

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI

**DENEYSEL KAUDA EQUİNA YARALANMASINDA
METİLPREDNİZOLON'UN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cezmi ÜK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Abdulvahap GÖK

Gaziantep – 2000

3.7.NÖROFİZYOLOJİK İNCELEME	26
3.8.ÖRNEKLERİN ALINMASI	27
3.9.İSTATİSTİK YÖNTEMİ	28
4.BULGULAR	29
4.1.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	29
4.2.NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME	33
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇ	59
7.ÖZET	60
8.SUMMARY	61
9.KAYNAKLAR	62

ÖNSÖZ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında yaptığım uzmanlık eğitimim süresinde beni yetiştiren değerli hocam, Doç. Dr. Abdulvahap GÖK'e, çalışmamın histopatolojik incelemelerindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Kemal BAKIR'a, nörofizyolojik incelemelerdeki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a, istatistiksel incelemelerdeki yardımlarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Savaş GÜRSOY'a, eğitimim süresince zamanımın çoğunu birlikte geçirdiğim başta Uzm. Dr.M. Sabri Kaygısız olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma, eğitimim sırasında bana sabırla destek olan eşim Dr. Aylin ÜK'e, hiç unutamadığım anne ve babama teşekkürlerimi sunarım.

KISALTMALAR

ARMA	Anterior radikülomedüller arter
ASA	Anterior spinal arter
BOS/CSF	Beyin omurilik sıvısı
EMG	Elektromyografi
GA	Dorsal root ganglion arteri
H.E.	Hematoksilen eozin
K.Ö.	Kliplleme öncesi
K.S.	Kliplleme sonrası
MEP	Motor evoked potansiyel
MP	Metilprednizolon
MSS	Merkezi sinir sistemi
NCV	Nerve conduction velocity (Sinir iletı hızı)
NE	Norepinefrin
NMDA	N-methyl-D-aspartate
PAF	Platelet activating factor
PP	Pial pleksus
PRA	Posterior radiküler arter
PRMA	Posterior radikülomedüller arter
PSA	Posterior spinal arter
SEP	Somatosensoryel evoked potansiyel
SIH	Sinir iletı hızı
TRH	Thyrotropin releasing hormone
T.S.	Tedavi sonrası

RESİM, TABLO VE GRAFİKLER

- 1.Resim 1: Omurilik embriyolojisi (1)
- 2.Resim 2: Embriyolojik olarak kauda bölgesinin oluşumu (1)
- 3.Resim 3: Omurilik ve kauda equina bölgesinin genel görünümü (38)
- 4.Resim 4: Sinir kökü ve periferik sinir karşılaştırması (52)
- 5.Resim 5: Kauda equina bölgesi (8)
- 6.Resim 6: Kauda equina bölgesinde intradural sinir liflerinin dizilimi (42)
- 7.Resim 7 : Kauda equina bölgesinde spinal sinir liflerinin kanlanması (52)
- 8.Resim 8 : 7 nolu deneğin kauda equinası
- 9.Resim 9: 7 nolu deneğin kauda equina bölgesi anevrizma klibi ile travmatize edilirken
- 10.Resim 10 : 7 nolu deneğin kauda equinasının total olarak eksize edilmiş hali
- 11.Resim 11 : A grubundan 2 nolu deneğin kauda equinası (H.E. X100)
- 12.Resim 12 : B grubundan 6 nolu deneğin kauda equinası (H.E. X100)
- 13.Resim 13 : C grubundan 9 nolu deneğin kauda equinası (H.E. X100)
- 14.Resim 14 : C grubundan 10 nolu deneğin kauda equinası (H.E. X100)
- 15.Resim 15 : D grubundan 13 nolu deneğin kauda equinası (H.E. X200)
- 16.Resim 16 : D grubundan 13 nolu deneğin kauda equina bölgesinin distal kısmı (H.E. X400)
- 17.Resim 17 : A grubundan 3 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SİH'i
- 18.Resim 18 : A grubundan 3 nolu deneğin tedavi sonrası SİH'i
- 19.Resim 19 : B grubundan 5 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SİH'i
- 20.Resim 20 : B grubundan 5 nolu deneğin tedavi sonrası SİH'i
- 21.Resim 21 : C grubundan 9 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SİH'i
- 22.Resim 22 : C grubundan 9 nolu deneğin tedavi sonrası SİH'i
- 23.Resim 23 : D grubundan 14 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SİH'i
- 24.Resim 24 : D grubundan 14 nolu deneğin tedavi sonrası SİH'i
25. Tablo 1 : Kauda equinadan alınan örneklerin histopatolojik olarak sınıflanması

- 26.Tablo 2 : Travma öncesi kauda equina bölgesinden ölçülen SİH (m/sn)
- 27.Tablo 3 : Travma sonrası kauda equina bölgesinden ölçülen SİH (m/sn)
- 28.Tablo 4 : Travmayı takiben 3. haftada kauda equina bölgesinden ölçülen SİH (m/sn)
- 29.Grafik 1 : Deneklerin travma öncesi SİH leri
- 30.Grafik 2 : Travma sonrası SİH lerin değişimi
- 31.Grafik 3 : Tedavi sonrası SİH değerleri
- 32.Grafik 4 : Yapılan her 3 ölçümde bulunan ortalama SİH leri
- 33.Grafik 5 : A grubunun SİH leri
- 34.Grafik 6 : B grubunun SİH leri
- 35.Grafik 7 : C grubunun SİH leri
- 36.Grafik 8 : D grubunun SİH leri
- 37.Grafik 9 : Travma öncesi ortalama SİH leri
- 38.Grafik 10 : Travma sonrası ortalama SİH leri
- 39.Grafik 11 : Tedavi sonrası ortalama SİH leri
- 40.Grafik 12 : Tedavi sonrası SİH lerinin travma öncesi değerlere ulaşma oranı
- 41.Grafik 13 : Tedavi sonrası SİH lerinin, travma sonrası SİH lerine göre düzelme oranı
- 42.Grafik 14 : Travma öncesi SİH lerin tedavi sonrası SİH leri ile karşılaştırılması

1.GİRİŞ VE AMAC

Omurga ve omurilik yaralanmaları, toplumda oldukça sık görülen ve yüksek derecede işgücü kaybına neden olabilen travmalardır.

Ülkemizde bu konuda yeterli istatistiki veriler yoktur. Amerika Birleşik Devletlerinde bu konuda yapılan çalışmalarda omurga ve omurilik travması görülme sıklığı yılda 20-40/100.000 dir (1). Kalıcı sakatlıklar nedeniyle bu tip vakaların tedavi ve rehabilitasyon maliyetleride çok yüksek boyutlara ulaşabilmektedir.

Travma sonrasında erken dönemde oluşan vasküler ve biyokimyasal değişikliklerin iyileştirilmesinin veya engellenmesinin hastanın klinik durumunu iyi yönde etkileyeceği ileri sürülmüştür. Bu konuda klinik ve deneysel çok sayıda çalışma yapılmıştır (1- 6).

Tüm spinal aks yaralanmaları içinde kauda equina bölgesi yaralanmaları nadir değildir. Yapılan bir çalışmada 1982-1985 yılları arasında tedavi edilen spinal yaralanmaların yaklaşık % 18 ini kauda equina bölgesi travmalarının oluşturduğu görülmüştür (1).

Spinal kord travmalarında erken dönemde (ilk 24 saat özellikle ilk 8 saatte) uygulanan yüksek doz metilprednizolonun spinal korddaki hasarı azalttığı yönünde birçok çalışma mevcuttur (2- 4, 7- 9). Oysa anatomik olarak gerek spinal korddan, gereksede periferik sinirlerden daha farklı bir yapıda olan kauda equinanın travmalarında metilprednizolonun etkinliği tam olarak araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, metilprednizolonun kauda equina yaralanmalarında etkili olup olmadığı ve etkili ise etkinin travma ile tedavi başlangıcı arasındaki süreyle olan ilişkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Omurga ve omurilik yaralanmalarının tarihi oldukça eskidir. Omurilik yaralanmaları ile ilgili ilk yazılı belge M.Ö. 3000-2000 yılları arasında yazıldığı tahmin edilen ve 1930 yılında Breasted tarafından tercüme edilen Edwin Smith papirusudur (5, 10). Bu papirusda eski Mısırlı cerrahlar omurga ve omurilik yaralanmalarından söz etmekte, spinal hasara bağlı olarak da kol ve bacakların hareket edemediğini, idrar ve gaita enkontinansının oluştuğunu, empotans geliştiğini kaydetmişler ve bu tip spinal yaralanmalarını tedavisi olmayan hastalıklar grubuna soktuklarını bildirmişlerdir. Bu umutsuzluk eski Yunan uygarlığına kadar devam etmiş ve modern tıp öğretisinin babası sayılan Hippocrates (M.Ö. 460-377), omurga ve omurilik yaralanmalarının tedavisine yeni boyutlar kazandırmıştır. Omurga dislokasyonlarına eşlik eden ekstremitte paralizileri ile ilgili ayrıntılı bilgiler vermiş ve kırılmış olan omurga bölgesinde oluşan açılanmaya önden kuvvet verilirken aynı zamanda da aksiyel traksiyon uygulanmasını önermiştir. Bu yöntem daha sonra yüzyıllarca uygulama alanı bulmuştur (5). M.S. 1.yy da Galen (M.S. 130-201), ilk deneysel spinal yaralanma modellerini geliştirmiş ve sinirlerin suture edilebileceğini bildirmiştir (11). Oribasius (M.S. 325-403) omurga fraktürlerinde traksiyon tedavisini önermiştir (6). 7. yy da Aegina'lı Paulus (M.S. 625-690) dekompressif laminektomiden bahsetmiştir (5). Daha sonraları, 19. yy ın başlarında Henry Cline omurilik yaralanmasında laminektomi tekniğini anlatmıştır (5, 6). Chiphault omurilik yaralanmasının distalinde yapılacak kök anastomozlarının yararlı olacağını ileri sürmüş, 1912 yılında Frazier kauda equina seviyesinde yapmış olduğu bir anastomozu sunmuştur (6). 1967 de Harvey ve Serebnik omurilik travması oluşturdukları ve levotroksinle tedavi ettikleri farelerin sinir liflerinde rejenerasyon ve düzelme olduğunu bildirmişlerdir (10). Omurilik travmalarının standardize edilmeleri

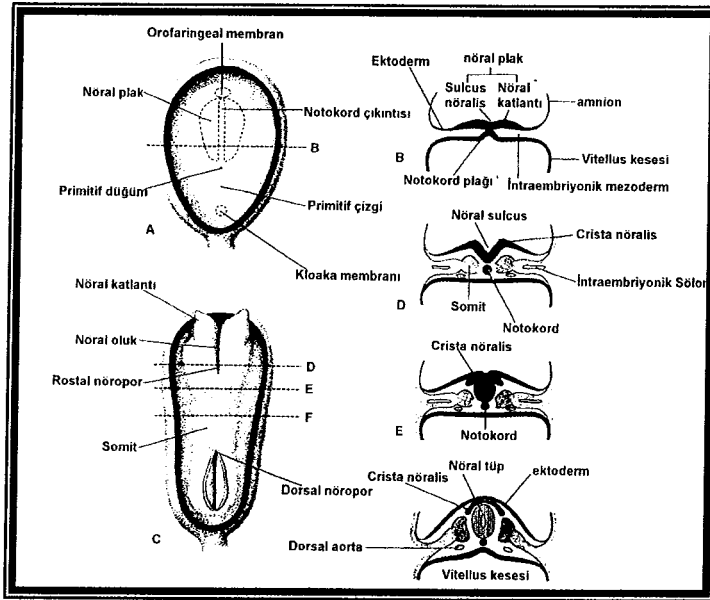
ve kantitatif olarak ölçülmesi ilk kez 1911 yılında Allen tarafından yapılmıştır (5, 6, 10). Allen köpeklerin dorsal omuriliklerini dura mater intakt kalacak şekilde ekspozetmiş ve omuriliğe dik açıyla yerleştirilen bir tüp içerisinde belli bir ağırlığı değişik yüksekliklerden düşürmek sureti ile gm/cm cinsinden değişik derecelerde kontüzyon oluşturmuştur (5, 6, 10). Ağırlık düşürme modeli çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilerek değişik deney hayvanlarında spinal travma oluşturulmasında başarı ile kullanılmıştır. Daha sonra Tarlov ve arkadaşları 1953 de köpeklerin omuriliklerinin epidural mesafelerine balon veya pnömatik kateter yerleştirerek artan basınçla spinal lezyon oluşturma metodunu geliştirmişlerdir (12- 14). Akut ve kronik kompresyondan sonra yapılan histolojik tetkikler epidural balon seviyesinde rostrale ve kaudale uzanan dejenerasyonun varlığını ortaya koymuştur. Bunun dışında omurilik yaralanması için forsepsler (15, 16), statik ağırlıklar (17), vidalar (18) kullanılmıştır.

Gelfan ve Tarlov, köpek omuriliklerinde kompresyonla oluşturdukları geri dönüşümlü ileti bloğunun anoksiye değil mekanik hasara ikincil geliştiği sonucuna varmışlardır (10). 1965 de Maeda dekompressif laminektomi, 1968 de Albin, 1970 de Kelly ve arkadaşları rejional hipotermi, 1971 de Richardson ve Hakamura lokal hipotermi ile beraber kortikosteroidleri tedavi yöntemleri olarak ortaya koymuşlardır (6). 1972 de Osterholm ikincil yaralanmanın mekanizmalarını ortaya koymuştur (19). 1978 de Rivlin ve Tator farelerde anevrizma klibi ile kompresyon hasarı modelini ortaya koymuşlardır (16, 20, 21). Belirtilen bu akut spinal travma modellerinin yanında daha sonra oluşturulan yavaş artan bası modeli, deneysel tümör bası modeli, spinal iskemi modelleri ortaya konmuş ancak diğerleri kadar yaygın ve sağlıklı bir kullanım alanı bulamamışlardır (22- 27). 1979 ve 1982 yıllarında Demopoulos ve arkadaşları ikincil hasarda serbest radikallerin rolüne dikkat çekmiştir (2).

Omurilikte ve köklerde standart bir travma oluşturulduktan sonra biyokimyasal, elektrofizyolojik (E.M.G., S.E.P., M.E.P. NCV), bölgesel kan akımı ölçümleri, histopatolojik, ultrastrüktürel global motor performans ölçümleri gibi bir çok araştırma yapılmıştır. Omuriliğin rejenerasyonuna yönelik çalışmalarda halen devam etmektedir (10, 28- 34).

2.2 EMBRİYOLOJİ

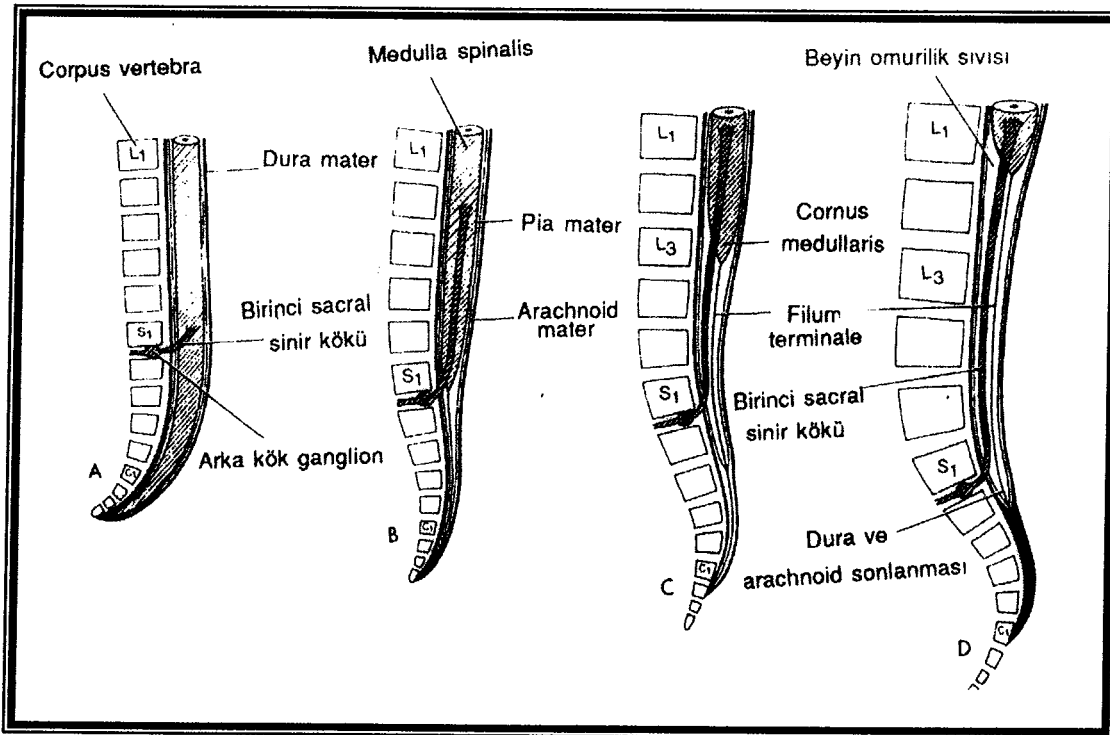
Sinir sistemi, embriyonik dönemin 3. haftasında ektodermin kalınlaşmasından meydana gelir. Bu gelişimin olması için notokordun (korda dorsalis) ve mezodermin, ektodermi indüklemesi gerekir. 18. günde embriyonun sırt bölgesinde bu indüksiyon sonucu nöral plak oluşur. Nöral plaktanda sırasıyla; nöral kabarıklık, nöral oluk, nöral tüp ve krista nöralis oluşur (Resim 1).



Resim 1: Omurilik embriyolojisi (1)

Nöral tüpün silindirik bölümünden omurilik, nörokranium içinde kalan bölümünden ise beyin gelişir. Bu arada krista nöralisten ise periferik sinir sistemi (kranial, otonom sinirler ve otonom ganglionlar dahil) farklılaşır. Ayrıca krista nöralis hücrelerinden Schwann hücreleri, pigment hücreleri, odontoblastlar, meninks ve başın birçok kemik-kas yapıları gelişir.

Nöral tüp, 18-27. günlerde birincil nörilasyon sonucu oluşur. Nöral oluğun kapanması önce rostral uçdan başlar en son olarakda kaudal nöropor kapanır. Kaudal nöropor erişkinde S₂ seviyesine tekabül eder. Nöral tüp tam olarak kapanıncaya kadar nöroektoderm ile kutanöz ektoderm arasında belirgin yapışıklık vardır, daha sonra aralarına mezoderm girerek bu iki tabakayı ayırır. Posterior nöroporun kaudalinde ise intakt kalan kutanöz ektoderm primitif hücre kitlesini oluştururki bu oluşuma embriyonel kuyruk kıvrımı adı verilir. İkincil nörilasyon sırasında bu hücre kitlesine nöral elemanlar katılır ve nöral tüple daha rostralden yapışır. Sonuç olarak bu bölge yani nöral tübün kaudal kısmı daralarak filum terminale ve kauda equinayı oluşturur. 9. ve 10. haftalarda yan duvarları belirgin şekilde kalınlaşan nöral tüpde, uzunlamasına sığ bir oluk oluşur bu oluğa sulkus limitans adı verilir. Sulkus limitansın dorsalindeki kabartıya pars alaris ventralindeki kabartıya ise pars basalis adı verilir. Pars alarisden duyu sinir hücrelerinin bulunduğu omuriliğin arka boynuzu oluşur. Pars basalisden ise motor sinir hücrelerinin bulunduğu omuriliğin ön boynuzu oluşur. Pars alaris ortada birleşerek dorsal septumun lümenini daraltarak santral kanalı oluşturur. Bu şekilde omurilik esas şeklini almış olur (Resim 2).

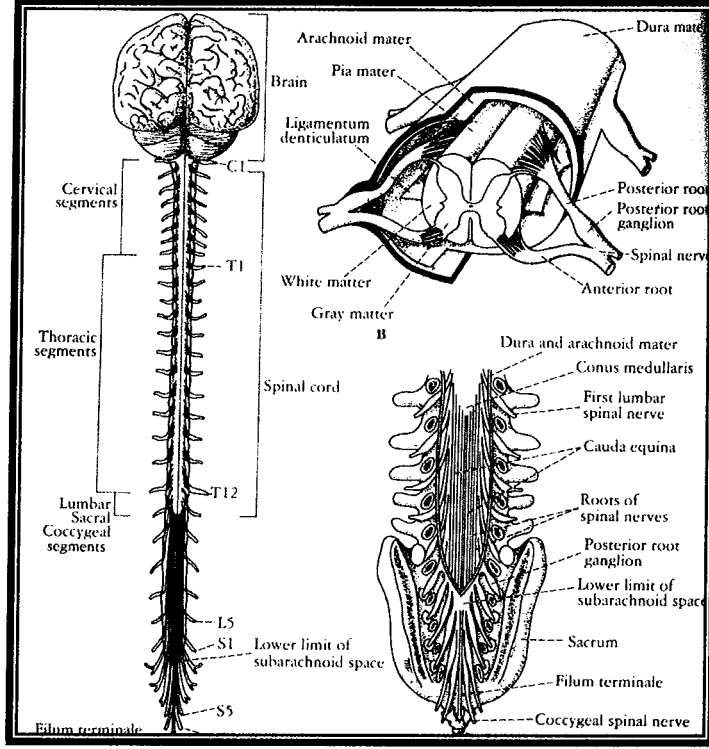


Resim 2: Embriyolojik olarak kauda bölgesinin oluşumu (1)

Omurilikte myelin kılıfların oluşumu embriyonel hayatın 4. ayında başlar ve 1. postnatal döneme kadar devam eder. Omurilik içindeki sinir liflerinin etrafındaki myelin kılıfı oligodendrositler tarafından oluşturulur. Periferik sinir aksonlarının etrafındaki myelin kılıfını ise, Schwann hücrelerinin plazma membranları oluşturur. Schwann hücreleri krista nöralisden gelişir ve perifere göç eder. Sinir lifleri 20. haftadan itibaren myelin depolamaya başladığı için beyaz bir görünüm kazanır.

Nöral tüpü saran mezenkim dokusu kalınlaşarak pirimitif meninks denen zarı oluşturur. Pirimitif meninksin dış zarı kalınlaşarak dura mater, iç tabakası ise pia ve araknoid materi meydana getirir. Pia ve araknoid matere birlikte leptomeninks denir. Pia ve araknoidin tek tabakadan gelişmesi sonucu , erişkinde pia ve araknoid arasında “ araknoid trabeküla “ adı verilen çok sayıda ince bağ dokusu yer alır.

Omurilik, embriyoda kanalis vertebralisini tamamen doldurur. Spinal sinirler kendi seviyelerindeki foramen intervertebralelerden çıkarlar. Ancak kolumna vertebralisin ve dura materin büyüme hızı omuriliğe göre daha hızlı olması nedeniyle omurilik zamanla üst seviyelerde kalır. Embriyonel 3. ayda koksigeal vertebralara kadar uzanım gösteren omurilik, yeni doğanda L₂-L₃ seviyelerinde sonlanır. Erişkinde ise genelde L₁ alt hizasında sonlanır. Omuriliğin vertebral kanala göre daha yukarıda sonlanması nedeniyle, özellikle lomber ve sakral bölgelerden çıkan spinal sinir kökleri, kendi foramenlerinden çıkabilmek için, dural kese içerisinde uzanım gösterirler. At kuyruğu şeklinde bir görünümü olan bu uzantılara kauda equina adı verilmiştir (Resim 3) (1, 35- 38).



Resim 3: Omurilik ve kauda equina bölgesinin genel görünümü (37)

2.3. ANATOMİ VE FİZYOLOJİ

Omurilik, vertebral kanalın içinde yer alır. Ortalama uzunluğu 40-45 cm. olup, yaklaşık 1 cm. genişlikdedir. Ağırlığı ise 30-35 gm. arasındadır. İntrauterin hayatın 3. ayında omurilik, vertebral kanalı tamamen doldururken, daha sonraki gelişim döneminde kanalis vertebralisin büyüme hızı, omuriliğin büyüme hızından daha fazla olduğu için, kanalis vertebralisin ancak proksimal 2/3 ünü kaplar.

Omuriliğin üst sınırı atlasın ön arkusundan geçirilen horizontal kesite paraleldir, buradan sonra medulla oblongata olarak devam eder. İkisi arasındaki yapısal sınır dekussatio pyramidalisdir, alt sınırını ise erişkinde L₁ vertebranın alt kenarı oluşturur. Omuriliğin dıştan görünüşü kabaca 4 yüzlü bir boru gibidir; Ön yüzde tam orta hat

üzerinde fissura mediana anterior adını alan ve yarığa benzeyen bir oluk vardır. Bu oluğun 2-4 mm. kadar dış yanında sulkus anterolateralisler vardır ki, buradan ön kökler çıkar. Arka yüzde; tam orta hat üzerinde sulkus medianus posterior adını alan bir oluk vardır. Bu oluğun 2-4 mm. kadar dış yanında ise sulkus posterolateralis vardır ki, buradan da arka kökler çıkar. Yan yüzler; Sulkus anterolateralis ile sulkus posterolateralis arasında kalan kısımlardır. Omurilik pia mater, araknoid mater ve dura mater ile çevrelenmiş olup pia ve araknoidi delerek geçen ligamentum dentatum, C₁ seviyesinden T₁₂ seviyesine kadar uzanır (1, 37,39).

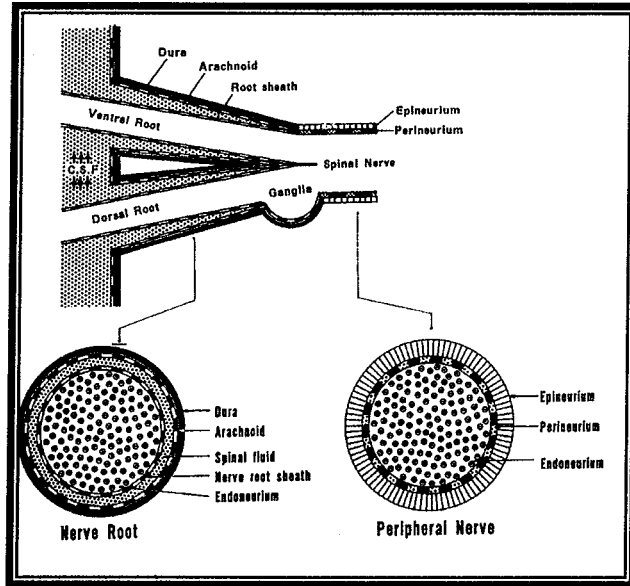
Omurilikden 31 çift spinal sinir çıkar. Bu sinirlerin 8 çifti servikal, 12 çifti torakal, 5 çifti lomber, 5 çifti sakral ve 1 çiftide koksigealdir. Spinal sinirler, ön ve arka köklerin birleşmesiyle oluşur. Birinci servikal ve koksigeal sinirlerin arka köklerinin olmaması nedeniyle dermatomları da yoktur. Her bir çift spinal sinir kendi seviyesindeki foramen intervertebraleden çıkar. Üst servikal seviyelerdeki spinal sinirlerin çıkışı yaklaşık transverstir. Dolayısı ile servikal seviyedeki spinal sinirlerin çıkışları yaklaşık kemik seviyeleri ile uyumludur. Ancak C₇ omurilik segmenti C₆ kemik seviyesine denk gelir. Üst torakal omurilik segmentleri, kemiğe göre iki seviye üstte yer alır. Örneğin T₄ omurilik segmenti T₂ kemik seviyesinde yer alır. Alt torakal ve üst lomber omurilik segmentleri ile kemik seviyesi arasında üç segment vardır. Örneğin L₁ omurilik segmenti , T₁₀ kemik segmentine denk gelir. Böylece her bir spinal sinir, kendi foramen intervertebralisinden çıkabilmek için, dura mater içerisinde aşağı doğru seyir gösterir. Spinal sinir kökleri, periferik sinirlerden farklıdır; kök ve o köke ait sak içindeki sinir liflerinin etrafını beyin omurilik sıvısı, pia, araknoid ve dura mater sarmış olup periferik sinirde bulunan perinörium ve epinörium yoktur (37, 39- 43) . Spinal sinirler periferik sinirler olarak devam ederken, dura mater epinörium olarak devam eder (41, 43) . Sinir kökü kılıfıda perinörium olarak devam eder (44- 46) .

Omurilik, erişkinde L₁ vertebra korpusunun alt hizasında konus medullaris olarak sonlanır, buradan itibaren meningeal zarlar içinde sadece kendi foramenlerinden çıkış seviyesine kadar ilerleyen sinir köklerinin lifleri bulunur. Sonuçta sinir lifleri at kuyruğuna benzer bir görüntü oluşturur. Yani omuriliğin bittiği L₁ vertebra korpusunun alt kenarından başlayıp, ikinci sakral vertebranın alt kenarındaki araknoidin bittiği yere kadar olan ve sadece sinir liflerinin olduğu kısım kauda equina olarak adlandırılır.

Omuriliğin koni şeklinde sonlanması konus medullaris, bu noktadan aşağı doğru uzanan pia lifleride filum terminale olarak adlandırılır.

Kauda equina santral ve periferik sinir sistemi arasındaki anatomik bağlantıyı sağlar (37, 39, 40). Burada sinir lifleri subaraknoid mesafede beyin omurilik sıvısı içinde serbestce yüzerler. Bu sinir lifleri kendi kök çıkış hizalarında spinal kanalı terkederek nöral foraminaya girerler (43). Sinir köklerinin lifleri kendine has ve omurilikten daha farklı olan bir anatomik yapısı vardır (41, 43).

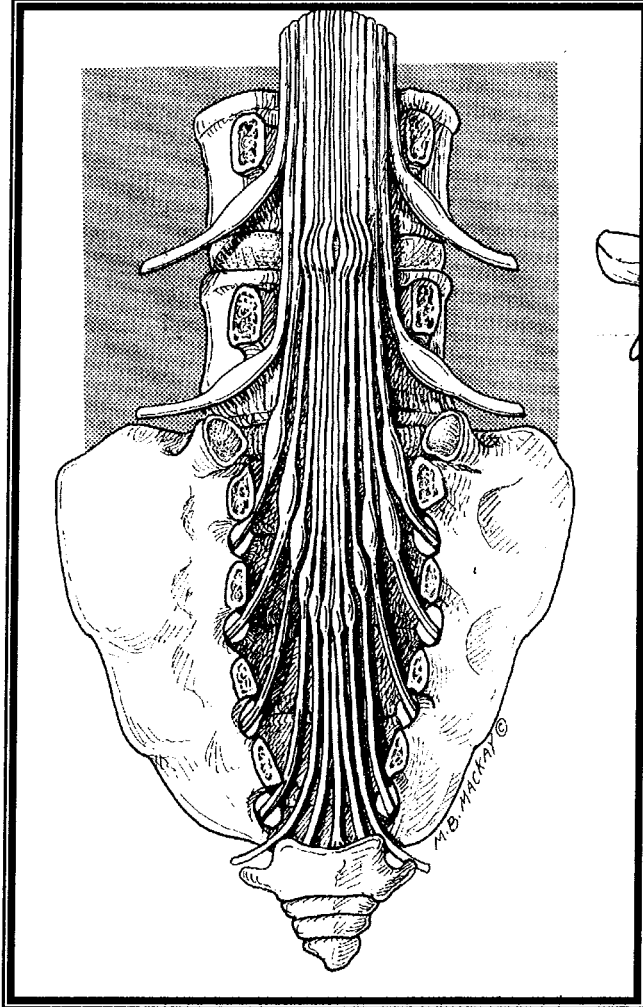
Mikroanatomik olarak, kauda equinayı oluşturan spinal sinir liflerinin çevresinde çok zayıf bir konnektif doku tabakası ve araknoid membran olup, diffüzyon bariyerleri ise hemen hiç yoktur, sadece ince bir kılıfla sarılı olan spinal sinir liflerine, bir çok molekülün geçişi mümkün olur, bu sayede de ağırlıklı olarak çevresindeki beyin omurilik sıvısından diffüzyon yolu ile beslenebilir. Oysa bu sinir lifleri spinal köklerin içine girdiğinde tekrar konnektif doku miktarı artar (43, 47). Periferik sinirlerin epinöriumları ve perinöriumları mevcutken spinal sinir liflerinin çevresinde bu tabakalar yoktur. İkisi arasındaki geçiş bölgesi dorsal kök ganglionlarının hizasıdır, burada periferik sinirin epinöriumu dura mater olarak devam eder. Derindeki birkaç perinöriuma ait hücre tabakası ise spinal sinir lifi kılıfı olarak devam eder, bu kılıfta spinal korda ulaştığında pia matere karışarak devam eder (48) (Resim 4).



Resim 4: Sinir kökü ve periferik sinir karşılaştırması (48)

Spinal sinir liflerinin endonöriümları periferik sinirlerin endonöriümları ile benzerlik gösterir (49, 50). Bunun yanında total kollajen miktarı, periferik sinirlerinkine göre 5 kez az iken, omuriliğin kendisine göre ise 6 kez fazladır. Spinal sinir liflerinin endoneuriumlarının iç tarafında ve periferik sinirlerde lenfatik damarlanma yoktur (11).

Kauda equina bölgesinde spinal sinir liflerinin intratekal kısımlarının birbirlerine göre olan pozisyonları önem arzeder. Çünkü travmanın geliş yerine göre patolojiler bu sinirlerin konumuna göre farklılık gösterebilmektedir. 1990 da Wall ve arkadaşları insan kadavraları üzerine yaptıkları bir çalışmada kauda equina bölgesinde kökleri oluşturan sinir liflerinin yerleşimini şöyle göstermişlerdir (5, 41, 43) (Resim 5, 6);



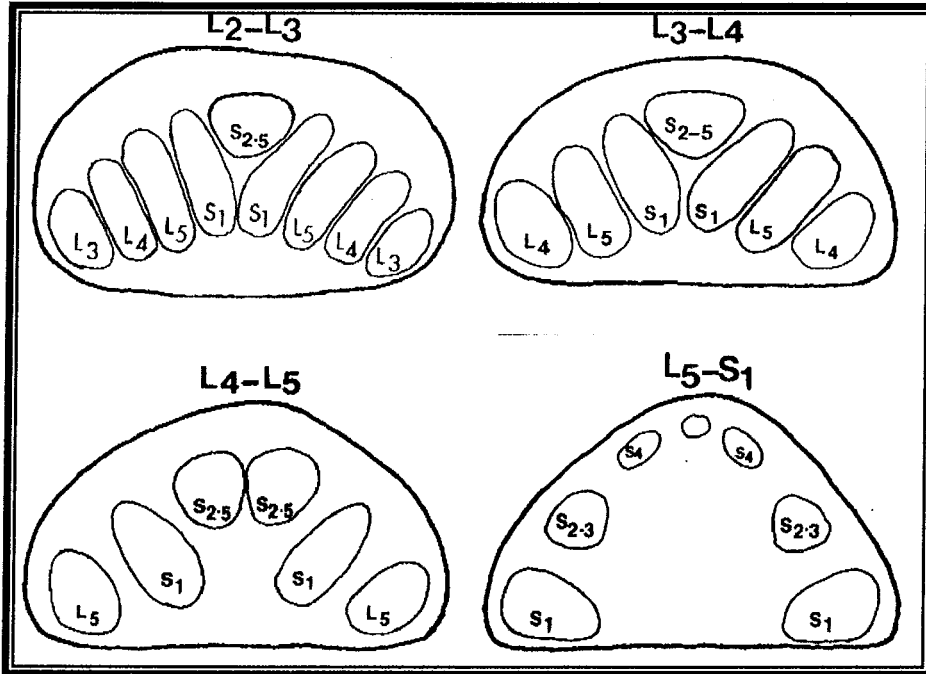
Resim 5: Kauda Equina bölgesi (5)

L₅-S₁ disk seviyesinde sinir lifleri farklı, simetrik ve hilal şeklinde bir dizilim gösterir. S₁ kökü dural sakın ventrolateralinde bulunur ve motor band sensoryel bandın ventromedialinde yerleşmiştir. Diğer sakral kök lifleri orta hattın arka kısmında yer alır, 2. ve 3. sakral kök lifleri birbirlerine karışmış durumdadır (Resim 6).

L₄-L₅ diski hizasında, L₅ kökünün lifleri anterolateral bir pozisyonda, S₁ kökünün liflerinin dorsomedialindedir. S₁ kökü lifleri diagonal bir şekil almıştır. Motor band sensoryel bandın anteromedialindedir. Alt sakral kök lifleri gruplar şeklinde dorsal orta hattadır (Resim 6).

L₃-L₄ disk seviyesinde L₄ kökünün liflerinin de girişiyle L₅ ve S₁ kök lifleri dorsale ve orta hatta doğru yer değiştirir. Her üç kökünde lifleri oblik bir pozisyondadır. Her kökün lif tabakasında iç tarafta tek bir motor banda karşılık lateralde multifasiküler duysal lifler bulunur (Resim 6).

L₂-L₃ intervertebral disk seviyesinde L₃ köküne ait liflerde pozisyon alır. L₃ kökü en ventrolateralde yer alır, alt sakral kök lifleri ise artık en dorsale kaymışlardır. S₂-S₅ kök lifleri yine kauda equinanın dorsal orta hattında bulunur (Resim 6).



Resim 6: Kauda equina bölgesinde intradural sinir liflerinin dizilimi (41)

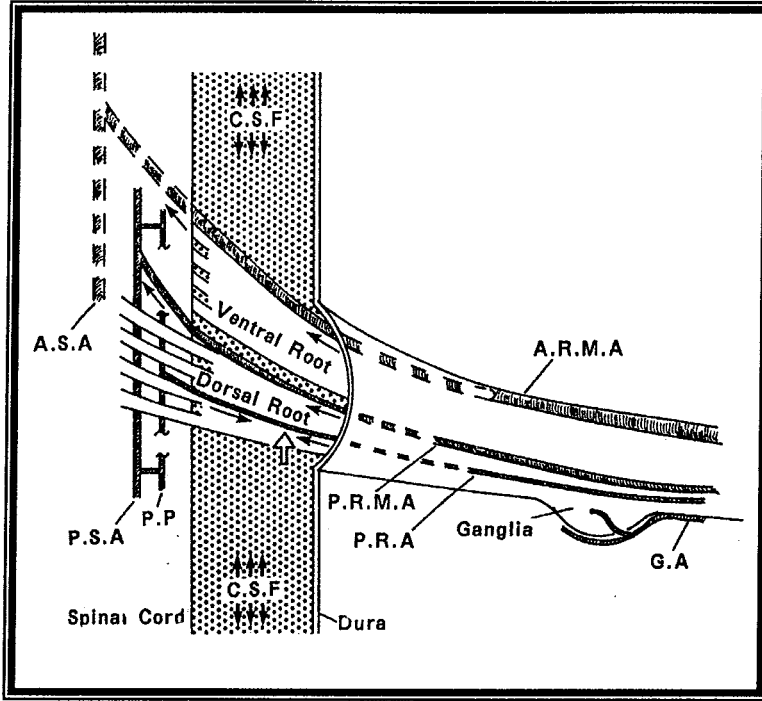
Omuriliğin kanlanması:

Omuriliğin ön kısmı vertebral arterlerin inferior dallarının birleşmesi ile oluşan anterior spinal arter ile beslenir. Posterior spinal arter ise omuriliğin arka 1/3 ünü besler ve PİCA' nın posterior spinal dallarından kaynaklanır. Omuriliğe gelen tüm arterler, spinal kanala sinir kökleri ile birlikte girerek, omuriliğe doğru kökü izler (1, 37, 39).

Kauda equinanın kanlanması:

Corbin, 1961 de yaptığı bir çalışmada kauda equina bölgesinin kanlanmasını 3 grup radiküler arterin sağladığını göstermiştir. Bunlar, ince radiküler arterler, pial radiküler arterler ve radikülomedüller arterlerdir (48, 51, 52). İlk iki arter distal ve proksimal radial arter olarak tanımlanabilir ve spinal sinir liflerinin ana besleyicileri oldukları düşünülmüştür (48, 51). Parke, kauda equinadaki spinal liflerinin özellikle orta 1/3 kısmının diğer kısımlara göre rölatif olarak daha hipovasküler olduğunu iddia etmiştir (51). Kauda equina bölgesinde en iyi kanlanan yer dorsal kök ganglionu olup bu dorsal kök ganglionlarının direkt spinal segmenter arterlerden ayrılan kendi besleyici arterleri vardır ve spinal sinir liflerinin diğer bölgelerine oranla çok daha fazla damarlanma içerir. Bu bölge devamlı ve gözenekli kapillerlerden oluşmuş kapiller ağı ile çevrilmiştir (53). Spinal sinir liflerini besleyen radiküler arterler assandan ve dessenden radiküler arterler olarak ikiye ayrılır. Biri kompresyona uğrarsa diğeri onu kompanse ederek iskemiye ve dolayısı ile nöranal hasara engel olur (48, 51, 52).

Spinal sinir liflerinin dural keseden ayrılma kısmının beslenmesini spinal kord yüzeyinden gelen ekstramedüller damarlar sağlar (51). Vasa corona'nın longitudinal olarak genişleyen kısmından, kökün tam ayrılış kısmında dallar ayrılarak ventral sinir liflerini beslerler, sonuç olarak yukarıda sayılan bu arterlerin hiç biri tek başlarına yeterli olmayıp birbirleri ile geniş bir anastomoz ağ oluşturarak kauda equina bölgesinin kanlanmasını sağlarlar (48) (Resim 7).



Resim 7: Kauda equina bölgesinde spinal sinir liflerinin kanlanması (48)

2.4 HİSTOPATOLOJİ

Kauda equina ve spinal kord travmalarında makroskopik ve mikroskopik olarak ortaya çıkan değişiklikler travmadan sonra geçen zamana göre farklılıklar gösterir (53, 54). Pia-araknoid hemorajik fakat genelde intaktır, massif fraktür dislokasyonlarda dahi yırtılması nadirdir . Deneysel kauda equina veya omurilik yaralanmalarından sonra ortaya çıkan nöropatolojik değişikliklerin incelenmesi sonucu, travmanın tip ve sebebine bağlı olmadan, travmaya yanıtın hep benzer olduğu gösterilmiştir. Travma sırasında sinir liflerinde oluşan kesilme, kopma, parçalanma gibi mekanik ve geri dönüşümsüz hasarlara birincil yaralanma denir (5). Kompresyon; kontüzyon, iskemi, toksik maddelerin birikimi ve nekroz ile birlikte aynı tip patolojik,

fizyolojik ve biyokimyasal değişiklikleri oluşturur. Bütün bu değişiklikler, ikincil hasar (seconder injury) mekanizmalarının temelini oluştururlar (5, 21, 32, 55). Sinir dokularında travmayı takiben oluşan ikincil doku hasarının mekanizmasını tesbit etmek için yapılan çok sayıda araştırmaya rağmen bilgilerimiz hala tam değildir, çünkü hasarı oluşturan faktörler farklı ve çok sayıdadır. Spinal travmadan sonra gelişen nörolojik fonksiyon kayıplarında temel olarak 3 değişken vardır. Birincisi, travma iyonik ve metabolik düzensizliklere yol açarak aksonal iletide ve travmadan uzaktaki segmental reflekslerde dahi blokaja sebep olur . İkincisi, birincil ve ikincil doku hasarı aksonların kaybına neden olur . Üçüncüsü, oligodendroglionlar gibi destek yapılarının kaybı uzun süreli aksonal disfonksiyona neden olur (5). Bu faktörler nörolojik fonksiyonların bozulması ve iyileşmesi döneminde değişik zamanlarda meydana gelirler. Doku ödemi, iskemi, hücre içine iyon kaçıışı, serbest radikallerin birikimi gibi geri dönüşümlü olan, nörolojik defisite katkıda bulunan ve dakikalar saatler içinde gelişen hasarada ikincil hasar denir (5).

Nöronal doku hasarında 3 aşama ayırt edilebilir; ilk 2-3 günlük sürede oluşan değişikliklerin bulunduğu erken nekroz dönemi (başlangıç dönemi), takiben 10-20 gün içinde oluşan ara rezorbsiyon ve organizasyon dönemi (iskemi dönemi) ve bunu takiben geç tamir ve nedbe oluşma dönemi (onarım dönemi) (55).

A-Erken Nekroz Dönemi (Başlangıç Dönemi):

Nöronal dokularda travmadan sonra oluşan değişiklikler merkezi sinir sisteminde oluşan non-travmatik infarkt alanlarında olan değişikliklere çok benzer, bu da bize travma sonrası değişikliklerin daha çok mikrovasküler alanda bozulmaya ikincil olduğunu gösterir (6). Vasküler değişiklikler; terminal mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı vasküler tonisite kaybı, permeabilite bozulması, kan akımı değişimine ek olarak hücresel elemanların yıkımı sonucu perivasküler ve ekstrasellüler alanda genişleme, ödem ve vazomotor paralizi olarak sıralanabilir (6).

Travma sonrası ilk dakikalarda nöronal hücreler henüz normal görünümünü korurlar. Damarlarda normalden farklı görülmezler, damarlarda sadece hafif dolgunluk belirir (6, 55, 56). Travmayı takiben 15. dakikadan itibaren, şişme ve

periaksanal aralıkta genişleme belirir. Damar rüptürleri ve buralardan perivasküler aralığa eritrosit kaçıışı başlamıştır (6, 55, 56). Perivasküler alanda eritrositlerin ve seröz sıvının küçük toplanma alanları oluşturduğu ve çevre dokular içine yayılma olduğu gözlenir. Lezyonun olduğu bölgede hücrelerin ve sinir liflerinin çoğu intakt olmasına rağmen travma bölgesinden geçen impulse iletisi kaybolmuştur. Travmayı takiben 1. saatte myelin kılıfı az boya alır ve sınırları düzensizleşir. Myelin kılıfında lokal infiltrasyon gösteren inflamatuvar hücreleri, özellikle de belirgin lökosit infiltrasyonu görülür. Mikrovakuolizasyon, hücre sınırında düzensizlik, hiperkromazi ve büzülme mevcuttur. Ultrastrüktürel incelemede myelinli liflerde aksonal dejenerasyonun arttığı ve myelin hasarı görülür. Travmayı takiben ilk 24 saatte, aksonal şişme olur ve periaksanal aralıkda şişme artar, sinir liflerindeki bu şişme epidural yağ dokusunu komprese edecek kadar belirgin olabilir (57). Boyanma özelliğini kaybetmiş ve stoplazmaları çekilmiş hayalet hücrelere rastlanılabilir. Bu görüntü nöronal iskemi ve nekroza bağlıdır (6, 55, 57- 59). Travmayı izleyen ilk 3. günde, nöronal yapılar amorf nekrotik dokudan zengin bir hal almışlardır, büzülme ve eritrosit agregatları birikimi belirgindir. Doku içerisindeki vakuollerin sayı ve büyüklüklerinde artma mevcuttur (6, 55, 57).

B. Ara Rezorbsiyon ve Organizasyon Dönemi (İskemi Dönemi):

Kanama alanı nekroza dönüşmüştür. Makrofaj ve lökosit infiltrasyonu görülür. Doku içi vakuollenme daha şiddetlenmiştir ve travma sonrası hemen ilk dakikalarda ortaya çıkan ödem artık yavaş yavaş çözülmeye başlamıştır (60). Daha sonraları, kanamalar yavaş yavaş rezorbe olur, nekrotik alanlar ise daha da genişlemiştir. Lezyon bölgesinde ve distalinde myelin dejenerasyon artmıştır. Lezyonun distalinde vakuolizasyon mevcuttur. Sağlam kalmış nöronlar normal görünümüne dönmüşlerdir (5, 60). Travma sonrası 3. haftada nekroz alanı küçülüp en aza iner.

C- Geç Tamir ve Nedbe Oluşma Dönemi (Onarım Dönemi):

Nöronal dokularla meningeal dokular arasındaki fibrozis ve yapışıklıklar nedeniyle subaraknoid aralık kapanır (adhezif spinal araknoidit) (61, 62).

Ultrastrüktürel incelemede, lezyon bölgesinde sinir dokusunda kısmi rejenerasyon olayları gözlenir, ancak karakteristik myelin kılıfı gözlenmez (55) Lezyonun etrafındaki dokuda myelin disorganizasyonu ile birlikte aksonal harabiyet ve çok sayıda vakuoller saptanmıştır (55).

Nöronal dokudaki patolojinin derecesi, klinik nörolojik bozuklukların derecesiyle çok orantılı bulunmamıştır. İlk 1 haftada nörolojik bulgular düzelme gösterirken patolojik değişiklikler ilerleme gösterir. Son olarak nöronal dokunun hasar gören alanının yerleşimi ve ilerlemesi uygulanan travma şiddeti ile bağlantılıdır. (55, 62).

2.5. FİZYOPATOLOJİ

Kauda equinadaki spinal sinir liflerinin kompresyonunun fizyopatolojisi, son 10-20 yıldır Rydevik, Olmarker ve Pedowitz tarafından deneysel olarak ayrıntılı olarak araştırılmıştır (53, 63- 65). Olmarker ve arkadaşları; 10 mmHg kadar düşük basınçlarda dahi venüllerdeki kan akımında azalmaya bağlı olarak, mikrosirkülasyonda konjesyon ortaya çıktığını göstermişlerdir (53). 50 mmHg ile kauda equinaya kompresyon uygulandığında ise, bu bölgenin beslenmesi % 55 oranında azalmaktadır (53). Kanlanmadaki bu azalma, endonöronal kapillerlerdeki permeabilite artışına, dolayısıyla damarlardan sıvı ve makromoleküllerin dışarı sızmasına neden olur, sonuçta endonöriumdaki iyon balansı bozulur, buda intranöral ödem oluşumuna neden olur (53, 66).

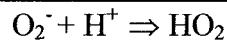
Spinal sinir liflerinin maruz kaldığı tüm bu mekanik travmalar hücre zarlarında hızlı bir bozulmaya neden olur. Travmayı takiben dakikalar içinde artan fosfolipaz aktivitesi sonucunda ortaya çıkan fosfolipid hidrolizi, araşidonik asidinde dahil olduğu poliansatüre yağ asitlerinin salınımına neden olur. (5, 67, 68). İkincil yaralanma sürecinde temel olarak etkin olanlar; eksitatuar amino asitler, nörotransmitter glutamat, intrasellüler kalsiyumun aşırı birikmesi, tromboksanlar, lökotrienler, araşidonik asit zincirinin aktivasyonu, serbest oksijen radikalleri ve lipid peroksidazların uyarılmasıdır. Travmayı takiben yine dakikalar içinde fosfolipaz A₂ nin etkisiyle platelet aktivating faktör (PAF) salınır, buda lokal doku kan akımını azaltır. Yine eicosanoidler (prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksan) nöronal doku kan akımını azaltır ve inflamatuvar süreci etkileyerek doku hasarını artırırlar (5, 68, 69). Bu mekanizmaların

hepside birbirlerini pozitif feedback ile uyararak bir bütün olarak çalışırlar. Travmayı takiben 10-15 dakika içinde başta glutamat olmak üzere birçok eksituar aminoasitler salınmaya başlar. Bunlarda NMDA reseptörleri ve muhtemelde AMPA-kinate reseptör mekanizmaları yoluyla hücre hasara neden olurlar (5, 70, 71). Birçok çalışmada travmaya maruz kalan sinirde serbest oksijen radikalleri ve hücre membranı lipid peroksidazın oluşum mekanizmaları incelenmiştir (3, 4, 68, 72, 73, 74). Nöronal dokudaki hücre membranlarının ve myelin kılıfın, peroksidasyonunu katalizleyenler; oksijen radikalleri ve düşük pH nedeniyle hemoglobin, transferrin ve ferritinden salınan, serbest demir iyonlarıdır. Lipid peroksidasyonu, geometrik olarak katlanarak ilerleyen bir mekanizma olup, hücre membranı yüzeyine yayılarak, fosfolipide bağımlı enzimlerin çalışmasını bozar, membran geçirgenliğinin artmasına sebep olur, iyonik gradienti bozar ve membranda lizise neden olur.

Serbest Radikallerin Oluşumu ve Lipid Peroksidasyonu:

Superoksid Radikali: En önemli serbest radikal super oksid iyonudur (O_2^-). Travmaya maruz kalan sinir sisteminde birçok kaynaktan superoksid radikalleri hemen yaralanmadan birkaç dakika yada saat içinde salınmaya başlar. En önemli kaynaklar; araşidonik asit zinciri (ör: prostaglandin sentetaz ve 5-lipoksijenaz aktivitesi), biyojenik amin nörotransmitterlerin (ör: dopamin, noradrenalin, 5-hidroksitriptamin) enzimatik otooksidasyonu, mitokondriyal kaçak, xanthine oksidaz aktivitesi ve damar dışı hemoglobinin oksidasyonudur. Superoksid oluşmasında diğer muhtemel kaynaklar arasında, travmayı izleyen saatler ve günlerde ortaya çıkan mikroglialar, nötrofiller ve makrofajlar sayılabilir.

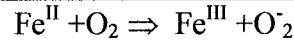
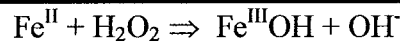
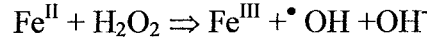
Superoksidler redüktan veya oksidan olarak davranabilirler. Superoksidler spontan olarak dismutasyona girerek H_2O dan H_2O_2 oluştururlar. Burada bu reaksiyonun katalizörü "Superoxide dismutase" dir (5, 75).



Doku asidozu hidroperoksid radikali oluşumunu indüklemekte buda travmatik nöronal dokuda ikincil hasarı daha da arttırmaktadır.

Demir ve hidroksil radikallerin oluşumu:

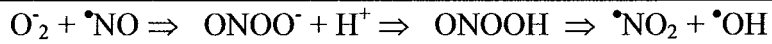
Nöronal dokular demir açısından son derece zengin dokulardır. PH 6 veya daha aşağıya indiğinde proteinler taşıdıkları demir iyonlarını serbest bırakırlar, serbest demirde oksijen radikalleri reaksiyonlarını indüklerler (5, 75). Katalizör olarak aktif olan demirin, en önemli kaynaklarından biride mekanik travma sonucu ortaya çıkan kanamada bulunan hemoglobindir. Kendisinde bir oksijen radikali uyarıcısı olan hemoglobinden çıkan serbest demir iyonları, lipid peroksidasyonlarını arttırır.



Gerek OH ve gereksede $\text{Fe}^{\text{III}}\text{OH}$, çok güçlü lipid peroksidasyonu aktivatörleridir.

Peroksinitrite bağımlı hidroksil radikal oluşumu:

Endotelyal hücreler, nötrofiller, makrofajlar ve mikroglialar, nitrik oksid sentataz yolu ile superoksit (O_2^-) ve nitrik oksid radikalleri ($\cdot\text{NO}$) üretirler. Bunlarda birleşerek peroksinitrit anyonu oluşturur, bunu peroksinitrik asit, hidroksil radikali ve nitrojen dioksit oluşumu takip eder.



Nöronal Doku Yaralanmalarında Oksijen Radikallerinin Mekanizması:

Yaralanmış nöronal dokuda erken serbest oksijen radikallerinin oluşumunun temel mekanizması, malonildialdehid gibi poliansatüre yağ asidi oksidasyon ürünlerinin artması (5, 76, 77), doku kolesterolünün düşmesi ve kolesterol oksidasyon ürünlerinin görülmesi , cGMP de radikal ve lipid hidroperoksidaz hassasiyetini aktive eden

“guanylate cyclase” in artışı (5, 76), spinal dokulardaki antioksidan (alfatokoferol, ascorbat gibi) seviyesinin düşmesi (4, 5, 78) ve $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -ATPase gibi membrana bağlı enzimlerin inhibisyonudur (5, 79).

Yaralanmış nöronal dokuda lipid peroksidasyonu sonucu oluşan mikrovasküler hasar ve spazm, iskemiye neden olarak bir yandan lipid peroksidasyonun kendisini dahada uyarırken bir yandanda ikincil nöronal doku hasarına neden olur (5, 9, 72)

Birincil hasar sırasında parçalanan nöronal hücrelerden açığa çıkan kalsiyum, hasar görmüş komşu nöronal hücre zarlarından içeriye girer, intrasellüler kalsiyum (Ca^{2+}) miktarındaki küçük bir artış (örneğin $1 \mu\text{M}$), fosfolipazların, proteazların ve nükleazlarında hızla hücre içine girmesine ve takibende hücre proteinlerin, lipidlerin ve DNA nın sindirilerek hücrenin ölümüne yol açar (5).

2.6. TRAVMA MODELLERİ

İyi kontrol edilebilir birçok deneysel hayvan spinal travma modeli vardır; Bunlar arasında en yaygın kullanılanlar:

1. Ağırılık düşürme metodu: İlk olarak 1911 de Allen tarafından başarıyla uygulanmıştır (5). Burada ağırlığın miktarı ve düşme yüksekliği değiştirilerek ölçülebilir bir travma modeli oluşturulmuştur. Uygulanan travmanın enerjisinin gm/cm cinsinden standartizasyonu en önemli avantajlarından biridir, dinamik bir travmadır (24, 55, 62, 80- 82). Hatta elektromekanik darbe yapıcı aletler dahi tanımlanmıştır (83).

2. Forseps yada klip metodu: Spinal kord yada kauda equinanın direkt bir forseps yada kliple travmatize edilmesi. Travma enerjisinin ve uygulanacağı yüzey alanının standartizasyonu, stabilizasyona gerek kalmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajlarıdır (20, 84, 85, 86).

3. Balon kateter yada pnömotik kaf metodu: Epidural mesafeye yerleştirilen bir balon sayesinde ölçülebilir ve tekrarlanabilir uzun etki süreli travma oluşturulabilir, kompresyon sırasında travma kuvveti dinamik olarak değiştirilebilir (7, 25, 26, 87- 90).

4. Vidalama metodu: Epidural mesafeye konulan plak ve vida sistemleri sayesinde uzun süreli basılar elde edilebilir (15, 91).

2.7. TRAVMA BİYOMEKANİĞİ

Travmanın, uygulanma hızı, şiddeti, süresi ve genişliğide, oluşan nöranal hasara oldukça etkilidir (53, 63- 65, 92).

1.Travmanın uygulanma hızı: Belirli bir güçteki travma ne kadar hızlı uygulanırsa, sinir kökünün viskoelastik yapısındaki hasarlanmanın artması nedeniyle dokudaki ödemlenme ve dolayısıyla da hasar daha fazla olur (66, 93, 94).

2. Travmanın şiddeti: Travmanın şiddeti arttıkça hasarında miktarı artar. Kritik sınır 50-75 mmHg dır bundan daha güçlü travmalar özellikle 100 mmHg dan sonra, çeşitli derecelerde geri dönüşümsüz hasarlara neden olurlar (64- 66, 92, 95)

3.Travmanın süresi: Kauda equinaya uzun süreli kompresyon, intranöronal ödemin dahada fazla oluşmasına, buda sinir kökleri çevresinde fibrotik skar dokusu oluşmasına neden olmaktadır. Yine kauda equina içindeki sinir liflerinin çevresindeki beyin omurilik sıvısından diffüzyon yolu ile beslenmesini sağlayan ince kılıfda da kalınlaşmaya neden olarak hasarın artmasına neden olur (64- 66, 92, 96).

4. Travmanın genişliği: Travma ne kadar geniş bir bölgeye etki ederse, o kadar geniş bir bölgenin kanlanması bozulacak ve dolayısı ile hasar daha büyük olacaktır. Bu yüzden bazı deneysel çalışmalarda travma çift seviyeye uygulanmaktadır (64, 65, 97, 98).

2.8.FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Daha önce de bahsedildiği gibi travmatik hasarda farmakolojik tedavinin dayandırıldığı esas öge ikincil hasarın önlenmesi, en aza indirgenmesi veya tamamen düzeltilmesidir. Bu amaçla çok sayıda ilaç ve kimyasal madde kullanılmış ve bunlardan

bazıları klinik kullanıma girmiştir (1- 6, 88, 99- 107).

DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMASINDA DENENEN MADDELERDEN

ÖRNEKLER:

- Calcitonin
- U-743896 (21-aminosteroid)
- Memantine (N-methyl-D-aspartat inh.)
- Taxol
- Fibrin growing factor
- Gingko Biloba
- Nimodipine
- İndometazin
- Dimethylsulfoxide
- Dipirimadol
- Epsilon aminokaproik asid
- Lidokain
- Prostaglandin E1
- Düşük molekül ağırlıklı dextran
- İbuprofen
- Fenitoin
- HCG
- Tirilazad Mesylate (antioksidan)
- Vit. E/C (antioksidan)
- α -MSH
- 4-aminopyridine
- Dexametazon
- TRH
- Flunarizine
- Selenyum
- Aspirin
- Mannitol
- Hidrokortizon
- Nitroprusiad
- H1, H2 reseptör blokerleri
- Dikloroasetat
- Aminofilin
- Sentetik büyüme hormonu
- Egb (PAF antagonisti)

Bunlar arasında üzerinde en çok çalışma yapılanlardan biri ve etkinliği uzun süreden beri bilinen steroidlerdir. Özellikle yüksek dozda ve erken dönemde kullanılan metilprednizolon spinal kord travmalarında etkin bulunmuştur (1, 5, 108).

2.8.1.METİLPREDNİZOLON ETKİ MEKANİZMASI

Kortikosteroidlerin nöronal dokudaki etki mekanizmaları hala tam olarak gösterilememiştir. Steroidlerin özellikle metilprednizolonun bu konudaki etkileri şöyle sıralanabilir:

- Akut inflamasyon ve ödem oluşmasında etkili olan nötrofillerin ve monositik makrofajların, salgılanan kemotaktik maddelerin etkisiyle hasar bölgesine olan migrasyonunu inhibe eder (109).
- Makrofaj Migrasyon İnhibitör Faktörün (MİF) makrofajlar üzerine olan etkilerini bozarak migrasyonu inhibe ederler (109).
- Doku plazminojen aktivatörü salınımını inhibe eder (109).
- Hasarlanmış hücrelerdeki lizozomların membranlarını stabilize ederek parçalanmasını zorlaştırır (109).
- IL-1 (interlökin-1) sentezini güçlü şekilde inhibe eder (109).
- Membran bağımlı fosfolipazların aktivasyonunu baskılar (110).
- Travma bölgesindeki ekstrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonundaki düşmeyi azaltır (110).
- Sitokinleri direkt olarak inhibe eder (111).
- Lipid peroksidasyonunu ve hidrolizi azaltır (111).
- Fosfolipaz A_2 'yi inhibe ederek araşidonik asit salınımını azaltır ayrıca prostaglandin ve lökotrienlerin salınımını azaltır (111).

3.MATERYAL VE METOD

Bu deneysel çalışma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

3.1.DENEKLER

Bu çalışma için toplam 20 adet Yeni Zellanda Albino cinsi tavşan kullanıldı. Spinal yaralanmalar genç erişkin grubunda daha sık görüldüğü için bu yaş grubuna uyan yaklaşık 9-12 aylık tavşanlar seçildi. Tavşanların ortalama ağırlığı ortalama 1800 ± 320 g idi, % 55'i erkek, % 45' i dişi idi. Denekler, tedavinin 8. saatte başladığı 1. grup, tedavinin 16. saatte başladığı 2. grup, tedavinin 24. saatte başladığı 3. grup ve hiç tedavi görmeyen 4. grup (kontrol grubu) olmak üzere toplam 4 gruba ayrıldılar. Her grupta 5 tavşan vardı. 4 denek post-operatif dönemde enfeksiyon nedeniyle (1. grupta 1 adet, 2. grupta 1 adet ve 4. grupta 2 adet) ex olduğu için, 1 denekte sütürasyon sırasında dural sak hasar gördüğü için çalışma dışı bırakıldı, toplam 15 denek ile çalışma tamamlandı.

3.2.ANESTEZİ

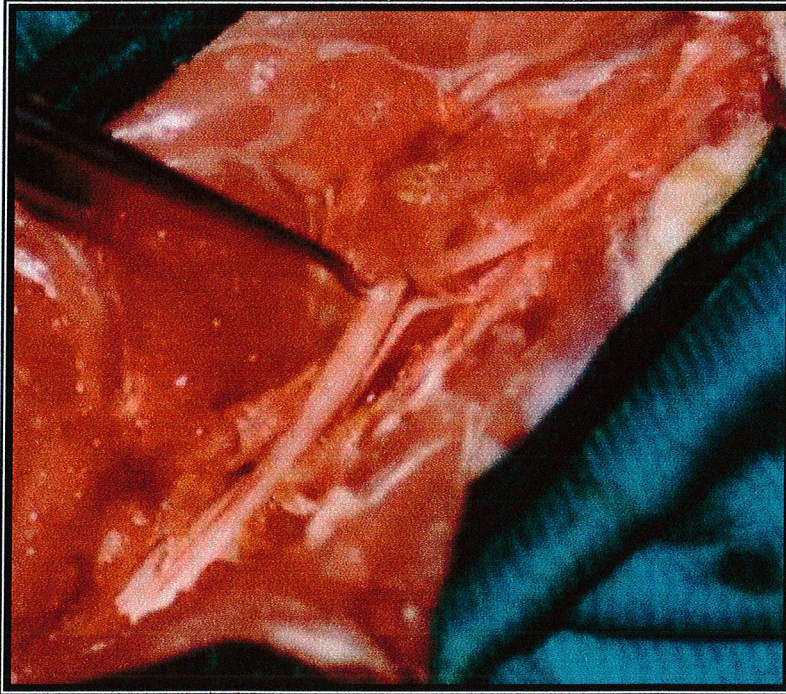
Bu çalışmada anestezi olarak ketamine hidroklorür (Ketalar® flk., Eczacıbaşı) 10 mg/kg ve pre anestezi olarak thiazin hidroklorür (Rompun® enj, Bayer) 0.15 mg/kg IM. yolla uygulandı. Anesteziyi sürdürmek için gerektiğinde 0,5 mg/kg Ketalar IM. yolla verildi.

3.3.TRAVMA AYGITI

Bu çalışmada standart travma oluşturmak amacıyla AESCULAP FE 752 Yaşargil anevrizma klipi kullanıldı. Klibin kapanma kuvveti 192 g. (tolerans 162-198 g.). Uzunluğu 9 mm., açıklığı 6,8 mm. olup, eğik uçlu kalıcı tip idi.

3.4.CERRAHİ GİRİŞİM

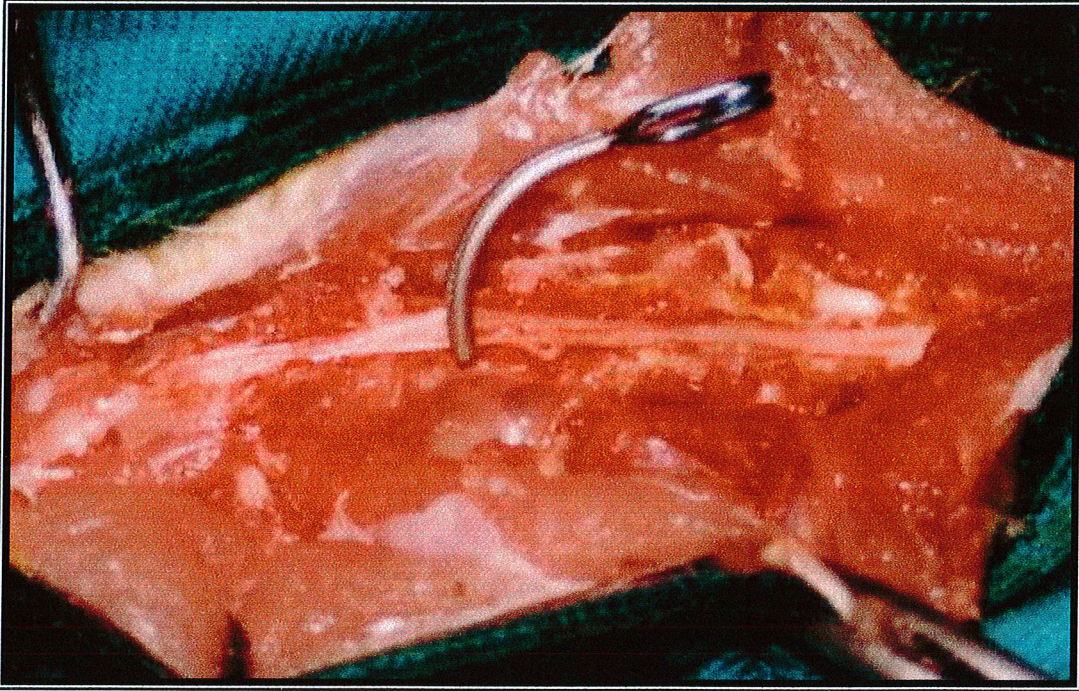
Denekler anestezi uygulanmasını takiben, spontan solunuma bırakıldı yaklaşık 20 dakika sonra yeterli anestezi derinliği oluştu ve tavşanlar decubitus ventralis pozisyonunda yatırıldı. Alt lomber üst sakral bölgede 5x10 cm.lik bir alan traş edildi. Povidon iyot (Betadine® solüsyon , Kansuk) ve alkol ile temizlik yapıp steril kompreslerle örtüldü. L₅-S₄ arası 5 cm.lik orta hat cilt insizyonu yapıldı. Cilt ve ciltaltı dokular geçildikten sonra paraspinal adaleler kısmen künt, kısmen keskin diseksiyon ile iki yana sıyrılarak laminalar ortaya kondu. Nöral dokulara zarar vermemek için oküler lup yardımı ile dört seviye tam laminektomi yapıldı (Resim 8).



Resim 8 : Deneğin kauda equinası

Laminektomi alanındaki epidural yağ dokuları tamamen temizlendi, bone-wax ve pediler yardımı ile kanama kontrolü yapıldı, kauda equina ortaya konuldu, S₂ bölgesi tespit edildi

Hazırlanmış olan anevrizma klipi S₂ seviyesi hizasından ekstradural olarak kauda equinanın o bölgesini transvers olarak içine alacak şekilde 3 dakika uygulandı (Resim 9).



Resim 9 : Kauda equina anevrizma klipi ile travmatize edilirken

Klip takıldığı anda kuyrukda yaygın tonik spazm oluştu. Klip yerinden çıkarıldığı zaman travmatize edilen yerde belirgin incelme ve sarımsı mor renkte renk değişikliği olduğu görüldü. Bu girişim sırasında duranın yırtılmamasına dikkat edildi, dura hasarı oluşan tavşanlar çalışma dışı bırakıldı. Gerekli nörofizyolojik çalışmalar yapıldıktan sonra tüm tavşanların paraspinal adaleleri cildi 3/0 atravmatik ipek ile suture edilerek kapatıldı.

3.5.POST OPERATİF BAKIM

Tavşanlar girişimi takiben ortam sıcaklığı yaklaşık 20-25⁰ C. olan bir odada, her birinde beş tavşanın bulunduğu kafeslere yerleştirildi. Operasyon gününden başlamak üzere tavşanlara 7 gün boyunca 100mg/kg/gün dozunda seftriakson (Rocephin, flakon 500 mg, Roche) 2 x 1 intraperitoneal olarak verildi. 10 gün boyunca düzenli olarak günlük povidon iyot ve alkol ile yara yerlerine pansuman yapıldı.

3.6.İLACIN UYGULANMASI

1.grup: Travma sonrası 8. saatte 30 mg/kg metilprednizolon (Prednol-L® flk, Mustafa Nevzat) IV. ve bu dozu takiben 24 saat boyunca her 6 saatte 30 mg/kg IV. tekrarlandı.

2.grup: Travma sonrası 16. saatte 30 mg/kg metilprednizolon IV. ve bu dozu takiben 24 saat boyunca her 6 saatte 30 mg/kg IV. tekrarlandı.

3.grup: Travma sonrası 24. saatte 30 mg/kg metilprednizolon IV. ve bu dozu takiben 24 saat boyunca her 6 saatte 30 mg/kg IV. tekrarlandı.

4.grup: Travma sonrası 8. saatte eş miktarda SF ve bu dozu takiben 24 saat boyunca her 6 saatte aynı miktarda tekrarlandı.

3.7.NÖROFİZYOLOJİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gerek kauda equina bölgesinde oluşturulan travmanın belirlenmesi ve gereksede yapılan tedavinin sonuçlarının elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi için sinir ileti hızı ölçümleri kullanılmıştır.

Elektrofizyolojik inceleme Neuropack 2 cihazında (Nihon Kohden Tokyo, Japonya) yapıldı. Uyarılar açıklığı 5 mm olan biri aktif biri referans olmak üzere iki iğneli platin

subdermal stimülatör (Medelec) ile yapılırken, kayıt için monopolar platin iğne elektrodlar (Medelec, 902-DMG37) kullanıldı.

Açığa konulmuş olan kauda equinada travmanın uygulanacağı S₂ bölgesi belirlendi. Kayıt elektrodu kuyruk çevresi kaslara yerleştirilirken, referans elektrod ise kayıt elektrodundan 15 mm daha distale yerleştirildi. Uyarı bipolar stimülatörle önce travma için hazırlanan bölgeden 5mm. kaudalden daha sonrada 5mm. kranialden olmak üzere iki kez dural sakı zedelememeye özen gösterilerek supramaksimal (5-10 mA) olarak verildi. Uyarı süresi 0,2 msn de tutuldu. Uyarı noktası ile birleşik aksiyon potansiyelinin başlangıç noktası arasında geçen süre latans olarak ölçüldü. Kayıtlar alındıktan sonra aradaki mesafe (10 mm.) cihaza yüklenerek sinir ileti hızı otomatik olarak hesaplandı.

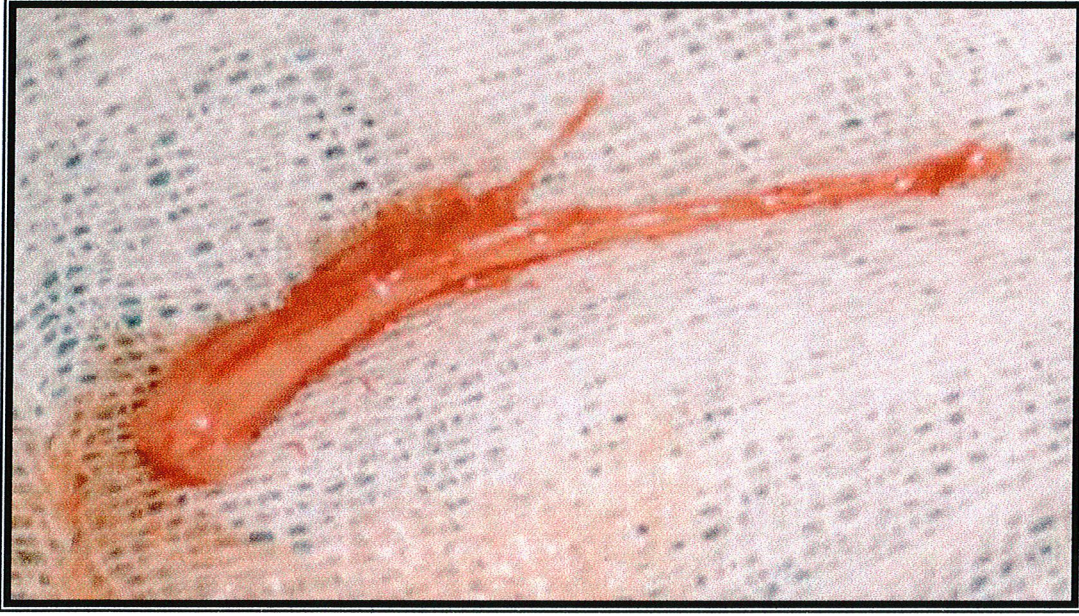
Söz konusu bölgeye travma uygulandıktan sonra standartizasyon için 5 dakika beklendi takiben uyarı travma bölgesinin 5mm. kaudaline ve 5mm. kranialine olmak üzere 2 kez verilerek tekrar sinir ileti hızı ölçüldü.

Denekler 3 haftalık tedavi ve bekleme süreleri dolduktan sonra yine aynı şartlarda hazırlandı, dural saka olan yapışıklıklar özenle temizlenip, daha önce travma uygulanan bölge tesbit edildi takiben denekler tekrar EMG cihazına bağlanarak uyarı travma bölgesinin 5mm. kaudaline ve 5mm. kranialine olmak üzere 2 kez verilerek sinir ileti hızı bir kez daha ölçüldü.

3.8.ÖRNEKLERİN ALINMASI

Deneklere 3 haftalık tedavi ve takip süresi tamamlandıktan sonra, tekrar ketamine hidroklorür (Ketalar®) 10 mg/kg ve pre anestezi olarak thiazin hidroklorür (Rompun®) 0.15 mg/kg uygulandı. Elektrofizyolojik ölçümü takiben laminektomileri aşağı ve yukarı doğru genişletilerek tüm kauda equina, konus medullarisle birlikte açığa kondu. Konus seviyesinden insülin enjektörü ile subdural mesafeye girilerek buraya % 15 lik formol solüsyonu enjekte edildi. Takiben 11 no bistüri ile spinal kordla konus medullarisin bileşke yerinden başlanarak dural sakdan ayrılan sinir köklerinin de distalden kesmeye özen gösterilerek tüm kauda equina konus medullaris ve filum terminale ile birlikte tek parça olarak çıkarıldı (Resim 10). Hemen %15 lik formol solüsyonuna konuldu. Deneklere intrakardiyak yüksek doz tiopental sodyum (Pentotal Sodium®, ampul 0,5 g, Abbott) verilerek sekestre edildi.

Alınan spesmenler tespit amacıyla 3 hafta süreyle % 15 lik formol solüsyonunda bekletildi. Spesmenlerden travma bölgesi, bu bölgenin altından ve üstünden uygun kesitler alınarak doku takip cihazında 12 saatlik bir işlemde geçirildi takiben parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan mikrotom yardımıyla 4 μ kalınlığında kesitler alınarak hematoxilen eozin boyası ile boyandı.



Resim 10 : Kauda equinanın total olarak eksize edilmiş hali

Histopatolojik değerlendirmede konus, kauda equina ve filum terminale bölgelerinden alınan tüm kesitler ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Büyütme olarak X40, X100, X200, X400 ve X600 kullanıldı. Değerlendirme yapılırken hangi preparatın hangi gruba ait olduğu belirtilmedi. Tüm uygun preparatlardan fotoğraf çekimi yapıldı.

3.9. İSTATİSTİK YÖNTEMİ

Alınan sonuçlar Windows 98 işletim sisteminde SSPS 9.0 istatistik programında non-parametrik testlerden "Mann-Whitney Test" kullanılarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1.HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Alınmış olan örnekler ışık mikroskobu altında incelendi, sonuçlar tablo 1 de özetlendi;

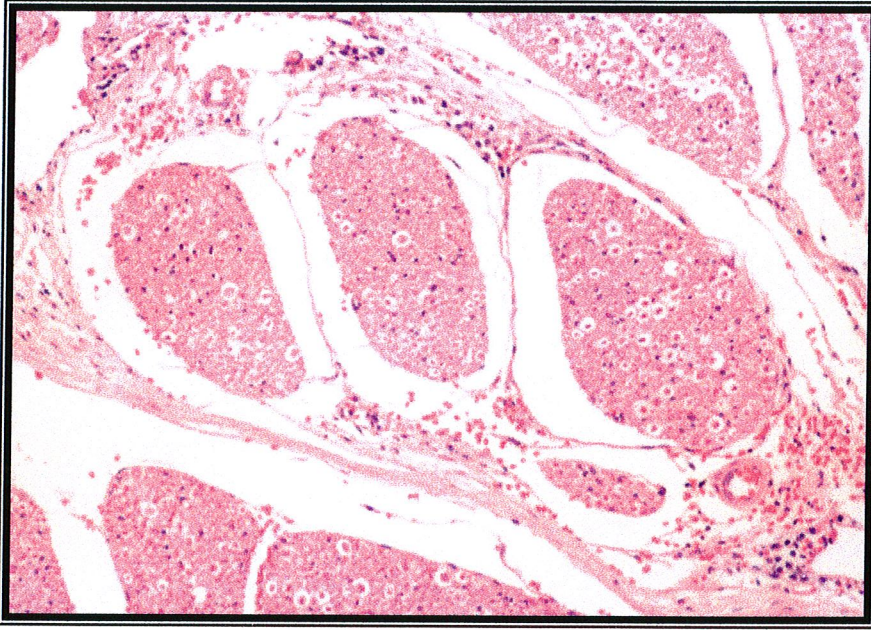
Tablo 1: Kauda equinadan alınan örneklerin histopatolojik olarak sınıflanması

<u>Grup</u>	<u>Denek No</u>	<u>Ödem</u>	<u>SLH</u>	<u>Kanama</u>	<u>İnflamasyon</u>
A	1	(+)	+	0	0
A	2	0	(+)	0	0
A	3	+	0	(+)	0
A	4	(+)	+	(+)	0
B	5	+	0	0	(+)
B	6	+	(+)	0	0
B	7	+	++	(+)	0
B	8	++	+	+	0
C	9	++	+	(+)	0
C	10	++	++	+	(+)
C	11	+	+	(+)	0
C	12	++	+	+	0
D	13	++	+	+	+
D	14	++	+	+	0
D	15	+++	++	++	0

Bu tablo Yabuki ve Olmarker' ın ilgili yayınlarından uyarlanmış olup (99, 112); SLH: Sinir lifi hasarı; hiç hasar yoksa (0), tek bir lifde hasar varsa (+), lif hasarı % 10 un altında ise +, liflerin % 11-25 i hasarlıysa ++, % 26-50 si hasarlıysa +++, % 51-75 i

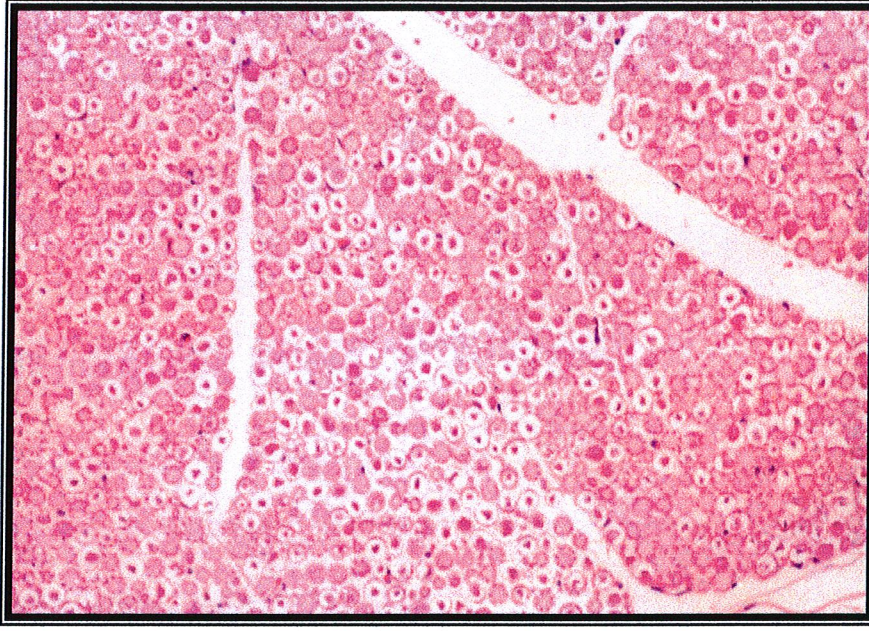
hasarlıysa ++++, % 76-100 hasar varsa +++++ olarak değerlendirilir. Diğer parametreler (ödem, kanama ve inflamasyon); hiç değişiklik yoksa 0, belli belirsiz değişiklik varsa (+), hafif değişiklik varsa +, orta derecede değişiklik varsa ++ ve belirgin değişiklikde ise +++, olarak değerlendirilir (99, 112).

Tedavinin 8. saatte başlatıldığı A grubunda kauda equinadaki sinir liflerinde ödem miktarı diğer gruplara göre oldukça azdır (Resim 11).



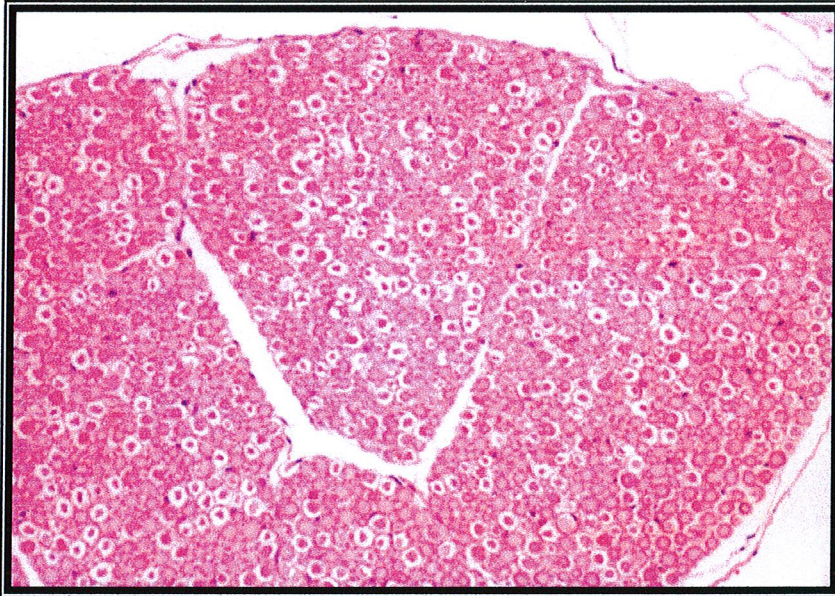
Resim 11: A grubundan 2 nolu deneğin kauda equinası, sadece hafif ödem görülmekte (H.E. X100)

Tedavinin 16. saatte başlatıldığı B grubunda kauda equinadaki sinir liflerin mikroskopik incelemesinde ödem ve kanama her ne kadar tedavinin 8. saatte başlatıldığı A grubuna göre fazlaysada diğer gruplara göre belirgin şekilde az bulunmuştur (Resim 12).

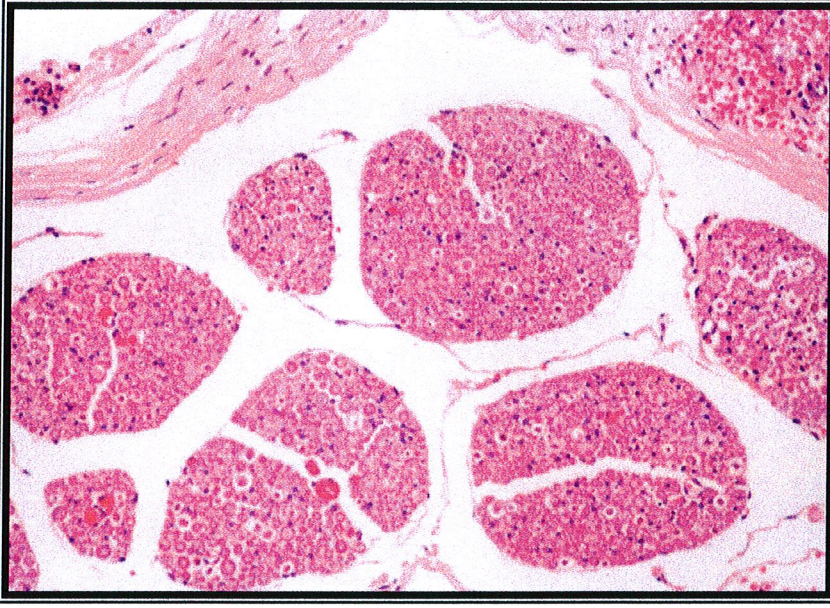


Resim 12 : B grubundan 6 nolu deneğin kauda equinası, ödem A grubuna göre biraz daha fazla (H.E. X100)

Tedavinin 24. saatte başlatıldığı C grubunda gerek ödem ve gerekse sinir lifi hasarı ve kanaması tedavinin daha erken başlatıldığı A ve B grubuna göre oldukça belirgin hal almıştır (Resim 13, 14)

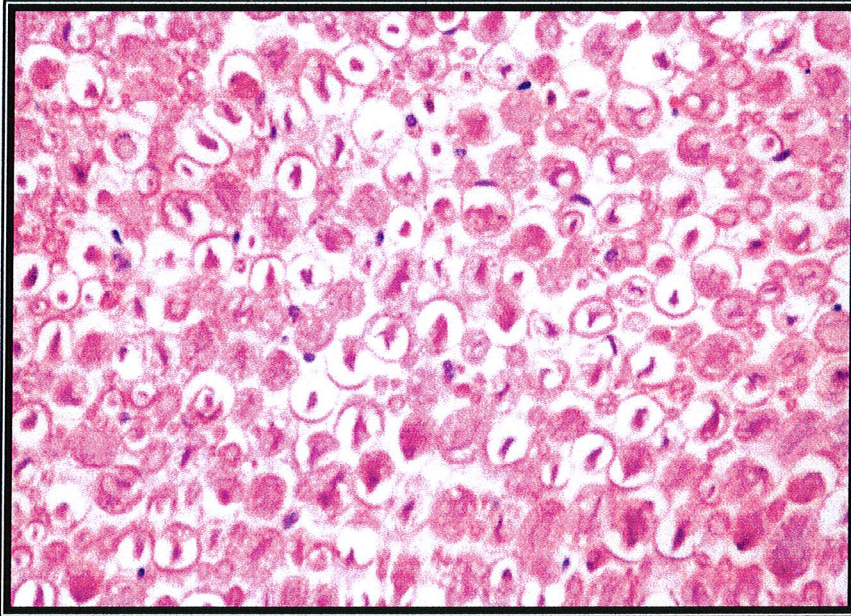


Resim 13: C grubundan 9 nolu deneğin kauda equinası, ödem, SLH mevcut (H.E. X100)

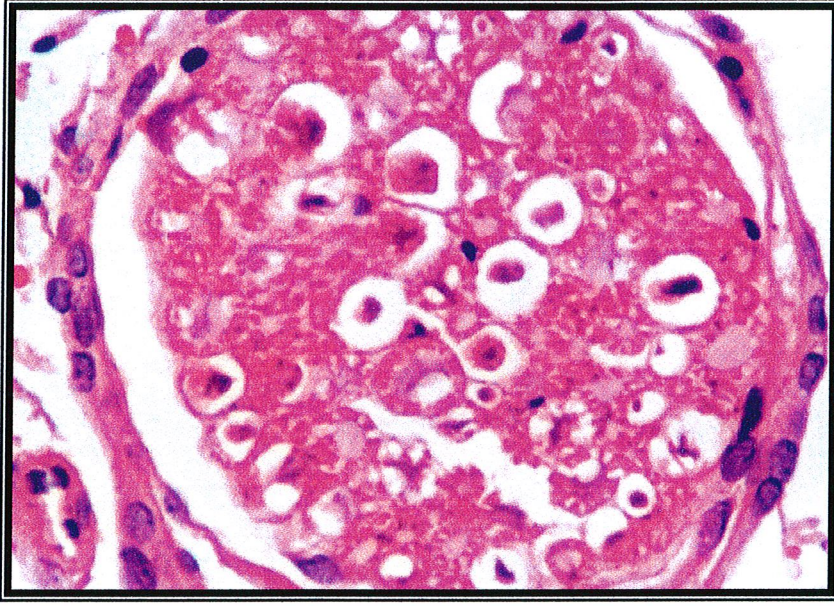


Resim 14: C grubundan 10 nolu deneğin kauda equinası, SLH ve kanama odakları görülmekte (H.E. X100)

Hiç tedavi verilmeyen kontrol grubunda (D grubu) ise ödem ve sinir lifi hasarı diğer gruplarla karşılaştırıldığında belirgin şekilde fazla bulunmuştur (Resim 15, 16)



Resim 15: D grubundan 13 nolu deneğin kauda equinası, çok belirgin ödem görülmekte (H.E. X200)



Resim 16: D grubundan 13 nolu deneğin kauda equina bölgesinin distal kısmı, ödem ve kanamanın travmanın uygulandığı yerden daha distale doğru yayılmış olduğu görülmekte (H.E. X400)

4.2.NÖROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Travma öncesi her 4 gruptaki tüm deneklerin sinir ileti hızları kauda equina bölgesinde S₂₋₃ seviyesinden ölçüldü (tablo 2).

Tablo 2:Travma öncesi kauda equina bölgesinden ölçülen SİH (m/sn)

Denek No	Grup	Sinir İleti Hızı (m/sn)
1	A	62,5
2	A	71,4
3	A	41,7
4	A	50,0
5	B	41,7
6	B	62,5
7	B	62,5
8	B	55,6
9	C	50,0
10	C	62,5
11	C	50,0
12	C	62,5
13	D	45,5
14	D	62,5
15	D	50,0

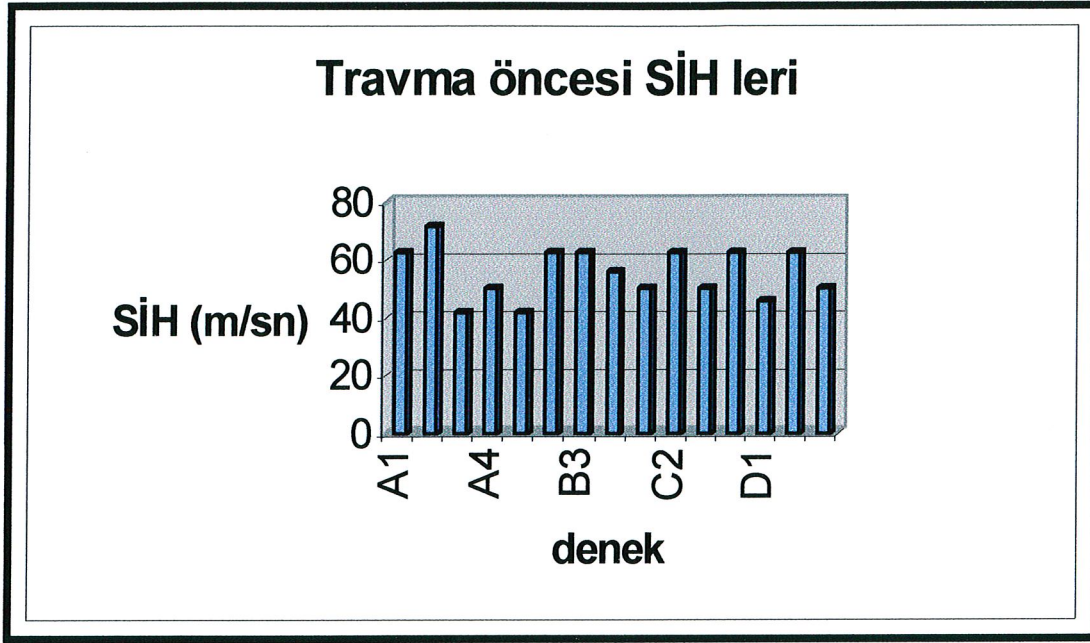
L₆-S₄ arası vertebralara tam laminektomi yapıldıktan sonra extradural S₂ seviyesinden AESCULAP FE 752 Yaşargil anevrizma klibinin (kapanma kuvveti 192 g., tolerans

162-198 g. uzunluğu 9 mm., açıklığı 6,8 mm. olup, eğik uçlu kalıcı tip) epidural olarak 3 dakika uygulanması ile oluşturulan kauda equina travmasını takiben, travma öncesi ölçülen sinir ileti hızı aynı noktalar referans alınarak tekrarlandı (tablo 3).

Tablo 3: Travma sonrası kauda equina bölgesinden ölçülen SİH(m/sn).

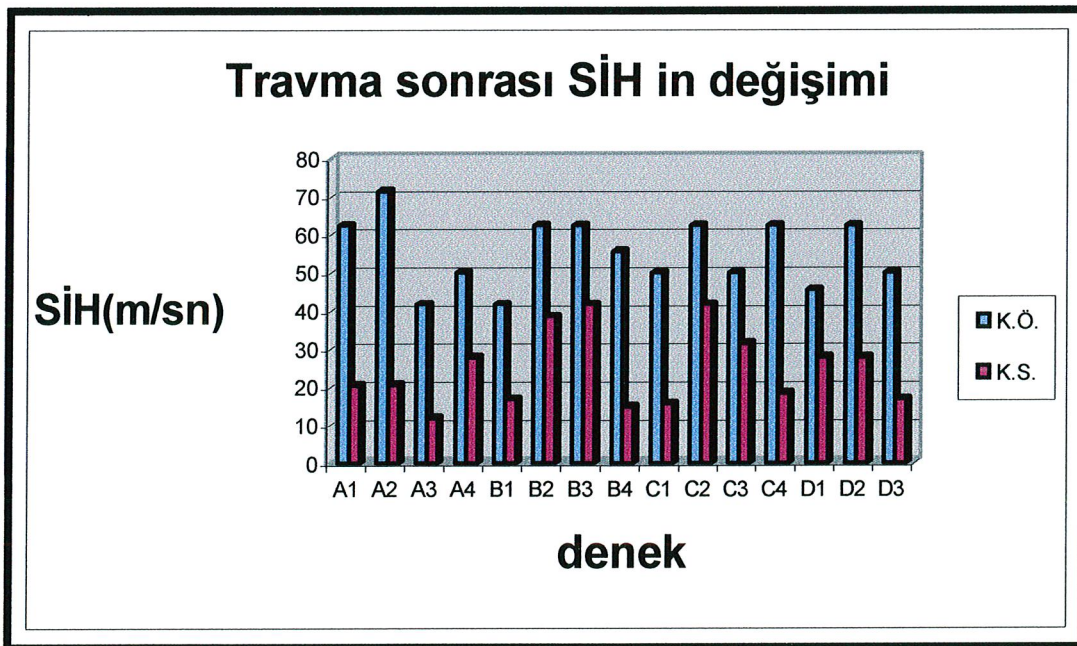
Denek No	Grup	Sinir İleti Hızı (m/sn)
1	A	20,4
2	A	20,6
3	A	11,7
4	A	27,8
5	B	16,7
6	B	38,5
7	B	41,7
8	B	14,8
9	C	15,6
10	C	41,7
11	C	31,3
12	C	18,3
13	D	27,8
14	D	27,8
15	D	16,7

Travma öncesi kauda equina bölgesinden ölçülen SİH (m/sn) lerin ortalaması ise 55,39 m/sn olup en düşük hız 41,7 m/sn ve en yüksek hız ise 71,4 m/sn olarak ölçüldü (Grafik 1).



Grafik 1: Deneklerin travma öncesi SİH leri

Travma sonrası yapılan ölçümler sonucu ortalama SİH 24,7 m/sn, en düşük hız 11,7 m/sn ve en yüksek hızda 41,7 m/sn olarak bulundu. Sonuçta travma sonrası ölçümlerde elde edilen SİH değerlerinin, travma öncesi değerlerden belirgin derecede düşük olduğu gözlemlendi (Grafik 2).



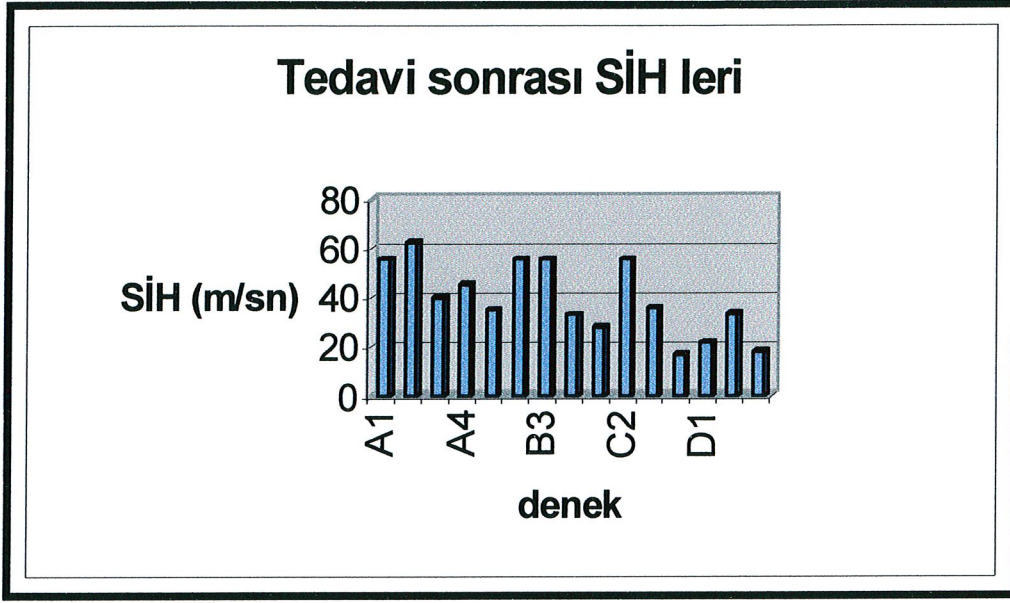
Grafik 2: Travma sonrası SİH lerin değişimi

Travma sonrası 3. haftada denekler yeniden opere edilerek sinir ileti hızı ölçümleri tekrarlandı (tablo 4)

Tablo 4: Travmayı takiben 3. haftada kauda equina bölgesinden ölçülen SİH (m/sn)

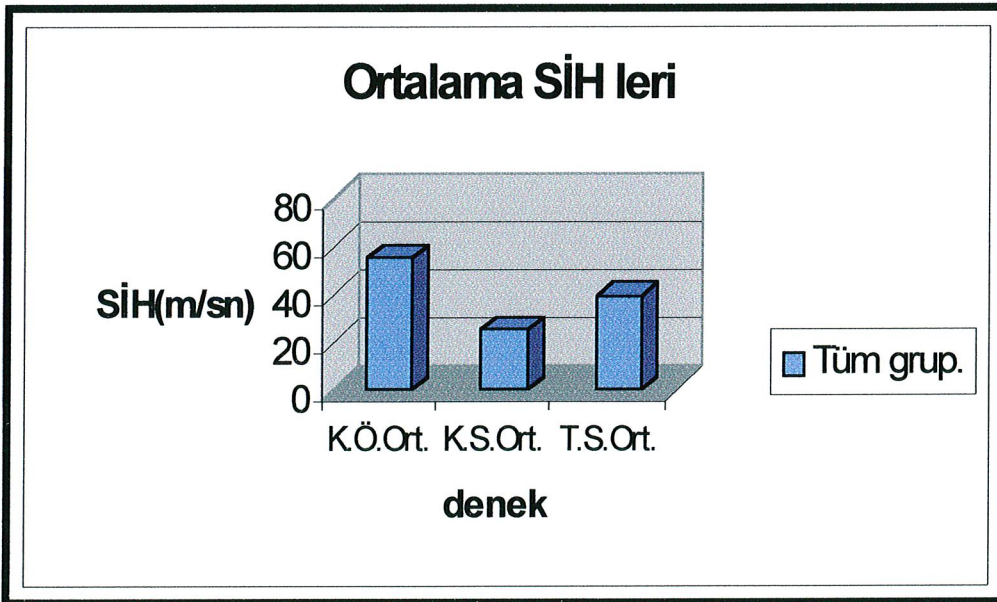
Denek No	Grup	Sinir İleti Hızı (m/sn)
1	A	55,6
2	A	62,5
3	A	40,0
4	A	45,5
5	B	35,0
6	B	55,6
7	B	55,6
8	B	33,0
9	C	27,8
10	C	55,6
11	C	35,7
12	C	16,7
13	D	21,7
14	D	33,3
15	D	17,9

Deneklere planlandığı şekilde metilprednizolon tedavisi uygulanmasını takiben 3. haftanın sonunda tekrarlanan ölçümlerde, kontrol grubunda değerlendirilmeye alındığında ortalama SİH 39,4 m/sn, en düşük hız 16,7 m/sn ve en yüksek hız ise 62,5 m/sn olarak bulundu (Grafik 3).



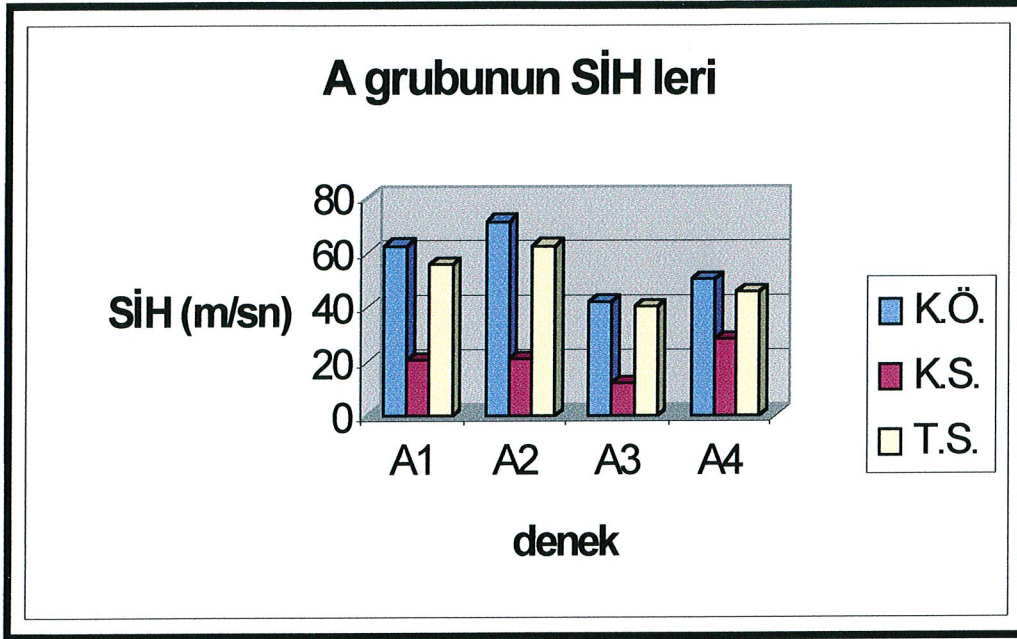
Grafik 3: Tedavi sonrası SİH değerleri

Tüm deneklerin ortalama SİH leri travma öncesinde 55,3 m/sn, travma sonrasında 24,7 m/sn ve tedavi sonrası 3. haftada 39,4 m/sn olarak bulunmuştur;



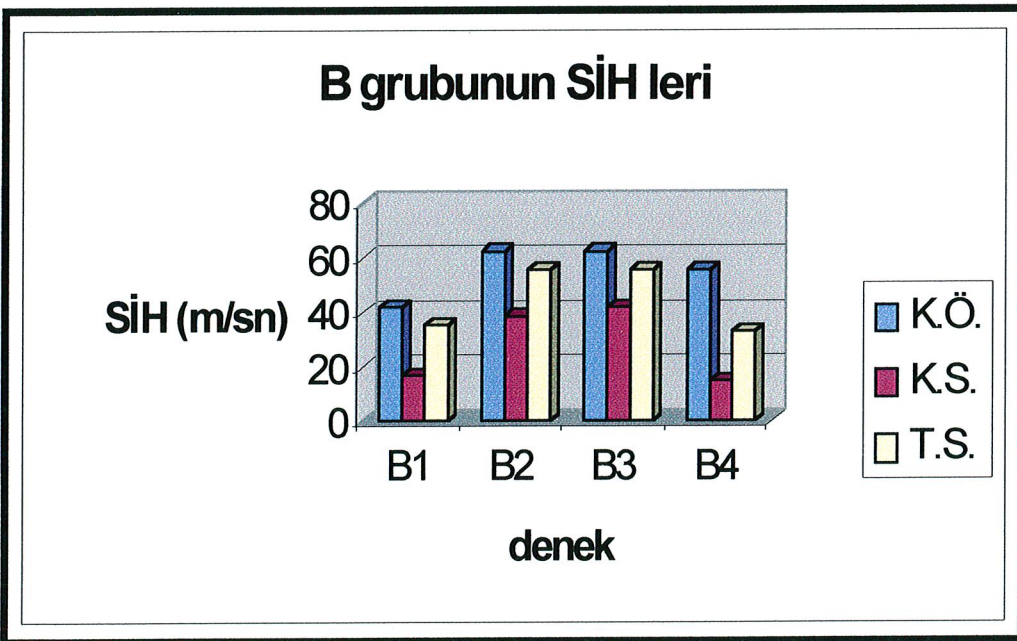
Grafik 4: Yapılan her 3 ölçümde bulunan ortalama SİH leri

Travma sonrası 8. saatte MP başlanan A grubunun SİH sonuçları (Grafik 5);



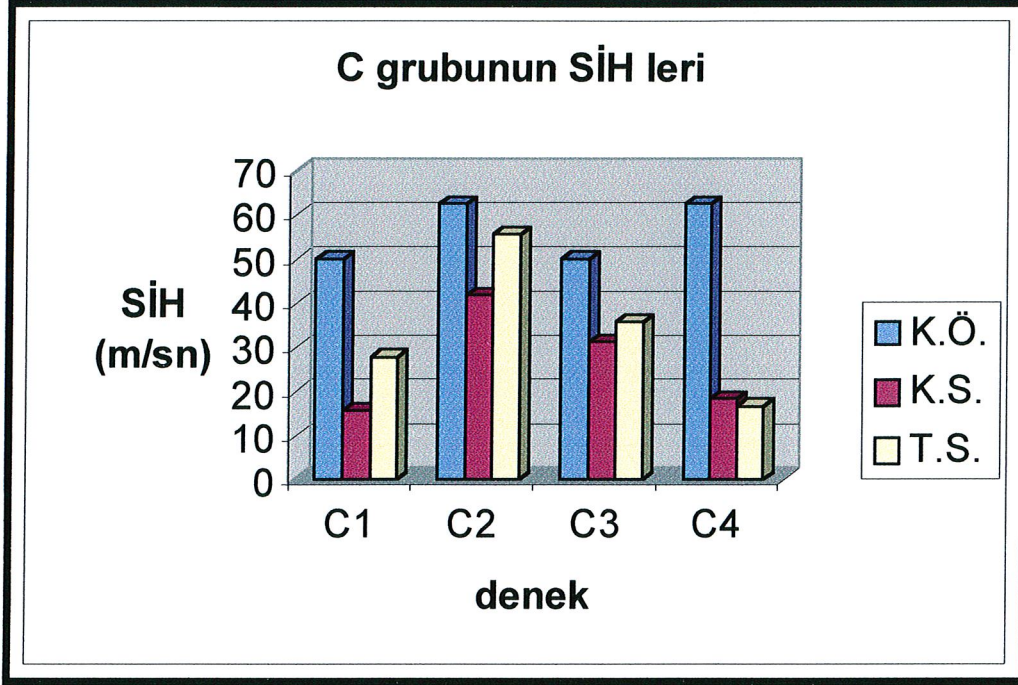
Grafik 5 : A grubunun SİH leri

Travma sonrası 16. saatte MP başlanan B grubunun SİH sonuçları (Grafik 6);



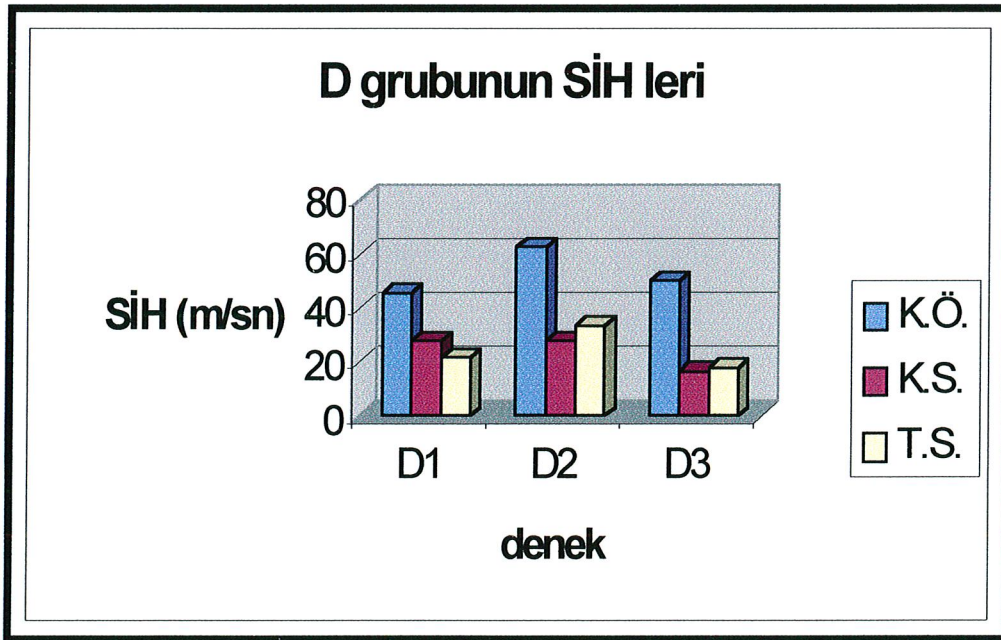
Grafik 6: B grubunun SİH leri

Travma sonrası 24. saatte metilprednizolon başlanan C grubunun SİH sonuçları;



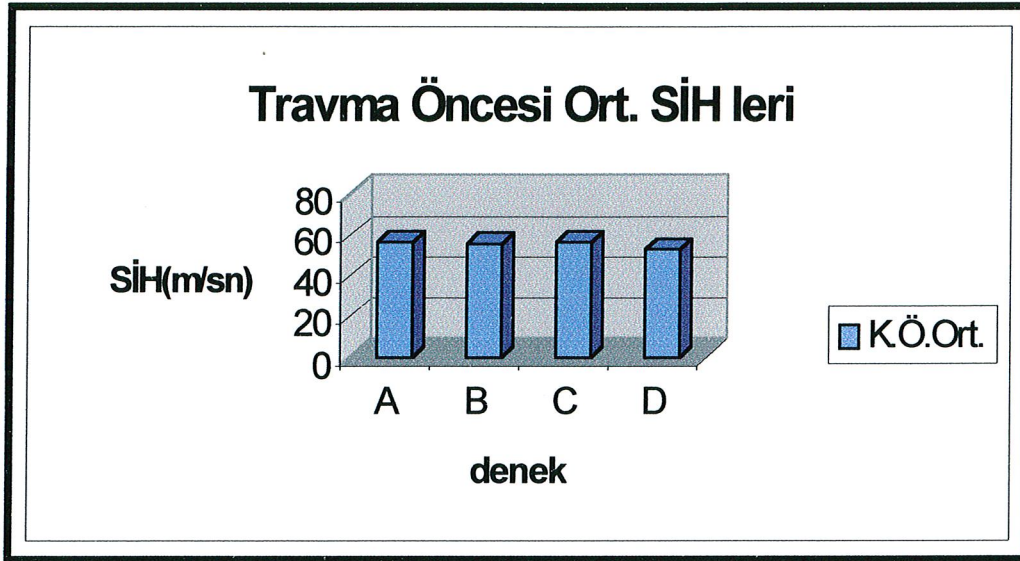
Grafik 7: C grubunun SİH leri

Travma sonrası tedavi uygulanmayan D grubunun SİH sonuçları (Grafik 8);



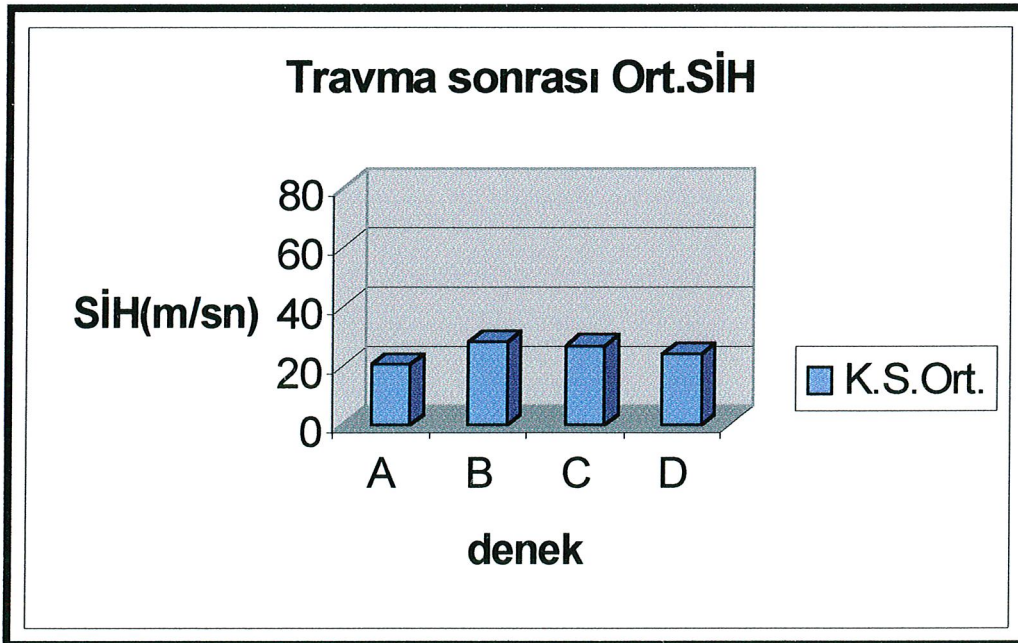
Grafik 8 : D grubunun SİH leri

Travma öncesi ortalama SİH leri; A grubunda 56,4 m/sn, B grubunda 55,5 m/sn, C grubunda 56,2 m/sn ve D grubunda ise 52,6 m/sn olarak bulunmuştu (Grafik 9).



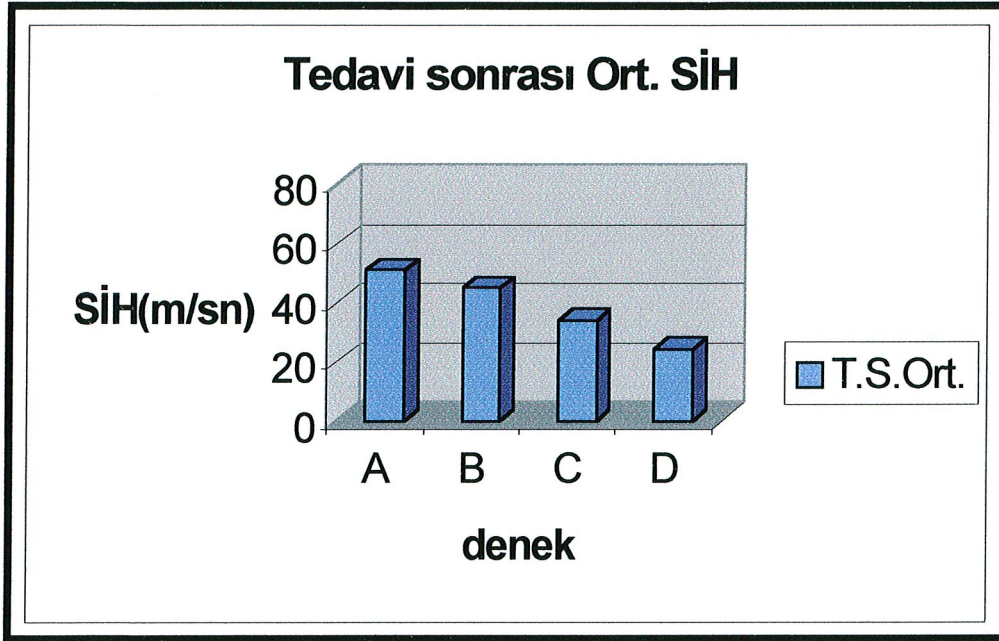
Grafik 9 : Travma öncesi ortalama SİH leri

Travma sonrası ortalama SİH leri; A grubunda 20,1 m/sn, B grubunda 27,9 m/sn, C grubunda 26,7 m/sn ve D grubunda ise 24,1 m/sn olarak bulunmuştur (Grafik 10).



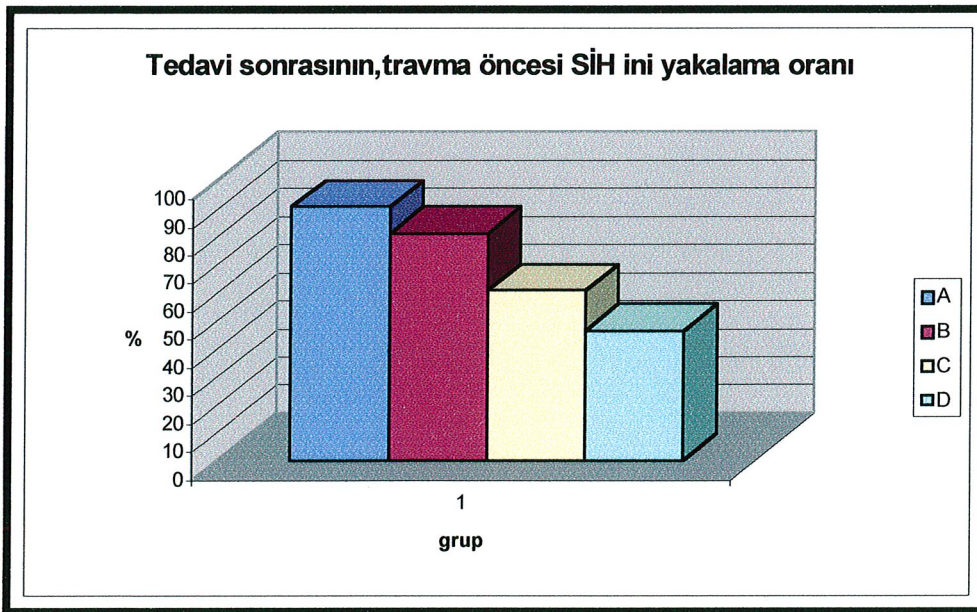
Grafik 10 : Travma sonrası ortalama SİH leri

Tedavi sonrası ortalama SİH leri; A grubunda 50,9 m/sn, B grubunda 44,8 m/sn, C grubunda 33,9 m/sn ve D grubunda ise 24,3 m/sn olarak bulunmuştur (Grafik 11).



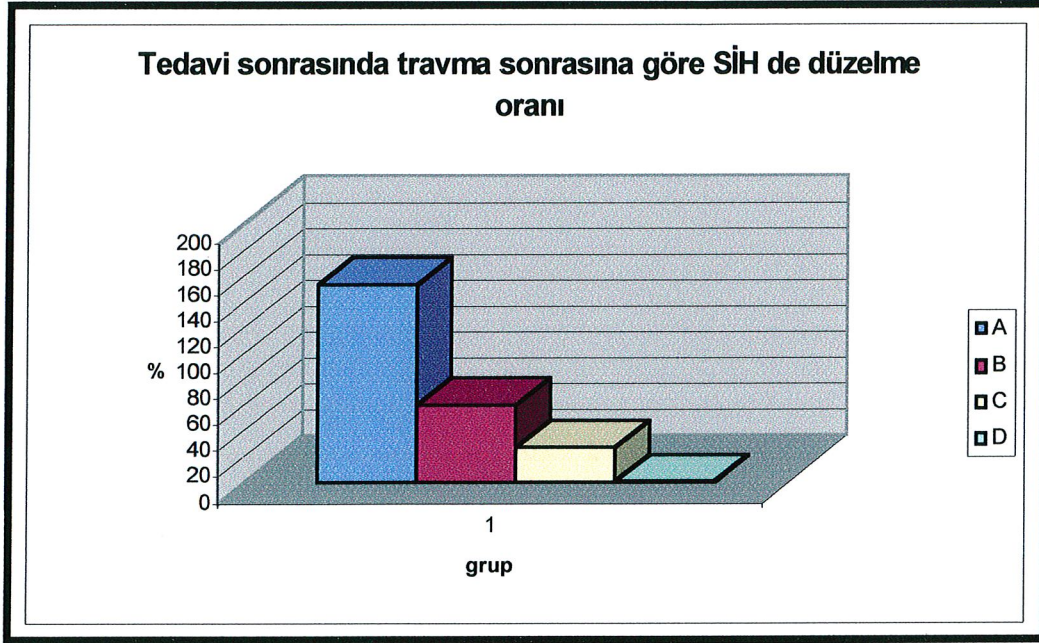
Grafik 11 : Tedavi sonrası ortalama SİH leri

Tedavi sonrası SİH lerinin, travma öncesi SİH lerine yaklaşılma oranı; A grubunda % 90,2, B grubunda % 80,7, C grubunda % 60,3 olarak bulunmuş D grubunda ise % 46,1 de kalmıştır (Grafik 12).

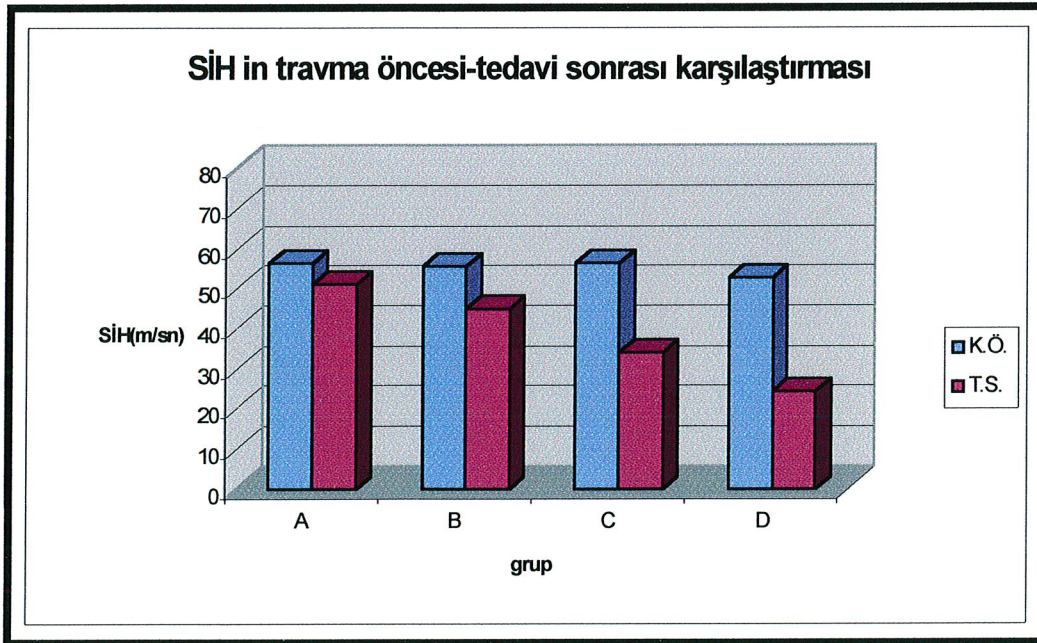


Grafik 12 : Tedavi sonrası SİH lerinin travma öncesi değerlere ulaşma oranı

Tedavi sonrası azalmış olan SİH in düzelme oranı; A grubunda % 153,2, B grubunda % 60,5, C grubunda % 26,9 olarak bulundu, D grubu ise sadece % 0,8 de kaldı (Grafik13, 14).

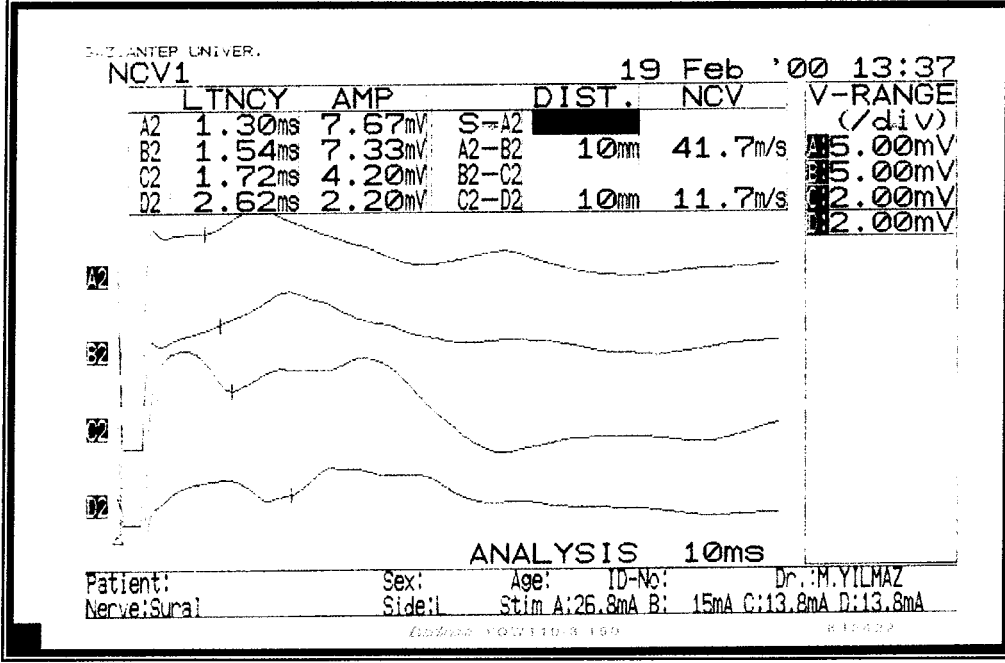


Grafik 13 : Tedavi sonrası SİH lerinin, travma sonrası SİH lerine göre düzelme oranı

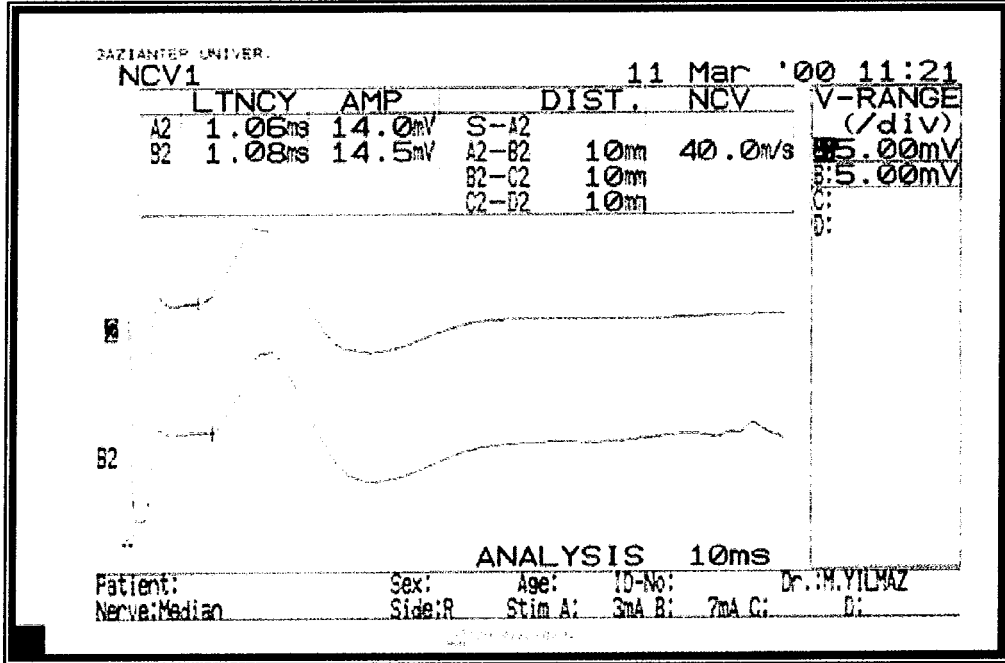


Grafik 14 : Travma öncesi SİH lerin tedavi sonrası SİH leri ile karşılaştırılması

A grubunda travma ile birlikte belirgin şekilde düşen SİH i, ilk 8 saatte başlanan tedavi sonrasında tama yakın düzeldi (Resim 17, 18).

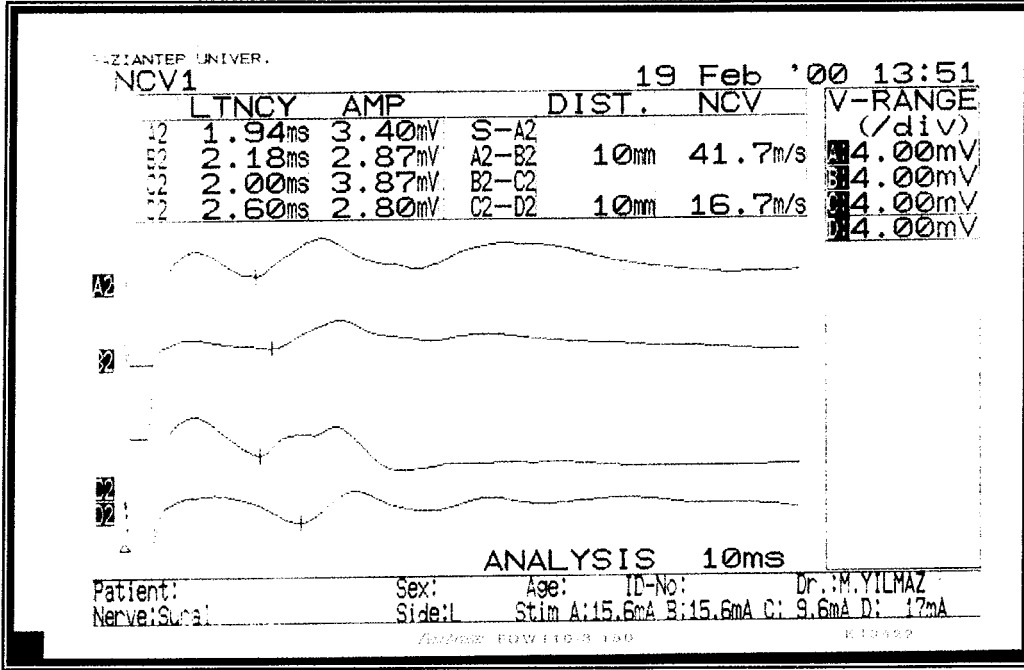


Resim 17: A grubundan 3 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SİH'i

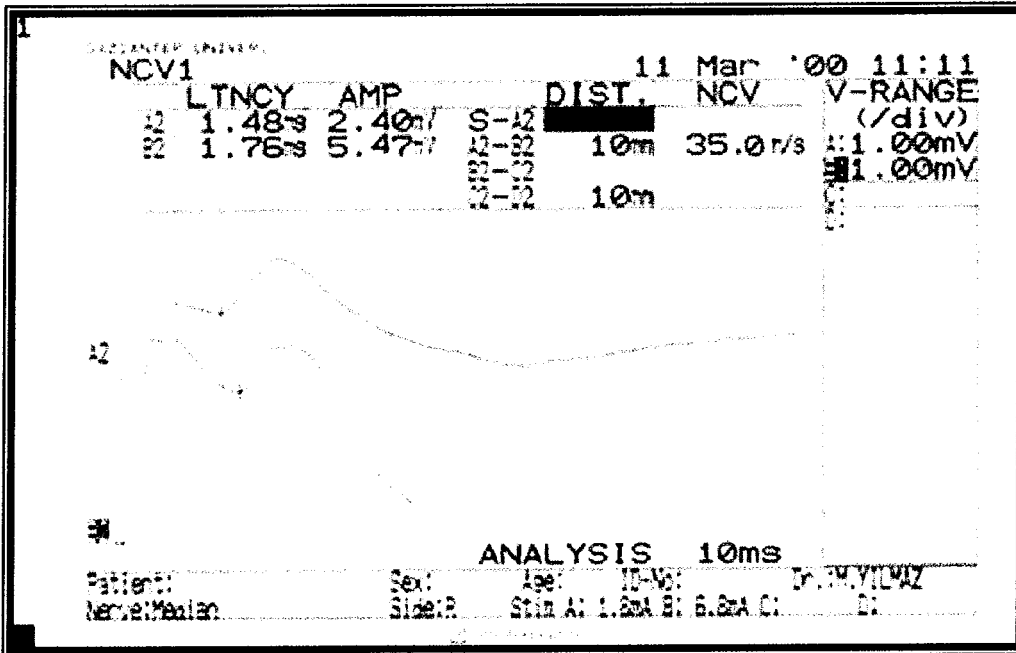


Resim 18: A grubundan 3 nolu deneğin tedavi sonrası SİH'i

B grubunda travma ile birlikte belirgin şekilde düşen SİH i, 16. saatte başlanan tedavi sonrasında oldukça düzeldi (Resim 19, 20).

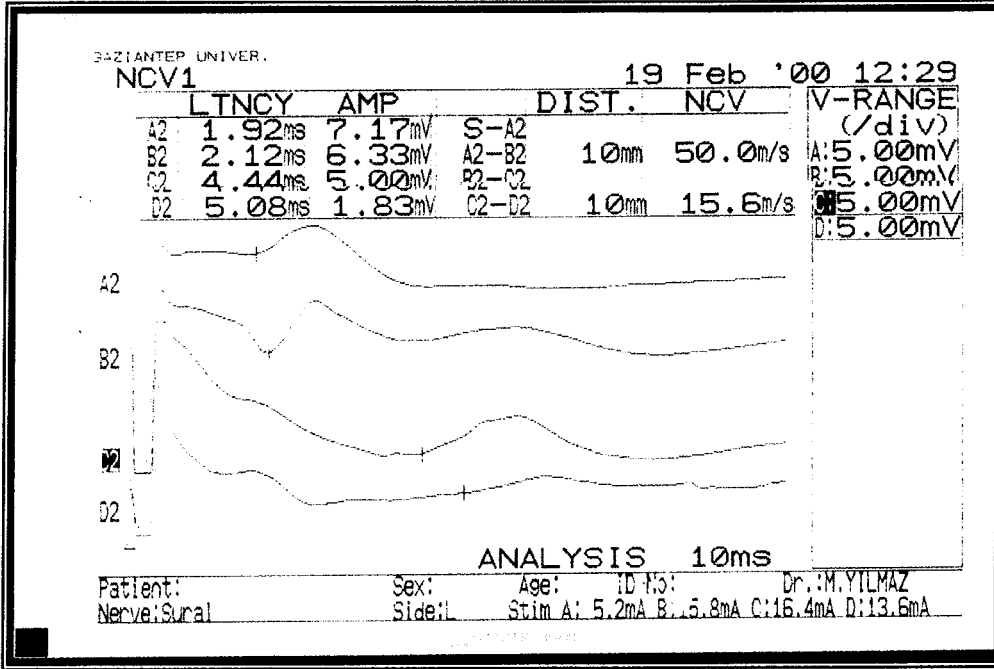


Resim 19: B grubundan 5 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SİH'i

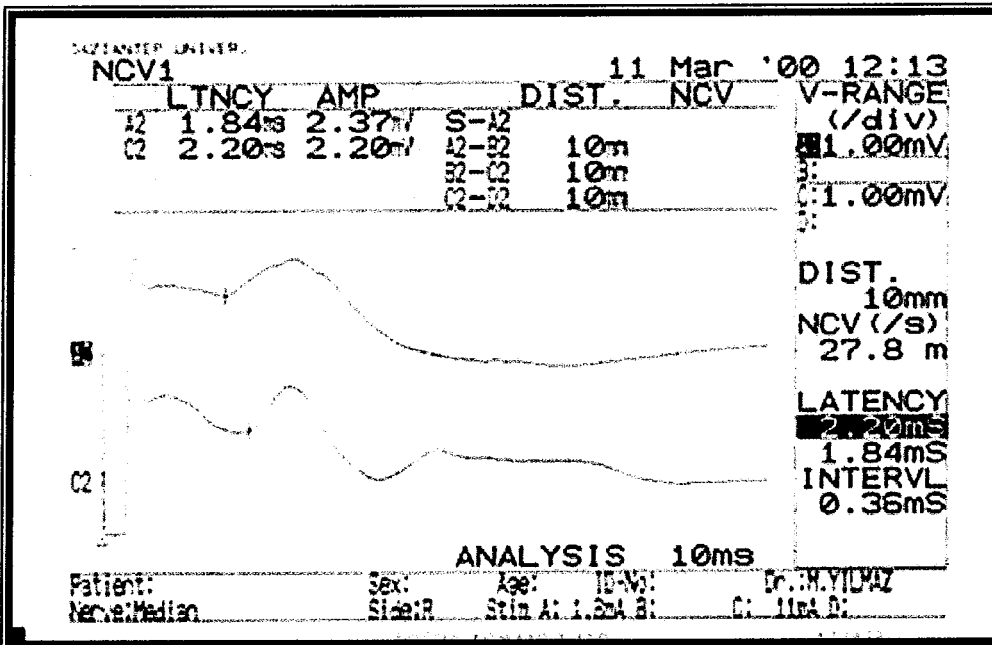


Resim 20: B grubundan 5 nolu deneğin tedavi sonrası SİH'i

C grubunda travma ile birlikte belirgin şekilde düşen SİH i, 24. saatte başlanan tedavi sonrasında ancak hafifce düzeldi (Resim 21, 22).

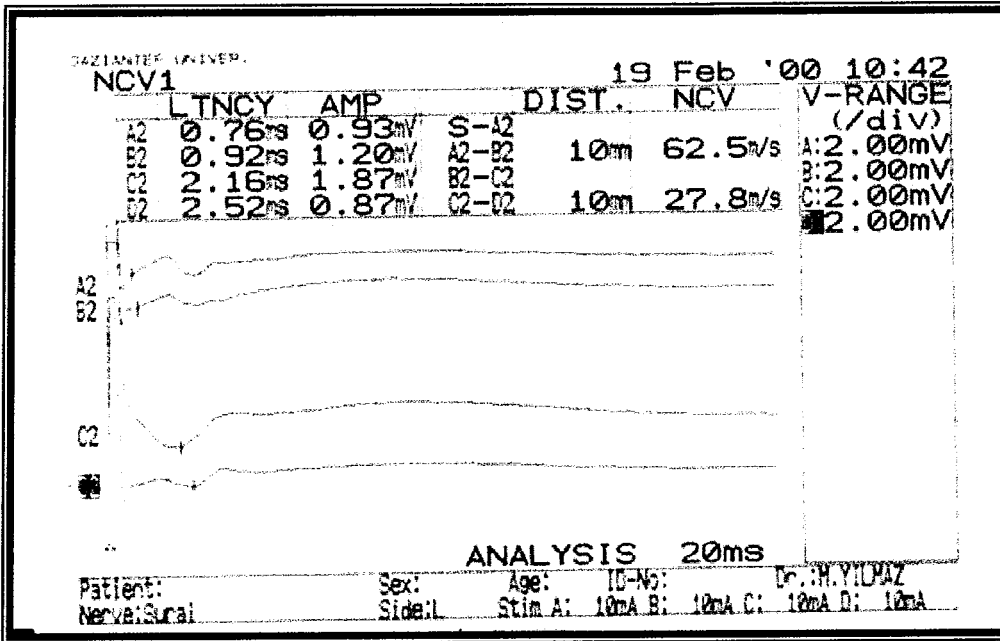


Resim 21: C grubundan 9 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SİH'i

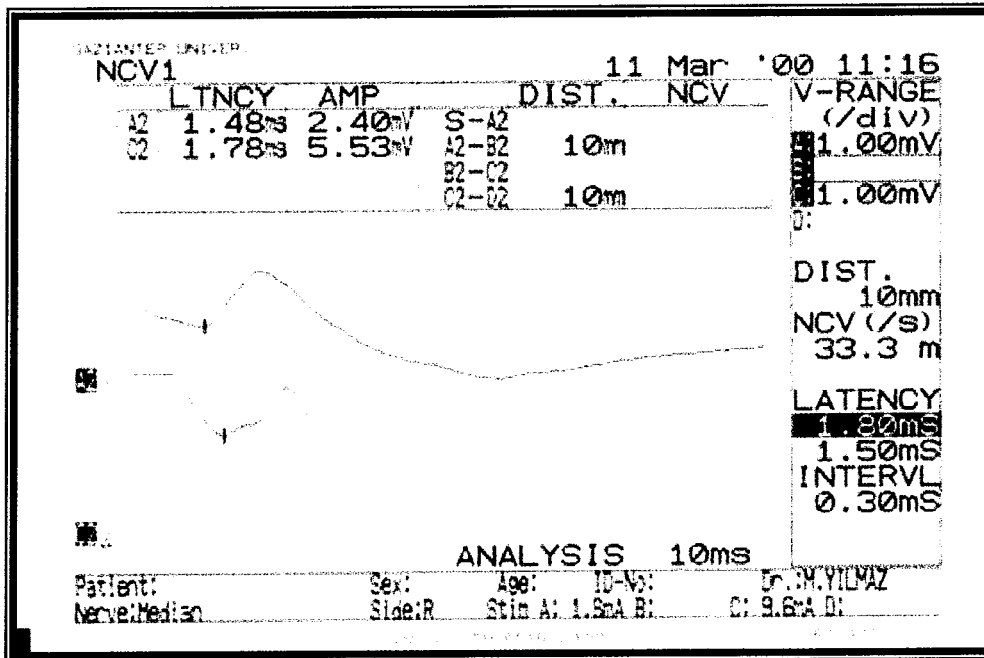


Resim 22: C grubundan 9 nolu deneğin tedavi sonrası SİH'i

Kontrol grubunda travma ile birlikte belirgin şekilde düşen SIH i, bekleme süresi sonunda hemen hiç düzelmedi (Resim 23, 24).



Resim 23: D grubundan 14 nolu deneğin travma öncesi ve sonrası SIH'i



Resim 24: D grubundan 14 nolu deneğin tedavi sonrası SIH'i

5.TARTIŞMA

Kauda equina travması hakkındaki bilgilerimizin çoğu tıpkı spinal kord travmalarında olduğu gibi hayvan deneylerinden sağlanmıştır. Oluşturulmuş olan bu hayvan deneyi modellerinin, insan kauda equina yaralanmaları ile benzer fiziksel belirtiler oluşturması, travma ve sonuçlarının gerek aynı laboratuvarlarda ve gerekse farklı laboratuvarlarda tekrarlanabilir olması, travmanın ve tedavinin sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilebilmesi için ölçülebilir olması, patolojik bulguların insan kauda equina yaralanmasına benzemesi ve gerek modeller gerekse de çevre koşullarının ve deneklerin bakım şartlarının standartize edilmiş olması gerekmektedir (5).

İlk standartize edilmiş tekrarlanabilir spinal kord travması ve bunun kantitatif olarak ölçülmesi, 1911 yılında Allen tarafından yapılan, ağırlık düşürme metodunun uygulandığı çalışma ile başlar (5, 10, 80, 81). Daha sonra birçok araştırmacı tarafından kullanılan ve geliştirilen bu metod dinamik bir travma metodudur. Uygulanan travmanın enerjisinin gm/cm cinsinden standartizasyonu en önemli avantajlarından biridir. Fakat uygulama sırasında tüm deneklerde hep aynı noktaya travma uygulanması ve hayvanın travma esnasında yeterince ve aynı miktarda sabit tutulabilme zorluğu ve hareket edebilmesi ise dezavantajlarıdır. Balon kateter yada pnömotik kaf metodu, epidural mesafeye yerleştirilen bir balon sayesinde ölçülebilir ve tekrarlanabilir, uzun etki süreli ve dinamik olarak değiştirilebilir bir travma oluşturur. Bu metod, daha çok uzun süreli travma istenilen vertebral kanal darlığı ile ilgili çalışmalarda tercih edilmektedir (7, 25, 87, 88). Forseps yada klip metodu, spinal kord yada kauda equinanın direkt bir forseps yada klipe travmatize edilmesi şeklindedir. Bu metodda uygulanan klipsin kapanma kuvveti belli olduğundan travma enerjisinin standartizasyonuna uygundur, aynı zamanda klip ağzının alanı belli olduğundan travma uygulandığı yüzey alanının standartizasyonu mümkün olabilmektedir. Uygulanan klipsin boyutları küçük olduğundan istenilen seviyeden tek seviye laminektomi yapılarak kolayca ve istenilen sürede travma oluşturulabilmektedir (20, 84, 85, 86). Bu tekniğin dezavantajı ise

travmanın uygulama hızının gerçek travmalara göre daha yavaş olmasıdır, Olmarker ve arkadaşları domuzların kauda equinasına aynı güçteki travmaları farklı hızlarda (1 saniye-20 saniye) uygulamışlar ve hızlı uygulanan aynı güçteki travmanın yavaş uygulanana göre daha fazla hasar yaptığını tesbit etmişlerdir (94) .

Bu çalışmada teknik olarak klip sıkıştırma metodu uygulandı. Kullanılan anevrizma klibinin kapanma gücü oldukça yüksek idi (1,89 N).

Deneyisel olarak kauda equinanın kompresyonuna bağlı olarak oluşan fizyopatolojik değişiklikler son birkaç yıldır başta Olmarker ve arkadaşları olmak üzere çeşitli yazarlar tarafından incelenmektedir (64, 65, 92, 94, 98, 113). Olmarker ve arkadaşlarının 1989-1991 yılları arasında yaptıkları çalışmalarda, kauda equinada 10 mmHg gibi düşük basınçlarda dahi mikrosirkülasyondaki konjesyona bağlı olarak venüler kan akımının azaldığını, buna bağlı olarakta örneğin 50 mmHg basınç altında kauda equinadaki sinir liflerinin beslenmesinin %55 oranında düştüğünü göstermişler ve bu beslenmedeki azalmayıda intranöral ödem oluşumuna bağlamışlardır (53, 64, 92, 94). Rydevik ve arkadaşları da yaptıkları çalışmalarda, sinir iletisini incelemiş ve 50-75 mmHg lik kompresyonun sınır bir değer olduğunu, bu sınırın üzerinde bir kuvvetle kompresyon uygulandığında sinir iletisinde belirgin düşmeler olduğunu, 100-200 mmHg seviyelerinde ise sinir iletisinde kompresyon kaldırıldığında ancak çeşitli derecelerde düzelebilen tam bloğa kadar varabilen bozulmalar olduğunu tesbit etmişlerdir (63, 66).

Yoshizawa çalışmasında periferik sinirlerin endonörial kapillerleri, mekanik olarak, epinörium ve perinörium tarafından oldukça iyi korunmasına rağmen, kauda equinadaki spinal sinir liflerinin çevresinde epinörium ve perinörium olmadığını, çevre bağ dokusunda periferik sinirlere göre çok daha zayıf olduğunu, bunların yerine sadece spinal korddaki pia materin devamı sayılabilecek bir kılıf varlığını ve bu kılıfında koruyuculuğunun asla epinörium ve perinörium kadar olmadığını, bu yüzden travmalara karşı daha hassas olduğunu bildirmiştir (48). Buna karşılık Schönström ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kauda equina bölgesinde spinal sinir liflerinin dural kese içerisinde beyin omurilik sıvısında serbestçe yüzyüyor durumda bulunmasından dolayı içinde beyin omurilik sıvısı bulunan dural kesenin belirli bir güce kadar olan kompresyon miktarını sinir liflerinde herhangi bir hasara neden olmadan tolere edebildiğini göstermişlerdir (95). Pedowitz ve arkadaşları yaptıkları in vivo model çalışmalarında spinal stenoz vakalarında ortalama kompresyon basıncının 50-100

mmHg, tam blok oluşturan basıncın ise yaklaşık 120 mmHg olduğunu, disk hernilerinde ise dural keseye olan basıncın 500 mmHg ya kadar yükselebildiğini göstermişlerdir. Bu çalışmada gözlemlenen başka bir nokta ise, Rydevik ve arkadaşlarının da (63) belirttiği gibi 50-75 mmHg basınçtan itibaren nörofizyolojik defisitlerin ortaya çıktığıdır (65).

Olmarker ve arkadaşlarının domuzlar üzerine yaptıkları bir çalışmada kompresyon sırasında ve sonrasında oluşan lokal doku iskemisinde nöronal dokuda travma sonrası ortaya çıkacak fonksiyon bozuklukları üzerine etkili olduğunu göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada kan akımını tam olarak bloke edebilecek kompresyon basınçları, venüller için 30 mmHg iken, arterioller için 127 mmHg olarak bulunmuştur, bu değerler ortalama arteriyel tansiyonun 150 mmHg olduğu deneklerde bulunan değerlerdir. Sonuç olarak 50 mmHg kompresyon basıncında venüler ve kapiller staz oluşurken, kompresyon basıncı 100 mmHg ye çıktığında arteriolar oklüzyon oluşmaktadır. Tam intranöral iskemi içinse 200 mmHg lik bir kompresyon basıncı gerekmektedir (113).

Özellikle ilk 24 saatte ortalama kan basıncı düştüğü zaman, mikrovasküler sirkülasyonda birincil hasar sonrasında oluşmuş olan vazospazm ve mikroembolileri hedef dokuların yeterince beslenmesine engel olmaktadır. Bunun sonucunda travma bölgesindeki ödem daha da artmakta, kısır döngü şeklinde mikrovasküler sirkülasyondaki bozulma daha belirgin hal almaktadır (48, 51, 63, 65). Ortalama sistemik arteriyel basınç fazla arttığında ise zaten birincil yaralanma sırasında hasarlanmış olan mikrovasküler yapılarda kanama riski artmakta dışarı sızan kan ise ikincil hasarlanmanın daha da artmasına neden olmaktadır (5, 19).

Bu çalışmada ise AESCULAP FE 752 Yaşargil anevrizma klibi (192 g., tolerans 162-198 g., 1,89 N) kullanıldı. Bu güçteki bir anevrizma klibi ile oluşturulan travma, kliplene öncesi A grubunda ortalama 56,40 m/sn, B grubunda ortalama 55,50 m/sn, C grubunda ortalama 56,2 m/sn ve D grubunda ortalama 52,6 m/sn, olarak bulunan SİH'lerinin kliplene sonrasında sırasıyla A grubunda ortalama 20,10 m/sn, B grubunda ortalama 27,90 m/sn, C grubunda ortalama 26,70 m/sn ve D grubunda ise ortalama 24,10 m/sn' ye inmesine neden olmuştur. Tüm grupların, kliplene öncesi ortalama 55,39 m/sn olarak ölçülen SİH'i, travma sonrası ortalama 24,70 m/sn ye düşmüştür. SİH'indeki bu düşüşler uygulanan travmanın etkinliğini teyid etmektedir.

Travmanın ilk anda nöronal dokuda yapmış olduğu akson kesisi, damar hasarı gibi geri dönüşümsüz lezyonların oluşturduğu birincil hasara yapılabilecek tedaviler çok sınırlı kaldığından, çalışmalar ikincil hasar denilen, doku ödemi, iskemi, hücre içine iyon kaçıışı, serbest radikallerin birikimi gibi geri dönüşümlü olabilen, nörolojik defisite katkıda bulunan ve dakikalar saatler içinde gelişen progressif hasarın engellenmesi, azaltılması veya tamamen düzeltilmesine yönelik olmuştur (2, 5, 19, 21). Kauda equina bölgesine sinir liflerini etkileyecek kadar güçlü bir travma olduğunda sinir sisteminin maruz kaldığı mekanik travma hücre zarlarında hızlı bir bozulmaya neden olur. Travmayı takiben dakikalar içinde fosfolipaz aktivitesi sonucunda sonradan ortaya çıkan fosfolipid hidrolizi ve araşidonik asidinde dahil olduğu poliansatüre yağ asitleri salınır (5, 67, 68). Lipid peroksidasyonu geometrik olarak katlanarak ilerleyen bir süreç olup, hücre membranı yüzeyine yayılarak, fosfolipide bağımlı enzimlerin çalışmasını bozar, membran geçirgenliğinin artmasına sebep olur, iyonik gradienti bozar ve membranda lizise neden olur, kalsiyum hızla hücre içine girer, endonöral kapillerlerdeki mikrovasküler geçirgenlik artar. Sonuç olarak bu damarlardan endonöronal boşluğa sıvı ve makromolekül kaçıışı başlar, oluşan ödem, aksonlarda ayrışmaya ve endonörium içindeki iyon dengesini etkileyerek sinir dokusunun beslenmesini bozar, hücre içine girmiş olan serbest kalsiyum iyonları hücre içindeki organellere ve nukleus üzerine toksik etki yapar (5, 66).

Oluşan intranöral ödemin sinir köküne verdiği hasar genelde kompresyonun kendisinin verdiği hasardan daha yüksek ve daha geniş olmaktadır, çünkü komprese sinir kökündeki nöral dokuların yer değiştirmesine bağlı olarak özellikle kompresyon sınır bölgesinde mikropillerler gerilerek hasarlanmakta buda travmanın direkt etki ettiği bölgeye komşu bölgede ödemin daha belirgin ve yaygın olmasına neden olmaktadır. Sonuçta ödem ve beslenme bozukluğu kompresyon alanına göre daha geniş bir bölgeyi etkisi altına almış olur (5, 66, 94).

Bu çalışmada, özellikle tedavinin geç başlatıldığı C grubunda ve hiç tedavi verilmeyen D grubunda (kontrol grubu) daha belirgin olmak üzere tüm gruplarda yaygın ödem, sinir liflerinde hasar, ayrışma ve bir miktar damar dışına eritrosit kaçıışı gözlenmiştir, hatta C ve D grubunda bu ödem ve dejeneratif sürecin, travmanın direkt etki ettiği bölgenin daha distaline ve proksimaline de yayıldığı gözlenmiştir (Tablo 1).

Çalışmamızda A grubunda, ödem oldukça az olup sadece 1 denekte (denek no 3) sinir liflerinin yaklaşık % 10 unda tesbit edildi. A grubunun diğer deneklerinde ödem ya hiç yoktu yada çok belirsizdi. B grubunda ise sadece 1 deneğin (denek no 8) histopatolojik kesitinde görülen sinir liflerinin yaklaşık % 20 si ödemli idi, bu grubun diğer deneklerinde ise ödem miktarı % 10 un altında idi. C grubunda ve kontrol grubu olan D grubunda ödem sadece travmanın isabet ettiği kesitlerde değil daha distalde ve proksimaldeki komşu kesitlerde de belirgin şekilde olduğu tesbit edildi (Resim 16).

Sinir lifi hasarı, ödemin en belirgin olduğu C ve D grublarında daha belirgin iken, B grubunda sinir lifi hasarı A grubuna göre daha fazla, fakat C ve D grubuna göre ise daha az olduğu tesbit edildi. A grubunda ise, sinir lifi hasarı tıpkı ödemde olduğu gibi diğer gruplara göre daha az bulundu. Olmarker intranöral ödemin uzun süre devam etmesinin nöral fibrotik skar dokusunun oluşmasına neden olduğunu, sonuçta hasarın daha ağır ve geri dönüşümsüz bir hal aldığını, çünkü oluşan skar dokusunun diffüzyon yolu ile beslenen nöral dokunun beslenme yollarını engelleyerek, oluşmuş olan hasarın düzelmesine daha fazla engel olduğunu bildirmiştir (63). Bu çalışmada tedavinin 24. saatte başlatıldığı C grubunda ve hiç tedavi uygulanmayan D grubunda ödemin, tedavinin daha erken başlatıldığı A ve B gruplarına göre daha fazla olması sonucu beslenme bozukluğuna yol açabileceği düşünülmüş ve dolayısı ilede sinir lifi hasarına daha fazla oranda rastlanmıştır.

Kanama, A grubunda hemen hiç görülmezken, tedavinin 16. saatte başlatıldığı B grubunda 1 denekte (denek no 8) 1-2 sinir lifinde eski eritrositler görülmüştür. D grubundan 15. denekte 3-4 sinir lifinde kanama odağı görülürken, D grubunun diğer deneklerinde ve tedavinin 24. saatte başlatıldığı C grubunda kanama sadece 1-2 sinir lifine sınırlı olarak görüldü. Travma ile örneklerin alınması arasında 3 hafta olduğu için kanama hiçbir grupta çok fazla değildi. İnflamatuar hücre grubu ise hiçbir grupta belirgin değildi.

Başta beyin ve spinal kord olmak üzere tüm nöronal dokular üzerine, oluşmuş olan travmayı iyileştirici özelliği olduğu düşünülen sayısız madde tedavi amaçlı olarak deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Bu maddeler seçilirken özellikle travma sonrası ortaya çıkan ikincil hasarın mekanizmalarını yavaşlatacak yada durdurabilecek özelliklerde olabilmesine özen gösterilmiştir.

Deneysel çalışmada kullanılan farmasötik ajanlar farklı denek türlerinde, doza bağımlı olarak, farklı etkiler gösterebilmektedir.

Tüm deneysel travma modelleri hep anestezi altında yapıldığından, kullanılan anestezi ajanının kullanılan terapötik ajanın etkisini arttırabileceği yada azaltabileceği unutulmamalıdır.

Travmatik nöronal yaralanmalarda birçok mekanizmayla serbest radikaller oluşmaktadır (1, 5, 71, 75, 77, 108). Askorbat (vit C), α -Tokoferol (vit-E), retinoik asit (Vit A) ve ubikuinonlar antioksidan etkileriyle travmatik nöronal dokuda serbest radikallere karşı koruyucu etki yapabilmektedirler (3, 4, 5, 72, 78). Bozboğa ve arkadaşları, ikincil hasardaki serbest oksijen radikallerinin oksidan etkilerini inhibe etmek amacıyla α -Tokoferol (vit-E) kullanmışlar ve travma sonrası oluşan lipid peroksidasyon ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu azaltması yönünde istatistiksel açıdan anlamlı derecede etkili bulmuşlardır (114). Yine Kaptanoğlu ve arkadaşları deneysel spinal kord travmasını takiben erken dönemde kuvvetli bir antioksidan olan melatonin kullanmış ve ikincil hasarı anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerdir (115). Fakat gerek bu çalışmalarda ve gerekse Anderson ve Demopoulos'un yaptığı diğer çalışmalarda antioksidan etki için serbest radikal tutucularının, travmadan itibaren en geç bir saat içinde ve hatta travmadan önce verilmesi gerektiği sonucuna varılmışlardır. Uygulanma zamanı bu tip maddelerin nöronal yaralanmalarda kullanımını oldukça kısıtlamakta olup, klinik kullanıma girmesine engel olmaktadır (4, 5, 72, 78, 99).

Araşidonik asit metabolizmasının potansiyel toksik ürünleri tromboksanlar, peptidil-lökotrienler, hidroksi-eikosatetraenoik asitler ve serbest radikallerdir. Gerek Hall ve gereksede Hallenbeck ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda deneysel spinal kord travmalarında, siklooksijenaz inhibitörlerinin yada siklooksijenaz + lipooksijenaz inhibitörlerinin tek başlarına kullanıldıklarında çok etkili olmadıklarını, ancak çok erken dönemde uygulanan vit E yada selenyum gibi başka antioksidan ajanlarla birlikte kullanıldıklarında nöronal dokuyu koruyucu yönde etki yapabildiklerini bildirmişlerdir (5, 68, 72, 104). Güven ve arkadaşları ise, deneysel çalışmalarında indomethacin'in lipid peroksidasyonunu arttırarak spinal kord travmasını daha da arttırdığını bildirmişlerdir (116). Bu gruptan meclofenamic asit, U63447A, Ciprostone, BW7544C ve daha birçokları denenmiştir. Fakat tüm bu çalışmalarda, yeterli etkinlik için

antioksidanlarla kombine şekilde tedavi gereksinimi ve travmadan sonra engeç 1 saat içinde başlanması ihtiyacı nedeniyle, farklı sonuçlar ortaya çıkmış ve henüz yeterli klinik kullanıma girmemiştir (1, 5, 68, 72, 104, 108).

Nöronal hücre membran komponenti olan gangliosidlerin, etkilerini genellikle protein Kinaz C'yi etkileyerek ve büyüme faktörü salınımını arttırarak veya eksituar aminoasit salınımını azaltarak yaptığı düşünülmektedir (5, 117). Koç, Bose ve Geisler'in, gangliosidlerin nöronal doku travmalarını takiben nörolojik iyileşmenin daha hızlı ve iyi olması yönünde etki yaptığını gösteren çalışmaları olmasına rağmen, bu madde henüz klinik uygulamaya yaygın olarak girmemiştir (102, 117- 119)

Osterholm ve Nastchi, norepinefrin ve dopaminin spinal kord travması üzerine etkilerini incelemişler ve katekolamin sentezinin veya reseptörlerinin blokajının, nöronal travmada yararlı olduğu bulunmuştur (5). Hamill ve Payen de insanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında aynı sonuca varmışlardır (120, 121). Buna karşın Rawe ve Feeney deneysel çalışmalarında, spinal travma sonrası NE inhibitörü AMT kullanmışlar fakat sonuçları etkisiz bulmuşlardır (82, 101). Lyeth ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada ise atropin ve skopolaminlerin nöral doku travmalarında koruyucu yönde etkileri olduğunu göstermişlerdir, fakat klinik çalışmalarda psikomimetik yan etkileri ve travma sonrası 15 dakika içine verilme gereği nedeniyle şimdilik kullanılabilir bulunmamıştır (122, 123).

Travmatik nöral doku yaralanmalarında özellikle ilk 15 dakikada ekstrasellüler boşluğa büyük miktarlarda eksituar amino asitlerden glutamat ve aspartat salgılanmaktadır (5, 124- 126). Panter ve arkadaşları ekstrasellüler eksituar amino asitlerin miktarı ile travmanın ağırlığı arasında korelasyon bulmuşlardır (5, 70). Lipton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gerek kompetitif gerekse non-kompetitif NMDA (glutamat reseptörü) antagonistlerinden dextromethorphan ve CGS19755 travmatik nöral dokuların tedavisinde koruyucu etki yaptığını göstermişlerdir (107). Wrathall'ın yaptığı çalışmada ise NMDA antagonisti olan NBQX tedavisi özellikle eş zamanlı Mg infüzyonu ile birlikte yapılırsa etkinliğinin dahada arttığı tesbit edilmiştir. Fakat bu çalışmada dikkati çeken nokta tedavinin travmadan önce başlatılmış olduğudur (106). Bu grup ajanların kullanılmasını engelleyen en önemli faktör, ancak travma esnasında verilirlerse etkili olabilmeleridir.

Travma sonrası nöronal dokularda hücre içine giren serbest kalsiyum ikincil hasarın oluşmasına önemli miktarda katkıda bulunur. Hücre içine kalsiyum girişini engellemek için nicardipine, nimodipine, verapamil, nifedipine, diltiazem gibi çeşitli kalsiyum kanal blokerleri kullanılmış, fakat sonuçları tatminkar bulunmamıştır. Bu maddeler, etkili oldukları voltaj bağımlı kalsiyum kanalları dışında, hücre membranından non-spesifik yollarla (örn; NMDA) giren kalsiyuma engel olamamakta, hücre içi organellere bağlı kalsiyumun serbestleşmesini durduramamakta ve dolayısı ile hücre içi kalsiyum artışını engelleyememektedir. Ayrıca oluşturdukları sistemik hipotansiyon da önemli bir dezavantajlarıdır (5, 72, 127, 128).

Endojen opioidler kan basıncını azaltarak, eksituar amino asit salınımını arttırarak ve iyonik hemostazı etkileyerek ikincil hasarın oluşmasına katkıda bulunurlar (5). Mcintosh ve arkadaşları, deneysel olarak travmatize ettikleri nöronal dokuda endojen opioid reseptör antagonistlerinden Win 44,441-3 ve Win 44,441-2'yi travmayı takiben 15 dakika içinde uygulamış ve κ -opiat reseptörlerini bloke ederek, nöroprotektif etki oluştuğunu göstermişlerdir (129). İldan ve arkadaşları, deneysel çalışmalarında, endojen opioid reseptör antagonisti olarak naloxon kullanmış ve ikincil hasarın azaltılmasında etkin bulmuşlarken, Haghigi ve arkadaşları ise, naloxon'un spinal travmada etkisiz olduğunu ileri sürmüşlerdir (5, 130). Sonuçta endojen opioid reseptör blokerleri klinik kullanıma girememişlerdir (5, 108, 129).

Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH), birçok deneysel spinal kord travmalarının tedavisinde, endojen opioidleri antagonize etme özelliği nedeniyle kullanılmıştır. Nöral dokuları koruyucu etkileri doza bağımlıdır. TRH nin yarı ömrü çok kısa olduğundan yerine daha stabil TRH analogları üretilmiştir (CG-3509, CG-3703, YM-14673 gibi). Akdemir ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda TRH'nin spinal kord travmalarında oldukça etkin olabildiğini göstermişlerdir (131, 132). Buna karşın Holtz ve arkadaşları spinal kord travmasında TRH'yi etkisiz bulmuşlardır (5).

Platelet activating factor (PAF) travmatik nöronal dokuda ikincil hasarın oluşmasında rol oynayan faktörlerden biridir. Faden ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada PAF'in intratekal olarak verildiğinde doza bağımlı olarak spinal kord kan akımını azalttığını göstermişlerdir (103). Yine Faden ve arkadaşları yaptıkları başka bir çalışmada sıvı perküsyon metoduyla oluşturulan nöronal hasarda PAF antagonistleri

(WEB 2170, BN 52021) kullanılmış fakat bu ajanların ikincil hasarın tedavisinde etkin olabilmeleri için travmadan önce verilmesi gerektiğini göstermişlerdir (133).

Kortikosteroidler özellikle metilprednizolon, deneysel nörotravma modellerinde, özellikle lizozomal membranları stabilize etme ve doku ödemi azaltma yetenekleri başta olmak üzere nöroprotektif gücü nedeniyle yıllardır kullanılmaktadırlar (1, 3, 4, 5, 8, 9, 108, 134, 135). Kortikosteroidlerin özellikle spinal bölgedeki nöronal hasarlarında nöroprotektif olarak başarılı bulunduğu birçok çalışma ile teyid edilmiştir. Hitchon ve arkadaşları deneysel çalışmalarında epidural balonla oluşturdukları spinal travmada metilprednizolonun koruyucu etkisinin olmadığını bildirmişlerdir. Yine Bracken ve arkadaşlarının spinal travmalı insanlar üzerinde yaptıkları çok merkezli çift kör bir çalışmada da ağır spinal kord hasarlı hastaların bir kısmına 1,43 mg/kg dozunda bir kısmında 14,3 mg/kg dozunda metilprednizolon tedavisi uygulanmış, fakat heriki grupta sonuçlar başarısız bulunmuştur (7, 105). Oysa Olmarker, Hall, Young ve arkadaşlarının çalışmalarında ve daha birçok deneysel çalışmada ancak 30-60 mg/kg/gün gibi çok yüksek dozlarda metilprednizolonun özellikle lipid peroksidasyonunu azaltarak, etkili olabileceği bildirilmiştir (1, 5, 8, 110, 134). Bu çalışmalardaki sonuç farklılıklarının nedeni, kullanılan travma modeli, uygulanan steroidin tipi ve dozundaki farklılıklardan olabileceği ileri sürülmüştür (3, 8, 134).

Young ve arkadaşları çalışmalarında böylesine yüksek dozlarda metilprednizolonun travmatik nöronal doku hücre membranlarını stabilize ettiğini, direkt vazodilatatör etki ile kan akımını düzenlediğini, özellikle paravertebral sempatik ganglionları etkileyerek sempatik sistem blokajı yaptığını, intrasellüler kalsiyumun artışı engellediğini ve nörolojik olarak düzelme sağladığını göstermişlerdir (2, 3, 5, 8, 108, 134). Demopoulos ve arkadaşları ise metilprednizolonun etkilerini serbest radikal reaksiyonlarını inhibe ederek bir antioksidan olarak gösterdiklerini savunmuştur (2, 134). Saunders ve arkadaşları ise travma sonrası erken dönemde nöronal hücre membranında lipazların aktive olduğunu sonuçta serbest yağ asitlerinin arttığını bununla kalsiyumun hücre içine girişini dolayısıyla hücre ölümünü kolaylaştırdığını ve bu dönemde verilen metilprednizolonun bu dejeneratif zincire engel olduğunu bildirmişlerdir (4). Hall ve arkadaşları ise diğerlerine ek olarak metilprednizolonun yaralanmış nöronal dokuda iskemiye bağlı laktik asit birikimine engel olduğunu fakat

bu etkinin tedavinin başlangıcı geciktirilirse yada tekrarlayan dozlar yapılmazsa geri kaybolduğunu bildirmişlerdir (8).

Büyük merkezli randomize bir çalışmada insanlar üzerinde 30 mg/kg IV. bolus ve takiben 23 saat boyunca 5,4 mg/kg/saat dozunda uygulanan metilprednizolonun, eğer travma sonrası ilk 8 saat içinde başlanabilirse, spinal kord travmasında istatistiksel olarak anlamlı düzelme yapabileceği gösterilmiştir (1,5, 108).

Koç ve Hall, glikokortikoid ve mineralokortikoid aktivitesi hiç olmayan Tirilazad mesylate (U-74006F) adlı sentetik kortikosteroidle yaptıkları deneysel çalışmalarında spinal travmanın tedavisinde metilprednizolon gibi oldukça başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (119, 135). U-74006F çok güçlü bir demir bağımlı lipid peroksidaz inhibitörüdür ve etki mekanizmalarından biride bu yoldur (5). Metilprednizolonun yaralanmış nöronal doku üzerine olan etkileri glikokortikoid reseptörleri üzerinden değil, Young, Saunders ve Demopoulos ve arkadaşlarının da bildirdiği gibi, direkt hücre ve membranını etkileyerek yapmaktadır (2, 4, 134, 135). Metilprednizolon gibi 21 amino-steroidler örneğin U74006F motor aksonlarda ve sinir sonlanmalarında antegrad dejenerasyonu yavaşlatmaktadır.

Yapılan bu çalışmada, Ketalar® ve Rompun® ile anestezi uygulanan deneklerin travma öncesi ortalama sinir ileti hızı 55,4 m/sn (en düşük hız 41,7 m/sn ve en yüksek hız ise 71,4 m/sn) olarak bulundu. Oysa Kayama 72 ± 17 m/sn, Snooks $55,8 \pm 7,8$ m/sn ve Otani 70 m/sn lik hızlar bulmuşlardır, buna karşılık Sunderland sinir ileti hızının o sinirin yapısına göre 0.5 m/sn ile 120 m/sn arasında olabileceğini belirtmiştir (11, 110, 136).

Anevrizma klibi ile travma oluşturulduktan sonra sinir ileti hızı ölçümü tekrarlandığında ise ortalama; 24,7 m/sn (en düşük hız 11,7 m/sn ve en yüksek hızda 41,7 m/sn) olarak bulundu. Üç hafta sonunda tekrarlanan sinir ileti hızı çalışmasında D grubunda yani herhangi bir tedavi uygulanmayan kontrol grubunda ortalama sinir ileti hızı 24,3 m/sn (kipleme öncesi 52,6 m/sn) olarak bulunmuştur. D grubunun hemen travma sonrası erken dönem sinir ileti hızı ortalaması ise 24,1 m/sn bulunmuştu.

Çalışmamızda travma sonrası anlamlı şekilde düşen sinir ileti hızında, tedavi edilmez ise 3 hafta sonunda anlamlı düzelme olmadığı görülmüştür. Birincil hasar sonucu hızla düşen SİH, ikincil hasarın devreye girip dejenerasyonu dahada ilerletmesi nedeniyle düzelmemiş hatta dahada düşmüştür.

Buna karşılık ilk 8 saatte tedavinin başladığı A grubunda travma öncesi 56,4 m/sn olarak bulunan ortalama SİH travma sonrasında ortalama 20,1 m/sn olarak ölçülmüş, erken ve yüksek doz metilprednizolon tedavisi sonucunda ise ortalama 50,9 m/sn hıza çıktığı tesbit edilmiş, neredeyse travma öncesi değerlere ulaşılmıştır. Bu düzelme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,03).

Aynı şekilde tedavinin 16. saatte başlatıldığı B grubunda travma öncesi ortalama 55,5 m/sn ve travma sonrası erken dönemde ortalama 27,9 m/sn ye düşen SİH tedavi sonrasında ortalama 44,8 m/sn hızına çıkmıştır. Hernekadar SİH’de belirli bir miktar düzelme olduysada, bu düzelme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır (p: 0,07). Tedavinin travma sonrası 24. saatte başladığı C grubunda ise, travma öncesi ortalama 56,2 m/sn den travma sonrası erken dönemde ortalama 26,7 m/sn ye düşen SİH tedavi sonrasında ancak ortalama 33,9 m/sn hızına çıkabilmiştir. Sonuç olarak istatistiksel açıdan anlamlı düzelme görülmemiştir.

Bulunan bu sonuçlar literatürle karşılaştırıldığında daha çok spinal kord travmasındaki metilprednizolonun etkilerine benzerlik gösterdiği gözlenmiştir (4, 5, 8, 9, 110, 134, 135). Gerek nörofizyolojik ölçümlerde ve gereksede histopatolojik değerlendirmelerde özellikle ilk 8 saatte yapılan metilprednizolonun endonöronal ödemi azaltmakta olduğu ve buna bağlı olarakda ikincil hasarın daha hafif düzeylerde gerçekleşmesini sağladığı kanaatine varılmıştır. Her nekadar bu çalışmada 16. saatte başlanılan yüksek doz metilprednizolon tedavisinin, SİH’de bir miktar düzelmeye neden olduysada, bu düzelmelerin istatistiksel açıdan yetersiz olduğu görülmüştür. Hele 24. saatten sonra başlanılan tedavinin hemen hiç etkisinin olmadığı tesbit edilmiştir. Bu çalışmada klinikte spinal travmaların dakikalar içinde yakalanıp teşhis edilip tedaviye başlanmadığı göz önüne alınarak travmanın daha geç dönemlerinde tedaviye başlanmıştır. Buna rağmen özellikle 8. saatte tedaviye başlanan A grubunda belirgin nöroprotektif etki görülmüştür, oysa tedavinin 16. saatte başladığı B grubunda bu nöroprotektif etki oldukça zayıflamış, tedavinin 24. saatte başladığı C grubunda ise hemen hiç nöroprotektif etki görülmemiştir. Kontrol grubu olan ve hiç tedavi verilmeyen D grubunda ise travma sonrası bozulan SİH’de hiçbir düzelme tesbit edilememiştir.

6.SONUC

Bu deneysel çalışmada, oluşturulan kauda equina lezyonu üzerinde metilprednizolonun etkinliği araştırılmıştır.

Deneysel olarak oluşturulan kauda equina travmasını takiben 8. saatte uygulanmaya başlanan yüksek doz metilprednizolon tedavisinin, kauda equina bölgesindeki spinal sinir liflerindeki ikincil hasarı belirgin şekilde azalttığı ve sonuçta nörofizyolojik ve histopatolojik olarak yapılan değerlendirmelerde, istatistiksel (non parametrik Mann-Whitney Testi) açıdan anlamlı derecede iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (p: 0,03).

Aynı metilprednizolon tedavisi protokolüne 16. ve 24 saatte başlanırsa, metilprednizolonun nöroprotektif gücünü belirgin şekilde kaybettiği sinir ileti hızındaki düzeltilmelerin yetersiz kaldığı ve histopatolojik olarak ikincil hasarın daha belirginleşmiş olduğu gösterilmiştir. Özellikle 16. saatte tedavinin başlatıldığı B grubunda sinir ileti hızında bir miktar düzelme varsada bu düzelme istatistiksel açıdan çok anlamlı bulunmamıştır (p: 0,07).

Tedavinin 24. saatte başladığı C grubunda, sinir ileti hızında her ne kadar küçük düzeltilmeler bulduysada daha çok kontrol grubuna yakın sonuçlar elde edilmiştir.

Anatomik olarak gerek spinal korddan ve gerekse periferik sinirlerden farklılıklar gösteren kauda equina bölgesi travmalarında da tıpkı spinal kord travmalarında olduğu gibi özellikle erken dönemde (ilk 8 saatte) başlanan metilprednizolon tedavisinden anlamlı yarar görülebileceği sonucuna varılmıştır.

Aynı metilprednizolon tedavisinin 16. ve 24. saatlerde yapılmasının, kullanılan steroidin nöroprotektif gücünü azalttığı, nörofizyolojik ve histopatolojik sonuçlar ile tesbit edilmiştir.

7.ÖZET

Bu deneysel çalışmada kauda equina bölgesi travmalarında metilprednizolonun etkinliği nörofizyolojik ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Ketalar ve Rompun ile anestezi uygulanan New Zeland Albino cinsi 15 adet tavşanın kauda equina bölgesini açığa koymak için L₆-S₃ seviyeleri arasına tam laminektomi yapılmıştır. Kauda equina bölgesi dural kese lasere olmayacak şekilde kapanma basıncı 192 gram olan FE 752 Yaşargil anevrizma klibi ile travmatize edilmiştir. Travmadan hemen önce ve sonra sinir ileti hızı ölçülerek travmanın etkinliği gösterildi. Daha sonra 4 gruba ayrılan deneklere 8, 16 ve 24. saatlerde başlamak üzere 24 saat boyunca her 6 saatte bir 30 mg/kg bolus metilprednizolon asetat IV. olarak verildi, kontrol grubuna ise tedavi uygulanmadı. 3 hafta boyunca gerekli şartlar sağlanarak bakılan denekler bu sürenin sonunda tekrar sinir ileti hızı ölçüldükden sonra sekestre edilerek kauda equina bölgeleri total olarak çıkarıldı ve histopatolojik olarak incelendi. Gerek nörofizyolojik olarak ve gereksede histopatolojik olarak ilk 8 saatte başlanan metilprednizolonun nöroprotektif olduğu (p: 0,03) oysa daha geç dönemlerde başlanan metilprednizolon tedavisinin istatistiksel açıdan anlamlı bir iyileşmeye neden olmadığı görüldü (p: 0,07).

8.SUMMARY

In this experimental study the efficiency of methylprednisolone at cauda equina traumas was investigated with neurophysiological and hystopathological evaluation.

15 New Zeland Albino rabbits were anesthsied with Rompun® and Ketalar®. Total laminectomy was made between L₆ and S₃ spaces to expose cauda equina region. Lesion was made on the cauda equina with Yaşargil aneurysm clip (FE 752, closed pressure 192 gr.) without dural laceration.

Nerve conduction velocity was recorded before and after trauma, to establish the strenght of the trauma. The animals were divided in 4 groups according to steroid therapy. The first (Group A), second (Group B) and third (Group C) groups were given methylprednisolone in dosage 30 mg/kg every six hours four times a day with I.V. infusion at 8th, 16th and 24th hour after trauma. Control group did not take any therapy. After 3 weeks nerve conduction velocity was recorded at each animal and then the animals were sacrificed. The cauda equina was exposed resected and investigated hystopathologically.

Both neurophysiological and hystopathological investigations demonstrated the neuroprotective effectiveness of methylprednisolone if it was given in the first 8 hours after trauma. But in delayed period (16 and 24 hours) methylprednisolone therapy does not have significant recovery statistically.

9.KAYNAKLAR

1. Zileli M, Özer F. Omurilik ve omurga cerrahisi (1. bsk). Saray Medikal Yayıncılık, 1997: 1-178.
2. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, Pietronigio DD, Tomasula J, DeCrescito V. Further studies on free-radical pathology in the major central nervous system disorders: Effects of very high dose of methylprednisolone on the functional outcome, morphology and chemistry of experimental spinal cord impact injury. *Can. J. Physiol Pharmacol.* 1982; 60:1415-1424.
3. Anderson DK, Saunders RD, Demediuk P. Lipid Hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: Partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. *CNS Trauma.* 1985; 2: 257-267.
4. Saunders RD, Dugan LL, Demediuk P, Means ED, Horrocks LA, Anderson DK. Effects of methylprednisolone and the combination alpha tocopherol and selenium on the arachidonic acid metabolism and lipid peroxidation in traumatized spinal cord tissue. *J Neurochem.* 1987; 49: 24-31.
5. Narayan R, Wilberger JJ, Povlishock JT. *Neurotrauma* (1st ed). The McGraw-Hill Companies Inc., 1996: 1325-1507.
6. Yashon D. *Spinal injury* (1st ed). Appleton-Century-Crofts/Norwalk, Connecticut, 1986: 1-133.
7. Hitchon PW, McKay TC, Wilkinson TT, Ginton RA, Hansen T, Dyste GN. Methylprednisolone in spinal cord compression. *Spine.* 1989; 14: 16-22.
8. Hall ED, Wolf DL, Braughler JM. Effects of single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia: Dose response and time action analysis. *J Neurosurg.* 1984; 61: 124-130.
9. Hall ED, Wolf DL. Methylprednisolone preservation of motor nerve function during early degeneration. *Exp Neurol.* 1984; 84: 715-720.
10. Dohrmann GJ. Experimental spinal cord trauma: A Historical review. *Arch Neurol.* 1972; 27: 468-473.
11. Sunderland S. *Nerve injuries and their repair* (2nd ed). Churchill Livingstone, Edinburgh, 1978: 1-117.

12. Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression studies: I. Experimental techniques to produce acute and gradual compression. *Arch Neurol Psychiatry*. 1953; 70: 813-819.
13. Tarlov IM. Spinal cord compression studies: III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. *Arch Neurol Psychiatry*. 1954; 71: 588-597.
14. Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression studies: II. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. *Arch Neurol Psychiatry*. 1954; 71: 271-290.
15. Al-Mefty O, Harkey HL, Marawi I, Haines DE, Peeler DF, Wilner HI, et al. Experimental chronic compressive cervical myelopathy. *J Neurosurg*. 1993; 79: 550-561.
16. Anderson DK, Means ED, Waters TR, Spears CJ. Spinal cord energy metabolism following compression trauma to the feline spinal cord. *J Neurosurg*. 1980; 53: 375-380.
17. Albin MS, White RJ, Acosta Rúa G, Yashon D. Study of functional recovery produced by delayed localised cooling after spinal cord injury in primates. *J Neurosurg*. 1968; 29: 113-120.
18. Blight AR, Decrescito V. Morphometric analysis of experimental spinal cord injury in the cat: The relation of the injury intensity to survival of myelinated axons. *Neuroscience*. 1986; 19: 321-341.
19. Osterholm JL, Mathews GJ. Altered norepinephrine metabolism following experimental spinal cord injury. Part 1: Relationship to hemorrhagic necrosis and post-wounding neurological deficits. *J Neurosurg*. 1972; 36: 386-394.
20. Blight AR. Morphometric analysis of a model of spinal cord injury in guinea pigs, with behavioral evidence of delayed secondary pathology. *J Neurol Sci*. 1991; 103: 156-171.
21. Dolan EJ, Tator CH. A new method for testing the force of clips for aneurysms of experimental spinal cord compression. *J Neurosurg*. 1979; 51: 229-233.
22. Arbit E, Galicich W, Galicich JH, Lau N. An animal model of epidural compression of the spinal cord. *Neurosurgery*. 1989; 24: 860-863.
23. Black P, Markowitz RS, Damjanov I, Finkelstein SD, Kushner H, Gillespie J, et al. Models of spinal cord injury: Part 3. *Neurosurgery*. 1988; 22:51-60.

24. Ford RWJ. A reproducible spinal cord injury model in the cat. *J Neurosurg.* 1983; 59: 268-275.
25. Griffiths IR. Vasogenic edema following acute and chronic spinal cord compression in the dog. *J Neurosurg.* 1975; 42: 155-165.
26. Koblina AI, Evans DE, Rizzoli HV. Experimental acute balloon compression of the spinal cord. *J Neurosurg.* 1979; 51: 841-845.
27. Kushner H, Markowitz RS, Mechanic A, Black P. Models of spinal cord injury: Part 2. *Neurosurgery.* 1986; 19: 763-766.
28. Dohrmann GJ, Panjabi MM, Banks D. Biomechanics of experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg.* 1978; 48: 993-1001.
29. Duncan EG, Lemaire C, Armstrong RL, Tator CH, Potts DG. High-resolution magnetic resonance imaging of experimental spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery.* 1992; 31: 510-519.
30. Iizuka H, Yamamoto T, Iwasaki Y, Konno H, Kadoya S. Experimental spinal cord injury : Quantitation of axonal damage by automated image analysis. *J Neurosurg.* 1986; 64:304-308.
31. Koblina AI, Doyle TF, Martins AN. Local spinal cord blood flow in experimental traumatic myelopathy. *J Neurosurg.* 1975; 42: 144-149.
32. Koyanagi I, Tator CH, Theriault E. Silicon rubber microangiography of acute spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery.* 1993; 32: 260-268.
33. Wang CX, Nuttin BJ, Gybels JM. Motor evoked potentials in a static load model of spinal cord injury in the rat. *Neurosurgery.* 1993; 32: 269-273.
34. Yamane T, Tateishi A, Cho S, Manabe S, Yamanashi M, Dezawa A, et al. The effects of hyperthermia on the spinal cord. *Spine.* 1992; 17: 1386-1391.
35. Kayalı H. İnsan Embriyolojisi (3. bsk). Güven Yayıncılık, 1982: 254-270.
36. Petorak J. Sinir sistemi Medikal embriyoloji (1. bsk). Beta Yayın Basım Dağıtım, İstanbul 1982: 243-250.
37. Snell RS. Neuroanatomy (1st ed). Little Brown and Company Boston/Toronto/London, 1992: 55-66.
38. Youmans JR. Neurological Surgery (3rd ed). WB Saunders Co., 1990: 1081-1086.
39. Kuran O. Sistemik Anatomi (1. bsk). Filiz Kitabevi İstanbul, 1983: 592-596.

40. Dere F. Nöroanatomi ve fonksiyonel nöroloji (2. bsk.). Adana Nobel Tıp Kitabevi. Adana 2000:1-200.
41. Wall EJ, Cohen MS, Massie JB, Reydevik B, Garfin SR. Cauda equina anatomy. Part 1: Intratechal nerve root organization. *Spine*. 1990; 15: 1244-1247.
42. Haller FR, Low FN. The fine structure of the peripheral nerve root sheath in the subarachnoid space in the rat and other laboratory animals. *Am J Anat*. 1971; 131: 1-20.
43. Cohen MS, Wall EJ, Brown RA, Rydevik B, Garfin SR. Cauda equina anatomy Part II: Extrathecal nerve roots and dorsal root ganglia. *Spine*. 1990; 15: 1248-1251.
44. Haller FR, Low FN. The fine structure of cellular layers and connective tissue space at spinal nerve root attachments in the rat. *Am. J Anat*. 1972; 133: 109-124.
45. Himango WA, Low FN. The fine structure of lateral recess of the subarachnoid space in rat. *Anat Rec*. 1971; 171: 1-20.
46. Malloy JJ, Low FN. Scanning electron microscopy of the subarachnoid space in the dog: II. Spinal nerve exit. *J Comp Neurol*. 1974; 157: 87-108.
47. Olmarker K, Rydevik B. Single versus double level nerve root compression: An experimental study on the porcine cauda equina with analysis of nerve impulse conduction properties. *Clin Orthop*. 1992; 279: 35-39.
48. Yoshizawa H, Kobayashi S, Hachiya Y. Blood supply of nerve roots and dorsal root ganglia. *Orthop. Clin. North Am*. 1991; 22: 195-212.
49. Gamble HJ. Comparative electron-microscopic observations on the connective tissues of a peripheral nerve and a spinal nerve root. *J Anat*. 1964; 98: 17-25.
50. Stodieck LS, Beel JA, Luttgens MW. Structural properties of spinal nerve roots: Protein composition. *Exp Neurol*. 1986; 91: 41-51.
51. Parke WW, Watanabe R. The intrinsic vasculature of lumbosacral spinal nerve roots. *Spine*. 1985; 10: 508-515.
52. Parke WW, Gammel K, Rothman R. Arterial vascularization of the cauda equina. *The Journal of Bone and Joint Surgery*. 1981; 63-1: 53-61.
53. Rydevik B. Neurophysiology of cauda equina compression. *Acta Orthop Scand*. 1993; 251: 52-55.
54. Sasaki S. Vascular change in spinal cord after impact injury in the rat. *Neurosurg*. 1982; 10 (3): 360-363.

55. Ducker TB, Kindt GW, Kempe LG. Pathological findings in acute experimental spinal cord trauma. *J Neurosurgery*. 1971; 35: 700-708.
56. Wagner FC, Dohrmann GJ, Bucy PC. Histopathology of transitory traumatic paraplegia in the monkey. *J. Neurosurg*. 1971; 35: 272-277.
57. Rawe SE, Lee WA, Perot PL. The histopathology of experimental spinal cord trauma. The effect of systemic blood pressure. *J. Neurosurg* 1978; 48: 1002-1007.
58. Sandler AN, Tator CH. Review of the effect of spinal cord trauma on the vessels and blood flow in the spinal cord. *J Neurosurg*. 1976; 45: 638-646.
59. Banik LN, Powers JM, Hogan EL. The effects of spinal cord trauma on myelin. *J. Neuropathology and Experim. Neurol*. 1980; 39 (3): 232-244.
60. Yashon D, Bingham WG, Faddoul EM, Hunt WE. Edema of the spinal cord following experimental impact trauma. *J Neurosurg*. 1973; 38: 693-697.
61. Frascarelli M, Oppido PA, Rocchi L, Delfini R, D'orazi G. Chronic damage after spinal trauma in rat neurophysiological and ultrastructural investigation. *J of Neurosurg. Scien*. 1990; 34 (1): 1-6.
62. Wagner FC, Vangilder JC, Dohrmann GJ. Pathological changes from acute to chronic in experimental spinal cord trauma. *J. Neurosurg*. 1978; 48: 92-98.
63. Rydevik B, Pedowitz RA, Hargens AR, Swenson MR, Myers RR, Garfin SR. Effects of acute, graded compression on spinal nerve root function and structure. *Spine* 1991; 16- 5: 487-493.
64. Olmarker K. Spinal nerve root compression. Nutrition and function of the porcine cauda equina compressed in vivo. *Acta Orthop Scand*. 1991; (suppl 242) 62.
65. Pedowitz RA, Garfin SR, Massie JB, Hargens AR, Swenson MR, Myers RR, et al. Effects of magnitude and duration of compression on spinal nerve root conduction. *Spine*. 1992; 17: 194-199.
66. Olmarker KJ, Rydevik B, Holm S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental graded compression. *Spine* 1989; 6: 569-573.
67. Wei EP, Lamb RG, Kontos HW. Increased phospholipase C activity after experimental brain injury. *J Neurosurg*. 1982; 56: 695-698.
68. Hsu CY, Halushka PV, Hogan EL, Banik NL, Lee WA, Perot PL. Alteration of thromboxane and prostacyclin levels in experimental spinal cord injury. *Neurology* 1985; 35: 1003-1009.

69. Demediuk P, Faden AI. Traumatic spinal cord injury in rats causes increases in tissue thromboxane but not peptidoleukotrienes. *J Neurosci*. 1980; 20 (1): 115-121.
70. Panter SS, Yum SW, Faden AI. Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol*. 1990; 27: 96-99.
71. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci*. 1987; 7: 369-379.
72. Hall ED, Wolf DL. A pharmacological analysis of the pathophysiological mechanism of the post-traumatic spinal cord ischemia. *J Neurosurg* 1986; 64: 951-961.
73. Faden AI, Chan PH, Longar S. Alterations in lipid metabolism, Na, K-ATPase activity and tissue water content of spinal cord following experimental traumatic injury. *Journal of Neurochemistry*. 1987; 48: 1809-1816.
74. Barut S, Canbolat A, Bilge T, Aydın Y, Çokneşeli B, Kaya U. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury: Time-level relationship. *Neurosurg Rev*. 1993; 16 (1): 53-59.
75. Thomas CE, Morehouse LA, Aust SD. Ferritin and superoxide-dependent lipid peroxidation. *J Biol Chem* . 1985; 260: 3275-3280.
76. Kurihara M. Role of monoamines in experimental cord injury. Relationship between $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -ATPase and lipid peroxidation. *J Neurosurg*. 1985; 62: 743-749.
77. Milvy P, Kari S, Campbell JB, Demopoulos HB. Paramagnetic species and radical products in cat spinal cord. *Ann NY Acad Sci*. 1973; 222: 1102-1111.
78. Pietronigro DD, Hovsepian M, Demopoulos HB, Flamm ES. Loss of ascorbic acid from injured feline spinal cord. *J Neurochem*. 1983; 41: 1072-1076.
79. Clendenon NR, Allen H, Gordon WA, Bingham WG. Inhibition of the $\text{Na}^+ + \text{K}^+$ -ATPase activity following experimental cord trauma. *J Neurosurg* 1979; 49: 563-568.
80. Somerson SK, Stokes BT. Functional analysis of an electromechanical spinal cord injury device. *Exp Neurol* 1987; 96: 82-96.
81. Stokes BT, Noyes DH, Behrmann DL. An electromechanical spinal injury technique with dynamic sensitivity. *J Neurotrauma*. 1992; 9:187-196.
82. Rawe S, Roth R, Biber MB, Collins WF. Norepinephrine levels in experimental spinal cord trauma. *J Neurosurg*. 1977; 46: 342-349.

97. Olmarker K, Nordborg C, Larsson K, Rydevik B. Ultrastructural changes in spinal nerve roots induced by autologous nucleus pulposus. *Spine* 1996; 21- 2: 411-414.
98. Porter RW, Ward D. Cauda equina disfunction. The significance of two-level pathology. *Spine*. 1992; 17: 9-15.
99. Yabuki S, Kawaguchi Y, Nordborg C, Kikuchi S, Rydevik B, Olmarker K. Effects of lidocaine on nucleus pulposus-induced nerve root injury. *Spine*. 1998; 23: 2383-2390.
100. Anderson DK, Waters TR, Means ED. Pretreatment with alpha-tocopherol enhances neurologic recovery after experimental spinal cord injury. *J. Neurotrauma*. 1988; 5: 61-68.
101. Feeney DM, Westerberg VS. Norepinephrine and brain damage: Alpha noradrenergic pharmacology alters functional recovery after cortical trauma., in Narayan R, Wilberger JJ, Povlishock JT (eds): *Neurotrauma*. The McGraw-Hill Companies, Inc., 1996:1041-1047.
102. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury- A randomized placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med*. 1991; 324: 1829-1838.
103. Faden AI, Halt P. PAF reduces spinal cord blood flow and causes behavioral deficits after intrathecal administration in rats through a specific receptor mechanism. *The J Pharm. and Experimental Therapeutics*. 1992; 261: 1064-1070.
104. Hallenbeck JM, Jacobs TP, Faden AI. Combined PGI₂, indomethacin, and heparin improves neurological recovery after spinal trauma in cats. *J Neurosurg* 1983; 58: 749-754.
105. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*. 1984; 251: 45-52.
106. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D, Mundt DJ. Evidence that local non-NMDA receptors contribute to functional deficits in contusive spinal cord injury. *Brain Research*. 1992; 586: 140-143.
107. Lipton SA. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open-channel blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends-Neurosci*. 1993; 16: 527-532.
108. Rothmann RH, Simeone FA. *The Spine* (2nd ed). Philadelphia/London/Toronto W B Saunders, 1992: 1247-1276.

109. Kayaalp SO. Tibbi farmakoloji (4. bsk). Hacettepe Taş Kitabevi, 1989:2421-2471.
110. Olmarker K, Byröd G, Cornefjord M. Effects of methyprednisolone on nucleus pulposes induced nerve root injury. *Spine* 1994; 19: 1803-1808.
111. Nakano M, Matsui H, Miaki K. Postlaminectomy adhesion of the cauda equina. *Spine*. 1998; 23: 298-304.
112. Olmarker K, Brisby H, Yabuki S, Nordborg C, Rydevik B. The effects of normal, frozen, and hyaluronidase-digested nucleus pulposus on nerve root structure and function. *Spine*. 1997; 22: 471-476.
113. Olmarker K, Rydevik B, Holm S, Bagge U. Effects of experimental graded compression on blood flow in spinal nerve roots: A vital microscopic study on the porcine cauda equina. *J Orthop Res*. 1989; 7: 817-823.
114. Bozboğa M, İzgi N, Canbolat A. The effects of alpha-tocopherol administration on lipid peroxidation in an experimental model of acute spinal cord injury. *Neurosurg Rev*. 1998; 21 (1): 36-42.
115. Kaptanoğlu E, Tuncel M, Palaoğlu S, Konan A, Demirpençe E, Kılınç K. Comparison of the effects of melatonin and methylprednisolone in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg (Spine 1)* 2000; 93: 77-84.
116. Güven MB, Çırak B, Yüceer N, Özveren F. Is indomethacin harmful in spinal cord injury treatment ? An experimental study. *Pediatr Neurosurg* 1999; Oct; 31 (4): 189-193.
117. Bose B, Osterholm JL, Kalia M. Ganglioside-induced regeneration and reestablishment of axonal continuity in spinal cord-transected rats. *Neuroscience Letters* 1986; 63: 165-169.
118. Koç RK, Akdemir H, Kurtsoy A, Paşaoğlu H, Kavuncu I, Paşaoğlu A, Karaküçük İ. Lipid peroxidation in experimental spinal cord injury. Comparison of treatment with *Gingko biloba*, TRH and methylprednisolone. *Res Exp Med* 1995; (Berl); 195 (2): 117-123.
119. Koç RK, Akdemir H, Karaküçük Eİ, Öktem İS, Menku A. Effect of methylprednisolone, tirilazad mesylate and vit-E on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1999; Jan; 37 (1): 29-32.
120. Hamill RW, Woolf PD, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Catecholamines predict outcome in traumatic brain injury. *Ann Neurol*. 1987; 21: 438-443.
121. Payen D, Quintin L, Plaisance P, Chiron B, Lhoste F. Head injury: Clonidine decreases plasma catecholamines. *Crit Care Med* 1990; 18: 392-395.

122. Lyeth BG, Dixon CE, Hamm RJ, Jenkins LW, Young HF, Stonnington HH, Hayes RL. Effects of anticholinergic treatment on transient behavioral suppression and physiological responses following concussive brain injury to the rat. *Brain Research* 1988; 448: 88-97.
123. Lyeth BG, Ray M, Hamm RJ, Schnabel J, Saady JJ, Poklis A, et al. Postinjury scopolamine administration in experimental traumatic brain injury. *Brain Research* 1992; 569: 281-286.
124. Schönström N, Hansson T. Pressure changes following construction of the cauda equina. *Spine* 1998; 13- 4: 385-388.
125. Panter SS, Yum SW, Faden AI. Alteration in extracellular amino acids after traumatic spinal cord injury. *Ann Neurol* 1990; 27: 96-99.
126. Schönström N, Bolender NF, Spengler DM, Hansson T. Pressure changes with in the cauda equina following construction of dural sac. *Spine*. 1984; 9: 604-607.
127. Ceylan S, İlbay K, Baykal S, Ceylan S, Sener U, Özmenoğlu M, ve ark. Treatment of acute spinal cord injuries: Comparison of TRH and nimodipine. *Res Exp Med (Berl)*1992; 192 (1): 23-33.
128. Kaynar MY, Erdinçler P, Tadayyon E, Belce A, Gümüştas K, Çıplak N. Effect of nimodipine and N-acetylcysteine on lipid peroxidation after experimental spinal cord injury. *Neurosurg Rev*. 1998; 21 (4): 260-264.
129. McIntosh TK, Hayes RL, DeWitt DS, Agura VA, Faden AI. Endogenous opioids may mediate secondary damage after experimental brain injury. *Am. J Physiol*. 1987; 253: E565-E574.
130. İldan F, Polat S, Öner A, İsbir T, Göcer Aİ, Tap O, Kaya M, Karadayı A. Effects of naloxone on sodium- and potassium-activated and magnesium-dependent adenosine-5'-triphosphatase activity and lipid peroxidation and early ultrasutructural findings after experimental spinal cord injury. *Neurosurgery* 1995; Apr; 36 (4): 797-805.
131. Akdemir H, Paşaoğlu A, Öztürk F, Selçuklu A, Koç K, Kurtsoy A. Histopathology of experimental spinal cord trauma. Comparison of treatment with TRH, naloxone and dexamethasone. *Res Exp Med* 1992; (Berl) 192 (3): 177-183.
132. Akdemir H, Paşaoğlu H, Arman F, Çoksevım B, Paşaoğlu A. Effects of TRH and high-dose corticosteroid therapy on evoked potentials and tissue Na⁺, K⁺ and water content in experimental spinal injury. *Res Exp Med* 1993; (Berl) 193 (5): 297-304.

133. Faden AI, Tzendzalian PA. PAF antagonists limit glycine changes and behavioral deficits after brain trauma. *Am J Physiol.* 1992; 263: R909-R914.
134. Young W, Flamm ES. Effects of high dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials and extracellular calcium in experimental spinal injury. *J Neurosurg.* 1982; 57: 667-673.
135. Hall ED. Effects of the 21-aminosteroid U-74006F on post traumatic spinal cord ischemia *J Neurosurg.* 1988; 68: 462-465.
136. Otani K, Arai I, Guang-Ping M, Konno S, Olmarker K. Experimental disc herniation. *Spine.* 1997; 22: 2894-2899.