMURİLİK EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2.OMURİLİK ANATOMİSİ.....	4
2.2.3.OMURİLİĞİN DAMARSAI YAPISI.....	13
2.3.OMURİLİK TRAVMASI	17
2.3.1.TARİHÇE.....	17
2.3.2.OMURİLİK TRAVMASI İLE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR.....	18
2.3.3.OMURİLİK YARALANMASININ PATOFİZYOLOJİSİ.....	19
2.3.3.1.SEKONDER HASAR MEKANİZMALARI	19
2.3.3.2.OMURİLİK YARALANMASINDA PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	29
2.3.4.OMURİLİK YARALAMALARINDA SINIFLANDIRMA.....	34
2.3.5.OMURİLİK TRAVMALARINDA TEDAVİ	37
2.3.5.1.CERRAHİ TEDAVİ.....	37
2.3.5.2.MEDİKAL TEDAVİ.....	38
2.4.MODAFİNİL.....	39
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	41
3.1.KULLANILAN DENEKLERİN BAKIM YERİ VE KOŞULLARI	41
3.2.KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR.....	41
3.3.KULLANILAN DİĞER MALZEMELER.....	41
3.4.ANESTEZİ.....	41
3.5.DENEY GRUPLARI	42
3.6.CERRAHİ İŞLEM	42
3.7.CERRAHİ SONRASI ERKEN DÖNEM VE MEDİKASYON	44
3.8.FONKSİYONEL İYİLEŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	46
3.8.1.EĞİK DÜZLEM TESTİ.....	46
3.8.2.MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN (MEP) ÖLÇÜMÜ	47

3.9.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	48
3.10.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	49
4.BULGULAR	50
4.1.AĞIRLIKLAR.....	50
4.2.EĞİK DÜZLEM AÇILARI (EDA).....	50
4.3.MOTOR UYRILMIŞ POTANSİYELLER	53
4.4.HİSTOPATOLOJİ.....	57
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇLAR.....	64
KAYNAKLAR.....	65
8. ÖZGEÇMİŞ.....	76
9. EKLER.....	77



TEŞEKKÜR

Beyin cerrahi uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve becerileriyle bizleri eğiten, yalnız iyi bir hekim değil iyi bir insan olmamız için de tecrübeleriyle ufkumuzu açan kıymetli hocam *Doç. Dr. Mehmet Akif Bayar*'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Uzmanlık tez çalışmalarım boyunca ve asistanlığım süresince bilgisi ve tecrübesini benden esirgemeyen tez danışmanım değerli ağabeyim *Doç.Dr Ayhan Tekiner*'e, tanıdığım süre içerisinde hayatta karşılaşılabilecek gerek tıp içi gerek tıp dışı her konuda koşulsuz desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli ağabeyim *Doç.Dr. Yavuz Erdem*'e, sabır ve istekle bilgilerini bize aktaran her zaman bir ağabey olarak göreceğim *Doç.Dr.Haydar Çelik, Doç.Dr. Güner Menekşe, Op.Dr.Uğur Yaşılı, Op.Dr.Koray Öztürk*'e , asistanlığımın farklı dönemlerinde birlikte çalıştığım *Doç.Dr. Mete Karatay* ve *Op.Dr. Cevdet Gökçek*'e teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinin zorluklarını beraber yaşadığımız şu an uzmanlıklarını yapmakta olan *Op.Dr. Tansu Gürsoy* ve *Op.Dr. Halil Kul*'a ve şu an beraber çalışmakta olduğum *Dr. Adem Kurtuluş, Dr. Musa Onur Özbakır, Dr. Serdar Cengiz, Dr. Kemal Kantarcı, Dr. Burak Yürük, Dr. Berkay Ayhan* ve *Dr. Zeliha Gürcan*'a teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca aynı ekipte çalıştığımız servis, yoğun bakım ve ameliyathane hemşirelerimiz ile yardımcı sağlık personellerimize gösterdikleri emek ve özveri için teşekkür ederim

Sınırsız sevgi, emek ve özverileriyle beni bu günlere getiren verdikleri eğitimle her koşulda insani değerleri ön planda tutan prensipleri kazanmamı sağlayan çok değerli babam ve anneme; sevgi ve desteğini her zaman hissettiren kardeşime teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Mehmet Emre Yıldırım

KISALTMALAR

AICA: Anterior İnferior Serebellar Arter

ASIA: American Spinal Cord Injury Association

ATP: Adenozin trifostat

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

COX: Siklooksijenaz

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

ISNCSCI: International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord

MPSS: Metil Prednizolon Sodyum Süksinat

NARCIS II: North American Spinal Cord Injury Study

NMDA: N-metil-dd-aspartik asit

PICA: Posterior İnferior Serebellar Arter

SOD: Süperoksit Dismutaz

TABLÖLAR

Tablo 1: Rexed laminaları

Tablo 2: Gri Cevher Bölgeleri/ Hücre Grupları

Tablo 3: Medulla Spinalis' in Çıkan yolları

Tablo 4: Medulla Spinalis' in İnen yolları

Tablo 5: Omurilik Segment ve Fonksiyonları

Tablo 6: Ana duyuşal dermatomlar

Tablo 7: Omurilik yaralanma modellerinin tarişel gelişimi

Tablo 8: Sekonder Hasar Mekanizmaları

Tablo 9: Kas Fonksiyonu Derecelendirmesi

Tablo 10: ASIA Bozukluk Skalası

Tablo 11: Histopatolojik skörlama

Tablo 12: Deneklerin vücut ağırlıkları ortalamaları

Tablo 13: Grupların Günlere göre Eğik Düzlem Açılarının (EDA) Değerlendirilmesi

Tablo 14: Grupların amplitüd değerleri (mV) ortalamaları ve ortanca değerler (mV)

Tablo 15: Operasyon öncesi ve laminektomi sonrası amplitüdler arası fark

Tablo 16: Operasyon öncesi ve travma sonrası amplitüdler (mV)

Tablo 17: Operasyon öncesi ve geç dönem amplitüdler (mV)

Tablo 18: travma sonrası ve geç dönem amplitüdler (mV)

Tablo 19: Deneklerin histopatolojik skorları



ŞEKİL, RESİM VE GRAFİKLER

Sekiller:

Şekil -1: Omuriliğin embriyolojik gelişimi

Şekil 2: Dura ve araknoid membran, subaraknoid aralık ve spinal sinirler

Şekil 3: Medulla spinalisin horizontal kesiti

Şekil 4: Spinal sinirler ve dermatomlar

Şekil 5: Rexed laminaları

Şekil 6: İnen ve Çıkan Yollar Horizontal Kesit

Şekil 7: Dermatomlar

Şekil 8: Omuriliğin arteriyel dolaşımını sağlayan radiküler arter, anterior spinal arter ve posterior spinal arterin kesiti

Şekil 9: Omuriliğin arteriyel yapısı

Şekil 10: Venöz pleksuslar (39)

Şekil 11: Omurilik venöz pleksusların sagittal ve aksiyel görünüşleri

Şekil 12: Omurilik Hasarının Mekanizmaları

Şekil 13: ASIA skoru formu

Resimler

Resim 1: Laminektomi sonrası duranın ortaya çıkarılması

Resim 2: Yüksekten ağırlık düşürme ile travmanın oluşturulması

Resim 3: Grup 3 ve Grup 5'teki deneklere Modafinil' in p.o verilmesi

Resim 4: Eğik Düzlem Testi

Resim 5: Deneğin tabla üzerinde duramadığı açı, açı ölçer akıllı telefon uygulamaları ile belirlendi.

Resim 6: Motor Evoked (uyarılmış) Potansiyel (MEP) Ölçümü

Resim 7: Genel anestezi altında doku alınması, makroskopik görünüm

Resim 8: Skor 0 preparatlardan örnekler

Resim 9: Skor 1 preparatlardan örnekler

Resim 10: Skor 2 preparatlardan örnekler

Grafikler

Grafik 1: Grupların günlere göre eğik düzlemde 5 saniye durabildikleri açıları

Grafik 2: Grupların EDA'larının erken ve geç dönem karşılaştırılması

Grafik 3: MEP'lerin grafiksel kıyaslanması

Grafik 4: Travma sonrası ve geç dönem MEP'lerin grafiksel kıyaslanması

ÖZET

DENEYSEL OMURİLİK YARALANMALARINDA MODAFİNİL VE METİLPREDNİZOLONUN NÖROLOJİK İYİLEŞME ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Mehmet Emre YILDIRIM, T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA SAĞLIK UYGULAMA
ARAŞTIRMA MERKEZİ NÖROŞİRÜRJİ KLİNİĞİ

Amaç: Ratlarda deneysel omurilik yaralanması modelinde Modafinil kullanımının, iyileşme sürecine katkıları olup olmadığının incelenmesi, sonuçların, travmatik omurilik yaralanmalarında, günümüzde kabul görmüş tedavi seçeneği olan metil prednizolon ile kıyaslanarak, birlikte kullanımının iyileşme üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma her grupta 5 adet rat kullanılan 5 ana grup olarak planlandı. Tüm denekler işlem öncesinde, sırasında ve sonrasında motor uyarılmış potansiyelleri alınmak üzere nöromonitörize edilerek laminektomi uygulandı. Grup I'deki deneklere sadece laminektomi uygulandı, Grup II'deki deneklere laminektomi uygulandıktan sonra ağırlık düşürme methodu ile travma uygulandı, Grup III'teki deneklere laminektomi ve travma uygulanmasından 24 saat sonra günlük 100 mg/kg Modafinil p.o uygulanandı, Grup IV'teki deneklere laminektomi ve travma uygulaması sonrası erken dönemde tek sefer Metilprednizolon uygulandı (30 mg/kg i.p), Grup V'teki deneklere ise laminektomi ve travma uygulanmasının hemen sonrasında tek sefer Metilprednizolon 30 mg/kg intraperitoneal uygulanıp, 24 saat sonrasında Modafinil 100 mg/kg/gün oral başlandı. Sonuçlar elektrofizyolojik olarak nöromonitörizasyon ile izlenirken, nörodavranışsal parametreler 1.3.5.7.ve10. günlerdeki deneklerin eğik düzlemde 5 saniye durabildikleri maksimum açıları belirlenerek yapıldı. Genel anestezi altında histopatolojik inceleme için örnekler alınıp denekler kurban edildi.

Bulgular: 1.gün ve 10.gün eğik düzlem açıları arasındaki fark gruplar arasında değerlendirildiğinde, Grup IV ve Grup V'deki artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenirken Grup III de ise erken ve geç dönem arasındaki fark anlamlı bulunmadı. Motor uyarılmış potansiyellerin erken ve geç dönem karşılaştırılmasında ise Grup IV ve Grup V'teki artışın, Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken, Grup III'teki artışın Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Grup V'teki deneklerin travma sonrası dönem ve geç dönem amplitüdları arasındaki artışın travma uygulanan diğer bütün gruplara göre tek tek istatistiksel olarak belirgin anlamlı olduğu görüldü.

Sonuç: Modafinilin omurilik üzerindeki olası koruyucu etkilerinin nörodavranışsal ve elektrofizyolojik parametrelerle incelenmesinde modafinilin deneysel olarak omurilik hasarı oluşturulan ratlarda iyileşme sürecine tek başına katkı sağlamadığı, ancak tedavide metil prednizolona eklendiğinde travmatik omurilik hasarının iyileşmesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olumlu yönde etkilediği saptanmıştır

ABSTRACT

THE EFFECTS OF MODAFINIL AND METHYLPREDNISOLONE ON NEUROLOGICAL IMPROVEMENT IN EXPERIMENTAL SPINNING INJURIES

Dr. Mehmet Emre YILDIRIM, T.C. UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES ANKARA HEALTH APPLICATION RESEARCH CENTER NEUROSURGERY CLINIC

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of modafinil on the healing process in rats and to evaluate the effects of co-use on the improvement of traumatic spinal cord injuries with methyl prednisolone.

Material and Methods: The study was planned as 5 main groups with 5 rats in each group. All subjects underwent laminectomy by neuromonitorisation to receive motor evoked potentials before and after the procedure. Only laminectomy was performed in Group I subjects. Group II subjects underwent laminectomy and underwent trauma with weight reduction method. Group III subjects received 100 mg / kg modafinil p.o daily 24 hours after the application of laminectomy and trauma. Group IV subjects underwent a single course of Methylprednisolone in the early postoperative period following laminectomy and trauma. In Group V subjects, Methylprednisolone was administered 30 mg/kg intraperitoneally immediately after laminectomy and trauma then subjects received 100 mg / kg modafinil p.o daily like Group III. While the electrophysiological results were monitored by neuromonitorisation, neurobehavioral parameters were performed on the 1th,3th,5th,7th,10th days by determining the maximum angles at which subjects could stand for 5 seconds in the inclined plane. Samples were taken for histopathological examination under general anesthesia and the subjects were sacrificed.

Results: When the difference between the inclined plane angles of day 1 and day 10 were evaluated between the groups, it was observed that the increases in Group IV and Group V were statistically significant, while the difference between early and late period was not significant in Group III. In the early and late comparison of motor evoked potentials, it was observed that the increase in Group IV and Group V was statistically significant compared to Group II, while the increase in Group III was not statistically significant compared to Group II. The increase in post-traumatic and late-term amplitudes of the subjects in Group V was statistically significant compared to the other groups.

Conclusion: The possible protective effects of modafinil on the spinal cord in neurobehavioral and electrophysiological parameters revealed that modafinil did not contribute to the healing process in rats with experimentally induced spinal cord injury, but when the treatment was added to methyl prednisolone, the effect of traumatic spinal cord injury was positively affected.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Omurilik yaralanmaları dünyada her yıl 500.000 kişiyi etkilemekte olup kalıcı sakatlıkların en önde gelen nedenlerinden bir tanesidir (117,140). Akut omurilik yaralanması, yarattığı hasar nedeniyle hastalara olduğu kadar ailelere ve topluma da psikolojik, fiziksel, sosyal ve ekonomik yükler getirmektedir (70). Dünyanın farklı bölgelerinde omurilik yaralanmalarının insidansı ve prevelansı üzerinde çok sayıda epidemiyolojik çalışma yayınlanmış olup, bu çalışmalar meta-analizlerle özetlenerek güncel omurilik yaralanması insidansı milyonda 10.4-83 arasında (genel sıklık 15-40) bulunmuştur (21,62,64,130,142). Kuzey Amerika’da 2015 yılı verilerine göre 1999-2012 yılları arasında, toplam vaka sayısında artış (ortalama 10000 yeni vaka/yıl) olmasına rağmen travmatik omurilik yaralanması insidansının milyonda 53’ten sadece 54’e çıkmış olduğu görülmüştür (63). Türkiye’de ise her yıl ortalama 1600-2000 adet akut omurilik yaralanması olgusu bildirilmektedir (72). Erkek/kadın oranı 3-4/1’dir (137). Omurilik yaralanması sıklıkla sağlıklı, 15-25 yaş arası gençlerde görülür (59). Omurilik yaralanmasının en sık sebepleri sırasıyla, 1991 ABD verilerine göre, motorlu taşıt kazası (%40), şiddet (%25), düşme (%20), spor kazası (%5-10) iken (13), 2007 yılı verileri, motorlu taşıt kazası (%50), düşme- iş kazaları (%30), şiddet (%11), spor kazaları (%9) şeklinde karşımıza çıkmaktadır (59).

Omurilik yaralanmalarına maruz kalan hastalar lezyon seviyesine bağlı olarak çeşitli derecelerde motor ve duysal defisite sahiptirler. Omurilik yaralanmaları fonksiyonel olarak komplet yaralanma ve inkomplet yaralanma olmak üzere iki gruba ayrılır (71). Komplet yaralanma, zedelenen spinal kord seviyesinin altında total motor ve duysal fonksiyon kaybı ile karakterize iken, inkomplet yaralanmada lezyon altında motor veya duysal fonksiyonlar kısmi olarak korunmuştur (115). Her bir komplet kord yaralanması kişisel iş gücü kaybı ve tedavi masrafları ile topluma ortalama 1,5 milyon dolarlık fatura çıkarmaktadır. Bu nedenle omurilik yaralanmaları için bulunacak etkin bir tedavi yönteminin ekonomik olarak da faydalı olacaktır (127).

Akut omurilik yaralanmalarının patofizyolojisi karmaşık olup primer ve sekonder hasar olmak üzere bifazik seyreder (20,70). Patofizyoloji aksonal yapıların, kan damarlarının, hücre membranlarının hasarına neden olan primer mekanik hasar ile başlayıp, vasküler bozulma, ödem, iskemi, eksitotoksisite, elektrolit dengesizlikleri, serbest radikal üretimi, inflamasyon ve geç apoptotik hücre ölümü ile karakterize sekonder hücre hasarı ile devam eder (70). Primer

hasar sırasında korunmuş veya kısmen etkilenmiş hücrelerin, sekonder hasar mekanizmalarından da korunması halinde, mevcut patolojinin tedavisinden yüz güldürücü sonuçlar alınması ihtimali yükselir. Dolayısıyla üzerinde çalışılmakta olan tedavi yöntemlerinin hemen hepsi sekonder hasarı kısmen veya tamamen ortadan kaldırmaya yöneliktir (70).

Son zamanlarda omurilik yaralanmasının patofizyolojisi daha iyi anlaşıldıkça bu yaralanmaların medikal ve cerrahi tedavisinde de önemli gelişmeler olmuştur. Akut omurilik yaralanması olan hastalar için birçok farmakolojik ajan, geniş serilerle, retrospektif, randomize, kontrollü çalışmalarda araştırılmış ancak klinikte belirgin nörolojik fayda elde edilememiştir. Buna rağmen metil prednizolon sodyum süksinat (MPSS) ile yapılan NARCIS II (North American Spinal Cord Injury Study) çalışmasında olumlu sonuçlar elde edilmesi, omurilik yaralanması olan hastalarda yeni çalışmalar yapılması için cesaretlendirici olmuştur (70).

Modafinil: (2-[(Difenilmetil)sülfinil] asetamin): Kontrol edilemeyen gündüz uykuları ile karakterize nörolojik bir bozukluk olan narkolepsi için Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı bir ilaçtır (7). Santral sinir sistemine dopamin, serotonin, norepinefrin gibi monoaminerjik yollar üzerinden psikostimulan etkinliği olan Modafinil'in nöroloji ve psikiyatri alanlarında kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır (45,92,99,135). Yapılan çalışmalarda dejenerasyon ve eksitotoksikite ile seyreden Parkinson Hastalığı için nöroprotektif etkinliği olduğu bildirilmiş olup son yıllarda yapılan çalışmalarda Modafinil'in glial hücreler üzerine antiinflamatuvar etkinliğinin olduğu da gösterilmiştir (66,108,133,134). Aynı zamanda literatürde Modafinil'in katekolaminler ve anti-inflamatuvar sitokinler üzerinden etkileri gösterilerek hücre ölümü ve nöroinflamasyona karşı da koruyucu olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (104).

Literatürde Modafinil'in santral sinir sisteminde (frontal korteks, talamus, striatum, hipokampus vb.) nöroprotektif etkileri üzerine pek çok çalışma (45,66,92,99,104,108,133,134,135) olmasına rağmen omurilik üzerine olan etkileri ve travmaya bağlı geç dönemde gelişen sekonder omurilik hasarını önleme etkinliğinin değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır.

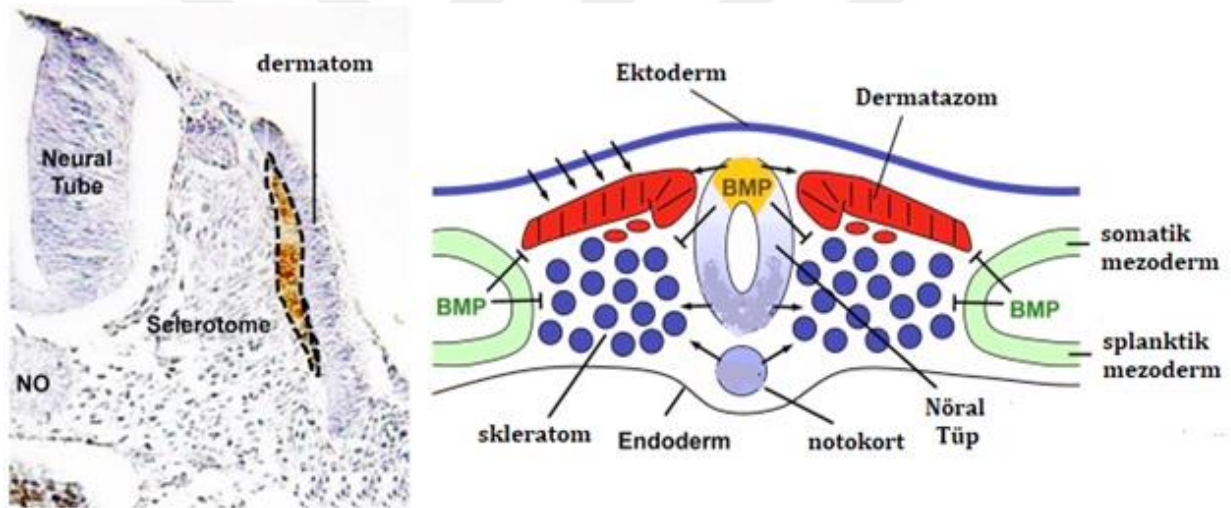
Bu çalışmada, ratlarda deneysel omurilik yaralanması modelinde Modafinil kullanımının, iyileşme sürecine katkıları incelenecek, aynı zamanda sonuçlar, travmatik omurilik yaralanmalarında, günümüzde kabul görmüş tedavi seçeneği olan MPSS ile kıyaslanacak, etken maddelerin hem ayrı ayrı hem de birlikte kullanımının histopatolojik, nörodavranışsal ve elektrofizyolojik sonuçları değerlendirilecektir.

2.GENEL BİLGİLER:

2.1.OMURİLİK EMBRİYOLOJİSİ

Santral sinir sistemi, embriyolojik dönemde ektoderm tabakasından gelişim gösterir (80,93,110). Embriyolojik gelişimin 18. gününde ektoderm, notokord ve mezoderm beraberce nöral plağı oluştururlar (93). Nöral plağın kıvrılıp kapanması ile santral sinir sisteminin öncüsü olacak olan nöral tüp oluşurken aynı zamanda da periferik sinir sistemi, ganglionlar ve otonom sinir sisteminin öncüsü olacak olan krista nöralis oluşur (110).

Nöral tüp oluşumu 4. embriyolojik haftanın ortalarında tamamlanır. Nöral tüp, rostral (gaga şeklinde yapı) kısımda farklılaşarak beyin ve beyinciği oluştururken, diğer kısımlar ise spinal kordu oluştururlar (110).



Şekil -1: Omuriliğin embriyolojik gelişimi (103)

Merkezi sinir sisteminin geliştiği nöral tüp, çok katlı kolumnar nöroepitelyum ile döşeli olup, bu tabaka omuriliğin tüm nöral, glial ve ependimal hücrelerinin kaynağıdır (93). Mikroglial hücreler ise mezenşimal kaynaklı hücreler olup, sinir sistemine hematogen yolla sonradan katıldığı ve immüniteden sorumlu oldukları düşünülen hücrelerdir (80,110).

Nöral tüpün oluşumundan sonraki süreçte omurilik, sulkus limitans adındaki bir yarık ile dorsal ve ventral olmak üzere iki plak şeklinde gelişimini devam ettirir. Dorsal plaktan afferent, ventral plaktan efferent fonksiyonlardan sorumlu olacak yapılar gelişir (110).

Notokord, vertebral kolon gelişiminde mezodermal hücrelere öncülük eder. Nöral tüpün iki yanından göç eden mezodermal hücreler olan somitlerden bir kısmı ventralde bulunan notokordu sararak kemik ve kıkırdakların öncülleri olan sklerotomları oluştururken, bir kısmı ise dermis, cilt altı yağ dokuları ve kaslara uzanarak dermatom ve myotomları oluşturur (Şekil 1). Bir omurun gelişimi tek bir sklerotomdan değil, bir sklerotomun kaudal yarısı ve buna komşu sklerotomun kranial yarısının birleşimiyle olur (80).

Nöral tüpü saran mezenşimden primitif meninks gelişir. Primitif meninksin dış tabakasından dura mater, iç tabakalarından ise araknoid ve pia mater gelişir (93).

2.2.OMURİLİK ANATOMİSİ

Omurilik, foramen occipitale magnum'dan başlayarak canalis vertebralis içerisinde kaudale doğru uzanan santral sinir sistemi kısmıdır. Uzun bir silindir şeklinde olan omurilik (medulla spinalis) yenidoğanda üçüncü, erişkinde ise birinci lumbal vertebra'nın alt kenarı hizasında sonlanır. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha uzun olan medulla spinalis'in boyu, erişkin bir erkekte ortalama 45 cm, kadında ortalama 43 cm civarındadır (11). Medulla spinalis foramen magnum seviyesinin üzerinde medulla oblongata ile devam eder (11,123).

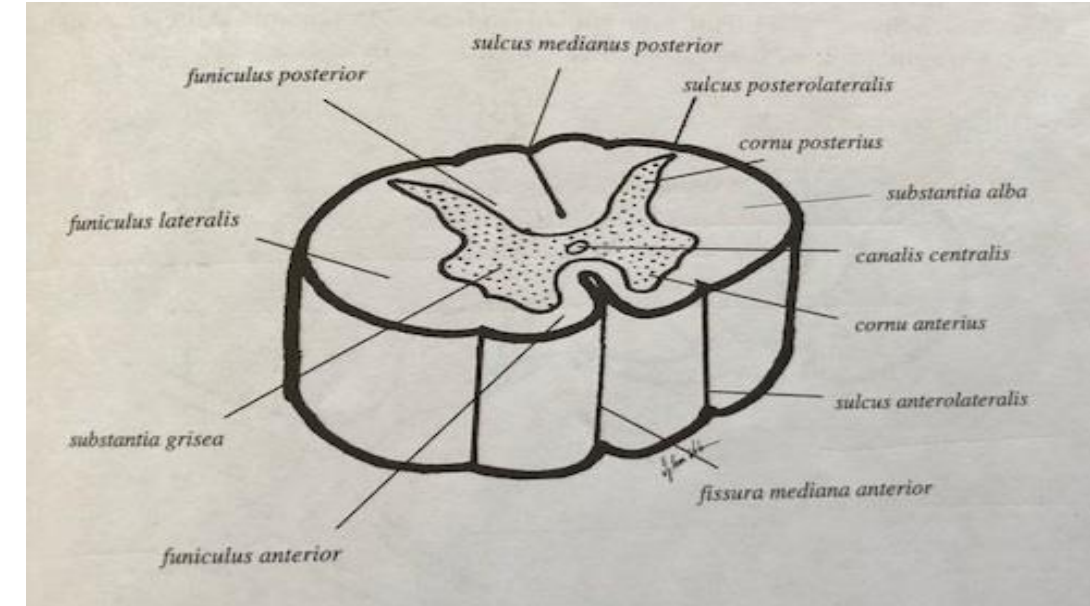
Medulla spinalis, biri servikal bölgede (intumescentia cervicalis), diğeri lumbal bölgede (intumescentia lumbosacralis) olmak üzere iki yerde genişleme gösterir. Bu genişlemeler sırasıyla plexus brachialis ve lumbosacralisin oluşumuna katılan spinal sinirlerin çıktıkları segmentlere uyar. Medulla spinalisin intumescentia cervicalisteki çapı ortalama 38 mm, lumbosakralisteki çapı ise ortalama 35 mm'dir. Medulla spinalis lumbosakral bölgedeki genişlemenin alt ucundan itibaren inceler ve conus medullaris adını alarak sonlanır (Şekil-4) (123).

Medulla spinalisi saran zarlar beyni saran zarların devamı niteliğinde olup dıştan içe dura mater, arachnoidea mater ve pia mater spinalis adını almaktadır (Şekil 2) (11). Dura ve araknoid mater spinalis ikinci sakral vertebra seviyesinde kapanırken, pia mater spinalis medulla spinalisin alt ucunda kapanıp, bu seviyeden itibaren ince bir bağ dokusu uzantısı olarak ikinci sakral vertebra seviyesine kadar uzanan filum terminale'yi oluşturur. Filum terminale ikinci sakral vertebra seviyesinden itibaren dura mater ile birlikte ligamentum coccygeum adını alır ve coccyx'e yapışarak sonlanır (123).

Medulla spinalis'in ön ve arka taraflarında longitudinal yönde seyreden oluklar vardır. Ön taraftaki oluk daha derin olup fissura mediana anterior ismini alırken arka taraftaki oluk ise

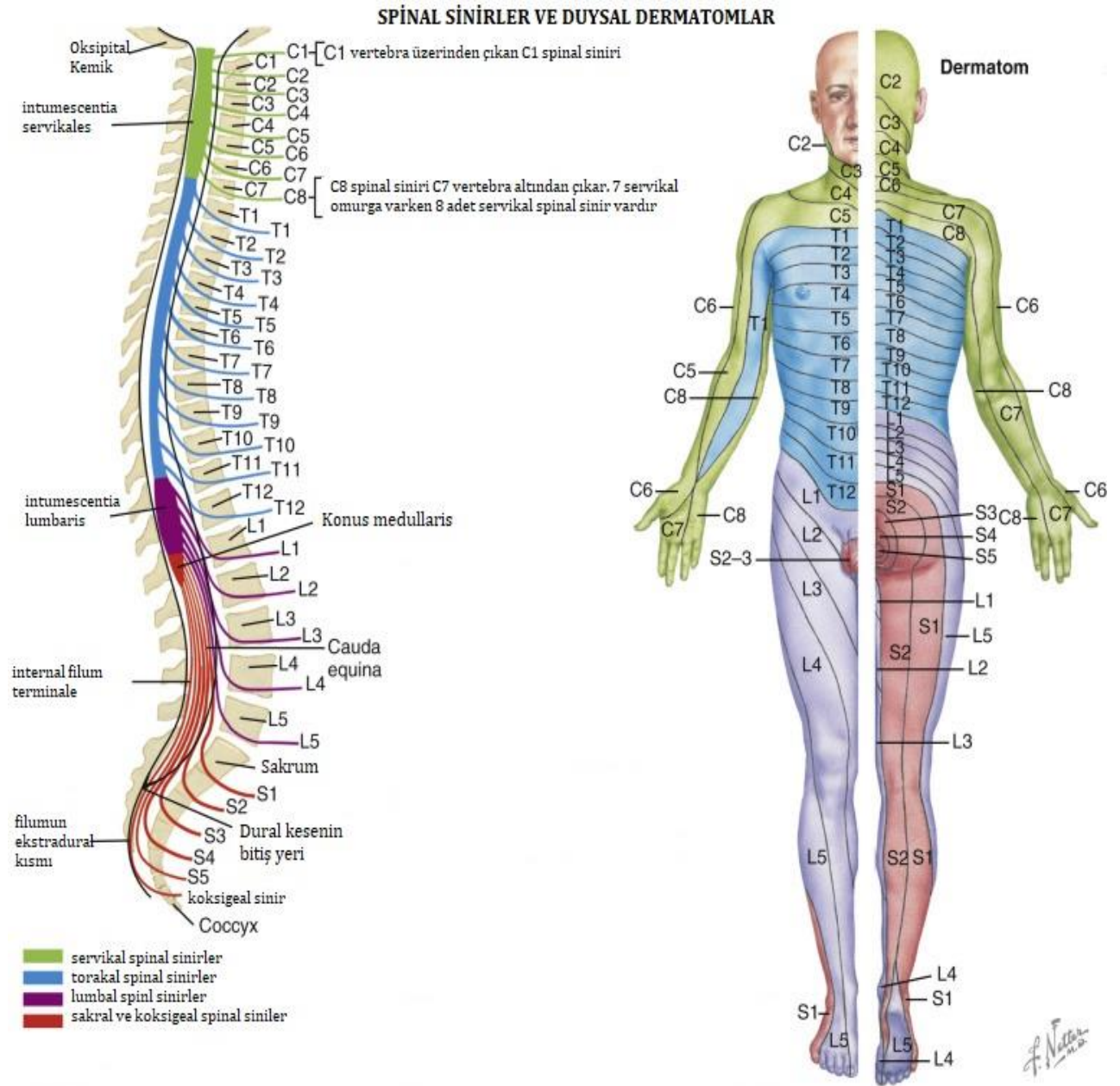
Diagram illustrating a transverse section of the spinal cord, showing the following labeled structures:

- sulcus medianus posterior
- sulcus posterolateralis
- cornu posterior
- substantia alba
- canalis centralis
- cornu anterius
- sulcus anterolateralis
- fissura mediana anterior
- substantia grisea
- funiculus anterior
- funiculus lateralis
- funiculus posterior



Şekil 3: Medulla spinalisin horizontal kesiti (123)

Medulla spinalis'e sulcus posterolateralisten girip periferden duyuları getiren liflerin oluşturduğu radiklsler ve anterolateral sulcudan medulla spinalis'i terk eden motor özellikli liflerin oluşturduğu radiklsler, foramen intervertebrale'de birleşerek bir spinal sinir (nervus spinalis) oluşturur. Dorsal kökler birleşmeden önce nöral kök seviyesinde dorsal kök ganglionlarından geçer (123). Medulla spinalisten 31 çift spinal sinir çıkar. 8 çift servikal, 12 çift torakal, 5 çift lumbal, 5 çift sakral, 1 çift koksigeal spinal sinir vardır. Her bir spinal sinir, kendisine karşılık gelen vertebranın bir üstündeki foramen intervertebraleden geçerek vertebral kanalı terk eder (11,110,123).



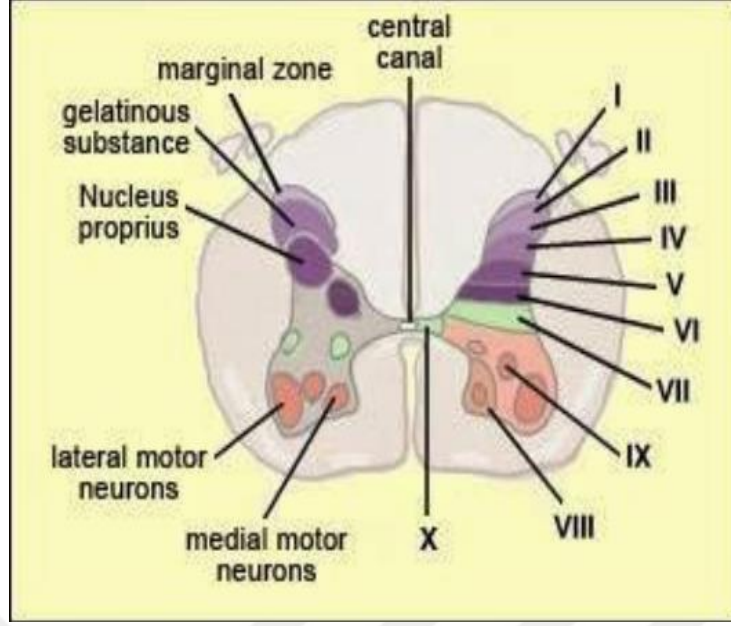
Şekil 4: Spinal sinirler ve dermatomlar (15)

Birinci servikal spinal sinir ise atlas ve os occipitale'nin arasından geçer. Bu nedenle birinci servikal spinal sinire suboccipital sinir de denir. Birinci servikal sinirin (C1) dorsal kök gangliyonu yoktur. Bu sebeple C1'in duyusunu aldığı bir dermatom da yoktur. Sekizinci servikal spinal sinir, yedinci servikal omurga ve birinci torakal omurga arasından çıkmaktadır. Servikal bölgede foramenden çıkan her spinal sinir bir alttaki vertebranın numarası ile isimlendirilirken, torakal bölgeden itibaren ise her aralıktan bir üst vertebranın numarası ile isimlendirilen spinal kök çıkar (Şekil 4) (23).

Lumbal ve sakral segmentlere ait spinal sinirlerin radiksleri kendileri ile ilgili foramenlere ulaşmak için daha uzun bir yol kat ederler. Lumbosakral bölgede omurilikten çıkıp, intervertebral foramenden çıkacağı seviyeye doğru intradural olarak inen spinal sinir demetleri, filum terminale etrafında at kuyruğuna benzer bir görünümündedir. Bu radikslerin oluşturduğu yapıya cauda equina adı verilir (123,147).

Medulla spinalis'in transvers bir kesitte birbirinden farklı renkte iki kısımdan oluştuğu görülür. Nöron gövdeleri ve bunların uzantıları ile oluşan "H" şekilli gri bölgeye substantia grisea (gri cevher), yoğunlukla myelinli aksonlar tarafından oluşturulan gri cevherin etrafını saran kısma ise substantia alba (beyaz cevher) adı verilir (123).

Substantia grisea, şekli farklı olmakla birlikte medulla spinalisin uzunluğu boyunca bulunur. Transvers bir kesitte öne ve arkaya doğru uzanan kısımlarına cornu anterior ve cornu posterior adı verilir. Medulla spinalis T1-L3 seviyeleri arasında, bunlara ek olarak gri cevherin her iki yanında columna laterale adı verilen uzantılar da mevcuttur (123). Sağ ve sol taraftaki substantia grisea arasında, içerisinde beyin omurilik sıvısı bulunan ve medulla spinalis boyunca uzanan canalis centralis isimli kanal vardır. Canalis centralis yukarıda dördüncü ventrikül ile devam ederken aşağıda conus medullaris'ten sonra filum terminale içerisinde yaklaşık 5-6 mm daha seyrederek sonlanır (123). Gri madde, içerisindeki nöronların farklı olan büyüklükleri, şekilleri, yoğunlukları, hücresel özellikleri sebebi ile tabakalara ayrılmış durumdadır (23). Rexed isimli araştırmacı tarafından kediler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu keşfedilen bu tabakaların insanda da benzer özellikte olduğunu ortaya çıkaran araştırmacı ise Schoenen'dir (123). Bu tabakalar Rexed Laminaları olarak isimlendirilirler ve toplamda on adet Rexed laminası vardır (Şekil 5). Birinci Rexed laminası posterior boynuzdan başlar ve sırasıyla anterior boynuzda IX. Rexed laminası olarak sonlanır. X. Rexed laminası ise canalis santralis etrafında kalan laminadır (23). Laminaların işlevleri Tablo 1'de gösterilmiştir.



Şekil 5: Rexed laminaları (23)

Tablo 1: Rexed laminaları

Lamina I	Zararlı termal uyarı, traktus spinotamicus lateralis
Lamina II	Ağrı, Isı
Lamina III	Ara nöronlar
Lamina IV	Hafif dokunma ve Proprioseptif duyu
Lamina V	Afferent ve efferent bağlantılar
Lamina VI	İntumescentia bölgelerinde bulunur
Lamina VII	Lateral kolon, dorsal nükleus ve ara nöronlar
Lamina VIII	Gama motor nöronlar. Retikülospinal traktusların sonlanma yerleri
Lamina IX	Alfa motor nöronlar. Kortikopinal traktusun sonlanma yerleri
Lamina X	Fonksiyonu bilinmiyor

Medulla spinalisin herhangi bir düzeyindeki gri madde miktarı, o seviyeden innerve olan kasların miktarıyla doğru orantılı olduğu için, gri maddenin tüm omurilik boyunca en belirgin oldukları yerler intumescentia bölgeleridir (118).

Kornu Anteriordaki Hücre Grupları:

Sinir hücrelerinin çoğu büyük ve multipolardır. Aksonları spinal sinirlerin ön köklerinden iskelet kaslarını innerve eden alfa efferentler olarak dışarı çıkarlar. Daha küçük olan gamma efferentlerin aksonları ise spinal sinirlerin ön köklerinden çıkarak kas içciklerinde sonlanırlar. Alfa ve gamma motor nöronlar şeklinde motor nöronlar bulunduran columna anterior, medial nükleuslar, santral nükleuslar ve lateral nükleuslar olarak 3 sütun halinde bulunur (118).

Medial grup, medulla spinalisin çoğu segmentinde bulunur. Boyun ve gövdenin iskelet kaslarının innervasyonundan sorumludur. Santral grup en küçüğü olup bazı servikal ve lumbosakral bölümlerde bulunur. Medulla spinalis'in servikal bölümünde (C3-C4-C5) bu sinir hücrelerinin bazıları diyaframı innerve eder ve topluca nucleus nervi phrenici olarak adlandırılırlar (118). Üst beş veya altı servikal segmentteki sinir hücrelerinin bazıları sternocleidomastoideus ve trapezius kaslarını innerve eder ve nucleus nervi accessorii olarak adlandırılırlar. Lateral grup ise lumbosakral ve servikal segmentler boyunca bulunup ekstremitelerdeki iskelet kaslarının innervasyonundan sorumludur (118).

Kornu Posteriodaki Hücre Grupları:

Dört tip sinir hücre grubu vardır. İki medulla spinalisin uzunluğu boyunca devam ederken ikisi torakal ve lumbal segmentlerle sınırlıdır. Substantia gelatinoza grubu hücreler medulla spinalis boyunca bulunur. Ağrı, ısı ve dokunma ile ilgili afferentlerin alım noktalarıdır. Nukleus proprius, medulla spinalis boyunca substantia gelatinosa önünde lokalize olmuş sinir hücreleridir. Pozisyon, hareket duyusu, iki nokta diskriminasyonu ve vibrasyon ile ilgili afferentleri alır. Nukleus dorsalis (Clark kolonu) sekizinci servikal segmentten dördüncü sakral segmente kadar bulunur. Nöromüsküler bölge ve tendon içciklerinin ilgili oldukları propriyoseptif duyudan sorumludur (118). Gri cevher içindeki hücre grupları ve bu hücrelerin fonksiyonları Tablo 2'de gösterilmiştir.

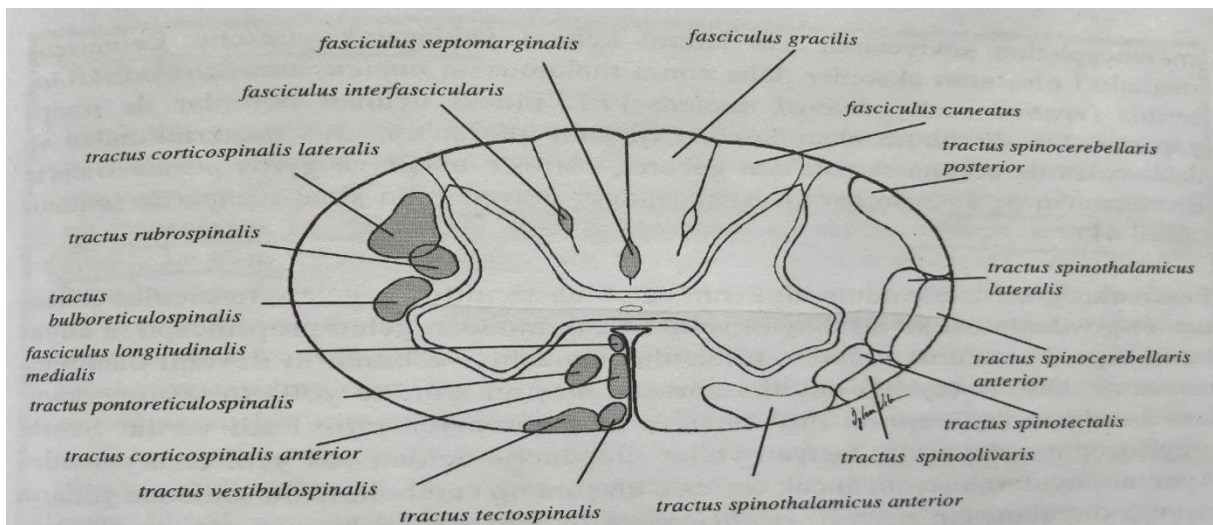
Tablo 2: Gri Cevher Bölgeleri/ Hücre Grupları (110)

Bölge	Hücre Grubu	Fonksiyon/Özellik
Kornu Anterior	1- Alfa motor nöron	-Çizgili kas motor son plakta sonlanır -İstemli motor fonksiyonlar
	2-Gamma motor nöron	-Kas iççiğinde sonlanır -Refleks mekanizmalar
Kornu Posterior	1-Subst. gelatinoza 2-nucleus proprius 3-Nucleus dorsalis(Clarke)	-Ağrı, ısı, basınç, dokunma, propriyosepsiyon -İki nokta ayırımı, vibrasyon -C5-L3 arası izlenir -Tr.spinocerebellaris posterior buradan başlar
Kornu Lateralis	1- Subs. İntermediolateralis 2- Subs. İntermediocentralis	-T1-L2 arası pregangliyonik sempatik hücreler -S2-S4 pregangliyonik parasempatik hücreler -Viseral reflekslerle ilgili afferentleri alır

Kornu Lateralisdeki Hücre Grupları:

Birinci torasik segmentten üçüncü lumbal segmente kadar uzanarak pregangliyonik sempatik lifler verirler.

Substantia alba ise funiculus anterior, posterior ve lateralis olarak 3 gruba bölünerek anlatılabilir. Myelinli liflerin çokluğu sebebi ile rengi beyaz olarak görülür (118). Medulla spinalis içerisindeki liflerin düzenlenişi, hayvan deneylerinin sonuçları ve omuriliğinde kaza ve hastalık sonucu dejenerasyon olan insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ile öğrenilmiştir. Beyaz cevherin belli bölgelerinde bazı sinir lifleri yoğunlaşarak inen ve çıkan yolları oluştururlar (118). Şekil 6'da inen ve çıkan yollar şematik olarak gösterilmekte olup bu yolların işlevleri özet olarak Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Şekil 6:** İnlen ve Çıkan Yollar Horizontal Kesit (131)

Tablo 3: Medulla Spinalis' in Çıkan yolları (110)

Funikulus posterior	1- Fasikulus gracilis (T6 seviyesi altından) 2- Fasikulus kuneatus	-Propriyoseptif duyu,vibrasyon, iki nokta diskriminasyon -1.nöron: arka kök gangliyonu -2.nöron: bulbusta nucleus gracilis ve cuneatus -Decussatio lemniscorum da çaprazlaşır -Talamus ve kortekse gider
Funikulus Anterior	1- Tr. Spinotalamicus ant.	-Hafif dokunma ve basınç
	2- Tr.Spinotektalis	-Baş ve gözün uyarana çevrilme refleksi
	3-Tr. Spinoolivaryus	
	4- Tr. Spino reticularis	-Hareket bilinci ve modülasyon
Funikulus Lateralis	1-Tr. Spinotalamicus lateralis	-Ağrı ve 1.nöron: arka kök gangliyonu -Medulla spinalis'te çapraz yapar -2. nöron: lamina I-IV-V -Talamus ve kortekse gider
	2- Tr. Spinoserebellaris posterior (C5-L3)	-Bilinçsiz propriyoseptif duyuyu serebelluma taşır -1.motor nöron: arka kök gangliyonu -2.motor nöron nucleus dorsalis (clarke)
	3- Tr. Spinoserebellaris anterior (L1-koksiks)	
	4- Tr. Cuneoserebellaris	

Tablo 4: Medulla Spinalis' in İnlen yolları (110)

Tr. kortikospinalis	-1.motor nöron aksonlarıdır -Liflerin %75 -90 ı bulbusta (decussatio pyramidorum da çaprazlaşır -Tr.Kortikospinalis lateralis olarak iner -Kalanlar tr. Kortikospinalis anterior olarak ön kolonda iner ve omuriliği terk edeceği seviyede çaprazlaşır -Ön boynuzda (lamina IX) sinaps yapar -Ön boynuzdan çıkan aksonlar ön kökleri oluşturur
Tr. tectospinalis	-Uyarana ani dönme refleksi -Kollikulus superior ve periaquaduktal gri maddeden başlayan aksonlar C1-C4 ön boynuzlarda sinaps yapar
Tr. rubrospinalis	-Motor koordinasyon, üst ekstremité fleksör tonusu -Nucleus ruber ve tegmentumdan başlayan aksonlar çoğunluğu servikal olmak üzere tüm omurilik ön boynuzları ile sinaps yapar
Tr. vestibülospinalis	-Ekstansör kaslar üzerinde uyarım -Vestibüler ve serebeler sistemin omurilik üzerine kontrolünü sağlar
Tr. fastigiospinalis	-Serebellumun omurilik servikal segmentleri üzerindeki etkisini sağladığı yol
Otonomik yollar	-Korteks, hipotalamus, amigdaloid kompleksve formaso retiküleristen başlayan liflerin tr. Retikülospinalis içinde aşağıya indiği düşünülmekte -T1-L3 ve S2-S4 otonom preganglionik hücre gruplarına ulaşır

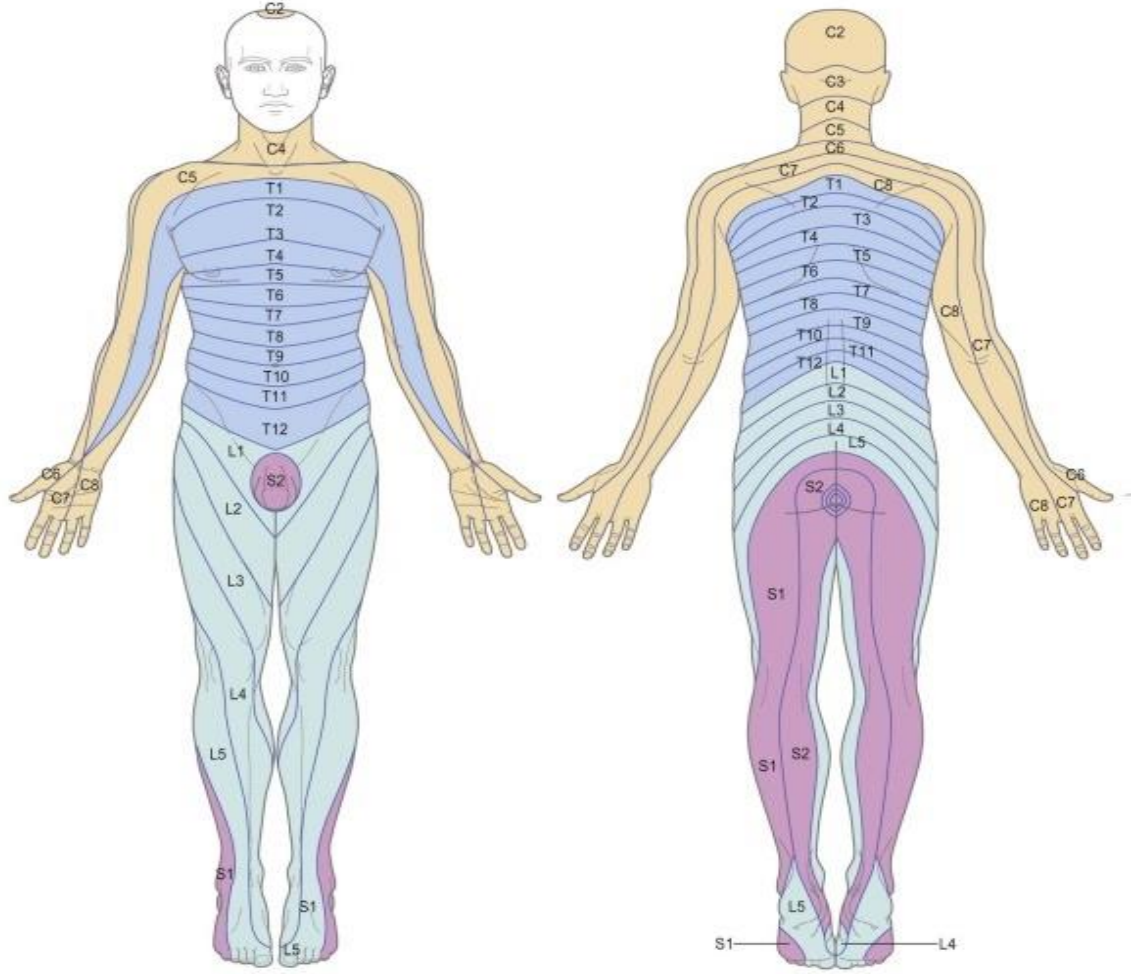
Klinik uygulamalarda omurilikteki inen ve çıkan yolların ulaştıkları kas gruplarının ve dermatomal haritalanmanın bilinmesi, lezyonun santral ya da periferik sistemin neresinde olduğunu söyleyebilmek adına önemlidir. Aşağıda Tablo 4’te bazı önemli omurilik segmentlerinin miyotomal özellikleri verilmiş olup, Tablo 5 ve Şekil 7’de ise dermatom haritası görülmektedir. Klinik muayene esnasında dikkat edilmesi ve aynı zamanda semiyolojik bilgi oluşturması için kas gruplarının fonksiyonları da sunulmuştur.

Tablo 5: Omurilik Segment ve Fonksiyonları (147)

Segment	Kas	Fonksiyon
C4	Diyafragma	Tidal volum ve solunum kapasitesi
C5	Deltoid ve Biceps	Omuz abdüksiyonu vey önkol fleksiyonu
C6	Bilek ekstansörleri	El bileğini kaldırma
C7	Triceps	Ön kol ekstansiyonu
C8	Fleksör digitorum profundus	Eli sıkma
T1	El intrinsek kasları	Küçük parmak abdüksiyonu
L2	İliopsoas	Kalça fleksiyonu
L3	Kuadriceps	Dizin ekstansiyonu
L4	Tibialis anterior	Ayak dorsifleksiyonu
L5	Ekstansör hallucis longus	Ayak başparmak dorsifleksiyonu
S1	Gastrokinemius	Ayak plantar fleksiyonu

Tablo 6: Ana duyuşal dermatomlar (147)

C4	Omuzlar
C6	Başparmak
C7	Orta parmak
C8	Küçük parmak
T4	Meme hattı
T6	Ksifoid
T10	Umblikus
L3	Patellanın hemen üstü
L4	İç malleol
L5	Ayak başparmağı
S1	Dış malleol
S4,5	Perianal bölge



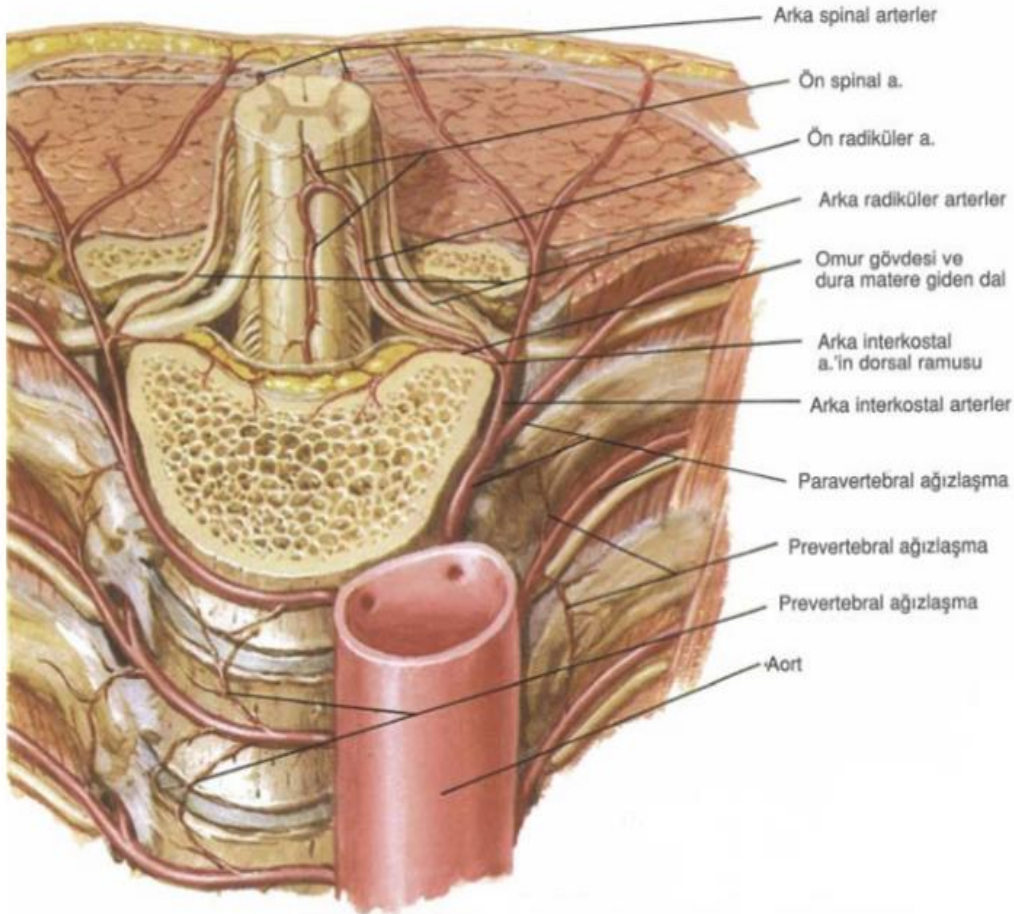
Şekil 7: Dermatolar (48)

2.2.3.OMURİLİĞİN DAMARSAL YAPISI

Omurilik pek çok radiküler dal tarafından desteklenen ancak temelde longitudinal olarak seyreden üç adet ana vasküler yapıya sahiptir (23). Bu ana damarlardan çıkan küçük dallar omurilik çevresinde pia vasocorona adı verilen bir pleksus oluştururlar (23). Pleksuslardan kaynaklanarak omuriliği delip gri cevhere kadar uzanan medüller arterler ise son dallar olup anastomoz yapmazlar (23).

Anterior spinal arter: Vertebral arterlerin baziller arteri oluşturmada hemen önce verdikleri birer dalın medulla oblongata ön tarafında birleşmesi ile oluşur. Fissura mediana anterior içerisinde medulla spinalis boyunca inferiora doğru uzanır (23) (Şekil 8).

Posterior spinal arter: Medulla oblongata anterolateralinde seyreden vertebral arterlerin her biri a. spinalis posterior dalını verir. Bu arterler bazen a. inferior posterior cerebelli (PICA)’den de çıkabilir (124). Aşağıya ve arkaya doğru posterolateral sulcus boyunca ilerlerler (23).

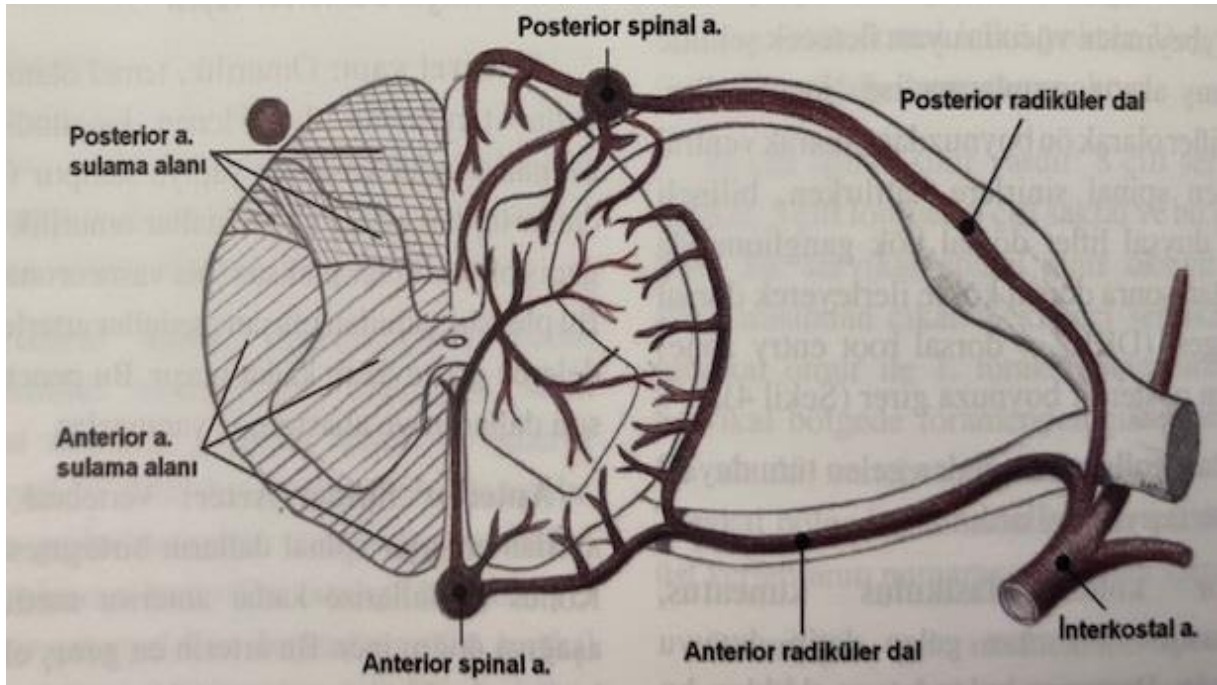


Şekil 8 : Omuriliğin arteryal dolaşımını sağlayan radiküler arter, anterior spinal arter ve posterior spinal arterin kesiti (98)

Radiküler Arterler: Medulla spinalis uzunluğu boyunca komşuluk yaptığı arteria cervicalis ascendence, arteria cervicalis profunda, arteriae intercostales posteriores, arteriae lumbales ve ramii sacrales laterales’den dallar alır (124). Radiküler arterler, foramen intervertebralelerden omurilik kanalına girer ve genellikle girdikleri foramendeki sinir köklerini beslerler (23). Bazı radiküler arterler diğerlerinden daha büyük olup omuriliği de beslemek üzere ön ve arka dallara ayrılırlar. Ön taraf radiküler arterler anterior spinal arter ile, arka taraf radiküler arterler ise posterior spinal arter ile anastomoz yaparlar (vasocorona) (123). Radiküler arterler arasında en büyüğü, yedinci torakal vertebra altından çıkan, bu bölgeyi ve conus mdüllarisi besleyen,

Adamkiewicz arteridir (arteria radicularis magna) (124). Adamkiewicz arteri genellikle sol taraf T9-L2 segmentleri arasındaki bir interkostal arter veya lumbal arterlerden köken alır (23).

Omuriliğin iinin arteriyel beslenmesini santripedal ve santrifugal sistemler sağlar. Santripedal sistem posterior spinal arterden çıkan radyal arterler ve omuriliğin arka 1/3'ünü çevresel olarak sarıp omuriliğe giren kısa radyal arterlerden oluşur. Omuriliğin arka 1/3'ünün beslenmesinden sorumludur. Santrifugal sistem anterior spinal arterden çıkan ve anterior spinal sulkustan içeri doğru ilerleyen sulkal arterlerden çıkan dallardan oluşur. Anterior spinal arterin vasocorona dalı, omuriliği arkaya doğru sararak omuriliğin içine radyal dallar verir. Genel olarak santrifugal sistem omuriliğin anterior 2/3'ünün beslenmesinden sorumludur (şekil 9) (23).

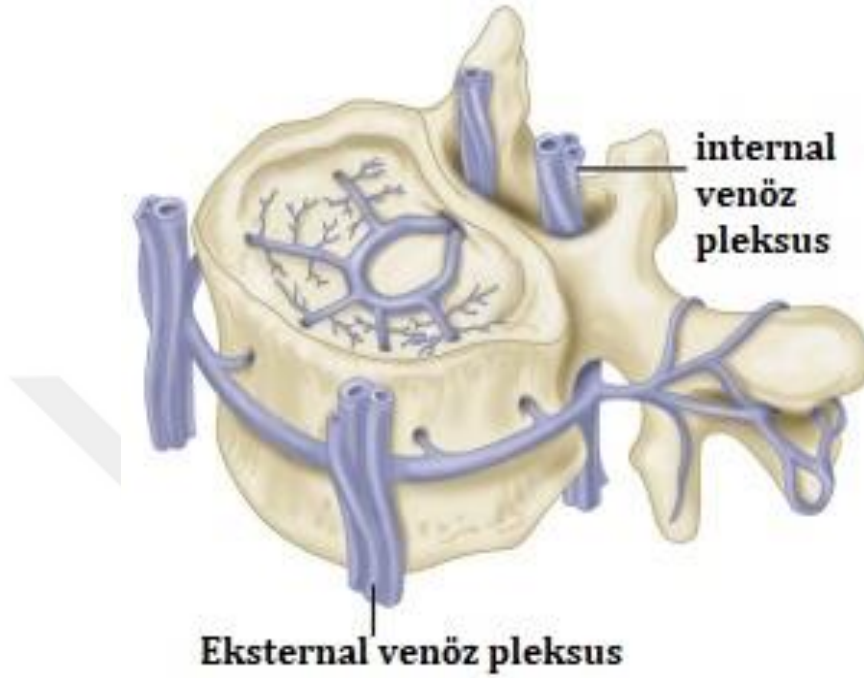


şekil 9: Omuriliğin arteriyel yapısı (23)

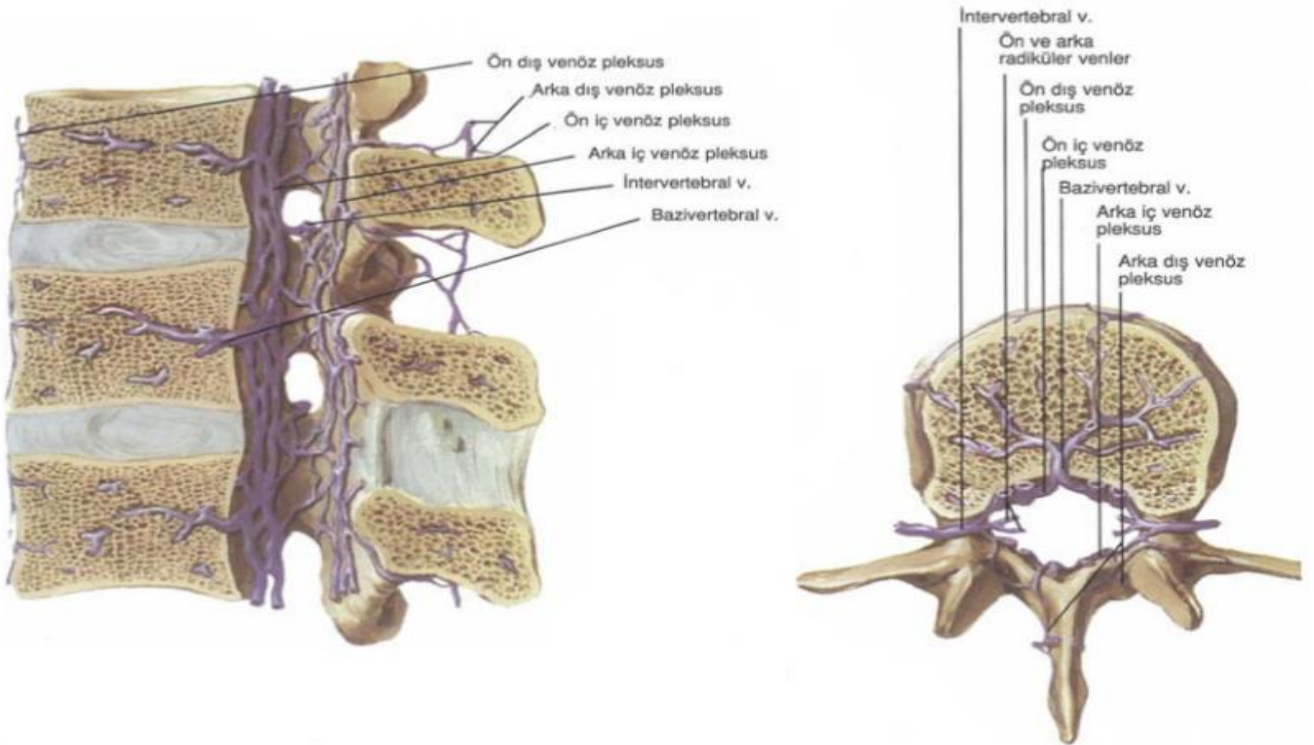
Medulla spinalis'in st torakal ve birinci lumbal segmentlerini besleyen arterler arasındaki anastomozlar diğer segmentlerdeki kadar yaygın olmadığı için bu bölgeler omuriliğin arteriyel oklüzyona en hassas olduğu bölgelerdir (124).

Venöz sistem: Arteriyel sisteme benzer şekilde posteriorda ve anteriorda longitudinal uzanan venlerden oluşur. Omuriliğin çevresini saran pek çok küçük ven ve bu venlerin direne olduğu anterior ve posterior venler medulla spinalis çevresinde venöz bir aę oluşturur (venous vasocorona) (şekil 10) (124). Venöz vasocorona foramen magnum seviyesinde vertebral ven, sinüs sigmoideus ve sinüs occipitalis'e aılabildiği gibi, dura mater ile omurga periostu arasında

bulunan pleksus venosus internus anterior ve posterior'a da (epidural venöz pleksus) direne olurlar (Şekil 10 ve 11). Epidural venöz pleksus, torakal, abdominal, interkostal venlere direne olabildiği gibi, vertebraların dış tarafında yer alan anterior ve posterior eksternal venöz pleksus ile prostatik ve pelvik venöz pleksuslara da direne olmaktadır (124).



Şekil 10: Venöz pleksuslar (15)



Şekil 11: Omurilik venöz pleksusların sagittal ve aksiyel görünümü (98)

Omurilik içerisindeki venöz yapıların kanın geri kaçışını engelleyen valvulları yoktur (23). Bu durum pelvik venöz plexuslar ile beyin venöz sinüsleri arasında dolaylı bir bağlantı ile sonuçlanmakta olup prostat neoplazmlarında sıklıkla görülen beyin metastazlarının nedeni olarak gösterilmektedir (124).

2.3.OMURİLİK TRAVMASI

2.3.1.TARİHÇE

Omurilik yaralanmaları ile ilgili en eski kayıtlara, M.Ö. 2600-2200 yıllarına ait olan, antik mısırdaki vezir ve sağlık tanrısı olarak bilinen Imhotep (M.Ö. 2686-2613) tarafından yazıldığına inanılan Edwin Smith papirüslerinde rastlanmıştır (2). Aktarılan 48 vaka içerisinde 6 adet spinal kord travması raporlanmıştır. Ligamentöz hasar, vertebral subluksasyon ve dislokasyonlar tanımlanmış, servikal yaralanmalar ile gelişebilecek olan nörolojik hasarlar (parapleji, kuadripleji, taşma tipi inkontinans...) ilişkilendirilmiştir (61).

Spinal travma ve omurilik hasarlanması konusunda sihir ve tıbbi birbirinden ilk ayıran hekim olan Hipokrat (M.Ö. 1460-1375) ve ondan sonra antik tıbbın en önemli ismi olan ve ciddi anatomik çalışmalarıyla bilinen Bergama'lı Galen (M.S. 130-200) dönemine kadar önemli bir gelişme söz konusu değildir (40,89). Hipokrat paraplejiyi tarif etmiş, kırık ve dislokasyonları redükte etmek için kendine özgü bir traksiyon cihazı geliştirmiştir (89). Galen ise deneysel olarak kesilen medulla segmentinin altında duyu ve hareket kaybı olduğunu göstermiştir (40).

19. yüzyıla kadar omurilik yaralanmalarında yaygın olarak konservatif yaklaşımlar tercih edilmesine karşın, Ege'li Paulus (M.S. 625-690) yalnızca traksiyon ile omurilik hasarının önlenemeyeceğini düşünerek cerrahi dekompresyon fikrini ortaya atmıştır. Omuriliğe baskı yapan kırıkların tedavisinde laminektomi yapan ilk hekimdir (94,95,96).

Fransız cerrah Pare 16. yüzyılda spinal dislokasyonları redükte etmek için ahşap bir düzenek kurmuştur. Ayrıca bu amaçla insizyon yaparak vertebra ve sinirleri öne itmeyi önermiştir. Fabricius Hildanus 1646'da servikal fraktür dislokasyonlarında redüksiyon ve traksiyon amacı ile yumuşak dokular ve spinöz çıkıntılara bir çivi takarak klemp ile çekmeyi denemiştir (96). Bu manevranın başarısız olması durumunda fragmanların temizlenmesini önermiştir (96). Louis 1762'de lumbal bölgeye giren ve paraplejiye yol açan metal bir fragmanı çıkarmış, komplikasyonsuz geçen operasyon sonrası tam iyileşme bildirmiştir (94).

2.3.2.OMURİLİK TRAVMASI İLE İLGİLİ ARAŞTIRMALAR

Omurilik yaralanmasının patofizyolojisini araştırmak ve nöroprotektif ajanların etkilerini değerlendirmek amacıyla çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir (Tablo 6). Deneysel omurilik yaralanması modelleri kullanılarak omurilik işlevlerini incelemek konusuna ilgi Galen zamanına dek uzanmaktadır (65). Deneysel omurilik yaralanmasında modern çalışmalar, 1911 yılında Allen tarafından başlatılmıştır. Laminektomi sonrası omurilik üzerine ağırlık düşürerek kontüzyon tipi omurilik hasarı oluşturmuş ve uygulanan myelotominin ve posttravmatik hematomyelinin kaldırılmasının nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağladığını ortaya koymuştur (65). 1978 yılında Rivlin ve Tator sıçanlarda klip kompresyon yaralanma modelini geliştirmiştir. Bu modelde klip kapanma gücü ve kompresyon süresi değiştirilerek istenen şiddette yaralanma oluşturulabilmektedir (65). Omuriliğin; ağırlık düşürme, ekstradural balon kompresyonu, fotokimyasal veya termal hasar, germe kuvvetleri veya piston travmalar gibi mekanik veya iskemik hasarlara maruz bırakılmasını içeren pek çok çeşitte deneysel model tanımlanmış olup bu modellerin her birinin kendine ait kısıtlamaları mevcuttur (146).

Tablo 7: Omurilik yaralanma modellerinin tarihsel gelişimi (146)

Araştırmacı	Tarih	Model
Galen	2.yy	Omurilik insizyonu
Allen	1911	Omurilik üzerine ağırlık düşürme
McVeigh	1923	Omurilik üzerine parmakla basma
Tarlov	1953	Epidural aralıkta balon şişirme
Fontaine	1954	Klemp ile omuriliği sıkıştırma
Rivlin	1978	Omuriliğe anevrizma klibi
Watson	1986	Omuriliğe lazer ile insizyon
Benzel	1990	Omurgayı klemp ile sıkıştırma
Stokes	1990	Elektromekanik kontüzyon

Bu modellerin birçoğu gerçek yaralanmayı deneysel olarak taklit eden dizaynlar olmaları sebebi ile tam olarak gerçek etkiyi oluşturma konusunda şüpheler içermektedirler. Balon kompresyonun yavaş hızda bası yaparak travmatik kompresyondan çok tümör büyümesini temsil etmesi veya ağırlık düşürme metodunun yalnızca travmanın başlangıç darbesini kapsayıp, persistan kompresyon gücünü dışlaması buna örnek verilebilir. Oysa gerçek insan omurilik yaralanmalarında kapalı bir vertebral sistemde fraktür ve dislokasyonların yarattığı çevresel faktörlerle birlikte, omuriliğin anteriordaki kemik yapılara kompresyonu da söz konusudur. Buna rağmen birçok hayvan modelinde açık bir laminektomi üzerinden

posterior kompresyon ile hasar oluşturulmaktadır (116). Laminektomi sonrası 10 gr rod'un 6.25, 12.5, 25, 50 mm gibi değişik yüksekliklerden dūřürölmesi ve çarpma esnasında vertebra hareketini önlemek amaçlı bir alt ve bir üst spinöz çıkıntıların sabitlenmesini öneren, 1992 yılında Grunner tarafından New York üniversitesinde geliştirilen kontüzyon modeli halen en sık kullanılan kontüzyon modelleri arasındadır (68).

Oluşturulan hasar sonrasında değerlendirme ise fonksiyonel, anatomik, nörofizyolojik, radyolojik, biyokimyasal, histopatolojik ve elektrofizyolojik çalışmalar ile ölçülebilir hale getirilip yorumlanarak yeni tedavi yöntemlerine ait teoriler kurulmasına zemin hazırlanmış olur (33,68,146).

2.3.3.OMURİLİK YARALANMASININ PATOFİZYOLOJİSİ

Omurilik yaralanmasının patofizyolojisi, aksonlar, kan damarları ve hücre membranlarının hasarına neden olan başlatıcı bir primer mekanik hasar ve takip eden süreçte vasküler bozulma, ödem, iskemi, eksitotoksisite, elektrolit dengesizlikleri, serbest radikal üretimi, inflamasyon ve sonunda geç apopitotik hücre ölümü ile karakterize sekonder hasar olarak sınıflandırılan bifazik bir yapıdadır (70).

Primer hasar travma esnasında meydana gelen distraksiyon, kompresyon, laserasyon veya penetrasyon gibi mekanik etkilere bağlıdır ve sinir dokusunda meydana getirdiği hasarı doğrudan düzeltmeye yönelik bir tedavi yoktur (70,127). Mekanik etkiler ile omurilikte meydana gelen bu hasar ikincil hasar mekanizmalarının fitilini ateşlemekte olup verilecek tedavilerin hedefi konumunda bulunan ve fonksiyonel geri dönüş için önemli olan kurtulmuş aksonların geç dönemde hasarı ile sonuçlanmaktadır (120). Bu sebeple akut omurilik yaralanmalarının hem farmakolojik hem de cerrahi tedavisinde asıl amaç bu ikincil hasar sürecinin durdurulması, hatta geriye döndürölmesidir (70).

2.3.3.1.SEKONDER HASAR MEKANİZMALARI

Allen 1911'de spinal kord travmasına maruz kalan hayvanlarda ilerleyici klinik kötüleşmeyle birlikte ilerleyici doku hasarı geliştiğini bildirmiştir. Bu durumun açıklanması için çeşitli patofizyolojik mekanizmalar öne sürölmuş ve sekonder hasar kavramı ortaya atılmıştır. Allen, omurilik yaralanması sonrası ilk 15 dakikada omurilik gri maddesinde peteşiyal hemorajinin ve ödemin arttığını, 4. saatte aksonlarda şişmeler gözüktüğünü söylemiştir (1). Ducker bu patolojik değişikliklerin zamanla artarak, hasardan sonraki 6 güne kadar kötüleştiğini göstermiştir (28). 1978'de Nemecek, ışık mikroskopunda yaralanmış

dokudaki intravasküler trombüsleri göstermiş ve bu ciddi nekrozu “otodestruksiyon” olarak tanımlamıştır(97).

Dohrmann ve arkadaşlarının elektron mikroskobu ile yaptığı çalışmada, yaralanmadan sonra 5 dakika içinde gri maddenin venüllerinin eritrositlerle şiştiği fakat aksonların değişmemiş olduğu görülmüştür (27). Travma sonrası 15 ve 30 dakika arası eritrositlerin postkapiller perivasküler boşluğa ekstrasvazasyonu ile birlikte küçük kanamalar olduğu ve aksonal değişikliklerin görünür hale geldiği gösterilmiştir. 4 saat sonra bozulmuş myelin kılıflar, aksonal dejenerasyon ve iskemik endotelyal hasar saptanmıştır. Yaralanmadan sonra ilk birkaç gün içinde progresif aksonal değişiklikler ve nekrotik bölgelerin oluşumu, yaralanma bölgesinde ödem gelişimi ve komşu segmentlere yayılımı gösterilmiştir (27). Majör travmadan 24-48 saat sonra özellikle daha önce kanla kaplı olan santral bölge ve çevre yaralanma alanı nekrotiktir. Birkaç gün sonra hemorajik bölgeler kavitasyon gösterir ve komşu alanlarda keskin sınırları olan yamasal tarzda nekrozlar görülür. Gelişen tüm bu prosesler sonucu omurilikte posttravmatik enfarkt alanları gelişmiş olur (127).

Posttravmatik iskeminin nedeni henüz tam olarak anlaşılamamakla birlikte olası nedenler (50):

- 1-Mekanik hasar veya vazoaktif amin salınımına bağlı olarak gelişen vazospazm
- 2-Endotelyal hasar veya şişme
- 3-Kanama
- 4-Tromboz veya trombosit agregasyonu
- 5-Eksitotoksik aminoasitler olarak sıralanabilir.

Sekonder hasar oluşumunda etkili olan mekanizmalar tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8: Sekonder Hasar Mekanizmaları

Sistemik Etkiler (Nörojenik Şok)

- Kalp hızında kısa süreli artış sonraki dönemde uzun süre bradikardi
 - Kan basıncında kısa süreli artış sonraki dönemde uzun süreli hipotansiyon
 - Periferik dirençte azalma
 - Kardiyak debide azalma
-

Omurilikte Lokal Vasküler Hasar

- Kapiller ve venüllerde mekanik bozulma
 - Gri cevherdeki peteşiel kanamalar
 - Mikrodolaşımda kayıp (lokal mekanik etki, tromboz ve vazospazm kaynaklı)
-

Biyokimyasal Değişiklikler

- Serbest radikal üretimi
 - Lipid peroksidasyonu
 - Eksitotoksisite
 - Nörotransmitter birikimi
 - Katekolaminlerin etkileri
 - Araşidonik asit metabolizması etkileri
 - Eikozanoid üretimi
 - Prostaglandinler
 - Endojen Opioidler
 - Sitokinler
-

Elektrolit Değişiklikleri

- İntraselüler kalsiyum artışı
 - Ekstraselüler potasyumda artış
 - İntraselüler sodyum iyonu artışı
-

İnflamatuvar Yanıt

- Serbest radikal üretimi
 - Makrofajlar
 - Aksonal yıkım ve myelin artıklarının açığa çıkması
 - Sitokinlerin salınması
 - Glial hücre aktivasyonu
 - Oligodendritlerde sitokinetik etkiler
 - Wallerian dejenerasyon
-

Ödem

Apoptozis

Enerji metabolizmasının bozulması

- ATP üretiminde azalma
-

Sistemik Etkiler:

Omurilikteki patolojik değişikliklere fizyolojik bozukluklar da eşlik edebilir. Akut omurilik yaralanması olası sistemik etkilerini genellikle nörojenik şok ve respiratuar yetmezliğin komponentleri olarak göstermektedir (34). Yaralanmadan sonraki 2 saat içinde omurilik kan akımında önemli düşme meydana gelir. Başlangıçta beyaz cevherde kan akımı hafifçe daha yüksektir. Ciddi vasküler konjesyon gelişebilir. Bu omurilikte ödeme neden olur. İnterstisyel basınç artar ve omurilik perfüzyonu daha da azalır. Oksijen basıncı düşer, karbondioksit basıncı yükselir. Vasküler otoreaktivite kaybolur, hipoksi, iskemi ve enfarkt gelişebilir (102,144). Omurilik yaralanması sonrasında bu sistemik değişikliklerin iyi bilinerek tedavisi, mevcut iskeminin derinleşmemesi açısından çok önemlidir.

Lokal Vasküler Hasar:

Akut omurilik yaralanması sistemik vasküler değişikliklere sebep olmakla birlikte bazı lokal vasküler değişikliklere de neden olur. Birçok araştırmacı omurilik yaralanmasından sonra bile kordun anterior spinal arter, anterior sulkal arter gibi büyük damarlarının patent kaldığını göstermiş ancak küçük damarlarda travmaya bağlı ani mekanik bir hasarın söz konusu olduğunu ve bunun da sekonder hasara yol açtığını saptamıştır (14,77,125,127,144). İlk mekanik yaralanma, primer olarak, santral gri maddede meydana gelme eğilimindedir. Gri madde daha yumuşak ve daha vasküler yapıdayken, çevresindeki beyaz madde ise kanama açısından rölatif olarak korunabilir (127). Yaralanma bölgesinde mikrohemoraji ve ödem nedeniyle buradan geçen nöronlar fiziksel olarak bozulup myelin kılıflarının kalınlıkları azalır. Bunun sonucu olarak da nörotransmisyon bozulur (31,144). Gri maddenin yaralanma sonrası 24 saatte irreversible hasarlandığı düşünülürken, beyaz madde yaralanma sonrası 72 saatte irreversible olarak hasarlanır (31). Posttravmatik dönemde oluşan bu vasküler etkiler sistemik normotansiyon, volüm ekspansiyonu ya da vazopressörlerle tedavi edilmeye çalışılırken, spinal kord kan akımı da dopamin, steroidler, nimodipin ya da volüm ekspansiyonu ile düzeltilebilir (77). Posttravmatik iskeminin ilk birkaç saatinde tedaviye başlanırsa progresif iskeminin önlenemediğini gösteren çalışmalar da lokal mikrovasküler teoriyi kuvvetlendirir niteliktedir (136).

Biyokimyasal değişiklikler:

Omurilik yaralanmalarında birçok biyokimyasal mekanizmanın rol oynadığı bildirilmiştir (50). Sekonder hasar mekanizmaları içinde biyokimyasal değişikliklerden en çok sorumlu tutulana, eksitatör aminoasitlerin birikimidir. Yaralanmadan sonra omurilikte norepinefrin artışı olmakta ve hasarlı lezyon düzeyinde kan akımının azalmasından doğrudan bu artış sorumlu tutulmaktadır (101). Omurilikte nörotransmitter olarak görev yapan aminoasit gruplarından dikarboksilik asit grubu içerenler (L-Glutamik asit ve L-Aspartik asit) eksitatör görev yaparken, monokarboksilik asit grubu içerenler (Gama aminobütirik asit, Glisin, Taurin, Prolin, B-alanin) inhibisyonundan sorumludurlar (31).

Glutamat ve aspartat santral sinir sisteminin en önemli eksitatör nörotransmitterleridirler. Motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza ve öğrenme, duysal bilginin iletilmesinde görev aldıkları düşünülmektedir. Glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonunun nöronal hasara yol açtığı yapılan çalışmalar ile tanımlanmış ve eksitotoksisite olarak isimlendirilmiştir (46). Eksitatör aminoasitlerin salınımının omurilik yaralanmasının şiddeti ile ilişkili olduğu, orta şiddetli yaralanmalarda 2-4 kat yükselme olurken, şiddetli yaralanmalarda 10 kata kadar yükselme olabileceği bildirilmiştir (46). Glutamatın hücre membranındaki reseptörleri aktive etmesi ile hücre içine sodyum ve kalsiyum girişı artar. Hücre içine giren sodyumun artışı ile sitotoksik ödem başlar. Kalsiyumun hücre içi sıvıda artışı ise kalsiyuma bağımlı proteazların ve lipazların aktivasyonuna yol açarak hücre membranlarının ve nöroflamanlarının hasarına sebep olur (31).

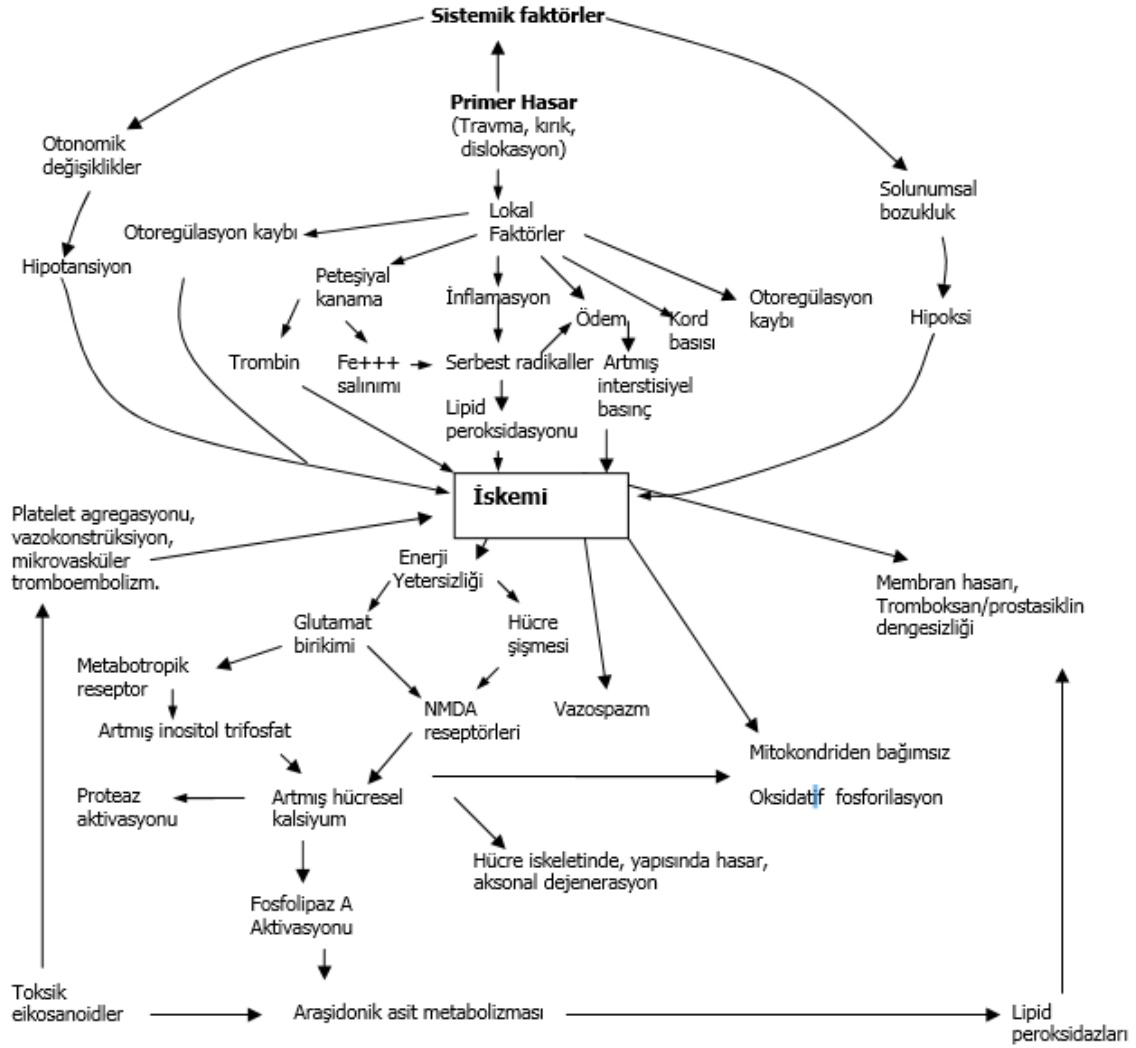
Sekonder hasara neden olan biyokimyasal değişiklikler arasında lipid peroksidasyonunun başlaması, membran sodyum kanal inaktivasyonu, gliseraldehit 3 fosfat dehidrogenaz inaktivasyonu gibi mekanizmalarla, nöronal ölümü şiddetlendiren reaktif oksijen ve nitrojen (serbest radikaller) ürünlerinin meydana gelmesi ile sonuçlanan olaylar zinciri başlar (31).

Serbest radikaller dış yörüngelerinde fazladan (çiftleşmemiş) bir elektron bulunduran moleküllerdir (73). Bu tek elektron, çiftleşme eğiliminde olduğu için ileri derecede reaktiftir ve canlı hücrelerde bulunan tüm moleküllerle reaksiyona girebilir. İnsan vücudunda pek çok serbest radikalın varlığı gösterilmekle birlikte, en yaygın olanı oksijen kaynaklı serbest radikallerdir. Reaktif oksijen türevleri arasında süperoksit radikali (O_2^-), hidrojen peroksit

(H₂O₂), hidroksil radikali (OH), perhidroksil radikali (HO₂) ve organik peroksil radikal (ROO) sayılabilir (8).

Mitokondrideki yetersiz elektron transferi neticesinde süperoksit radikali oluşur. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD), süperoksiti hidrojen peroksite, katalaz enzimi de hidrojen peroksiti H₂O ve O₂'ye dönüştürür. Ortamda demir (Fe⁺) gibi katalizörlerin varlığında hidrojen peroksit, hidroksil radikaline dönüşür. Serbest radikaller normal koşullarda mitokondride oluşur ve antioksidan sistemler ile zararlı etkileri engellenir. Hücrenin maruz kaldığı iskemi ve bunu takip eden reperfüzyon esnasındaki serbest oksijen radikali artışı karşısında, endojen antioksidanlar, serbest oksijen radikal temizleyicileri ve peroksidazlar yetersiz kalmaktadır ve hücre ölümü gelişmektedir (8). Merkezi sinir sistemi, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz aktivitelerinin az olması nedeni ile serbest radikal hasarına daha yatkındır. Ayrıca serbest radikaller ile kolayca reaksiyona girebilen doymamış yağ asitleri ve kolesterol ile serbest radikal oluşma reaksiyonlarını katalizleyen askorbik asit ve demirin fazla miktarda olması, merkezi sinir sisteminin travmatik ve iskemik yaralanmalardan daha çok etkilenmesine neden olur (8,54). Serbest radikaller hücreyi oluşturan tüm yapılarla reaksiyona girebilirler ancak bu etkileşime en hassas yapılar lipidlerdir (19). Yüksek oranda çoklu doymamış yağ asitleri içeren hücre membranının yıkılması, serbest radikallere bağlı nöronal hasar oluşmasının en önemli aşamasıdır (109). Serbest yağ asitlerinin serbest radikal ile oksidasyonu, lipid peroksidasyonu olarak adlandırılır. Lipid peroksidasyonu, radikallerin ortaya çıkması ve doymamış yağ asitlerinin bir hidrojen atomu alması ile başlar. Oksijen molekülü ile birleşerek peroksit radikalini oluşturur. Peroksit radikali, yağ asidinden bir hidrojen daha kopararak reaksiyonun zincir şeklinde devamına neden olur. Lipid peroksidasyonu başladıktan sonra, ortamdaki demir varlığı, lipid hidroperoksitleri oluşumunda önemli rol oynar (8,54).

Hücre membranında meydana gelen lipid peroksidasyonu, membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğünün bozulmasına yol açarak, anormal iyon girişiyle birlikte hücre ölümüne neden olur. Bu olayın kontrolsüz bir zincir reaksiyon haline gelişiyle hücre ölüm giderek yaygınlaşır (132).



Şekil 12: Omurilik Hasarının Mekanizmaları (50)

Elektrolit dengesizlikleri:

Spinal kord yaralanmasının ardından hücre içi ve dışı kompartmanlar arasında ciddi elektrolit değişiklikleri olmaktadır. Kalsiyumun hücre içi artışı, özellikle iskemi ve travmada daha fazla olmak üzere, tüm nöral yaralanmalarda başrol oynamaktadır (50).

Kalsiyum iyon konsantrasyonu ekstrasellüler aralıkta hücre içine göre 1000 kat daha fazladır. Spinal kord yaralanmasında, bu büyük gradient nedeniyle hücre içine kalsiyum iyonu girişi olur. Kalsiyumun travma sonrası hücre içine girişi hasar görmüş olan hücre membranından, voltaj duyarlı kalsiyum kanallarından ve glutamat ile aktive olan kalsiyum kanallarından olmaktadır. Kalsiyumun hücre içine girmesi nörotoksisiteyi tetikler (13). Hücre içinde aşırı kalsiyum birikimi sonucunda, serbest yağ asitlerinin salınımı, fosfolipaz A₂ aktivasyonu, Ca⁺² bağımlı Adenozin 5'-trifosfataz aktivasyonuna bağlı enerji rezervlerinin

tükenmesi, toksik eikosanoid sentezi, serbest radikal oluşumu, reseptör proteinlerinin kovalent modifikasyonu, hücre iskeletinin mikrotubuler ve nöroflament komponentlerinin modifikasyonu, mitokondrial oksidatif fosforilasyonun bozulması, aksonal dejenerasyon, proteaz, fosfotaz, endonükleaz gibi litik enzimlerin aktivasyonu meydana gelir (4). Sekonder hasarın önlenmesine yönelik çalışmalarda kalsiyum kanal blokörleri denenmiş ve iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğine dair sonuçlar elde edilmiştir (35). Na^+ 'un hücre içine girmesi ve hücre dışında K^+ konsantrasyonu artışının aksonal iletimi durdurduğu gösterilmiştir (121). Kalsiyum'un hem membranlardaki Na^+/K^+ geçişinde önemli rolü olduğu, hem de bazı nörotransmitterlerin depolanması ve salınmasında rolü olduğu saptanmıştır (121).

Araşidonik asit metabolizması:

Hücre içinde Ca^+ konsantrasyonu artışı, membran ilişkili fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Lipaz, lipooksijenaz ve siklooksijenaz (COX) enzimlerinin aktivasyonu, araşidonik asidin tromboksan, lökotrien ve prostaglandinlere dönüşmesini sağlar (31,35). Bu dönüşüm dakikalar içerisinde olur. 24 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş araşidonik asit yüksekliği ise Na^+/K^+ ATPaz pompasının inhibisyonu ve doku ödemeine bağlıdır. Bunun sonucunda COX1'in persistan birikimi görülür. COX1'den sonra ortaya çıkan ürünler, lokal kan akımı yavaşlaması, platelet agregasyonu ve vazokonstriksiyona yol açar. Bu inflamatuvar cevap, lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş membranlarda lipid peroksidasyonu sonucunda serbest radikaller üretilir. Serbest radikallerin oluşumuyla da hücre ölümüne giden süreç hızlanmış olur (31).

Ekstraselüler ortamda eksitator nörotransmitterlerin artışıyla nöronal aktivasyon uyarılır. Bu da kortikal nöronlardan COX2'nin salınımına yol açar. COX2'nin selektif inhibisyonunun, çeşitli hayvan deneylerinde omurilik hasarı sonrasında iyileşmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (31).

İnflamatuvar yanıt:

Omurilik yaralanması sonuç fazında inflamasyon ve demyelinizasyon gelişir. Periferdeki lökositler lezyon bölgesine göç eder. Erken fazda nötrofiller baskındır. Litik enzimler vasküler, nöronal ve glial hücrelerde daha fazla hasar oluşturur. Daha sonra makrofajlar kanamalı ve nekrotik dokuların ortadan kaldırılması olayına katılırlar. İnflamasyon omurilik yaralanmasının ilk 24 saatinde başlar ve birkaç gün devam eder. Wallerian dejenerasyonu ve skar dokusu oluşumu ile sonuçlanan bu süreçte astrositler ve diğer glial hücreler ağırlıklı rol oynamakla birlikte fibroblastlar da katkıda bulunurlar (4,50)

İleti Bloğu:

Akut fazda ileti bloğu, elektrolit gradientindeki belirgin değişikliklere bağlıdır. Örneğin artmış ekstrasellüler potasyum, aşırı depolarizasyona neden olur ve spinal şok oluşmasından sorumludur (37). Membran parçalanması sonucu gelişen aksonal yaralanma, kalıcı ileti bozukluğuna neden olur. Son yıllarda insan total omurilik lezyonunda iletinin potasyum kanal blokörleri ile düzelebildiğinin gösterilmesi, omurilik yaralanmasının kronik fazında görülen, demyelinize olmuş ancak canlı kalmış nöronlarda ekstrasellüler potasyumun rolünü vurgulamaktadır(121). Ayrıca posttravmatik iskeminin şiddeti ile ileti bloğu arasında direkt ilişki mevcuttur (121).

Opiat Reseptörleri:

Deneyisel modeller, omurilik yaralanması sonrasında belirgin bir lokal endojen opioid peptid salınımı olduğunu göstermiştir (22). İnsan omurilik yaralanmasında en çok etkilenen opioidin dinorfin olduğu ve dinorfin düzeyinin travmanın şiddeti ile direkt ilişkili olduğu bildirilmiştir (36). Bununla birlikte intratekal dinorfin uygulanmasıyla da paralizi ve hücre hasarı bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür (36). Opiat reseptörlerini aktive etmeyen bazı dinorfin fragmanlarının nörolojik fonksiyonu bozması, öte yandan kappa selektif opioid reseptör antagonistlerinin, omurilik yaralanmasında nöroprotektif olduklarının bulunması, bu mekanizmanın oldukça karmaşık olduğunu göstermektedir. NMDA reseptör blokörlerinin, intratekal uygulanan dinorfinin hasar veren etkisini önlemesi, opioidlerin eksitotoksik aminoasit salınımını artırdığını ve zararlı etkilerini eksitator aminoasitler üzerinden yaptığını göstermektedir (71).

Apopitoz:

Apopitoz, programlanmış hücre ölümü veya genetik olarak düzenlenmiş hücre ölümü olarak tanımlanır (16,74). Programlanmış hücre ölümü terimi ilk kez 1965 yılında kullanılmıştır. Ayrıca programlanmış hücre ölümünün istenmeyen ve potansiyel zararlı hücrelerin ortadan kaldırılmasında rol oynadığı da bildirilmiştir. Apopitoz terimi ilk kez Kerr ve ark. tarafından 1972 yılında kullanılmıştır (74). Apopitoz ölen hücrenin fagositozu ile sonuçlanan, nükleer kromatinin kondensasyonu, sitoplazmik organellerin paketlenmesi ve plazma membranında değişiklikler ile karakterize bir hücre ölümü çeşididir. Apopitoz, intrasellüler proteolitik bir süreç tarafından regüle edilir. Apopitoz, protein sentezi ve enerji gerektiren aktif bir olaydır (141). Diğer sistemlerde olduğu gibi, sinir sisteminin de gelişim ve devamlılık sürecinde istenmeyen hücrelerin ortadan kaldırılmasında fizyolojik olarak meydana

gelirken, ikincil omurilik hasarının oluşumunda da önemli rol oynar. Hücre ve çekirdeğinin büzülmesi ve DNA'nın parçalanması ile karakterizedir (81). Glutamat artışı, serbest radikallerin artışına bağlı oluşan omurilik hasarı, sitokinler ve inflamatuvar hasar gibi mekanizmalar, iskemi ile ortaya çıkan gen ekspresyon değişiklikleri apoptozun başlatılmasında önemli olan faktörlerdir. Apoptozun en belirleyici moleküler işaretleyicisi kaspaz aktivasyonudur. Günümüze kadar 14 kaspaz rapor edilmiştir. Merkezi sinir sistemi yaralanmasında görülen apoptozda en önemli rol kaspaz 3'e aittir (143). Buna bağlı olarak, kaspaz inhibitörlerinin, spinal kord yaralanmasında sekonder hasardan korunmada yeni bir hedef olabileceği düşünülmektedir (81). Apoptoz, hasarın başlangıcından sonra günler ya da aylar sürebilir. Apoptozise uğrayan hücre, inflamatuvar reaksiyon olmaksızın proteazlarla kendi kendini sindirip fagositozla ortadan kaldırılır (81). Nekrozdan farklı olarak bu hücrelere karşı belirgin bir inflamatuvar tepki görülmez (79). Sonuç olarak hücre nekroza veya apoptoza giderek ölür (82,83). Apoptotik sekonder hasar henüz tam aydınlatılabilmemiş değildir. Spinal kord hasarındaki apoptoz ile ilgili çalışmalar sürdürülmektedir (31).

Enerji Metabolizmasının Bozulması:

Eğer omurilik yaralanması tedavisiz bırakılırsa posttravmatik iskemi ilk 24 saat içinde artacak ve kalıcı hale gelecektir. Çalışmalarda travma sonrası ilk 8 saat özellikle yüksek doz metil prednizolon tedavisi için çok önemlidir. Tedavinin travmadan 8 saat sonra ineftif olduğu bulunmuştur (22).

İskemik durumda adenozin trifosfat (ATP) seviyeleri azalır. Yapılan çalışmalarda omurilik hücrelerinde glutamat artışıyla ATP düzeylerinin azaldığı görülmüştür (22). İleri derecede oksijen eksikliğinde santral sinir sistemi anaerobik metabolizmayla az miktarda ATP üretebilir. İskemi ve takip eden anaerobik solunum pek çok patolojik sürecin tetiklenmesine yol açar (22). Serbest radikal temizleyicilerinin hipoksi sonrası sekonder hipoperfüzyonu önlediği düşünülmektedir (22).

ATP en önemli enerji bileşenidir. Vücuttaki her dokunun yapı ve fonksiyonu dolaylı ve dolaysız olarak ATP veya eşdeğer yüksek enerjili nükleotidlere bağlıdır. Doku hipoksisi ATP katabolizmasına yol açar. Beynin duysal bölgeleri ve spinal kordun dorsal arka boynuz dış tabakaları ATP ile eksite olmaktadır. Kan akımında azalma ve iskemi hızlı bir Magnezyum-ATP kaybına yol açar. Magnezyum ATP'nin negatif yükünü azaltır ve ATP'yi daha stabil hale getirerek hücre içine girişini kolaylaştırır. MgCl₂ mikrosirkülasyonu düzenleyerek hücresel fonksiyonları tedavi eder ve enerji kaynaklarını yeniden doldurur. İskemik dokularda efektif

olduğu gösterilmiştir ve omurilikte iskemi-reperfüzyon yaralanması olan hastalarda önerilmektedir (22).

2.3.3.2. OMURİLİK YARALANMASINDA PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Günümüzde akut spinal kord hasarında meydana gelen patolojik değişiklikler hakkındaki bilgiler, büyük oranda yapılan deneysel çalışmalardan elde edilmiştir. Omurilik yaralanmalarında nöropatolojik bulgular, yaralanmayı oluşturan etkinin şiddetine, süresine ve yaralanmadan sonra geçen zamana bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (3,29). Yaralanmalar farklı şekillerde oluşturulsa dahi her koşulda ilk patoloji vasküler kaynaklıdır. Travma omurilikte akut, subakut ve kronik değişiklikler meydana getirmektedir (29).

Makroskopik Görünüm: Yüksek şiddetteki kesici-delici yaralanmalar, omurilikte tam ya da yarım kesi oluşturabilmekte ya da etki doğrudan omurilik üzerinde oluşmamış olsa bile (bomba, şarapnel) travma ile oluşan titreşimin etkisi ile hasar meydana çıkabilmektedir. Kapalı yaralanmalarda ise omurilik üzerine geçici ya da kısa süreli olarak uygulanan basınç, patolojik değişiklikleri meydana getirmektedir. Omurilik üzerine hafif şiddetteki künt yaralanmalarda, klinik bulgular erken dönemde belirgin olmayabilir. Patolojik değişiklikler subakut olarak ilerlemekte ve zaman geçtikçe fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilmektedir. Kord komşuluğunda makroskopik hasar hafif fokal tutulumdan ciddi hemorajik harabiyete kadar gidebilir. Bu durum hasar seviyesinin üstünde ve altında birkaç segmentte de görülebilir (67).

Mikroskopik Görünüm: Sekonder hasarın mikroskopik özellikleri izlenmekte olup, akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılan değişiklikler izlenir.

Akut dönem:

Travma sırasında başlar ve ilk birkaç gün görülür. Işık ve elektron mikroskopisi çalışmalarında 5. dakikada aksonlar normal olup, gri cevherdeki venüller şişer, 15-30. dakikada eritrositler, kapiller ve venüllerin etrafına sızar. Omurilik gri cevherinde peteşiyal kanamalar gözlenir. Bu kanamalar birkaç saat içinde beyaz cevher ve arka gri cevheri de kapsar. Yaralanmadan 2 saat sonra mikrogliya ve polimorfonükleer lökositler gibi inflamatuvar hücrelerin invazyonu başlar, 4. saatte miyelin kılıfları yırtılır ve aksonlar dejenere olur, 6. saatte vazojenik ödem gelişir. Omurilik hasarı sonrası 12-24. saatlerde omuriliğin santral bölgesindeki anatomik yapılar normal görünümünü kaybederler. 24-48 saat sonrasında nekroz, ışık mikroskopisinde belirgin olarak gri cevherde görülmekte ve sonrasında basamaklı ve ilerleyici şekilde beyaz cevher komşuluğuna kadar genişlemektedir (51,67,122). Genişleyen nekroz, ekstrasellüler

matriksin bozulmasını artırmakta ve polimorfonükleer lökositlerin ve mikrogliaların lezyon bölgesine göçüne neden olmaktadır. Lezyon bölgesi ve komşu bölgede oluşan kavitasyon ve koagulasyon nekrozu ile birlikte histopatolojik olarak bir infarkt yapısı göstermektedir (126). Akut dönemde omurilikte kontüzyon ve laserasyona neden olan patolojik olaylarla birlikte subaraknoid kanama da sık olarak görülmektedir (51). Hemorajik nekroz, omurilik yaralanmalarında ortaya çıkan beslenme bozukluğuna bağlı oluşan iskemik nekrozdur, hematomyeli ise omurilik içine masif kanama olarak tanımlanmaktadır (29). Hemorajik nekroz hematomyeliden daha sık olarak görülmektedir (25,29,122). Travmanın etkisi ile hemorajik nekrozun meydana gelmiş olması durumunda inflamasyon daha da şiddetli olmaktadır. Hemorajik nekroz en sık olarak santral gri cevherde ve ona komşu olan posterior traktus üzerinde izlenmektedir. Progresif nekrozun spinal kord yaralanması sırasında oluşan iskemik değişikliklerden kaynaklandığı kabul edilir (60,67,122). Nöronlar öldüğünde 1-4 saat içinde morfolojik olarak şekil değiştirmektedir. Nöronların çekirdekleri sitoplazmalarıyla birlikte üçgen şeklinde büzülür. Çekirdeğin kromatin yapısının kabalaşması ve parçalanarak dağılmasıyla, sitoplazmada nissl cisimciklerinin kaybı ile karakterize olan, koyu eozinofilik boyanmaya neden olan ve "kırmızı nöron" olarak da adlandırılan değişiklikler ortaya çıkar. Ölen nöronlar, mikroglialar ve makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Bu durum "nöronofaji" olarak adlandırılmaktadır. Hasardan 10-12 saat sonra fagositoz ışık mikroskopisi ile saptanabilir durumdadır (39,122).

Akut hasarın en erken makroskopik bulguları, travmayı takip eden dönemde 48 saat ya da daha uzun süreli olarak hayatta kalabilen kişilerde omurilikte yumuşama, şişme, yuvarlaklaşma (normalde oval şekilde iken), kanama ve yaralanmanın şiddetine bağlı olarak oluşan laserasyonlar şeklinde görülebilmektedir. Omurilikteki şişme meningeal mesafenin de daralmasına neden olacaktır. Omurilikte şişme ile birlikte pembe-kırmızı renk değişikliği görülmektedir. Renk değişikliği mikrokanamalara ve venöz staza bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (25,29,60). Kan akımı değişiklikleri açısından ilk olarak kan akımında azalma ve staz meydana gelmektedir. Ödem ise kanın sıvı bileşeninin ekstrasvasküler alana çıkmasıdır. Ödem beyaz cevherde perivasküler astroglial hücre sitoplazmalarında, gri cevherde ise nöronlar çevresinde belirgindir. Hafif olduğunda sadece damarlar çevresinde, yoğun olduğunda ise etkilenen segmentin tümünde yaygın olarak izlenmektedir. Ödem travmayı izleyen ilk 15 dakika içinde ortaya çıkmakta, 12-18 saat arasında maksimum düzeye ulaşmakta ve üç ile beş gün sonunda şiddetini kaybetmektedir. Travma sonrası 15 gün boyunca özellikle beyaz cevherde ödem belirgin olarak kalabilir. Omurilik parankimine ait travmatik değişiklikler,

nöronlarda aksonların ve myelin kılıflarının şişerek bütünlüklerini kaybetmeleridir. Travma sonrası 7. saatte değişiklikler başlamaktadır. Ultrastrüktürel değişiklikler olarak aksonlarda mikrotübüllerde ve nöroflamentlerde kesilmeler ve parçalanmalar izlenmektedir. Akson membranında hasara bağlı olarak iyon kanallarında fonksiyonel bozukluklar ve vasküler endotelial hasar ortaya çıkmaktadır. Akut dönemde gelişen spinal şok bu patolojiler ile açıklanmaya çalışılmaktadır (25,67,122).

Subakut Dönem:

Erken dönemdeki değişiklikler yaralanmayı takip eden 15-21 gün sonrasında yavaşlar. Bu dönemden sonra ise onarıcı değişiklikler devreye girer (39). Bu dönemde ödem yüksek oranda azalmıştır ve küçük boyutlu kanamalar geri emilmiştir. Kanamanın mevcut olduğu damarlarda rekanalizasyon (granülasyon dokusu) izlenir ve damarların çoğunun iç lümeninde fibrin trombüsleri bulunmaktadır (25,67). Travmadan etkilenen nöronların aksonlarında kesi olduğunda, kesinin her iki tarafındaki inen ve çıkan lif traktlarında, parçalanmış akson ve myelinin makrofajlar tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırılması ile Wallerian dejenerasyon başlar. Bu dejenerasyon proksimaldeki motor traktuslarda ve distaldeki sensoryal traktuslarda daha belirgin durumdadır. Myelin parçalanması sonrası meydana gelen bol miktarda serbest lipidi fagosite etmiş olan makrofajlar daha vakuollu bir görünüme kavuşur. Santral sinir sisteminde Wallerian dejenerasyon, periferik sinir sistemine oranla çok daha yavaş şekilde seyreder (25,39,60,122). Erken dönemdeki polimorfonükleer lökosit infiltrasyonunun yerini lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu almaktadır. Ortamda çoğunluğu oluşturan hücreler, lipit yüklü ya da hemosiderin yüklü (kanamayı fagosite etmiş) makrofajlardır. Yıkıma uğramış olan nöron, akson ve myelin kılıfa ait nekrotik kalıntılar, makrofajlar ve mikroglial hücreler tarafından fagosite edilerek ortamdaki uzaklaştırmaya çalışılır. Yağdan zengin nöron ve myelinleri fagosite eden lipit yüklü makrofajlar yağ boyaları ile pozitif boyanmaktadır. Ayrıca immunhistokimyasal olarak myelin yıkım ürünlerinin fagosite edildiği "myelin basic protein" birincil antikoru kullanılarak da gösterilebilir. Fagositer hücreler hasarın olduğu alanda, özellikle damarların çevresinde, rozetler şeklinde gruplar oluşturur. Yaralanmanın olduğu alanda sayılamayacak kadar bol fagosit izlenirken, periferik doğru lenfositler sayıca azalır (67). Onarım dokusu hem glial hücrelerin, hem de genç myofibroblastların çoğalmaya başlaması ile gelişir. Genç myofibroblastlar zamanla kollagen üreten olgun fibrositlere dönüşür ve ortamda skar dokusu meydana gelir. Ayrıca, sinir sisteminin onarımından sorumlu astrositik ağırlıklı glial hücre çoğalması ile birlikte gliosis de izlenir (25,60,122). Yapılan deneysel çalışmalarda patolojik iyileşmenin büyük çoğunluğunun travma sonrası bir yıl içinde

gerçekleştirdiği, rejenerasyonun ise üç yıla kadar yavaş hızda devam ettiği gösterilmiştir (39,60,67,122).

Kronik Dönem:

Omurilik yaralanmalarında geç dönem değişiklikler, yaralanmayı takip eden altı ay ve sonrasında izlenen ve bu dönemde hayatta kalabilmiş olan bireylerde daha sonra yapılan otopsi çalışmaları ve deneysel çalışmalar ile gösterilebilmiş değişikliklerdir. Yaralanma bölgesinin rostral ve kaudalinde dejeneratif ve rejeneratif olaylar gelişir. Santral kanal ile birleşmiş BOS ile dolu kistik kaviterler meydana gelir. Geç lezyonun önemli bir komponenti de myelin kaybıdır (49). Polimorfonükleer lökositler azalırken makrofajların sayısı artar. Makrofajlar yaralanma bölgesindeki hücreler artık myelin ve eritrositleri fagosite eder, astrositik ve fibrotik bir skar dokusu oluşur. Arka köklerde amputasyon nöromaları oluşur. Nekrotik bölge, kist formasyonu ya da yaralanma sonrası kaviterlerin rostral ve kaudale ilerlemesi sonrası syringomyeliye dönüşebilir (39). Yaralanma bölgesinde omurilik üzerindeki dura ve araknoidal membran kalınlaşmış ve eski kanamalara bağlı olarak kahverengi-gri renk almıştır. Mikroskopik olarak fibrozisin geliştiği ve meningeal hücrelerin proliferasyonu olduğu görülmektedir. Hasar kronikleştiğinde distrofik kalsifikasyona ossifikasyon eşlik edebilir ve bu durum zarlar üzerinde sert bir plak oluşturabilir (25,122). Omurilik yaralanması kronik döneminde, mikrokistik myelomalazi denilen, posttravmatik santral dejenerasyon gelişebilir. Meningeal zar sıklıkla altındaki omurilik segmentine ve duraya yapışıklık göstermektedir (adeziv araknoidit). Adeziv araknoidit özellikle kauda equina hasarından sonra daha sık görülmektedir (25,29,39,122). Skar dokusu oluşumunun yanı sıra, zarar görmüş ancak hayatta kalabilmiş bazı nöronlarda, aksonal rejenerasyon, Schwann hücrelerinde ise remyelinizasyon görülebilir (39). Remyelinizasyon 3. haftada başlar. Remyelinizasyonda oligodendrositlerin rolü olabileceği gibi dorsal kök giriş bölgesinden Schwann hücreleri göçünün de rolü olabileceği düşünülür. Ayrıca remyelinizasyon nadiren skar dokusu içinde bulunan posterior kök ganglia hücrelerinin aksonlarının rejenerasyona gitmesi yolu ile gerçekleşir. Bu uzantılar çevrede sağlam kalmış Schwann hücrelerinin artışı ve myelin üretilmesi ile düzensiz bir kitle oluşturur. Bu durum periferik sinir kesilerini izleyen dönemde görülen amputasyon nöromasına benzeyen dairesel yapılanmalar meydana getirmektedir. Bu tür proliferasyon, hasarın bulunduğu bölgede sınırlı kalmakta ve sağlam sinir dokusu içine ilerlememektedir (60,122). Kronik dönemde görülen diğer patolojik olaylar kistik myelomalazi, Wallerian dejenerasyon, skar gelişimi, gliosis, araknoidit ve atrofi şeklinde sıralanabilir (39,122).

Nöronal plastisite ve rejenerasyon:

Kısa bir süre öncesine kadar hasarlanmış insan sinir dokusunun kendisini tamir etme kapasitesinin hemen hiç olmadığına ve herhangi bir nedenle hasarlanan sinir dokusuna bağlı olarak kaybolan fonksiyonların bir daha yerine konamayacağına inanılmaktaydı. Günümüzde yapılan çalışmalar modern teknolojinin de sağladığı olanakların ışığında insan sinir dokusunda tamirin, nöronal plastisite ve rejenerasyon sonucunda olabileceği öngörülmektedir. Nöronal plastisite, sinir sisteminin kendi içinde ya da bulunduğu ortamda gösterdiği uyum yeteneğini ifade etmektedir (58). Nöronal plastisite, özellikle gelişimini sürdüren immatür sinir sistemi dokuları için varsayılmakla birlikte, yaşam boyunca da bazı durumlarda belli oranlarda görülebilmektedir. Plastisite sinir dokusunda meydana gelmiş olan hasarın etkisinin azaltılmasında ve iyileşmede rol oynamaktadır (44). Plastisite, kendisini nöron sayısında olduğu kadar aksonal gelişimdeki fazlalık ve çeşitlilik, dendritik gelişim ve sinaptik bağlantılar yolu ile de göstermektedir. İnsan korteksinin özellikle yaşamın ilk yıllarında oluşmuş olan hasar sonrası inanılması güç derecede reorganize olma yeteneği gösterdiği bilinmektedir (41). Bu şekilde gerçekleşen yapısal yeniden düzenlenmeler, fonksiyon seviyesindeki değişimler ile birlikte görülebilir ve fonksiyonel plastisite olarak adlandırılır (100). Nöronal rejenerasyon bir şekilde bütünlüğü bozulmuş, hasarlanmış ve sonuçta fonksiyonlarını yitirmiş olan sinir dokusunun, olay sonrası kendisini tamir etme işlemini ifade etmektedir. Periferik sinir sistemi üzerine gerçekleşen travmaların tersine, santral sinir sistemi dokusunda meydana gelen hasar, şiddetli ve geri dönüşsüz özellikte olup, bu özelliğin nedeni olarak santral nöronların aksonal rejenerasyonu gerçekleştirememeleri gösterilmektedir. Zedelenmiş aksonun kökünden bazı kısa oluşumlar gelişebilmekle birlikte, çok az olguda fonksiyonel bağlantılar tamir edilip eski haline dönüşebilmiştir (87,100). Nöral gelişimin erken dönemlerinde hem santral sinir sisteminin hem de periferik sinir sisteminin ekstrasellüler matriksi aksonal büyümeye destek sağlayıcı glikoproteinler içermektedir. Bunlardan laminin ve fibronektin, yetişkin periferik sinir dokularında bulunmalarına karşın beyin ve omurilik dokularında bulunmamaktadır. Gelişmekte olan aksonlar bu proteinlerin dışında aktif büyüme ile birliktelik gösteren intrasellüler proteinleri de taşımaktadır (88). Hasarlı santral sinir sistemi dokusunun çevresi astrositlerin oluşturduğu glial skar dokusu ile çevrelenmekte ve bu dokunun kendisi de aksonal rejenerasyonu önleyici etkide bulunmaktadır. Erişkin santral sinir sisteminde büyümeyi hızlandıran ve destekleyen moleküllerin eksikliği yanında aksonal büyümeyi aktif olarak inhibe eden moleküllere de rastlanmaktadır (88).

2.3.4.OMURİLİK YARALAMALARINDA SINIFLANDIRMA

Omurilik yaralanmalarının tanısında öncelik, hekimliğin diğer branşlarında da olduğu gibi, yapılacak olan detaylı fizik muayenededir. Fizik muayeneye ek olarak istenecek yardımcı tetkikler ile patoloji ortaya koyulmaktadır. Günümüzde artan teknolojik gelişmelere rağmen iyi bir fizik muayene ile ortaya çıkan ve yüksek hassasiyete sahip sınıflandırmalar, mevcut patoloji ile ilgilenenler arasında ortak bir dil oluşmasını sağlamakta, tedavide yol gösterici olmakta ve prognoz takibinin objektif olarak yapılmasını sağlamaktadır.

Omurilik yaralanmalı hastalar için standart muayene ve sınıflama çalışmaları 1969 yılında başlamış, Frankel ve arkadaşları aynı yıl içerisinde travmatik omurilik yaralanmalarını komplet ve inkomplet olarak ayırıp bugün kullanmakta olduğumuz sistemin temelini oluşturan 5 dereceli bir sınıflama tanımlamışlardır (90).

American Spinal Cord Injury Association (ASIA) tarafından geliştirilen Omurilik Yaralanması Nörolojik Sınıflaması için Uluslararası Standartlar (International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury- ISNCSCI) şüphesiz son yıllarda dünyada en yaygın olarak kullanılan ve mevcut sınıflandırma skalaları arasında en gelişmiş ve en yüksek hassasiyete sahip olandır (56) (Şekil 13). ASIA bozukluk skalası belirlenirken hastalara duysal, motor ve anal muayeneler yapılması gerekmektedir.

Duyusal muayenede iğne duysusu (keskin/künt) ve hafif dokunma duysusu, anahtar duyu noktaları olarak bilinen, 28 belirli dermatom alanının değerlendirilmesi ile yapılır. Derin anal duyu bazı hastalarda omurilik yaralanmasının tek klinik bulgusu olabilir. Bu nedenle keskin/künt ayrımı ve perirektal alanda hafif dokunma duyuları olmayan hastalar, derin anal basınç yönünden iyi araştırılmalıdır. İkinci parmağın anorektal duvara (n. pudendus - S4-5 somatosensoriyal innervasyon) basınç uygulaması ile muayene edilir. Derin anal basınç var veya yok olarak değerlendirilir. Muayene sırasında anal bölgede tekrarlanabilen bir basınç duysusu, hastanın duysal inkomplet lezyonu olduğunu gösterir. S4-5'te hafif dokunma ve iğne duysusu olan hastalarda hastanın duysal inkomplet lezyonu olduğu bilindiğinden, derin anal basınç muayenesi şart değildir (56).

Motor muayene için 10 myotoma karşılık gelen (Şekil 13) anahtar kas fonksiyonları değerlendirilir. Kas değerlendirilmesinde 6 dereceli ölçek kullanılır (Tablo 9) (70).

Tablo 9: Kas Fonksiyonu Derecelendirmesi

0	Tam felç
1	Palpe edilebilen veya görülebilen kasılma
2	Aktif hareket, yerçekimi elimine edildiğinde tam eklem hareket açıklığı (EHA)
3	Aktif hareket, yerçekimine karşı tam eklem hareket açıklığı
4	Aktif hareket, yerçekimine karşı tam EHA ve kasa özel pozisyonda orta derecede direnç
5	Normal

Motor muayenesinin bir komponenti de istemli anal kasılma muayenesidir. Bu muayenede dış sfinkterin istemli olarak kasılıp kasılmadığına bakılmalı, istemli anal kasılma varlığında hastanın motor inkomplet olarak derecelendirileceği unutulmamakla birlikte, refleks kasılmalardan dikkatli bir şekilde ayrımı yapılmalıdır (70).

Tablo 10: ASIA Bozukluk Skalası

A=Komplet	S4-S5 segmentlerde korunmuş duysal veya motor fonksiyon yoktur
B=Duyusal İnkomplet	Nörolojik seviye altında motor değil, duysal fonksiyon korunmuştur S4-S5 segmentlerini de içerir. Her iki vücut yarısında motor seviyenin üç seviye altında motor fonksiyon korunmamıştır
C=Motor İnkomplet	Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuştur Tek nörolojik seviye altındaki anahtar kasların yarısından fazlası 3'ten az kas fonksiyon derecesine sahiptir
D=Motor İnkomplet	Nörolojik seviye altında motor fonksiyon korunmuş olup anahtar kas fonksiyonlarının en az yarısı >3 kas derecesine sahiptir
E=Normal	Değerlendirilen duyu ve motor fonksiyon tüm segmentlerde normaldir.

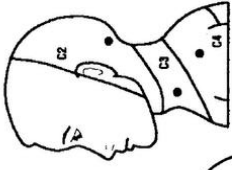
Hastanın Adı Soyadı _____

Formu Dolduran: Dr _____

Tarih / Saat: _____



SPİNAL KORD YARALANMASINDA NÖROLOJİK SINIFLAMA İÇİN ULUSLARARASI STANDARTLAR



MOTOR

ANAHTAR KASLAR
(skorlama arka sayı/ada)

R L

C5	☐	Dirsek fleksörleri
C6	☐	El bileği ekstansörleri
C7	☐	Dirsek ekstansörleri
C8	☐	Parmak fleksörleri (orta parmak, distal falanks)
T1	☐	Parmak abduktörleri (küçük parmak)

ÜST EKSTREMİTE ☐ + ☐ = (50)

TOPLAM (MAKSİMUM) (25) (25)

Yorumlar:

L2	☐	Kalça fleksörleri
L3	☐	Diz ekstansörleri
L4	☐	Ayak bileği dorsifleksörleri
L5	☐	Uzun parmak ekstansörleri
S1	☐	Ayak bileği plantar fleksörleri

İstemi anal kontraksiyon
(Evet/Hayır) ☐

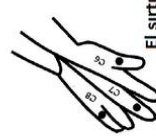
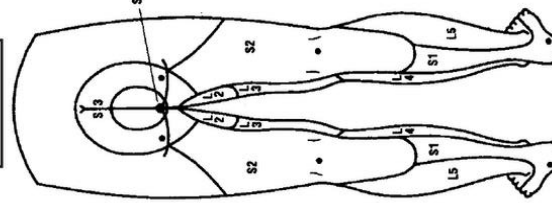
ALT EKSTREMİTE ☐ + ☐ = (50)

TOPLAM (MAKSİMUM) (25) (25)

DUYU

ANAHTAR DUYU NOKTALARI

0 = kayıp
1 = bozuk
2 = normal
TE = test edilemiyor



• ANAHTAR
DUYU
NOKTALARI

	HAFİF DOKUNMA		İĞNE BATIRMA		
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	
C2					Sol
C3					
C4					
C5					
C6					
C7					
C8					
T1					
T2					
T3					
T4					
T5					
T6					
T7					
T8					
T9					
T10					
T11					
L1					
L2					
L3					
L4					
L5					
S1					
S2					
S3					
S4-5					

Derin anal duyu (evet/hayır) ☐

İĞNE BATIRMA SKORU (maks: 112)

HAFİF DOKUNMA SKORU (maks: 112)

TOPLAM (MAKSİMUM) (56) (56)

NÖROLOJİK SEVİYE	Sağ	Sol
Normal fonksiyon gösteren en kaudal segment		
TEK NÖROLOJİK SEVİYE		
KOMPLET YA DA İNKOMPLET ?	☐	☐
(Sadece komplet yaralanmalarda)		
PARSİYEL KORUNMUŞ BÖLGE		
Herhangi bir inervasyonu olan en kaudal seviye		
ASIA BOZUKLUK SKALASI (ABS)		
DUYU		
MOTOR		

REV 04/11

Şekil 13: ASIA skorelama formu

2.3.5.OMURİLİK TRAVMALARINDA TEDAVİ

2.3.5.1.CERRAHİ TEDAVİ

Spinal kordda oluşan hasarın tamamı travma anında oluşmayıp, sekonder yapıların oluşturduğu kompresyon ile erken dönemde gelişebilir veya travma sonrası hemoraji, ekstradural hematoma, kemik ve disk fragmanları gibi yer kaplayan lezyonlarla oluşabilir. Bu tarz vakalarda uygulanacak olan dekompresif işlemlerin klinik üzerinde faydalı olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (128).

Nörolojik iyileşme, kordun nörohistolojik yapısı ve elektrofizyolojik sinyalleri iletme yeteneğinin devamlılığı ile kompresyon süresi arasındaki ilişkiye göre değişkenlik göstermektedir. Komplet yaralanmalarda bile fonksiyonel geri dönüşün olabildiği bir dönem olduğu hem klinik tecrübelerde hem de bazı hayvan deney modellerinde görülmüş olmasına rağmen fonksiyonel nörolojik iyileşme için cerrahi zamanlama konusunda henüz bir fikir birliği sağlanamamıştır (26).

Cerrahi zamanlama konusunda halen NARCIS II den alınan bilgiler kullanılmaktadır. NARCIS II spinal travmalı hastalarda metil prednizolon veya naloksan ile yapılmış çok merkezli, randomize, kontrollü çift kör bir çalışma olup, çalışma sonrası 1 yıllık takipte cerrahi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Temel olarak cerrahinin sağladığı avantajlar, spinal kord ve sinir köklerini dekomprese ederek, erken rehabilitasyon ve omurganın stabil fiksasyonu ile deformiteleri önleme olarak belirlenmiştir. Birçok cerrah erken cerrahiye sıcak baksa da cerrahinin zamanlamasına bağlı nörolojik sonuçlarla ilgili kanıt eksikliği mevcuttur. Bu grup hasarlanmış nöral dokuların maksimum temizlenmesi, dekompresyonun erken dönemde ortadan kaldırılması ve erken mobilizasyonun sağlanarak rehabilitasyon sürecine hızlıca başlanabilmesi için acil dekompresyonu savunmaktadır. Omurgalar ve diskteki anormalliklerin stabilizasyonu veya solid füzyon teknikleri ile anatomik pozisyonda düzeltilmesinin, sekonder yaralanma süreci üzerine de etkileri titizlikle araştırılmalıdır. Sonuç olarak tedavinin primer amacı spinal kord, cauda equina ve spinal kanal arasındaki anatomik bütünlüğü sağlamak olmalıdır (30). İnkomplet lezyonlarda ise çoğu merkez hastanın durumu stabil hale getirildikten sonra halen erken cerrahi uygulamaktadır (57).

2.3.5.2.MEDİKAL TEDAVİ

Omurilik yaralanmasının patofizyolojisinde yaralanmayı arttıracak ve aynı zamanda iyileşmeyi sağlayacak çok iyi anlaşılammış birçok farklı etken rol oynamaktadır. Patofizyolojinin yıllar içerisinde daha iyi anlaşılması ile bu süreçleri durdurmak hatta rejenerasyonu uyarmak için farklı ajanlar çok merkezli kontrollü randomize prospektif çalışmalarla denenmektedir. Tüm vücut yaralanmalarının içinde medikal tedaviye en az yanıtın alındığı yaralanma şekli omurilik yaralanmasıdır. Tıptaki gelişmelere karşın omurilik yaralanmalarının günümüzde bile tam anlamı ile tedavi edilemiyor durumda olmaları hem klinisyenleri hem de araştırmacıları yeni tedavi arayışlarına yöneltmektedir (70). Ancak metil prednizolon dışında, etkinliği kanıtlanmış herhangi bir ajan henüz tanımlanmış değildir.

Bugüne kadar omurilik yaralanmasında kullanılmış olan terapötik ajanlar şunlardır:

Metil prednizolon: Sekonder hasarda nöroprotektif etkisini, TNF-alfa ve nükleer faktör beta seviyesini azaltma, omurilik kan akımını artırma, kalsiyum birikimini azaltıp posttravmatik aksonal ölümü ve lipid peroksidasyonunu azaltma şeklindeki antiinflamatuvar özellikler ile sağlayan kortikosteroid türü bir ilaçtır (52,148). İnsanlar üzerinde en yoğun çalışılan ajan olup 5 farklı prospektif çalışma yapılmıştır. En bilineni ve önemlisi NARCIS çalışması olup ilk 8 saatte tedaviye başlanmasının faydalı etkiyi oluşturduğu bildirilmiştir (43).

Gangliozyd GM-1: Santral sinir sisteminde bulunan hücre membranının yapısına katılan bir grup glikosfingolipittir (4). GM-1, eksitator aminoasitlerin aşırı salınımını selektif olarak antagonize eder, santral sinir sisteminde glukoz tüketimini azaltır (86) ve sinir büyüme faktörü ile fibroblast büyüme faktörünün nöroprotektif ve nörotropik etkilerini arttırarak etkisini gösterir (86). Bu ajanların birçok beyin hasarından sonra, hasarlı dokunun sekonder yaralanmasını azaltarak fonksiyonel iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Prospektif randomize plasebo kontrollü çift kör gangliozyd GM-1 çalışmasında, plasebo ile karşılaştırıldığında, ASIA skorunda anlamlı sonuçları olmasına rağmen, majör motor defisiti olan hastalarda gösterdikleri fayda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (86).

Nimodipin: Kalsiyum kanal blokörleri, yaralanmadan sonra meydana gelen vazospazmı önleyerek serebral kan akımını artırır (4). Periferik vazodilatasyonu engellemek için selektif olarak santral sinir sistemi damarlarına etki ederler. Sistemik hipotansiyona ve buna bağlı iskemik defisite engel olurlar. Artmış perfüzyonun aksonal perfüzyonu iyileştirdiği motor ve somatosensoryal uyarılmış potansiyeller ölçülerek gösterilmiştir (4). Spinal iskemide ise

vazodilatör etkisinin hipotansiyona yol açtığı, hipotansiyondan kaçınılabildiği sürece hayvan modellerinde omurilik fonksiyonlarını düzelttiği gözlenmiştir (42,122).

Tirotropin Releasing Hormon: Eksitotoksik aminoasitler, endojen opioitler, platelet aktive edici faktör gibi sekonder yaralanma mediatörlerini antogenize ettiği gösterilmiş olup, deneysel olarak fonksiyonel iyileşme bildirilmiştir (32,114).

Minosiklin: Omurilik travma modellerinde nöroprotektif özellikleri gösterilmiştir (47). Kaspaz-1 aktivasyonunu inhibe ederek apoptozu azaltır. Kan beyin bariyerini kolaylıkla geçer. Minosiklin'in, deneysel spinal kord travmasında, yaralanmadan bir hafta sonraki fonksiyonel defisitleri ve sekonder spinal doku kaybını azalttığı gösterilmiştir (47).

Magnezyum: $MgSO_4$ 'ün, kontüzyon yaralanmasından sonra NMDA reseptör blokajı ile nöral yapılarda glutamat toksisitesini düzenleyerek, nöroprotektif etki gösterdiği ifade edilmiştir (69,122). Kan-spinal kord kaçışını glutamat antagonizması ile önleyebileceği savunulmuştur. Magnezyum, spinal kord yaralanmasından sonra serbest radikal ve glutamatın vasküler yapı üzerinde yaptığı hasarın yönlendirilmesinde anahtar rol oynar (69,122). Lipid peroksidasyon yan ürünlerini glutamat antagonizmasından kaynaklanan indirekt etki ile azalttığına inanılmaktadır (69).

Na kanal blokörleri (Riluzole): Beyin ve omurilik yaralanmalarında voltaj duyarlı sodyum kanallarının aktive olması, hücrel toksisiteye ve nöral dejenerasyona neden olur. Bu kanalların bloke edilmesi yolu ile sekonder hasarın azaldığı ve nörolojik iyileşmenin gerçekleştiği birçok çalışmada gösterilmiştir (111). ALS hastalarında uzun süredir kullanılan ve yan etki profili iyi bilinen ilacın, duyuşal nöronlarda da büyümeyi indüklediği ifade edilmektedir (114).

2.4.MODAFİNİL

Modafinil (2-[(Difenilmetil)sülfinil] asetamin), farelerde davranışsal açıdan eş güçte bulunan ancak farmakokinetik profil açısından farklı özelliklere sahip iki enantiyomerin rasemik karışımı ile oluşturulmuş sentetik bir ilaçtır (107). Oral alım sonrası kolayca absorbe edilip 2-4 saat sonra plazma tepe noktasına ulaşır (139). 2-4 günlük tekrarlayan dozlarla kararlı plazma konsantrasyonuna ulaşan yüksek oranda lipofiliktir ve plazma proteinlerine (özellikle albümin) bağlanarak taşınır (112). Yarılanma ömrü 15 saat olan ilacın günlük tek doz alımı klinik uygulamalarda yeterli bulunmuştur (139). Eliminasyonu karaciğerde sitokrom p450 enzim sistemi ile olup ekskresyonu idrar yoluyla olmaktadır. Oral dozun %10 u idrardan

değişmeden atıldığı için tespiti oral alım sonrası 2-4 saat içerisinde idrar ve plazmadan kolaylıkla ve güvenli bir biçimde yapılabilir (112).

Kontrol edilemeyen gündüz uykuları ile karakterize nörolojik bir bozukluk olan narkolepsi için ilk olarak 1990'lı yılların başında Fransa'da piyasaya sürülmüş olan ilaç (Amerika'da marka adı Provigil) Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)'nden de narkolepsi tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (7). Narkolepsi ataklarında beynin dopamin, serotonin ve norepinefrin gibi monoaminerjik yollarını uyararak psikostimülan etkinlik gösterir (92).

Modafinil'in tıp, nöroloji ve psikiyatrinin farklı alanlarında kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Parkinson hastalığı (99), kokain bağımlılığı/geri çekilmesi (135) ve dikkat eksikliğine bağlı hiperaktivite bozukluğu (45) dahil bir dizi nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta bilişsel işlev bozukluğunun ve ilgili nöral aktivitenin düzeltilmesi için kullanılmaktadır (55). Alzheimer hastalığı (45), myotonik distrofi (84), multipl skleroz kaynaklı yorgunluk (78), kanser kaynaklı yorgunluk (17), jetlag (75) ve şizofrenideki kognitif bozukluğun (24) tedavisinde ise ilaç henüz deneysel olarak kullanılmaktadır (55).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Modafinil'in mikrogial hücreler üzerinde lipopolisakkarit stimülasyonu sonrası üretimi azalan nitrit ve ortamda artan COX2 miktarının ölçülmesi ile ispatlanmaya çalışılan, potansiyel antiinflamatuvar etkinliği gösterilmiştir. Bu etkinin in vitro olarak aspirinden kuvvetli olduğu öne sürülmektedir (66). Ayrıca Modafinil'in fare modellerinde, pro-inflamatuvar sitokin düzeylerini negatif olarak düzenleyerek makrofajların canlılığını ve proliferasyonunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (55).

Literatürde Modafinil'in frontal korteks, talamus, striatum gibi beyin bölgelerinde değişik hayvan türlerinde değişik dozlar ve uygulama şekilleri ile birikimi ve santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin fizyopatolojisi üzerine pek çok çalışma vardır (45,66,92,99,104,108,133,134,135). Ancak bilinen monoaminerjik, antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerini omurilik üzerinde araştıran ve omurilik travmasına bağlı geç dönemde gelişen sekonder omurilik hasarını önlemede etkinliğini değerlendiren çalışma yoktur.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu’ndan onay alındıktan sonra Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.1.KULLANILAN DENEKLERİN BAKIM YERİ VE KOŞULLARI

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları laboratuvarı tarafından temin edilen , ağırlıkları 230-260 gr arasında değişen, normal motor aktiviteye sahip, 30 adet Wistar Albino türü erkek rat çalışmaya alınmıştır. Denekler, 12 saat gece ve 12 saat gündüz fotoperiyot uygulanıp adlibitum olarak beslenerek standart laboratuvar koşullarında izlenmiştir.

3.2.KULLANILAN FARMAKOLOJİK AJANLAR

Ketamin (Ketalar, Parke-Davis. Eczacıbaşı,İstanbul)

Ksilazin (Rompun, Bayer, İstanbul)

Modafinil (Modiodal 100 mg 30 tablet, Gen İlaç, İstanbul) (İlaç 1)

Metilprednizolon (Prednol-L 250 mg 1 ampül, Mustafa-Nevzat, İstanbul) (İlaç 2)

Polyvidon iyot (Batticon, Adeka, Samsun)

Sefazolin Sodyum (Sefazol, Mustafa-Nevzat, İstanbul)

3.3.KULLANILAN DİĞER MALZEMELER

Cadwell marka (Cascade®) İntraoperatif Nöromonitörizasyon Cihazı (Firma: Rosemed)

Denek başı 5 adet iğneli elektrot

9 cm uzunluğunda cam boru

8 mg ağırlığında kurşun bilye

3.4.ANESTEZİ

Cerrahi işlem öncesi tüm gruptaki hayvanlara intraperitoneal olarak 35 mg ketamin ve 5 mg ksilazin uygulanarak anestezi sağlanmıştır.

3.5.DENEY GRUPLARI

Çalışma her grupta 5 adet rat kullanılan 5 ana grup olarak planlanmıştır.

Grup 1 (kontrol): Sadece laminektomi uygulanan grup

Grup 2 (ilaçsız travma): Laminektomi uygulandıktan sonra travma uygulanan ancak ilaç verilmeyen grup

Grup 3 (travma + ilaç 1): Laminektomi ve travma uygulanmasından 24 saat sonra günlük 100 mg/kg Modafinil p.o uygulanan grup

Grup 4 (Travma + ilaç 2): Laminektomi ve travma uygulaması sonrası erken dönemde tek sefer Metilprednizolon uygulanan grup (30 mg/kg i.p)

Grup 5 (Travma + ilaç 1 ve 2): Laminektomi ve travma uygulanmasının hemen sonrasında tek sefer Metilprednizolon 30 mg/kg intraperitoneal uygulanıp, 24 saat sonrasında Modafinil 100 mg/kg/gün oral başlanan grup

3.6.CERRAHİ İŞLEM

Denekler, Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Laboratuvarı operasyon salonunda, steril şartlarda opere edildi. Cerrahi işlem öncesi tüm hayvanlara intraperitoneal olarak 35 mg ketamin ve 5 mg ksilazin uygulanarak anestezi sağlandı ve denekler prone pozisyonda tespit edildi. Tüm hayvanların genel anestezi altında sırt bölgesi tıraş edilerek polyvidon iyot ile lokal antisepsi sağlandı. Denekler tek tek operasyon masasına alınarak işlem öncesinde, sırasında ve sonrasında motor uyarılmış potansiyelleri (motor evoked potential-MEP) görülmek üzere nöromonitörize edildi. 2 adet iğneli elektrot sağ ve sol tarafta olacak şekilde skalpte cilt altına, 2 adet elektrot alt ekstremitenin en büyük kas grubu olan gastrokinemiuslara intramusküler yerleştirildi. 1 adet elektrot ile de topraklama yapıldı. İşleme başlamadan önce 40 V ile alt ekstremitelerde oluşan bazal amplitüdler not edildikten sonra interskapuler mesafe referans alınarak prone pozisyonda T5-L4 seviyesinde orta hat insizyonu yapıldı. Cilt, cilt altı dokuların geçilmesini takiben paravertebral kas fasyası açıldı ve kasların laminalar üzerinden laterale künt diseksiyon ile sıyrılmasını takiben T7-L2 laminaları görüldü. Nöromonitör altında belli aralıklarla uyarı verilip amplitüdlerde düşme olup olmadığı gözlenerek total laminektomi uygulandı (Resim 1). Bu işlemler yapılırken deneklerde dural zedelenme veya künt kompresyon oluşmamasına dikkat edildi.



Resim 1 : Laminektomi sonrası duranın ortaya çıkarılması

Grup 1’de yer alan deneklere (kontrol) laminektomi sonrası travma uygulanmadı. İşlem sonrasında da herhangi bir farmakolojik ajan verilmedi. Laminektomi yapıp dura ortaya çıkarıldıktan sonra diğer gruplardaki deneklere Allen’ın tariflediği yüksekten ağırlık düşürme metodu kullanılarak travma oluşturuldu. Travma oluşturmak için 9 cm’lik içi boş silindirik cam tüpün içinden 8mg ağırlığa sahip steril kurşun bilye serbest olarak düşürüldü. Bu sayede her deneğe standart olarak 72 dynn’lik (mgxcm) travma uygulandı (Resim 2). Travma sonrası MEP’ler her grupta tekrar değerlendirilip amplitüdler kaydedildi. Katlar anatomik plana uygun suture edilerek cerrahiye son verildi.



Resim 2: Yüksekten ağırlık düşürme ile travmanın oluşturulması

3.7.CERRAHİ SONRASI ERKEN DÖNEM VE MEDİKASYON

Tüm denekler postoperatif dönemde, derlenme sürelerinin sonunda kafeslerine yerleştirildi ve serbestçe beslenmelerine izin verilerek, takip süreleri boyunca günde iki kez manuel olarak abdominal muayeneleri (globe vesikale için) yapıldı. Tüm deneklere cerrahi saha ve üriner enfeksiyondan korunmak amacı ile ilk 3 gün intraperitoneal 40 mg/kg/gün sefazolin sodyum (Cefamezin, Eczacıbaşı İlaç San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) uygulandı.

Grup 1 (kontrol) ve Grup 2'deki (İlaçsız travma) deneklere işlem sırasında veya sonrasında modafinil veya metilprednizolon uygulanmadı. Grup 3'deki deneklere (modafinil),

derlenme süresi sonunda başlanacak şekilde (12.saat), orogastrik feeding tüpler ile 100 mg/kg modafinil serum fizyolojik içerisinde eritilerek 10 gün boyunca günde 1 kez verildi.



Resim 3: Grup 3 ve Grup 5'teki deneklere Modafinil' in p.o verilmesi

Grup 4 (metilprednizolon) ve Grup 5'teki deneklere (modafinil+metilprednizolon) cerrahi sonrası erken dönemde intraperitoneal olarak 30 mg/kg metilprednizolon tek doz uygulandı. Grup 5'teki deneklere grup 4'ten farklı olarak, derlenme sonrası (12. saat)

başlanacak şekilde, 10 gün boyunca 100 mg/kg/gün dozunda modafinil, grup 3'teki deneklerle birlikte, serum fizyolojik içerisinde eritilerek orogastrik feeding tüpler ile verildi (Resim 3).

3.8.FONKSİYONEL İYİLEŞMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi için eğik düzlem testi (inclined plane test-İPT) kullanıldı (4,132). Tüm değerlendirmeler, tedavi grupları hakkında bilgi sahibi olmayan, aynı kişi tarafından yapıldı. Deneklerdeki fonksiyonel iyileşmenin değerlendirilmesi, spinal travma yapılan gün 0. gün kabul edilerek, 1.,3.,5.,7.,10. günlerde eğik düzlem testi ile yapıldı ve skorlar kaydedildi. 10. gün eğik düzlem testi yapıldıktan sonra denekler tekrar genel anestezi altına alınarak elektrofizyolojik iyileşme gösterip göstermedikleri incelendi.

3.8.1.EĞİK DÜZLEM TESTİ

Deneyisel akut omurilik yaralanmalarında sık kullanılan Rivliv ve Tator'un tarif ettiği eğimli alan yöntemi kullanıldı. Bu yöntemde denek düz bir tabla üzerine konulur. Tabla ilk olarak yere paralelken daha sonra eğimi giderek artırıldı. Deneğin yukarı tırmanması için tablanın üst tarafına koyulan besinle motivasyon sağlandı. Deneğin tabla üzerinde 5 saniye boyunca düşmeden durabildiği en yüksek açı hayvanın eğik düzlem açısı (EDA) olarak kabul edildi. Tüm gruplardaki deneklere cerrahi işlem sonrası 1.,3.,5.,7.,10. günlerde eğik düzlem testi uygulandı (Resim 4 ve 5).



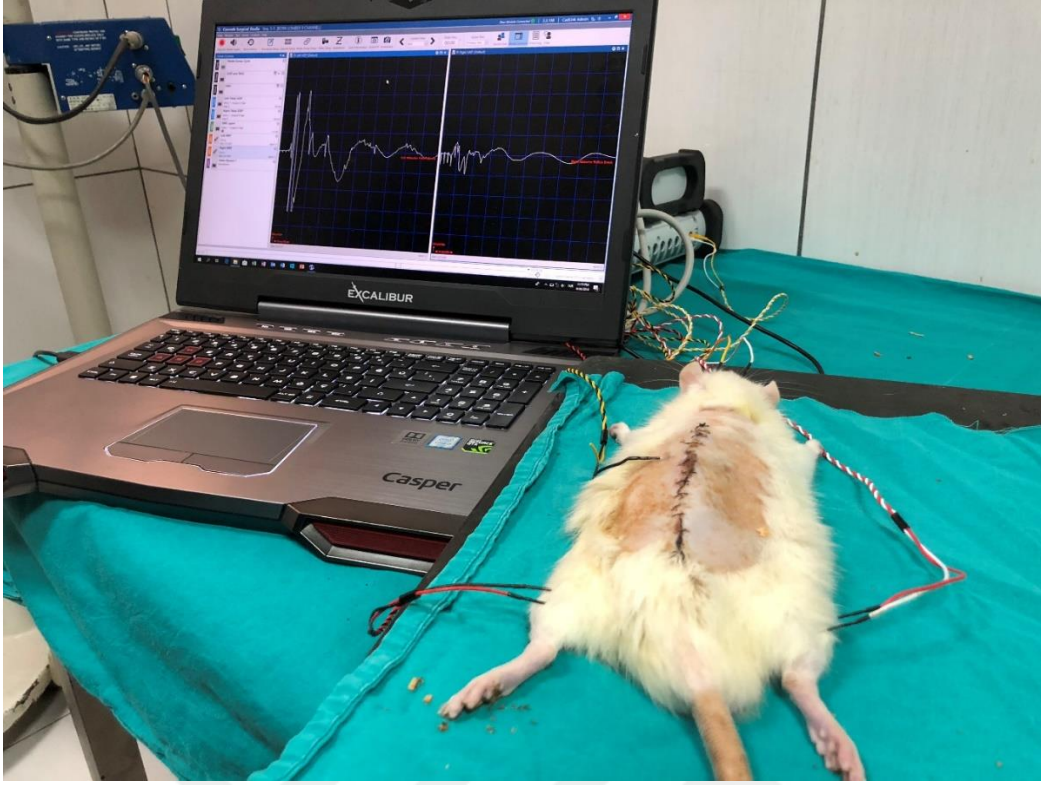
Resim 4: Eğik Düzlem Testi



Resim 5: Deneğin tabla üzerinde duramadığı açı, açı ölçer akıllı telefon uygulamaları ile belirlendi.

3.8.2.MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLERİN (MEP) ÖLÇÜMÜ

10. gün eğik düzlem testi yapıldıktan sonra 11. günde denekler cerrahi işlem öncesi intraperitoneal olarak uygulanan 35 mg ketamin ve 5 mg ksilazin ile tekrar anestezi altına alınarak prone pozisyonda tespit edildiler. Cerrahi işlem öncesi yapıldığı gibi elektrotlar, scalpın sağ ve sol tarafına cilt altına, bilateral gastrokinemius kaslarına intramüsküler olarak genel anestezi altında yerleştirildi. 1 adet elektrot ise topraklama için sırt lateraline yerleştirildikten sonra deneklerin 11. gün MEP'leri, Cadwell marka (Cascade®) İntraoperatif Nöromonitörizasyon cihazıyla 40 V ile tekrar ölçüldü (Resim 6). Uyarı verildikten sonra kasta oluşan amplitüdler milivolt (mV) cinsinden kaydedildi. Değişiklikler preoperatif dönem ve travma sonrası erken dönemdeki değerleri ile kıyaslanmak üzere kaydedilerek verilen medikasyonun elektrofizyolojik sonuçları değerlendirildi. Her deneğe sabit 40 V uyarım verildikten sonra aynı kas gruplarında yanıt olarak ortaya çıkan amplitüdler, deneklerin kendi preoperatif amplitüdları ile kıyaslanarak standardizasyon sağlandı.



Resim 6: Motor Evoked (uyarılmış) Potansiyel (MEP) Ölçümü

3.9.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Denekler 10. günde genel anestezi altındaki elektrofizyolojik değerlendirmelerinin ardından tespit edilmiş oldukları prone pozisyonda steril boyama ve örtümü takiben süturları alınarak cerrahi bölgeye ulaşıldı. Denekler spinal yaralanma bölgesi merkezde olacak şekilde, 3cm'lik spinal kord örneği alınmasını takiben sakrifiye edildi (Resim 7). Alınan spinal kord örnekleri %10 formaldehit solüsyonu içerisine konuldu ve T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'nda çalışmakta olan, tedavi gruplarını ve uygulanan tedavileri bilmeyen bir patoloji uzmanı tarafından değerlendirilmeye alındı. 3 cm uzunluğunda spinal kord örnekleri 1 gün boyunca %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde fiksasyon için bekletildikten sonra dokular etanol dehidrasyonu (sırasıyla %50, %75, %96 ve %100) ve ksilen şeffaflandırma aşamalarının ardından parafine gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom ile 4 mikronluk seri kesitler alındı. Kesitler Hematoksilen&Eozin (H&E) ile boyandıktan sonra boyalı kesitler OLYMPUS marka, BX51TF model ışık mikroskobu ile x4, x10, x20, x40'lık objektiflerle Malinovsky ve ark. tarafından tanımlanan histopatolojik skorlama sistemi (85) ile histopatolojik olarak değerlendirildi (Tablo 11).



Resim 7: Genel anestezi altında doku alınması, makroskopik görünüm

Tablo 11: Histopatolojik skoreleme

Skor	Bulgular
0	-Anormal hücre yok
1	-Hemoraji -Glial hücre reaksiyonu -Bu değişikliklerin birkaç alanda gözlenmesi
2	-Gri cevherde belirgin nekroz -Büyük hemoraji veya yaygın demyelinizasyon -Fibrozis ve inflamatuvar hücrelerin varlığı

3.10.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin analizi SPSS (Statistic package for social sciences, Chigago, IL, USA) 15.0 paket programında yapıldı. Shapiro Wilk testiyle sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (en büyük-en küçük) şeklinde, kategorik değişkenler için ise yüzde (%) ve sayı olarak gösterildi.

Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında parametrik test koşullarının sağlandığı durumlar için ANOVA testi, parametrik test koşullarının sağlanamadığı durumlar için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Fark çıkması halinde farkın hangi gruplar arasında olduğu Post-Hock Benforroni ve Tamhane's testleri ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ki kare testi kullanıldı. Grup içinde bir değer ölçüm zamanlarına göre değişimi parametrik koşullarda bağımlı örneklemeler için t testi, parametrik olmayan koşullarda Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Sonuçlar $p < 0.05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışma her grupta 5 adet olmak üzere, 5 grupta toplam 25 tane denek olacak şekilde tasarlandı. Sadece laminektomi uygulanıp herhangi bir travma ve medikasyona tabii tutulmayan denekler “Grup I”, laminektomi sonrası travma uygulanıp herhangi bir medikasyon uygulanmayan (ilaçsız travma) denekler “Grup II”, laminektomi ve travma sonrası modafinil uygulanarak takip edilen denekler “Grup III”, laminektomi ve travma sonrası prednol uygulanan denekler “Grup IV”, laminektomi ve travma sonrası hem modafinil hem de prednol uygulanan denekler “Grup V” olarak adlandırıldı.

4.1.AĞIRLIKLAR

Gruplardaki deneklerin ortalama vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ($p=0,526>0,05$)

Tablo 12: Deneklerin vücut ağırlıkları ortalamaları

VÜCUT AĞIRLIKLARI ORTALAMALARI (g) $\pm$ std. dev.	
GRUP I	357,40 $\pm$ 47,79
GRUP II	390,80 $\pm$ 49,04
GRUP III	343,00 $\pm$ 51,34
GRUP IV	376,80 $\pm$ 59,28
GRUP V	349,60 $\pm$ 33,12

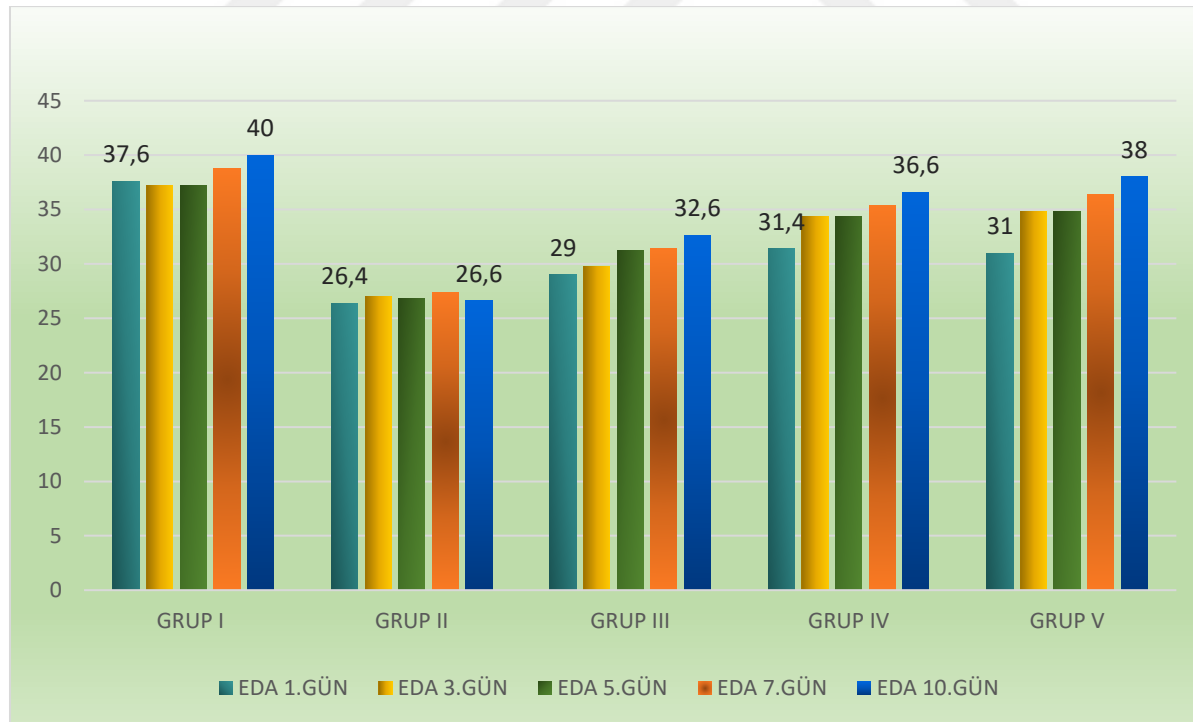
4.2.EĞİK DÜZLEM AÇILARI (EDA)

Birinci gün eğik düzlem açılarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Grup I'deki deneklerin 1. gün eğik düzlem açıları, diğer gruplardan istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bir biçimde yüksektir. Grup IV ve grup V'teki deneklerin birinci gün eğik düzlem açıları, Grup II'deki deneklere göre anlamlı olarak yüksekken ($p=0,01$), Grup II ve Grup III arasında birinci günde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,635$).

Üçüncü gün eğik düzlem açılarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,01$). Grup I'deki deneklerin EDA'ları, Grup II ($p=0,02$), Grup III ($p=0,02$) ve Grup IV ($p=0,03$)'teki deneklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, Grup V'teki deneklerin EDA'ları ile istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p=0,132$). Grup V ile diğer gruplar kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik izlenmemiştir.

Tablo 13: Grupların Günlere göre Eğik Düzlem Açılarının (EDA) Değerlendirilmesi

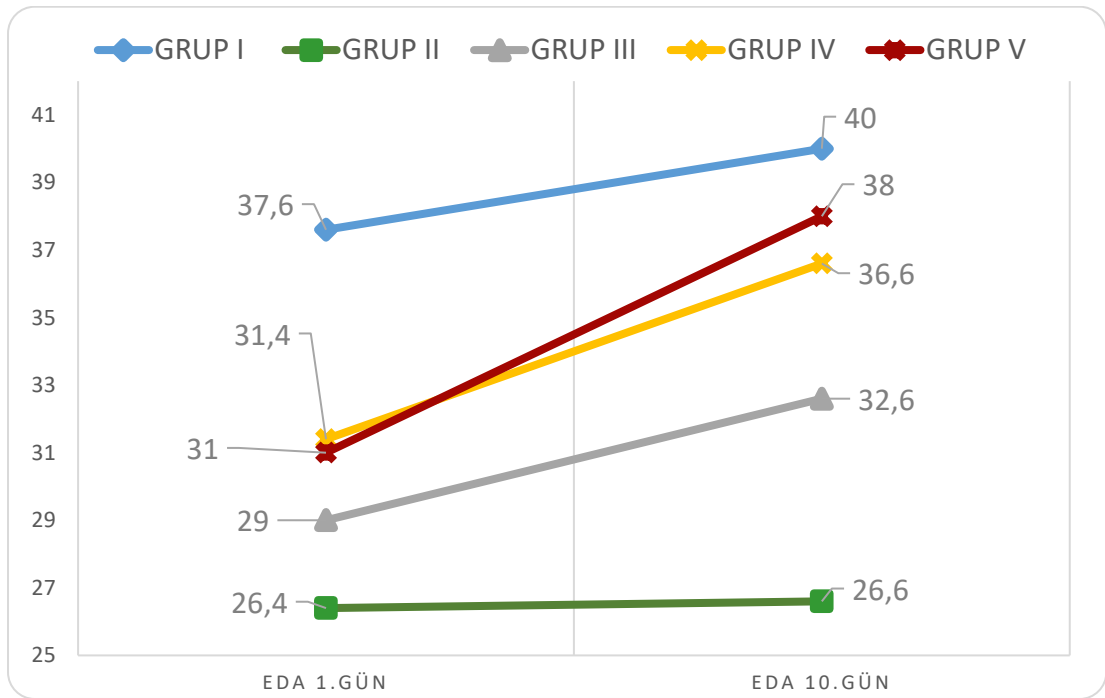
	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GRUP IV	GRUP V	P
	ort.± std.dev.	ort.± std.dev.	ort.± std.dev.	ort.± std.dev.	ort.± std.dev.	
	(ortanca)	(ortanca)	(ortanca)	(ortanca)	(ortanca)	
EDA 1.GÜN	37,60 ± 1,51	26,40 ± 3,04	29,00 ± 2,73	31,40 ± 1,14	31,00 ± 1,22	<0,001
	37	27	29	31	31	
EDA 3.GÜN	37,20 ± 1,30	27,00 ± 3,87	29,80 ± 1,92	34,40 ± 1,34	34,80 ± 1,09	<0,001
	37	28	30	34	34	
EDA 5.GÜN	37,20 ± 2,86	26,80 ± 4,38	31,20 ± 2,94	34,40 ± 1,34	34,80 ± 0,83	<0,001
	37	29	31	35	35	
EDA 7.GÜN	38,80 ± 1,48	27,40 ± 5,72	31,40 ± 2,70	35,40 ± 1,14	36,40 ± 0,89	<0,001
	39	30	32	35	37	
EDA 10.GÜN	40,00 ± 1,73	26,60 ± 5,68	32,60 ± 3,20	36,60 ± 1,14	38,00 ± 0,71	<0,001
	39	29	33	37	38	

**Grafik 1:** Grupların günlere göre eğik düzlemde 5 saniye durabildikleri açıları

Beşinci ve yedinci gün eğik düzlem açılarına göre de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup, Grup I'deki deneklerin 5. gün eğik düzlem açıları, Grup II ($p=0,031$) ve Grup III'deki ($p=0,091$) deneklere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekken, Grup IV ($p=0,643$) ve Grup V'dekilere ($p=0,768$) göre olan yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 7. Günde Grup I'deki deneklerin eğik düzlem açıları sadece Grup II'ye göre anlamlı olarak yüksek bulunmuşken, Grup III'deki deneklere göre yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,103$). Diğer gruplar arasında 7. günde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

10. gün eğik düzlem açılarına bakıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Grup I eğik düzlem açıları, Grup II ($p=0,045$) ve Grup III'e ($p=0,037$) göre ileri derecede anlamlı yüksek olup, Grup IV ($p=0,079$) ve Grup V'e ($p=0,459$) göre olan yükseklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Grup III, Grup II'ye göre değerlendirildiğinde ise istatistiksel anlamlı fark olmayıp $p=0,058$ 'dir.

1.gün ve 10.gün EDA'ları arasındaki fark gruplar içerisinde değerlendirildiğinde ise Grup I ve Grup II'deki artış istatistiksel olarak anlamlı olmayıp ($p>0,05$), Grup IV ve Grup V'deki artışların istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir ($p<0,05$). Grup III de ise erken ve geç dönem arasındaki fark anlamlı bulunmamış olup $p=0,0611$ 'dir.

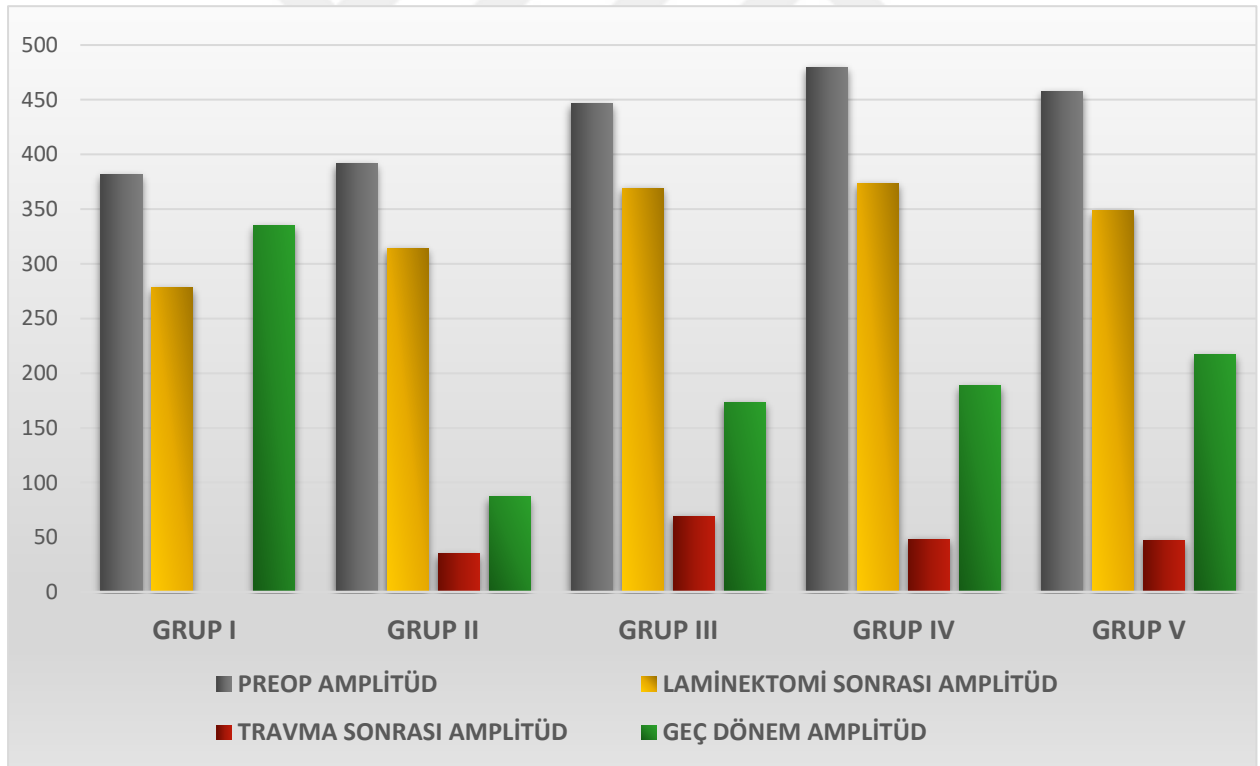


Grafik 2: Grupların EDA'larının erken ve geç dönem karşılaştırılması

4.3.MOTOR UYRILMIŞ POTANSİYELLER

Tablo 14: Grupların amplitüd değerleri (mV) ortalamaları ve ortanca değerler (mV)

	GRUP I	GRUP II	GRUP III	GRUP IV	GRUP V
	ort. ± std.dev. (medyan)	ort. ± std.dev. (medyan)	ort. ± std.dev. (medyan)	ort. ± std.dev. (medyan)	ort. ± std.dev. (medyan)
PREOP AMPLİTÜD	381,270 ± 144,69 475,11	391,80 ± 143,31 430,81	446,25 ± 25,06 535,85	479,40 ± 63,84 495,14	457,31 ± 64,66 484,12
LAMİNEKTOMİ SONRASI AMPLİTÜD	278,28 ± 131,73 258,3	314,35 ± 135,89 386	369,25 ± 67,54 442,17	373,82 ± 59,75 416	348,59 ± 40,24 315,86
TRAVMA SONRASI AMPLİTÜD	* * *	35,02 ± 10,03 37,47	69,40 ± 25,02 67,59	48,20 ± 21,70 35	47,54 ± 11,34 45,14
GEÇ DÖNEM AMPLİTÜD	335,10 ± 144,99 317,38	87,03 ± 28,93 91,12	165,40 ± 22,47 169,31	188,42 ± 62,61 157	216,74 ± 208,14 126,83



Grafik 3: MEP'lerin grafiksel kıyaslanması

MEP'lere bakıldığında, operasyon öncesi amplitüd değerleri bakımından gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,061$, $p>0,05$) (Tablo 14).

Laminektomi işlemi sonrası intraoperatif ölçülen amplitüd değerlerine bakıldığında Grup III ve Grup IV ün amplitüdları Grup I ve Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Operasyon öncesi ölçülen amplitüdları ile laminektomi sonrası ölçülen amplitüdları arasındaki farklarda, her gruba kendi içinde bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüş bulunmasına rağmen, gruplar arasında laminektomi sonrası amplitüdlardaki düşüşler açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,423$) (Tablo 15).

Tablo 15: Operasyon öncesi ve laminektomi sonrası amplitüdları arası fark

	PREOPERATİF AMPLİTÜD (ort) (mV)	LAMİNEKTOMİ SONRASI AMPLİTÜD (ort) (mV)	ARADAKİ FARK (DÜŞÜŞ) (mV)	GRUPLAR İÇERİSİNDEKİ p DEĞERİ
GRUP I	381,27	278,28	-102,9	0,025
GRUP II	391,8	314,35	-77,4	0,004
GRUP III	446,25	369,25	-77	0,01
GRUP IV	479,4	373,82	-105,6	0,004
GRUP V	457,31	348,59	-108,7	0,016
Gruplar arası	P =0,06	P =0,024	P =0,423	

Travma sonrası intraoperatif ölçülen amplitüd değerlerine bakıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Operasyon öncesi ölçülen amplitüdları ile travma sonrası ölçülen amplitüdları karşılaştırıldığında, amplitüdlardaki düşüşler her gruba kendi içinde bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunup, travma uygulanan gruplar arasında (Grup I hariç) bakıldığında amplitüdlardaki düşüşler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 16)

Tablo 16: Operasyon öncesi ve travma sonrası amplitüdları (mV)

	PREOPERATİF AMPLİTÜD (ort)(mV)	TRAVMA SONRASI AMPLİTÜD (ort) (mV)	ARADAKİ FARK (DÜŞÜŞ) (mV)	GRUPLAR İÇERİSİNDEKİ p DEĞERİ
GRUP II	391,8	35,02	-356,7	0,004
GRUP III	446,25	69,4	-376,8	0,000
GRUP IV	479,4	48,2	-431,2	0,000
GRUP V	457,31	47,54	-409,7	0,000
Gruplar arası	P =0,06	P =0,58	P =0,09	

Travma sonrası 11.günde bakılan geç dönem amplitüd değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derece anlamlı farklılıklar saptandı. Grup I'in geç dönem amplitüd değerleri, Grup II, Grup III ve Grup IV'ün geç dönem amplitüd değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Grup I'in Grup V'e göre olan yüksekliği ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Diğer gruplar birbirleri arasında karşılaştırıldığında ise geç dönem amplitüdlere için, gruplar arasında Grup V'in amplitüdlерinin Grup II, Grup III ve Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu, Grup IV'ün geç dönem amplitüdlерinin ise yalnızca Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 17 -mavi renk kırmızı eşlerine göre istatistiksel olarak anlamlı-).

Tablo 17: Operasyon öncesi ve geç dönem amplitüdlер (mV)

	PREOPERATİF AMPLİTÜD (ort)	GEÇ DÖNEM AMPLİTÜD (ort)	ARADAKİ FARK (DÜŞÜŞ)	GRUPLAR İÇERİSİNDE P DEĞERİ
GRUP I	381,27	335,1	46,1	0,182
GRUP II	391,8	87,1 (*) (+)	304,7(*)	0,004
GRUP III	446,25	165,4(**)	280,9(**)	0,000
GRUP IV	479,4	188,4(***) (+)	290(***)	0,001
GRUP V	457,3	316,7(*)(**)(***)	140,6(*)(**)(***)	0,000
Gruplar arası	P =0,06	P =0,001	P =0,000	

(*): p=0,001

(*): p=0,01

(**): p=0,034

(**): p=0,02

(***): p=0,048

(***): p=0,03

(+): p=0,042

Geç dönem amplitüdlер ile operasyon öncesi amplitüdlер karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu izlendi. Grup I'deki deneklerin operasyon öncesi amplitüd değerleri ile geç dönem amplitüd değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,182). Diğer gruplara bakıldığında ise amplitüd değerlerindeki düşüşün hem kendi içlerinde hem de Grup I'e göre, istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmış olduğu izlendi. Grup V'teki operasyon öncesi amplitüd değerleri ve geç dönem amplitüd değerleri arasındaki fark, Grup II, Grup III ve Grup IV'ten istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (Tablo 17).

Travma uygulanan gruplarda, travma sonrası erken dönemde ölçülen amplitüdlер ve 11.günde geç dönemde ölçülen amplitüdlер arası farkın (artışın), hem gruplar arasında bakıldığında hem de her gruba kendi içerisinde bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede yükselmiş olduğu saptandı. Grup IV ve Grup V'teki artışın, Grup II'ye göre

istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülürken, Grup III'teki artışın Grup II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Grup III ve Grup IV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir amplitüd değişikliği saptanmazken, Grup V'teki deneklerin travma sonrası dönem ve geç dönem (tedavi sonrası) amplitüdleri arasındaki artışın diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 18).

Tablo 18: travma sonrası ve geç dönem amplitüdlere (mV)

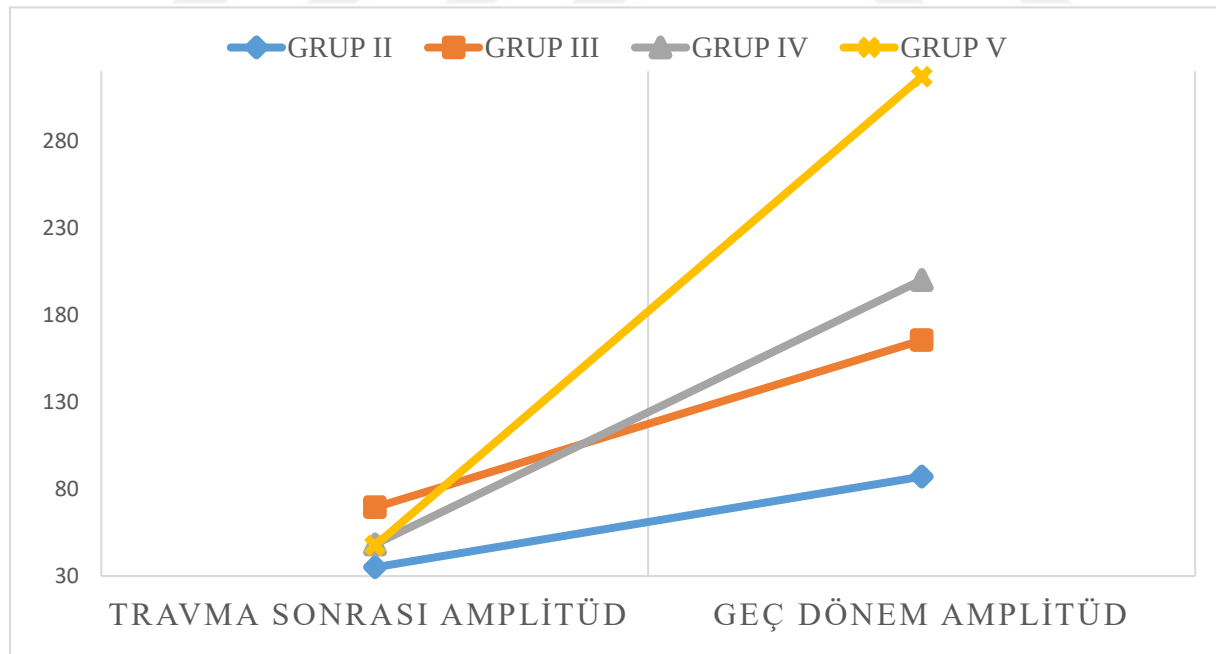
	TRAVMA SONRASI AMPLİTÜD (ort)	GEÇ DÖNEM AMPLİTÜD (ort)	ARADAKİ FARK (ARTIŞ)	GRUPLAR İÇERİSİNDE P DEĞERİ
GRUP II	35,02	87,1	52,1 (*) (+)	0,006
GRUP III	69,4	165,4	95,6 (**)	0,003
GRUP IV	48,2	188,4	140,2 (***) (+)	0,002
GRUP V	47,54	316,7	269,16 (*) (**)(***)	0,001
Gruplar arası	P =0,58	P =0,001	P =0,001	

(*): p=0,000

(**): p=0,01

(***): p=0,02

(+): p=0,03



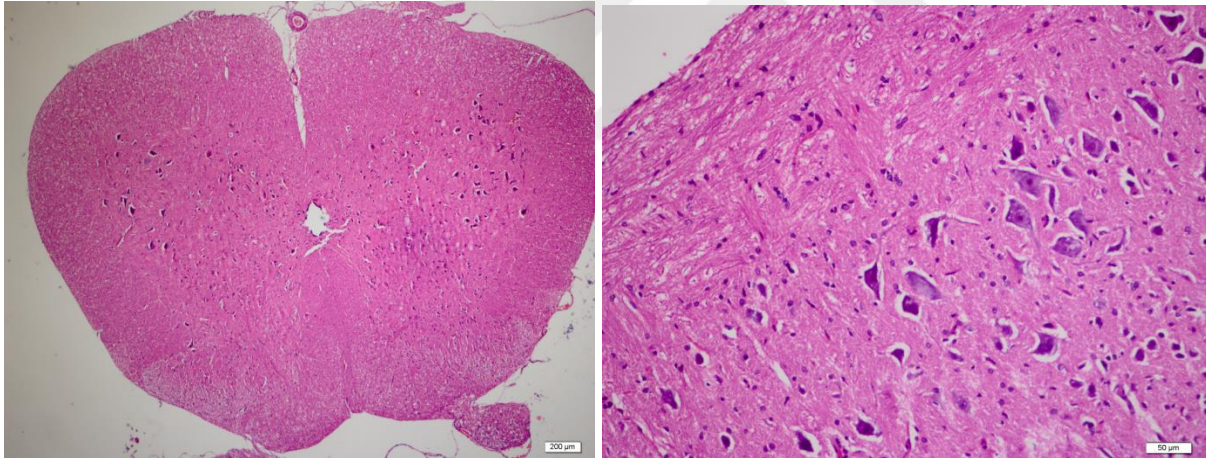
Grafik 4: Travma sonrası ve geç dönem MEP'lerin grafiksel kıyaslanması

4.4.HİSTOPATOLOJİ

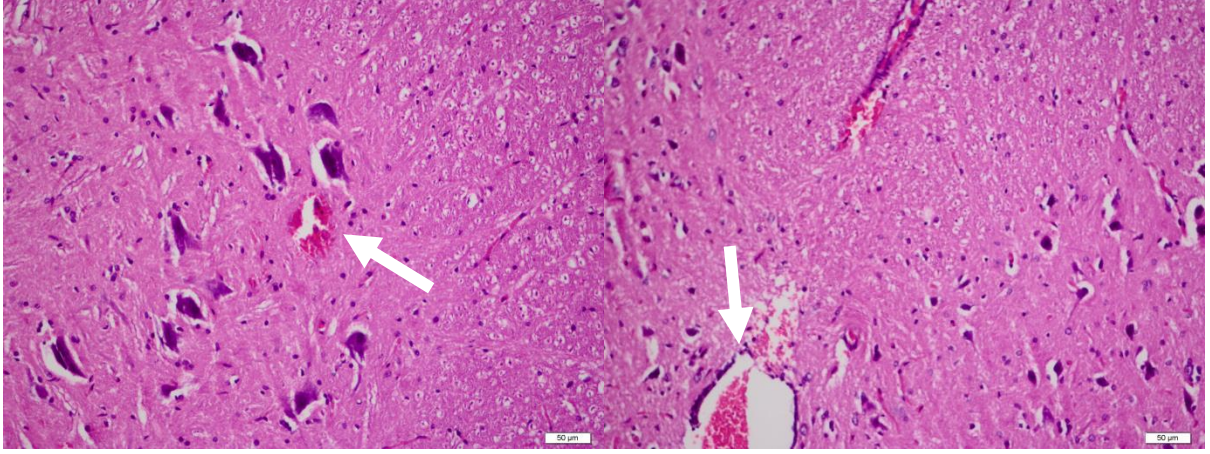
Gruplar içerisindeki deneklerin histopatolojik skorları Tablo 18’de gösterilmiş olup, 0,1 ve 2 skorlarını karşılayan histopatolojik preparatların örnek görüntüleri de aşağıdadır (Resim 8,9,10).

Tablo 19: Deneklerin histopatolojik skorları

	DENEK I	DENEK II	DENEK III	DENEK IV	DENEK V
GRUP I	0	0	0	1	0
GRUP II	1	2	2	2	2
GRUP III	2	1	1	2	2
GRUP IV	1	2	1	2	1
GRUP V	1	2	2	1	1

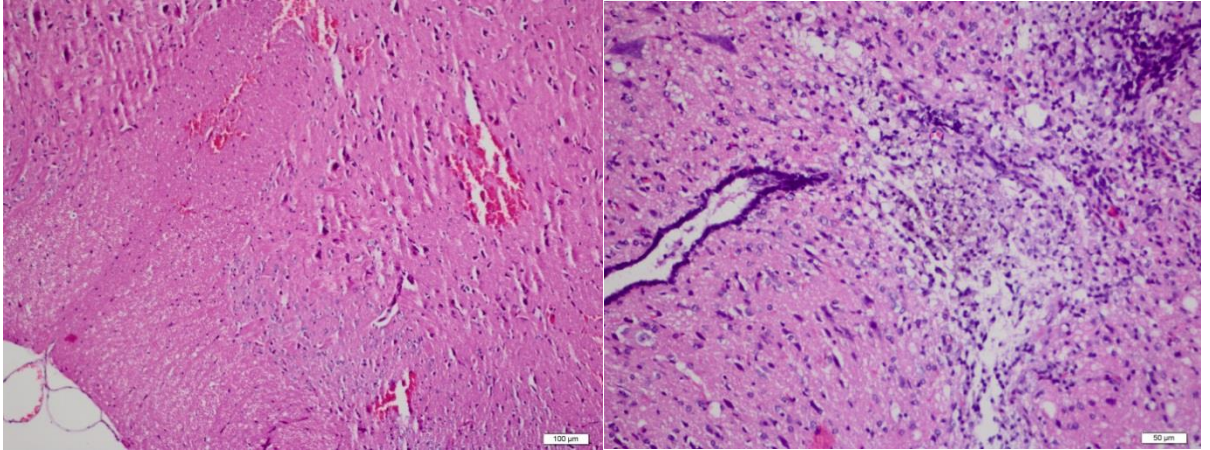


Resim 8: Skor 0 preparatlardan örnekler
(Normal spinal kord örneği)
dıştan piamater ile çevrili,
gri ve beyaz cevherleriyle sinir dokusu,
glial hücreler
sinir lifleri
(H&E, x40, x200)



Resim 9: Skor 1 preparatlardan örnekler

Beyaz ve gri cevherde yer yer küçük odaklar şeklinde hemoraji ve ödematöz alanlar
(H&E, x200)



Resim 10: Skor 2 preparatlardan örnekler

Yaygın hemoraji,
Spongiyotik değişiklikler,
İnflamatuvar hücreler
(H&E, x100, x200)

Histopatolojik skorlamalara göre bakıldığında Grup I'deki deneklerin puanları diğer gruplardaki deneklere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunup ($p=0,005$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Omurilik yaralanmaları kalıcı sakatlıkların en önde gelen nedenlerinden bir tanesi olup, fiziksel, psikososyal ve ekonomik açıdan oluşturduğu hasarın büyüklüğü ve evrensel kabul görmüş bir tedavi protokolünün henüz tam olmaması nedeniyle günümüzde halen önemini sürdürmektedir (70). Bu sebeple travma sonrası oluşan nöral hasarın azaltılması ve motor fonksiyonların korunmasına yönelik moleküler ve hücresel düzeyde laboratuvar ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Halihazırda klinik çalışmalar ile etkinliği kanıtlanmış ve aktif olarak kullanılan tek tedavi sistemik yüksek doz metil prednizolon uygulamasıdır (30,32,76,145,148).

İlk olarak 1911 yılında Allen, köpeklerde oluşturduğu kontüzyon tipi omurilik hasarı ve sonrasında uyguladığı myelotomi ve posttravmatik hematomyelinin kaldırılmasıyla nörolojik fonksiyonlarda iyileşme sağlandığını göstermiş ve daha önce bu konuda yapılan deneysel çalışmaların belirli kriterlere bağlanmasını sağlayarak sekonder hasar konseptinin de öncülüğünü yapmıştır (1,3,127,). Sonrasında ise omurilik yaralanmasının patofizyolojisini araştırmak ve nöroprotektif ajanların etkilerini değerlendirmek amacıyla tarih boyunca çeşitli deneysel modeller geliştirilmiştir (146). Bu modellerin birçoğu gerçek yaralanmayı deneysel olarak taklit ettikleri için gerçek etkiyi tam olarak oluşturma konusunda şüpheler içermeleriyle birlikte, birçok hayvan modelinde, tez çalışmamızda da uygulamış olduğumuz, açık bir laminektomi üzerine posteriordan serbest ağırlık düşürme metodu ile hasar oluşturulmuştur (116).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda oluşturulan hasar sonrasında tedavi için farklı farmasotikler verilip, pek çok farklı girişimlerde bulunulmuş ve veriler fonksiyonel, anatomik, nörofizyolojik, radyolojik, biyokimyasal, histopatolojik ve elektrofizyolojik çalışmalarla ölçülebilir hale getirilip yorumlanarak yeni tedavi yöntemlerine ait teoriler kurulmuştur (33,68,146). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak eğik düzlem testi ile nörodavranışsal, intraoperatif nöromonitörizasyon kullanımıyla elektrofizyolojik, ışık mikroskopisi ile de histopatolojik veriler elde edilerek tedavinin işe yararlılığının değerlendirilmesi yapılmıştır.

Literatürde benzer travma modelleri oluşturulup, eğik düzlem testi ile nörodavranışsal parametrelerin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda, kontrol grubu olarak belirlenen laminektomi gruplarının birinci gün EDA ortalamalarının, çalışmamızın kontrol grubu olan Grup I'in ortalamalarından daha yüksek olduğu görülmüştür (122). Çalışmamızda birinci gün

alınan değerlerde Grup I'in EDA'larının travma uygulanan diğer tüm gruplardan istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı yüksek bulunması bu durumun nedeninin farklı çalışmalarda kullanılan eğik düzlemlerin standart olmayışından ve eğik düzlem tablaları arasındaki farklı sürtünme katsayısından kaynaklandığını düşündürmüştür.

Literatürde elektrofizyolojik ölçümlerin genellikle EMG ile yapıldığı gözlemlenmiş (18) olup bizim çalışmamızda gün geçtikçe beyin ve sinir cerrahisi ameliyatlarının rutinine daha çok girmekte olan intraoperatif nöromonitörizasyon cihazı ile elektrofizyolojik veriler elde edilmiştir. Cerrahi işlem sırasında da monitörizasyon sağlayan bu uygulama ile laminektomi ve travma uygulama aşamalarında gruplar arasında standardizasyonun izlenebilir olması sağlanmıştır. Çalışmamızda uyarılan kas grupları için işlem öncesi ölçülen amplitüdlere gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanmazken, tüm gruplarda, grup içerisinde laminektomi sonrası ölçülen amplitüdlere istatistiksel olarak anlamlı bir amplitüd düşüşü söz konusudur. Laminektomi sonrası ölçülen amplitüd değerleri gruplar arasında değerlendirildiğinde Grup III ve Grup IV'ün amplitüdlерinin, Grup II'nin amplitüdlерinden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıktığı görülmüş olup, gruplar arasında laminektomi sonrası ve işlem öncesi amplitüd farkları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum göstermektedir ki laminektomi esnasında bütün gruplarda amplitüd düşüklüğüne neden olacak anlamlı hasar istemeden oluşturulmuş olup, oluşturulan hasar gruplar arasında istatistiksel anlamlı olacak farklılık yaratmamaktadır. Benzer şekilde Grup I'in 1. ve 10. Gün eğik düzlem açıları arasında da fark bulunmuş olup, EDA'ları açısından Grup I için bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Travma oluşturulan gruplar arasında ise hem travma sonrasındaki amplitüdlere hem de her grubun travma sonrası ölçülen amplitüd düşüşlerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu iki durum, cerrahi işlem sırasında daha titiz olunması gerekliliği ve daha uygun cerrahi aletlerin kullanılmasının önemli olduğu sonucunu çıkarmamızı sağlamış olup, benzer şekilde kurgulanacak deneysel modellemelerde standardizasyonun sağlanmış olduğunun teyidi açısından intraoperatif monitörlemenin önemini açığa çıkarmaktadır.

Etkin farmakolojik tedavi yöntemleri geliştirmek ve bu konuda hipotezler oluşturmak için travma sonrası gelişen süreçlerin patofizyolojisinin çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Yapılan çalışmalarda omurilik travması sonrası oluşan hasarın meydana gelmesinde iki mekanizma öne sürülmektedir. Birincisi, primer mekanik hasarlanma, ikincisi ise sekonder hasarlanmadır (127). Sekonder mekanizma, primer mekanik yaralanmanın başlattığı ve yaralanmadan sonraki saatler, günler içerisinde gelişen bir dizi fizyopatolojik sürece bağlı

olarak ortaya çıkan hasardır (7). Spinal kord travması sonrası oluşan primer yaralanmalar doku bütünlüğünün bozulmasına, aksonların haraplanmasına, kan damarlarının yaralanmasına, ödeme ve hücre membranının parçalanmasına neden olur. Bu süreç vasküler bozulma, ödem, iskemi, eksitotoksisite, elektrolit dengesizlikleri, serbest radikal üretimi, inflamasyon ve geç apoptotik hücre ölümü ile karakterize, sekonder hücre hasarı ile devam etmektedir (70). Primer hasar sırasında korunmuş veya kısmen etkilenmiş hücrelerin, sekonder hasar mekanizmalarından da korunması halinde, mevcut patolojinin tedavisinden yüz güldürücü sonuçlar alınması ihtimali yükselir. Dolayısıyla üzerinde çalışılmakta olan tedavi yöntemlerinin hemen hepsi sekonder hasarı kısmen veya tamamen ortadan kaldırmaya yöneliktir (70).

Sekonder hasar mekanizmaları içinde, biyokimyasal değişikliklerden en çok sorumlu tutulan faktör eksitator aminoasitlerin birikimidir. Glutamat ve aspartat santral sinir sisteminin en önemli eksitator nörotransmitterleridir. Motor aktivite, spinal reflekslerin düzenlenmesi, hafıza ve öğrenme, duyuşal bilginin iletilmesinde görev aldıkları düşünülmektedir. Yaralanmadan sonra omurilikte norepinefrinin artışı olmakta ve lezyon düzeyinde kan akımının azalmasından ve hücrede eksitasyona sebep olan diğer mediyatörlerin salınmasından da norepinefrin primer olarak sorumlu tutulmaktadır (101). Glutamatın hücre membranındaki reseptörleri aktive etmesi ile hücre içine sodyum ve kalsiyum girişı artar. Hücre içine giren sodyumun artışı ile de sitotoksik ödem başlar (31).

Ca^{+} iyonu hücre içersine yüksek oranda girdikten sonra hücre membranını tahrip ederek hücrenin ultrastrüktürel yapısının bozulmasında rol oynar. Lipaz, lipoksijenaz ve siklooksijenaz aktivasyonu, araşidonik asidin tromboksan, lökotrien ve prostaglandinlere dönüşmesini sağlar (31,35). Bu değişiklikler dakikalar içersinde olup, 24 saat sonra ortaya çıkan gecikmiş araşidonik asit yüksekliğinin sebebi, Na^{+}/K^{+} ATPaz pompasının inhibisyonu ve doku ödemidir. Bunun sonucunda COX1' in persistan birikimi görülür. COX1'den sonra ortaya çıkan ürünler, lokal kan akımının yavaşlaması, platelet agregasyonu ve vazokonstrüksiyona yol açar. Oluşan bu inflamatuvar cevap lipid peroksidasyonuna neden olur. Hasar görmüş membranlarda lipid peroksidasyonu sonucunda serbest radikaller üretilir. Hücre içinde Ca^{+} artışı, membran ilişkili fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestleşmesine yol açar. Artmış ekstraselüler eksitator nörotransmitterler de nöronal aktivasyonu uyarıp, kortikal nöronlardan COX2'nin salınımına yol açarlar. Yapılan çalışmalarda COX2'nin selektif inhibisyonunun çeşitli hayvan deneylerinde omurilik hasarı sonrasında düzelmeyi kolaylaştırdığı görülmüştür (31).

Sekonder hasarın gelişmesinde bir diğer önemli basamak da dokunun travmaya verdiği inflamatuvar yanıttır. Spinal kord yaralanması sonrası santral sinir sistemi inflamatuvar yanıtları

periferik immün hücreler tarafından başlatılır (makrofaj, nötrofil, T hücreleri). Yaralanmayı takiben lezyonun içine aktive astrositler ve mikrogial hücreler göç ederler Makrofaj ve mikrogiallar, sitokinlerin salınımıyla (TNF, IL-1, IL-6, IL-10) sekonder patolojik ve inflamatuvar yanıtta rol alırlar (10). Sitokinler ile oluşan inflamatuvar yanıt, ek sitokinlerin, kemokinlerin, nitrik oksidin, reaktif oksijen ve nitrojen türevlerinin ekskresyonunu indükleyerek santral sinir sisteminin inflamatuvar cevabını hızlandırır (10). Aktive lökositler yara iyileşmesi için önemli olan büyüme faktörleri ve proteolitik enzimleri de salgırlar. İnflamasyonun spinal kord yaralanması sonrasında hem nörokonstrüktif hem de nörodestriktif süreçlere katkısı olduğuna inanılmaktadır (10).

Bu patofizyolojik bilgiler ışığında olası etki mekanizması, inflamatuvar sitokinlerin ve lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, inflamatuvar/immün hücrelerin modülasyonu, vasküler perfüzyonun iyileştirilmesi ve hücre içine kalsiyum geçişi ve birikiminin önlenmesi olan metil prednizolon sodyum süksinat (MPSS) ile yapılan NARCIS II (North American Spinal Cord Injury Study) çalışmasından olumlu sonuçlar elde edilmesi, omurilik yaralanması olan hastalarda yeni çalışmalar yapılması için cesaretlendirici olmuştur (12,53,70,79).

Tez çalışmamızda da deneysel olarak omurilik hasarı oluşturulup tedavi olarak metil prednizolon verilen Grup IV ve Grup V'teki deneklerin EDA'ları ve elektrofizyolojik bulgularına bakılmıştır. Travma sonrası ilaç verilmeyen Grup II'ye göre Grup IV ve Grup V'in hem EDA'larının hem de iyileşmenin değerlendirildiği geç dönem amplitüdlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükselmiş olduğu görülmüş olup metil prednizolon için iyileşmenin değerlendirildiği geç dönem amplitüdlerinin sonuçları literatür ile paralellik göstermektedir.

Modafinil esas olarak narkolepsi hastalarında santral sinir sistemi üzerinde psikostimulan etkileri nedeniyle kullanılmakta olup nöroloji ve psikiyatrinin farklı alanlarında da kullanımı giderek yaygınlaşmakta olan bir ilaçtır (92). Van Vlieta ve arkadaşlarının (2008) ipek maymunlarında oluşturulan parkinson modeliyle yaptıkları çalışmada Modafinil'in nöroprotektif etkileri araştırılmış ve ilacın substantia nigra ve striatumdaki norepinefrin transporterlarına (NET) ve dopamin transporterlarına (DAT) yüksek oranda afinite göstermekte olduğu, histokimyasal ve spektroskopik yöntemlerle tespit edilmiştir(133). Deneklerde dopamin transporterlarının ilaç tarafından işgal edilmesiyle dopamin miktarını artırdığı ve substantia nigra hücrelerinde artan GABA'nın inhibisyon etkisi ile de Parkinson hastalığının patogenezinde önemli yer tutan eksitotoksiteyi (nigrostriatal dejenerasyonun şiddetlenmesini sağlar) engelleyip parkinsonizm bulgularını geriletmediği öne sürülmüştür (133). Son yıllarda yapılan başka çalışmalarda ise Modafinil'in COX2 inhibisyonu yaparak potansiyel

antiinflamatuvar etkisi olduğu ve proinflamatuvar sitokin düzeylerini negatif olarak düzenleyerek, makrofajların canlılığını ve proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (55,66). Modafinil etkisinin in vivo olarak değerlendirildiği serebral doku düzeyinde yapılmış çalışmalar (55,66,91,92,133) mevcut olmasına rağmen omurilik üzerindeki etkilerini değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Travmatik omurilik yaralanması sonrası oluşan sekonder hasarın patogenezi ve Modafinil'in literatürden örneklenen olası nöroprotektif etkileri birlikte göz önüne bulundurularak Modafinil'in omurilik hasarı sonrasında da iyileşmeye katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Bu doğrultuda yapılmış olan tez çalışmamızda da Modafinil'in iyileşme sürecine nörodavranışsal ve elektrofizyolojik açılardan katkısı incelenmiştir.

Travma sonrası sadece Modafinil verilen Grup III'teki deneklerin EDA'ları ve geç dönem amplitüdlerinin, ilaçsız travma uygulanan Grup II ye göre olan yükseklikleri istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Ancak travma sonrasında Modafinil ve metil prednizolonun birlikte verildiği Grup V'in hem EDA'larının hem de geç dönem amplitüdlerinin, bütün gruplara (yalnızca metil prednizolon verilmiş olan Grup IV dahil) göre olan yükseklikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgular bize Modafinil'in travmatik omurilik hasarı sonrası tek başına kullanımının yeterince etkili olmadığını ancak metilprednizolon ile birlikte kullanıldığında iyileşme sürecini belirgin olarak olumlu etkilediğini düşündürmüştür.

6.SONUÇLAR

1-Deneysel olarak omurilik hasarı oluşturulup tedavi olarak metil prednizolon verilen ratlarda hem nörodavranışsal hem de elektrofizyolojik parametrelerde iyileşme olduğu görülmüştür.

2- Serebral doku üzerine nöroprotektif etkinlikleri bilinen modafinilin omurilik üzerindeki olası koruyucu etkilerinin nörodavranışsal ve elektrofizyolojik parametrelerle incelenmesinde modafinilin deneysel olarak omurilik hasarı oluşturulan ratlarda iyileşme sürecine tek başına katkı sağlamadığı, ancak tedavide metil prednizolona eklendiğinde travmatik omurilik hasarının iyileşmesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olumlu yönde etkilediği saptanmıştır

3- Modafinilin omurilik üzerindeki olası koruyucu etkilerinin histobiyokimyasal olarak doku düzeyinde değerlendirdiği ve metil prednizolon ile göstermiş olduğu anlamlı sinerjistik etkinin nedeninin moleküler düzeyde değerlendirildiği ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

4- Travmatik omurilik hasarı oluşturulan deneysel modellerde, standardizasyonu sağlamak için intraoperatif nöromonitörizasyon kullanımının yararlı ve gerekli olduğu saptanmıştır.

.

KAYNAKLAR

- 1.Allen AR: Remarks on the histopathological changes in the spinal cord due to impact. An experimental study, JNerv Ment Dis 41: 141-147,1914
- 2.Altınok A, Kılıç K, Kars . Dr. Hami Dilek 1898-1989. Türk Nöroşirürji Dergisi 7: 106-108 1997
- 3.Amar AP, Levy ML:Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigatingsecondary damage in acute spinal cord injury. Neurosurgery, 44:1027-1040, 1999.
- 4.Amar AP, Levy ML:Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. Neurosurgery, 44:1027-1040, 1999.
- 5.Anderson DK, Means ED, Waters TR, et al: Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. J Neurosurg, 56:106-113, 1982.
- 6.Anderson, T.E., Spinal cord contusion injury: experimental dissociation of hemorrhagic necrosis and subacute loss of axonal conduction. J Neurosurg, 1985. 62(1): p. 115-9.
- 7.Ballon JS, Feifel D (2006) A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. J Clin Psychiatry 67:554–566
- 8.Barut, S., et al., Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: time-level relationship. Neurosurg Rev, 1993. 16(1): p. 53-9.
- 9.Becker, D.,McDonald, J.W., 3rd. (2012) Approaches to repairing the damaged spinal cord: overview. Handb Clin Neurol, 109, 445-461.
- 10.Bethea JR, Dietrich WD, Targeting the host inflammatory response in traumatic spinal cord injury. Current opinion in neurology, 15:355-360, 2002
- 11.Bican O, Minagar A, Pruitt AA: The Spinal Cord A Review of Functional Neuroanatomy. Neurol Clin 31 (2013) 1–18
- 12.Bracken, M.B., Shepard, M.J., Collins, W.F., Holford, T.R., Young, W., Piepmeier, J. ve diğerleri. (1990) A Randomized, Controlled Trial of Methylprednisolone or Naloxone in the Treatment of Acute Spinal-Cord Injury. New England Journal of Medicine, 323 (17), 1209-1209.
- 13.Braughler, J.M., L.A. Duncan, and R.L. Chase, Interaction of lipid peroxidation and calcium in the pathogenesis of neuronal injury. Cent Nerv Syst Trauma, 1985. 2(4): p. 269-83.
- 14.Bullock R, Fujisawa H. The role of glutamate antagonist for the treatment of CNS injury. J Neurotrauma 1992; 9: 443-462.

15. Bullough PG, Oheneba BA: Atlas of spinal Diseases, Philadelphia, 1988, JB lippincott
16. Burke RE. Programmed cell death and Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:17-23.
17. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, Del Giglio A (2011) Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol* 22:1273–1279.
18. Caylı S, Kocak A, Yılmaz U, Tekiner A: Effect of combined treatment with melatonin and methylprednisolone on neurological recovery after experimental spinal cord injury. *Eur Spine J* (2004) 13 : 724-732
19. Cheeseman, K.H. and T.F. Slater, An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 1993. 49(3): p. 481-93.
20. Collins WF (1983) A review and update of experimental and clinical studies of spinal cord injury. *Paraplegia* 21: 204-219
21. Cripps RA, Lee BB, Wing P, Weerts E, Mackay J, Brown D. A global map for traumatic spinal cord injury epidemiology: towards a living data repository for injury prevention. *Spinal Cord* (2011) 49:493–501.
22. Çakır E, Baykal S, Karahan SC, et al: Acute phase effects of ATP-MgCl₂ on experimental spinal cord injury. *Neurosurg. Rev*, 26:67-70, 2003.
23. Çaylı SR: Omurilik ve Omurga Anatomisi. *Temel Nöroşirürji*, Ed. Korfalı E, Zileli M, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları No:10 , Ankara, 2010, s: 81-91
24. Dawson N, Thompson RJ, McVie A, Thomson DM, Morris BJ, Pratt JA (2012) Modafinil reverses phencyclidine-induced deficits in cognitive flexibility, cerebral metabolism, and functional brain connectivity. *Schizophr Bull* 38:457–474.
25. De Girolami U, Frosch MP, Richardson EP. *Regional Neurophatology: Diseases of the spinal cord and vertebral column*. Graham DI, Lantos PL ed. Greenfield's Neurophatology & Edition. London. Arnold Pub: 1997; 1905-21.
26. Delamarter RB, Sherman J and Carr JB. Pathophysiology of spinal cord injury. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1995; 77-A (7): 1042-49.
27. Dorshman GJ, Wagner FC Jr, Buck PC: The microvasculature in transitory traumatic paraplegia. An electron microscopic study in the monkey. *J Neurosurg* 35: 263-271, 1982
28. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG: Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma, *J Neurosurg* 35: 700-708, 1971
29. Ducker TB, Spengler DM. Spinal cord injury and glucocorticoid steroid therapy. *J Spinal Disorders* 1990;3 (4):433-7.

- 30.Duh MS, Shepard MJ, Wilberger JE, Bracken MB:The effectiveness of surgery on the treatment of acute spinal cord injury and its relation to pharmacological treatment
- 31.Dumont RJ, Okonkwo DO, Verma S, Hurlbert J: Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic Mechanisms. Clin. Neuropharmacology, 24 (5): 254-264, 2001.
- 32.Dumont RJ,Verna S, Okonkwo DO, Hurlbert RJ, Boulos PT, ellegala DB, et al. Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. Clin Neuropharmacol 24: 265-279,2001
- 33.Dumont, A.S., R.J. Dumont, and R.J. Oskouian, Will improved understanding of the pathophysiological mechanisms involved in acute spinal cord injury improve the potential for therapeutic intervention? Curr Opin Neurol, 2002.
- 34.Dumont, R.J., et al., Acute spinal cord injury, part I: pathophysiologic mechanisms. Clin Neuropharmacol, 2001. 24(5): p. 254-64
- 35.Dumont, R.J., et al., Acute spinal cord injury, part II: contemporary pharmacotherapy. Clin Neuropharmacol, 2001. 24(5): p. 265-79.
- 36.Eaton MJ: Cell and molecular approaches to the attenuation of pain after spinal cord injury. Journal of Neurotrauma, 23:549-559, 2006. 73 Faden, A.I. and R.P. Simon, A potential role for excitotoxins in the pathophysiology of spinal cord injury. Ann Neurol, 1988. 23(6): p. 623-6
- 37.Eidelberg, E., J. Sullivan, and A. Brigham, Immediate consequences of spinal cord injury: possible role of potassium in axonal conduction block. Surg Neurol, 1975. 3(6): p. 317-21.
- 38.Ellison, D., Neuropathology. A reference text of CNS pathology. 1998: Mosby International Ltd. Grafos SA. Barcelona. 1121-1123.
- 39.Esiri MM. Histology. Openheimer's Diagnostic Neuropathology.Practical Manual.London: Blackwell Science Ltd 1996; 51-61.
- 40.Faden, A.I., et al., N-methyl-D-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: behavioral, anatomic, and neurochemical studies. J Neurotrauma, 1988. 5(1): p. 33-45.
- 41.Farmer SF. Plasticity of central motor pathways in children with hemiplegic cerebral palsy. Neurology 1991;41:1505-10
- 42.Fehlings MG, Tator CH, Linden RD. The effect of Nimodipine and dextran on axona function and blood flow fallowing experimental spinal cord injury
- 43.Fehlings MG: Editorial: recomendations regarding the use of methylprednisolone in acute spinal cord injury: making sense out of the controversy. Spine 26: 56-57,2001

- 44.Finger S. Brain damage and neuroplasticity:mechanisim of recovery or development?Brain Res 1985;10: 177-86.
- 45.Frakey LL, Salloway S, Buelow M, Malloy P (2012) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for the treatment of apathy in individuals with mild-to-moderate Alzheimer's disease. J Clin Psychiatry 73:796
- 46.Giulian, D. and C. Robertson, Inhibition of mononuclear phagocytes reduces ischemic injury in the spinal cord. Ann Neurol, 1990. 27(1): p. 33-42.
- 47.Gorio A, Gökmen N, Erbayraktar S, et al: Recombinant human erythropoietincaunteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery fromexperimental spinal cord trauma. PNAS, 99: 9450-9455, 2002
- 48.Gray's anatomy. Standring, Susan, MBE, PhD, DSc, FKC, Hon FAS, Hon FRCS... Ocak 2016 syf:225-237.e3.
- 49.Guizar-SahagunG, Grijalva I, Madrazo I, et all:Development of posttraumatic cysts in the spinal cord of rats subjected to severe spinal cord contusion. Surg Neurol 41:241-249, 1990.
- 50.Güzel A, Tatlı M, Ökten Aİ,çaylı S: Pathology and Physiopathology of Spinal Cord İnjury: C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 28 (2): 73-78, 2006
- 51.Güzel, A., Tatlı,M, , Ökten,Aİ, Çaylı,S, Omurilik Yaralanmasının Patoloji Ve Fizyopatolojisi. Cumhuriyet üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2006. 28(2): p. 73-78.
- 52.Hall ED,Springer JE, Neuroprotection and acute spinal cor injury:a reappraisal. NeuroRx 1:80-100, 2014
- 53.Hall, E.D., Wolf, D.L.,Braugher, J.M. (1984) Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. Dose-response and time-action analysis. J Neurosurg, 61 (1), 124-130.
- 54.Halliwell, B. and J.M. Gutteridge, Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. Biochem J, 1984. 219(1): p. 1-14
- 55.Han J, Chan D, Liu D, Zhu Y. Modafinil attenuates inflammation via inhibiting Akt/NF-KB pathway in apoE-deficient mause model of atherosclerosis. Inflammopharmacology. Springer International Publishing AG 2017
- 56.Hancı M, Erhan B: Omurilik Yaralanmalarında Sınıflama. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2014, s: 887-893

- 57.Hawryluk GW, Rowland J, Kwon BK, Fehlings MG. Protection and repair of the injured spinal cord: a review of completed, ongoing and planned clinical trials for acute spinal cord injury. *Neurosurg Focus* 25(5):E14,2008
- 58.Hayes KC, Kakulas BA. Neuropathology of human spinal cord sustained in Sports-related Activities. *J Neurotrauma* 1997;14:235-48.
- 59.Ho CH, Wuermser LA, Priebe MM, et al: Spinal Cord Injury Medicine. 1. Epidemiology and classification. *Arch Phys Med Rehabil* 88:s49-s54, 2007
- 60.Hughes T. Neuropathology of spinal cord. Young RR, Woolsey RM, ed. *Diagnosis and Management of Disorders of the Spinal Cord*. Philadelphia: W B Saunders: 1995; 49-67.
- 61.Hughes, J.T., The Edwin Smith Surgical Papyrus: an analysis of the first case reports of spinal cord injuries. *Paraplegia*, 1988. 26(2): p. 71-82.
- 62.Jackson AB, Dijkers M, Devivo MJ, Poczatek RB. A demographic profile of new traumatic spinal cord injuries: change and stability over 30 years. *Arch Phys Med Rehab.* (2004) 85:1740–8.
- 63.Jain NB, Ayers GD, Peterson EN, Harris MB, Morse L, O'Connor KC, et al. Traumatic spinal cord injury in the United States, 1993– 2012. *JAMA* 2015;313(22):2236–43.
- 64.Jazayeri SB, Beygi S, Shokraneh F, Hagen EM, Rahimi-Movaghar V. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Eur Spine J.* (2015) 24:905–18.
- 65.Joshi, M. and M.G. Fehlings, Development and characterization of a novel, graded model of clip compressive spinal cord injury in the mouse: Part 1. Clip design, behavioral outcomes, and histopathology. *J Neurotrauma*, 2002. 19(2): p. 175-90
- 66.Jung JC, Lee Y, Son JY, Lim E, Jung M, Oh S (2012) Simple synthesis of modafinil derivatives and their anti-inflammatory activity. *Molecules* 17:10446–10458.
- 67.Kakulas BA. Pathology of Spinal Injuries. *Cent Nerv Syst Trauma* 1984;1 (2):117-29.
- 68.Kaptanoğlu E, Attar A, Özdemir M : Omurilik yaralanmasında Deneysel Modeller, Nöroproteksiyon ve Rejenerasyon. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2014, s: 873-883
- 69.Kaptanoğlu E, Beşkonaklı E, Solaroğlu İ, et al: Magnesium sulfate treatment in spinal cord injury: emphasis on vascular changes and early clinical results. *Neurosurg. Rev*, 26:283287, 2003
- 70.Kaptanoğlu E: Omurilik Yaralanması Sonrası Nöral Korunma Stratejileri. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2014, s: 851-857
- 71.Kaptanoğlu E: Yaralanmış Omuriliğin Rejenerasyonu ve Hücre tedavileri. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2014, s: 867-877

- 72.Karamehmetoglu SS, Unal S, Karacan I, Yılmaz H, Togay HS, Ertekin M, Dosoglu M, Ziyal MI, Kasaroğlu D, Hakan T, Traumatic Spinal Cord Injuries in Istanbul, Turkey. An epidemiological study. *Paraplegia* 33(8):469-71, 1995
- 73.Kehrer, J.P., Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev Toxicol*, 1993. 23(1): p. 21-48
- 74.Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 1972;26:239-257.
- 75.Kolla BP, Auger RR (2011) Jet lag and shift work sleep disorders: how to help reset the internal clock. *Cleve Clin J Med* 78:675–684
- 76.Koszdin, K.L., Shen, D.D.Bernards, C.M. (2000) Spinal cord bioavailability of methylprednisolone after intravenous and intrathecal administration: the role of Pglycoprotein. *Anesthesiology*, 92 (1), 156-163.
- 77.Koyanagi İ, Tator CH, Theriault E: Silicone rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery*, 32: 260-268, 1993.
- 78.Kraft GH, Bowen J (2005) Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 65:1995–1997.
- 79.Kwon, B.K., Tetzlaff, W., Grauer, J.N., Beiner, J., Vaccaro, A.R. (2004) Pathophysiology and pharmacologic treatment of acute spinal cord injury. *Spine J*, 4 (4), 451-464.
- 80.Langman's Medical Embriology, Türkçe çeviri, Çeviri editörü: Başaklar C., Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2005.
- 81.Li, M., et al., Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience*, 2000. 99(2): p. 333-42.
- 82.Lou, J., et al., Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*, 1998. 36(10): p. 683-90.
- 83.Lu, J., K.W. Ashwell, and P. Waite, Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*, 2000. 25(14): p. 1859-66.
- 84.MacDonald J, Hill J, Tarnopolsky M (2002) Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 59:1876–1880
- 85.Malinovsky JM. et al. Ketamine and midazolam neurotoxicity in the rabbit. *Anesthesiology*. 1991.75(1);p91-7

- 86.**Mao J, Hayes RL, Price DD, Coghill RC, Lu J, Mayer DJ. Postinjury treatment with GM-I ganglioside reduce nociceptive behaviors and spinal cord metabolic activity in rats with experimental peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1992; 584: 18-27.
- 87.**Martin ES. Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in adult rat spinal cord under experimental conditions. *Spinal Cord* 1997;35:400-73.
- 88.**Meiri KF. Growth-associated protein, GAP-43, A polypeptide that is induced when neurons extend axons, is a component of growth cones and corresponds to pp46, a major polypeptide of a subcellular fraction enriched in growth cones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 353
- 89.**Meldrum, B., Possible therapeutic applications of antagonists of excitatory amino acid neurotransmitters. *Clin Sci (Lond)*, 1985. 68(2): p. 113-22.
- 90.**Michaels LS. International inquiry on neurological terminology and prognosis in paraplegia and tetraplegia, *Paraplegia* 7:1-5, 1969
- 91.**Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC (1994). Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep* 17: 436–437.
- 92.**Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 33:1477–1502.
- 93.**Moore K., Persaud T.V.N.,(Çeviri Editörleri: Yıldırım M., Okar İ., Dalçık H.), İnsan Embriyolojisi, Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, 2002
- 94.**Naderi S, Zileli M, Özer FA : Omurilik Cerrahisinin Tarihçesi. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2014, s: 245-265
- 95.**Naderi, S., N. Andalkar, and E.C. Benzel, History of spine biomechanics: part I--the pre-Greco-Roman, Greco-Roman, and medieval roots of spine biomechanics. *Neurosurgery*, 2007. 60(2): p. 382-90; discussion 390-1. 25.
- 96.**Naderi, S., N. Andalkar, and E.C. Benzel, History of spine biomechanics: part II--from the Renaissance to the 20th century. *Neurosurgery*, 2007. 60(2): p. 392-403; discussion 403-4.
- 97.**Nemecsek S: Morphological evidence of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. *Adv Neurol* 20:395-405, 1978
- 98.**Netter FH: Beyin ve omurluğun anatomisi, The Netter Collection of Medical illustration Nervous System, Volume 1: Part I: Anatomy and Physiology, Ed: Brass A, Elsevier Saunders, 2007, pp: 36-66.
- 99.**Nieves AV, Lang AE (2002) Treatment of excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease with modafinil. *Clin Neuropharmacol* 25:111–114

- 100.**Nirkko AC. Human cortical plasticity: functional recovery with minor movements. *Neurology* 1997;48:1090-3.
- 101.**Osterholm JL, Mathews GJ. Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury: Part I. Relationship to hemorrhagic necrosis and postwounding neurological deficits. *J Neurosurg* 1972; 36: 386 -394.
- 102.**Osterholm JL. The pathophysiological response to spinal cord injury. The current status of related research. *J Neurosurg* 1974; 40: 5 -33.
- 103.**Provot, Sylvain; Schipani, Ernestina; Wu, Joy Y.; Kronenberg, Henry... Published January 1, 2013. Pages 97-126. (c) 2013
- 104.**Raineri M, Gonzalez B, Goitia B, Garcia-Rill E, Krasnova IN, Cadet JL, Urbano FJ, Bisagno V (2012) Modafinil abrogates methamphetamine-induced neuroinflammation and apoptotic effects in the mouse striatum. *PLoS ONE* 7:e46599.
- 105.**Raineteau O, Schwab ME: Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature Rev. Neuroscience*, 2: 263-273, 2001.
- 106.**Rivlin, A.S. and C.H. Tator, Regional spinal cord blood flow in rats after severe cord trauma. *J Neurosurg*, 1978. 49(6): p. 844-53.
- 107.**Robertson Jr P, Hellriegel ET, Arora S, Nelson M (2002b). Effect of modafinil on the pharmacokinetics of ethinyl estradiol and triazolam in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 71: 46–56.
- 108.**Robertson P, DeCory HH, Madan A, Parkinson A (2000) In vitro inhibition and induction of human hepatic cytochrome P450 enzymes by modafinil. *Drug Metab Dispos* 28:664–671
- 109.**Sakamoto, A., et al., Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia-reperfusion injury in the rat brain. *Brain Res*, 1991. 554(1-2): p. 186-92.
- 110.**Sandal E: Spinal Cerrahi. Nöroşirürji Yeterlik Sınavına Hazırlık Ed. Biçeroğlu H , Hancı M, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2016, s: 219-260
- 111.**Schwartz G, and Fehlings MG. Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg (Spine 2)* 2001; 94: 245-56
- 112.**Schwertner HA, Kong SB (2005). Determination of modafinil in plasma and urine by reversed phase high-performance liquid chromatography. *J Pharm Biomed Anal* 37: 475–479.

- 113.**Sehnelli L. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. *Nature* 1990; 343: 269-72
- 114.**Shortland PD, Leinster VH, White W, Rubson LG. Riluzole promotes cell survival and neurite outgrowth in rat sensory neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 24:3343-3353, 2006
- 115.**Simpson, R.K., C.Y. Hsu, and M.R. Dimitrijevic, The experimental basis for early pharmacological intervention in spinal cord injury. *Paraplegia*, 1991. 29(6): p. 364-72.
- 116.**Simpson, R.K., C.Y. Hsu, and M.R. Dimitrijevic, The experimental basis for early pharmacological intervention in spinal cord injury. *Paraplegia*, 1991. 29(6): p. 364-72.
- 117.**Singh A, Tetreault L, Kalsi-Ryan S, Nouri A, Fehlings MG. Global prevalence and incidence of traumatic spinal cord injury. *Clin Epidemiol* 2014;6:309–31.
- 118.**Snell RS: K, *Medulla spinalis: Klinik Nöroanatomi 4. Edisyondan Çeviri* , Çev Ed. Yıldırım M, Noel Tıp Kitapevi , Mayıs 2010, İstanbul, s157-179
- 119.**Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG, Biederman J (2006) Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 67:137–147
- 120.**Şenel A, Kaya AH: Omurilik Yaralanmasında Farmakolojik Tedavi. *Temel Nöroşirürji*, Ed. Korfalı E, Zileli M, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları No:10 , Ankara, 2010, s: 81-91
- 121.**Şenel A, Zileli M: Omuriliğin Yaralanmasında Farmakolojik Tedavi. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, Ed. Zileli M, Özer AF, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2014, s: 861-867
- 122.**Takmaz, AA. (2014). *Deneyisel Spinal Kord Modelinde Edaravone'un Nöroprotektif Etkisinin Araştırılması* (Uzmanlık Tezi). İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı, Malatya s:28-33
- 123.**Taner D: Medulla Spinalis.Fonksiyonel Nöroanatomi 7. Baskı, Ed. Taner D, ODTÜ Yayıncılık, Kasım 2008, Ankara, s:33-47
- 124.**Taner D: Santral Sinir Sisteminin Damarları.Fonksiyonel Nöroanatomi 7. Baskı, Ed. Taner D, ODTÜ Yayıncılık, Kasım 2008, Ankara, s282-286
- 125.**Tator CH. Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. *J Spinal Cord Med* 1996; 19: 206-214
- 126.**Tator CH. Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie* 1991;37:291-302.

- 127.**Tator CH: Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. J Neurosurg, 75: 15-26, 1991.
- 128.**Tator CH:Strategies for recovery and regeneration after brain and spinal cord injury. Injury Prevention 8: 33-36, 2002
- 129.**Tator, in Neurosurgery, S.S. Rengachary, Editor. 1996. p. 2847-2859.
- 130.**Thompson C, Mutch J, Parent S, Mac-Thiong JM. The changing demographics of traumatic spinal cord injury: an 11-year study of 831 patients. J Spinal Cord Med. (2015) 38:214–23
- 131.**Uslu Ö: Medulla Spinalisin İnen ve Çıkan Yolları .Fonksiyonel Nöroanatomi 7. Baskı, Ed. Taner D, ODTÜ Yayıncılık, Kasım 2008, Ankara, s:99, şekil:40
- 132.**Uzan, M., Medulla spinalis yaralanmalarında fizyopatoloji, in Medulla spinalis yaralanmaları, M. Hancı, Editor. 2000. p. 152-161.
- 133.**van Vliet SA, Blezer EL, Jongsma MJ, Vanwersch RA, Olivier B, Philippens IH (2008) Exploring the neuroprotective effects of modafinil in a marmoset Parkinson model with immunohistochemistry, magnetic resonance imaging and spectroscopy. Brain Res 1189:219–228.
- 134.**van Vliet SA, Vanwersch RA, Jongsma MJ, van der Gugten J, Olivier B, Philippens IH (2006) Neuroprotective effects of modafinil in a marmoset Parkinson model: behavioral and neurochemical aspects. Behav Pharmacol 17:453–462
- 135.**Vocci FJ, Elkashef A (2005) Pharmacotherapy and other treatments for cocaine abuse and dependence. Curr Opin Psychiatry 18:265–270.
- 136.**Wallace MC, Tator CH, Frazee P: Relationship between posttraumatic ischemia and hemorrhage in the injured rat spinal cord as shown by colloidal carbon angiography. Neurosurgery, 18: 433-439, 1986
- 137.**Wang H, Zhang Y, Xiang Q, Wang X, Li C, Xiong H, et al. Epidemiology of traumatic spinal fractures: experience from medical university-affiliated hospitals in Chongqing, China, 2001-2010. J Neurosurg Spine. 2012;17:459–68.
- 138.**Whalley K, O’neill P, Ferrereti P. Changes in response to spinal cord injury with development: vascular ization, hemorrhage and apoptossis. Neuroscience 2006;137: 821-832.
- 139.**Wong YN, King SP, Simcoe D, Gorman S, Laughton W, McCormick GC et al (1999a). Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: influence of age and gender in normal subjects. J Clin Pharmacol 39: 281–288.
- 140.**World Health Organization. International Spinal Cord Society. International perspectives on spinal cord injury. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013.

- 141.**Wyllie, A.H., The genetic regulation of apoptosis. *Curr Opin Genet Dev*, 1995. 5(1): p. 97-104.
- 142.**Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord*. 2006;44:523–9
- 143.**Yakovlev, A.G. and A.I. Faden, Caspase-dependent apoptotic pathways in CNS injury. *Mol Neurobiol*, 2001. 24(1-3): p. 131-44.
- 144.**Young W. Blood flow metabolic and neurophysiologic mechanisms in spinal cord injury. In: Becker D, Poblisk JT (eds): *Central Nervous System Trauma Status Report*. Bethesda: NIH, NINCDS, 1985; 463 – 473
- 145.**Young, W. (1990) NASCIS. National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurotrauma*, 7 (3), 113-114
- 146.**Zileli M, Gülmen V: *Deneyisel omurilik yaralanması, Omurilik ve Omurga Cerrahisi*. Ed. Zileli M, Özer AF, 2. Baskı, İzmir. Saray Medikal yayıncılık, 2002, s: 951-956.
- 147.**Zileli M, Güzel A : *Omurilik nörofizyolojisi ve nörolojik semiyolojisi*. Omurilik ve Omurga Cerrahisi, Ed. Zileli M, Özer AF, 3. Baskı, Intertıp Yayınevi, İzmir, 2014, s: 245-265
- 148.**Celik H, Karatay M, Erdem Y, Yildirim AE, Sertbas I, Karatay E, Kul H, Guvenc Y, Koksali I, Menekse G, Alagoz F, Kertmen HH, Caydere M..The Biochemical, Histopathological and Clinical Comparison of the Neuroprotective Effects of Subcutaneous Adalimumab and Intravenous Methylprednisolone in an Experimental Compressive Spinal Cord Trauma Model.*Turk Neurosurg*. 2016;26(4):622-31.

8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mehmet Emre YILDIRIM
Doğum yeri ve tarihi : ALTINDAĞ – 1988
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
Yabancı dil : İngilizce
İletişim adresi ve telefonu : memrenrs@gmail.com
+90 0506 739 29 45

II- Eğitimi

2014 – Halen : S.B.Ü. ANKARA S.U.A.M. Nöroşirürji Kliniği
2006 – 2013 : BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
2002 – 2006 : TED ANKARA KOLEJİ VAKFI LİSESİ
1994 – 2002 : ULUBATLI HASAN İLKÖĞRETİM OKULU

III- Katıldığı Bilimsel Toplantılar

Nisan 2014: Türk Nöroşirürji Derneği 28.Bilimsel Kongresi
Aralık 2016: TURNOG-Sellar ve Parasellar Bölge Lezyonları
Mart 2017: 2.Hipofiz Sempozyumu ve Hipofiz Adenomlarının Tedavisinde Endoskopik Endonazal Kafa Tabanı Cerrahisi Kursu
Nisan 2017 Türk Nöroşirürji Derneği 31.Bilimsel Kongresi
Mayıs 2017: TURNOG-Glial Tümörlerde Nöroonkolojik Araştırma Çalıştayı
Aralık 2017: Dr. Mehmet Zileli İleri Spinal Cerrahi Kursu
Nisan 2018 Türk Nöroşirürji Derneği 32.Bilimsel Kongresi

9. EKLER



T.C.S.B.
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
“Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Karar Defteri”

Toplantı No: 0047

02.07.2018

PROJENİN ADI (Varsa Kodu): Travmaya ikincil gelişen omurilik yaralanmalarında Modafinil'in tedavi edici veya koruyucu etkisi var mıdır?

SORUMLU ARAŞTIRMACI : Doç.Dr.Ayhan Tekiner. Araştırma Projesi
T.C.S.B. S.B.Ü. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin Cerrahisi Kliniği
(Dr.Mehmet Emre Yıldırım, Doç.Dr.Ayhan Tekiner, Dr.Yavuz Erdem, Dr.Haydar Çelik, Dr.Uğur Yaşılı, Dr.Güner Menekşe, Dr.Koray Öztürk, Dr.Pınar Celepli, Prof.Dr.Sema Hücümenoğlu, Prof.Dr.Mehmet Akif Bayar)

ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURULUŞ(LAR):

KARAR:

536.Çalışmanın Protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden “ETİK” değerlendirmesinde “UYGUN” “OLDUĞUNA”/“~~OLMADIĞINA~~” “OYBİRLİĞİ” / “OYÇOKLUĞU” ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen tüm hayvan, uygulama, tetkik ve girişimlerin bedellerinin araştırma grubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nın kullanılmasına “İZİN” “VERİLMİŞTİR” / “VERİLMEMİŞTİR”.

Prof.Dr.Uğur KOÇER

Doç.Dr.Nezih SUNGUR

Doç.Dr.Kemal KISMET
(Raportör)

Veteriner Hek. Cengiz YALÇIN
(Raportör ve Kurul Sereteri)

Ahmet Zeki GÜLER
(Sivil Toplum Örgütü Üyesi)

Gülcan BAŞEĞMEZ
(Sivil Üye)

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

TAAHHÜTNAME

26/07/2018

DENEY HAYVANI KULLANILACAK ÇALIŞMANIN TAM ADI: Travmaya ikincil gelişen omurilik yaralanmalarında Modafinil ' in tedavi edici veya koruyucu etkisi var mıdır?

ÇALIŞMADA SORUMLU YÜRÜTÜCÜ: Mehmet Emre YILDIRIM

ÇALIŞMA EKİBİ

- 1-Ast.Dr.Mehmet Emre YILDIRIM
- 2-Doç.Dr.Ayhan TEKİNER
- 3-Dr.Yavuz ERDEM
- 4-Dr.Haydar ÇELİK
- 5-Dr.Uğur YAŞITLI
- 6-Dr.Güner MENEKŞE
- 7-Dr.Koray ÖZTÜRK
- 8-Pınar CELEPLİ
- 9-Sema HÜCÜMENOĞLU
- 10-Mehmet Akif BAYAR

ÇALIŞMANIN YAPILACAĞI KLİNİK ŞEFLİĞİ(Anabilimdalı) ONAYI:

T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği **Doç. Dr. Mehmet Akif BAYAR**

- S.B.Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesini okudum. Yönergeye uygun olarak çalışacağımı,
- Onay alınmış çalışmada; Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası bulunmayan kişilere deney hayvanlarında herhangi bir işlem yaptırmayacağımı,
- Çalışma sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak değişiklikler için Yerel Etik Kurul'un iznini alacağımı,
- Çalışmanın bitimini müteakip 3 ay içerisinde Yerel Etik Kurul'a bildireceğimi,
- Bu çalışma süresince, **Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Yönergesinden** yer alan etik ilkelere uyacağımı, beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğimi

Taahhüt ederim.

Çalışma Yürütücüsü:

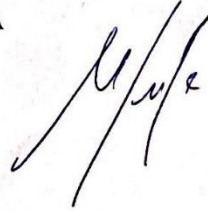
Dr.Mehmet Emre YILDIRIM

Adres: 1582. sokak 7/16 Çiğdem Mahallesi/ Çankaya / ANKARA

Tel İş: 0312 595 36 01

Cep: 0506 739 29 45

E-posta: memrenrs@gmail.com



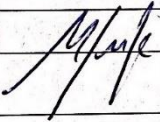
Ek-4

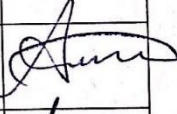
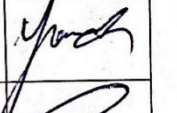
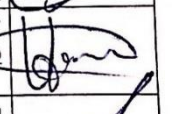
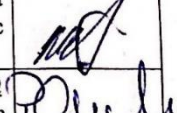
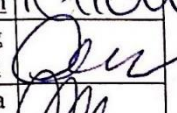
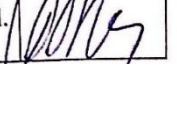
Protokol No:

Onay Tarihi:

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Araştırma Amacıyla Canlı Vertebrali Deney Hayvanı Kullanmak İçin
Uygulama Protokolü

İDARİ BİLGİ FORMU

<i>Proje Yürütücüsünün</i>	
<i>Ünvanı</i>	Asistan Doktor
<i>Adı</i>	MEHMET EMRE
<i>Soyadı</i>	YILDIRIM
<i>Çalıştığı Kurum</i>	Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
<i>Bölümü</i>	Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği
<i>Telefonu</i>	0312 595 36 00 – 0506 739 29 45
<i>e-mail adresi</i>	memrenrs@gmail.com
<i>imza</i>	

<i>Diğer proje personelinin</i>						
<i>Adı soyadı</i>	<i>Ünvanı</i>	<i>Çalıştığı Kurumu</i>	<i>Bölümü</i>	<i>telefonu</i>	<i>e-mail</i>	<i>imza</i>
Ayhan TEKİNER	Doçent Doktor	A.E.A.H	Beyin ve sinir cerrahisi	05056251402	tekinerayhan@gmail.com	
Yavuz ERDEM	Doçent Doktor	A.E.A.H	Beyin ve sinir cerrahisi	05370272560	erdemyavuz@gmail.com	
Haydar ÇELİK	Doçent Doktor	A.E.A.H	Beyin ve sinir cerrahisi	05325218595	dr_haydar_celik@hotmail.com	
Güner MENEKŞE	Doçent Doktor	A.E.A.H	Beyin ve sinir cerrahisi	05325119929	gunerbc@yahoo.com	
Uğur YAŞITLI	Operatör Doktor	A.E.A.H	Beyin ve sinir cerrahisi	05424512651	yasitliugur@gmail.com	
Koray ÖZTÜRK	Operatör Doktor	A.E.A.H	Beyin ve sinir cerrahisi	05334646674	ozturkkoray@gmail.com	
Pınar Celepli	Uzm.Dr.	A.E.A.H	Patoloji	05052795580	pcelepli@yahoo.com	
Sema Hücümen Oğlu	Prof.Dr.	A.E.A.H	Patoloji	0505350505	semah@gmail.com	
Mehmet Akif BAYAR	Doç.dr	A.E.A.H	Beyin ve sinir cerrahisi	05355579620	Akif.leyla@hotmail.com	

Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası

Sayın Mehmet Emre YILDERİM

Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret A.Ş. Yerel Etik Kurulu tarafından 7 Aralık - 18 Aralık 2015 tarihleri arasında düzenlenen 80 saatlik "Bilimsel Araştırmalarda Deney Hayvanları Kullanımına Dair Eğitim Programı" nı ve sınavını başarı ile tamamlayarak sertifika almaya hak kazandınız.

KÇBAY

Yerel Etik Kurulu Başkanı
Yönetim Kurulu Başkanı
A. B. GÜM. BUĞDAYCI AÇIKKOL

Altın

