

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RATLARDA HEMİSEKSİYON YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN
SPİNAL KORD TRAVMASI MODELİNDE, TRAVMA ÖNCESİ
İ.P. UYGULANAN RİLUZOL'ÜN NÖROREJENERESYON
ÜZERİNE ETKİLERİ**

Dr. Altan DEMİREL

**NÖROŞİRÜRJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf Şükrü ÇAĞLAR**

**ANKARA
2015**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı	: Dr.Altan DEMİREL
Anabilim/Bilim Dalı	: BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ABD
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Yusuf Şükrü ÇAĞLAR
Tarih:	
21/01/ 2015	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: "RATLARDA HEMİSEKSİYON YÖNTEMİ İLE OLUŞTURULAN SPİNAL KORD TRAVMASI MODELİNDE, TRAVMA ÖNCESİ İ.P. UYGULANAN RİLÜZOL'ÜN NÖROREJENERASYON ÜZERİNE ETKİLERİ"	
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

PROF.DR.YUSUF ŞÜKRÜ ÇAĞLAR

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

PROF.DR.DENİZ BELEN

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

DOÇ.DR.MELİH BOZKURT

BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ Anabilim/Bilim Dalı

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde uzmanlık eğitimime ve tezimi hazırlamama bilgi ve deneyimleriyle katkısı olan tez danışmanım Prof. Dr. Yusuf Şükrü Çağlar'a, bu tezi meydana getirildiği her aşamada desteğini esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim sürecinde birçok çalışma ve klinik uygulamada yanımda olan, yol gösteren Uz. Dr. İhsan Doğan'a, değerli fikir ve katkıları için Prof. Alan Crockard'a, özellikle tezin deneysel aşamasında yardımını esirgemeyen Uz. Dr. Ramis Hüseyinov'a da tüm değerli hocalarıma, bu yolda yürürken bana destek olan klinikteki tüm çalışma arkadaşlarıma, Farmakoloji ABD öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hakan Gürdal'a, Uz. Dr. Suzan Emel Usanmaz'a, Patoloji ABD öğretim üyelerinden Prof. Dr. Esra Erden'e, Uz. Dr. Cevriye Cansız Ersöz'e, Biyoistatistik ABD öğretim üyelerinden Zeynep Bıyıklı Gençtürk'e, Veteriner Fakültesinden Veteriner Hekim Prof. Dr. Ömer Beşalti'ya, yabancı kaynaklardan çevirilerle teze zenginlik kazandıran bilgi paylaşımında bulunan Mustafa Cemal Şahin'e, Deney Hayvanları Üretim ve Araş. Laboratuvarında deney çalışmasında engin tecrübesi ile katkıda bulunan Vet. Hek. Atilla İşgören ve Hasan Ferah'a ve tüm hayatım boyunca varlıklarıyla bana her zaman güç veren aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Altan DEMİREL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SPİNAL KORD TRAVMASI	2
2.1.1. Genel Bakış	2
2.1.2. Spinal Kord Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.1.3. Spinal Kord Travması Nedir?	6
2.1.3.1. Spinal Kord Travması Sonrası Oluşan Primer ve Sekonder Hasar.....	7
2.1.4. Spinal Kord Travmalarında Teşhis Yöntemleri	9
2.1.5. Spinal Kord Travmalarının Sınıflandırılması.....	9
2.1.6. Spinal Kord Travmasında Tedavi Protokolü.....	11
2.1.7. Spinal Kord Travmalarının Doku (SKT) ve Organlara Etkisi	11
2.1.8. Nöronal Plastisite ve Rejenerasyon.....	13
2.1.9. Rehabilitasyon, Nörorejenerasyona Nasıl Yardım Eder?	14
2.1.10. Nöroproteksiyon ve Nörorejenerasyonla İlgili Yeni Ufuklar	16
2.2. Akut Nöronal Hasarlanma, Eksitotoksisite, Eksitatuvar Aminoasitler, Glutamat Reseptörleri, EAA'ler ile Oluşturulan Hücre Hasar Mekanizması 21	
2.2.1. Akut Nöronal Hasarlanma.....	21
2.2.2. Eksitotoksisite	21
2.2.3. Eksitatuvar Aminoasitler (EAA).....	22
2.2.4. Glutamat Reseptörleri	24
2.2.5. EAA'ler ile Oluşturulan Hücre Hasar Mekanizması	25

2.3. RILUZOL	27
2.3.1. Farmasötik Bilgi.....	27
2.3.2. Klinik Farmakoloji	30
2.3.3. Farmakokinetikler	30
2.3.4. Metabolizma ve Eliminasyon.....	31
2.3.4.1. Özel Popülasyonlar.....	32
2.3.5. Klinik Deneyleler	33
2.3.6. Endikasyonları.....	35
2.3.7. Kontrendikasyonları	35
2.3.8. Uyarılar / Önlemler	35
2.3.9. Gebelik ve Laktasyonda Kullanım.....	36
2.3.11. İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler.....	38
2.3.12. Kullanım Şekli ve Dozu	38
2.3.13. Doz Aşımı	39
2.3.14. Saklama Koşulları	39
2.3.15. Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası	39
2.4. DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMA YÖNTEMLERİ	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ	56
ÖZET.....	57
KAYNAKLAR	58

KISALTMALAR

İ.P	: intraperitoneal
v.b.	: ve benzeri
AÇKK	: agonist çalışan kalsiyum kanalları
EAA	: eksituar aminoasitler
ALS	: amyotrofik lateral scleroz
BBB	: Basso, Beattie ve Bresnahan
G	: grup
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
PSS	: Periferik Sinir Sistemi
MSS	: Merkez Sinir Sistemi
SKT	: Spinal Kord travması
SSS	: Santral Sinir Sistemi
MAG	: Myelin İlişkili Glikoproteinde
VGLUTs	: Vesiküler glutamat taşıyıcıları
AMPA	: amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4 propionik asit
NMDA	: N-metil D-aspartat
APV	: 2-amino-5-phosphonovaleric asit
CNQX	: 6-cyano-7-nitroquinoxalin-2,3 dione
ACPD	: trans-(1S, 3R) -1-amino-1,3-cyclopentanedicarboxylic asit ()
GGT	: gamaglutamiltransferaz ()
ALT/SGPT	: Alanine Aminotransferase
AST/SGOT	: Aspartate Aminotransferase

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No:
Tablo 1. Riluzolun yan etkileri	37
Tablo 2. Gruplar ve kiloları	44
Tablo 3. Grupların BBB testi zamanlarındaki klinik değişimleri.....	45
Tablo 4. Geçen süreye göre grup 7 ve 8 karşılaştırması.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Glutamat biyosentezi	22
Şekil 2.	Presinaptik aralığa glutamat salınımı.....	23
Şekil 3.	Glutamat sentezi, neuronlar ve glialar arasındaki değişim.	24
Şekil 4.	Glutamat toksisitesinin mekanizması	26
Şekil 5.	Riluzolün biyokimyasal yapısı.....	27
Şekil 6.	Kaplan-Meier Hayatta kalma Eğrileri.....	33
Şekil 7.	Kaplan-Meier Hayatta kalma Eğrileri.....	34
Şekil 8.	Hemiseksiyon yöntemi	43
Şekil 9.	Geçen süreye göre gruptaki BBB puanları	46
Şekil 10.	Geçen süreye göre grupta BBB puanları	47
Şekil 11.	Geçen süreye göre grup 7 ve 8 karşılaştırması	48
Şekil 12.	Geçen süreye göre grupta BBB puanları	53
Şekil 13.	Grup 1-2-3, grup 4-5-6 ve grup 8'in BBB testi puanları	54
Şekil 14.	Travma sonrası geçen süreye göre 7. ve 8. grubun BBB skorları	55

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Daha öncesinde deneysel çalışmalarda da nöroprotektif, nörorejeneratif etkisi gösterilen ve spinal kord travması sonrası verilen Riluzol bu çalışmada; travma öncesi de verilerek sadece travma sonrası verilen çalışmalara göre nöroprotektif ve nörorejeneratif etkilerde artışın gösterilmesi amaçlanmıştır.

Travma öncesinde başlanan riluzol tedavisi sonuçları sadece travma sonrası verilen gruplara göre anlamlı farklı bulunursa bu riluzolün sekonder hasar beklenen cerrahi travma, kronik bası (tümör, ossifiye posterior ligament, fragmante disk hernisi, listezis, cerrahisi ertelenmiş travma, v.b..) gibi durumlarda verilebileceği ve buna bağlı kord hasarı ile oluşabilecek nörolojik defisit önüne geçilebileceği amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SPİNAL KORD TRAVMASI

2.1.1. Genel Bakış

Bu alanda, Hipokrat ve Galen'in dönemine gelinceye değin kayda değer bir gelişme söz konusu değildir (1). Hipokrat, kolumna vertebralisin kırık ve çıkıkları ile ortaya çıkan paraliziler arasındaki ilişkiye dikkat çekmiş, ancak medulla spinalisin fonksiyonu hakkında net bir fikir belirtmemiştir (1). Yine eski Yunanda Celsus servikal bölge yaralanmalarının torakolomber bölge yaralanmalarına göre daha hızla kaybedildiğini belirtirken, Areatus spinal yaralanma ile paralizinin aynı tarafta ortaya çıktığını, Galen ise deneysel olarak kesilen medulla segmentinin altında duyu ve hareket kaybının oluştuğunu saptamışlardır. Bu deneyler sonucunda medullada yapılan horizontal kesilerin vertikal kesilere göre daha ağır nörolojik bulgulara yol açtığını göstermişlerdir (2, 3). Spinal kord yaralanmaları ile ilgili ilk çalışma 1890 ve 1897 yıllarında Lundberg tarafından yapılmıştır.

Spinal kord yaralanması sonrası plejik kalan ve bir ömür boyu yatağa, tekerlekli sandalyeye mahkum kalan hastaların yaşadığı zorluklar göz ardı edilemez bir gerçektir. Tek problem yatağa bağımlı kalmak gibi görünse de beraberinde respiratuar, renal, hematolojik (tromboemboli), basınç yaraları gibi ikincil komplikasyonlarla hayatta kalmak için bu kişiler sürekli bir mücadele ile karşı karşıyadırlar.

Yirminci yüzyılın ortalarından beri spinal kord yaralanması sonrasında yatak yaralarını ve üriner sistem enfeksiyonlarını tedavi etmek ve önlemek için bakımda devrim niteliğinde yeni antibiyotikler ve yeni yaklaşımlar vardır. Bu durum beklenen yaşam süresini giderek uzattı ve kronik paralizisi olan insanların sağlığını sürdürmeleri için yeni stratejileri gerektirdi. Spinal kord yaralanmaları için yeni bakım standartları oluşturuldu: spinal enstrümantasyon, füzyon teknikleri geliştirildi ve sonrasında fizik tedavi ile rehabilitasyon hizmetleri uygulanmaya başlandı.

Spinal kord yaralanması olan insanlar, bu gün enfeksiyonları tedavi eden daha kuvvetli antibiyotikler ve ileri derecede rehabilitasyonlar için geliştirilmiş bakım merkezlerinin olması sayesinde sinir sisteminin zarar görmesini minimize

edebilir ve değişen düzeylerdeki fonksiyonlarının yenilenmesini sağlayabilir. Araştırmalardaki gelişmeler doktorlar ve spinal kord yaralanması ile yaşayan insanlara spinal kord yaralanmalarının onarılabilir olduğunun umudunu vermektedir. Yeni cerrahi teknikler ve spinal sinir rejenarasyonu, hücre değişimi, nöron korunması ve nörorehabilitasyondaki gelişmeler spinal kord yaralanması olanların geleceğinin şimdiye kadar olandan daha aydınlık olduğunu göstermektedir.

Spinal Kord Yaralanması ile İlgili Gerçekler ve Rakamlar

- Yalnızca Amerika da her yıl tahmin edilen 12.000 spinal kord yaralanması vardır (4).
- Bir milyon Amerikalının dörtte birinden fazlası şu an spinal kord yaralanmasıyla yaşıyor (4).
- Spinal kord yaralanması olan hastaların yıllık bakım maliyeti üç milyar dolardır(4).
- Türkiye’de ise yılda ortalama 1600-2000 ciddi akut omurilik yaralanma olgusu bildirilmektedir (5).
- Spinal kord yaralanmalarının büyük kısmı (% 36.5) trafik kazalarında, dörtte birinden fazlası düşme sonucu ve kalan kısmı ise ateşli silah yaralanması, spor kazası gibi nedenlerle meydana gelir (4).
- Yaralanma yaşı yükselmektedir ve şu anda 42.6 dır (4).
- Spinal kord yaralanmalarındaki hastaların %80 i erkeklerdir.

Deneysel spinal kord yaralanması modelleri (6).

A. Travmatik Yaralanma

1. Akut kinetik kompresyon: Klip, balon kompresyon.
2. Akut statik kompresyon: Ağırlık uygulama.
3. Çarpma veya ağırlık düşürme.
4. Akselerasyon-deselerasyon.
5. Distraksiyon.
6. Transseksiyon: Parsiyel veya komplet.

B. Non-travmatik Yaralanma

1. İskemi: Aort oklüzyonu, selektif arteriyel veya venöz oklüzyon.
2. Tümör kompresyon: Ekstradural.
3. Kimyasal ve fotokimyasal.

Deneysel spinal kord yaralanması oluşturulan hayvanlarda, iyileşmenin takibi amacıyla bir çok parametre geliştirilmiştir.

Deneysel spinal kord yaralanmalarında takip parametreleri (7).

1. Klinik muayene
 - a. Subjektif: Tarlov Motor Skalası.
 - b. Objektif: Inclined Plane.
2. Histolojik muayene
 - a. Subjektif.
 - b. Objektif: Akson sayımı.
3. Görüntüleme: CT, MRI.
4. Anjiyografik değerlendirme.
5. Spinal kord kan akımı ölçümü.
6. Aksonal tarayıcılar ile değerlendirme.
7. Biyokimyasal ölçümlerle değerlendirme.
8. Nörofizyolojik değerlendirme: Uyarılmış potansiyeller.

2.1.2. Spinal Kord Anatomi ve Fizyolojisi

Spinal kord nasıl çalışır: Spinal kord yaralanmalarından sonra neler olabileceğini anlamak için spinal kordun anatomisini ve normal fonksiyonlarını bilmek önemlidir.

Spinal kord beyinden sırtın alt kısmına kadar uzanan nöral hücreler (nöronlar ve glia) ve sinir yollarından (aksonlar) oluşan sıkı bir demettir. Deriden, eklemlerden, iç organlardan ve kol, bacak ve gövdenin kaslarından alınan duyuşal iletilerin beyine taşınmasında birincil ileti yoludur. Aynı zamanda diğer vücut sistemlerine doğru beyinden mesajları taşır. Spinal kordda bulunan milyonlarca sinir hücresi ritmik nefes alma ve yürüme gibi kompleks hareketleri koordine ederler.

Bununla birlikte spinal kord ve beyin birlikte vücudun bir çok fonksiyonunu kontrol eden merkezi sinir sistemini (MSS) oluştururlar (4).

Spinal kord, nöronlar, glia ve kan damarlarından oluşur. Nöronlar ve dentritleri gri madde denilen H ya da kelebek şeklindeki bölgelerde yaşarlar. Kordun gri maddesi; vücudun diğer bölümleri olan kaslara, iç organlara ve dokularına dallanan ve istemli kas hareketlerini başlatan ve durduran bilgileri taşıyan alt motor nöronları içerir. Üst motor nöronlar beyinde yer alır ve daha uzun işlemleri (aksonlar ile) spinal kord nöronlarına iletirler. Diğer tür sinir hücreleri yoğun hücre demetleri halinde bulunur ve spinal kordun dışında (duyusal ganlionlar denilir) yer alırlar. Sıcaklık, dokunma, ağrı, titreşim ve belden beyine kadar eklem pozisyonları gibi bilgileri cevaplar (4).

Aksonlar spinal kordun başından aşağısına kadar ve vücudun diğer kısımlarına sinyalleri taşırlar. Spinal korddan kaslara ve vücudun diğer kısımlarına kadar bağlantılı binlerce akson spinal sinirlerin çiftler halinde paketlenmesiyle oluşur. Bu sinirlerin omurilik boyunca konumu fonksiyonlarını yansıtır.

- Servikal spinal sinirler (C1 den C8) boyundaki spinal korddan çıkar ve başın arkası, boyun, omuzlar, eller, kollar ve diyaframa sinyaller göndererek kontrol eder.
- Torasik spinal sinirler (T1 den T12) üst orta sırttaki spinal korddan çıkar ve göğüs kasları, sırtın bazı kasları ve abdomeni içeren bir çok organ sistemini kontrol eder.
- Lumbal spinal sinirler (L1 den L5) alt sırttaki spinal kord kısmından çıkar ve abdomen ve sırtın alt kısımlarını, kalçaları, dış genital organların bazı kısımlarını ve bacağın üst kısımlarını kontrol eder.
- Sakral spinal sinirler (S1 den S5) spinal kordun alt sırta yer alan kısmından çıkar ve uyluk ve bacağın alt kısımlarını, ayakları, dış genital organların büyük kısmını, anüs ve çevresindeki bölgeyi kontrol eder.

Spinal korddaki yaralanmada neler olacağı, yaralanmanın boyun ya da sırtın hangi seviyesinde olduğu ve hangi akson ve hücrelerin ne kadarının zarar gördüğüne bağlıdır. Yaralanan bölgede ne kadar fazla akson ve hücre sağlam kalırsa, iyileşme o kadar büyük olur. Nörolojik fonksiyon kaybı yaralanma seviyesinin altında olur bu

nedenle ne kadar fazla spinal yaralanma olursa o kadar büyük fonksiyon kaybı oluşur.

Oligodendrosit hücreleri tarafından oluşturulan protein ve yağ benzeri maddelerin beyazımsı karışımı olan myelin aksonları kapsar ve elektrik sinyallerinin hızlı ve serbest akmasına izin verir. Myelin nöronda yalıtımı sağlar. Myelinler akson etrafında yalıtımı sağlayan oligodendrositlerden oluşur. Spinal kordun dış kısmı, myelin demetlerinden oluşan beyazımsı renginden dolayı beyaz cevher olarak adlandırılır (4).

Spinal kord beyin gibi 3 katmandan oluşan dura ile çevrilidir: dura mater, araknoid, pia mater. Spinal kord 33 vertebradan oluşur: 7 servikal, 12 torakal, 5 lomber, 5 sakral, 4 koksiks. Yetişkinde spinal kord L1-L2 seviyesinde sonlanır. Spinal kordun sonlanmasından sonra rootlar 'cauda equina' yı oluşturur.

2.1.3. Spinal Kord Travması Nedir?

Vertebra normalde spinal kordun yumuşak dokularını korur. Ancak spinal korddaki çeşitli yollarla oluşan baskı fraktür ve dislokasyonlara sebep olur. Bu fraktür ve dislokasyonların olduğu seviyede spinal kord yaralanmaları meydana gelir. Bu seviyeye göre fonksiyon kaybı oluşur.

Motorlu taşıt kazaları ve düşmeler vertebralarda en sık görülen travma sebepleridir. Bu travmalar spinal kordda geri dönüşümsüz hasar bırakabilir. Spinal korddaki şiddetli travmalar vücudun büyük bir kısmı, kollar ve bacaklarda paralizilere neden olur. Buna tetrapleji (eski adı ile quadripleji) denir. Torakal ve lomber bölgedeki hasar sonucu meydana gelen alt ekstremitte paralizisi parapleji olarak isimlendirilir. Silah ya da bıçak yaralanmaları gibi penetran yaralanmalar sık görülmemekle birlikte spinal kordda travma oluştururlar. Spinal kordun horizontal kesitindeki tüm hücrelerin öldüğü yaralanmalar paralizi ile sonuçlanır.

2.1.3.1. Spinal Kord Travması Sonrası Oluşan Primer ve Sekonder Hasar

Travmatik spinal kord hasarı, vertebra fraktürü ve dislokasyonu sonucu oluşan ani darbe ve yırtılma ile başlar. Kemik fragman ya da disk materyalinin sebep olduğu bası ‘primer hasar’ mekanizmasını başlatır. Kordda yapısal bir hasar olmasa bile sinir iletisi durur, tekrar fonksiyonun başlaması zaman alabilir. Kord çevresinde kanama oluşmuşsa bu basıya sebep olur. Hasar gören kordda ödematöz değişiklikler oluşur; bu kordaki basıyı arttırarak dokudaki kan akımını kesebilir. Bu hasarlar sonucunda otheregölasyon bozulur, ‘**spinal şok**’ denilen durum ortaya çıkar. Spinal şok durumunda lezyon seviyesinin altında motor, duyu ve refleks kayıplarına sebep olur. Akut spinal kord yaralanması sonrası gelişen nörolojik hasar, primer mekanik yaralanma ile birlikte yaralanma sonrasında gelişen sekonder yaralanmayı izleyen nekroz ve daha geç görölmeye başlayan apoptozise bağılıdır (8) Primer yaralanma, travma anında gerçekleşir, doku hasarı ve hücre ölümü sonucu meydana gelir. Sekonder yaralanma ise endojen hücre ölümü yollarının aktivasyonu ile sonuçlanan, primer yaralanma ile başlatılmış hücre ölüm kaskadının bir sonucudur.

Primer hasar günler ya da haftalar boyunca devam eden süreci başlatır. Biyokimyasal ve hücresele olaylar immün yanıtı harekete geçirir. Bunun sonucunda da nöron ve akson ölümü meydana gelir. Bu durum ‘**sekonder hasar**’ sürecinin başlangıcıdır. Sekonder hasar, primer travmayı takip eden ilk birkaç gün içinde hemodinamiğin bozulması, elektrolit dengesindeki bozukluklar ve ödem v.b. gibi nedenle oluşmaktadır (9). Sekonder hasardan günler hatta bazen haftalar sonra bile destrüksiyonda artış devam eder.

Apoptozis birçok mekanizmanın birbirleri ile karşılıklı etkileşimi ile oluşan bir süreçtir. Bu prosesin tanınması, spinal kord yaralanmasının tedavisi için apoptotik yolların müdahalesine fırsat sağlamaktadır.

1- Hasarlı bölgedeki hematolojik değişiklikler: Hasar bölgesinde ilk 24 saatte kan akımında ciddi bir hipoperfüzyon olur ve kordda hemoraji ve ödeme bağılı basıncın artması tablonun giderek kötüleşmesine neden olur. Gri cevher daha çok kanlanmaya ihtiyacı olduğu için daha fazla etkilenir. Gri cevherdeki bozulan permeabilite 5 dakika gibi kısa bir sürede kordda ödem meydana getirir. Sızıntı,

ödem ve durgun kan akışının nöronlara oksijen ve glukoz taşınmasının engellenmesi çok fazla hücrenin ölümüne sebep olur.

2- Nörotransmitter salınımı: Yaralanmadan sonra nöronlardaki overstimülasyona bağlı aşırı miktarda nörotransmitter salınımı hasarın artmasına neden olabilir. Spinal kordaki nöronların aktivitelerini düzenlemek için en yaygın kullanılan nörotransmitter glutamattır. Ancak spinal kordaki yaralanma aksonlardan aşırı miktarda glutamat salgılanmasına neden olur bu da ek nöron hasarını tetikler. Bu süreç hasar bölgesindeki nöronların ve myelini oluşturan oligodendrositlerin ölümüne sebep olur.

3- İnflamatuvar yanıt: Normal şartlar altında kan –beyin bariyeri immün sistemin yıkıcı hücrelerinin beyin ya da spinal korda girişini engeller. Ancak kan-beyin bariyeri bozulduğunda öncelikle lökositler spinal kord dokusuna invaze olurlar ve inflamatuvar yanıtı tetiklerler. Bu durum nöronların daha fazla zarar görmesine hatta ölümüne sebep olabilir.

4- Serbest radikal hasarı: İnfamasyonun diğer sonucu da serbest radikaller denilen oksijen moleküllerinin yüksek reaktif formlarının üretimindeki artıştır. Serbest radikaller normal oksijen metabolizmasında yan ürün olarak az miktarda üretildiği için herhangi bir zararı bulunmamasına rağmen, spinal kord yaralanmalarında fazla miktarda üretilmesi hücre moleküllerine zarar verir.

5- Apoptozis süreci: Spinal kord yaralanmasında apoptozisin başlamasının nedenleri hale belirsizdir. Bu mekanizma sağlıklı ve yaşlı hücrelerin vücuttan uzaklaştırılmasına yardım eder. Yaralanmadan sonra spinal kordaki bu hasarlı bölgedeki oligodendrositler apoptoz ile yok edilir. Apoptoz, aksonların fonksiyonlarının ve spinal kordun beyinle iletişim yeteneğinin bozulmasına neden olur.

6- Skar oluşması: Bir spinal kord yaralanmasını takiben hasarlı bölgeye gelen astrositler skar dokusu oluşturur ve aksonların yeniden bir araya gelmesi ve yenilenmesine fiziksel ve kimyasal bir bariyer oluşturur. Hasar sonrası kalan bazı aksonlar dejenere olmasa bile beyine anlamlı bilgi iletmek için yeterli olmayabilir.

Yapılan çalışmalar özellikle sekonder hasar mekanizması ile ilgilidir. Çünkü spinal kord dokularını korumanın ve daha fonksiyonel iyileşmenin yolları aranmaktadır.

2.1.4. Spinal Kord Travmalarında Teşhis Yöntemleri

Öncelikle acil servis hekimi tarafından travma bölgesi altında motor ve duyu defisiti olup olmadığına yönelik değerlendirir. Spinal kord travmaları için acil medikal testler şunlardır:

***Manyetik rezonans görüntüleme (MRI);** beyin ve omurilik tümörleri, herniye disk, vasküler düzensizlikleri, kanama ve abse gibi tanılara ulaşılır.

***Bilgisayarlı tomografi (BT);** fraktürler, kanama ve stenozların görüntülenmesinde kullanılır.

*** x-ray;** fraktürler ve instabiliteyi göstermede daha çok kullanılır.

2.1.5. Spinal Kord Travmalarının Sınıflandırılması

Spinal kord travmasından sonraki 7-10 gün içerisinde spinal kordun çevresindeki ödemin çözülmesini takiben tam bir nörolojik muayene ile travma komplet ya da inkomplet travma olarak sınıflandırılır.

Inkomplet travma; spinal kordun beyine mesajları iletme ve beyinden ileti alma yeteneği tamamen kaybolmamıştır. Bu hastaların bazı duyu fonksiyonlar ve istemli bazı motor hareketleri kaybolmamıştır.

Komplet travma: beyin ve spinal korddan travma bölgesinin altındaki vücut bölümlerine sinir iletimi engellenir. Spinal kord tamamen hasarlı olmasa bile travma seviyesinin altında duyu ve motor fonksiyonlar tamamen kaybolur. Çalışmalar inkomplet travması olan kişilerin komplet travması olanlara göre etkilenen ekstremitelerde bazı fonksiyonların iyileşmesinde daha büyük bir şans olduğunu göstermiştir.

Nörolojik hasarın derecesi ile ilgili bazı skalalar kullanılmaktadır;

- Hekimler nörolojik hasarın derecesini ölçmek için Spinal Kord Travmasının Nörolojik Sınıflamasının Uluslararası Standartını (International Standards of Neurologic Classification of Spinal Cord Injury (ISNCSCI)) kullanırlar.

-Frankel'in 1969 yılında yaptığı, basit ve fonksiyonel olan sınıflaması 5 fonksiyonel evreden oluşur:

Frankel Skalası

- a.** Lezyon seviyesi altında tam motor ve duyu kaybı mevcuttur.
- b.** Lezyon seviyesi altında tam motor kayıp varken bazı duyu korunum mevcut.
- c.** Motor kuvvet mevcut ama destekli ve desteksiz yürüyecek kuvvette değildir.
- d.** Motor kuvvet destekli veya desteksiz yürümeye izin verecek güçte ancak normalden zayıftır.
- e.** Normal motor ve duyu fonksiyonu.

-Farklı gruplarda travmanın derecesini kategorize etmek için ASIA değerlendirme ölçütü (AIS) kullanılır.

ASIA (American Spinal Injury Association) Skalası (10)

ASIA A: (Tam lezyon) Tam motor hareket ve duyu kaybı (S4 ve S5 segmentleri dahil)

ASIA B: (Kısmi lezyon) Tam motor kayıp. Fakat nörolojik düzey altında sensoryel fonksiyon ve S4-5 korunmuş.

ASIA C: (Kısmi lezyon) Motor ve duyu kaybı var. Ancak lezyon seviyesi altında önemli kas gruplarında grade 3 ten az kas kuvveti korunmuş

ASIA D: (Kısmi lezyon) Motor ve duyu kaybı var. Ancak lezyon seviyesi altında önemli kas gruplarında grade 3 veya daha yüksek düzeylerde kas kuvveti korunmuş

ASIA E: (Normal) Motor hareket ve duyu normal

2.1.6. Spinal Kord Travmasında Tedavi Protokolü

Spinal kord travmaları genellikle açık yaralanmalar değildir. Baş, boyun, pelvik fraktürler, spinal kordaki penetran yaralanmalar ve yüksekte düşmeye bağlı olan yaralanmalar unstabil spinal kanala bağlı yaralanmalardır. Acil servislerde spinal kord görüntülemeleri yapılana kadar hastaların immobil tutulması spinal kordda daha fazla hasar olmaması açısından önemlidir.

Metilprednizolon tedavisi: Sekonder hasarın önlenmesinde önemli bir yer tutar, lipid peroksidasyonunu engelleyerek etki gösterir. Ancak fonksiyonel geri kazanımda etkisi olmadığı bildirilmiştir. Yüksek doz metilprednizolonun spinal kord perfüzyonunu arttırarak nörolojik kayıpları azalttığı bildirilmiştir. NASCIS II protokolüne göre; ilk 8 saat içinde 30 mg/kg/ 15 dakika, devamında 5.4 mg/kg/ 23 saat infüzyon halinde uygulanan metilprednisolonun morbidite ve mortaliteyi azalttığı bildirilmiştir (11, 12, 13, 14).

Spinal dekompresyon cerrahisi spinal kordun içerisindeki basıncı rahatlatmak için travma sonrası en kısa zamanda yapılmalıdır. Nörojiyürjikal çalışma sonuçları bazı vakalarda erken cerrahinin daha iyi fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

2.1.7. Spinal Kord Travmalarının Doku (SKT) ve Organlara Etkisi

SKT olan hastalarda mesane, bağırsak ve seksüel disfonksiyon gibi medikal komplikasyonlar görülür. Bu kişilerin aynı zamanda kronik ağrısı, otonomik disfonksiyonu, spastisitesi olabilir. Ancak bunlar çok değişkenlik gösterir ve mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. İleri düzey travmalarda artan respiratuar ve kardiyak problemler görülebilmektedir.

- **Respiratuar patolojiler:** SKT boyun ve torakal bölgedeki sinir ve kasları etkiler. Solunum komplikasyonları şiddetli bir SKT'nin göstergesidir. Boyun bölgesinde SKT'si olanların yaklaşık üçte birine entübasyon desteği gerekir. Diyafragmayı innerve eden frenik sinirin köken aldığı C1-C4 segmentlerindeki hasar solunumun durmasına neden olabilir. Bu tür yaralanması olan bireylerin ventilatör

desteğine ihtiyacı vardır. Bu kişilerde öksürük ve sekresyon atılımı problemleri yaşanmaktadır. Solunum ve yutme ile ilgili özel eğitim gerekebilir.

- **Pnömoni:** SKT'lı bireylerde genellikle pnömoni gibi solunum komplikasyonları ölüm nedeni olabilmektedir. Entübasyon ventilatör ilişkili pnömoni gelişme riskini artırır. SKT'lı entübe hastaların dikkatle monitörize edilmesi ve pnömoni semptomları gözlenirse antibiyotikle tedavi edilmelidir.

- **Vasküler patolojiler:** SKT dolaşımında kan basıncı düzensizlikleri, aritmiler, tromboemboliler gibi çeşitli değişimlere sebep olabilir. Çünkü kardiyak sinirlerin beyindeki kontrolü sekteye uğrar, bradikardi ya da taşikardi görülür. Aritmiler en ciddi ve en yaygın görülen kardiyovasküler patolojidir. Düşük kan basıncı sinir sisteminin kontrolündeki değişikliğe bağlı vasküler göllenmeye sebep olur. Kas hareketlerindeki paralizi kan akışında durgunluğa sebep olarak göllenmeye ve tromboemboli gelişmesine risk oluşturur. Tedavisinde alt ekstremitelerde kan akışını arttırmak için antikoagülan ilaçlar ve kompresyon çorapları kullanılır.

- **Spastisite ve kas tonusu:** spinal kord zarar gördüğü zaman beyin refleks aktivitesini düzenlemeyebilir. Refleksler aşırı aktivitesi sonucu spastisite oluşur. Kaslarda hipoaktiviteye bağlı atrofi gelişir. Spazmlar şiddetli hala gelirse tıbbi tedavi gerekebilir.

- **Otonomik disrefleksi:** Otonom sinir sistemi kan basıncı, kalp atımı, mesane ve bağırsak fonksiyonları gibi istemsiz hareketleri kontrol eder. Otonom disrefleksi servikal ve üst torakal travmalarının hayatı tehdit eden refleks hareketidir. Sinir sisteminde travma seviyesinin altında uyarı, ağrı, irritasyon olduğu zaman otonom disrefleksi meydana gelmektedir. Bu irrite olan bölge beyine sinyal göndermeye çalışır ancak sinyal yanlış yönlenebilir ve patolojik reflekslerin oluşmasına, mesane disfonksiyonuna ve konstipasyona sebep olur. Ayrıca baş ağrısı, kan basıncındaki ani değişimler, görme değişiklikleri, kızarma, terleme, anksiyete semptomları arasındadır.

- **Bası yaraları:** Paraplejik ya da tetraplejik hastalarda bası yaraları daha sık görülür.

- **Ağrı:** SKT'lı insanlarda sıklıkla nörojenik ağrı gelişir. Vücudun bazı bölgelerinde hipersensitiviteye bağlı ağrı, yoğun bir yanma ve batma hissi sürekli olabilir. Ağrı spontan olabilir ya da çeşitli faktörler tarafından tetiklenebilir ve

vücudun bazı bölümlerinde duyu kaybına bağlı ortaya çıkabilir. Spinal kord yaralanması olan kişiler normal kas iskelet ağrısına meyilli olurlar. Kronik ağrının tedavisinde medikasyon, akupunktur, spinal ya da beyin elektrik stimülasyon, cerrahi yöntem uygulanır. Ancak nörojenik ağrıların azaltılmasında bu tedavilerin hiçbirisi tamamı ile etkili değildir.

- **Mesane ve bağırsak sorunları.** Omurilik yaralanmalarının büyük çoğunluğu, mesane ve bağırsak fonksiyonlarını etkiler. Çünkü ilgili organları kontrol eden sinirler, omuriliğin alt ucunun yakınında başlar ve normal beyin girdilerini kaybeder. Böbrekler, idrar üretmeye devam etse de mesane kontrolü kaybolabilir ve mesane ve üriner sistem enfeksiyonları riski artar. Bazı kişilerin, mesanelerini boşaltmak için kateter kullanmaları gerekebilir. Sindirim sistemi etkilenmeyebilir, fakat omurilik yaralanmasından iyileşen kişilerin, bağırsaklarını boşaltma yöntemlerini öğrenmeleri gerekebilir. Kontrole yardımcı olması için beslenme düzeninde bir değişim gerekebilir.

- **Seksüel fonksiyon.** Yaralanmanın ve travmadaki iyileşmenin seviyesine bağlı olarak seksüel fonksiyon ve üreme etkilenebilir. Ürolog ve diğer uzmanlar, seksüel fonksiyon ve sağlık için farklı seçenekler önerebilirler.

- **Depresyon.** Omurilik yaralanmasıyla yaşayan çoğu insan, yaşam tarzlarındaki değişimler sebebiyle depresyona girebilir. Terapi ve ilaçlar, depresyonu tedavi etmeye yardımcı olabilir. Biri, yaralanmadan sağ kurtulup psikolojik ve duygusal olarak üstesinden gelmeye başladığında sonraki mesele, sakatlıklarıyla nasıl yaşayacağıdır. Omurilik yaralanmalarının uzun dönemdeki muhtemel sonuçlarını makul doğrulukta öngörülebilmektedir. Bundan dolayı, omurilik yaralanması geçiren insanların, kendileri için başarılabılır hedefler belirlemesine yardımcı olunmalı ve aileleriyle sevdiklerine gelecek için gerçekçi beklentiler verilmelidir.

2.1.8. Nöronal Plastisite ve Rejenerasyon

Plastisite, sinir dokusunda meydana gelmiş hasarların etkisinin azaltılması ve iyileşmede rol oynayan, sinir sisteminin kendi içerisinde veya içinde bulunduğu ortama uyum gösterebilme kabiliyetini ifade eder. Kendisini, nöron sayısında olduğu

kadar aksonal gelişimdeki fazlalık ve çeşitlilik ile dendritik gelişim ve sinaptik bağlantılarla da gösterir.

Nöronal rejenerasyon, travma, iske mi, enfeksiyon ve daha birçok nedenler dolayısıyla butunluğu bozulmuş ve hasarlanmış, sonuçta da fonksiyonlarını kaybetmiş sinir dokusunun bu olay sonrası kendisini tamir etme işlemini ifade eder.

İnsanda, periferik sinir sisteminde (PSS) spontan aksonal rejenerasyon varken, merkez sinir sisteminde (MSS) güçlü rejenerasyon görülmez. Düşük omurgalılarda beyin nöronlarının inen aksonlarının kesilmesi, aksonların lezyon sahasını geçerek büyümesi ve uzak hedeflere doğru uzaması ile sonuçlanır. Rejenere olan bu aksonlar, lezyondan daha aşağıdaki spinal hedefler ile sinaptik bağlantılar yaparlar ve fonksiyonlar aşamalı olarak düzelir.

SSS'de rejenerasyonu sınırlayan etkenler kısaca:

1. Posttravmatik olaylar,
2. Yeterli trofik desteğin olmaması,
3. Growth-inhibitory proteinlerin varlığı,
4. Diğerleri (enflamasyonun etkisi, laminin ve fibronektin azlığı vs.) dir.

Nörit uzamasını inhibe eden, travma sonrası rejenerasyonu engelleyen myelin kökenli inhibitor moleküllerine karşı (Nogo gibi) monoclonal antikor kullanılarak rejenerasyonu arttırıcı çalışmalar. Torakal 8-9 laminektomiden sonra hemikord transeksiyon yapılarak oluşturulan deneysel spinal yaralanmada MoAb-Nogo kullanımı klinik skorlamada olumlu sonuç vermiş olup, immünohistokimya boyamalarıyla da objektif olarak düzelme saptanmıştır (15).

2.1.9. Rehabilitasyon, Nörörejenerasyona Nasıl Yardım Eder?

Rehabilitasyon programları, fizik tedavilerle yetenek kazandırma aktivitelerini ve sosyal ve duygusal destek sağlama amaçlı danışmanlığı birleştirir. Yeni yaralanan kişi ile ailesinin ve arkadaşlarının eğitimi ve aktif katılımı, son derece önemlidir.

Bir rehabilitasyon ekibi, büyük çoğunlukla fizik tedavi ve rehabilitasyon alanında uzmanlaşmış bir doktor tarafından yönetilir ve sıklıkla sosyal hizmet uzmanlarını, fizik tedavi ve meslek hastalıkları uzmanlarını, rehabilitasyon hemşirelerini, rehabilitasyon psikologlarını, meslek danışmanlarını, beslenme uzmanlarını, bir sosyal çalışma görevlisini ve diğer uzmanları içerir.

Rehabilitasyonun ilk aşamasında terapistler, iletişim becerileri ile bacak ve kol gücünü kazandırmaya odaklanırlar. Bazı bireyler için hareketlilik, sadece yürüteç, bacak destekleri ya da tekerlekli sandalye gibi araçların yardımıyla mümkün olacaktır. Ayrıca elle yazma, klavyeyle yazma ve telefon kullanma gibi iletişim becerileri, tetraplejisi olan bazı insanların adaptif cihazlar kullanmalarını gerektirebilir.

Fizik tedavi, kas güçlendirmesine yönelik egzersiz programlarını içerir. Meşguliyet terapisi, özellikle yatağa girme ve yataktan kalkma, kendi kendini temizleme ve yeme gibi günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirmek için ihtiyaç duyulan, küçük kas becerilerini yeniden geliştirmeye yardım eder. Mesane ve bağırsak yönetim programları, temel tuvalet alışkanlıklarını öğretir. İnsanlar, spastisitenin, otonomik disrefleksinin ve nörojenik ağrının tekerrür durumlarıyla başa çıkma stratejilerini edinirler.

Mesleki rehabilitasyon, çalışma ihtimalinin belirlemek için kişinin temel çalışma becerilerini ve fiziksel ve bilişsel kabiliyetlerini tanımlamayı; potansiyel çalışma yerlerini ve ihtiyaç duyulacak, destekleyici ekipmanları belirlemeyi; ve kullanışlı bir çalışma yeri ayarlamayı içerir. Gerekli olması hâlinde fiziksel becerilerden çok, bilgisayar ve iletişim becerilerine dayanan, farklı bir iş kolu için gerekli becerileri geliştirmek üzere öğretici eğitim sağlanır. İş gücüne geri dönmelerini engelleyen sakatlıkları olan bireyler; eğitim sınıfları, hobiler, özel ilgi gruplarına üyelikler ve aile ve toplum etkinliklerine katılım gibi tatmin ve özsaygı sağlayan aktivitelere katılarak üretkenliklerini korumaları için teşvik edilirler.

Rekreasyon terapisi, omurilik yaralanması olan insanları, hareketlilik seviyelerine uygun, rekreasyonel sporlara veya aktivitelere katılmaları ve aynı zamanda sosyalleşme ve kendini ifade etme için fırsatlar sağlayan, daha dengeli ve normal bir yaşam tarzını elde etmeleri için teşvik eder.

Adaptif cihazlar da omurilik yaralanması olan insanların, bağımsızlıklarını kazanmalarına ve hareketlilikleri ile yaşam kalitelerini geliştirmelerine yardım edebilir. Bu tür cihazlar, tekerlekli sandalyeyi, elektronik stimülatörleri, destekli yürüme eğitimini, nöral protezleri, bilgisayar uyarlamalarını ve diğer bilgisayar destekli teknolojileri içerebilir.

2.1.10. Nöroproteksiyon ve Nörörejenerasyonla İlgili Yeni Ufuklar

Bilim insanları, omurilik yaralanmalarını daha iyi anlamak ve tedavi etmek için yeni yöntemler araştırmaya devam etmektedirler. Omurilik yaralanması, kompleksdir. Bunu onarmak, yaralanma sırasında ve sonrasında meydana gelen, farklı türdeki bütün hasarları hesaba katmayı gerektirir. Omuriliğin moleküler ve hücrel çevresi, yaralanma anından birkaç hafta ya da aylar sonrasına kadar sürekli değiştiği için yaralanmanın farklı evrelerindeki özel hasar türlerine yönelik olarak birleşik terapiler tasarlanmalıdır. Travmaya uğramış spinal kordun rejenerasyonunu başarmak amacıyla pekçok çalışma yapılmıştır. Omuriliğin rejenerasyonu ilk olarak hücre kültürlerinde ve hayvan araştırmalarında denenmiştir. SKT sonrası kord rejenerasyonunu uyarmak amacıyla X-ışınlama, elektriksel uyarı, skarın küçültülmesi, omentum transplantasyonu, greftlemeler, nörotrofik faktörler, nörit büyüme inhibitörlerinin nötralizasyonu gibi yaklaşımlar denenmiştir. Son yıllarda yaralanmış spinal korda Schwann hücreleri, olfaktor glial hücreler, embriyolojik ya da erişkin kök hücreler gibi hücrelerin transplantasyonu gibi hücre tedavisi çalışmaları yapılmakta ve özellikle doku mühendisliği- nanoteknoloji çalışmaları konuya farklı bir bakış açısı kazandırmaktadır. Bu çalışmalarla bölge spesifik nöral progenitor kök hücreler bulmaya çalışılmaktadır. Omurilik rejenerasyonu konusundaki sınırlı sayıda klinik insan çalışması yayınlanmıştır (16, 17, 18).

Mevcut araştırmalar, omurilik onarımının dört ana prensibini anlamamızı geliştirmeye odaklanmalıdır:

- Nörolojik korunma—sağ kalan sinir hücrelerini daha fazla zarardan korumak

- Yenilenme— kesilmiş aksonların uzaması, lezyon bölgesini geçmesi, uygun hedeflere uzanması ve sonuçta fonksiyonel sinapsların oluşması ile nörolojik-klinik iyileşme
- Hücre yenilemesi—hasarlı sinir hücrelerini ve glial hücreleri yenilemek
- Vücut fonksiyonlarını onarmak için merkezi sinir sistemi devrelerini ve plastisitesini yeniden eğitmek

Nörolojik korunmayı içeren stratejiler, hücre ölümünü önlemeyi, inflamasyonu sınırlamayı ya da azaltmayı ve belli hücrelerin ve fonksiyonlarının aşırı-eksitabilitesini durdurmayı amaçlar. Araştırmacılar, kan akışını sınırlandırabilen, sinir sinyal iletimini etkileyebilen ve hücre ölümünü artırabilen, yaralı omuriliğin içindeki veya yakınındaki inflamasyon'u azaltmanın yöntemlerini aramaktadırlar. Yaklaşımlardan biri, sinir hücresi hasarını azaltmak ve bağışık hücrelerin aktivitelerini ortadan kaldırmak için steroid ilaçları kullanmaktır. Klinik bir deney, yaralanmadan sonraki 8 saat içinde bir steroid verilen bazı bireylerin motor fonksiyonunda hafif ilerleme tespit etmiştir. Ancak diğer deneyler, ilacın faydasının, ciddi yan etkilerini bastırmadığını göstermiştir. Steroid terapisi, akut omurilik yaralanmasının tedavisi için Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu (FDA) tarafından onaylanmamıştır.

- **Antiapoptotik ajanlar:** Omurilik yaralanmasının yayılmasında oligodendrositik apoptozisin rolü olabileceği fikri ortaya atılmıştır. Yakın zamandaki çalışmalar antiapoptotik ajanların nöroprotektif olabileceğini göstermiştir (19, 20).

Schwann Hücreleri; Schwann hücreleri PSS'nin myelinli hücreleridir ve periferik sinir greftlerinde olduğu gibi rejenerasyona izin veren bir ortam oluştururlar. Bu hücrelerin bir diğer faydası sural sinir gibi otolog kaynaklardan elde edilebilmeleridir. Bu hücreler sayesinde MSS rejenerasyonu sağlanabilmektedir ama dışı doğru büyümeye meyilli olmamaları handikaptır (21).

Periferik sinir greft köprüleri: Farklılaşmış MSS nöronlarının periferik sinire rejenere olabildiğini gösteren ilk başarılı yayınlar 1911 de F. Tello tarafından yapılmıştır (22). Elde edilen verilerden iki sonuç çıkarılmıştır: 1) MSS nöronları periferik sinir ortamında liflerini rejenere edebilirler, 2) bu rejenerasyon

denervasyona cevap olarak periferik Schwann hücreleri tarafından kemotrofik ve nörotrofik faktörlerin sentezine bağlı olabilir. Bu sonuçlar, 1980'lerin başında Aguayo ve Richardson ark. omurilik, beyin ve optik sinirin rejenerasyon kabiliyetini test etmek için periferik sinir greftlerini sistematik olarak kullanmalarına kadar tekrarlanmamıştır (23). Aguayo ve ark. çok çeşitli MSS aksonlarının eğer aksonları periferik sinir greftine yeniden yönelendirilirse ve büyümesine izin verilirse kapsamlı şekilde rejenerasyon gösterebileceğini bildirmiştir.

-Kan-beyin bariyerini geçebilen antibiyotikler

Koruyucu kan-beyin bariyerini geçebilen antibiyotiklerin, omurilik yaralanmasının hayvan modellerinde motor fonksiyonu, yenilenmeyi geliştirdiği, lezyon boyutunu düşürdüğü ve hücre ölümünü azalttığı görülmüştür (24,25).

-Kalpain inhibitörleri

NMDA reseptörleri üzerinden Ca^{+2} 'un hücre içine voltaja bağımlı yollardan girişi ile Ca^{+2} bağımlı sitozolik nötral proteazlar (kalpainler) aktif forma geçerler (26). Bir başka, deyişle sekonder yaralanma esnasında hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun artmasına bağlı olarak kalpainler aktive olur (27). Bunun sonucu olarak kalpain aktivasyonu ile apoptozis diğer bir adı ile programlanmış hücre ölümü meydana gelir. Pascal ve ark. apoptozis esnasında kalpain inhibitörlerinin aktin proteolizini ve DNA fragmantasyonunu koruyarak nöronal hücre ölümüne engel olduğunu göstermişlerdir.

- Eritropoietin

Böbrek hormonu eritropoietin, yeni alyuvarların gelişmesini destekler ve kandaki oksijen seviyelerini artırır. Hayvan modellerindeki çalışmalar, eritropoietin'in, beyindeki inflamasyon'u azaltabildiğini, beyne kan akışını geliştirebildiğini ve beyin yaralanması sonrasındaki sinir hücresi ölümünü azaltabildiğini göstermiştir. Ayrıca motor fonksiyonun geri kazanımına yardım etmektedir. Ancak hayvan modellerindeki diğer deneyler, inflamasyonu ve hücre ölümünü engellemede ilacın yararlılığıyla ilgili çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Araştırmacılar, prelinik modellerde ilacı incelemeye devam etmektedirler (28, 29).

-Terapötik hipotermi: Terapötik hipotermi (vücut ısısının kontrollü olarak düşürülmesi); hücreleri, kardiyak arrest, felç ve travmatik beyin yaralanması sonrasındaki zarardan koruyabilir. Terapötik hipotermimin, hayvan modellerinde ve küçük, sınırlı insan çalışmalarında, yaralanma sonrasında omuriliğe baskı yapan şişkinliği ve inflamasyonu azalttığı görülmüştür. Ayrıca ilk yaralanma sonrasında duyarlı nöronlara gelen zararı azaltabilmekte, omurilik mikrovaskülatüre gelen zararı azaltabilmekte ve fonksiyonel sonucu geliştirebilmektedir. Araştırmacılar, omurilik yaralanması sonrasında hipotermimin farklı sürelerinin güvenliğini ve etkinliğini araştırmaktadırlar (30, 31, 32, 33).

- Antiinflamatuvar mekanizmalar: Araştırmacılar, daha fazla doku hasarına yol açmadan sinir hücrelerinin gelişimini ilerletmek için makrofajları manipüle etmeye çalışmaktadırlar. Omurilik yaralanması sonrasında yaralanma bölgesindeki makrofajlar, hücre kalıntıları taşımaya ve aksonların gelişimini ilerletmelerine yardım eden sinyaller almaya başlar. Ancak yaralanma sonrasındaki birkaç gün içinde yaralanma bölgesindeki makrofaj yığını, zararı daha da kötüleştirebilen inflamasyonu, skarlaşmayı ve toksisiteyi artırır. Bilim insanları, zarar verici sonuçlarını ortadan kaldırıp restoratif fonksiyonlarına devam etmeleri için makrofajlara nasıl sinyal göndereceklerini öğreneceklerini umut etmektedirler.

- Omurilik Yaralanmasında Rejenerasyon İnhibitörleri: Omurilik yaralanmasından sonra nörit uzamasını inhibe eden büyüme konilerini geriletken spesifik negatif sinyaller kavramı yenidir ve bundan memeli MSS myelininde tanımlanan moleküller sorumlu tutulmaktadır. Pui Ng ve ark., insan MSS myelinin nöritik büyümeyi kuvvetli bir şekilde inhibe ettiğini göstermişler, ancak insan gri cevherinin de daha düşük etkinlikle inhibitör aktivitesinin olduğunu tanımlamışlardır (34). Aksonal büyümenin negatif düzenleyicileri, oligodendrositlerce oluşturulan güçlü nörit büyüme inhibitör aktiviteye sahiptirler ve erişkin memelilerde MSS myelin fraksiyonlarında bulunurlar. Bu inhibitör myelin proteinleri, iki myelin membran fraksiyonlarında (NI-35 ve NI-250) ve myelin ilişkili glikoproteinde (MAG) mevcuttur.

-Glutamat ve riluzol: Omurilik yaralanması sonrasında hücrelerdeki sodyum ve glutamat'ın artışı, hücre zararına ve bozuk ya da engelli hücre sinyaline yol açabilir. Amiyotrofik lateral skleroz hastalığının ilerlemesini yavaşlatan riluzol ilacının, hayvan modellerinde omurilik yaralanması sonrası motor fonksiyonu geliştirdiği ve azalmış kan akımının sebep olduğu hücre ölümü kaybını azalttığı görülmüştür (35, 36, 37, 38).

Riluzol sodyum'un hücrelere girişini bloke eder (Bu, sinir fonksiyonunu zayıflatabilir) ve omurilik yaralanması sonrası koruyucu miyelin tabakaları yok olan ya da zarar gören, geride kalan aksonlardaki hücre sinyalini artırabilir. Diğer bilim insanları, omurilik yaralanması sonrası salınımı fazlasıyla artan glutamati hedef alan ilaçları araştırmaktadırlar. Aşırı glutamat, hücre ölmüne ve sinir sinapları boyunca sinyal aktarımının blokesine yol açar. Araştırmacılar, omurilik yaralanması sonrasında ikincil hücre ölümünü azaltabilecek, motor fonksiyon sonucunu geliştirebilecek ve yaralanma sonrası uzun dönemdeki aşırı hassas ağrıyı azaltabilecek olan, hücreler arasındaki glutamat bağımlı azaltabilecek farklı ilaçları incelemektedirler (4, 39, 40).

-Mezenşim Kaynaklı Kök Hücrelerin İmplantasyonu: Tator ve ark. yakın zaman önce normalde latent olan ependim hücrelerinin omurilik yaralanmasından sonra lokal olarak aktive olduklarını göstermişlerdir (41). Bu aktivasyon travmanın 1-3. günlerinde maksimum değerine ulaşırken 14. günde travma öncesi değere iner. Attar ve ark. ependim hücrelerinin yaralanmadan sonra myelin yapan oligodendrosit benzeri hücrelere dönüştüklerini göstermişlerdir (42). Böylece bu hücrelerin diğer nöroglial hücrelere dönüşebilen nöral kök hücreler olduğu gösterilmiştir. Erişkin lateral ventrikülündeki subependimal hücrelerin rostrale, olfaktor bulbusa doğru migre olarak nöronlara dönüştüğü gösterilmiştir.

-Doku Mühendisliği, Nanoteknoloji ve Nanotıp: Doku mühendisliği organ ve doku fonksiyonlarının iyileştirilmesi, korunması ve onarımını sağlayan bir alandır (43). Nanoteknoloji biyolojik doğal dokuların yapısal özelliklerini taklit eder. Nanofiberler 100 nanometre çapa sahip fiberler olup canlı dokuların birçok ekstrasellüler ve intrasellüler yapısal elemanları için temel oluşturular (44). Nanofiber üretmek için günümüzde en sık kullanılan yöntem elektrospın yöntemidir.

Nanofiber haline getirilen biyomateryaller köprü yapı oluşturmak suretiyle kök hücre transplantasyonunda yaygın kullanılır hale gelmiştir.

2.2. Akut Nöronal Hasarlanma, Eksitotoksisite, Eksitatuvar Aminoasitler, Glutamat Reseptörleri, EAA'ler ile Oluşturulan Hücre Hasar Mekanizması

2.2.1. Akut Nöronal Hasarlanma

Günümüzde kafa travması, spinal travma, serebral iskemi, epilepsi ve kronik dejeneratif hastalıkların fizyopatogeneğinde eksitotoksik etki önemi kabul edilmektedir (45, 46).

Nöronal hasarlanmaya yol açan etkenler; hipoksi, iskemi, kanama, metabolik bozukluklar, dejeneratif hastalıklar, enfeksiyon ya da endojen veya eksojen toksinler olabilir (47, 48).

2.2.2. Eksitotoksisite

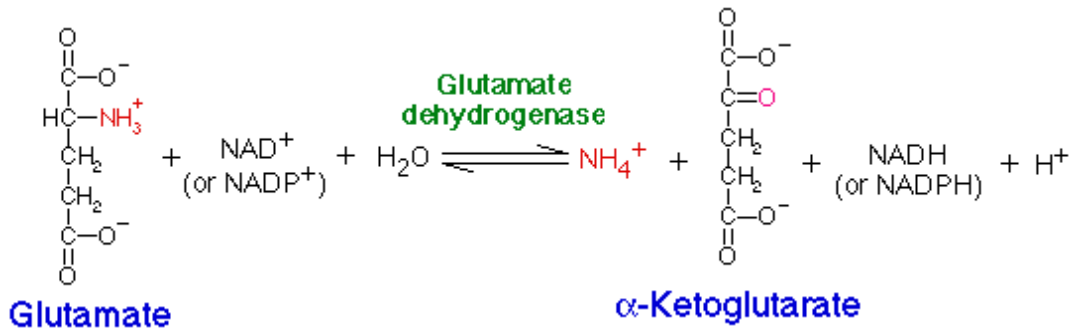
Eksitotoksisite glutamat ve ilgili bileşiklerin uzamış eksitator sinaptik geçiş yolu ile nöronları tahrip etmesidir (49, 50). Normalde sinaptik aralığa salınan glutamat konsantrasyonu çok yüksek seviyelere çıkabilmekte ancak bu kadar yüksek konsantrasyon sadece birkaç milisaniye sürmektedir. Süre uzadığında ise nöronal glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması nöronları öldürücü bir eksitasyonla karşı karşıya bırakmaktadır. Eksitotoksisitenin serebral hasarlanmalardan sonraki harabiyetten sorumlu olduğunun fark edilmesi hipoksi ve serebral etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sonucunda elde edilmiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında glutamat reseptör antagonistlerinin mikroenjeksiyonu ile iskemiye bağlı nöronal hasarlanma önenebilmektedir. Rodent ve primatlarda glutamat antagonistlerinin strok ve kafa travmasında nöroprotektif olduğu bildirilmiştir (51).

2.2.3. Eksitatuar Aminoasitler (EAA)

Glutamat ve aspartat gibi EAA'ler memeli santral sinir sisteminin ana nörotransmitterleridir. Beyinde oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar' sinir terminallerindeki sinaptik geçişi yönlendirir ve nöron içine iyon geçişini kontrol ederler. Nöronal yaşam, sinaptogenesis, nöronal plastisite, öğrenme ve hafıza üzerinde etkili bulunmuşlardır (52, 53).

EAA'lerin ilk ortaya çıkışı 1957 yılında Lucas (54) ve Newton (55) isimli araştırmacıların rastlantısal gözlemlerine dayanır. Bu kişiler retinal distrofiyi iyileştirmek için fare retinası üzerinde çeşitli maddeler denerlerken glutamatın sistemik enjeksiyonunun retinanın iç sinir katmanlarını harapladığını gözlemlemişlerdir. Yirmi yıl sonra Olney ve Sharpe (56) sonradan eksitoksisite olarak adlandırılacak bu nörotoksik etkinin yalnızca glutamat ve retinal nöronlar ile sınırlı olmadığını, EAA'lerin santral nöronlar üzerinde genel bir etki oluşturduklarını bildirmişlerdir.

Glutamat biyosentezi:

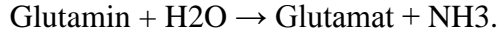


Şekil 1. Glutamat biyosentezi

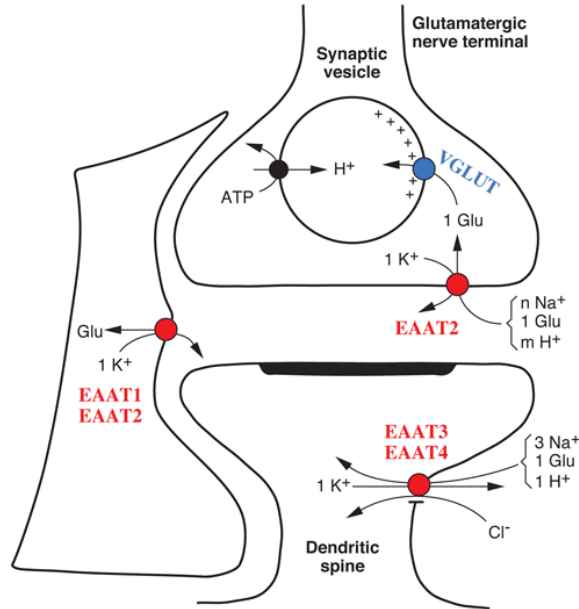
Glutamat serebral korteksin pek çok alanının yanısıra merkezi sinir sistemine bilgi ileten duysal yolların çoğunda presinaptik sonlanmalar tarafından salgılanır. Daima uyarıma neden olur

Glutamat mitokondride TCA siklusunda transaminaz enzimi tarafından α-ketoglutarattan sentezlenir. Glutamat kan beyin bariyerini geçemez ancak yüksek afiniteli bir transport sistemi ile taşınabilir. Aynı zamanda glutamine de çevrilebilir.

Glutamine kan beyin bariyerini geçer ve fosfat aktivasyonlu glutaminaz enzimi ile glutamata çevrilebilir.

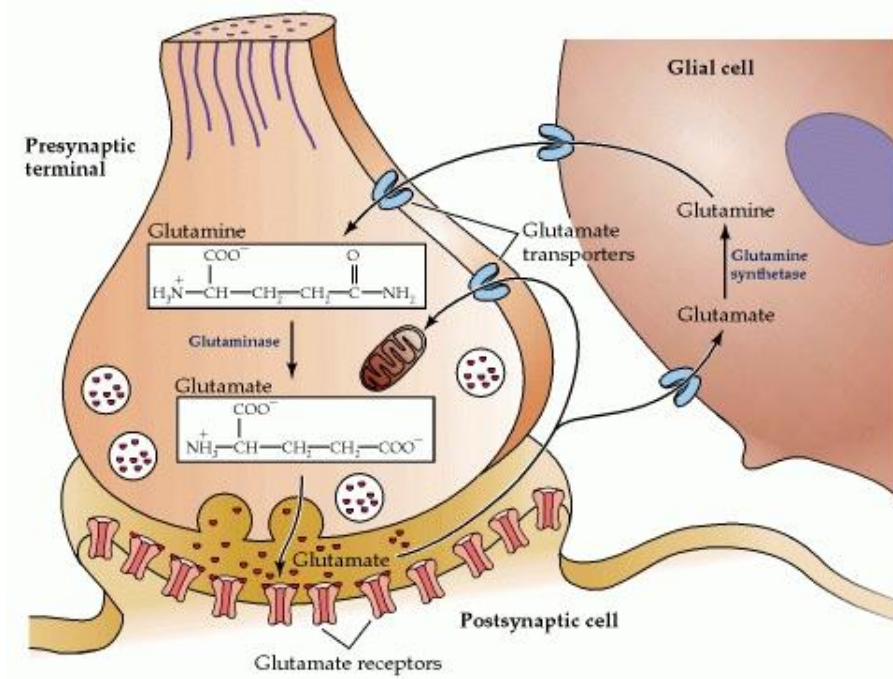


Glutamate glutaminden bu yolla mitokondride üretilir ve takibinde aspartat aminotransferazın mitokondriyel isoformu ile transaminasyona gidebilir. A-ketoglutarat mitokondriden dikarboksilat taşıyıcısı ile dışarı taşınır ve sitoplazmada aspartate aminotransferazın sitoplazmik izoformu tarafından transaminasyona girebilir. Bu sitoplazmik glutamat vesiküllerin içine glutamat taşıyıcıları ile taşınır.



Şekil 2.: Presinaptik aralığa glutamat salınımı

Glutamat transporterları kırmızı ile gösterilmiştir. Bunlar plazma membranında bulunurlar. Glutamat-sistine değiştirici glutamatın membran gradientini kullanarak glutasyon sentezinde gerekli olan sistini taşır. Vesiküler glutamat taşıyıcıları (VGLUTs) sinaptik vesiküllerde glutamati paketler



Şekil 3. Glutamat sentezi, neuronlar ve glialar arasındaki değişim.

Sinaptik aralığa Glutamat salınımı nöronların ve çevre glial hücrelerin özelleşmiş taşıyıcıları ile engellenir. Sinir terminali içinde glial hücreler tarafından salınan glutamin ve nöronlar tarafından alınan glutamin tekrar glutamata çevrilir.

EAA'ler normalde sinir iletiminden sorumlu oldukları halde, nörotoksisitenin de potansiyel kaynağıdır. Glutamatın anormal düşüklüğü normal eksitasyonun bozulmasına, aşırı yükselmesi ise kalsiyum homeostazisini bozarak eksitotoksititeye ve hücre ölümüne neden olabilir. Glutamat ve benzeri aminoasitlerin nöronun gövdesinde, dendridlerde, glialarda akut şişmeye ve daha yavaş olarak nöronal dejenerasyona yol açtıkları gösterilmiştir (57, 58). Sinaptik aralıktaki glutamat seviyelerini düzenleyen hassas bir mekanizma mevcuttur.

2.2.4. Glutamat Reseptörleri

Glutamat reseptörleri iki temel kategoride incelenebilir;

- 1- İyonotropik: doğrudan olarak iyon kanallarını kontrol eder

- 2- Metabotropik: ikinci haberciler üzerinden dolaylı olarak iyon kanallarını kontrol eder

İyonotropik Glutamat Reseptörlerinin Alt Grupları

- 1- AMPA: *-amino-3-hidroksi-5-metilisoksaazol-4 propionik asit*
- 2- Kainat: Kainat
- 3- NMDA: *N-metil D-aspartat*

Sentetik agonistlere göre isimlendirilmişlerdir. NMDA glutamat reseptörleri APV (*2-amino-5-phosphonovaleric asit*) ile selektif olarak bloke edilirken, AMPA ve kainat reseptörleri bu ajanla bloke olmazlar. Her iki reseptör de CNQX (*6-cyano-7-nitroquinoxalin-2,3 dione*) ile bloke olurlar. Bu nedenlerle AMPA ve kainat reseptörleri non-NMDA reseptörü olarak da isimlendirilirler.

NMDA reseptör antagonistleri reseptör kompleksindeki değişik bölgelere göre sınıflandırılırlar. Kompetitif antagonistler NMDA ve diğer agonist tanıma bölgesine tutunurlar. Blokaj glutamat ile yarışmalı olarak yapılır.

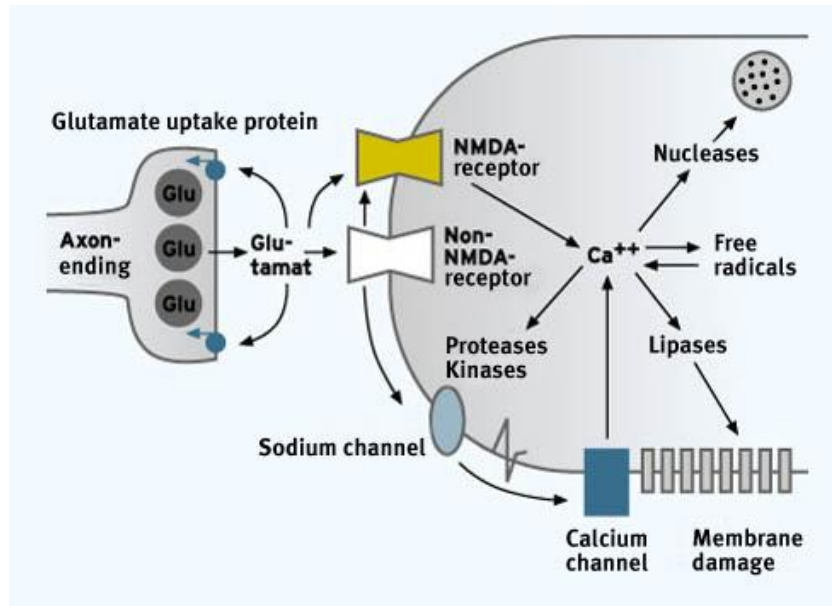
Metabotropik Glutamat Reseptörleri: *trans*-(1S, 3R) -1-amino-1,3-cyclopentanedicarboxylic asit (ACPD) ile selektif olarak aktive olurlar. Glutamatın iyonotropik reseptörlere olan etkisi eksitasyon olarak sonuçlanırken, metabotropik reseptörler üzerinden etkisi eksitasyon veya inhibisyon oluşturabilmektedir.

2.2.5. EAA'ler ile Oluşturulan Hücre Hasar Mekanizması

EAA toksisitesi akut şişme ve geç dejenerasyon olmak üzere başlıca iki fazdan oluşur (59, 60). Akut değişiklikler hemen daima nöronun depolarizasyonu ile başlar. Depolarizasyon değişik patolojilere bağlı olabilir (iskemi, travma, epilepsi, hipoglisemi gibi...). Hücre dışı oluşan elektrokimyasal çekime bağlı olarak hücre içine girer. Bunu iyon dengesinin devam ettirilmesi için katyon (sıklıkla Na⁺) girişi de izler. Olay hücre şişmesi ile sonlanır. İkinci faz hücre içine aşırı Ca⁺⁺ girişidir. Normal seviyede hücre içi Ca⁺⁺ metabolik düzenlemede, nörotransmitter salınımında rol oynarken aynı zamanda hücre içinde ikinci mesajcı olarak da fonksiyon görür. Bu nedenle nöron içindeki Ca⁺⁺ dengesi hayati önem taşır. Ca⁺⁺' un hücre içine birçok

giriş yolu olduğu, en önemlilerinden birinin de glutamat ve diğer eksitator aminoasitlerin etkisiyle açılan ‘agonist çalışan kalsiyum kanalları (AÇKK)’ olduğu anlaşılmıştır (61).

En önemli AÇKK’ı eksitator aminoasitler tarafından aktive edilen NMDA reseptörüdür. Bu temel olarak NMDA kanalları ile yürütülür ve hücre içi depolardan da Ca^{++} salınımını tetikler. Hücre içi Ca^{++} artışı lipolitik (lipaz ve fosfolipaz) ve proteolitik (Calpain I ve diğer Ca^{++} bağımlı proteazlar) enzimleri aktive edecektir. Proteolitik enzimler plazma membranını ve hücre iskeletini oluşturan madde ve zincirleri yıkar (55). Lipolitik enzimlerin aktivasyonu ise nöron membranındaki fosfolipidlerden araşidonic asid salınımına, yani araşidonic asid döngüsünün başlamasına neden olur. Bu döngüde prostoglandinler, lökotrienler ve tromboxanlar sentezlenir. Olay serbest radikal ve lipid hidroksiperoksidlerin yapımıyla ve kısır bir döngü içinde ilerleyerek nöronun ölümüyle sonuçlanır (62).



Şekil 4. Glutamat toksisitesinin mekanizması

*: 2009 Charite Campus Virchow-Klinikum’ dan alıntıdır.

Diğer tip reseptörlerin (muskarinik M1 ve M2, $\alpha 1$ -adrenerjik ve histamin H1) aşırı uyarılması da hücre içi Ca^{++} ’unda geçici artışa neden olacaktır. Ancak bu Ca^{++} hücre içi depolardan gelir ve hiçbir zaman NMDA reseptörünün aşırı uyarılmasında olduğu kadar yüksek seviyelere ulaşamaz (63). Normal şartlar altında Ca^{++} hücre

içinde kalmobilin ve kalsibindin gibi proteinlere bağlanarak tamponlanır. Ancak H⁺ iyonu da aynı proteinlerle tamponlanmaktadır. Bu nedenle patolojik olaya asidozun eşlik etmesi durumunda bağlayıcı proteinlerin daha büyük bir bölümü H⁺ iyonunu tamponlayacaktır. Bu durum hücreiçi serbest Ca⁺⁺ konsantrasyonunda ek artışa yol açacaktır (61). Sonuç olarak EAA'ler santral sinir sisteminin pek çok hastalığının(stroke' amyotrofik lateral scleröz (ALS), otizm, mental retardasyonun bazı formları, Alzheimer hastalığı) patogeneğinde önemli etkilere sahiptir. Bunun dışında ikincil hasar mekanizmalarının gelişiminde ve geri dönüşümsüz hasarın oluşmasında araşidonik asid döngüsü, lipid peroksidasyonu gibi süreçlerle de doğrudan bağlantılıdır. EAA reseptör antagonistleri ile ilgili giderek artan çalışmalar, eksitotoksitenin neden olduğu hastalıkların tedavisinde daha umut verici sonuçlar sunmaktadır.

2.3. RILUZOL

Tablet

2.3.1. Farmasötik Bilgi

İlaç İçeriği

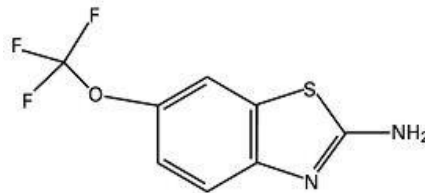
Özel adı: Riluzol

Kimyasal adı: 2-amino-6-(triflüorometoksi)benzotiazol

Moleküler formülü: C₈H₅F₃N₂OS

Moleküler kütlesi: 234,2

Yapısal formülü:



Şekil 5. Riluzolün biyokimyasal yapısı

Fiziksel ve kimyasal özellikleri:

Tanım: Riluzol, beyazdan hafif sarıya çalan bir tozdur.

Çözünürlük: Riluzol; dimetilformamitte, dimetilsülfoksitte ve metanolde yüksek oranda çözünür, diklorometanda kolaylıkla çözünür, 0,1 N HCl'de biraz çözünür ve suyla 0,1 N NaOH'de az çözünür.

pKa: 3,8.

Ayrılım Katsayısı: Oktanol/Su, 3000 civarındadır.

Erime noktası: 117°C ile 120°C arasındadır.

Riluzol benzotiazol sınıfının bir üyesidir. Kimyasal olarak riluzol, 2-amino-6-(triflüorometoksi)benzotiazol'dur. Moleküler formülü $C_8H_5F_3N_2OS$ 'dir ve moleküler ağırlığı 234,2'dir. Yapısal formülü şu şekildedir: Riluzol, dimetilformamitte, dimetilsülfoksitte ve metanolde yüksek oranda çözünür, diklorometanda kolaylıkla çözünür, 0.1 N HCl'de biraz çözünür ve suyla 0.1 N NaOH'de az çözünür olan, beyazdan hafif sarıya çalan bir tozdur. Riluzol, ağızdan ilaç kullanımı için 50 mg riluzol içeren, kapsül şeklinde, beyaz, film kaplı bir tablettir. Her tabletin bir yanına "RPR 202" yazısı işlenmiştir. Yardımcı Maddeler: Öz: susuz, çift bazlı kalsiyum fosfat, USP; mikro kristalli selüloz, NF; susuz koloidal silika, NF; magnezyum stearat, NF; kroskarmelloz sodyum, NF. Film kaplaması: hipromelloz, USP; polietilen glikol 6000; titanyum dioksit, USP.

Riluzol FDA onayı almış bir ilaçtır;

Contains Nonbinding Recommendations

Guidance on Riluzole

This guidance represents the Food and Drug Administration's (FDA's) current thinking on this topic. It does not create or confer any rights for or on any person and does not operate to bind FDA or the public. You can use an alternative approach if the approach satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. If you want to discuss an alternative approach, contact the Office of Generic Drugs.

Active ingredient: Riluzole

Form/Route: Tablets/Oral

Recommended studies: 1 study

1. Type of study: fasting

Design: single-dose, two-way crossover *in-vivo*

Strength: 50 mg

Subjects: Normal, healthy, males and females, general population

Additional comments:

Analytes to measure (in appropriate biological fluid): Riluzole in plasma

Bioequivalence based on (90% CI): Riluzole

Waiver request of in-vivo testing: Not Applicable

Dissolution test method and sampling times:

Please note that a **Dissolution Methods Database** is available to the public at the OGD website at <http://www.fda.gov/cder/ogd/index.htm>. Please find the dissolution information for this product at this website. Please conduct comparative dissolution testing on 12 dosage units each of all strengths of the test and reference products. Specifications will be determined upon review of the application.

Finalized May 2008

2.3.2. Klinik Farmakoloji

Etki Mekanizması: Birkaç hipotez geliştirilmesine rağmen amyotropik lateral skleroz (ALS)'un etiyojisi ve patojenezi bilinmemektedir. Bir hipoteze göre genetik yatkınlıktan veya çevresel faktörlerden dolayı hassas hâle gelen motor nöronlara, glutamat tarafından zarar verilir. Bazı famiyal ALS vakalarında süperoksit dismutaz enziminin eksik olduğu bulunmuştur.

Riluzolun etki şekli, bilinmemektedir. Birkaçı etkisiyle ilişkili olabilen farmakolojik özellikleri şunları içermektedir: 1) glutamat salınımında engelleyici bir etki, 2) voltaja bağlı sodyum kanallarının inaktivasyonu ve 3) uyarıcı amino asit reseptörlerindeki transmitter bağlanımını izleyen, hücreiçi olaylara müdahale edebilme. Ayrıca bir çalışmada ALS'nin transgenik fare modelinde riluzol'un medyan ölüm zamanını geciktirdiği gösterilmiştir. Bu fareler, insan süperoksit dismutazının, insan ALS'sinin famiyal şekillerinden birinde bulunan mutasyonlardan birini doğurduğunu göstermektedir.

Ayrıca eksitotoksik mekanizmaları içeren, nöronal hasarın çeşitli in vivo deneysel modellerinde nöroprotektiftir. In vitro testlerde riluzol, kültür faresi motor nöronlarını glutamik asitin eksitotoksik etkilerinden korumuş ve anoksiden kaynaklanan, kortikal nöronların ölümünü engellemiştir.

Ayrıca glutamaterjik nörotransmisyonu engellemesinden dolayı riluzol, hayvan modellerinde 30 mg/kg dozlarında (insanlar için tavsiye edilen, günlük dozun yaklaşık 20 katı) miyorelaksan ve yatıştırıcı özellikler, 2.5 mg/kg dozundaysa (insan için tavsiye edilen, günlük dozun yaklaşık 2 katı) antikonvülsan özellikler gösterir.

2.3.3. Farmakokinetikler

Riluzol, yaklaşık %60'lık (CV=%30) ortalama tam oral biyoayarılanımla iyi absorbe edilir (yaklaşık %90). Her 12 saatte bir verilen, 25 ile 100 mg aralığındaki bir dozda farmakokinetikler, lineerdir. Yüksek yağlı bir öğün, EAA'yı yaklaşık %20 ve yüksek kan seviyelerini yaklaşık %45 azaltarak absorpsiyonu düşürür. Yinelenen dozlardan sonra riluzolun ortalama eliminasyon yarı ömrü, 12 saattir (CV=%35). Çoklu doz uygulamasıyla riluzol, plazmada yaklaşık iki kat fazla birikir ve kararlı

duruma 5 günden kısa sürede ulaşılır. Riluzol, klinik konsantrasyon aralığının üzerinde esasen albumin ve lipoproteinlere olmak üzere %96 plazma proteinlerine bağlanır.

50 mg'lık piyasa tableti, EAA bakımından klinik denemelerdeki dozda kullanılan tablete eşdeğerdi, ancak Cmax yaklaşık %30 daha yüksekti. Her iki tablet de klinik denemelerde kullanılmıştır. Ancak tavsiye edilenlerden daha yüksek dozlar verilirse güvenli olduğu saptanmamıştır, daha yüksek plazma seviyelerine erişilmesi muhtemeldir

2.3.4. Metabolizma ve Eliminasyon

Riluzol, altı büyük ve hepsi tanımlanmamış olan, birkaç küçük metabolite geniş ölçüde metabolize edilir. Bazı metabolitler, in vitro deneylerde farmakolojik olarak aktif görünmektedir. Riluzol'un metabolizması, çoğunlukla hepatiktir ve sitokrom P450'ye bağlı hidrosilleme ve glukuronidasyondan oluşur.

Muhtemelen N-hidroksillemede yer alan, esas izoenzim olan CYP 1A2 aktivitesinin değişkenliğine bağlı olarak riluzol'un atılımında bireylerarası belirgin farklılık vardır. Karaciğer mikrozomlarını kullanan, in vitro çalışmalar; N-hidroksiriluzol üreten, esas amin grubunun hidrosillemesinin, insan, maymun, köpek ve tavşandaki temel metabolik yolak olduğunu göstermektedir. İnsanlarda sitokrom P450 1A2, N-hidroksillemede yer alan, esas izoenzimdir. In vitro çalışmalar, CYP 2D6, CYP 2C19, CYP 3A4 ve CYP 2E1'in insanlarda riluzol metabolizmasına ciddi bir katkı yapmasının muhtemel olmadığını öngörmektedir. Glükurotransferaz izoform UGT-HP4'ü içeren riluzolun doğrudan glükurokonjügasyonu, insan karaciğer mikrozomlarında çok yavaşken, N-hidroksiriluzol, hidrosilamin grubunda kolaylıkla konjüge edilerek O- (>%90) ve N-glukuronidlerin oluşumuna yol açar.

14C-riluzol'un 150 mg'lık tek bir dozunu, 6 sağlıklı erkeğe uygulanmasının sonucunda 7 günlük bir periyodun sonrasında radyoaktivitenin %90 ve %5'i, sırasıyla idrarda ve dışkıda ortaya çıktı. Glukuronidler, idrardaki metabolitlerin %85'ten fazlasına sebep oldu. Bir riluzol dozunun yalnızca %2'si değişmemiş ilaç şeklinde idrarda ortaya çıktı.

2.3.4.1. Özel Popülasyonlar

Karaciğer Bozukluğu: 50 mg'lık tek bir oral dozun sonrasında riluzol'un eğri altındaki alanı (EAA), sağlıklı gönüllülere (n=12) oranla hafif kronik karaciğer yetersizliği (n=6; Child-Pugh'un A skoru) olan hastalarda yaklaşık 1,7 kat, orta şiddette kronik karaciğer yetersizliği (n=6; Child-Pugh'un B skoru) olan hastalardaysa yaklaşık 3 kat artar Riluzol'un farmakokinetikleri, ağır karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır.

Böbrek Yetmezliği: 50 mg'lık tek bir oral dozun sonrasında orta şiddette (n=5; kreatinin klirensi 30-50ml. 1 dk) ve ağır (n=7; kreatinin klirensi <30 ml. 1 dk) böbrek yetmezliği olan hastalarla sağlıklı gönüllüler (n=12) arasında farmakokinetik parametreler yönünden belirgin bir farklılık yoktur. Riluzolün farmakokinetikleri, hemodiyalizdeki hastalar üzerinde araştırılmamıştır.

Yaş: Çoklu doz uygulamasının (günde iki kere 50 mg riluzol alınarak 4,5 günlük tedavi) sonucunda riluzol'un farmakokinetik parametreleri, yaşlılarda (≥ 70 yaş) etkilenmemiştir.

Cinsiyet: Genç veya yaşlı subjelerde riluzolun farmakokinetiklerinde hiçbir cinsiyet etkisi bulunmamıştır. Ancak popülasyon farmakokinetikleri olan, plasebo kontrollü klinik bir deneyde riluzol ortalama klirensinin, erkek hastalara oranla kadın hastalarda (EAA'da %45'lik ortalama artışla ilişkili olarak) %30 daha düşük olduğu bulundu. Ancak kontrollü deneylerde cinsiyetle ilgili olarak riluzolün olumlu ya da olumsuz hiçbir etkisi görülmedi.

Sigara İçme: 19'u sigara içen 128 ALS hastasından alınan verilerin popülasyon farmakokinetik analizi baz alınarak sigara içen hastalar, sigara içmeyen hastalara oranla riluzolü %20 daha hızlı elimine etmektedirler. Ancak bu hastalarda dozaj ayarlamasına gerek yoktur.

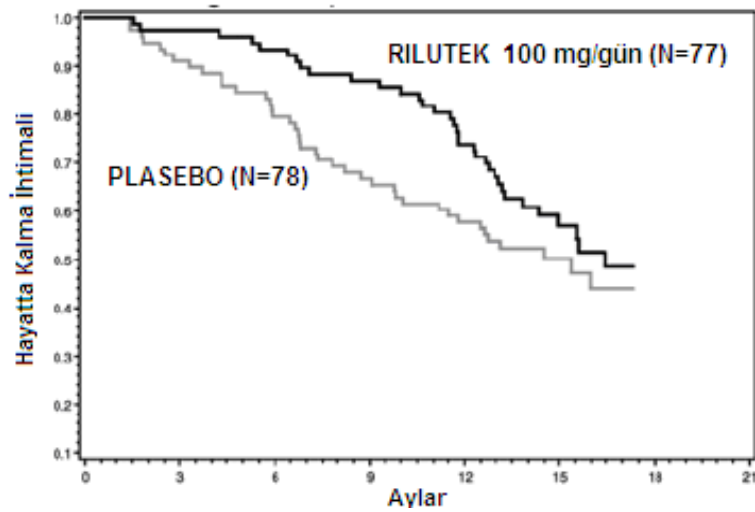
İrk: Sağlıklı Japon ve Kafkas yetişkin erkeklerde günde iki kez tekrarlanan oral uygulamanın sonucundaki riluzolun farmakokinetiklerini ve metabolitini değerlendirmek için yürütülen bir klinik çalışması, Japon ve Kafkas subjeler arasında farmakokinetik parametrelerde belirgin hiçbir farklılık olmadığını göstermiştir.

2.3.5. Klinik Deneyler

Rastgele riluzol verilen hastalarda, rastgele plasebo verilen hastalara göre trakeostomi veya ölüm süresinin daha uzun olmasıyla sonuçlanan, iki adet, yeterli ve iyi kontrollü deneyde ALS'nin tedavisi olarak riluzolin etkisi kanıtlanmıştır.

Bu çalışmalarda, hastalık süresi 5 yıldan az olan, famiyal ya da sporadik ALS'si olan hastalar ve zorlanan vital kapasitesi %60'tan daha fazla veya buna eşit olan bir taban çizgisi kullanılmıştır. Fransa ve Belçika'da gerçekleştirilen bir çalışmada 155 ALS hastası, rastgele olarak 100 mg/gün (günde iki defa 50 mg) riluzol ya da plasebo verildikten sonra en az 13 ay (maksimum süre 18 ay) izlenmiştir.

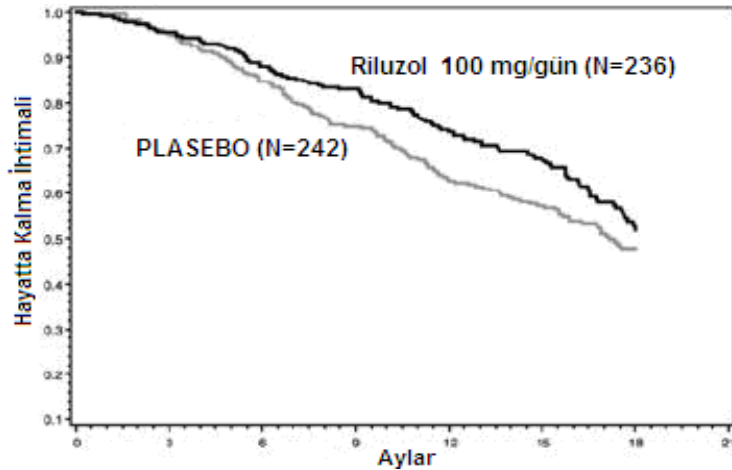
Aşağıdaki Şekil 6, ölüm ya da trakeostomi zamanı için hayatta kalma eğrilerini göstermektedir. Dikey eksen, tedavi başlangıcını izleyen farklı zamanlarda (yatay eksen) trakeostomi olmadan hayatta olan bireylerin oranını temsil etmektedir. Bu hayatta kalma eğrilerinin, çalışma protokolünde (Log-sıra sınaması $p=0,12$) belirtilen analizle değerlendirildiğinde istatistiksel olarak belirgin farkı olmamasına rağmen başka bir uygun analizle (Wilcoxon testi $p=0,05$) farkın, belirgin olduğu bulunmuştur. Görüldüğü üzere çalışma, riluzol verilen hastaların hayatta kalmasında erken bir artış olduğunu göstermiştir. Çalışma sırasında tedavinin başarısız olduğu hastalar içinde (trakeostomi ya da ölüm) yaklaşık 90 günlük medyan hayatta kalmada tedavi grupları arasında bir farklılık vardı. Çalışmanın sonunda ölüm oranında istatistiksel olarak belirgin hiçbir farklılık yoktu.



Şekil 6. Kaplan-Meier Hayatta kalma Eğrileri

Hem Avrupa hem de Kuzey Amerika'da gerçekleştirilen ikinci çalışmada rastgele olarak 50, 100, 200 mg/gün riluzol ya da plasebo verildikten sonra 959 ALS hastası, en az 1 yıl (Kuzey Amerika'daki merkezlerde) olmak üzere 18 aya kadar (Avrupa'daki merkezlerde) izlenmiştir.

Aşağıdaki Şekil 7, rastgele olarak 100 mg/gün (günde iki defa 50 mg) riluzol ya da plasebo verilen hastaların ölüm ya da trakeostomi zamanı için hayatta kalma eğrilerini göstermektedir. Bu hayatta kalma eğrilerinin, çalışma protokolünde (Log-sıra sınaması $p=0,12$) belirtilen analizle değerlendirildiğinde istatistiksel olarak belirgin farkı olmamasına rağmen başka bir uygun analizle (Wilcoxon testi $p=0,05$) farkın, belirgin olduğu bulunmuştur. İstatistiksel olarak plasebodan ayırt edilemeyen 50 mg/gün riluzolün sonuçları ile temelde 100 mg/gün'le aynı olan 200 mg/gün'ün sonuçları, Şekil 2'de gösterilmemiştir. Görüldüğü üzere çalışma, riluzol verilen hastaların hayatta kalmasında erken bir artış olduğunu göstermiştir. Çalışma sırasında tedavinin başarısız olduğu hastalar içinde (trakeostomi ya da ölüm) yaklaşık 60 günlük medyan hayatta kalmada tedavi grupları arasında bir farklılık vardı. Çalışmanın sonunda ölüm oranında istatistiksel olarak belirgin hiçbir farklılık yoktu.



Şekil 7. Kaplan-Meier Hayatta kalma Eğrileri

Her iki çalışmada da riluzol'un erken yaşamı geliştirmesine rağmen kas gücü ölçümlerine ve nörolojik işleve bir faydası olmamıştır.

2.3.6. Endikasyonları

Rilutek amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalarında mekanik ventilasyon gerekli olana dek yaşamı uzatmak amacıyla kullanılır.

Klinik çalışmalar riluzolün ALS hastalarında yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Bu süreç, yaşamakta olan hastaların entübe edilip mekanik solunuma bağlanmadan ve trakeostomi yapılmadan geçirdikleri dönemdir.

Riluzolün motor fonksiyon, akciğer fonksiyonları, fasikülasyonlar, kas gücü ve motor semptomlar üzerinde terapötik yarar sağladığına dair bilgi yoktur. Riluzolün ALS'nin geç dönemlerinde etkili olduğu bildirilmemiştir.

Rilutek'in etkinliği ve güvenliliği sadece ALS hastalarında araştırılmıştır. Bu nedenle riluzol motor nöron hastalıklarının başka formlarında kullanılmamalıdır.

2.3.7. Kontrendikasyonları

Etkin madde veya tabletteki yardımcı maddelere karşı hipersensitivite hikayesi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer hastalıkları olan ya da transaminaz değerleri üst normal sınırın 3 katından fazla olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Gebe ve emziren hastalarda kullanılmamalıdır.

2.3.8. Uyarılar / Önlemler

Karaciğer yetmezliği: Riluzol karaciğer fonksiyonları normal olmayan veya serum transaminaz değerleri (ALT/SGPT; AST/SGOT üst normal sınırın 3 katına kadar), bilirubin ve/veya gamaglutamiltransferaz (GGT) düzeyleri hafifçe artmış hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Başlangıçta bazı karaciğer fonksiyon testlerinin yüksek olması (özellikle bilirubinin artışı) riluzolün kullanılmamasını gerektirir. Hepatit riskinden dolayı serum transaminazlar, ALT de dahil, riluzol tedavisi öncesi

ve tedavi sırasında ölçülmelidir. ALT tedavinin ilk 3 ayında her ay, tedavinin ilk yılının geri kalanında 3 ayda bir ve bundan sonra periyodik olarak ölçülmelidir. ALT düzeyleri artmış olan hastalarda ölçüm daha sık yapılmalıdır. ALT düzeyi üst normal sınırın 5 katına çıktığı takdirde riluzol kesilmelidir. ALT düzeyi üst normal sınırın 5 katına çıkmış olan hastalarda doz azaltılmasıyla ya da yeniden ilaç uygulamasıyla ilgili tecrübe yoktur. Riluzolun bu durumdaki hastalarda yeniden uygulanması önerilmez.

Nötropeni: Hastalar ateşli bir hastalık geçirdikleri takdirde doktorlarına bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Ateşli bir hastalık konusunda gelen uyarıyı dikkate alarak doktor lökosit sayımı yapmalı ve nötropeni tespit edilirse riluzol kesilmelidir.

Çocuklar: Riluzolun çocuklarda ve yetişkinlerdeki nörodejeneratif hastalıklarda etkinlik ve güvenliliği bilinmediği için riluzolün çocuklarda kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği: Böbrek yetmezliği olan hastalarda tekrarlayan doz çalışmaları yapılmamıştır.

2.3.9. Gebelik ve Laktasyonda Kullanım

Gebelik: Gebelik kategorisi: C. Riluzol gebelikte kontrendikedir.

Gebe kadınlarda riluzol tedavisi ile ilgili klinik veriler yetersizdir.

Laktasyon: Riluzol emziren kadınlarda kontrendikedir. Riluzolun insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Araç ve makine kullanımı üzerinde etkisi:

Hastalar, sersemlik ve baş dönmesi olabileceği konusunda uyarılmalı ve araç ve makina kullanmamaları önerilmelidir.

2.3.10. Yan Etkiler

Hepatit, anafilaktoid reaksiyon, anjiyoödem ve pankreatit çok ender olarak bildirilmiştir.

Avrupa ve Kuzey Amerika’da sürdürülen Faz III çalışmasında riluzolun en sık karşılaşılan yan etkileri asteni, bulantı ve karaciğer fonksiyon testlerinin yükselmesi olarak saptanmıştır. Riluzol tedavisi alan hastalarda %11 oranında alanin-aminotransferaz (ALT) düzeyinin üst normal sınırın 3 katından daha fazla yükselmediği görülmüştür. Plasebo grubunda bu oran %4.2’dir. ALT değerlerinin üst normal sınırın 5 katından fazla yükselmesi ise riluzol alan hastalarda % 3.8, plasebo grubunda %1.7 oranında gözlenmiştir. ALT değerlerindeki bu artış, genellikle tedavinin ilk 3 ayında genellikle hafif şekilde meydana gelmiş ve tedavi devam ederken, 2 ila 6 ay içinde üst normal sınırın 2 katına inmiştir. Bu artışlarla beraber nadiren sarılık görülmüştür. ALT değeri üst normal sınırın 5 katına çıkan hastalarda tedavi kesilmiş, ALT düzeyleri 2 ve 4 ay içinde üst normal sınırın 2 katından aşağıya inmiştir.

Aşağıdaki listede günde 100 mg riluzol alan ALS hastalarında %1 ve daha fazla sıklıkla karşılaşılan, plasebo grubuna göre %1 oranında daha sık görülen tüm istenmeyen etkiler ve plasebo grubundan daha sık görülen ciddi istenmeyen etkiler bulunmaktadır:

Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda görülen advers etkiler:

Advers etki bildiren hastaların yüzdesi*

Tablo 1. Riluzolun yan etkileri

Advers etki*	Riluzol 100mg/gün (N=395)	Plasebo (N=406)
Asteni	17.5	11.3
Bulantı	14.2	9.1
Baş ağrısı	6.8	5.7
Karın ağrısı	5.1	3.7
Ağrı	4.8	2.0
Kusma	3.8	1.5
Baş dönmesi	3.3	2.2
Taşikardi	3.0	1.5
Uyku hali	2.0	1.0
Ağız çevresinde parestezi	1.3	0.0

*Riluzolun insidansının plaseboya göre %1 daha yüksek olduğu durumlar

Riluzol tedavisi alan yaklaşık 5000 ALS hastası arasında yaklaşık 3 belirgin nötropeni vakası (mutlak nötrofil sayısı mm³'te 500'den az) görülmüş, bu vakalar riluzol tedavisinin ilk 2 ayında meydana gelmiştir. Bir vakada nötrofil sayısı tedavi sürmekteyken artış kaydetmiştir. İkinci vakada tedavi kesildikten sonra nötrofil sayısı normale dönmüştür. Üçüncü vakada belirgin anemi tabloya eşlik etmiştir.

2.3.11. İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler

Riluzolun diğer ilaçlarla etkileşimini değerlendiren klinik çalışma yapılmamıştır. İnsan karaciğer mikrozom preparatlarının kullanıldığı in vitro çalışmalar CYP 1A2'nin, riluzolun birinci oksidatif metabolizmasında rol oynayan ana izoenzim olduğunu göstermiştir. CYP 1A2 inhibitörleri (kafein, diklofenak, diazepam, nisergolin, klomipramin, fluvoksamin, fenasetin, teofilin, amitriptilin ve kinolonlar) potansiyel olarak riluzol eliminasyonunu azaltabilirken, CYP 1A2 tetikleyicileri (sigara dumanı, kömürde ızgara yiyecekler, rifampisin, omeprazol) riluzol eliminasyonunu arttırabilirler.

2.3.12. Kullanım Şekli ve Dozu

Yetişkinlerde ve yaşlılarda önerilen doz 100 mg'dır (12 saatte bir 50 mg). Daha yüksek günlük dozun ekstra yarar sağladığı bildirilmemiştir. Riluzol tedavisi motor nöron hastalıkları konusunda sadece deneyimi olan uzman doktorlar tarafından başlatılmalıdır.

Özel popülasyonlar:

Çocuklar: Riluzolun çocuklarda ve adolesanlardaki nörodejeneratif hastalıklarda etkinlik ve güvenliliği bilinmediği için riluzolün çocuklarda kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği olan hastalar: Bu popülasyonda tekrarlayan doz çalışmaları yapılmamış olduğu için, böbrek yetmezliği olan hastalarda riluzolün kullanılması önerilmez.

Yaşlılar: Farmakokinetik verilere dayanarak, riluzolün bu popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir talimat yoktur.

2.3.13. Doz Aşımı

İzole vakalarda nörolojik ve psikiyatrik semptomlar, stupor ile beraber akut toksik ensefalopati, koma ve methemoglobinemi gözlenmiştir.

Doz aşımı durumunda semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

2.3.14. Saklama Koşulları

25°C'ın altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan koruyarak saklayınız.

2.3.15. Ticari Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası

Her biri 50 mg riluzol içeren 56 film tabletlik blister ambalajlarda.

Ruhsat sahibi: Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti. No: 209 4. Levent-İstanbul

Üretim yeri: Aventis Intercontinental, 56 route de Choisy au Bac

60205, Compiègne – Fransa

Ruhsat no. ve tarihi: 109/83 – 27.04.2001

Reçete ile satılır.

Prospektüs onay tarihi: 11.08.2006

SB onay tarihi: 11.08.2006 5

2.4. DENEYSEL SPİNAL KORD TRAVMA YÖNTEMLERİ

- **Hemiseksiyon yöntemi:** bu yöntemlere göre daha öngörülebilir yöntemdir. Bu model, insandaki spinal kord yaralanmasının biyomekaniğini en iyi taklit eden

modeldir (74, 75). Bu sebeplerden dolayı biz de çalışmamızda hemiseksiyon yöntemini kullandık. (63, 64, 65, 66).

-Ağırlık düşürme: Standardize edilmiş ilk model çalışma ise 1911 yılında Allen ve ark (67). Tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu modelde, dura üzerine dik açı ile belli bir yükseklikten belirli bir ağırlık tüp içinden düşürülmüş, böylelikle travma oluşturulmuştur. Oluşturulan travmanın şiddeti, (gr-cm) şeklinde ifade edilmiştir (68, 69, 70).

Bu modelin en büyük dezavantajı, posterior kord kompresyonu oluşturmasıdır. Ancak insanlarda, anterior kord kompresyonu daha sık görülür. Ağırlık düşürme modelinin farklı sonuçlara yol açtığı da bildirilmiştir. Bu nedenle biz çalışmamızda bu yöntemi kullanmadık.

-Klip yöntemi: T7-T10 laminaları görülür. T7 seviyesinde total laminektomi uygulanır ve dura materin zedelenmemesine dikkat edilir. Bu seviyede spinal kord standart travma amacıyla 63 g kuvvet uygulayan Yaşargil anevrizma klipi (Aesculap FE 721 K) ile dura ve spinal kordu çepeçevre saracak şekilde bir dakika süreyle sıkıştırılır. Daha sonra klip kaldırılır ve hemostazı takiben insizyon sahası anatomik katlarına uygun olarak kapatılır (71, 72, 73).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Denek için gruplar şu şekilde olacak;

G1: Spinal kord travmasından 12 saat öncesinde ve sonrasında 7 gün riluzol çözücüsü (HCL+ NaOH+SF) (riluzolün sıvı formunu hazırlamak için gereken solüsyon) verilecek grup

G2: Spinal kord travmasından 1 saat öncesinde ve sonrasında 7 gün riluzol çözücüsü verilecek grup

G3: Spinal kord travması sonrasında 7 gün riluzol çözücüsü verilecek grup

G4: Spinal kord travması sonrasında 7 gün Riluzol + riluzol çözücüsü verilecek grup

G5: Spinal kord travmasından 12 saat öncesinde ve 7 gün sonrasında Riluzol+ riluzol çözücüsü verilecek grup

G6::Spinal kord travmasından 1 saat öncesinde ve 7 gün sonrasında Riluzol+ riluzol çözücüsü verilecek grup

G7: Sadece spinal kord travması ve hemiseksiyon oluşturulacak ve hiçbir ilaç verilmeyecek grup

G8:Spinal kord travmasından 48,36,24,12,1 saat öncesinde Riluzol+ riluzol çözücüsü verilecek, travma sonrası ilaç verilmeyecek grup

Riluzol solüsyonunun hazırlanması:

1.25 mg/ml Riluzol için;

325 mg Riluzol =19.5 ml 0.1N HCL de çözüldü + 100 ml SF eklendi => PH=2.39 (SF sonrası)

+0,1N NaOH ile PH=7.05'e getirildi. SF ile 260 ml ye tamamlandı + 260 ml Tween 20 eklendi.

Vehicle (kontrol grubu) için.;

19.5 ml 0.1N HCL + (105.3 ml 0.1N NaOH + 0.550 ml 1N NaOH) + SF ile 260 ml 'ye tamamlandı + 260 Tween 20 eklendi (toplam 520 ml solüsyon)

100 g hayvana => 0.480 ml verilecek (hem Rilüzol hem de Vehicle ve saline için)

6mg/kg için =>

100g rat a 0,6 mg vermek için

1,25 mg/ml den 0.48 ml = 480 ml verilince 0.6mg/100g hayvan

1.25 mg/ml den 100g.a 0.48 ml:480 ml verilecek

Bizim çalışmamızda 0.6 mg/100g/480 ml dozunda uygulama yapıldı.

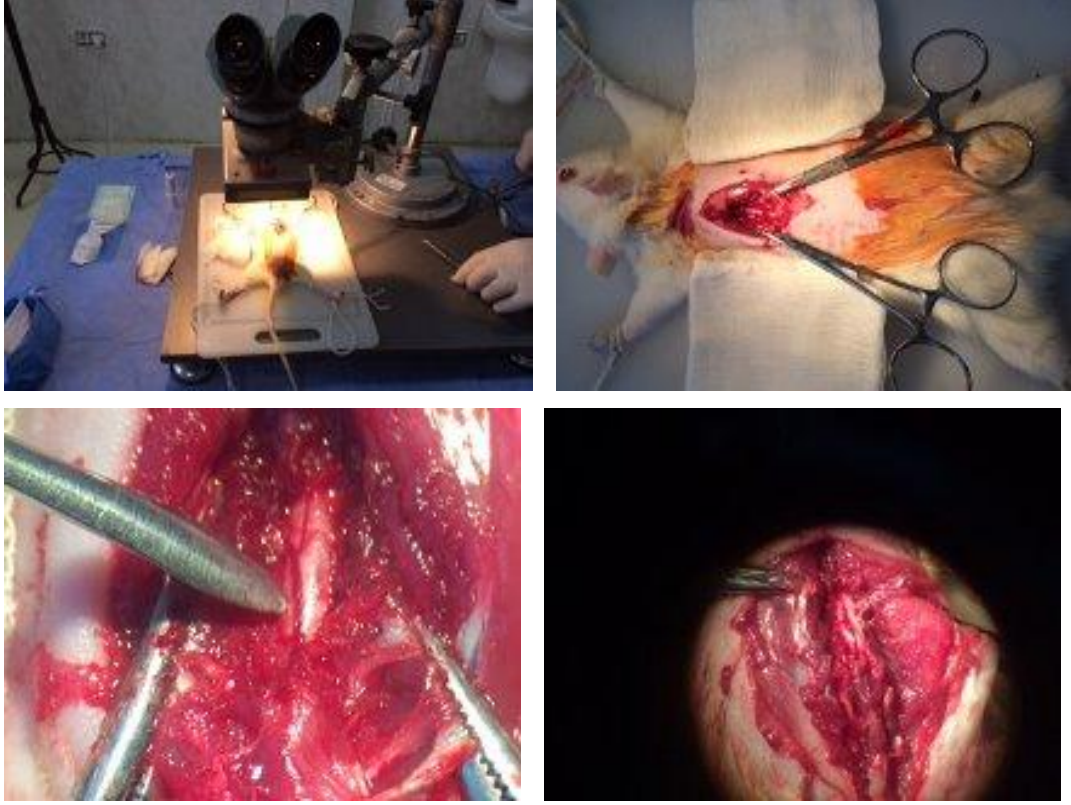
- 1- Gruplar yukarıda tarif edildiği gibi oluşturulup çalışmaya başlanacak.
- 2- Operasyondan 30 dakika önce profilaktik olarak intramüsküler 40 mg/kg Sefazolin (İespor i.m. 1gr flakon) verilecek.

3- Cerrahi geçiren gruptaki tüm ratlara 15 mg/kg Ketamin Hcl (Alfamine %10 enjeksiyonluk çözelti) + 1 mg/kg Ksilazin (Alfazyne %2 enjeksiyonluk çözelti) intramüsküler olarak enjekte edilerek genel anestezi sağlanacaktır. Denekler bireysel kafeslerinde barınacak ve istedikleri kadar su ve gıda temin edilecektir. Tüm ratlara 12 saatlik periyotlarla ışık/karanlık döngüsü uygulanacak ve ortam ısısı 26°C de sabitlenecektir. Çalışma sürecinde enfeksiyon oluşan ve spinal travma oluşturulamayan denekler çalışmadan çıkarılacak.

4- Ratlar bir sabitleme ile masaya yüzükoyun yerleştirilecek. Operasyon bölgeleri tıraş edilecek ve povidon iyot (baticon) ile lokal antisepsi sağlanacak. T5-T11 seviyesinde orta hat insizyonu yapılacak. Cilt, ciltaltı dokular, fasya geçilecek ve paravertebral kaslar laterale künt diseksiyon ile sıyrılacak.

5- T8 spinal kordun görülmesi ve spinal kordu besleyen median kan damarının zarar görmesini engellemek için T 7-9 vertebralara drill ve 1 numara kerrison yardımı ile laminektomi yapılacaktır. Spinal kordun sağ yarımından 1-2 mm uzunluğundaki kısım çıkarılacaktır. Kordun kesilen kısımlarına gel foam uygulanarak kanama kontrolü sağlanacaktır. Cerrahi alanın yakınından subkutan otolog yağ tabakası alınarak laminektomi bölgesine konacaktır. Bu sayede spinal kord ve duraya fibröz yapışıklıkların gelişmesi önlenecektir. Kas tabakası absorbable 3/0 vicryl sütürlerle kapatılacak, cilt 3/0 ipek sütürler ile suture edilecektir. Cerrahi sonrası ratlar termostat ayarlı ısıtıcı pedlerde tamamen uyanana kadar bekletilecektir. Deneklere operasyon sonrası 3 gün süre ile intramüsküler 40

mg/kg /gün Sefazolin (iespor i.m. 1gr flakon) verilerek enfeksiyon oluşumunun önlenmesi amaçlanmaktadır. Refleks idrar davranışı gelişene kadar idrarları günde 2 kez manuel olarak yaptırılacaktır. Tüm deneklere cerrahi sonrası i.m. analjezik (buprenorphine 0.05 mg/kg) ve 5ml saline verilecektir.



şekil 8. Hemiseksiyon yöntemi

6- Haftalık Basso, Beattie, and Bresnahan (BBB) testi (76, 77, 78) ile denekler 2 hafta takip edilecektir. Sonra pentobarbital (200 mg/kg) enjeksiyonu ile sakrifiye edilecektir.

4. BULGULAR

Tablo 2. Gruplar ve kiloları

Report

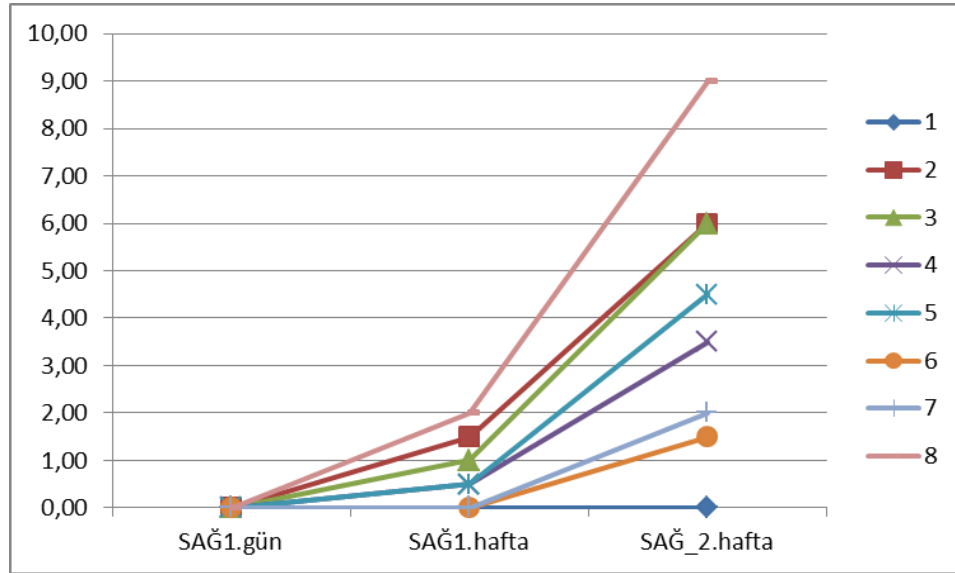
grup	Mean	N	Std. Deviation	Median	Minimum	Maximum
1	223,00	4	9,592	225,00	210	232
2	236,75	4	9,465	240,50	223	243
3	227,75	4	9,032	228,50	216	238
4	232,50	4	7,724	234,00	222	240
5	224,25	4	5,315	222,50	220	232
6	220,00	4	7,832	221,00	210	228
7	239,00	3	12,124	246,00	225	246
Total	228,67	27	10,156	228,00	210	246

32 tane Wistar Albino rat çalışmamıza alındı. Her grubta 4'er adet hayvan ile çalışmaya başlandı. 7. gruptaki ve 6. gruptaki ratlardan birer tanesi 1. hafta sonunda ex oldu. Çalışmaya alınan ratların ortalama kilosunu 228,67(+/- 10) gr olarak geldi (Minimum 210 gr, maksimum 246 gr). Kruskal Wallis testine göre grupların ortalama ağırlıkları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Kruskal Wallis Chi-Square testine grupların kendi içinde klinik farkı gözlenmedi ($p > 0,05$).

Tablo 3. Grupların BBB testi zamanlarındaki klinik değişimleri

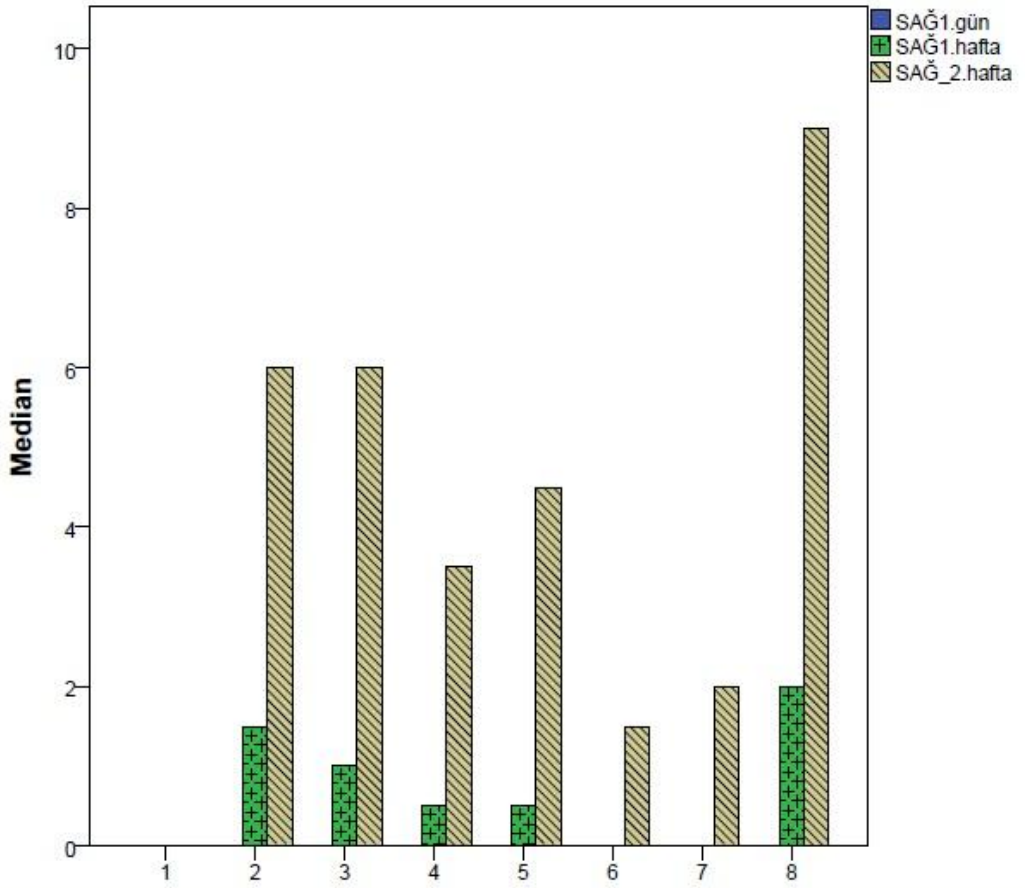
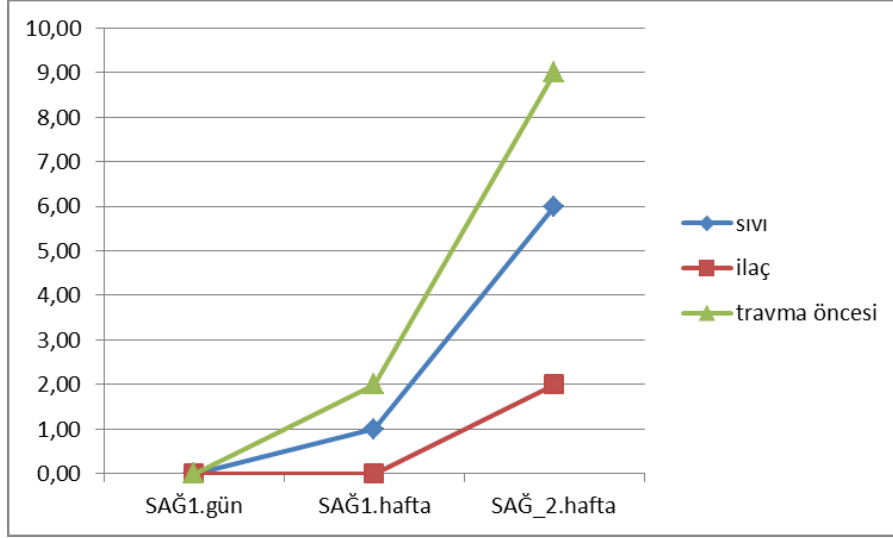
		Report		
grup		SAĞ1.gün	SAĞ1.hafta	SAĞ_2.hafta
1	Mean	,00	1,00	2,75
	N	4	4	4
	Std. Deviation	,000	2,000	5,500
	Median	,00	,00	,00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	0	4	11
2	Mean	,00	1,50	5,50
	N	4	4	4
	Std. Deviation	,000	,577	1,000
	Median	,00	1,50	6,00
	Minimum	0	1	4
	Maximum	0	2	6
3	Mean	,00	1,50	6,50
	N	4	4	4
	Std. Deviation	,000	1,915	5,745
	Median	,00	1,00	6,00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	0	4	14
4	Mean	,00	1,25	3,25
	N	4	4	4
	Std. Deviation	,000	1,893	2,062
	Median	,00	,50	3,50
	Minimum	0	0	1
	Maximum	0	4	5
5	Mean	,00	,75	4,25
	N	4	4	4
	Std. Deviation	,000	,957	4,349
	Median	,00	,50	4,50
	Minimum	0	0	0
	Maximum	0	2	8
6	Mean	,00	,00	2,25
	N	4	4	4
	Std. Deviation	,000	,000	1,893
	Median	,00	,00	1,50
	Minimum	0	0	1
	Maximum	0	0	5
7	Mean	,00	,67	2,33
	N	3	3	3
	Std. Deviation	,000	1,155	2,517
	Median	,00	,00	2,00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	0	2	5

grup		SAĞ1.gün	SAĞ1.hafta	SAĞ_2.hafta
8	Mean	,00	1,67	8,33
	N	3	3	3
	Std. Deviation	,000	,577	6,028
	Median	,00	2,00	9,00
	Minimum	0	1	2
	Maximum	0	2	14
Total	Mean	,00	1,03	4,33
	N	30	30	30
	Std. Deviation	,000	1,299	4,046
	Median	,00	,50	4,50
	Minimum	0	0	0
	Maximum	0	4	14



Şekil 9. Geçen süreye göre gruplardaki BBB puanları

Friedman testi ve Bonferroni düzeltmesine göre grupların BBB testi zamanlarındaki klinik değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$), ($p > 0,00625$).



Şekil 10. Geçen süreye göre gruplarda BBB puanları

Grup 1-2-3 ile grup 4-5-6' nın Mann-Whitney U ve Wilcoxon W testi ile BBB testi puanları karşılaştırılmasında riluzol verilen ve verilmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup 1-2-3 ile grup 8' in Mann-Whitney U ve Wilcoxon W testi ile BBB testi puanları karşılaştırılmasında riluzol verilmeyen gruplar ve sadece travma öncesi riluzol verilen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

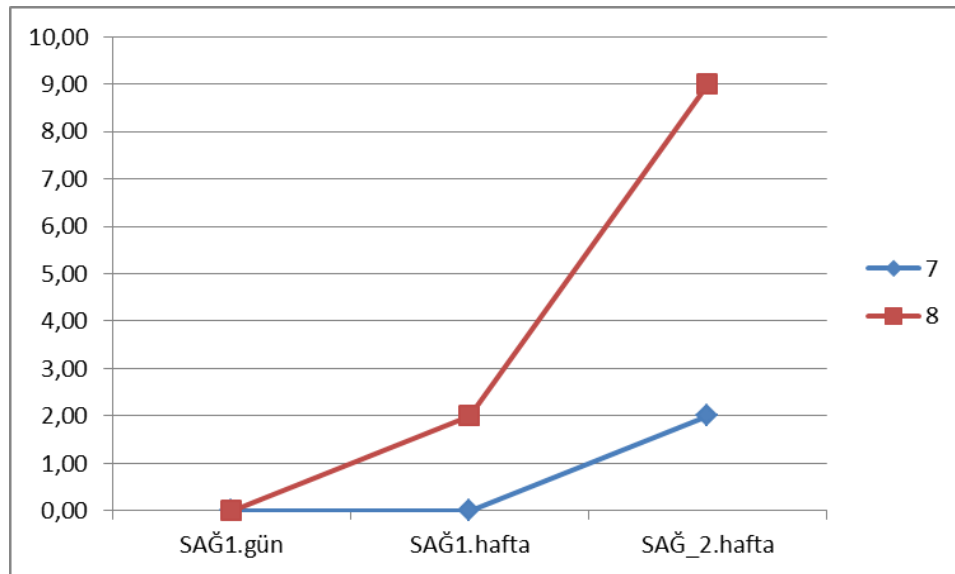
Tablo 4. Geçen süreye göre grup 7 ve 8 karşılaştırması

Report				
grup		SAĞ1.gün	SAĞ1.hafta	SAĞ_2.hafta
7	Mean	,00	,67	2,33
	N	3	3	3
	Std. Deviation	,000	1,155	2,517
	Median	,00	,00	2,00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	0	2	5
8	Mean	,00	1,67	8,33
	N	3	3	3
	Std. Deviation	,000	,577	6,028
	Median	,00	2,00	9,00
	Minimum	0	1	2
	Maximum	0	2	14
Total	Mean	,00	1,17	5,33
	N	6	6	6
	Std. Deviation	,000	,983	5,279
	Median	,00	1,50	3,50
	Minimum	0	0	0
	Maximum	0	2	14

Test Statistics ^{a,b}			
	SAĞ1.gün	SAĞ1.hafta	SAĞ_2.hafta
Chi-Square	,000	7,878	7,568
df	7	7	7
Asymp. Sig.	1,000	,344	,372

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grup



Şekil 11. Geçen süreye göre grup 7 ve 8 karşılaştırması

Sadece spinal kord travması, hemiseksiyon oluşturulan ve hiçbir ilaç verilmeyen grup (G7) ile sadece SKT öncesinde Riluzol verilecek, travma sonrası ilaç verilmeyecek grup karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak 1. Günde ortalama grup 7 ve grup 8'de 0 (sıfır) puan olan ratların 1. Hafta puanlarına G 7'de 0, G8'de 2 puana yükseliş; 2. Hafta sonrasında, G 7'de 2, G8'de 9 puana yükseliş olması riluzolün ratlarda klinik bir iyileşme sağladığının sayısal gerçeklerini göstermektedir.

SKT 'dan 12 saat öncesinde ve sonrasında 7 gün süre ile riluzol verilmeyen grup (G1) ve 12 saat öncesinde ve sonrasında 7 gün süre ile riluzol verilen grup (G5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

SKT 'dan 1 saat öncesinde ve sonrasında 7 gün süre ile riluzol verilmeyen grup (G2) ve 1 saat öncesinde ve sonrasında 7 gün süre ile riluzol verilen grup (G6) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, biz; daha öncesinde deneysel çalışmalarda da nöroprotektif, nörorejeneratif etkisi gösterilen ve spinal kord travması sonrası verilen Riluzolün travma öncesi de verilerek sadece travma sonrası verilen çalışmalara göre nöroprotektif ve nörorejeneratif etkilerde artış olduğunu göstermeye çalıştık. Bu çalışma ile, riluzolün spinal tümör cerrahisi öncesi verilebileceği ve buna bağlı kord hasarı ile oluşabilecek nörolojik defisitinin önüne geçerek motor fonksiyonel iyileşmeye katkı sağlayacağını gösterdik.

Prelinik benzer hayvan çalışmalarında, büyüklüğü, ağırlığı ve kord yapısı yapılabilecek en küçük ve en uygun hayvan olması nedeniyle biz de çalışmamızı ratlar üzerinde yaptık. Benzer çalışmalar daha çok dişi ratlarda yapılmış olduğundan, biz de çalışmamızda diğer çalışmalara göre cinsiyete bağlı fark olmaması için dişi ratları tercih ettik (79).

Riluzol'un SKT`de yinelenen dozlarda kardiyovasküler ve respiratuar yan etki oluşturmayacak efektif dozu 4-6-8 mg/ kg olarak saptanmış ve uygulanmıştır (79, 80). Biz de çalışmamızda 6mg /kg dozunda ilaç uygulaması yaptık.

İnsandaki çalışmalarda her 12 saatte bir verilen, 25 ile 100 mg aralığındaki bir dozda farmakokinetikler, lineerdir. Yüksek yağlı bir öğün, EAA'yı yaklaşık %20 ve yüksek kan seviyelerini yaklaşık %45 azaltarak absorpsiyonu düşürür. Yinelenen dozlardan sonra riluzolun ortalama eliminasyon yarı ömrü, 12 saattir (CV=%35). Çoklu doz uygulamasıyla riluzol, plazmada yaklaşık iki kat fazla birikir ve kararlı duruma 5 günden kısa sürede ulaşılır.

Riluzol spinal kord travması olan ya da olmayan tüm hayvanlarda spinal korda hızlıca penetre olur. Yongchao Wu ve arkadaşlarının (79) yaptıkları çalışmada; Spinal kord travması olmayanlarda 15. Ve 30. Dakikalarda 8mg/kg dan uygulanan tek doz riluzol sonrası kord içi riluzol konsantrasyonu 7.74 – 1.46 lg/g ve 10.42 – 1.91 lg/g. Spinal kord travması olanlarda travma sonrası 15. Ve 30. dakikalarda 8mg/kg dan uygulanan tek doz riluzol sonrası kord içi riluzol konsantrasyonu 2.92 – 0.53 lg/g and 8.31 – 0.96 lg/g olarak tespit edilmiş. Riluzol konsantrasyonu enjeksiyondan 9 saat sonra yüksek dozlara (> 10 lg/g) ulaşmış. SKT

sonrası riluzolun farmakokinetiği değişir. Travmaya uğramayan ratlara göre travmaya uğrayan ratlarda riluzolun eliminasyonu yavaşlar. Riluzol SKT`li ratlarda 25.1–31.6 saatte elimine olurken SKT olmayanlarda 9.2–10.3 saatte elimine olduğu gösterilmiş (79).

Riluzolün yinelenen dozlardan sonra SKT`li ve SKT`siz ratlarda farklı farmakokinetik profil vardır. SKT`li ratlarda yinelenen dozlardan sonra riluzolun plazma konsantrasyonu 5.83 mg/mL, spinal kord konsantrasyonu 34.2–38.8 mg/g olarak bildirilmiştir. Travmaya maruz kalmamış ratlarda plazma konsantrasyonu 3.21 lg/mL, spinal kord konsantrasyonu 16.6–16.7 lg/g olarak bildirilmiştir. SKT`li ikiye katlanarak arttırılan dozlarda riluzol verilen ratlarda ilacın yarılanma ömrünün uzadığı gösterilmiştir (79). Tüm bu bilgiler de bize riluzolün farmokokinetiğinin hastanın travmalı olup olmamasına değişiklik gösterdiğini vurgulamaktadır.

Biz de çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi travma sonrası yinelenen dozlarda ilaç verilen ve diğer çalışmalarda olmayan, çalışmamızda vurgulamak istediğimiz travma öncesi yinelenen dozlarda ilaç verilen (8. grup) gruplar oluşturduk.

Benzer çalışmalarda 3, 4, 6`lı gruplar oluşturulmuş. Biz de 4`l gruplar halinde çalışmamızı yaptık.

Çalışmamızda hemiseksiyon yöntemi ile travma oluşturduk. Diğer yöntemler ağırlık düşürme ve klip yöntemidir.

Benzer çalışmalarda riluzol 7 gün boyunca sabah akşam verilmiş. Biz de travma sonrası 7 gün boyunca sabah akşam 12 saat ara ile ilaç verdik. Bizim alışmamızda ayrıca nöroprotektif ve nörorejeneratif etkiyi arttırabilme ihtimalini göstermek için travma öncesi ilaç verdik. Riluzolün çalışmalarda bildirilen ortalama yarı ömrünün 12 saat olarak belirtilmesi neden ile biz de ilaç uygulamalarını 12 saat ara ile uyguladık.

BBB (Basso, Beattie, and Bresnahan) lokomotor skorloma testi ratlarda SKT sonrası sık kullanılan bir testtir (76,77,78,80).

SKT sonrası ilk gün, 1. hafta ve 2. hafta sonrasında ratlardaki nörorejenerasyonu gözlemlemek amacı ile BBB (Basso, Beattie, and Bresnahan) lokomotor skorlama testi ile denekler 2 hafta boyunca takip edildi.

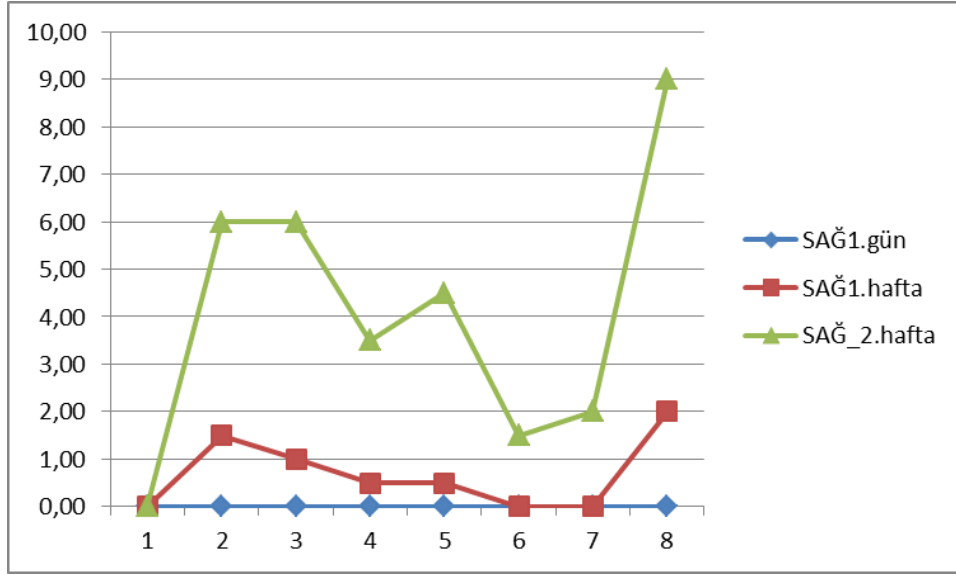
Riluzolun etki şekli tam olarak bilinmemekle birlikte bilinen etkileri glutamat salınımında engeller, voltaja bağlı sodyum kanallarının inaktive eder, uyarıcı amino asit reseptörlerindeki transmitter bağlanımını izleyen, hücre içi olaylara müdahale eder. Tüm bu mekanizmalarla nöroprotektif ve nörorejeneratif etki gösterir (59, 81, 82, 83). Biz ve bazı araştırmacılar SKT oluşturarak riluzolun klinik etkili sonuçlarını göstermiştir. Bu ve benzeri çalışmalar da insanda yapılan çalışmalara örnek teşkil etmektedir (84, 85).

Omurilik yaralanması sonrasında hücrelerdeki sodyum ve glutamatın artışı, hücre zararına ve bozuk ya da engelli hücre sinyaline yol açabilir. Amiyotrofik lateral skleroz hastalığının ilerlemesini yavaşlatan riluzol ilacının, hayvan modellerinde omurilik yaralanması sonrası motor fonksiyonu geliştirdiği ve azalmış kan akımının sebep olduğu hücre ölümü kaybını azalttığı görülmüştür (86).

Riluzol sodyumun hücrelere girişini bloke eder (Bu, sinir fonksiyonunu zayıflatabilir) ve omurilik yaralanması sonrası koruyucu miyelin tabakaları yok olan ya da zarar gören, geride kalan aksonlardaki hücre sinyalini artırabilir (87, 88, 89).

Bilim insanları, omurilik yaralanması sonrası salınımı fazlasıyla artan glutamatı hedef alan ilaçları araştırmaktadırlar. Aşırı glutamat, hücre ölümüne ve sinir sinapsları boyunca sinyal aktarımının blokesine yol açar (79, 80, 90).

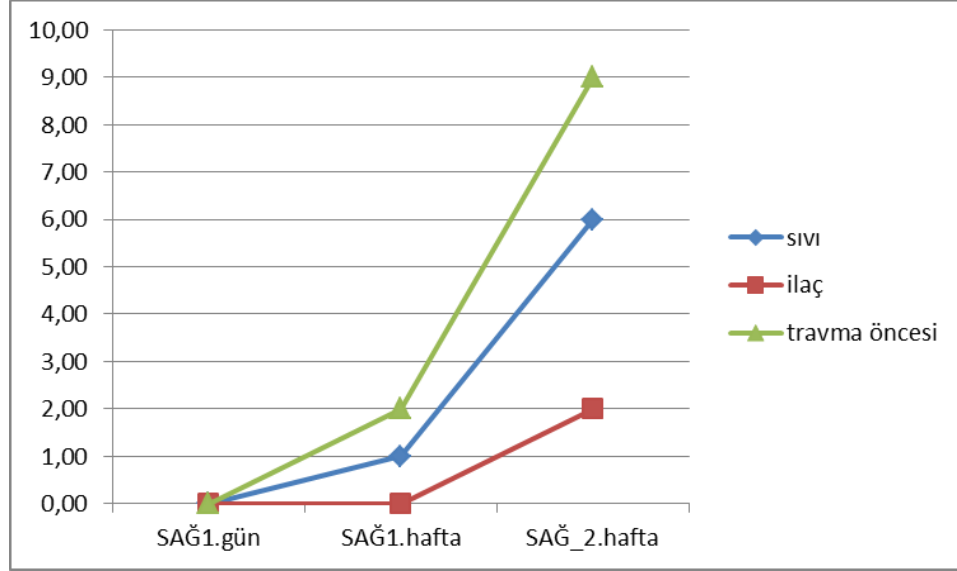
Grup	SAĞ1.gün	SAĞ1.hafta	SAĞ 2.hafta
1	0,00	0,00	0,00
2	0,00	1,50	6,00
3	0,00	1,00	6,00
4	0,00	,50	3,50
5	0,00	,50	4,50
6	0,00	0,00	1,50
7	0,00	0,00	2,00
8	0,00	2,00	9,00



Şekil 12. Geçen süreye göre gruplarda BBB puanları

Friedman testi ve Bonferroni düzeltmesine göre grupların BBB testi zamanlarındaki klinik değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$), ($p > 0,00625$).

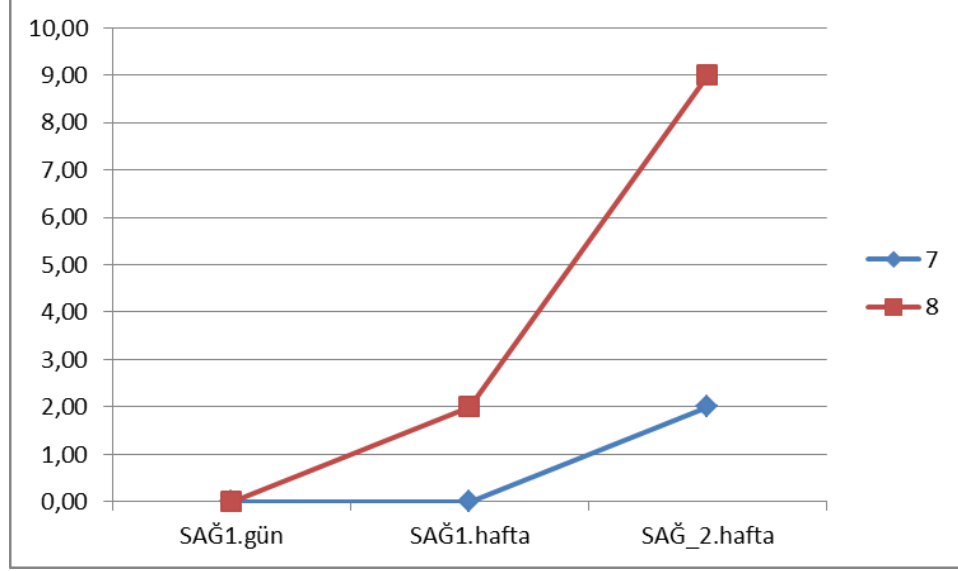
grup2	SAĞ1.gün	SAĞ1.hafta	SAĞ_2.hafta
sıvı	0,00	1,00	6,00
ilaç	0,00	0,00	2,00
Travma öncesi	0,00	2,00	9,00



Şekil 13. Grup 1-2-3, grup 4-5-6 ve grup 8'in BBB testi puanları

Grup 1-2-3 ile grup 4-5-6'nın Mann-Whitney U ve Wilcoxon W testi ile BBB testi puanları karşılaştırılmasında riluzol verilen ve verilmeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup	SAĞ1.gün	SAĞ1.hafta	SAĞ_2.hafta
7	0,00	0,00	2,00
8	0,00	2,00	9,00



Şekil 14. Travma sonrası geçen süreye göre 7. ve 8. grubun BBB skorları

Sadece spinal kord travması, hemiseksiyon oluşturulan ve hiçbir ilaç verilmeyen grup(G7) ile sadece SKT öncesinde Riluzol verilecek, travma sonrası ilaç verilmeyecek grup karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Ancak 1. Günde ortalama grup 7 ve grup 8’de 0 (sıfır) puan olan ratların 1. Hafta puanlarına G 7’de 0, G8’de 2 puana yükseliş; 2. Hafta sonrasında, G 7’de 2, G8’de 9 puana yükseliş olması riluzolün ratlarda klinik bir iyileşme sağladığının sayısal gerçeklerini göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu güne kadar elde edilen bilgilerle omurilik yaralanmalarının patofizyolojisi tamamen aydınlatılabilmiş değildir. Omurilik yaralanmasında lokal ya da uzak hasarı önlemede (nöral koruma) veya iyileştirmede (rejenerasyon) tedavi halen bulunamamıştır. Güvenli bir ilaç ya da yaralanmış omuriliği tekrar çalışır hale getirecek bir rejenerasyon protokolü ya da hücre tedavisi bilinmemektedir.

Bu amaçla deneme aşamasında olan Riluzolun nöroprotektif, nörorejeneratif etkisi deneysel çalışmalarda spinal kord travması sonrası verilerek gösterilmiştir. Bizim çalışmada bu ilaç travmadan 48, 36 ve 24 saat önce verilerek sadece travma sonrası verilen çalışmalara göre daha iyi sonuçlara ulaşıldığı klinik olarak gösterilmiştir. Travma öncesinde başlanan riluzol tedavisi sonuçları sadece travma sonrası verilen gruplara göre anlamlı farklı bulunma ihtimali gösterildiği için bu riluzolün spinal tümör cerrahisi öncesi verilebileceği ve buna bağlı kord hasarı ile oluşabilecek nörolojik defisit önüne geçilebileceğini düşündürmektedir.

Spinal travma sonrası rejenerasyon sonuçlarını değiştirebilecek en güncel çalışma kök hücre transplantasyon çalışmalarıdır. Kök hücre transplantasyon çalışmaları omurilik yaralanmalarının tedavisine yeni bir bakış açısı sunmaktadır. Yapılan bu tür çalışmaların yakın sonuçları sunulmuş olsa da çalışmalar devam etmektedir.

Yapılan araştırmalar dejenerasyon ve rejenerasyon süreçlerinin anlaşılması, ideal biyomateryallerin ve kök hücre transplantasyonlarındaki etkin yöntemlerin bulunmasını sağlayacak ve bu yöndeki ilerlemelere ışık tutacaktır.

ÖZET

Spinal kord travması sonrası yaşam kalitesi azalan ve yatağa bağımlı hale gelen insanların fonksiyonel kayıplarını yerine getirmek için çalışmalar her geçen gün artış göstermektedir. Bu çalışmaların başında nörorejenerasyon ile ilgili olanlar önemli bir yer tutmaktadır.

Bizde çalışmamızda 8 gruptan oluşan 32 adet rat üzerinde riluzolün nörorejeneratif ve nöroprotektif etkisi üzerine çalışma yaptık. Çalışmamızda daha önceki çalışmalarda rastlamadığımız travma öncesi 48, 36 ve 24 saat önce ilaç verilen gruplardaki klinik değişime vurgu yapmak istedik.

Yaptığımız deney hayvanı çalışmasında riluzolün 2 haftalık sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik. Ancak özellikle travmadan 48 saat öncesinde riluzol verilen grupta belirgin fonksiyonel geri kazanımları gösteren değerler elde ettik. Bu bilgiler de bize, spinal kord tümör cerrahisi öncesi verilecek riluzol ile fonksiyonel kayıpların minimum, kazanımların ise maksimum düzeye getirmeye yönelik bilimsel yorumlar kazandırmıştır. Bu yöndeki çalışmaların da çok daha pozitif sonuçlar getireceğini konusunda bize ışık tutmuştur.

KAYNAKLAR

1. Marketos SG, Skiadas P: Hippocrates. Spine 24: 1381-1391, 1999
2. Sonntag VKH: History of degenerative and traumatic disease of the spine. In a history neurosurgery. Greenblatt SH (ed). American Association of Neurological Surgeons, Washington, pp 355-371,1997.
3. Kaya M., Bir Kalpain İnhibitörü Olan AK295'in Nöroprotektif Etkilerinin Deneysel Spinal Kord Travması Modelinde İncelenmesi. Uzmanlık Tezi. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul 2005
4. National Institute of Neurological Disorders and Stroke
5. Karamehmetoglu SS, Unal S, Karacan I, Yilmaz H, Togay HS, Ertekin M, Dosoglu M, Ziyal MI, Kasaroglu D, Hakan T: Traumatic spinal cord injuries in Istanbul, Turkey. An epidemiological study. Paraplegia 33(8):469-71, 1995
6. Tator CH: Spine-spinal cord relationship in spinal cord trauma. Clin Neurosurg 49: 479-494, 1991.
7. Tator CH, Fehlings MG: Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. J Neurosurg 75: 15-26, 1991
8. Anderson DK, Meaans ED, Waters TR, Green ES: Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. J Neurosurg 56: 106-113, 1982
9. Hardman JM: Cerebrospinal Trauma. Davis RL, Robertson DM, ed. Textbook of Neuropathology. Baltimore, William-Wilkins: 1212-1215
10. Steven C. Kirshblum, William Waring, Fin Biering-Sorensen,⁴ Stephen P. Burns, Mark Johansen, Mary Schmidt-Read, William Donovan, Daniel E. Graves, Amitabh Jha, Linda Jones, M. J. Mulcahey, and Andrei Krassioukov

Reference for the 2011 revision of the international standards for neurological classification of spinal cord injury J Spinal Cord Med. Nov 2011; 34(6): 547–554.doi: 10.1179/107902611X13186000420242

11. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. A randomised, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. N Engl J Med 1990; 322:1405-1411
12. Gülmen V, Zileli M. Omurilik yaralanmasında farmakolojik tedavi. In: Zileli M, Özer F (eds): Omurilik ve omurga cerrahisi, 2. baskı. İzmir: META Basım ve Matbaacılık Hizmetleri; 2002: 833-839 NASCIS III çalışmasına göre ise yaralanma sonrası ilk 3 saat içinde tedaviye alınan ve 48 saat sürdürülen hastalarda sonuçlar daha iyi bulunmuştur
13. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Methylprednisolone or tirilazad mesylate administration after acute spinal cord injury: 1 year follow up. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS III). J Neurosurg 1998; 89: 699-706
14. Hall ED, Springer JE. Neuroprotection and acute spinal cord injury: a reappraisal. NeuroRx. 2004;1(1):80-100.
15. Atalay B¹, Bavbek M, Cekinmez M, Ozen O, Nacar A, Karabay G, Gulsen S. Antibodies neutralizing Nogo-A increase pan-cadherin expression and motor recovery following spinal cord injury in rats. Spinal Cord. 2007 Dec;45(12):780-6. Epub 2007 Aug 28
16. Feron F, Perry C, Cochrane J, Licina P, Nowitzke A, Urquhart, Geraghty T, Mackay-Sim A: Autologous olfactory ensheathing cell transplantation in human spinal cord injury. Brain (in print), 2005
17. Knoller N, Auerbach G, Fulga V, Zelig G, Attias J, Bakimer R, Marder JB, Yoles E, Belkin M, Schwartz M, Hadani M: Clinical experience using

incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. *J Neurosurg Spine* 3:173-181, 2005

18. Park HC, Shim YS, Ha Y, Yoon SH, Park SR, Choi BH, Park HS: Treatment of Complete spinal cord injury patients by autologous bone marrow cell transplantation and administration of Granulocyte-Macrophage colony stimulating factor. *Tissue Engineering* Vol:11, No: 5/6, 2005
19. Kaptanoglu E, Caner H, Solaroglu I, Kilinc K: Mexiletine treatment-induced inhibition of caspase-3 activation and improvement of behavioral recovery after spinal cord injury. *J Neurosurg Spine* 3:53-56, 2005
20. Li M, Ona VO, Kaul M, et al: Functional role and therapeutic implications of neuronal caspase-1 and -3 in a mouse model of traumatic spinal cord injury. *Neuroscience* 99:333-342, 2000
21. Bunge RP. Schwann cells in central regeneration. *Ann N Y Acad Sci* 1991;633:229-33.
22. Tello F. La influencia del neurotropismo en la regeneracion de los centros nerviosos. *Trab Lab Invest Biol* 9:123-159, 1911
23. Richardson PM, Verge VMK. The induction of a regenerative propensity in sensory neurons following peripheral axonal injury. *J Neurocytol* 15:585-594, 1986
24. Li WW, Setzu A, Zhao C, Franklin RJ Minocycline-mediated inhibition of microglia activation impairs oligodendrocyte progenitor cell responses and remyelination in a non-immune model of demyelination. *J Neuroimmunol.* 2005 Jan;158(1-2):58-66
25. Cardoso MM, Franco EC, de Souza CC, da Silva MC, Gouveia A, Gomes-Leal W. Minocycline treatment and bone marrow mononuclear cell transplantation after endothelin-1 induced striatal ischemia. *Inflammation.* 2013 Feb;36(1):197-205. doi: 10.1007/s10753-012-9535-5

26. Agrawal S K, Fehlings MG: Role of NMDA and non NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* 17: 1055-1063, 1997
27. Swapan KR, Edward LH, Naren LB: Calpain in the pathophysiology of spinal cord injury: neuroprotection with calpain inhibitors. *Brain Res.Reviews* 42: 169-185, 2003
28. King CE¹, Rodger J, Bartlett C, Esmaili T, Dunlop SA, Beazley LD. *Exp Neurol.* 2007 May;205(1):48-55. Epub 2007 Jan 25. Erythropoietin is both neuroprotective and neuroregenerative following optic nerve transection. *Exp Neurol.* 2007 May;205(1):48-55. Epub 2007 Jan 25
29. Sargin D¹, Friedrichs H, El-Kordi A, Ehrenreich H. Erythropoietin as neuroprotective and neuroregenerative treatment strategy: comprehensive overview of 12 years of preclinical and clinical research. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010 Dec;24(4):573-94. doi: 10.1016/j.bpa.2010.10.005. Epub 2010 Nov 29
30. Xiong M, Chen LX, Ma SM, Yang Y, Zhou WH. *Dev Neurosci.* 2013;35(1):17-27. doi: 10.1159/000346324. Epub 2013 Feb 26.
31. Xiong M, Chen LX, Ma SM, Yang Y, Zhou WH. Short-term effects of hypothermia on axonal injury, preoligodendrocyte accumulation and oligodendrocyte myelination after hypoxia-ischemia in the hippocampus of immature rat brain. *Dev Neurosci.* 2013;35(1):17-27. doi: 10.1159/000346324. Epub 2013 Feb 26. PMID:23446161
32. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Oct;15(5):287-92. doi: 10.1016/j.siny.2010.05.005. Epub 2010 Jun 19
33. Lasarzik I¹, Winkelheide U, Thal SC, Benz N, Lörscher M, Jahn-Eimermacher A, Werner C, Engelhard K. Mild hypothermia has no long-term impact on

- postischemic neurogenesis in rats. *Anesth Analg*. 2009 Nov;109(5):1632-9. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181bab451
34. Pui Ng W, Cartel N, Roder J, et al. Human nervous system myelin inhibits neurite outgrowth. *Brain Res* 720:17-24, 1996
 35. Cifra A, Nani F, Nistri A. Riluzole is a potent drug to protect neonatal rat hypoglossal motoneurons in vitro from excitotoxicity due to glutamate uptake block. *Eur J Neurosci*. 2011 Mar;33(5):899-913. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07579.x. Epub 2011 Feb 17. PMID:21324003
 36. Cifra A, Nani F, Nistri A. Riluzole is a potent drug to protect neonatal rat hypoglossal motoneurons in vitro from excitotoxicity due to glutamate uptake block. *Eur J Neurosci*. 2011 Mar;33(5):899-913. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07579.x. Epub 2011 Feb 17. PMID:21324003
 37. Bogaert E¹, d'Ydewalle C, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 Jul;9(3):297-304.
 38. Stevenson A¹, Yates DM, Manser C, De Vos KJ, Vagnoni A, Leigh PN, McLoughlin DM, Miller CC. Riluzole protects against glutamate-induced slowing of neurofilament axonal transport. *Neurosci Lett*. 2009 Apr 24;454(2):161-4. doi: 10.1016/j.neulet.2009.02.061. Epub 2009 Mar 3. PMID:19429076
 39. Simard JM, Tsybalyuk O, Keledjian K, Ivanov A, Ivanova S, Gerzanich V. Comparative effects of glibenclamide and riluzole in a rat model of severe cervical spinal cord injury. *Exp Neurol*. 2012 Jan;233(1):566-74. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.11.044. Epub 2011 Dec 8.
 40. Bogaert E¹, d'Ydewalle C, Van Den Bosch L. Amyotrophic lateral sclerosis and excitotoxicity: from pathological mechanism to therapeutic target. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010 Jul;9(3):297-304

41. Namiki J, Tator CH: Cell proliferation and nestin expression in the ependyma of the adult rat spinal cord after injury. *J Neuropat Exp Neurol* 58:489-498, 1999
42. Kaptanoglu E, Aydin Z, Ayten M, Sargon MF Acute spinal cord injury: spinal cord regeneration and stem cell applications *Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation* . 1 October 2008
43. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 260: 920- 926, 1993
44. Zhang L, Thomas WJ. Nanotechnology and nanomaterials: Promises for improved tissue regeneration. *Nano today* 4: 66- 80, 2009
45. Türk Nöroşirürji Dergisi, 2005, Cilt: 15, Sayı: 1, 33-38) (Siesjö BK, Memezawa H, Smith ML: Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol* 5: 755-767, 1991
46. Albers GW, Goldberg MP, Choi DW. N-methyl-D-aspartate antagonists: Ready for clinical trial in brain ischemia. *Ann Neurol* 25: 398-403, 1989
47. Levi MS, Brimble MA. A review of neuroprotective agents. *Curr Med Chem* 2004;11:2383-2397
48. Brassai A, Suvanjeiev R, Bán E, Lakatos M. Role of synaptic and nonsynaptic glutamate receptors in ischaemia induced neurotoxicity. 2014 Dec 22. pii: S0361-9230(14)00196-8. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.12.007
49. Siesjö BK, Memezawa H, Smith ML: Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol* 5: 755-767, 1991
50. Nishizawa Y: Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci* 69: 369-381, 2001
51. Levi MS, Brimble MA. A review of neuroprotective agents. *Curr Med Chem* 2004;11:2383-2397.

52. Farooqui AA, Horrocks LA: Excitatory amino acid receptors, neural membrane phospholipid metabolism and neurological disorders. *Brain Res Rev* 16: 171-191, 1991
53. Nishizawa Y: Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci* 69: 369-381, 2001
54. Lucas Dr, Newhuse JP: The toxic effect of sodium Lglutamate on the inner layers of the retina. *JAMA Arch Ophthalmol* 58: 193-201, 1957
55. Choi DW: Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1: 623-634, 1988
56. Lney JW, Sharpe LG: Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science*. 1969 Oct 17;166(903):386
57. Nishizawa Y: Glutamate release and neuronal damage in ischemia. *Life Sci* 69: 369-381, 2001
58. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. I. Pathophysiology. *J Neurosurg* 77: 169-184, 1992
59. Osterholm JL, Frazer GD: Pathophysiologic consequences of brain ischemia. Wilkins RH, Rengachary SS (ed), *Neurosurgery*, cilt 2, 2. baskı.; McGraw-Hill, 1996: 2033-2037
60. Siesjö BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. II. Mechanisms of damage and treatment. *J Neurosurg* 77: 337-354, 1992
61. Siesjö BK, Memezawa H, Smith ML: Neurocytotoxicity: pharmacological implications. *Fundam Clin Pharmacol* 5: 755-767, 1991
62. Mcmillan M, pritchard ga, miller lg: characterisation of ca⁺⁺-mobilizing excitatory amino acid receptors in cultured chick cortical cells. *eur j pharmacol* 189: 253-266, 1990

63. Yagüe JG, humanes-valera d, aguilar j, foffani g. functional reorganization of the forepaw cortical representation immediately after thoracic spinal cord hemisection in rats. *exp neurol.* 2014 jul;257:19-24. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.03.015. epub 2014 mar 28.
64. T. H. Hsieh, A J. Y. Tsai, A Y. N. Wu, A I. S. Hwang, BT. I. Chenc And J. J. J. chen at time course quantification of spastic hypertonia following spinal hemisection in rats. *neuroscience* 167 (2010) 185–198.
65. Celichowski J¹, Kryściak K, Krutki P, Majczyński H, Górka T, Sławińska U. Time-related changes of motor unit properties in the rat medial gastrocnemius muscle after the spinal cord injury. II. Effects of spinal cord hemisection. *J Electromyogr Kinesiol.* 2010 Jun; 20(3):532-41. doi: 10.1016/j.jelekin.2009.07.003. Epub 2009 Aug 12.
66. Atalay B¹, Bavbek M, Cekinmez M, Ozen O, Nacar A, Karabay G, Gulsen S. Antibodies neutralizing Nogo-A increase pan-cadherin expression and motor recovery following spinal cord injury in rats. *Spinal Cord.* 2007 Dec;45(12):780-6. Epub 2007 Aug 28
67. Allen AR: Surgery of experimental lesion of spinal cord equivalent to crush injury of fracture dislocation of spinal column. Preliminary report. *JAMA* 57: 877-880, 1911
68. Senturk S¹, Gurcay AG, Bozkurt I, Gurcan O, Eroglu H, Turkoglu OF, Bodur E, Bavbek M. Effects of tadalafil-Type-V phosphodiesterase enzyme inhibitor- On rats with spinal trauma *Br J Neurosurg.* 2014 Nov 7:1-6
69. Barbosa MO, Cristante AF, Santos GB, Ferreira R, Marcon RM, Barros Filho TE) Neuroprotective effect of epidural hypothermia after spinal cord lesion in rats. *Clinics (Sao Paulo).* 2014 Aug;69(8):559-64
70. Zhang Qin, Huang Chen, Meng Bin, Tang Tiansi, Yang Huilin Changes in autophagy proteins in a rat model of spinal cord injury *Chin J Traumatol.* 2014;17(4):193-7

71. Ebru Polat, Necati Gökmen, Elvan Öçmen, Alper Bağrıyanık, Mahir Kuyumcu, Atalay Arkan Ratlarda Oluşturulan Medulla Spinalis Travma Modelinde Aktive Protein C'nin Nöroprotektif Etkinliğinin Araştırılması *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2012; 40(4):212-221 doi:10.5222/JTAICS.2012.212
72. Jin W, Ming X, Hou X, Zhu T, Yuan B, Wang J, Ni H, Jiang J, Wang H, Liang W. Protective effects of erythropoietin in traumatic spinal cord injury by inducing the Nrf2 signaling pathway activation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014 May;76(5):1228-34. doi: 10.1097/TA.0000000000000211
73. Ni H, Jin W, Zhu T, Wang J, Yuan B, Jiang J, Liang W, Ma Z. J Spinal Cord Med. 2014 Jan 3. Curcumin modulates TLR4/NF-κB inflammatory signaling pathway following traumatic spinal cord injury in rats. *J Spinal Cord Med.* 2014 Jan 3
74. Grosso MJ¹, Matheus V, Clark M, van Rooijen N, Iannotti CA, Steinmetz MP. Effects of an immunomodulatory therapy and chondroitinase after spinal cord hemisection injury. *Neurosurgery.* 2014 Oct;75(4):461-71. doi: 10.1227/NEU.0000000000000447.
75. (Zamani F¹, Amani-Tehran M, Latifi M, Shokrgozar MA, Zaminy A. Promotion of spinal cord axon regeneration by 3D nanofibrous core-sheath scaffolds. *J Biomed Mater Res A.* 2014 Feb;102(2):506-13. doi: 10.1002/jbm.a.34703. Epub 2013 Aug 7.)
76. D. Michele Basso, Michael S. Beattie, and Jacqueline C. Bresnahan a Sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats *journal of neurotrauma* volume 12, number 1, 1995
77. Stephen W. Scheff, Donald A. Saucier, and Mary E. Cam a statistical method for analyzing rating scale data: the bbb locomotor score *journal of neurotrauma* volume 19, number 10, 2002
78. Tarcisio Eloy Pessoa de Barros Filho, Alessandra Eira Iague Sleiman Moli. Analysis of the sensitivity and reproducibility of the basso, beattie, bresnahan

(bbb) scale in wistar rats clinics 2008;63(1):103-8 basic research orthopedics institute, faculdade de medicina da universidade de são paulo - são paulo/sp. brazil.

79. Yongchao Wu, Kajana Satkunendrarajah, Yang Teng, Diana S.-l. Chow, Josef Buttigieg, and Michael G. Fehlings. Delayed post-injury administration of riluzole is neuroprotective in a preclinical rodent model of cervical spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma* 30:441–452 (march 15, 2013) doi: 10.1089/neu.2012.2622
80. Y. Wu, K. Satkunendrarajah and M. G. Fehlings. Riluzole improves outcome following ischemia–reperfusion injury to the spinal cord by preventing delayed paraplegia. *Neuroscience* 265 (2014) 302–312.
81. Schwartz G, Fehlings MG (2001) Evaluation of the neuroprotective effects of sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg* 94:245–256. Schwartz G, Fehlings MG (2002a) Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole. *Prog Brain Res* 137:177–190
82. Wu Y, Satkunendrarajah K, Teng Y, Chow DS, Buttigieg J, Fehlings MG (2013) Delayed post-injury administration of riluzole is neuroprotective in a preclinical rodent model of cervical spinal cord injury. *J Neurotrauma* 30:441–452.
83. Baptiste DC, Fehlings MG (2006) Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma* 23:318–334.)
84. Michael G. Fehlings, M.D., Ph.D.,¹ Jefferson R. Wilson, M.D.,¹ Ralph F. Frankowski, Ph.D.,² Elizabeth G. Toups, M.Sc.,³ Bizhan Aarabi, M.D.,⁴ James S. Harrop, M.D.,⁵ Christopher I. Shaffrey, M.D.,⁶ Susan J. Harkema, Ph.D.,⁷ James D. Guest, M.D., Ph.D.,⁸ Charles H. Tator, M.D., Ph.D.,¹ Keith D. Burau, Ph.D.,² Michele W. Johnson, M.D.,⁹ and Robert G. Grossman, M.D.³ Riluzole for the treatment of acute traumatic spinal cord injury: rationale

for and design of the NACTN Phase I clinical trial. *J Neurosurg Spine (Suppl)* 17:151–156, 2012

85. Diana S. L. Chow, Ph.D.,¹ Yang Teng, B.S.,¹ Elizabeth G. Toups, M.S.,² Bizhan Aarabi, M.D.,³ James S. Harrop, M.D.,⁴ Christopher I. Shaffrey, M.D.,⁵ Michele M. Johnson, M.D.,⁶ Maxwell Boakye, M.D.,⁷ Ralph F. Frankowski, Ph.D.,⁸ Michael G. Fehlings, M.D., Ph.D.,⁹ and Robert G. Grossman, M.D.² Pharmacology of riluzole in acute spinal cord injury. *J Neurosurg Spine (Suppl)* 17:129–140, 2012
86. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH (2007) Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*:CD001447.)
87. Schwartz G, Fehlings MG (2002b) Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole. In: *Progress in Brain Research*, vol. 137 (McKerracher, L. et al., eds), pp 177–190: Elsevier Science B.V
88. Wu Y, Satkunendrarajah K, Teng Y, Chow DS, Buttigieg J, Fehlings MG (2013) Delayed post-injury administration of riluzole is neuroprotective in a preclinical rodent model of cervical spinal cord injury. *J Neurotrauma* 30:441–452.)
89. Frizzo ME, Dall'Onder LP, Dalcin KB, Souza DO (2004) Riluzole enhances glutamate uptake in rat astrocyte cultures. *Cell Mol Neurobiol* 24:123–128.)
90. Frizzo ME, Dall'Onder LP, Dalcin KB, Souza DO (2004) Riluzole enhances glutamate uptake in rat astrocyte cultures. *Cell Mol Neurobiol* 24:123–128.