

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROŞİRÜRJİ
ANABİLİM DALI

132023

**DENEYSEL OMURİLİK
YARALANMASINDA METİLPREDNİZOLON VE
ERİTROPOETİN BİRLİKTELİĞİNİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

T.C. YATILIM YÖNETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Adnan CEVİZ

132023

Dr. Abdurrahman ÇETİN

Uzmanlık eğitimim boyunca karşı karşıya kaldığım sorunlara rağmen
hayatıma sevgi ,neşe katarak anlamlı kılan kızım Zehra ve eşime...



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
GİRİŞ	2
ÇALIŞMANIN AMACI	5
GENEL BİLGİLER.....	8
MATERYAL VE METOD.....	36
SONUÇLAR.....	40
TARTIŞMA.....	45
ÖZET.....	51
SUMMARY.....	53
KAYNAKLAR.....	55

TEŞEKKÜR

Hazırlamış olduğum bu uzmanlık tezi çalışmasında; böyle bir konuda araştırma yapmam için imkan tanıyan ve çalışmalarımı teşvik eden, her türlü yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tez yöneticisi hocam Sayın Prof. Dr. Adnan CEVİZ Bey'e teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım esnasında her türlü imkanı sağlayan Patoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden, Sayın Doç. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM Bey'e, Nöroloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine, Genel Cerrahi Öğretim Üyelerine, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Öğretim Üyelerine, DÜSAM Müdürü Sayın Yrd. Doç. Dr. Aydın KETANİ Bey'e, Klinik asistanları ve tüm personellere ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşime teşekkür ederim.

GİRİŞ

Spinal kord (omurilik) travmaları çeşitli ülkelerde % 2-4 sıklıkla görülmekte, teknolojinin ilerlemesi ve motorlu araçların çoğalmasıyla gittikçe artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (1). Spinal kordun rejenerasyon kabiliyeti olmadığından omurilik yaralanması ciddi problemlere neden olmaktadır. Bu problemler; spastisitede artış, eklem kontraktürü ve ankiloz, oturma, giyinme, transfer gibi günlük aktivitelerde kısıtlanma, bası yarası, ağrı ve damar-sinir basıları şeklinde sıralanabilir. Otonom disrefleksi ataklarını tetikleyebilir.

Omurilik yaralanmasında patolojik lezyonun gelişmesi için 1-2 saatlik bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Primer zedelenme travma anında olan zedelenmedir. Sekonder zedelenme ise, oluşan primer zedelenmenin başlattığı ve bunun sonucu saatler içinde, metabolik ve biokimyasal nedenlerle oluşan hasardır (2). Kord travmasının erken döneminde meydana gelen progresif lezyon sürecinde yer alan olaylar henüz tamamen bilinmemektedir. Son yıllarda yapılan tüm araştırmalara rağmen total omurilik lezyonun da metil prednizolon'un (MPD) olası etkisi dışında fonksiyonu yerine getirecek bir tedavi yöntemi bulunamamıştır (3).

Omurilik yaralanması (OY), mortalitesi ve morbiditesi yönünden bireysel ve ekonomik yaşama kötü etkileri olan ve günümüzde giderek önemi artan sosyal bir sorundur. Omurilik yaralanması, paraparetik günlük işlerini yapabilen, hafif sakatlanmış bireyler yanında, tetraplejik, solunumu olmayan, tamamen başkalarının bakımına gereksinim duyan bireylerin oluşumuna da neden olabilir. Hepsinden önemlisi bu bireyler, OY öncesi aktif olarak yaşayan ve bir başkasına bağımlı değilken, aniden başlarına gelen bu olay sonucu, bağımlı bir yaşam mücadelesi vermektedirler. Ayrıca psikolojik sorunlarıyla da savaşmak zorunda kalmaktadırlar. Bunun yanında, bu olguların yakınlarından da rehabilitasyon aşamasında büyük fedakarlıklar yapmaları da beklenmektedir.

Omurilik yaralanmasının bir diğer boyutu ekonomik kayıplardır. Her bir olgunun ortalama 2,5-3 ay hastane tedavisine ihtiyaç duyması ve bıraktığı ciddi sekeller nedeniyle iş gücü kaybı ve ekonomik kayıplara yol açar. Omurga ve omurilik yaralanmaları ilk tanımlandığından bu yana hep kötü bir olay olarak tanımlanmıştır. Bir total omurilik yaralanması topluma yaşam boyu 1.5 milyon dolarlık bir tıbbi harcama yükü getirmektedir. Buna kazazedenin işini ve yakınlarının

zamanlarını eklersek rakam daha da büyür.

ABD istatistiklerine göre yılda 5000 yeni omurilik yaralanması olmaktadır. Bunların % 10'u (500 olgu) servikal travma sonucu tetraplejik olmaktadır. Bu rakamlar ülkemize uygulanacak olursa yılda 3000 yeni omurilik yaralanması olmakta ve bunlarında 300' ünün tetraplejik olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde toplam 54000 kişinin omurilik yaralanması sonucu sakat olarak yaşamlarını sürdürmeye çalıştığını söyleyebiliriz (4).

Major spinal travmalı hastaların %20'sinde başka bir seviyede ikinci bir spinal travma saptanmaktadır. Bu olgularda aynı zamanda sık olarak göğüs ve batin travmaları da oluşur. Direkt omurilik zedelenmeleri ile birlikte olan zedelenmelere karotit ve/veya vertebral arter diseksiyonları gibi arteryal yaralanmaları da eşlik etmektedir (5).

Spinal travmaların yaklaşık %5 kadarı pediatrik yaş grubunda oluşmaktadır. Çocuklarda servikal bölge, travmaya en yatkın bölgedir ve olgularının %42'si bu bölgede oluşmaktadır. %32'si torakal ve %27'si ise lomber bölgededir. 9 yaş altında ise ST'ların %67'si üst servikal bölgede (oksipit-C₂ bölgesi) gelişmektedir. Yine çocuklarda spinal travmalar erişkinlerle kıyaslandığında daha ölümcül seyretmektedir. (kafa travmalarının aksine) (6).

Hızlanan güncel yaşantımızda oldukça sık görülen servikal omurga yaralanmaları ömür boyu devam eden sakatlıklara, ekonomik ve psikolojik kayıplara neden olmaları sebebiyle büyük önem taşımaktadır. Servikal omurga kırıklarının yaklaşık %70'inde nörolojik travma görülmektedir. Servikal omurga kırığı olan hastaların %30'unda tam zedelenme, %40'ında kısmi zedelenme görülürken, %30'unda herhangi bir defisit saptanmamaktadır. Hastaların çoğu künt bir travma neticesinde yaralanırlar. Erkekler daha çok travmaya hedef olurlar ve en fazla genç erişkin hasta grubu etkilenir. En sık nedenler arasında trafik kazaları,yüksekten düşmeler, denize atlamalar ve sportif kazalar gelir.

Ateşli silah ve bıçak yaralanmaları daha az sıklıktadır. Ciddi servikal travmalı hastaların ancak 1/4'ünde nörolojik bir defisit saptanmaz. Nörolojik bulgusu olmayan ve inkomplet medulla spinalis hasarı olan hastalar tüm servikal travmaların %50'sini teşkil etmektedir. Bu hastaların da %50'sinde yetersiz

transport, %20'ye yakın bölümüne inceleme ve gözlem esnasında servikal travmalarının gözden kaçması veya uygun olmayan manipulasyon neticesinde ciddi kalıcı medulla hasarı gelişmektedir. Spinal travmalar sonucu hastalar yaşam boyu tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelebilirler. Bu konuya çözüm getirmek için ilgili ilkyardım ekiplerini yetiştirmek, hastanelerde erken devrede tam koymak, bu tür travmaların biyomekaniğini doğru belirleyerek zamanında en uygun tedaviyi yapmak gerekmektedir.

Sağlıklı omurilik travması istatistiklerinin olmadığı ülkelerde trafik kazalarının daha fazla sayıda olduğu düşünülecek olursa bu rakamların daha yüksek olması beklenir. Omurga ve omurilik yaralanmaları genç (yaş ortalaması 29.7) ve erkek nüfusta daha sık görülmektedir. Kadın erkek oranı 1/4 tür (7).

Guttman'ın yaptığı çalışmada olguların %38'i ilk 6 saat içinde hastaneye ulaştırılmışlardır. Mortalite oranları tetraplejiklerde %52.6, tetraparetiklerde %14.2, paraplejiklerde %9,5 bulunmuştur. Ortalama izlem 2,8 yıllık olduğundan uzun süreli takipte bu oranların daha da yüksek olması beklenir (8). Yıllık ölüm oranlarına bakıldığında bu oranın travma sonrası birinci yılda en yüksek olduğu, daha sonra azaldığı ve on yıllık toplam ölüm oranının lezyonun ağırlığına göre farklılaşarak %67 ile %20 arasında olduğu saptanmıştır. Ölüm nedenleri arasında daha önceleri üriner sistem komplikasyonları ön sırada yer alırken, günümüzde sepsis ve pnömoni ilk sıralara yükselmiştir (8).

Omurilik yaralanmalarından sonra oldukça erken dönemde prognoz'un belirlenmesi, son yıllarda araştırmacıların en çok önem verdiği ve araştırma sayısının en yoğun olduğu konulardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Erken ve geç döneme ilişkin prognoz'un belirlenebilmesi özellikle omurilik yaralanması gibi son derece ciddi ve morbiditesi yüksek bir klinik tablo ile karşı karşıya kalan hasta ve ailesinin ileriye yönelik yoğun sorularının yanıtlanabilmesi açısından taşıdığı önemin yanı sıra, tedaviyi üstlenen tıp personelinin de gerek cerrahi tedavi, gerekse rehabilitasyona yönelik en uygun planlamaları yapması açısından büyük bir öneme sahiptir. Hasta ve ailenin yürüme, cinsel yaşam, çocuk sahibi olabilme yada işe geri dönebilme gibi özellikle fonksiyonel duruma yönelik sorularının yanıtlanması ve daha da önemlisi, beklentilerinin gerçeğe uygun bir düzeye çekilmesi gerekliliği prognoza ilişkin bilgilerin önemini açıkça ortaya koymaktadır (9).

ÇALIŞMANIN AMACI

Omurilik zedelenmeleri çeşitli ülkelerde 20-40/1000.000 sıklığında görülmektedir (1). Özellikle Avrupa ve Amerika'da önleme programları uygulamaya girmesine rağmen, önemli bir azalma görülmemiştir. Olguların yarısında tam bir fonksiyon kaybı meydana gelmiştir. Bunların da 2/3'ünü servikal bölge yaralanmaları oluşturmaktadır. En sık omurilik travmaları motorlu araç kazaları, iş kazaları, spor ve evde yaralanmalar ile oluşmaktadır. Nörolojik fonksiyon kaybı ile sonuçlanan spinal kord zedelenmelerinin çoğu fiziksel kesiden ziyade kompresyon ve kontüzyon nedeniyledir. Zedelenme; mekanik etki, biyokimyasal bozukluklar ve hemodinamik değişikliklerle ilgili olabilir. Omurilik fleksiyon-ekstansiyon tipi travmaya maruz kalınca bir dereceye kadar progressif olan bası mekanizmaları devreye girer, ödem oluşur, omurilik beslenmesi bozulur (28).

Son yıllarda yapılan araştırmalara rağmen total omurilik lezyonunda iyileşmeyi sağlayacak bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Omurilik travmalarının ve meydana getirdiği kötü sonuçlar karşısında çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Omurilik travmalar'ında, çeşitli farmakolojik ajanlarla tedavi uygulanması yapılmaktadır. Tedaviye yönelik olarak, kortikosteroidler, naloksan, TRH, vitamin E, nimodipin, süperoksit dismutaz gibi ilaçlar kullanılmıştır. Son yıllarda bu ajanlara erythropoietin (EPO) ile ilgili çalışmalar da devam etmektedir (28).

Bir glikoprotein hormon olan erythropoietin erişkinlerde % 90'ı böbrekte ve %10'u da karaciğerde üretilir. Gelişmekte olan fötüste ise esas olarak karaciğerde yapılır. Kemik iliğinde projenitör hücrelerin fonksiyonel eritroblastlara farklılaşmasını stimüle eder. Eliminasyonu yavaştır. Oral alımı yoktur. SSS'i nöronlarında EPO reseptörlerinin varlığı tanımlanmıştır ve asositlerin EPO ürettiği tespit edilmiştir. EPO, kültürü yapılmış nöronlarda, N-Metil-D-Aspartat'a bağlı glutamat toksisitesinden koruduğu gözlemlenmiştir. Yapılan araştırmalar in vivo koşullarda EPO'in nöronları iskemi kaynaklı hücre ölümünden koruduğu tespit edilmiştir. Nöron kültürlerinde, mevcut EPO, hücre içi artan Ca^{+2} konsantrasyonunu baskılamakta ve omurilikte oluşturulan iskemi sonrasında glutamat ile aktiflenen nitrik oksit (NO)'in sebep olduğu hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir. EPO bu koruyucu etkisini, serbest radikalleri azaltarak ya da diğer toksisiteyi antagonize

ederek etki ettiği gösterilmiştir.

Metilprednizolon ise omurilik yaralanmalarında kullanılan farmakolojik ajanlardan biridir. Omurilik yaralanması sonrası metilprednizolon uygulanımı ile; lipit peroksidasyonu azalttığı, İntraselüler-ekstraselüler Ca^{+2} akımını stabilize ettiği, nöroflaman degenerasyonunu azalttığı, spinal kan akımını attırdığını, lezyon yerinde Na^{+} ve su tutulumunu azalttığı ve K^{+} kaybını önlediği bilinmektedir.

Biz de bu çalışmamızda, omurilik zedelenmesinde etkinliği deneysel çalışmalarla gösterilmiş ancak klinik uygulamalarla bu etkinliği henüz desteklenmemiş erythropoietin ile birlikte deneysel ve kliniksel etkinliği ispatlanmış metilprednizolonu kullanarak nöronal iyileşme derecesini araştırmayı amaçladık. Metilprednizolon ve erythropoietin uygulanması sonucu görülen iyileşme derecesini nörolojik fonksiyon testi ile birlikte histopatolojik inceleme yaparak değerlendirilecektir.

Spinal Kord Travmasının Tarihçesi

Spinal travma ile ilgili ilk yazılara M.Ö 3000-2500 yılları arasında Mısırlı cerrahlarca yazılan Edwin Smith Papirüs’de rastlanmaktadır. (2) Hipokrat’da yaklaşık M.Ö 400 yıllarında parapleji’yi tarif etmiş ve sonraki yıllarda Aulus Cornelius Celsius tarafından bildirilen bir traksiyon cihazı geliştirilmiştir (11). Fransız cerrah Pare 16. yüzyılda redüksiyon yapılması gerektiğini ancak bunun fonksiyonu geri getirmeyeceğini söylemiştir. 7.yüzyılda ilk kez Paulus dekompresif laminektomi yapmıştır (11).

Omurilik travması ile ilgili ilk fizyopatolojik çalışma 1890’da Schamus tarafından tavşan omuriliğinde travma sonucu gelişen patolojik değişiklikleri inceleyerek yapılmıştır (11). 1911 de Allen, köpeklerin omuriliğine ağırlık düşürölerek yapılan çalışmalarda intakt görölmesine karşın birkaç saat içinde gri cevherde başlayıp beyaz cevhere yayılan hemorajik nekrozu gözlemiş ve bunu santral hemorajik nekroz olarak isimlendirilmiştir (12). 1970’lerde ağırlık düşürme metodu ile yapılan deneysel çalışmalar tekrar başlamış ve bu çalışmalarda hipotermi’nin doku harabiyetini azalttığı ve glukokortikoidlerin nöroprotektif etkileri olduğu gözlenmiştir (11). Sonraki yıllarda travmada omurilik kan akımının

azaldığı ve doku harabiyetini azaltan tedavilerin omurilik kan akımını artırdığı tespit edilmiştir (11). Ancak bazı yazarlara göre omurilik travmalarındaki kan akımı azalması bir sebep değil bir sonuçtur.

Deneysel çalışmalarda OY'nın tedavisi için pek çok farmakolojik ajan ve yöntem denenmiştir. Deneysel çalışmaların sonuçlarından elde edilen verilere dayanarak, 1979 yılında metilprednizolon OY olan hastalarda düşük ve yüksek dozda uygulandı, NASCIS-J (National Acute Spinal Cord Injury Study) adlı bu çalışmada plasebo grubu yoktu. Çalışma 1984 yılında sonuçlandı. Bu çalışmada yüksek doz ve düşük doz metilprednizolon uygulanan hastalar arasında nörolojik düzelme açısından istatistiksel bir fark bulunmadı (13). 1990 yılına gelindiğinde, OY'nda klinik etkinliği kanıtlanmış farmakolojik ajan yoktu. Seksenli yılların ortasında başlatılan NASCIS-2 de, yüksek doz metilprednizolon, plasebo ve nalokson ile karşılaştırıldı. NASCIS-2, 1990 yılında sonuçlandı. Bu randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışma ile ilk kez, ağır santral sinir sistemi yaralanması sonrasında hastalığın seyrini değiştirebilecek bir ajanın varlığı gösterilmiş oldu. NASCIS-2 protokolü dışında nörolojik düzelmeyi arttıran hiçbir akut tedavi protokolü veya rehabilitasyon programı bulunmamıştır. (14,15). NASCIS-2 çalışması ile OY sonrası ilk 8 saat içinde yüksek doz metilprednizolon uygulaması rutin hale geldi.

Doksanlı yıllarda OY üzerinde olumlu etkileri deneysel çalışmalarda gösterilmiş diğer farmakolojik ajanlarla klinik deneyler başlatılmıştır. Bunlar, plasebo kontrollü büyük hasta grubunu içeren klinik çalışmalar olmuştur, Tirilazad, GM-1 gangliozid, 4-aminopiridin ve nalokson klinik etkinlikleri araştırılan farmakolojik ajanlardır (16).

Günümüzde iyi organize olmuş, bilinçli ilk yardım ekiplerinin varlığı, gelişmiş farmakolojik tedaviler, çağdaş görüntüleme yöntemleri (BT, MR), her geçen gün geliştirilen cerrahi yaklaşım yöntemleri ve yeni spinal enstrümanlar sayesinde OY tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (17). Ancak ağır OY'nda halen tam nörolojik düzelmeyi sağlayacak tedavi yöntemi yoktur. OY tedavisine yönelik araştırmalara devam edilmesi gereklidir.

GENEL BİLGİLER

A- SPİNAL KORD TRAVMASININ FİZYOPATOLOJİSİ

Omurilik travmasında doku harabiyeti iki mekanizma ile meydana gelmektedir.

1-Primer Mekanik Omurilik Zedelenmesi

2-Sekonder Omurilik Zedelenmesi

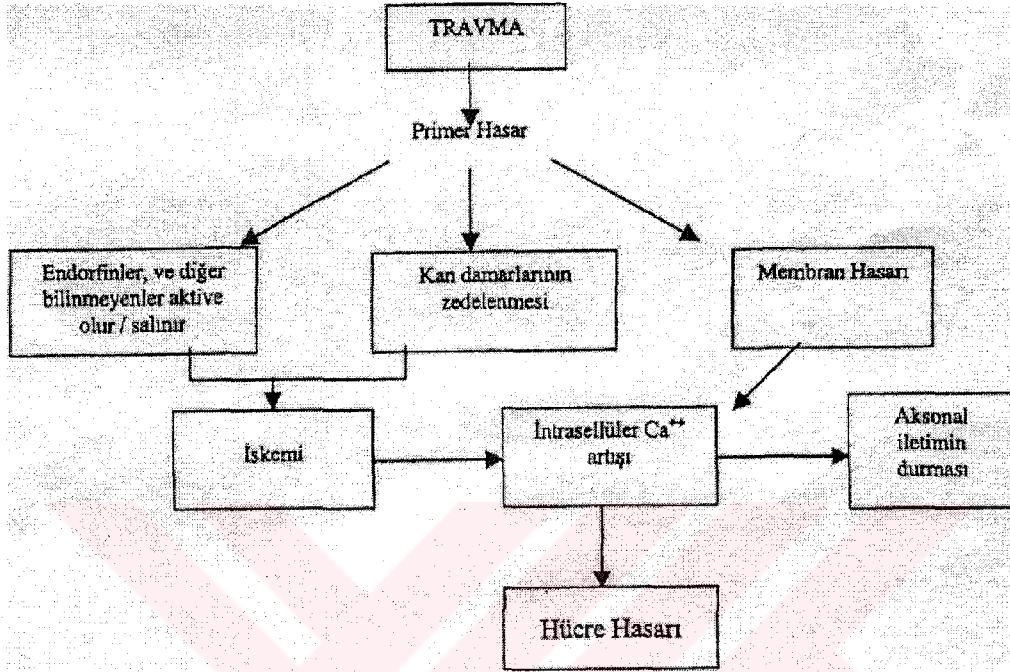
A.1. Primer Mekanik Omurilik Zedelenmesi

Primer zedelenme travma anında olan zedelenmedir. Travma anında omurilikte oluşan akut kompresyon, lasezyon, kemik, disk ve yabancı cismin omuriliğe çarpması sonucu oluşur. Gerilme ve yırtılmalar da diğer primer zedelenme mekanizmalarıdır.

A.2.Sekonder Omurilik Zedelenmesi

Omurilikte oluşan primer zedelenmenin başlattığı ve bunun sonucu saatler içinde, metabolik ve biyokimyasal nedenlerle oluşan sekonder omurilik zedelenmesi, Vasküler konjesyon, hipoperfüzyon, membran hasarı, ödem, nekroz ve progresif nöral disfonksiyon şeklinde tanımlanabilir. Sekonder zedelenme teorisi ilk kez 1911 'de Ailen tarafından ileri sürülmüştür. Ailen dokuda biriken bir biyokimyasal faktörün olaylar zincirini başlattığını ve bunun sonucu omurilikte nekroz geliştiğini öne sürmüştür (3). Bu süreç Nemecek tarafından otodestruksiyon olarak isimlendirilmiştir (18). Omurilik travması sonrası primer hasarın sekonder hasarı ortaya çıkarması Tablo-1'de görüldüğü gibi özetlenebilir. Sekonder zedelenme mekanizmalarından bugün üzerinde en fazla durulanlar vasküler değişiklikler, intrasellüler Ca^{+2} artması, serbest radikal teorisi, endojen opioid ve enflamatuar değişiklik teorileridir. Bu teoriler kısmen iç içedir. Dokuda serbest radikallerin açığa çıkması ve Ca^{+2} artması aynı zamanda vazospazm ile omurilik kan akımını bozmaktadır (11).

Tablo 1. Omurilik yaralanması sonrası primer hasarın sekonder hasarı yaratması (İplikcioğlu C, Omurilik ve Omurga Cerrahisi, 1997, s: 461).



A.2.1. Vasküler Mekanizma Teorisi: Akut omurilik travması sistemik ve lokal vasküler değişikliklere neden olur. Birçok deneysel travmada mikrosirkülasyonda mekanik bir hasar meydana geldiği, perfüzyonun bozulduğu ve bununda progresif omurilik iskemisine yol açarak sekonder hasara neden olduğu saptanmıştır (19,20,21,22). Bir başka görüşe göre ise omurilik yaralanmasındaki iskemi, kalsiyum iyonlarının lezyon yerine ulaşmasını engelleyerek koruyucu bir etkisi de olabilir (23).

Omuriliğin çok farklı arteriyel kan basınçlarında omurilik kan akımını (OKA) sabit tutma özelliğine otonöregülasyon denir. Şiddetli travma ile bu tamamen bozulur. Sistemik hipotansiyonda OKA'da belirgin azalma olur ve bu otonöregülasyon ile düzelmez. Ortalama sistemik arter basıncının 160 mmHg'den yükseğe çıkması travma bölgesindeki OKA'nı arttırmaz, sadece komşu bölgelerde hiperemi yaratır. Akut omurilik yaralanması nörojenik şoka yol açar. Önce tansiyon arteriel'de (TA) kısa bir yükselme olur, bunu sürekli bir TA ve kardiak debi düşmesi izler. Nedeni

hem sempatik tonüste düşme, hemde myokardiak etkilenmedir (24).

OKA'nın yaklaşık % 50 civarında azalması sonucu tehlikeli iskemik düzey ortaya çıkar. Bu düşme gri cevherde daha fazla olur. En ağır iskemi hemorajik bölgeye yakın gri ve beyaz cevherde gözlenir. Sonuçta doku oksijenasyonu azalır ve omurilikte metabolik artıklar birikir. Hipoperfüzyonun sekonder sonucu olarak ödem oluşur. Ortaya çıkan bu iskemi sadece primer travmanın mekanik etkisi ile açıklanamaz. Çünkü anterior spinal arter ve posteior sulkal arterlerde akım devam etmektedir. Osterhol ve Matheus 1970 yıllarında zedelenme bölgesinde toplanan noradrenalin'in buna neden olduğunu düşünmüşlerdir (25). Tator'un çalışmalarında çeşitli teknikler ile yapılan kan akımı ölçümlerinde sıçan ve maymunda ilk 3 saatte kan akımının en fazla azaldığı ve 24 saat boyunca bu perfüzyon azlığının devam ettiği gözlenmiştir (26).

Yapılan bütün bu çalışmalara rağmen iskeminin gerçek nedeni iyi bilinmemektedir. Vazospazmın nedeni mekanik harabiyet, vazoaaktifaminler, diğer vazokonstriktörler ve gri cevherdeki hemoraji olabilir. Yine Trombaksan A₂ gibi ajanlara bağlı trombosit agregasyonu ve tromboz da sorumlu tutulmuştur. Ekzitotoksik aminoasitler de (EAA) iskemi yapabilir. Glutamate bir nörotransmitterdir ve EAA'tir. Nöronların iskemiye dayanıksızlığının sebebi bilinmemekle beraber glutamate sorumlu tutulmaktadır. Glutamat reseptör aktivasyonu bu iskemik hasarda anahtar rol oynayabilir, iskemik beyin hasarı modellerinde glutamatın eksitotoksik etkisi saptanmış ve ekstrasellüler konsantrasyonunda masif bir artış olduğu gösterilmiştir (27). Glutamate reseptörlerinin uyarılması, önce Na⁺'un hücre içine toplanarak sitotoksik ödem oluşmasına neden olur. Daha sonra intrasellüler Ca⁺² akümüasyonu ile nöronal destrüksiyon olur. Postsinaptik reseptörlerden biri olan N-methyl-D-aspartate (NMDA), glutamatın nörotoksik etkilerini iletir. Serebral iskemideki bu etkilerin benzerleri akut omurilik yaralanmasında da görülür. Yapılan deneysel çalışmalarda post travmatik iskeminin, aksonal iletimde bozulmaya ve disfonksiyona neden olduğu anlaşılmıştır (26).

A.2.2. Serbest Radikal Teorisi: İlk nöral hücre öldüğünde yaşayan diğer nöronlara saldıran toksinler salar. Bu toksinlerin bazısı serbest radikaller (SR) adı verilen kaçak oksijen molekülleridir (28). Bu SR'ler dış yörüngelerinde bir fazla elektron bulunan reaktif moleküllerdir. Normal hücresel yollarda oksijeni

indirmek için üretilmişlerdir. Mitokondride elektron trasportu süperoksit ile yapılır. Süperoksit dismutaz (SOD) superoksiti hidrojen peroksit'e (H_2O_2) çevirir. Fe^{+2} ve diğer katalistler ise H_2O_2 'yi hidroksil radikaline (OH) çevirirler. Dış yörüngelerindeki bir fazla elektron bulunması SR'lere garip bir reaktivite sağlar ve zincirleme reaksiyon yetenekleri artar. Bu radikaller lipidlerle, proteinlerle ve nükleik asitlerle reaksiyona girerler ve daha çok SR açığa çıkaran lipid peroksidleri yaparlar (28). Normal hücrelerde doğal olarak oluşan antioksidan bileşikler bu zararlı etkileri kontrol eder, fakat patolojik durumlarda örneğin omurilik yaralanmasında aşırı SR üretimi bu antioksidan kapasiteyi aşar. SR'ler lipid peroksidasyonuna ve bunun sonucunda hücre membranlarının çözülmesine yol açar. Bazı çalışmalara göre serbest oksijen radikallerinin PG oluşumunu da stimüle ettiği ortaya konmuştur (29). Santral sinir sisteminde (SSS) antioksidan olarak askorbat, glutatyon ve alfa-tokopherol vardır. Bu antioksidanlar serbest radikalleri nötralize ederler. Travma ise bu maddeleri azaltır (30).

A.2.3. Kalsiyum Teorisi: Kalsiyum hücre için çok destrüktif bir iyonudur. Kalsiyum'un hem Na^+ , K^+ akımında önemli rolü olduğu, hem de bazı nörotransmitterlerin depolanması ve salınmasında rolü olduğu saptanmıştır(28). Ekstrasellüler Ca^{+2} aktivitesi, intrasellüler aktivitenin 1000 katı kadardır. Bu ilişkinin omurilik travmasında belirgin şekilde bozulması, Ca^{+2} pompasının bozulmasından olabileceği gibi, hasarlı kalsiyum kanallarından sızma sonucu da olabilir. Hatta kalsiyumun hasarlı hücre içi organellerinden salınması ile de olabilir (28). Hücre içine giren Ca^{+2} fosfolipaz, proteaz ve fosfatazları aktive eder. Fosfolipazlar membranın yapısını bozar, yağ asitlerini ve araşidonik asidi serbestleştirir. Siklooksijenaz ve lipooksijenazlar bu araşidonik asidi prostaglandin ve lökoproteinlere çevirir. Bunlarda Na^+ geçirgenliğinde artmaya neden olur (28). Ca^{+2} ile aktive olan fosfotazlarda nitrik oksid sentetaz (NOS) gibi enzimleri aktive eder ve bunun sonucu açığa çıkan nitrik oksid de (NO) Na^+ geçirgenliğinde artmaya neden olur (11,28,31). Fosfatazlar Ca^{+2} ve diğer iyonik kanallarında düzenlerler. Hücreye giren Ca^{+2} yine mitokondrideki elektron transportunu etkileyerek SR'leri açığa çıkarır. Mitokondrial fonksiyon bozulur, nötral proteazlar aktive olur, bunlarda mikrotubuler ve nörofilaman proteinlerini parçalar. Sonuçta aksonal dejenerasyon olur ve toksik eicosonoidler sentez edilir. SR ile diğer potent vazojenik ve enflamatuar maddeler

kan akımını azaltır ve membranın Ca^{+2} gibi diğer iyonlara olan geçirgenliğini de artırır. Sonuç olarak hücre içine Ca^{+2} girişi ve SR oluşumu birlikte hareket ederler.

A.2.4. Opiat Reseptör Teorisi: Omurilik yaralanmasına müdahale için bir diğer önemli buluş ise travma sonrası plazma beta-endorfin düzeylerindeki artıştır. Faden ve arkadaşları insan omurilik yaralanmasında en çok etkilenen opioidin dynorphin olduğunu ve dynorphin düzeyinin travmanın şiddeti ile direkt ilişkili olduğunu bildirmiştir (32). Aynı çalışmada n-subtipi opiate reseptörü blokeri olan naloksan'ı yüksek dozda kullanarak, kontüzyon modelinde posttravmatik hipotansiyonu, OKA'nı ve klinik iyileşmeyi düzelttiğini ilk olarak gösterilmiş ve bu opiat reseptörleri üzerine olan etkisine bağlanmıştır (33,34,35). Opiate reseptörlerinin indirekt veya nonopioid etkileri de olabilir. Örnek olarak opiate reseptörleri testesteron yapımını artırır. Testesteron ise reaktif gliozis ve astrosit proliferasyonunu azaltarak periferik sinir rejenerasyonunu artırır (28). Sonuç olarak opiat reseptör blokajının sekonder zedelenme üzerindeki etkisi komplike ve tartışmalıdır.

A.2.5. Enflamatuar Teori: Bir çok hormon benzeri polipeptitler, immünolojik ve inflammatuar yanıtlarda sekrete edilirler. Enflamatuar ajanların SSS'de destrüktif etkisi vardır. Prostaglandin ve lökotrienler enflamatuar hücrelerin toplanmasına ve doku harabiyetinin başlamasına sebep olur. Omurilikte travmadan sonra bradikinin, prostaglandin, lökotrien, platelet activating faktör, serotonin toplanır (11,28). İtokinlerin fonksiyonu intrasellüler haberleşmeyi sağlayarak, injüriye karşı verilen immünolojik, inflammatuar ve onarım yanıtlarını düzenlemektir (36). Sitokinler antijen nonspesifik glikoproteinler olup, bir stimulusa cevap olarak sentezlenp hızla sekrete edilirler, kendilerini sentezleyen hücrelerde depo edilmezler. Hemen etki gösterirler ve yarı ömürleri çok kısadır. Sitokinler lenfositlerde de üretilir ve lenfokinler olarak adlandırılırlar. Monositlerde veya makrofajlarda üretilen peptidlere ise monokinler adı verilir. İnterlökinler ise özellikle lökositler arasında iletişim sağlayan sitokinlerdir (36). IL-1 ve IL-6 gibi inflammatuar sitokinler, invivo immün sistem aktivasyonunda hipotalamik-pituiter-adrenal aks cevabının önemli mediatörleri olarak bilinmektedirler. Bu aksın çalışmasıyla, sistemik inflammatuar yanıt monosit fonksiyonlarını azaltarak kendi kendisini sınırlamaktadır (17).

B. Spinal Kord Travmasında Metabolik Değişiklikler: Yaralanan

omurilikte hem gri hem de beyaz cevherde glikoz kullanımı geçici olarak artar. Bunun omurilik kan akımının azalmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. İskemi anaerobik glikolizise neden olur. Dokuda hipoksi olması yüksek enerji fosfatlarının hemen azalmasına ve laktik asidozise yol açar. Kritik bir membran enzimi olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP'az enzimi travmadan 5 dakika sonra azalır (11,28). Hücre membran duvarı enzimleri aktivitelerini devam ettirebilmeleri için fosfolipidlere ihtiyaç duyarlar. Fosfolipidlere bağımlı hücre membran duvarı enzimi olan $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{+2}$ ATPaz'ın membran stabilizasyonunun korunmasında önemli rolü vardır. Bu enzim SR'lere ve lipid peroksidasyonuna hassas bir emzimdir (21). $\text{Na}^+ - \text{K}^+ / \text{Mg}^{+2}$ ATPaz sodyum ve potasyum tarafından uyarılır, aktivasyon için magnezyuma gerek duyar. Skou ve arkadaşları 1960 yılında kas zarlarında yaptıkları çalışmalarla, hücre dışı ve içi konsantrasyon farkının bir pompa tarafından düzenlendiği şeklindeki görüşlerini deneysel olarak göstermişlerdir (13). Na^+ ve K^+ iyonlarının fosforilasyon ve defosforilasyon şeklindeki döngüsel bir değişim ile hücre içi ve dışı arasında taşındığı bugün için kabul edilen görüştür (14).

Spinal travmadan sonra 30 dakika içinde nöronal hasar başlar. Ortaya çıkan biokimyasal fenomenler lezyon seviyesinde iletimin durmasına neden olur. Elektrolit konsantrasyonundaki anormallikler ile gradient değişikliklerinin bu iletim durmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Na^+ 'un hücre içine girmesi ve hücre dışında K^+ konsantrasyonun artmasının aksonal iletimi durdurduğu gösterilmiştir (28.)

C. Spinal Kord Travmasında Histopatolojik Değişiklikler

Spinal travmadan sonra ilk saatler içinde reversibl bir kommosyo daha sonra ise hemorajik nekroza ilerleyen bir kontüzyon ortaya çıkar. Sinir liflerinde kopmalar ve ödem görülür. Hasta travmadan hemen sonra paraplejik bile olsa bu evrede omurilik histolojik olarak normal görülebilir (28). Spinal travmadan sonra 15 dakika içinde gri cevherde peteşiyel kanamalar, beyaz cevherde ise ödem olur. ikinci saat içerisinde gri cevher kanamaları artar, 4. saat içerisinde çok sayıda şişmiş akson silindirleri oluşur (15). Klinik bulgulara bağlı kalmaksızın 6.güne kadar kötüleşme devam eder ve ciddi bir nekroz oluşur.

Elektron mikroskopi çalışmalarında ise 5.dakikada aksonlar normal iken gri cevherdeki venüller eritrositlerle şişerler. 15-30 dakida da eritrositler kapiller ile venüllerin etrafına ekstrasvaze olurlar. 4.saatte myelin kılıflar yırtılır, aksonlar

dejenere olur ve iskemik endotel zedelenmesi gelişir (16), ödem çevreye yayılır ve 24-48 saatte özellikle hemorajilerin olduğu bölgelerde nekroz oluşur. Hücrel olarak polimorf nüveli lökositlerin akut infiltrasyonu olur. Bunların yerini daha sonraki günlerde makrofajlar alır (28). Subakut değişiklikler ise travmadan günler sonra açığa çıkar. Nekrotik dokuların rezorbsiyonu ile Luckenfelder denilen kistik alanlar oluşur. wallerian dejenerasyon olur. Kromatolizis ve nekrophagia olur. Eksudatif değişiklikler ortaya çıkar (19,22). Geç değişiklikler ise travmadan haftalar sonra açığa çıkar. Astrositik ve fibrotik bir skar oluşur. Posterior köklerde amputasyon nöromaları olur. Kist formasyonu ve postravmatik siringomiyeli olabilir. Kist 1 ay sonunda iyi sınırlıdır ve beyaz cevherin demyelinizasyonu ile çevrelenmiştir. Daha sonra demiyeline beyaz cevheri astrositik gliosis çevreler.

Spinal kord (SK) travmalarının değerlendirilmesinde, korunmuş fonksiyonların ortaya konması, tedavinin yönlendirilmesi ve prognoz açısından özellikle önemlidir. Buna göre:

1. İnkomplet Lezyon: Tanım olarak, zedelenme seviyesi altında rezidü motor ve/veya sensoryal fonksiyon mevcut olan spinal kord travmasıdır. İnkomplet lezyon bulguları: alt ekstremitelerde his veya istemli hareket, anus civarında “sakral his korunmuş” (sacral sparing), istemli rektal sfinkter kontrolü veya istemli baş parmak fleksiyonu var, tek başına sakral reflekslerin korunmuş olması inkomplet lezyon için yeterli bulgu değildir. Brown-Séquard sendromu (kord yarı kesisi), santral kord sendromu, anterior kord sendromu.

2. Komplet Lezyon:

Zedelenme seviyesi altında herhangi bir motor ve/veya sensoryal fonksiyon mevcut değildir. SK travması sonrasında ilk muayenede komplet lezyonlu hastaların yaklaşık %3’ünde ilk 24 saat içinde bir miktar düzelme olacaktır. 24 saat üstünde bir süre hiç iyileşme olmaması, lezyonun bundan sonra düzelme göstermeyeceği yönünde önemli bir bulgudur (6).

3. Spinal Travma (ST) seviyesi:

ST seviyesi, fonksiyonun normal olduğu en alt seviyedir. C6’ya ait minör fonksiyonlar korunmuş olsa da kuadriplejik bir ST seviyesi, fonksiyonun normal

olduğu en alt seviyedir. C6'ya ait minör fonksiyonlar korunmuş olsada kuadroplejik bir hastada doğru seviye C5'dir. Bunun yanında komplet spinal lezyonlu bir hastada 4/5 motor gücün ağrı ve ısı duyusunun korunması durumunda "normal" kabul edilir. Örneğin; L3 seviyesi deyince, L3 fonksiyonlarının normal olduğunu ve L4'e ait en azından rezidü bir fonksiyonun varlığı anlaşılmaktadır.

4. Spinal Şok:

1. Spinal spinal travmayı takipeden hipotansiyon ((SBP =80 mmHg), bir çok faktöre bağlı olarak gelişir.

a) zedelenme seviyesi altında iskelet kasları paralizisine bağlı kas tonusunda azalma ve buna bağlı venöz göllenme ve nisbi hipovolemi,

b) sempatik uyarı kesilmesine bağlı olarak; vasküler tonus azalması, parasempatik hakimiyetine bağlı bradikardi gelişimi,

c) kan kaybı (gerçek hipovolemi),

2. lezyon seviyesi altında tüm spinal reflekslerin geçici kaybı flask pareziye yol açar. Bu parezinin süresi yaklaşık 2 hafta ile birkaç ay arasında değişir ve sonuçta lezyon seviyesi altında spastisite oluşur.

Spinal Travmalı Olgulara İlk Yaklaşım:

Aşağıdaki travma hastalarının hepsi aksi ispat edilene kadar spinal kord yaralanması olarak tedavi edilmelidir. Bu hastalar:

1.Önemli travmaya maruz kalmış tüm kazazedeler

2. Şuur kaybına uğramış travmatik hastalar,

3.Spinal kolon (ense, bel ağrısı, gerginlik) veya spinal kord (uyuşukluk, karıncalanma, priapizm, abdominal solunum, parapleji) yaralanmasını anımsatan yakınmaları bulunan minör travmalı hastalar,

4.Spinal Kord Travması (SKT) ile birlikte olabilecek diğer travmaların rutin tedavisi de ihmal edilmemelidir. SKT, yaralanma seviyesi altında diğer yaralanmaları (abdominal yaralanma gibi) maskeleyebilir. Tedavi aşamalarında ilave spinal kord

yaralanması ve dolayısıyla fonksiyon kaybından kaçınılmalıdır. İlk yaklaşım özetle:

1. İmmobilizasyon,
2. Hipotansiyon ile mücadele: sistolik arter basıncı 90 mmHg üzerinde tutulmalı
3. Solunumun düzenlenmesi ve oksijenizasyonun sağlanması (C₄ seviyesi ve üstündeki lezyonlarda respiratuvar paralizi gelişir),
4. Gereğinde nazogastrik sonda(NG) ve foley kateter takılmalı,
5. Vücut ısının normal devam etmesine,
6. Detaylı nörolojik muayene yapılmalı,
7. Radyolojik değerlendirme yapılmalı,
8. Medikal tedaviye mümkün olduğunca erken başlanmalı
(metilprednizolon, araştırma safhasındaki ilaçlar: naloxan, Lazaroid),

Metilprednizolon kullanımı:

İlk 8 saat 6 hafta, 6 ay ve 12 aylık sürelerde değerlendirmeler sonucunda metilprednizolon'un farklı etkilerinin olduğu bildirilmektedir:

Dozaj: 30 mg/kg İV bolus doz verilir (15 dakika içinde),

bolus hızı (ml/saat)=hastanın ağırlığı (kg) x1,92 15 dakika süreyle

45 dakikalık süre beklenir, takiben 5,4 mg/kg'lık infüzyona başlanır ve 23 saat sürdürülür

hız (ml/saat) = hastanın ağırlığı (kg) x 0,0864 23 saat süreyle

Radyolojik değerlendirme :

Spinal travmalı tüm hastalarda radyolojik değerlendirmede bazı özellikler dikkate alınmalı:

1. Servikal grafler, kraniyoservikal bölge ile C7-T1 mesafesi de dahil tüm servikal

bölge taranmalıdır.

a) Rijit boyunluk takılı servikal lateral grafilere alınır, b) Bu grafilere normal ve nörolojik defisit yoksa boyunluk çıkarılır ve diğer grafilere alınır, c) Eğer herhangi bir seviyede 3,5 mm veya daha az subluksasyon varsa ve hasta nörolojik olarak normal ise fleksiyon ve ekstansiyon grafilere alınır.

-Hareket yoksa boyunluğa son verilir,

- Normal fakat belirgin spazm varsa, spazm çözüldükten sonra tekrar kontrol grafi alınır.

d) Alt servikal bölge ve üst torakal birleşim bölgesi iyi demonstre edilemiyorsa i) Kollar traksiyonda lateral grafilere tekrarlanır, ii) Yüzücü pozisyonunda (swimmer's view) pozisyonunda grafi tekrarlanır, iii) Yine görüntü elde edilemiyorsa politomogram alınır, iv) Yine de demonstre edilememişse, demonstre edilemeyen bölge kompüterize tomografi ile değerlendirilir. v) MRG ile de sagittal planda değerlendirme yapılabilir.

2. Torakal ve lumbosakral grafilere bazı travma hastalarının tümünde alınmalıdır. Bu durumlar:

a)Taşıttan düşen hastalar veya yaklaşık 2m ve üstünde yükseklikten düşenlerde,b)Sırt ağrısından şikayet eden travma olgularında, c) Şuursuz hastalarda, d) Mekanizması bilinmeyen travmalarda, spinal travma şüphesi varsa

3. Kemik sintigrafisi: eski bir fraktürle yeni fraktürün ayırımında faydalı olabilir,

4. Lezyon seviyesi belirlenmişse, kompüterize tomografi ile detaylı bilgi elde edilebilir.

Fleksiyon-ekstansiyon servikal bölge grafilere

Bu grafilere amaç, gizli kalmış instabiliteyi ortaya koymaktır. Kemik fraktür olmaksızın posterior ligament yapılarının zedelenmesi olabilir (örn; Hiperfleksiyon sprain). Fleksiyon-ekstansiyon grafilere ile bu lezyonları ortaya koymak mümkündür. Yine bu grafilere, stabilite değerlendirilmesinin yapılmasında

kullanılırlar (örn: kompresyon fraktürlerinde). Paraspinal kas spazmından dolayı yeterli değerlendirme yapılamayan olgularda Philadelphia boyunluk kullanılır. 1-2 hafta sonra spazm çözülmüşse, fleksiyon-ekstansiyon grafileri tekrarlanır.

Kontrendikasyonlar:

Hastalarda fleksiyon-ekstansiyon grafilerinin alınabilmesi için koopere ve mental durumları normal olmalıdır. Servikal lateral grafide 3,3 mm ve daha fazla subluksasyon durumunda bu grafilerin alınması kontrendikedir. Yine nörolojik defisiti olan olgularda bu grafilerin alınması kontrendikedir.

Teknik: Hasta oturur pozisyonda baş yavaşça fleksiyon durumuna getirilir. Eğer ağrı başlarsa fleksiyon pozisyonu sonlandırılır. 5-10° artırımlar esnasında seri grafiler alınır (Normal fleksiyon grafilerinde az miktarda anterior subluksasyon mevcuttur).

KOMPÜTERİZE TOMOGRAFİ (BT) :

Direkt grafilerde, myelografide veya nörolojik defisit seviyesine dayanarak ortaya konan lezyon bölgesi, BT ile incelenebilir. İntratekal kontrast madde verilerek BT ile inceleme, nöral dokulara bası konusunda daha detaylı bilgi verebilmektedir.

ACİL MYELOGRAFİ veya MRG:

Endikasyonlar: 1. Omurga normal fakat inkomplet kord lezyonunun varlığında, 2. Nörolojik defisitler artıyorsa, 3. Defisit seviyesi ile fraktür seviyesinin uyumsuzluğu varsa, 4. Kemik yapı normal fakat yumuşak dokulara ait nöral kompresyonların (disk, hematoma vb.) elimine edilmesi. gerektiğinde acil myelografi veya MRG endikedir.

ACİL DEKOMPRESSİF CERRAHİ ENDİKASYONLARI

Akut spinal kord zedelenmesi durumunda laminektominin yapılması, bazı olgularda nörolojik tablonun akut bozulmaya yol açabilir. Laminektomi gerektiren bir durumda stabilizasyon yöntemi ile birlikte uygulanmalıdır. Komplet spinal kord lezyonlarında açık dekompresyon veya kapalı redüksiyonun nörolojik iyileşme

üzerine etkisi gösterilememiştir. Genel olarak, inkomplet spinal kord lezyonlarında (santral kord lezyonu hariç) cerrahi endikasyonlar:

1. Progresyon gösteren nörolojik defisitlerin olması, 2. Queckenstedt testinde veya MRG ile subaraknoidal boşlukta komplet bloğun olması, 3. Spinal kanalda kemik fragmanların olması, 4. Hayati servikal köklerin dekompresyon ihtiyacı, 5. Spinal bölgeye penetran travmanın olması, 6. Akut anterior spinal kord sendromu, 7. Spinal kord kompresyonuna yol açan redükte edilemeyen faset kilitlenmesinin ve/veya fraktür dislokasyonların olması.

Acil cerrahi uygulamaya kontrendike durumlar:

1. 24 saatten uzun süre geçen komplet spinal kord lezyonları, 2. Tıbbi olarak instabil olan hastalar, 3. Santral kord sendromlu olgular.

NÖROLOJİK DEĞERLENDİRME:

Spinal kord lezyonunun değerlendirilmesinde kolumna vertebralis ve omurilik ile ilgili bazı özellikler dikkate alınmalıdır. Bunlar özetle:

1. Servikal vertebra sayısı 7, servikal sinirler ise 8 çifttir.

a) C1'den C8'e kadar servikal sinirler aynı adlı vertebranın pedikülü üzerinden seyreder, b) Torakal ve lomber sinirler ise aynı adlı vertebraların pediküllerin altından seyrederler.

2. Kolumna vertebralisin büyüme hızı ile omuriliğin büyüme hızları arasında uyumsuzluk edeniyle bazı özellikler mevcuttur: Vertebra seviyesindeki spinal segmentin tayini yapılırken ;

a) C₂-T₁₀ arasında spinöz proses sayısına iki eklenerek ilgili segment tayin edilir, b) T₁₁, T₁₂, L₁. vertebralar arkasında ise en alt yerleşimli 11 spinal segment yerleşir. (L₁-L₅, S₁-S₅, ve coxygeal 1). c) Konus medüllaris erişkinlerde L₁-L₂ mesafesi hizasındadır. hasta yattığı yerden başını kaldırır. Eğer alt karın bölge kasları (T₉ altında), üst karın bölgesi kaslarından daha zayıfsa, umbilikus sefalik yöne yer değiştirir. Üst ve alt karın kaslarının zayıf olduğu durumlarda değerli test değildir.

Abdominal Kutanöz Refleks : Keskin uçlu fakat travmatize etmeyen bir obje ile bir abdomen bölgesi umblikusa doğru çizildiğinde umblikus çizme yönüne ters hareket eder. Üst abdomen bölgesi T₈₋₉, alt abdomen bölgesi ise T₁₀₋₁₂ ile ilgili reflekslerdir.

Kremasterik Refleks: (Cremasteric Reflex): L_{1,2} ile ilgili yüzeysel reflekstir.

Anal Kutanoz Refleks: Anus civarındaki deriye dokunulduğunda istemsiz anal konstrüksiyon oluşur.

Bulbokavernoz Refleks: Penis shaftını çizmeye cevap olarak anal sfinkterin kontraksiyonudur. Bulbokavernoz refleksin varlığı inkomplet lezyonun olduğunu gösteren bir bulgudur. Yine spinal kord lezyonun varlığında bu refleksin olması iyi prognoz açısından önemli bir bulgudur.

Priapizm : Spinal travmada sempatik tonusun kaybı olduğunu gösterir (parasempatik hakimiyet olur ve bunun etkisiyle penil ereksiyon mevcut).

KOMPLET SPİNAL KORD LEZYONLARI

Bulbar-Servikal Disosiasyon : C₃ seviyesi üstünde spinal kord zedelenmesine bağlı gelişmektedir (atlanto-oksipital ve atlantoaksiyal dislokasyon). Ani gelişen pulmoner ve kardiyak arrestle birliktedir. Eğer acil kardiyopulmoner resüsitasyon yapılmazsa olgular kaybedilir. Yaşayan hastalar ventilatöre bağlı ve quatriplejik hastalardır. Frenik sinir stimülasyonu ile ventilatörden ayrılabilirdikleri bildirilmektedir (8).

İNKOMPLET SPİNAL KORD LEZYONLARI

Brown-Séquard Sendromu: Spinal kord yarı kesisidir. Genellikle penetran bir travma sonucu gelişir. Epidural kord kompresyonu veya radyasyon sonucu gelişebilir.

Prognoz: İnkomplet kord lezyonları içinde prognozu en iyi olanıdır. Olguların yaklaşık %90'nda mobilizasyon ve anal sfinkter kontrolü mümkündür.

Santral Kord Sendromu: Genellikle konjenital stenozlu hastalarda ani gelişen hiperekstansiyon zedelenmesi sonucu ani gelişir. Osteofitler veya

ligamentum flavum katlanması stenoza dolayısıyla santral kord sendromu gelişim riskini artırır. Frontal bölgede veya yüzde travmaya ait bulgular mevcut olabilir. Servikal fraktür veya dislokasyon olabilir. Romatoid artrit ile birlikte olabilir. Klinik sendrom, syringomyeli kliniğine benzer.

Klinik Tablo: Alt ekstremitelerde daha az olmak üzere üst ekstremitelerde belirgin kuvvet azalması olabilir, lezyon seviyesi altında değişik derecelerde his kaybı vardır. Genellikle idrar retansiyonu şeklinde sfinkter disfonksiyonu mevcuttur.

Eğer semptomlar hematomiyeliye bağlı gelişmişse, klinik bulgular yukarı ve aşağı seviyelere ait olabilir. Eğer neden kord kontüzyonu ise, fonksiyon giderek düzelme gösterir (tipik olarak önce alt ekstremitte fonksiyonu, takiben mesane fonksiyonu ve üst ekstremiteler, en son olarak duyu defisitleri geri döner).

Santral kord sendromunda cerrahi, kontrendikedir (akut dönemde yapılan cerrahi uygulamalar, sıklıkla defisitleri artırır). Eğer hastada, bir iyileşme fazından sonra kötüleşme olmuşsa, bu olgularda cerrahi endikasyon vardır. Spinal stabilite yokluğunda yumuşak boyunluk ile birlikte yatak istirahati (4-6 hafta) yapılır. Takiben 6 hafta süreyle servikal boyunlukla takip edilir.

Hematomyeli ile birlikte olmayan kord kontüzyonlu olgularda , yaklaşık %50 oranında iyileşme gözlenir.

Anterior Kord Sendromu

Anterior spinal arter sendromu olarak da bilinir. Anterior spinal arter tarafından beslenen bölgede kord enfarktı mevcuttur. Anterior spinal arter veya anterior kord kompresyonu (disloke kemik fragmanı, travmatik herniye disk) sonucu oluşabilir.

Klinik: 1. parapleji, 2. disosiyasyon his kaybı; arka kordon fonksiyonları korunmuş (2 nokta diskriminasyonu, pozisyon duyu, derin duyu), ağrı ve ısı duyu kaybı mevcut.

Ayırıcı tanı: Cerrahi lezyon olan kemik fragmanlarının yol açtığı anterior kord sendromundan ön spinal arter okluzyonuna bağlı gelişen anterior spinal kord

sendrom'unu ayırmak gereklidir. Ayırıcı tanıda myelografi, CT veya MRG gereklidir.

Prognoz: İnkomplet lezyonlardan prognozu en kötü olanıdır. Olguların ancak %10-20'sinde iyileşme gözlenir.

Arka Kord Sendromu (Posterior Cord Sendromu)

Kontüzyo servikalis posterior olarak da bilinir. Nisbeten nadirdir. Boyun, üst ekstremitelerde ve ayaklarda ağrı ve pareteziler mevcuttur. Üst ekstremitelerde hafif parezi olabilir. Uzun trakt bulguları minimaldir.

Son yıllarda omurilik yaralanmasına bağlı komplikasyonlara ilişkin tanı, izleme ve tedavi yöntemlerinde sağlanan büyük ilerleme bu hastaların ortalama yaşam sürelerinin oldukça uzamasına neden olmuştur. Hastaların ortalama yaşam sürelerinin sağlıklı kişilere oranla biraz daha kısa olmasının başlıca nedenleri arasında metabolik bozukluklar önemli bir yer tutmaktadır.

Omurilik yaralanmasından sonra oldukça karmaşık ve önemli metabolik değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Başlıca metabolik yollar olan protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmalarında ortaya çıkan bozukluklara ilişkin son yıllarda oldukça fazla sayıda bilimsel çalışma yapılmıştır. Omurilik yaralanmasından sonra akut dönemde özellikle protein, subakut ve kronik dönemde ise karbonhidrat ve lipid metabolizmalarında önemli bazı değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Omurilik yaralanması hemen her zaman diğer organ sistemlerini de etkilemekte ve enfeksiyon ya da solunum yetersizliği gibi komplikasyonlarla birlikte seyretmektedir (37,38). Hastanın beslenme durumu, bu komplikasyonların sıklığı ve şiddeti ile yakın ilişkilidir. Omurilik yaralanmasını izleyerek ortaya çıkan metabolik değişiklikler genel travma sonucu oluşan metabolik yanıtı benzer. Şok fazı travmadan hemen sonra oluşur ve 24-48 saat sürer. Bu tablo hipovolemik şoka benzerlik gösterir; kalp debisi, oksijen tüketimi ve sistemik arter basıncı düşer, metabolizma hızı yavaşlar ve vücut ısısı düşer. Sistemik arter basıncı stabilize olunca şok evresi yerini yıkım fazına bırakır, bu dönemde katabolizma ön plana çıkar. Stres hormonlarının (adrenal glukokortikoidler, glukagon ve katekolaminler) plazma düzeyleri artar. Bu hormonal değişimler hipermetabolizmaya neden olur ve buna

bağlı olarak enerji depoları boşalmaya başlar (37,38). Omurilik yaralanmasının akut döneminde görülen idrarla artmış nitrojen atılımı ve negatif nitrojen dengesi yaklaşık 1-3 hafta sürmekte ve daha sonra nitrojen dengesi normale dönmektedir. Daha sonra göreceli olarak daha geç ve kronik dönemde, yağsız vücut kitlesinde azalma ve metabolik aktivitede yavaşlama gibi değişiklikler ortaya çıkmaktadır.

Nörolojik travmadan sonra ortaya çıkan artmış protein ve enerji gereksinimi yeterince karşılanmazsa, klinik tabloya protein/kalori malnütrisyonu hakim olmakta ve buna bağlı olarak enfeksiyona, kötü yara iyileşmesine, solunum yetersizliğine ve hatta bazı olgularda ölüme neden olan birtakım komplikasyonlara eğilim artmaktadır. Sağlıklı kişilerde günlük normal protein gereksinimi 0.8 gr/kg olarak kabul edilir; omurilik yaralanmasının akut döneminde, steroid kullanımı ve bası yarası varlığı da dikkate alınarak bu gereksinimin 1,5 - 2 gr/kg'a kadar yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Omurilik yaralanmasının akut döneminde hastadaki erken metabolik yanıt esas olarak, yaralanmaya bağlı oluşan hipermetabolizmadan ve paralizye bağlı ortaya çıkan azalmış enerji gereksiniminden oluşmaktadır. Yaralanmayı izleyen uzun dönemde ise başlıca değişiklikler yağsız vücut kitlesinde giderek artan bir azalma ve enerji harcamasında görülen düşmedir (39).

Öte yandan, glukoz intoleransı spinal kord yaralanma (SKY)'lı kişilerde normal insanlara göre daha sık görülür (39-41). Anormal karbonhidrat toleransı olan SKY'lıların çoğunda periferik dokularda ortalama glukoz alımına karşı insülin direnci gösterilebilir. İnsülin direnci durumunda glukoz alımına karşı normal homeostatik cevap, kan glukozunu mümkün olduğunca normal sınırlarda tutmak için pankreas β hücrelerinden insülin salınımında artıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, glukoz toleransında bir bozukluk olmasa bile başlı başına bir aterojenik faktör olarak kabul edilmektedir. Pankreasın kompensatuvar cevabı yetersiz kalırsa, karbonhidrat toleransında bozulma başlayacaktır.

Duckworth ve ark (41). 45 kronik SKY'lı hastanın 23'ünde, 100 gr oral glukoz yüklemesiyle diabetes mellitus (DM) geliştiğini bildirmişlerdir. 23 hastanın 12'sinde hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanmıştır.

Bauman ve Spungen (42), 100 SKY'lı (50 parapleji, 50 tetrapleji) ve 50 sağlıklı olguya 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) uyguladıkları çalışmalarında SKY'lı

olguların, %22'si Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre diyabetik olarak bulunmuş, kontrol grubunun ise sadece %6'sında diyabet saptanmıştır. Kontrol grubunun %82'sinde OGTT normal iken, tetraplejiklerin %38'inde, paraplejiklerin ise %50'sinde normal bulunmuştur. SKY'lı hastalarda OGTT'nin çeşitli noktalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek ortalama plazma glukoz düzeyleri ve insülin değerleri saptanmıştır. Bu da SKY'lılarda göreceli bir insülin direnci geliştiği şeklinde yorumlanmıştır.

SKY'lı 201 olgu üzerinde yine Baumann ve ark (39), çeşitli değişkenler açısından 75gr glukoz yüklemesinden sonra oral karbonhidrat toleransını incelemişlerdir. Değişken olarak lezyon seviyesi ve derecesi, cinsiyet, etnik grup, yaş, yaralanma süresi ve antropometrik ölçümler alınmıştır. Toplam grup içinde, 27 olguda DM (%13) ve 56 olguda (%29) glukoz toleransında bozulma saptanmıştır. Komplet tetraplejik olgularda karbonhidrat toleransında bozulma anlamlı olarak daha belirgin bulunmuş ve diğer alt gruplara göre sıklık olarak da daha fazla olduğu bildirilmiştir (komplet tetrapleji %73, inkomplet tetrapleji %44, komplet parapleji %24, inkomplet parapleji %31). Serum glukoz konsantrasyonu açısından, iki cinsiyet arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Buna karşılık, plazma insülin düzeyleri ara noktalarda (30/ 60/ 90.dk) erkeklerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Doruk serum glukozu, artmış total vücut yağ yüzdesi, komplet tetrapleji, ilerlemiş yaş ve erkek cinsiyeti ile ilişkili iken, doruk plazma insülin düzeyi artmış total vücut yağı ve erkek cinsiyet ile ilişkili bulunmuştur. Omurilik yaralanmalarında, glukoz toleransı etnik özelliklerden bağımsız gibi görünmektedir. Bunun yanında latin ırkta ortalama yaş daha gençtir ve glukoz anormallikleri genellikle yaşla birlikte artar. 20-74 yaşları arası Amerikan popülasyonunun %6.6'sı diyabetiktir, bunların büyük çoğunluğu Tip II'dir (39). Tip II DM'un patogenezinde en az 3 faktör etkilidir: Genetik predispozisyon, bozulmuş insülin etkisi ve pankreatik β hücre fonksiyonunda defekt. Tip II diyabetin genetik temeli multifaktöriyeldir. İnsülin direnci, Tip II DM gelişimine yatkın kişilerdeki bilinen en yaygın bozukluktur. DM gelişimine yatkınlık, SKY'lılarda olduğu gibi çevresel faktörlerle artabilir. İnsülin direnci varsa, pankreas insülin salınımını artırarak normoglisemiye kompanse eder ve hiperinsülinemi durumu ortaya çıkar. Bozulmuş glukoz toleransı genellikle insülin direnci ile ilişkilidir (24,25). SKY'lı kişilerdeki bozulmuş glukoz toleransı veya hafif

DM'un doğal seyri daha önce çalışılmamıştır. Karbonhidrat metabolizmasındaki bir bozukluktan diabete gidiş çeşitli faktörlere bağlıdır. Bunların içinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler, takip süresinin uzunluğu gibi faktörler yer alır. İnsülinin periferik etkisi ön planda kas üzerinden olduğundan, paralizi kas kütlesinin miktar ve kalitesinde azalmaya neden olarak morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal olarak kas üzerinde önemli ölçüde etkili olmaktadır. İskelet kasında denervasyonun insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir (39). Schmalbruch ve ark. (43), sıçanların soleus kasında 6-10 aylık denervasyonun morfolojisini araştırmışlardır. Bu araştırma sonuçlarına göre kronik olarak denerve kasta, orijinal lifler kaybolur, kalan lifler ise tekrarlayan rejenerasyon ve nekrozdan olumsuz olarak etkilenir. Başka araştırmacılar da deneysel çalışmalarda denervasyonun, kas lifi tipi (44), postreseptör insülin etkisi (45), egzersizle uyarılmış glukoz alımı (46), insülin reseptör bağlanması, reseptör fosforilasyonu (47) ve glukoz taşıyıcı protein [GLUT-4] üzerine olumsuz etkilerini bildirmişlerdir (48).

Son yıllardaki bir çalışmada (49), tetraplejik bireylerin toplam vücut glukoz transportunda, kas kütlesindeki azalmayla orantılı olarak belirgin bir azalma gösterilmiştir. Kas denervasyonlu hayvan modelleri üzerindeki birkaç çalışmanın aksine, tetraplejiklerdeki iskelet kası glukoz transport sistemi, ciddi morfolojik değişikliklere karşın dikkat çekici bir şekilde intakt kalmıştır (49). Lillioja ve ark. (50), insülin direnci ile tip II b kas lifi yüzdesi arasında anlamlı bir korelasyon göstermişlerdir. Tip II b kas lifleri insülin etkisine daha az duyarlıdır ve bu liflerde kapiler yoğunluk azalmıştır, bu da hem insüline bağımlı hem de bağımsız glukoz alımındaki azalmadan sorumlu olabilir. Uzun süreli inaktivitenin glukoz toleransında bozulma ve hiperinsülinemi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (51). Helmrich ve ark. (52) epidemiyolojik çalışmalarında, DM insidansının, enerji harcanmasında artışla birlikte azaldığını göstermişlerdir. Haftalık her 500 kcal enerji harcaması artışı için, DM riski %6 oranında azalmaktadır. Davranışsal fizik aktivite artırılmasının koruyucu etkisi özellikle DM için yüksek risk altındaki kişilerde daha belirgindir. 20 binin üzerinde erkek popülasyonunda Manson ve ark. (53) düzenli egzersiz ve DM gelişimi arasında ters bir ilişki bulmuşlardır. Sağlıklı gönüllülerin 7 gün boyunca yatak istirahatine alınmaları, oral glukoz toleransında orta derecede bir kötüleşme ve açlık durumunda plazma insülin düzeylerinde artışla sonuçlanmıştır (54). Eğer insülin direnci ve yüksek

insülin seviyeleri olan olgular yatak istirahatine alınacak olursa, karbonhidrat toleransları daha da kötüleşmektedir. Normoglisemik clamp çalışmalarında (54), yatak istirahati sonrasında insülin doz yanıt eğrisinin sağa kaydığı gözlenmiştir. İnsülinle uyarılan hepatik glukoz çıkışı ise yatak istirahati ile değişmemektedir. Bu araştırmacılar (54), kısa dönem immobilizasyon ve bunun karbonhidrat metabolizması üzerine etkilerinin ağırlıklı olarak iskelet kası üzerinden olduğunu öne sürmektedirler. Yatak istirahati insülin reseptör bağlanmasında azalmayla ilişkili görünmemektedir. İnsülin hareketinin postreseptör defektleri de sorumlu olabilir. Bir hafta boyunca tek bacağın alçılanması erkeklerde, immobilize ekstremitedeki insülinle uyarılan glukoz alımında azalmaya neden olmuştur (55). Normal kişilerde bu karbonhidrat intoleransı ambulasyondan sonra bir haftada normale döner. Goodyear ve ark. (56), glukoz taşıyıcı proteinin (GLUT-4) sayısı ve aktivitesinin egzersiz sonrası arttığını, glukojen sentetaz aktivitesinin de artmasıyla glukojen yapımının ve glukozun non-oksidatif yolla uzaklaştırılmasının hızlandığını göstermişlerdir. İnsülinin kastaki glukoz alımına etkilerinin yanı sıra, egzersizin kendisinin de periferik glukoz kullanımına etkileri vardır. Kas kontraksiyonu, insülinin bağımsız olarak glukoz transportunu artırır. Bu nedenle denervasyonun, insülinin postreseptör defekti ile ve aynı zamanda kontraksiyonla stimüle olan glukoz uzaklaştırılmasında kayıpla ilişkili olduğu görünmektedir.

Açlık kan şekerinin bazal karaciğer glukoz çıkış hızıyla yüksek ölçüde korele olduğu gösterildiğinden (57), ve ortalama açlık kan şekeri SKY'lılarda sadece hafifçe arttığından, periferik insülin direncinin bu hastalıktaki glukoz intoleransından başlıca sorumlu faktör olduğunu göstermektedir. Glukoz intoleranslı ya da DM'lu olguların açlık kan şekerleri normal sınırlar içinde olabilir ve karbonhidrat metabolizması bozukluğu semptomları olmayabilir.

İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve karbonhidrat metabolizması anormallikleriyle, adiposite arasında bilinen bir ilişki vardır. Vücut yağ topografisi çalışmaları, vücut yağı dağılımının obezite ile diğer metabolik bozukluklar arasındaki ilişkide önemli bir faktör olabileceğini ortaya koymuştur (39). SKY'lı kişilerde adipositenin klinik ölçümleri ile adiposite derecesi önceden kestirilebilir. SKY'lılarda vücut kompozisyonu değişik yöntemlerle ölçülebilir ve bu yöntemler total veya bölgesel yağ birikimini bize verebilir. Sağlıklı kişilerde yapılan çalışmalar,

hipertansiyon, hiperinsülinemi, obezite ve glukoz intoleransı arasında ilişki bildirmişlerdir. SKY'lı kişilerde obezite (total ve bölgesel) ile glukoz intoleransı, hiperinsülinemi, lipid anormallikleri ve hipertansiyon arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (39,58,59).

DM için potansiyel bir genetik yatkınlığı olan ya da karbonhidrat metabolizması bozukluğu olan kişiler, diabet riskini azaltmak için çaba sarfetmelidir. Prediabetik kişiler, koroner kalp hastalığı (KKH) için risk faktörü olan aterojenik paterne sahiptirler. Diabetin kendisi kadar yıllar öncesinden başlayan hiperinsülinemi, hiperglisemi ve obesitenin de bunda rolü vardır. Her evrede devreye girmek, kardiovasküler hastalığa ilerleyişi önleyebilir ya da geciktirebilir. Arzu edilen vücut ağırlığını elde etmek ve korumak için diyet tedavisi başlatılmalıdır. Amerikan Diabet Birliği'nin tavsiyelerine göre (60), total kalori alımının %55-60'ı karbonhidrat formunda olmalı, protein alımı 0.8 gr/kg düzeyinde tutulmalı, total yağ alımı %30'un altına indirilmeli ve günlük kolesterol alımı 300 mg'ın altında olmalıdır. Egzersizle diyet tedavisinin kombine edilmesi beklenen faydayı arttıracaktır (39,61). Tip II DM'un ilaç tedavisiyle önlenilebileceği hipotezi dikkat çekici fakat kanıtlanmamış bir konudur. SKY'lılardaki hiperinsülineminin genel popülasyondan bir farkı olmadığından normal kişilere uygulanan tedaviler bu hastalara da uygulanabilir. Öte yandan, HDL ve LDL kolesterol düzeyleri aterosklerotik plak oluşumunda önemli role sahiptir. LDL kolesterol yüksekliği ve HDL düşüklüğü koroner kalp hastalığı (KKH) için iki önemli risk faktörüdür (39,62). SKY'lı kişilerin hızlanmış ve erken KKH riski taşıdıklarına inanılır. Whiteneck ve ark. (63), SKY'lılarda yaralanmadan 30 yıl sonra (%46) ve 60 yaşından sonraki (%35) ölüm nedenleri arasında en sık rastlanan nedenin kardiovasküler hastalıklar olduğunu bildirmişlerdir. Bauman ve ark ise, üst ekstremité egzersizi ve dipiradamol talyum sintilasyon stres testi ile ortaya konulan asemptomatik KKH oranının paraplejiklerde (ortalama yaş 52) %60, tetraplejiklerde (ortalama yaş 47) %70 olduğunu ortaya koymuşlardır (39). Fakat bu iki çalışma da az sayıda hasta ile gerçekleştirildiğinden genelleme yapmak sakıncalıdır. SKY'lılarda KKH prevalansını daha kesin tahmin etmek için daha geniş çalışmalara gereksinim vardır. SKY'lı kişilerde lipid profili incelenmeli ve endikasyon varsa riski azaltmak için uygun tedavi yöntemlerine başvurulmalıdır.

SKY’lılarda normal kişilere göre daha düşük HDL seviyeleri genel olarak kabul gören bir bulgudur. Amerikan toplumunda 35 mg/dl’nin altındaki HDL değerleri %10 gibi görülürken, SKY’lılarda bu oran %24-40 arasındır (56,83,84). Bauman ve ark (66). paraplejik ve tetraplejiklerde normal kişilere göre daha düşük ortalama HDL kolesterol düzeyleri göstermişlerdir. SKY’lıların hemen hemen %40’ında HDL düzeyleri 35 mg/dl’nin altındadır. SKY’lı ve kontrollerde, serum trigliseridleri ile HDL kolesterolü arasında güçlü bir ters korelasyon bulunmuştur (64). Bu ters ilişki, yüksek plazma insülin düzeylerinin etkisini yansıtır olabilir (67). 541 kronik SKY’lı olguyu inceleyen bir çalışmada, düşük serum HDL düzeyleri tetraplejiklerde paraplejiklerden daha fazla saptanmıştır. Ayrıca motor komplet yaralanmalı olgularda serum HDL düzeyleri inkomplet olgulara göre daha düşük bulunmuştur (68). Etnik özelliklerin serum lipid profiline potansiyel etkileri 600 SKY’lı hastada incelenmiştir (69). Normal popülasyonda olduğu gibi, Afro-Amerikan ırkta, beyaz ve latin ırka göre daha yüksek HDL ve daha düşük serum total/HDL kolesterol oranı bildirilmiştir. 320 SKY hastasının incelendiği başka bir çalışmada (70), SKY’lı erkeklerde normallere göre daha düşük HDL düzeyleri saptanırken 40’lı yaşlardaki kadınlarda anlamlı fark bulunmamıştır. Beyaz ve Latin ırkta SKY’lılarda kontrol grubuna göre daha düşük serum HDL düzeyleri bulunmasına karşın, Afro-Amerikanlarda anlamlı fark bulunmamıştır. Serum HDL düzeyleri SKY’lı grupta vücut kitle indeksi (BMI) ile ters bir ilişki göstermektedir. Serum lipoproteini, yaş, SKY süresi veya lezyon seviyesi ve komplectliğı ile anlamlı bir ilişki içinde görünmemektedir (70).

Artmış kardiopulmoner hastalık riski , serum HDL düzeylerini SKY’lı ve normal kişilerde olumlu etkilediğı gösterilmiştir (39,64,65). Ayrıca, SKY’lı olgularda aktivite düzeylerinin hafifçe artması bile HDL kolesterol düzeylerini artırabilir (68). Bu nedenle hastalar günlük aktivitelerinde kendilerine uygun en yüksek düzeye ulaşmaları ve bu düzeyi korumaları konusunda cesaretlendirilmelidir.

İmmobilizasyondan başka faktörler de trigliserid ve HDL düzeylerinde rol oynayabilirler. Yüksek kalori ve yüksek yağlı diyetler plazma trigliseridlerini artırıp, HDL düzeylerini azaltabilir. Aşırı alkol alımı da serum HDL düzeylerini baskılayabilir. Hafif alkol tüketiminin serum HDL düzeyini artırdığı bildirilmiştir (71). Fakat obez olgularda alkolün bu etkisi görülmeyebilir. Sigara içimi de insülin direnci

ve düşük HDL ile ilişkisi gösterilmiş bir risk faktörüdür (39). Daha ağır sigara içicilerinde, daha düşük HDL düzeyleri gösterilmiştir. Sigara, KKH için bağımsız bir risk faktörüdür ve azaltılmasıyla KKH riski de azalır.

Normal sağlıklı popülasyonun yaklaşık %25'inde serum LDL düzeyleri yüksektir. SKY'lıların KKH için en az iki risk faktörü taşıdığı ve prematür KKH geliştirebilecekleri düşünülürse, SKY'lılarda LDL için hedef değerler normal kişilerden daha düşük tutulmalıdır. KKH veya çok yüksek LDL değerleri yokluğunda başlangıçta diyet tedavisi önerilmelidir. Düşük yağ ve düşük kolesterol diyeti ile serum LDL düzeyleri %10-20 arasında düşürülebilir.

D. Spinal Travmalı Hastalarda Tedavi Prensipleri

1-Medikal tedavi

Primer hasarı sekonder hasardan ayıran çizgi spekülatif bir çizgidir. Çünkü omurilik yaralanması sonrası progresif nörolojik kötüleşme pek görülmez. Daha fazla doku destrüksiyonuna yol açan bu sekonder yaralanma olaylarının, akut fazda başarılı tedavilerin uygulanmasıyla, nörolojik düzelmeyi sağlayabileceği görülmüş ve bu nedenle medikal tedavi destek görmüştür (28). Patofizyolojiye yönelik olarak kortikosteroidler, naloksan, tiroid releasing hormon (TRH), dimetil sulfoksida, vitamin E, nimodipine, gangliosid, lazorid, siklosporin spinal travmada kullanılmıştır. Bu bölümde tedavilerden sık kullanılanlarından bahsedilecektir.

D.1 Sistemik Hipotansiyonun Tedavisi: Spinal travma sonucu sempatik tonus kaybı ile olan periferik vazodilatasyonu önlemek gereklidir. Hipovolemi sonucu plazma aldesteronu artar ve hipotansiyon olur (11,28). Buna eşlik eden bradikardi ile omurilik perfüzyonu bozulur. Bu nedenle sistemik arteriyel basıncı regüle edici önlemlerin hızla alınması, santral venöz basınç ölçerek sıvı replasmanı, alfa stimülatör ajanların (dopamine, dobutamine gibi) kullanılması, bradikardiye karşı gerekirse atropin, hatta pacemaker kullanılmasında yarar vardır (72). Eğer alfa stimülatörler kullanılmaz ve hastaya sıvı yüklenirse kalp yetmezliği ve akciğer ödemi olabilir. Sistemik tansiyonun sistolik basınç >90 mmHg olacak şekilde ayarlanması gerekir. Bu amaçla kan transfüzyonu veya dopamin uygulanması ile hayvanlarda omurilik kan akımının arttığı, ancak nörolojik fonksiyonda düzelme olmadığı bulunmuştur (28). Ayrıca adrenalin ve nimodipin birlikte verilerek omurilik kan akımı (OKA) artırılmaya çalışılmıştır (73).

Sistemik tansiyonu yükseltmekteki amaç akut omurilik yaralanması ile oluşan hipotansiyonu düzeltmek ve buna bağlı gelişebilecek omurilik iskemisini önlemektir. Amaç ortalama arter basıncını normotansif değerlere yükseltmek olmalıdır. Hipertansiyon yaratılır ise intramedüller hemorajiler artabilir Ancak bu gayretler pek sonuç vermemektedir. Çünkü kardiak debi azaldığından kan volümünü arttırmak yeterli olmamaktadır, Spazm nedeniyle oluşan omurilik mikrodolaşımındaki bozulmayı önleyecek yöntemler gerekmektedir (11,28).

D.2.Opiat Antagonistleri: Omurilik yaralanması sonrası opiate reseptöraktivasyonu endojen maddelerin salınmasına neden olur. Bu maddeler belirgin periferik vasküler etkilere ve sonuçta omurilik hipoperfüzyonuna yol açar. Faden ve arkadaşları bir nonselektif opiat antagonisti olan naloksan'ın kedi ve sıçanlarda ağırlık düşürme travması sonrası ortaya çıkan postravmatik hipotansiyonu önlediğini, omurilik kan akımını ve klinik iyileşmeyi düzelttiğini saptamıştır (33,34,35). Naloksan'ın spinal kord travmasındaki faydalı etkisinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Yapılan çeşitli araştırmalar da naloksan'ın etkisi opioid benzeri peptitlerin etkisini antagonize etmesine, lizozomal membranı stabilize etmesine, cAMP'yi etkilemesine, proteolizisi inhibe etmesine, Ca^{+2} akımını değiştirmesine, antioksidan aktivitesine, lipid peroksidasyonunu inhibe etmesine, posttravmatik OKA'nı düzeltmesine bağlanmıştır (23,32,34,74,75,66).. İldan ve arkadaşları ise Naloksan'ın $Na^{+}-K^{+}/Mg^{+2}ATPaz$ inaktivasyonunu ve lipid peroksidasyonunu azaltarak faydalı etkilerinin olduğunu yayınlamıştır (76). Bu olumlu çalışmalara rağmen naloksan'ın bir faydası olmadığını bildiren yayınlarda vardır (77,78).

D.3.Troid Releasing Hormon (TRH): TRH'un omurilik kan akımının artmasında ve nörolojik fonksiyonu düzeltmede naloksan kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (79). TRH'un çok kısa yarı ömrü olması nedeniyle daha stabil analogları geliştirilmiştir. TRH'un omurilik yaralanmasındaki spesifik etkisi iyi bilinmemektedir fakat spinal refleksleri potansiyelize ettiği ve kollinerjik nöronlar üzerinde tropik etkileri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle TRH, yaralanmanın gelişmesini önlemekten çok iyileşme fazında daha etkili olabileceği belirtilmiştir.

D.4.Kalsiyum Kanal Blokerleri: Kalsiyum kanal blokerlerinin Serebral damarlarda dilatasyon ve serebral kan akımında artış yaptığı bilinmektedir.

Omurilikteki ve beyindeki vasküler fizyoloji birbirine benzer olduğundan kalsiyum, kanal blokerleri post travmatik omurilik iskemisinin önlenmesinde yararlı olabilir. Sıçanlarda optimum doz olan 0.05 mg/kg da kan akımında %40 artma, ortalama arteriyel basınçta ise % 25 azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir (73). Omurilik travmasına bağlı hipotansiyonda kan transfuzyonu, adrenalin veya anjiyotensin verilebilir. Nimodipin ile adrenalin kombinasyonu ise kan akımında %60 artma sağlamaktadır (80). Ancak deneysel çalışmalarda, omurilik yaralanmasında nimodipin'in kullanılması hem ilacın hem de omurilik aralanmasının yarattığı hipotansiyon nedeni ile mümkün olmamış ve faydalı bir etki saptanamamıştır (81). Diğer bir çalışmada ise nimodipin'in sistemik hipotansiyon yapıcı etkisini önlemek için dextran kullanılmış ve aksonal iletimin düzeldiği bildirilmiştir (18). Ancak bu etkisinin sitoprotektif etkiyemi yoksa kalsiyum kanallarının blokajına mı bağlı olduğu anlaşılamamıştır (73).

D.5.Metil Prednisolon (MPD): Omurilik yaralanmasından sonra ortaya çıkan sellüler olaylardan oksijen kökenli serbest radikaller (SR'lerin) sorumlu olduğu bilmektedir (30,82). Bu nedenle lipid peroksidasyon inhibitörleri, serbest radikaller (SR) tutucuları ile antioksidanların omurilik yaralanmasının tedavisinde yararlı olmaları gerekir. Metil Prednisolon (MPD) spinal kan akımını artırdığı, lezyon yerinde Na^+ ve su tutulumunu azalttığı ve potasyum kaybını önlediği bilinmektedir. Steroidler lipid peroksidasyonunun potent inhibitörleridir. (22,83). 1969 yılından beri steroidlerin faydalı etkileri üzerine deneysel çalışmalar bildirilmiştir (15). Yüksek doz MPD tedavisinin $\text{Na}^+-\text{K}^+/\text{Mg}^{+2}$ ATP'az inaktivitasyonunu azaltıcı etkisi üzerine de çalışmalar yapılmıştır (42). MPD ekstrasellüler Ca^{+2} 'un düzenlenmesini kolaylaştırır ve $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ enzim pompasının aktivitesini artırır (15). Steroidler ayrıca vitamin E gibi moleküllere tutunarak serbest radikal tutucu rol oynarlar (15).

Bu iyi sonuçlar kuşkusuz insanlarda da steroidlerin yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur. Ancak diğer bazı çalışmalar ise steroidlerin klinik etkinliğini kanıtlamamış, bunun yerine lipid peroksidasyonunu ve sekonder yaralanma sürecini azaltmada steroid dozunun ve tedavi zamanlamasının önemini vurgulamıştır (11,28). Yapılan çalışmalarda optimal MPD dozunun 30 mg/kg olduğunu ve tedaviye başlama zamanının ilk 8 saat olması gerektiği ileri sürülmüştür (30). Yüksek doz kortizonun omurilik kan akımını ve perfüzyonunu artırdığı ve nörolojik

defisitleri azalttığı bildirilmiştir (22,85,86). Çok yüksek doz MPD dozları glikokortikoid reseptörleri için değil, Ca^{+2} reseptörleri için verilmektedir (27). A.B.D.'de NationalAcute SpinalCordInjury Study (NASCIS) olarak adlandırılan bir çift kör çalışmanın sonuçları yayınlandığından beri ilk 8 saat içinde gelen olgulara MPD vermek rutin haline gelmiştir (28,87). Bu olgular plesebo ve naloksan alanlara göre hem motor hem de duysal fonksiyon da belirgin düzelme göstermiştir. Fonksiyonda düzelmenin 1.yılda belirgin olduğu ve bu 8 saatlik zaman sınırından sonra tedavi olan olgularda hiç düzelme olmadığı belirtilmiştir (87).

Günümüze kadar omurilik yaralanmalarında normal veya yüksek doz kortizon ile yapılan deneysel ve klinik çalışmalar hep birbiri ile çelişkili sonuçlar vermiştir.

D.6.Larazoidler: Larazoidler (21-aminosteroid) nonglukokortikoid steroidler olup antioksidan etkisi MPD dan daha yüksektir (87). Bu gruptan trilazad mesylate (U74006F)'ın üç tip etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Birinci olarak lipid peroksid radikaller ile süperoksid radikalleri nötralize eder. Membran stabilizasyonunu lipid hidrolizini engelleyerek sağlar. Zedelenen dokuda vitamin E seviyesini korur ve antioksidan etki gösterir. MPD gibi hiperglisemi ve imminosupressif etkileri de yoktur (88, 89).

D.7.Gangliosidler: Gangliosidler asidik glikolipidler olup hücre membran dış lipid tabasındaki ana meddedir. Sfingosin denilen uzun ansatüre hidrokarbon zinciri taşıyan aminoalkollerdir (90). Klinik çalışmalarda en çok GM1 ganliosid kullanılmıştır. Verilen eksojen ganliosidler lipid tabakasına yerleşip endojen gangliosid gibi davranırlar ve dokudaki hücre rejenerasyonunu artırır (90,91). Eksitator aminositlerin nörotoksitesini azaltırlar, ancak glutamat ve aspartat gibi bunların fizyolojik Ca^{+2} kanalları üzerine etkisi yoktur. Dendrit ve akson membranlarının devamlılığının sürdürülmesi için bir yapı bloğu gibi davranırlar ve travmadan 1-2 gün sonrada verilebilirler. Bu tedavi beyaz cevherde daha fazla hasar olmasını önlemekte ve belki de sinir tamirini sitümüle etmektedir (91). Yaralı nöral dokunun rejenerasyonunu ve reorganizasyonunu provoke edecek yöntemlerin geliştirilmesi yeni çabalaradır. Ancak bu olumlu etkilerinin bildirilmesine rağmen daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

D.8. Eritropoietin;

Bir glikoprotein hormon olan erythropoietin erişkinlerde % 90'ı böbrekte ve %10'u da karaciğerde üretilir. Gelişmekte olan fötüste ise esas olarak karaciğerde yapılır. Kemik iliğinde projenitör hücelerin fonksiyonel eritroblastlara farklılaşmasını stimüle eder. Eliminasyonu yavaştır. Oral alımı yoktur. SSS'i nöronlarında EPO reseptörlerinin varlığı tanımlanmıştır ve asositlerin EPO ürettiği tespit edilmiştir. EPO, kültürü yapılmış nöronlarda, N-Metil-D-Aspartat ve glutamat toksisitesinden koruduğu gözlemlenmiştir (92). Yapılan araştırmalar in vivo koşullarda EPO'nun nöronları iskemi kaynaklı hücre ölümünden koruduğu saptanmıştır (93). Nöron kültürlerinde, mevcut EPO, hücre içi artan Ca^{++} konsantrasyonunu baskılayarak NO (nitrik oksit) kaynaklı hücre ölümünden kurtarır (94). EPO bu koruyucu etkisini, serbest radikalleri azaltarak ya da diğer toksisiteyi antagonize ederek ortaya çıkarabilir (95).

Omurilik'te oluşturulan iskemiden sonra, değişik dozlarda Eritropoietin uygulanması sonrası mekanizması tam olarak aydınlatılmamışsa da artan hücrelerin yaşamsal işaretleri, azalmış hücre içi Ca^{+2} oranları, nitrik oksit yapımı azalması, antioksidan ve antienflamatuar aktiviteleri, muhtemel etkileri hakkında fikir verir. Moleküler mekanizmanın daha iyi anlaşılabilmesi için , araştırmacılar, nöron kültürü üzerinde eritropoietin'in etkisini araştırarak, intracelüler Ca^{+2} konsantrasyonunun muazzam artışı, glutamate artışına sebep olan N-Metil D-Aspartat reseptör aktifliğince uyandırılan hücre yıkımına sebep olan intracelüler olayların başlamasının tetiklenmesinde kritik bir rol oynadığını tespit ederek nöronları glutamat toksisitesinden koruduğu göstermişlerdir (96).

Intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonu artışında glutamat -Ca colmudilin kompleks artışı nitrik oksit sentezini harekete geçirerek hücre içi glutamat toksisitesine aracılık eder. İn vivo şartlarda nitrik oksit sentez inhibitörleri'nin serebroventriküler infüzyonu iskemik hipocampal nöronları kurtardığı ve nöronal nitrik oksit sentezindeki azalmanın beyin iskemisine karşı dayanıklılığı artırdığı gösterilmiştir. Eritropoietin (Epo), platellet büyüme faktörü gibi, nöronlarda bulunan süperoksit dismutase, glutatone peroksidase ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırabilir. EPO ve EPO-R local etkisi motor nöronları sarıyor. EPO-R'nin sınırlı lokalizasyonları hücre gövdesi proksimal dentritlerle birlikte bir çok görevi yerine getirmekte, EPO'a bağlı baskılamayı içermekte, nörotransmitter

salınmaktadır. (96,97,93,94,95).

2.Cerrahi Tedavi: Omurilik yaralanmasında (OY)' nda, omuriliğin dekompresye edilmesi, myelotomi ve fetal doku transplantasyonları cerrahi tedavi yöntemleridir.

a) Dekompresyon: Dekompresyon, tarihi olarak omurilik yaralanmasında OY nda ilk denenen cerrahi tedavi yöntemlerindendir. Yıllarca omurilik yaralanması olan hastalara dekompresif laminektomi yapılmıştır. Comarr ve ark (96). laminektomi yapılmış ve yapılmamış 858 OY olan hastayı karşılaştırmıştır. Laminektomi yapılmışlarda %16, yapılmamışlarda %29 düzelme bulunmuştur (96). Eski yıllarda görüntüleme yöntemleri basının nereden olduğunu göstermede yetersizdi. Ayrıca sadece posterior girişim teknikleri bilinmekte, anterior girişim uygulanmamakta, laminektomi sonrası stabilizasyon yapılmadığı için operasyon sonrasında tekrar stabîlite kaybına bağlı bası ortaya çıkabilmekteydi. Dekompresif laminektominin yararları konusunda kuşklar ortaya çıkınca, dekompresif cerrahinin yararını araştıran deneysel çalışmalar başlamıştır. Omurilik kompresyonu oluşturulmuş deney hayvanlarında kompresyon gücü ve süresi ile düzelme arasındaki ilişki araştırılmıştır. Dolan ve ark, sıçanlarda 1 dakika ile 4 saat arasında değişen sürelerde, 3 değişik kompresyon gücünde klip kompresyon uygulamıştır. Sadece düşük güçte klip kompresyon uygulanan sıçanlarda kompresyon süresinin iyileşmede etkili olduğunu saptanmıştır (98). Bu sonuca göre, erken dekompresyondan sadece inkomplet OY olan hastaların yararlanabileceği yorumu yapılabilir. OY'nda omurilik ve omurgaya ne zaman girişim yapılması gerektiğini araştıran randomize klinik çalışmaların henüz olmaması, klinisyenleri farklı yaklaşımlara itmiştir. OY nda Guttman, uzun süreli yatak istirahati, kapalı postural redüksiyon ve fuzyon önerirken; ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde spinal cerrahlar, erken dekompresyon ve stabilizasyon uygulamaktadır. Çoğu spinal cerrah, komplet OY olan hastalarda 24 saat sonunda da komplet OY tablosu devam ediyorsa, bu hastaların nörolojik düzelme göstermeyeceği düşüncesini taşımaktadır (99).

b) Myelotomi: İlk olarak Ailen ağırlık düşürerek omurilik yaralanmasının (OY) oluşturulduğu köpeklerde myelotomi uygulamış, OY olan köpeklerin myelotomiden faydalandığını gözlemiştir (100). Rivlin ve Tator 1979 da sıçanlarda dorsal myelotomi ile posteriordan anteriora kadar uzanan tam myelotomiyi

karşılaştırmış, dorsal myelotominin yararsız olduğunu, tam myelotominin ise faydalı olduğunu bildirmiştir (101). Myelotomi, klinik olarak da denenmiştir. Benes 1968 de 20 OY olan hastaya myelotomi uygulamış, çoğunun düzeldiğini söylemiştir (102). Myelotominin yararlı etkisi, artmış intramedüller basınç azalmasına (100) ; kan, bakır ve vazoaktif maddelerin ortamdan uzaklaştırılmasına (102) açılan yüzeyde oksijenle ilişkinin artmasına bağlanmıştır (103). Myelotomi ile debride doku ile birlikte ileride işlev görebilecek dokuların da eksize edildiği ve myelotominin zararlı olacağı da bildirilmektedir (104).

c)Fetal doku transplantasyonu: Son 25 yıl içinde belli nörolojik bozukluklar için fetal nöronal doku transplantasyonu yapılmaya başlanmıştır. Klinik kullanımları yanında, deneysel çalışmalar da sürmektedir. Santral sinir sistemi ile ilgili transplantasyon çalışmaları daha çok striatal, neokortikal ve hippokampal bölgelere yönelik yapılmaktadır. Bununla beraber, OY' nda fonksiyonel iyileşmeyi arttıracak fetal santral sinir sistemi hücrelerinin transplantasyonuna yönelik çalışmalar da başlamıştır (105). Deneysel OY ile ilgili transplantasyon çalışmalarında, konakçı doku ile greft arasında uzun traktuslarla ve intersegmental sistemlerle ilişki sağlayan aksonal uzanımlar gösterilmiştir (106,107). Sıçanlarda intraspinal fetal greftler, segmental refleks fonksiyonları ve lokomotor fonksiyonu etkilemiştir (108,109,107). Wrathall, deneysel bir çalışmada dorsal kök ganglion süspansiyonunu stereotaksik yardımla omuriliğe ek travma olmaksızın enjekte etmiş, 1 hafta sonunda enjekte edilen nöronların canlı kaldığını göstermiştir (110).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada vücut ağırlıkları 200-300. g arasında değişen 48 Sprague-Dawley sıçan (her iki cinsten) kullanıldı. Hayvanlar sıcaklığı 20 ± 2 °C' de 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda normal laboratuvar yemi ile beslenerek barındırıldılar.

Çalışmada gruplar şu şekilde oluşturuldu:

KONTROL GRUBU

1. Grup kontrol grup(n=8): Omurilik bir dakikalık süre ile klemplendi ve 5 dakika sonrasında 15 dakika boyunca infüzyon tarzında salin solüsyonu (0.5 ml/kg/saat i.p.) verildi.

ERYTHROPOİETİN (1000İ.Ü.)

2. Grup(n=8): Omurilik bir dakikalık süre ile klemplendi ve 5 dakika sonra rhEPO (1000i.ü./kg, i.p.) bir kez bolus tarzında verildi.

ERYTHROPOİETİN (3000İ.Ü.)

3. Grup(n=8): Omurilik bir dakikalık süre ile klemplendi ve 5 dakika sonra rhEPO(1000i.ü./kg/gün, i.p.) üç kez bolus tarzında verildi.

METİLPREDNİZOLON

4. Grup(n=8): Omurilik bir dakikalık süre ile klemplendi ve 5 dakika sonrasında intravenöz 30mg/kg, 30 dakika boyunca metilprednizolon infüzyon tarzında injekte edildi , 15 dakika ara verildi ve sonrasında 8 saat boyunca 5.4mg/kg/saat intravenöz infüzyon tarzında metilprednizolon verildi.

METİLPREDNİZOLON VE RH-EPO (1000İ.Ü./KGx3)

5. Grup(n=8): Omurilik bir dakikalık süre ile klemplendi ve travmadan 5 dakika sonra intravenöz 30mg/kg, 30 dakika süresince metilprednizolon injekte edildi, 15 dakika ara verildi ve 8 saat boyunca 5.4mg/kg/saat intravenöz infüzyon tarzında metilprednizolon ve travmadan 40 dakika sonra rhEPO (1000 i.ü./kg/gün) 3 kez intraperitoneal bolus tarzında verildi.

METİLPREDNİZOLON VE RH-EPO (1000İ.Ü./KG)

6. grup(n,8): Omurilik bir dakikalık süre ile klemplendi ve travmadan 5 dakika sonra intravenöz 30mg/kg metilprednizolon bolus tarzda, zedelenmeden 15 dakika sonra başlayıp 8 saat boyunca 5.4mg/kg/saat intravenöz infüzyon tarzında metilprednizolon ve rhEPO (1000i.ü./kg) bir kez bolus tarzında intraperitoneal verildi.

Verilen Madde	Rat Sayısı	Klempleme	Süresi
Kontrol grubu	8	+	60 saniye
Eritropoietin 1000i.ü.	8	+	60 saniye
Eritropoietin 3000i.ü.	8	+	60 saniye
Metilprednizolon	8	+	60 saniye
Eritropoietin 1000i.ü.+MPD	8	+	60 saniye
Eritropoietin 3000i.ü.+MPD	8	+	60 saniye

Çalışmanın deneysel prosedürü :

1- Operasyon öncesi enfeksiyondan korunmak için sıçanlara 10mg/kg dozunda imipenem i.m. olarak verildi.

2- Deney günü sıçanlar dikkatli bir şekilde yakalanarak tiopental (40mg/kg, i.p.) ile genel anestezi yapıldı.

3- Hayvanlar prone pozisyonunda yatırıldı ve işlemler steril koşullarda yapıldı.

4- Operasyon bölgesine 0.25% bupivakain cilt altı enjeksiyonla uygulandı.

5- Mikroskop kullanılarak insizyon ve T3 seviyesinde tek seviye laminektomi yapıldı.

6- Omurilik zedelenmesi oluşturmak için anevrizma klip modeli uygulandı. (Spinal korda bir dakikalık süreyle geçici anevrizma klipi uygulama)

7- Klip kaldırıldıktan sonra insizyon bölgesi anatomik yapılarına uygun olarak kapatıldı.

8- Hayvanlar anesteziden uyandıktan sonra normal barınma koşulları sağlandı.

9- Metilpednizolon ile erythropoietin'in birlikte uygulandığı grup ile bu ajanların ayrı ayrı uygulandığı gruplar arasında görülen motor fonksiyon değişiklikleri swimming testi ile değerlendirildi. Bu testle hayvanın yüzme ve tırmanma fonksiyonları nörolojik defisit skoru olarak belirlenir. (0; yüzme fonksiyonunu yerine getiremez, 1; yüzüyor ama oluşturulan düzende tırmanamaz, 2; yüzüyor ve tırmanıyor) (111).

10- Deneklerin nöromotor fonksiyonları swimming testi ile değerlendirildikten sonra öncelikle tiopental (40mg/kg, i.p) ile genel anestezi yapıldı ve histopatolojik inceleme için omurilikten kesitler alındıktan sonra hayvanların aortu kesilmek suretiyle kanatılarak sakrifiye edildi.

11- Histopatoloji; Reperfüzyondan 48 saat sonra hayvanlar aortası kesilerek sakrifiye edildikten sonra spinal cordlar alındı. Ve %10 formol'ün içinde tespit edildi. Tespitten sonra T3 seviyesinden 5 mm kalınlığında transvers kesitler yapıldı, ve hematoksilin eozin ile boyandı. Aynı patolog tarafından 40,100,200 ve 400 büyütme ile nöronal zedelenmeyi değerlendirildi. İskemik nöronlardaki nissel cisimcikleri kaybı ile sitoplazmik eozinofili ve piknotik nükleus gösterildi. Gri madde bölgesindeki iskemik nöronların zedelenme derecesine göre üç gruba ayrıldı. Hafif zedelenme (< %5 nöronal yaralanma), orta derecede zedelenme (%5-20), ciddi yaralanma (> %20) olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:

Swiming testinden elde edilen verilerin değerlendirilmesinde bilgisayar yardımıyla Kruskal-wallis Anova by Ranks (Median Test) ile Wilcoxon-Matched Pairs istatistik programından yararlanıldı. $P < 0.05$ ise aradaki farkın anlamlı olduğuna karar verildi.

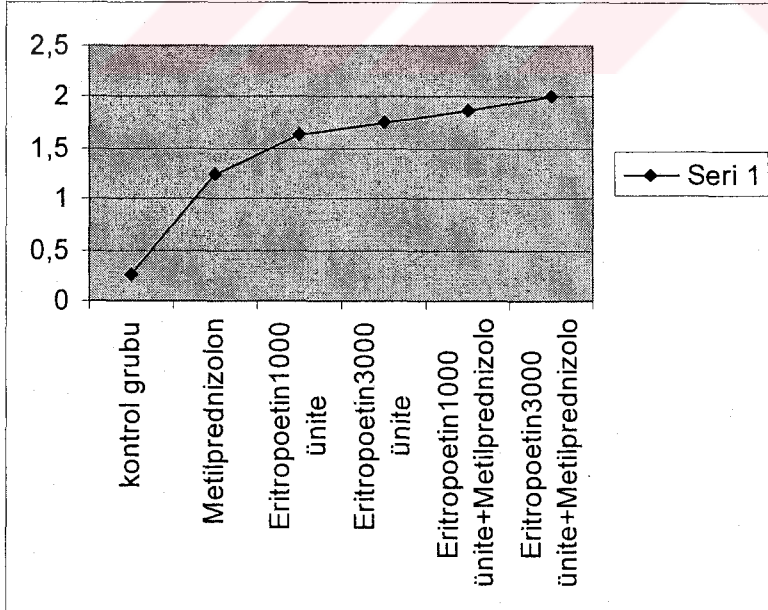


SONUÇLAR

Yüzme testi ile elde edilen nörolojik fonksiyon skorlama sonuçları tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1: RATLARIN NOROLOJİK FONKSİYON TESTLERİ

1- Kontrol Grubu	2- Metilprednizolon	3- Eritropoetin(1000 ünite)	4- Eritropoetin (3000ünite)	5- Eritropoetin(1000 ünite) + Metilpredni- zolon	6- Eritropoetin (3000 ünite) + Metilprednizolon
0	1	1	2	2	2
0	1	1	2	2	2
0	1	1	2	1	2
1	2	2	2	2	2
0	1	2	2	2	2
0	1	2	1	2	2
1	1	2	2	2	2
0	1	2	1	2	2



Kontrol grubu ile ilaçlı gruplar'ın nörolojik cevap arasındaki ilişki

Yüzme testi ile elde edilen nörolojik fonksiyon skorumlara göre gruplar arasında önemli fark bulunup bulunmadığını ortaya koymak amacıyla tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı. Tek yönlü varyans analizi sonucunda (f değeri=21,4) gruplar arasındaki farkın önemli olduğu elde edildi ($p<0,001$). Buna göre yüzme testi ile elde edilen nörolojik fonksiyon skorlarına göre gruplar arasında önemli fark vardır. Bulunan farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için tukey testi uygulanmış, sonuçlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2 Tukey testi sonuçları

	kontrol	2.grup	3.grup	4.grup	5.grup	6.grup
kontrol		*	*	*	*	*
2.grup				*	*	*
3.grup						
4.grup						
5.grup						
6.grup						

*: aralarında anlamlı (önemli) fark bulunan gruplar.

Tablo 2’de görüldüğü gibi nörolojik fonksiyon skorumlara göre kontrol grubu ile diğer tüm gruplar arasında önemli fark olduğu elde edilmiştir.

A. Yüzme testi ile elde edilen verilerin değerlendirilmesi (tablo 1):

1.Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile Metilprednizolon grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$)

2.Kontrol grubu ile Eritropoetin 1000 ünite grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$)

3.Kontrol grubu ile Eritropoetin 3000 ünite grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$)

4.Kontrol grubu ile Eritropoetin 1000 ünite + Metilprednizolon grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P<0,001$)

5. Kontrol grubu ile Eritropoetin 3000 ünite + Metilprednizolon grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$)

6. Metilprednizolon grubu ile Eritropoetin 3000 ünite grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$)

7. Metilprednizolon grubu ile Eritropoetin 1000 ünite + Metilprednizolon grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$)

8. Metilprednizolon grubu ile Eritropoetin 3000 ünite + Metilprednizolon grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p<0.01$)

B. Histopatolojik olarak elde edilen verilerin değerlendirilmesi

(Grafik2):

1. Kontrol grubunda şiddetli iskemik bulgular gözlemlendi. (şekil 1)

2. Metilprednizolon grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şiddetli > orta > hafif düzeyde iskemik bulgular gözlemlenmiş olup, iskemik hasarda önemli bir azalmanın bulunduğu tespit edildi.

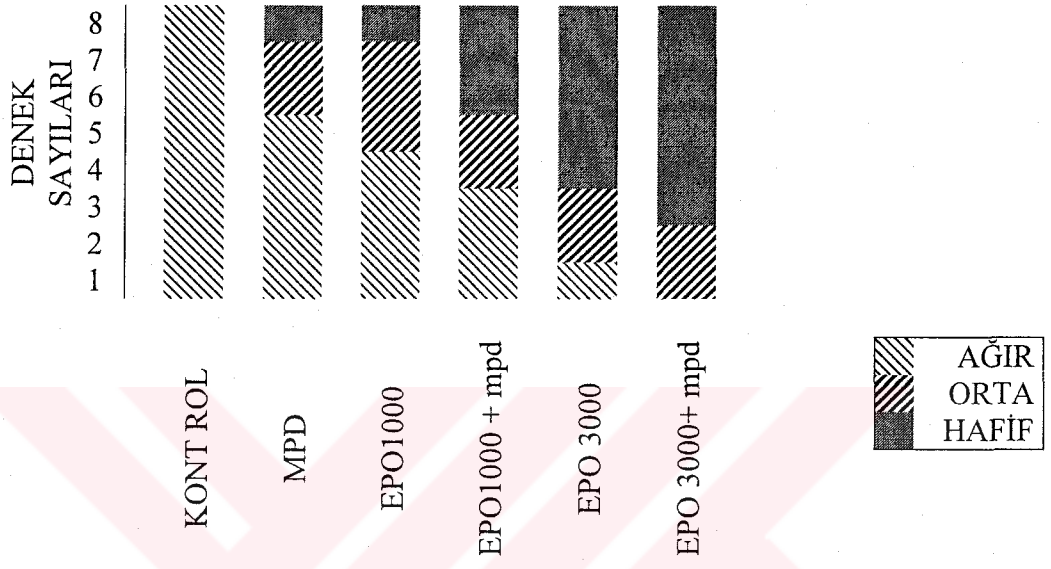
3. Epo 1000 iü grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şiddetli > orta > hafif düzeyde iskemik bulgular gözlenmiş olup iskemik hasarda önemli bir azalmanın bulunduğu tespit edildi. (şekil 2)

4. Epo (1000 iü) + Metilprednizolon grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında şiddetli = hafif > orta düzeyde iskemik bulgular gözlenmiş olup iskemik hasarda önemli bir azalmanın bulunduğu tespit edildi.

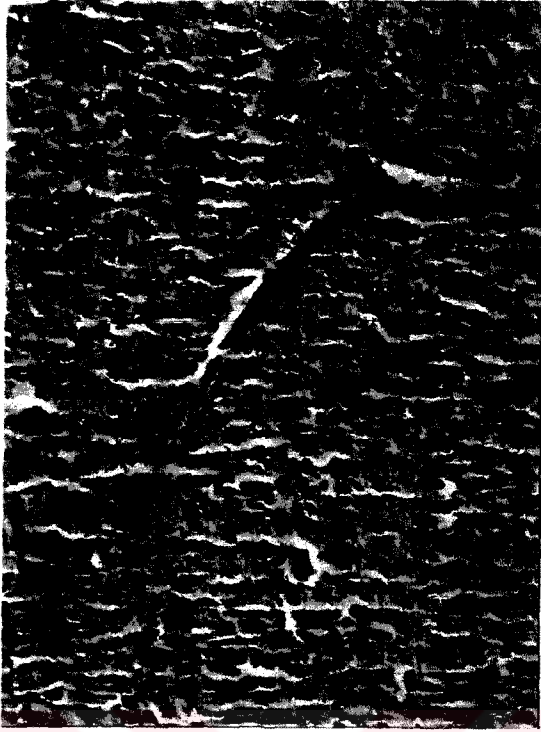
5. Epo 3000 grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif > orta > şiddetli düzeyde iskemik bulgular gözlenmiş olup iskemik hasarda önemli bir azalmanın bulunduğu tespit edildi. (şekil 3)

6. Epo (3000 iü) + Metilprednizolon grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hafif > orta düzeyde iskemik bulgular gözlenmiş olup iskemik hasarda önemli bir azalmanın bulunduğu tespit edildi. (şekil 4)

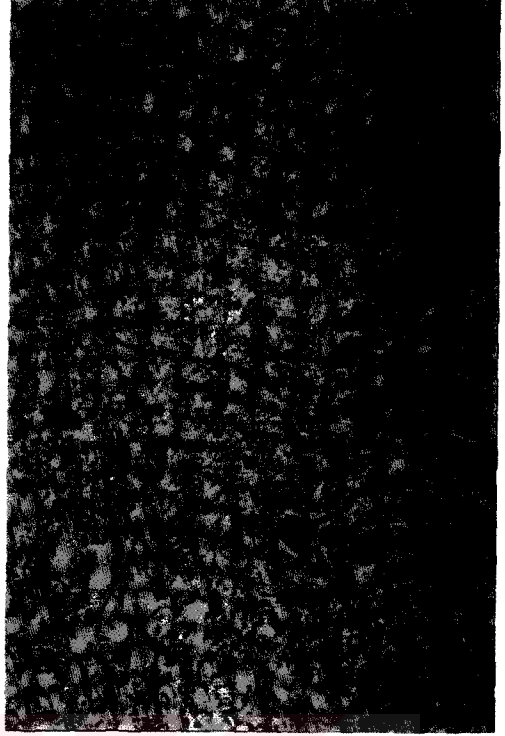
Grafik 2. Kontrol grubu ile ilaçlı gruplar arasındaki histopatolojik sonuçların grafiksel olarak karşılaştırılması



Kontrol grubu ile ilaçlı gruplar'ın nörolojik cevap arasındaki ilişki



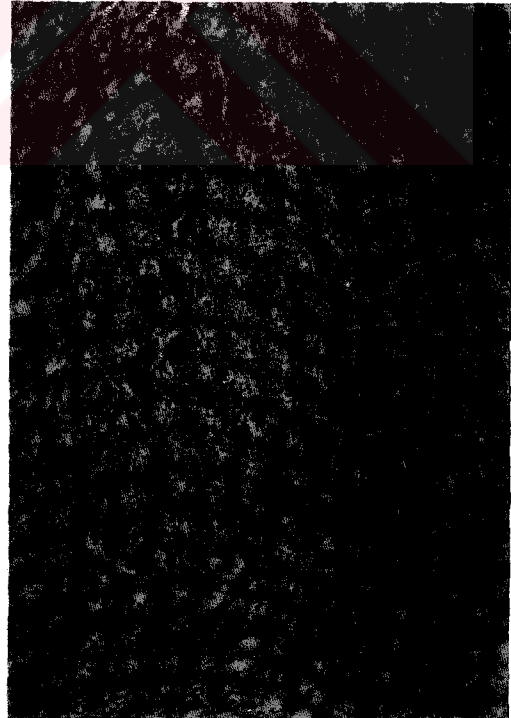
Resim1:kontrol grubu



Resim2:Epo1000 IU



Resim3: Epo3000 IU



Resim4:Epo3000IU+Metilprednizolon

TARTIŞMA

Omurilik travması ile ilgili ilk fizyopatolojik çalışma 1890'da Schamus tarafından tavşan omuriliğinde travma sonucu gelişen patolojik değişiklikleri inceleyerek yapılmıştır (112). 1911 de Ailen, köpeklerin omuriliğine ağırlık düşürerek yaptığı çalışmalarında infarkt görülmesine karşın bir kaç saat içinde gri cevherde başlayıp beyaz cevhere yayılan hemorajik nekrozu gözlemlemiş ve "santral hemorajik nekroz" olarak adlandırılmıştır (113). 1970'lerde ağırlık düşürme metodu ile yapılan deneysel çalışmalar tekrar başlamıştır. Bu çalışmalarda hipoterminin doku harabiyetini azalttığı ve glukokortikoidlerin nöroprotektif etkileri olduğu gözlenmiştir. Sonraki yıllarda travmada omurilik kan akımının azaldığı ve doku harabiyetini azaltan tedavilerin omurilik kan akımını artırdığı saptanmıştır. Ancak bazı yazarlara göre omurilik travmalarındaki kan akımı azalması bir sebep değil, bir sonuçtur. Bu yazarlar travma sonucu oluşan toksik maddelerin (serbest radikaller gibi) doku harabiyetine neden olduğunu yorumlamışlardır. Pek çok makromolekül omurilik yaralanmasında ve diğer lezyonlarda etkindir. Fakat kan-omurilik bariyerindeki geçişte bu bileşimlerin sınırlı penetrasyonlarından dolayı yeterli etkiyi gösterecek yoğunluğa ulaşamazlar (82).

Serbest oksijen radikallerini tespit etmenin lipid peroksidasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (113). Son yıllarda yapılan çalışmalar, santral sinir sistemindeki reperfüzyon ve iskemik yaralanmanın çoğunlukla hücre ölümünü ve hücre yaralanmasının ilerleyişini lipid peroksidasyonu ile indükleyen membran lipid değişimine neden olan serbest radikallere sekonder olduğuna işaret etmektedir (114). Bu serbest radikaller santral sinir sisteminin destekleyici vasküler ve nöral hücrelerinde oluşmaktadırlar.

Beyin ve omurilikteki vasküler otoregülasyon aynıdır. Hemoraji ve travma iki dokuda da benzer fizyopatolojilere yol açar. Bir çok araştırmacı bir dizi yöntemler kullanarak, oluşturdukları deneysel çalışmalarda, şiddetli omurilik kontüzyon veya kompresyon yaralanması sonrası birkaç saat içinde hem gri hem de beyaz cevherde, kan akımında progresif bir azalmanın meydana geldiğini kanıtlamışlardır (99).

Santral sinir sisteminde hücre intertisyal aralığında bulunan iyonlardan K^+ ve Ca^{+2} iyonları nöronal ekstabilitede ve sinaptik iletimde önemli roller oynarlar. İntraselüler K^+ ekstraselüler K^+ dan normalde en az 20 kat daha fazladır. İntraselüler Ca^{+2} aktivitesi, ekstraselüler Ca^{+2} aktivitesine zıt olarak düşüktür. Omurilik yaralanması sonrasında ekstraselüler Ca^{+2} ve K^+ iyon konsantrasyonlarında hızlı bir değişim olur. Hücre membran permabilitesi artışı için Ca^{+2} yüksek konsantrasyondan intraselüler alana geçer. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki travma sonrası 45 dakika içinde lezyonlu omurilikte Ca^{+2} iyonlarının belirgin bir intraselüler artış olmaktadır. İntraselüler Ca^{+2} daki bu artış, hücre için toksik etkisi olduğundan dolayı nöronal ölüme yol açar (115).

Omurilikte oluşturulan iskemiden sonra, değişik dozlarda eritropoietin uygulanması sonrası hücrelerin artan yaşamsal işaretleri, azalmış hücre içi Ca^{+2} oranları ve nitrik oksit yapımının azalması (116,117,118), antioksidan (119,120) ve antienflamatuar (121,122) aktiviteleri ve diğer muhtemel etkileri hakkında fikir vermektedir. Çelik M. ve arkadaşları, nöron kültürü üzerinde eritropoietinin etkisinin intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonunun dramatik artışı ile oluşan glutamat aracılı hücre toksisitesinden N-Metil D-Aspartat reseptörünü bloke ederek koruduğunu gözlemlemişlerdir (111).

Glutamat, intraselüler Ca^{+2} konsantrasyonu artışına neden olarak glutamat-Ca colmundilin kompleks artışı ile nitrik oksit sentezini aktive eder ve böylelikle nitrik okside bağlı hücre içi glutamat toksisitesine aracılık eder. İn vivo şartlarda nitrik oksit sentez inhibitörlerinin intra-serebroventriküler infüzyonu iskemik hipocampal nöronları koruduğu, nöronal nitrik oksit sentezindeki azalmanın beyin iskemisine karşı dayanıklılığı artırdığı gösterilmiştir (123-127). Mevcut çalışmalarla Eritropoietinin (Epo)'de nitrik oksit üretimini azaltarak nöron hasarını önlediği tespit edilmiştir. Epo'nun platellet büyüme faktörü gibi, nöronlarda bulunan süperoksit dismutaz, glutation peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitelerini artırdığı gösterilmiştir (116).

Büyük spinal cord kesitleri üzerinde yapılan histokimyasal çalışmalar özellikle beyaz cevherde eritropoietin reseptörlerinin (EPO-R) lokalize olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca beyinde; astrosit ayakçıklarında, kapiller damarların çevrelerinde ve endotelyal hücreler'in yüzeyinde EPO-R reseptörleri bulunmaktadır (92).

Son zamanlardaki yayınlara göre rekombinant insan eritropoietinin (rHu-EPO) kan beyin bariyerini geçtiği, değişik yaralanmalarla oluşan fokal iskekiye (92) ve subaraknoid kanamalara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (128). Bu hipoteze uygun olarak EPO'nun sirkulasyon ile kan-bariyerini geçmesi nöron koruyucu etkisine aracılık ettiğini akla getirmektedir. Ön boynuzun geniş motor nöronlarının proksimal dentritleri, EPO-immünoreaksiyon liflerinin yoğun pleksusları ile birlikte görülmektedir. Bu bulgular EPO ve EPO-R lokal etkisi ile motor nöronları sardığını gösteriyor. EPO-R'ının sınırlı lokalizasyonları hücre gövdesi proksimal dentritlerle birlikte bir çok görevi yerine getirmekte, EPO'a bağlı ekspresyonunu içermekte ve nörotransmitter salmaktadır (96,97,93,94,95).

Biz bu çalışmada spinal korda bir dakika anevrizma klempi uygulayarak iskeki oluşturduktan sonra 1000,3000 ünite rHu-EPO ve metilprednizolon intraperitoneal uygulanması yaptık. Swimming testi ile nöromotor fonksiyon sonuçlarının değerlendirilmesi şu şekildedir: İskekiye maruz kalan spinal kordun yeniden perfüzyonu ve sonrasında oluşacak hasarın iyileşmesinde tek doz (bolus enj) eritropoietinin 1000 iü ve 3000 iü doz uygulamalarının nöromotor fonksiyonları anlamlı bir şekilde düzeltmektedir. 1000,3000 ünite rHu-EPO ve metilprednizolon intraperitoneal uygulamalarının da histopatolojik olarak iskemik hasarı kontrol grubuna nazaran azaltmaktadır. Eritropoetin3000ünite+Metilprednizolon kontrol grubu ile karşılaştırdığında hem nörolojik hem de özellikle histopatolojik olarak çarpıcı bir iyileşme olmaktadır

Çelik ve arkadaşlarını yaptıkları benzer bir çalışmada; sıçanlarda değişik dozlardaki eritropoeitinin (350, 800, 1000 iü/kg) iskemik omurilik zedelenmesi sonrası oluşan nöron hasarına karşı motor nöron fonksiyonlarını ve histopatolojisini düzelttiğini saptamışlardır. Bu çalışma bizim sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Ancak bu çalışmadan farklı olarak uyguladığımız eritropoietinin 3000 iü'lük dozunun da motor nöron fonksiyonları ve histopatolojik düzelme sağladığını gözlemledik (111).

Gorio A ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka benzer çalışmada ise 5000 iü'lük EPO uygulamanın da motor nöron fonksiyonlarda ve patolojide iyileşme sağladığını bulmuşlardır (129).

Mevcut çalışmalarda iskemi ile oluşan apoptozisi EPO güçlü bir şekilde bloke ettiği görülmüştür (130,131). EPO'nun farklı mekanizmalarla da iskemide nöron koruyucu etkisi vardır. 1- Direkt antioksidan etki (glutamate artışına sebep olan N-Metil D-Aspartat reseptör aktifliğince uyandırılan hücre yıkımına yol açan intracelüler olayların başlamasının tetiklenmesinde kritik bir rol oynayarak) ile ederek nöronları Glutamat toksisitesinden korumaktadır (132). 2-Antienflamatuvar etki (107,125). 3- EPO-R vasküler düz kasları etkileyerek direkt vazokonstrüktif etki (133) ve iskemi sonrası vazodilatatör etki (132). EPO'nun erken yararlılığının biyolojik alt yapısı glutamat gibi nörotoksik komponentlerinin modüle edilmesidir. EPO'nun latent evredeki etkisini açıklayabilecek diğer mekanizmalar vasküler ve metabolik etkiler olabilir. Eğer vasküler çalma fenomenine yol açan çok kötü bir yaralanma olmuşsa düzgün vasküler kaslar EPO-R vasküler düz kasları etkileyerek direkt vazokonstrüktif etki (133). ve iskemi sonrası vazodilatatör etkiyi içerebilir (132).

Omurilik yaralanmasından sonraki kötü sellüler olaylardan oksijen kökenli serbest radikallerin üretiminin sorumlu olduğunu bilmekteyiz. Bu nedenle lipid peroksidasyon inhibitörleri, serbest radikal tutucuları ve anti-oksidanlar omurilik yaralanmasının tedavisinde yararlı olmaktadır (78).

Steroidler, lipid peroksidasyonunun potent inhibitörleridir. Hail ve Braugher bu inhibitör özelliği ilk kez in vitro olarak saptamışlardır (111,134,130,131). 1969 dan beri steroidlerin faydalı etkileri üzerine deneysel çalışmalar bildirilmiştir. Ducker ve Hamit dexamethasone ile tedavi edilen köpeklerde motor düzelmenin daha fazla olduğunu görmüşlerdir (135). Bu iyi sonuçlar kuşkusuz insanlarda da steroidlerin yaygın olarak kullanılmasına neden olmuştur. Ancak daha sonraki çalışmalar steroidlerin klinik etkinliğini kanıtlamamış, bunun yerine lipid peroksidasyonunu ve sekonder yaralanma sürecini azaltmada steroid dozunun ve tedavi zamanlamasının önemini vurgulamıştır. Anderson, kedilerdeki deneysel çalışmalarında lipid peroksidasyonunu azaltmak için çok yüksek methylprednisolone dozlarına ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Hail ve Braugher, daha sonra doz/yanıt eğrisini çizdirerek optimal metilprednizolon dozunun 30 mg/kg olduğunu ve tedavi zamanlamasının ilk 8 saat olduğunu saptamıştır (130).

Metilprednisolon güçlü bir lipid peroxidaz inhibitörüdür. İyon değişiminde

veya membran stabilizasyonunda önemli rol oynayan metilprednisolon omurilik yaralanması sonrası özellikle ödem oluşumuna karşı kullanılır. Hayvanlarda omurilik yaralanmasından sonra glukokortikoidlerin yüksek dozları (30mg/kg) kullanıldığında, (spinal kord travmasından sonra 30 dakika içinde), omurilikte iletimi ve iyon oluşumunu artırdığını, lipid peroksidasyonu azalttığını ve nöronal enzim (Na-K ATP'az) aktivitesini artırdığını deneysel çalışmalar göstermiştir (136,123).

Feldman ve arkadaşları yaptıktan çalışmalarda glukokortikoidlerin yüksek dozlarının etkisi ile köpek pons'undaki küçük arterlerde vazodilatasyon olduğunu saptamışlardır (136). Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda, lokal olarak uygulanan glukokortikoidler'in maymun ve köpeklerde willis poligonunda ve köpeklerin vazospazm oluşturulmuş baziller arterinde vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir (136).

Omurilik travmasının tedavisinde glukokortikoidler'in yüksek dozlarına gereksinim olduğu bir çok laboratuvar çalışmasında gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalar göstermiştir ki omurilik travması sonrası 5 dakika içinde lipid peroksidasyon oluşumu artmaktadır. Bu yüzden travma sonrası en kısa zamanda yüksek doz glukokortikoid tedavisine başlama klinik iyileşme için önemli bir unsurdur (123).

Bir çok çalışma, omurilik yaralanması sonrası çok erken bir olay olarak intracellüler yüksek konsantrasyonlarda Ca^{+2} toplanmasını göstermişlerdir. İntrasellüler Ca^{+2} da böyle bir yaralanmanın indüklediği artış, nöroflament proteinlerinin proteolitik degradasyonunu içeren yaralı dokuda bir dizi patofizyolojik değişikliklerin önemli nedeni olabilir. Omurilik yaralanmasını takiben İntrasellüler Ca^{+2} da artış eritropoietin ve metilprednisolonun yüksek (30 mg/kg) dozda uygulanması ile geri dönebildiği gösterilmiştir (137).

Yapılan çalışmalarda omurilik yaralanması sonrası metilprednisolon'un doku eliminasyonundaki azalmanın nedeni, omurilik travması sonrası, omurilik kan akımında azalmaya bağlanmaktadır. Rivlin ve Tator, yaralı segmentte gri ve beyaz cevher kan akımının ağır omurilik travması sonrasında 15 dakikada belirgin olarak azaldığını bildirmişlerdir (138). Ayrıca araştırmacılar yaralanma alanına yakın ve uzak her iki alanında beyaz ve gri cevherde kan akımında bir azalma göstermişlerdir (138). Başka bir çalışma alanında Bouillin ve arkadaşları spinal travma sonucu gelişen omurilik yaralanması olgularının BOS sıvısında vazokonstriktör maddelerin biriktiğini bildirmişlerdir. Omurilik travmasında, kan akımında bir azalma steroid

alım ve eliminasyon oranlarının her ikisini de azaltır (136).

NASCIS I-II çalışma gruplarının verilerine dayanılarak metilprednisolon omurilik travmasının tedavisinde halen kullanılmaktadır. Fakat hasarlı dokudaki vasküler yetmezliğe bağlı yeterli miktarda metilprednisolon bu dokuya ulaşamamaktadır. Bu durum bu ilacın etkinliğini azaltmaktadır. (138,136) Eritropoietin'in etkilerinden biri de spinal kord'daki vazodilatasyon etkisi ile kanlanmayı artırarak metilprednisolon'un hasarlı dokuya daha fazla ulaşp, omurilik reperfüzyonuna katkıda bulunmasıdır. Bu çalışmanın, daha önce yapılmadığını literatür taramamızda belirledik.

Yaptığımız çalışmada ilaç dozları Alfredo Gorio ve arkadaşlarının çalışmalarındaki eritropoietin dozları referans alınmıştır.

Spinal kord çalışmalarında histopatolojik değerlendirmeler nöron koruyucu etkileri belirlemekte önemlidir. Spinal motor nöronların invivo iskemik yaralanmalarına karşın nörolojik fonksiyon testi ile de paralellik göstermektedir.

Biz de bu çalışmamızda; motor fonksiyon testleri ile histopatolojik incelemeler arasında iyi bir korelasyonun olduğunu gözlemledik.

Ortaya çıkan eritropoietin 1000 i.ü./kg/gün ile 3000 i.ü./kg/gün sonuçları, kontrol grubundan istatiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuç Alfredo gorio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadaki eritropoietin, nöromotor fonksiyon testleri sonuçları ile paralellik göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada kontrolgrubu , metilprednisolon , metilprednizolon + rhEPO (1000i.ü./kg), rhEPO (3000i.ü./kg) grubu arasındaki fark anlamlı bulunmuş olup, metilprednizolon + rhEPO (3000i.ü./kg) grubu'nun en etkili olduğu nöromotor fonksiyon testleri ve histopatolojik veriler sonucunda istatiksel olarak anlamlı bulunmuş olup, deneysel omurilik zedelenmesi sonrası yeni farmakolojik ajanların kullanılması, yeni çalışmaların önünü açabilmesi açısından faydalı olabilir.

Sonuç olarak; Bu ön çalışmamızda, deneysel spinal kord travmasının medikal tedavisinde eritropoietin'in etkinliğini saptadık. Daha ileri çalışmalarla bu verilerin irdeleneceğine ve bir gün eritropoietin'in spinal kord yaralanmasının tedavisinde rutin kullanılacağına inanmaktayız.

ÖZET

İskeminin sonrası dokuda serbest radikaller birikerek omurilikte hasarının oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Metilprednizolon potent bir fipidperoxidasyon inhibitörüdür, ama Braughler ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada travmatik spinal kord da metilprednizolonun yeterli doku konsantrasyonuna ulaşamadığı görülmüştür (91). Yapılan çalışmalarda Eritropoietin'in antioksidan, antienflamatuvar^(107,125) ve vazodilatatör⁽¹¹⁵⁾ etkisinin olduğu görülmüştür. Biz yaptığımız çalışmada Eritropoietin ile metilprednizolon'un biyoyararlanımını arttırabilir miyiz sorusuna cevap aradık. Çalışmamızda iki parametreye baktık 1-Ratların nöromotor(swimming testi ile) yanıtı 2- Histopatolojik inceleme yapıldı.

Yaptığımız çalışmada 48 adet rat kullanıldı. Nörolojik fonksiyon tetsetlerinden sonra histopatolojik inceleme yapıldı.

OY, anevrizma klip modeli ile oluşturuldu. İşlem sonunda bütün ratların paraplejik olduğu gözlemlendi. Kör olarak, kontrol grubu, metilprednizolon grubu, Eritropoietin1000i.ü./kg tek doz, Eritropoietin1000i.ü./kg üç doz, Eritropoietin1000i.ü./kg tek doz + Metilprednizolon, ve Eritropoietin1000i.ü./kg üç doz + Metilprednizolon grupları oluşturuldu.

Yaptığımız çalışmada Eritropoietin1000i.ü./kg tek dozda intraperitoneal Eritropoietin1000i.ü./kg üç dozda intraperitoneal olarak verildi. Metilprednizolon 30 mg / kg bolus, 5.4 mg / kg sekiz saat boyunca verildi.

İşlem sonucunda diğer dört grubun skorları, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi.. Yaptığımız çalışmada kontrol grubu ile Metilprednizolon grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. ($P<0,01$)Nöromotor fonksiyon testleri (swimming testi ile)sonuçlarına göre;

Kontrol grubu ile Eritropoietin 1000 ünite grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P<0,01$)

Kontrol grubu ile Eritropoietin 3000 ünite grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P<0,01$)

Kontrol grubu ile Eritropoietin 1000 ünite + Metilprednizolon grubunu

değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P<0,01$)

Kontrol grubu ile Eritropoetin 3000 ünite + Metilprednizolon grubunu değerlendirdiğimizde ortaya çıkan fark diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($P<0,01$)

Bu durum, Eritropoetin 3000 ünite+ metilprednizolon birlikteliğinin omurilik zedelenmesi sonucu oluşan nörolojik fonksiyon kaybının anlamlı derecede düzeldiğini gözlemledik., mevcut çalışmamızın devam edecek çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



SUMMARY

Free radicals after ischemia are an important cause of the spinal cord injury. Methylprednisolone that inhibits the lipid peroxidation could not reach enough tissue concentration, reported by Braughler et al. Some studies showed that Erythropoietin has antioxidant, anti-inflammatory and vasodilator effect. We researched to increase the bioactivities of Erythropoietin and Methylprednisolone using. We controlled two parameters;

1. Neuromotor answering of rats (With swimming test)
2. Histopathologic details.

On 48 rats, neurologic functions are evaluated after that histopathologic observations are organized.

Spinal cord injury occurred by aneurysmal clip model. After processing, all the rats were paraplegic.

We distributed the double-blind control group, methylprednisolone group, Erythropoietin 1000 i.u./kg one dose and Erythropoietin 1000 i.u./kg three dose, Erythropoietin 1000 i.u./kg one dose + methylprednisolone group. And erythropoietin 1000 i.u./kg three dose + methylprednisolone group.

In our studies, erythropoietin 1000 i.u./kg one dose intraperitoneal, erythropoietin 1000 i.u./kg three dose intraperitoneal used on rats. Additionally, methylprednisolone used 30 mg/kg bolus after that 5.4 mg/kg during the eight hours.

After the process, we observed the scores of the four groups. Were mainly different from the control group. Our studies showed magnificent statistical differences between control group and methylprednisolone group. ($p < 0.001$).

We evaluated the results according to the neurologic function tests (swimming test) and saw important differences control group and Erythropoietin 1000 i.u./kg group. ($p < 0.001$)

Same results occurred in control group and erythropoietin 3000 i.u./kg unit group ($p < 0.001$)

Additional, the same results occurred erythropoietin 1000 i.u./kg + methylprednisolone group and control group. ($p < 0.001$)

The differences in control group and eritropoietin 3000i.ü/kg + methylprednisolon group are very magnificent.($p<0.001$)

Under this conditions , we observed that using the eritropoietin 3000i.ü/kg + methylprednisolon together is more useful and magnificently treated the neurologic functional deficit.At the and we have an idea that our this study can developed the others.



KAYNAKLAR

1. Kraus JF, Franti CE, Riggins RS. Incidence of traumatic spinal cord lesions. J Chronis Dis 1975;28: 471.
2. İplikçioğlu C. Omurilik Yaralanmasının Fizyopatolojisi.In: Zileli M, Özer F (Eds). Omurilik ve omurga cerrahisi. 1.Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 1997;459.
3. KoHY, Ditunno JF, Graziani V, Little JW. The pattern of reflex recovery during spinal shock. Spinal Cord 1999; 37: 402-409.
- 4.Tator CH: Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. J Spinal Cord Med 19: 206-214, 1999
5. Bauman WA, Adkins RH, Spungen AM et al. The effect of residual neurological deficit on serum lipoproteins in individuals with chronic spinal cord injury. Spinal Cord 1998; 36:13-
6. Hail ED. Effects of the 21-amino steroid of U74006F on posttraumatic spinal cord. Ischemia in cats. J Neurosurg 1988;68:462.
7. KeaneJ. S, FischerS. P, VanderberyR, Significance acute, Posttravmatik, encroachment ofneural canal. Spine 14: 799 - 802, 1984
- 8.Gutman L.Spinal cord injuries comprehensive management and research. Blackwell scientific pub, Oxford 1976.
9. Ditunno JF. Predicting recovery after spinal cord injury: A rehabilitation imperative. Arch Phys Med Rehabil 1999; 80: 361-364.
10. Hiersemenzel LP, Curt A, Dietz V. From spinal shock to spasticity. Neurology 2000; 54: 1574-1582.
11. İplikçioğlu C. Omurilik Yaralanmasının Fizyopatolojisi.In: Zileli M, Özer F (Eds). Omurilik ve Omurga Cerrahisi. 1.Baskı, izmir, Saray Medikal Yayıncılık, 1997;459.
12. Ailen AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Jama 1911;57:878.
13. Skou JC. Further investigations a Mg^{+2} - Na^{+} activated adenosine triphosphatase possibly related to the active linked transport of the Na^{+} - K^{+} across the membrane.

Biochim Biophys Acta 1960;42:23.

14. Skou JC. The Relationship of the ($\text{Na}^+\text{-K}^+$) activated enzyme system to transport of sodium and potassium across celi. Membrane Bioenergy 1972;4:30.

15. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. J Neurosurg 1971;35:700.

16. Dohrmann GJ, VVagner FC, Bucy PC. The Micro vasculature in transitory traumatic paraplegia. An electron microscopik study in monkey. J Neurosurg 1971;35:263.

17. Asadullah K, VVoicienchousky C, Döcke W. Immunodepression follovving neurosurgical procedures. Critical Çare Medicine 1995;23:1976.

18. Nemeck S. Morphological evidens of microcirculatory disturbances in experimental spinal cord trauma. Adv Neurol 1978;20:395.

19. Bullock R, Fujisavva H. The Role of glutamate antagonists for the treatment of CNS injury. J Neurotrauma (Supp) 1992;9:443.

20. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimatal spinal cord trauma. J Neurosurg 1971;35:700.

21. Fehlings MG, Tator CH, Ünden RD. The Effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow follovving experimental spinal cord injury. J Neurosurg 1989; 71:403.

22. Hail ED, Wolf DL, Braughle JM, et al. Effects of a single large döşe of sodium methylprednisolone succinate on experimental pasttraumatic spinal cord ischemia döşe response and time-action analysis. J Neurosurg 1984; 61:124.

23. Young W, Flamm ES, Demopoulos HB. Effect of naloxone on pasttraumatic ischemia in experimental spinal contusion. J Neurosurg 1981;55:209.

24. Guha A, Tator CH, Piper I. Increase in rat spinal çor impact injuries. Part 1. Changes in the myelin sheath during the initial five weeks. J Neurol Sci 1983;58:335.

25. Osterholm JL, Mathevvs GJ. Altered norepinephrine metabolism follow

experimental spinal cord trauma. *Adv Neurol* 1978;20:395.

26. Tator CH, Fehlings MG. Review of secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis of vascular mechanisms. *J Neurosurg* 1991;75:15.

27. Benveniste H, Dreger J, Schousboe A. Elevation of the extracellular concentration of glutamate and aspartate in rat hippocampus during transient cerebral ischemia monitored by intracerebral microdialysis. *J Neurochem* 1984;43:1369.

28. Zileli M, Özer F. Omurilik Yaralanmasının Farmakolojik Tedavisi. In: Zileli M, Özer F (Eds). *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*. 1. Baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık 1997; 466.

29. Alen IG, Louis TM, Kopelman AE. Brain prostaglandin E₂ and F₂ alpha following neonatal asphyxia in the guinea pig. *Biol* 1982;42:8.

30. Hail ED, Yonkers PA, Andrus PK. Biochemistry and pharmacology of lipid antioxidant in acute brain and spinal cord injury. *J Neuro Trauma* 1992;9:165.

31. Hu WH, Oiang WA, Li F, et al. Constitutive and inducible nitric oxide synthases after dynorphin-induced spinal cord injury. *J Chem Neuroanat* 2000;17:183.

32. Faden A, Jajobs T, Holaday J. Comparison of early and late naloxone treatment in experimental spinal injury. *Neurology* 1982;32:677.

33. Naftchi NE, Gennaro J. Prevention of damage in acute spinal cord injury by peptides and pharmacologic agent. *Peptides* 1982;3:235.

34. Faden A, Jajobst T, Holaday J. Endorphins in experimental spinal injury. Therapeutic effect of naloxone. *Ann Neurol* 1981;10:326.

35. Faden A, Jajobs T, Holaday J. Comparison of early and late naloxone treatment in experimental spinal injury. *Neurology* 1982;32:677.

36. Roitt Z, Brostoff J, Mole D. *Cytokines Immunology*. 1st Ed, Berlin: Springer-Venleg, 1996:88.

methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* 1982;56:106.

37. Rodriguez DJ, Benzel EC, Clevenger FW. The metabolic response to spinal cord injury. *Spinal Cord* 1997; 35: 599-604
38. Kaufman HH, Rowlands BJ, Stein DK, Kopaniky DR, Gildenberg PL. General metabolism in patients with acute paraplegia and quadriplegia. *Neurosurgery* 1985; 16(3): 309-313
39. Bauman WA, Spungen AM. Metabolic changes in persons after spinal cord injury. *Phys Med Rehab Clin North Am* 2000; 11(1):109-140
40. Bauman WA. Carbohydrate and lipid metabolism after spinal cord injury. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* 1997; 2: 1-22
41. Duckworth WC, Solomon SS, Jallepalli P et al. Glucose intolerance due to insulin resistance in patients with spinal cord injuries. *Diabetes* 1980; 29:906-910
42. Bauman WA, Spungen AM. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in veterans with paraplegia and quadriplegia: A model of premature aging. *Metabolism* 1994; 43:749-756
43. Schmalbruch H, Al-Amood WS, Lewis DW. Morphology of long term denervated rat soleus muscle and the effect of chronic electrical stimulation. *J Physiol* 1991; 441:233-241
44. Grimby G, Broberg C, Krotkiewska I et al. Muscle fiber composition in patients with traumatic cord lesion. *Scand J Rehabil Med* 1976; 8:37-42, Young W, Flamm ES. Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1982;57:617.
45. Sowell MO, Dutton SL, Buse MG. Selective in vitro reversal of the insulin resistance of glucose transport in denervated rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1989; 257:E418-E425
46. Turinsky J. Glucose and amino acid uptake by exercising muscles in vivo: Effect of insulin, fiber population and denervation. *Endocrinology* 1987; 121:528-535
47. Burant CF, Lemmon SK, Treutelaar MK et al. Insulin resistance of denervated rat muscle: A model for impaired receptor function coupling. *Am J Physiol* 1984; 247:E657-E666
48. Didyk RB, Anton EE, Robinson KA et al. Effect of immobilization on glucose transporter expression in rat hindlimb muscles. *Metabolism* 1994; 42:1389-94

49. Aksnes AK et al. Intact glucose transport in morphologically altered denervated skeletal muscle from quadriplegic patients. *Am J Physiol* 1996; 271:E593-E600
50. Lillioja S, Young AA, Cutler CL et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80:415-424
51. Lipman RL, Raskin P, Love T et al. Glucose intolerance during decreased physical activity in man. *Diabetes* 1972; 21: 101-107
52. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW et al. Physical activity and reduced occurrence of NIDDM. *N Engl J Med* 1991; 325:147-152
53. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS et al. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *JAMA* 1992; 268:63-67
53. Greenway RM, Houser HP, Lindan O. Long term changes in gross body composition of paraplegic and quadriplegic patients. *Paraplegia* 1970; 7: 301-318
54. Agarwal N, Lee BY, Corcoran L et al. Energy expenditure in quadriplegic patients. *JPEN* 1984; 8:98 (abstr), Stuart CA, Shangraw RE, Prince MJ et al. Bedrest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism* 1988; 37:802-806
55. Kearns PJ, Pipp TL, Quirk M, Campolo M. Nutritional requirements in quadriplegics. *JPEN* 1982; 6: 577 (abstr), Richter EA, Kiens B, Mizuno M et al. Insulin action in human thighs after one-legged immobilization. *J Appl Physiol* 1989; 67:19-23
56. Goodyear LJ, Hirshman MF, King Pa et al. Skeletal muscle plasma membrane glucose transport and glucose transporters after exercise. *J Appl Physiol* 1990; 68:193-198
57. Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in NIDDM. *Metabolism* 1988; 37:15-21
58. Bauman WA, Maimen M, Langer O. An association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:446-450
59. Bonore E, Zavaroni I, Alpi O et al. Relationship between blood pressure plasma insulin in non-obese and obese non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1987; 30:719-23

60. Position Statement: Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14:20-27, 60. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321:337-343
61. Bourn DM, Mann JI, McSkimming BJ et al. Impaired glucose tolerance and NIDDM: Does a lifestyle intervention program have an effect? *Diabetes Care* 1994; 17:1311-19. Lillioja S, Mott DM, Spraul M et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of NIDDM: Prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 1993; 329:1988-92
62. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* 1984; 76:4-12
63. Whiteneck GG, Charlifue SW, Frankel HL et al. Mortality, morbidity and psychosocial outcomes of persons spinal cord injured more than 20 years ago. *Paraplegia* 1992; 30:617-630
64. Bauman WA, Spungen AM, Zhong YG et al. Depressed serum high density lipoprotein cholesterol levels in veterans with spinal cord injury. *Paraplegia* 1992; 30:697-703
65. Hooker SP, Wells CL. Effects of low and moderate intensity training in spinal cord injured persons. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21:18-22
66. Faden A, Jajobs T, Holaday J. Opiate antagonist improves neurologic recovery after spinal injury. *Science* 1981 ;211:493.
67. Reaven GM. NIDDM, abnormal lipoprotein metabolism and atherosclerosis. *Metabolism* 1987; 36:1-8
68. Aksnes AK et al. Intact glucose transport in morphologically altered denervated skeletal muscle from quadriplegic patients. *Am J Physiol* 1996; 271:E593-E600
69. Lillioja S, Young AA, Cutler CL et al. Skeletal muscle capillary density and fiber type are possible determinants of in vivo insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1987; 80:415-424
70. Bauman WA, Adkins RH, Spungen AM et al. Is immobilization associated with an abnormal lipoprotein profile Observations from a diverse cohort. *Spinal Cord* 1999; 37:485-493
71. Hully S, Gordon S. Alcohol and high density lipoprotein cholesterol. Causal

inference from diverse study designs. *Circulation* 1981; 64:57-63

72. Dolan EJ, Tator CH. The Effect of blood transfusion, dopamine and gamma hydroxybutyrate on posttraumatic ischemia of the spinal cord. *J Neurosurg* 1982;56:350.

73. Guha A, Tator CH, Piper I. Increase in rat spinal cord blood flow with the calcium channel blocker nimodipine. *J Neurosurg* 1985;63:250.

74. Flamm E, Young W, Demopoulos H. Experimental spinal cord injury treatment with naloxone. *Neurosurgery* 1982;10:227.

75. Holaday J, Faden A. Naloxone acts at central opiate receptors to reverse hypotension, hypothermia and hypoventilation in spinal shock. *Brain Res* 1980;189:245.

76. Ildan F, Polat S, Öner A, et al. Effects of naloxone on sodium and potassium activated and magnesium dependent adenosine-5- triphosphatase activity and lipid peroxidation and early ultrastructural findings after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery* 1995;36:797.

77. Wallace M, Tator CH. Failure of blood transfusion or naloxone to improve clinical recovery after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery* 1986;19:489.

78. Zileli M, Övül I, Dalbastı T. The Effects of the methylprednisolone, dimethyl sulphoxide and naloxone in experimental spinal cord injury in rats. *Neuro Res* 1988;60:232-235.

79. Faden A, Jacobs T. Effect of TRH analogs on neurologic recovery after experimental spinal trauma. *Neurology* 1985;35:1331.

80. Guha A, Tator CH, Smith CR. Improvement in post traumatic spinal cord blood-flow with a combination of a calcium channel blocker and a vasopressor. *J Trauma* 1987; 29:1440.

81. Hady RW, Brodkey JS, Richards DE. Effect of systemic hypertension on compression block of spinal cord. *Surg Forum* 1972;23:434.

82. Demopoulos H, Flamm E, Pietronigro D. The Free radical pathology and the microcirculation in the major central nervous system disorders. *Açta Physiol Scand* 1980; 92:91.
83. Bracken MB, Shepord MJ, Collins WF. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury. 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 1992;76:23.
84. İldan F, Polat S, Öner A, et al. The Effect of the treatment of high-dose methylprednisolone on $\text{Na}^+\text{-K}^+/\text{Mg}^{2+}$ ATPase activity and lipid peroxidation and ultrastructural findings following cerebral contusion in rat. *Surg Neurol* 1995;44:573.
85. Enderson DK, Means ED, Waters TR. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after
86. Anderson DK, Saunders RD, Demediak P. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord after methylprednisolone or vitamin E and selenium. *Cent Nerv Sys Trauma* 1985;2:257.
87. Brocken M, Shepord M, Collins N. A Randomised, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury study. *N Engl J Med* 1990;322:1405, Bauman WA, Adkins RH, Spungen AM et al. Ethnicity effect on the serum lipid profile in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med* 1998; 79:176-180
88. Bauman WA, Adkins RH, Spungen AM et al. Is immobilization associated with an abnormal lipoprotein profile Observations from a diverse cohort. *Spinal Cord* 1999; 37:485-493
89. Hail ED, Braughler JM, Mc Cali JM. Antioxidant effect in brain and spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9:425.
90. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. GM-1 ganglioside in human spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992;9:517.
91. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury a randomized placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Eng J Med* 1991; 324:1829.

92. Morishita, E., Masuda, S., Nagao, M., Yasuda, Y. & Sasaki, R. (1997) 76, 105-116
93. Morishita, E., Masuda, S., Nagao, M., Yasuda, Y. & Sasaki, R. (1997) 76, 105-116
94. Buisson, A., Margail, L., Callebert, J., Plotkine, M. & Boulu, 129. G. (1993) /. Neurochem. 61, 690-696.
95. Kawakami, M., Sekiguchi, M., Sato, K., Kozaki, S. & Takahashi, M. (2001) 276, 39469-39475
96. Comarr AE, Kaufmann AA: A survey of the neurological results of 858 spinal cord injuries: a comparison of patients treated with or without laminectomy. J Neurosurg 13: 95-106, 1956.
97. Koshimura, K., Murakami, Y., Sohmiya, M., Tanaka, J. & Kato, Y. (1999) 72, 2565-2572.
98. Dolan EJ, Tator CH: The value of decompression for acute experimental spinal cord compression injury. J Neurosurg 53: 749-755, 1980.
99. Tator CH: Experimental and clinical studies of the pathophysiology and management of acute spinal cord injury. J Spinal Cord Med 19: 206-214, 199
100. Ailen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. JAMA 57:878-880, 3911.
101. Rivlin AS, Tator CH; Effect of vasodilators and myelotomy on recovery after acute spinal cord injury in rats. J Neurosurg 50: 349-352, 1979.
102. Osterholm JL; The pathophysiological response to spinal cord injury- the current status of related research. J Neurosurg 40: 5-33. 1974.
103. Rucker NC, Lumb WV, Scott RJ: Combined pharmacologic and surgical treatments for acute spinal cord trauma. Am J Vet Res 42; 1138-1142, 1981.
104. AB Guha, M.D., Charles H. Tator, M.D., P H.D., Increase in rat spinal cord

blood flow with the calcium channel blocker, nimodipine. J Neurosurg 63 : 250 – 259
1985

105. Reier PJ, Stokes BT, Thompson FJ, et al: Fetal cell grafts into resection and contusion/compression injuries of the rat and cat spinal cord. Exp Neurol 115: 177-188,1992.

106. Privat A, Mansour H, Pavy A, et al: Transplantation of dissociated fetal serotonin neurons into the transected fetal spinal cord of adult rats. Neurosci Lett 66: 61-66, 1986.

107. Reier PJ, Bregman BS, Wujek JR: Intraspinous transplantation of embryonic spinal cord tissue in neonatal and adult rats. J Comp Neurol 247: 275-296, 1986.

108. Buchanan JT, Nornes HO: Transplants of embryonic brainstem containing the locus coeruleus into spinal cord enhance the hindlimb flexion reflex in adult rats. Brain Res 381:225-236, 1986.

109. Kunkel-Bagden E, Bregman BS: Spinal cord transplants enhance the recovery of locomotor function after spinal cord injury at birth. Exp Brain Res 81:25- 34, 1990.

110. Wrathall JR: Spinal cord injury models. J Neurotrauma. 9: supp 1, 1992.

111. Celik, M.; Gokmen, N.; Bayraktar, S.; Akhisaroglu, M.; Konake, S.; Ulujus, C.; Genc, S.; Genc, K.; Sagiroglu, E.; Cerami, A.; Brines, M: Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. Proc. Nat. Acad. Sci. 95:4635-4640, 1998

112. Aiken AR. Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. JAMA 57:878-880, 1911

113. Schamus H. Beiträge zur pathologischen anatomie der rückenmarkerschütterung. Virchow's Arch 124:470-495, 1890

114. Braughler J.M., Hall E.D., Central nervous system trauma and stroke. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation free Radic Biol Med 6:289-301 1989

115. Siavashi S.Haghighi, D.V. M.,PH. D., Tylor Stiens, et al. Evalution of the calcium chanel antagonist nimodipine after experimental spinal cord injury SURG NEUROL 39:403-408 1993
116. Gene, S., Kuralay, F., Gene, K., Akhisaroglu, M., Fadlloglu, S., Yorukoglu, K., Fadiloglu, M. & Güre, A. (2001) 298, 139-141.
116. Dame, C., Juul, S. E. & Christensen, R. D. (2001) 79, 228-235
117. Assandri,R.,Egger,M.,Gassmann,M.,Niggli,E.,Bauer,C.,Forsier,I.&Gorlach, A. (1999) 516, 343-352.
118. Koshimura, K., Murakami, Y., Sohmiya, M., Tanaka, J. & Kato, Y. (1999) 72, 2565-2572.,Kristal,B., Shurtz-Swirski, R., Shasha, S. M., Manaster, J.,Shapiro,G.,Furmanov, M., Hassan, K., \Weissman, I. & Sela, S. (1999) 81, 406-13.
- 119.Kristal,B., Shurtz-Swirski, R., Shasha, S. M., Manaster, J.,Shapiro,G.,Furmanov, M., Hassan, K., \Weissman, I. & Sela, S. (1999) 81, 406-13. Siavashi S.Haghighi, D.V. M.,PH. D., Tylor Stiens, et al. Evalution of the calcium chanel antagonist nimodipine after experimental spinal cord injury SURG NEUROL 39:403-408 1993
120. Brines, M. L., Ghezzi, P., Keenan, S., Agnello, D., de Lanerolle, N. C., Cerami, C., Itri, L. M. & Cerami, A. (2000) 97,10526-10531.
121. Siren, A. L., Fratelli, M., Brines, M., Goemans, C, Casagrande, S., Lewczuk, P., Keenan, S., Gleiter, C., Pasquali, C., Capobianco, A., (2001) 98, 4044-4049. Sen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, et al: Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. Clinical Chem43:7, 1209-1214, 1997
122. Sela, S., Shurtz-Svvirski, R., Sharon, R., Manaster, J., Chezaz, J., Shkolnik, G., Shapiro, G., Shasha, S. M., Merchav, S. & Kristal, B. (2001)
123. J Mark Braugher, P.H.D., Edward D. Hail, Corelation of metyl prednisolon levels in çat spinal cord with ist effects on (Na + K) ATP ase , lipid peroxidation, and alpha motor neuron fonction J Neurosurg 56 : 838 - 844 1982, Buisson, A., Margaill, L, Callebert, J., Plotkine, M. & Boulou, 129. G. (1993) /. Neurochem. 61, 690-696.

124. Caldwell, M., O'Neill, M., Earley, B. & Leonard, B. (1994) *Eur. J. Pharmacol.* 260,191-200, enreich, S., Rahn, K. H. & Zidek, W. (1991) 39,259-265.
125. Huang, Z., Huang, P. L., Panahian, N., Dalkara, T., Fishman, M. C. & oskowitz, M. A. (1994) *Science* 265,1883-1885.
126. Gorio, A.; Gokmen, N.; Erbayraktar, S.; Yılmaz, O.; Madaschi, L.; Cichetti, C.; Di Giulio, A. M.; vardar, E.; Cerami, A.; Brines, M: Rekombinant human erythropoietin counteracts secondary injury and markedly enhances neurological recovery from experimental spinal cord trauma. *Proc.Nat.Acat.sci.* 99;9450-9455,2002
127. Cheng, B. & Mattson, M. P. (1995) *J. Neurosci.* 15, 7095-7104. 88, 205-210.
128. Grasso, G. (2001) 111. Kavvakami, M., Iwasaki, S., Şato, K. & Takahashi, M. (2000) 279, 293-297.
129. Kohno, K., Ohta, S., Kohno, K., Kumon, Y., Mitani, A., Sakaki, S. & Kataoka, K. (1996) *Brain Res.* 738, 275-280.
130. Hayashi, T., Sakurai, M., Abe, K., Sadahiro, M., Tabayashi, K. & Itoyama, Y. (1998) 29, 1007-1013.
131. Mackey, M. E., Wu, Y., Hu, R., DeMaro, J. A., Jacquin, M. F., Kanellopoulos, G. K., Hsu, C. Y. & Kouchoukos, N. T. (1997) 28, 2012-2017.
132. Buemi, M., Allegra, A., Lagana, A., Aloisi, C., Morabito, N., Baldari, S., Privitera, M., Palella, S., Imbesi, D., Villari, C., (1994)
133. Caldwell, M., O'Neill, M., Earley, B. & Leonard, B. (1994) *Eur. J. Pharmacol.* 260,191-200-
134. Zivin, J. A. & DeGirolami, U. (1980) 11, 200-202.
135. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg* 35:700-708, 1971
136. J. Mark Braughler, P.H.D., And Edward D. Hail, P.H.D., Uptake and elimination of methylprednisolone from contused cat spinal cord following intravenous injection of the sodium succinate ester. *J Neurosurg* 58:538-542 1983
137. J. Mark Braughler, P.H.D., And Edvard D. Hali, Effect of multidose methylprednisolone sodium succinate administration on injured cat spinal cord neurofilament

degradation and energy metabolism J Neurosurg 61 : 290 - 295 1984

138. Edward D, Hail, P.H.D, Daniel L, et al. Effect of a single large dose of methyl prednisolon sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia. J Neurosurg 61: 124-130 1984



T.C. YERLİ YERLİ YERLİ YERLİ
DİREKTÖR YERLİ YERLİ YERLİ