

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OMURİLİK BASISİNDE  
RİLUZOLE VE MAGNEZYUM SÜLFAT TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİNİN MRG VE PATOLOJİK İNCELEME İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Orhan Yıldız**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Doç. Dr. Özen Karadağ**

**SİVAS**

**2008**

**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL OMURİLİK BASISİNDE  
RİLUZOLE VE MAGNEZYUM SÜLFAT TEDAVİSİNİN  
ETKİNLİĞİNİN MRG VE PATOLOJİK İNCELEME İLE  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Orhan Yıldız**

**Danışman Öğretim Üyesi  
Doç. Dr. Özen Karadağ**

**SİVAS**

**2008**

Bu alışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı  
(CÜBAP) tarafından desteklenmiřtir (CÜBAP Proje No: T-355).

## **İÇİNDEKİLER**

## **Sayfa No**

• TEŞEKKÜR	ii
• ÖZET	iii
• İNGİLİZCE ÖZET	iv
• SİMGELER ve KISALTMALAR	v
• TABLOLAR	vi
• ŞEKİLLER	vii
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	2
1. OMURİLİK YARALANMA MODELLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ	3
2. OMURİLİK YARALANMASI MODELLERİ	5
3. OMURİLİK YARALANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	8
4. AKUT OMURİLİK YARALANMASININ PATOFİZYOLOJİSİ	10
4.1. AKUT OMURİLİK YARALANMASINDA BİRİNCİL YARALANMA MEKANİZMALARI	12
4.2. AKUT OMURİLİK YARALANMASINDA İKİNCİL YARALANMA MEKANİZMALARI	13
5. OMURİLİK YARALANMASINDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ	18
• GEREÇ VE YÖNTEM	21
1. GEREÇLER	21
2. YÖNTEM	21
2.1. DENEY PROTOKOLÜ	21
2.2. CERRAHİ İŞLEM	22
2.3. MOTOR İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
2.4. YAPISAL HASARIN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE HACİMİN HESAPLANMASI	25
2.5. HİSTOPATOLOJİK HASARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	26
2.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	27
• BULGULAR	28
1. MOTOR İŞLEVLER	28
2. YAPISAL HASAR	31
3. HİSTOPATOLOJİK HASAR	33
• TARTIŞMA	37
• SONUÇ	41
• KAYNAKLAR	42

## TEŞEKKÜR

Tıp eğitiminde bana emeği geçen tüm hocalarıma ve beyin ve sinir cerrahisi alanında beni yetiştiren, ilgilerini eksik etmeyen, bitirme tezimi hazırlamamda deneyim ve bilgileriyle bana destek olan Doç. Dr. Özen Karadağ'a teşekkür ederim. Prof. Dr. H. Zafer Kars, Doç. Dr. Mustafa Gürelık ve Yard. Doç. Dr. Ünal Özüm'e beyin ve sinir cerrahisi eğitimime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim. İhtisas sürem boyunca beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, teşekkür ederim.

Araştırmanın patolojik incelemesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Reyhan Eğilmez'e, radyolojik çalışma aşamasındaki katkılarından dolayı Yard. Doç. Dr. Cesur Gümüş'e, farmakoloji alanındaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Şahin Yıldırım'a ve çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Yard. Doç. Dr. Ziyet Çınar' a teşekkür ederim.

## ÖZET

Omurilik yaralanmalarında mortalite ve morbidite yönünden sonuçların kötü olması, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri bulmak ve geliştirmek için omurilik yaralanmasının fizyopatolojisini incelemeye yöneltmiştir. Bu nedenle, insan omurilik yaralanmalarına benzer modelleri hayvanlarda oluşturmak gereksinimini doğmuştur.

Klinik durumların çoğunda olduğu gibi travmadan sonra omuriliğe basının, ikincil yaralanma sürecine katkıda bulunan başlıca faktör olarak ortaya çıktığı hipotezinden yola çıkıldı. Bu çalışmadaki amacımız; ikincil hasar sonucu oluşan nöral doku yitimini en aza indirmektir. Bunun için nöron koruyucu etkileri bilinen ilaçların tavşan modelinde oluşturulan omurilik hasarı sonrası işlevsel düzelmeye üzerindeki etkisini saptamaya çalıştık.

Çalışmamızda tedavi gruplarından II. Gruba işlemden hemen sonra tek doz 8mg/kg riluzole; III. Gruba işlemden hemen sonra tek dozda 300 mg/kg MgSO<sub>4</sub> ve 8 mg/kg riluzole birlikte verildi. Hedefimiz her iki tedavinin omurilik hasarının iyileşmesine katkısını saptamaktır. Deneklerin baskı sonrası ortalama Tarlov puanları karşılaştırıldı. İlk günlerde tedavi gruplarındaki deneklerin arka ayakların motor işlevleri hızla iyileşirken, kontrol grubunda işlevsel iyileşme daha yavaştı. İlk günlerde motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasında saptanan fark istatistiksel olarak önemli bulundu.

II. ve III. Grupların 21. günde çekilen manyetik rezonans görüntülerinden (MRG) hesaplanan lezyon hacim oranlarıyla, I. Gruba ait MRG'de hesaplanan lezyon hacim oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Deneklerden 21. gün sonunda alınan omurilik örnekleri histopatolojik olarak incelendi. Hemotoksilen-Eozin, luksol fast mavisi ve immün histokimyasal boyama yöntemleri uygulandı. Tedavi uygulanan gruplardaki nöronların baskıya bağlı iskemiden daha az etkilendiği görüldü.

Sonuç olarak epidural omurilik basısıyla oluşturulan kısmi omurilik hasarında, basının kaldırılmasından sonra yapılan MgSO<sub>4</sub> ve riluzole tedavisinin nörolojik kayıpların düzelmesinde yararlı olduğu saptandı.

**Anahtar Sözcükler:** Riluzole, MgSO<sub>4</sub>, omurilik basısı, travma, tavşan

## SUMMARY

Spinal cord injuries resulting in severe mortality and morbidity have led researchers to do further studies on spinal cord injuries to find and develop new treatment strategies through developing animal models of the spinal injury.

In this study, based on the assumption that spinal cord compression after trauma may be the major contributing factor of secondary injury processes, we aimed to minimize neural tissue loss which occurs as a result of secondary spinal cord injuries. We tried to establish the relationship between the spinal cord injury and the functional development on a rabbit model by applying medications with previously proved neural preserving effects.

Immediately after the compression, Group II (treatment group) was given a bolus of 8mg/kg riluzole while Group III (Treatment group) was given 300mg/kg MgSO<sub>4</sub> and 8mg/kg riluzole together. Our goal was to establish the contribution of both treatment strategies to the improvement of spinal cord injury. After compression mean Tarlov scores of both groups were compared. During the first few days, hindlimb motor function improved markedly in treatment groups whereas it was slower in control group. The difference in hindlimb motor function improvement between these two groups during the first few days was found to be statistically significant.

The difference between lesion volume rates on MRI taken on day 1 after compression and those taken on day 21 after the treatment was found statistically significant.

Spinal cord sections obtained from the rabbits on day 21 were stained with Hemotoxilin-Eosin, Luxol fast blue, and immuno histochemical methods. In the treatment group, neurons were less effected by ischemia due to compression.

As a result, we established that high-dose MgSO<sub>4</sub> and riluzole treatment after decompression was useful in the improvement of partial neurological loss produced by epidural cord compression.

**Key words:** Riluzole, MgSO<sub>4</sub>, spinal cord compression, trauma, rabbit

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AMPA	2-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propianat
ATP	Adenozin Tri-Fosfat
Ca <sup>+2</sup>	Kalsiyum
cm	Santimetre
dk	Dakika
DTP	Düzenlenmiş Tarlov Puanlaması
eNOS	Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz
g	Gram
H-E	Hematoksilen-Eozin
IM	İntra musküler
iNOS	İndüklenebilen Nitrik Oksit Sentetaz
K+	Potasyum
LFM	Luksol fast Mavisi
mg	Miligram
MgSO <sub>4</sub>	Magnezyum Sülfat
Mhz	Megahertz
mm	Milimetre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUP	Motor Uyarılmış Potansiyeller
Na+	Sodyum
NMDA	N-metil-D-Aspartat
nNOS	Nöral Nitrik Oksit Sentetaz
NOS	Nitrik Oksit Sentetaz
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Artery Angioplasty
®	Ticari kayıtlı marka
sn	Saniye
SUP	Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller
T1 A	T1 Ağırlıklı
T2 A	T2 Ağırlıklı



<b><u>TABLULAR</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo I: Omurilik yaralanma modellerinin tarihsel gelişimi	4
Tablo II: Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap	11
Tablo III: Omurilik yaralanmasında bölgesel fizyolojik değişiklikler	12
Tablo IV: İnsan omurilik yaralanmasında birincil hasar mekanizmaları	13
Tablo V: Omurilik yaralanmasında ikincil hasar mekanizmaları	14
Tablo VI: Düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemi	25
Tablo VII: I. Grup Düzenlenmiş Tarlov puanları	28
Tablo VIII: II. Grup Düzenlenmiş Tarlov puanları	29
Tablo IX: III. Grup Düzenlenmiş Tarlov puanları	29
Tablo X: I. Grup lezyon oranı değerleri	31
Tablo XI: II. Grup lezyon oranı değerleri	31
Tablo XII: III. Grup lezyon oranı değerleri	32
Tablo XIII: I. Grup H-E ve LFM boyama sonuçları	35
Tablo XIV: II. Grup H-E ve LFM boyama sonuçları	35
Tablo XV: III. Grup H-E ve LFM boyama sonuçları	35
Tablo XVI: iNOS immün histokimyasal inceleme sonuçları	36

<b><u>SEKİLLER</u></b>	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1: Laminektomi sonrası duranın görülmesi	23
Şekil 2: PTCA kateteri ucunun epidural aralığa yerleştirilmesi	24
Şekil 3: PTCA kateterinin basınç kontrollü inflatör ile şişirilmesi	24
Şekil 4: MRG’de T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyel kesitlerde lezyonun görünümü	26
Şekil 5: I, II ve III. Grupların motor işlevlerini gösteren DTP ortalama $\pm$ standart sapma eğrileri	30
Şekil 6: MRG’ de lezyon oranlarının ortalama $\pm$ standart sapma değerleri	32
Şekil 7: Beyaz maddede iskemik nekroz, köpüklü histiyositler	33
Şekil 8: Gri maddede kırmızı nöronlar, hiperemi	34
Şekil 9: LFM ile boyamada iskemik nöronların görünümü	34
Şekil 10: iNOS ile nükleuslarda şiddetli sitoplazmik boyanma	36

## GİRİŞ

Omurilik yaralanması, mortalitesi ve morbiditesi yönünden bireysel, sosyal ve ekonomik yaşamı olumsuz yönde etkileyen önemli bir olaydır. Omurilik yaralanması sonucu kişiler paraparezik olarak günlük işlerini yapabilen hafif derecede sakatlanmış bireyler olabileceği gibi, tetraplejik olup yeterli solunumu olmayan tamamen bakıma muhtaç bireyler de olabilirler. Bunun yanı sıra hasta ve yakınlarının karşılaştıkları bu durumu ve ortaya çıkardığı sonuçları kabullenmeleri oldukça zor olmaktadır.

Omurilik yaralanması olan hastaların tedavisinde kullanılan birçok ilacın yanında, çeşitli cerrahi girişimler yapılmış, ancak bu girişimler nörolojik işlevlerin düzelmesinde önemli bir katkı sağlamamıştır. Omurilik yaralanmasının bu denli kötü etkilerinin olması, bütün gelişmelere rağmen tam anlamıyla tedavi edilememesi klinisyenleri ve araştırmacıları yeni tedavi arayışlarına yöneltmektedir. Araştırmacılar bir yandan omurilik yaralanmasında rol oynayan fizyopatolojik olayları araştırırken, diğer yandan bulunan yeni fizyopatolojik mekanizmalardan hareket ederek yeni tedavi yöntemleri keşfetmeye çalışmaktadırlar. İşte tüm bu çabalar için insan omurilik yaralanmalarına benzer modelleri hayvanlarda oluşturmak gereksinimi vardır.

Bu çalışmada amacımız, deneysel bir modelde omuriliğe bası yaparak oluşturulan lezyon ile basının kaldırılmasından sonra deneklere uygulanan ilaç tedavisi sonrası, patolojik ve radyolojik olarak lezyonu ve çevresindeki sağlam kalabilmiş nöral dokuların ortaya konması ve işlevsel düzelmeyi saptamaktır.

## GENEL BİLGİLER

Omurilik yaralanmasının, hastaların ömür boyu süren tedavi ve bakım masrafları, işgücü ve gelir kayıpları ile yaşadıkları sosyal ve psikolojik problemler göz önüne alındığında, hastayı, ailesini ve ülke ekonomisini etkileyen ciddi bir sağlık problemi olduğu ortaya çıkmaktadır. Omurilik yaralanmaları üzerine yapılan birçok araştırma olmasına rağmen, tam bir tedavi seçeneği halen bulunamamıştır (37, 70).

Omurilik yaralanmasının, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki insidansı yılda 8 000–10 000 yeni vaka, prevalansı her yıl 30–50/1 000 000 olarak bildirilmektedir. Hastaların % 64-80'i erkektir ve % 61'i 16–30 yaşları arasındadır. Olguların yaklaşık yarısı nörolojik açıdan tam hasara sahiptir. Tam hasarın ise % 54'ü kuadripleji ve % 46'sı parapleji şeklindedir (62).

Travmatik omurilik yaralanmalarının en yaygın nedenleri sıklık sırasına göre; motorlu araç kazaları (yaklaşık % 50), düşmeler, ateşli silah yaralanmaları veya kesici-delici aletlerle oluşmuş yaralanmalar ve spor kazalarıdır. En sık etkilenen bölge servikal ve dorsolomber bileşkedeki omuriliktir (16, 17, 62).

Meyer'in 2195 omurga kırıklı serisinde % 43 kadar çoklu organ yaralanması, % 20 kafa travması bulunmaktadır (17). Omurga kırıkları % 30 kafa travması, % 16–18 göğüs travması, % 10 karın travması, % 9–10 da uzun kemik ve pelvis kırıkları ile birlikte bulunur. Görülüyor ki omurga kırıkları gerek birlikte olan travmalar ile gerekse nörolojik komplikasyonlar ile gerçekten çok ciddi tıbbi ve sosyal sorun oluşturmaktadır (17).

Ülkemizde omurilik yaralanmasına ait epidemiyolojik çalışmaların sayısı azdır. Yapılan bir çalışmada, omurilik yaralanma insidansı İstanbul'da milyonda 21, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ise milyonda 16,9 olarak saptanmıştır. En sık omurilik yaralanma sebebi olarak yüksekte düşme saptanmış, bunu İstanbul'da trafik kazaları Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise ateşli silah yaralanmaları izlemiştir (38).

Omurilik birçok nöronu ve çeşitli biyolojik sistemi kontrol ettiği için, omurilik yaralanması sonrasında birçok sistemde bozukluklar meydana gelebilmektedir (37, 39).

Omurilik yaralanmasında birincil yaralanmayı izleyen ve karmaşık olayları içeren ikincil yaralanma da bulunur. İkincil yaralanmada altta yatan olaylar iskemi, hücre içi asidoz,  $Ca^{+2}$  iyon yoğunluğundaki değişimler, sitotoksik mediyatörler, glutamat toksisitesi, hücre zarlarında serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu gibi olaylardır (37, 39).

Omurilik yaralanmasının etkin tedavisindeki gelişmeler, omurilik yaralanmasına eşlik eden patofizyolojik değişiklikleri anlamamıza bağlıdır. İnsan omuriliğinin karmaşıklığı, büyüklüğü ve kemik yapı ile korunmuş olması bizim akut travmaları iyi değerlendirmemizi zorlaştırmaktadır. Bugüne kadar sunulan yeni nörofizyolojik ve görüntüleme teknikleri, insanda akut omurilik yaralanmasını belirlemede sınırlı güce sahiptir (49). Omurilik yaralanmasının fizyopatolojisini anlamak için omurilik yaralanmalarında görülen kan akımı ve metabolik değişikliklerin deneysel hayvan modellerinde gösterilmesi gerekmektedir.

## **1. OMURİLİK YARALANMASI MODELLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ**

Omurilik yaralanmasının patofizyolojisini araştırmak ve nöron koruyucu ajanların etkilerini araştırmak için çeşitli deneysel modeller kullanılmıştır. İlk kez Galen II. yüzyılda omurilik kesisi yapmıştır (82). Allen, 1911 yılında omurilik üzerine yüksekte ağırlık düşürerek deneysel omurilik yaralanması oluşturmuştur (4). Tarlov 1953'te epidural aralıkta balon şişirerek omurilik yaralanması oluşturmuştur (39). Rivlin ve Tator, 1978'de omuriliği ekstradural olarak anevrizma klibi ile sıkıştırmıştır (39). Watson, 1986 da lazer ile omurilik kesisi yapmıştır (76). Stokes ve Reier, 1990'da omuriliğe yapılacak darbenin şiddetini ve hızını önceden belirleyip darbe sonunda öngörülen travmanın olup olmadığını denetleyen elektromekanik bir cihaz geliştirmiştir (66). Omurilik yaralanması modellerinin tarihsel gelişimi Tablo I'de görülmektedir.

**Tablo I: Omurilik yaralanması modellerinin tarihsel gelişimi**

<b>Araştırmacı</b>	<b>Tarih</b>	<b>Model</b>
Galen	II. yüzyıl	Omurilik kesisi
Watson	1891	Köpekleri yüksekte düşürme
Allen	1911	Omurilik üzerine ağırlık düşürme
Mc Veigh	1923	Omurilik üzerine parmakla basma
Tarlov	1953	Epidural aralıkta balon şişirme
Fontaine	1954	Klemp ile omuriliği sıkıştırma
Rivlin	1978	Omuriliği anevrizma klibiyle sıkıştırma
Watson	1986	Omurilikte lazer ile kesi oluşturma
Benzel	1990	Omurgayı klemp ile sıkıştırma
Stokes	1990	Elektromekanik kontüzyon

Faden, omurilik yaralanmasında hayvan modellerindeki farklılığın en aza indirgenmesi gerektiği vurgulamaktadır (21). Omurilik yaralanması modelinde travma düzeyi, mekanik faktörler, tür ve cinsiyet farklılıkları önemli parametrelerdir. Travmanın şiddeti, ilaç etkisini değerlendirme çalışmalarında en önemli parametredir.

İdeal hayvan modelleri için şu ölçütler önerilmiştir (82):

- 1- Travmada, doku hasarı ya da nöronal işlev bozukluğu, hayvandan hayvana değişmez şekilde oluşturulabilmeli, travma sonrası değerlendirilecek parametrelerdeki değişkenlikler kabul edilebilir sınırlarda olmalı, klinik çalışma başlamadan önce bu sınırlar belirlenmelidir.
- 2- Hayvan modelindeki kaçınılmaz yan etkiler (cerrahi yaralanma, anestezi ajanlarının etkisi, metabolik ve hemodinamik değişiklikler) en aza indirilmeli, çalışma başlamadan olası etkiler tanımlanmalıdır.
- 3- Çalışmanın sonuçları tekrarlanabilir ve sayısal hale getirilebilir olmalıdır.

## 2. OMURİLİK YARALANMASI MODELLERİ

Omurilik yaralanması modelleri Tator tarafından sınıflandırılmıştır (73, 74).

### A) Travmatik yaralanma

#### 1- Akut kinetik bası

Klip

Balon

Omurga kırığı

Darbeli cihaz

Ağırlık düşürme

#### 2- Akut statik bası

#### 3- Akselerasyon-deselerasyon

#### 4- Germe

#### 5- Yatay düzlemde kesi

### B) Travmatik olmayan yaralanma

#### 1- İskemik hasar

#### 2- Tümör basısı

#### 3- Kimyasal hasar

#### 4- Fiziksel hasar

### **Kliple bası modeli**

Rivlin ve Tator tarafından 1978'de geliştirilmiştir. Mekanik travma yanında damarsal etkilenme ile iskemiye de yol açar. Laminektomi sonrası omuriliğin lateralinden konan anevrizma klipi ile belli bir süre omurilik sıkıştırılır. Maliyeti düşüktür. Önceden belirlenmiş şiddette yaralanma elde edilebilir. Klip kapanma gücü ve bası süresi değiştirilerek farklı şiddetlerde yaralanma oluşturulabilir. Klip basısı çevresel olduğu için insandaki travma tipine daha uygundur. Yalnız küçük hayvanlara uygulanabilir (39).

### **Balonla bası Modeli**

Oro ve ark. sıçanlarda laminektomi yapıp spinoz çıkıntılara tutturulan bir balon bası aletini tanımlamıştır (55). Tarlov ve Klinger köpeklerde omurilik ve kauda equina yaralanması için ekstradural balon basısı tekniğini kullanmışlardır (68, 69).

Kobrine ve ark. maymunlarda T6 seviyesinde ekstradural balon ile bası yapmışlardır. Balonun şişirilme hızına bağlı olarak işlevlerin düzelmesini araştırmışlardır. 1 dakika bası uygulanan hayvanlarda işlevler 1 saatte geriye dönmüştür (42).

### **Omurga kırığı modeli**

Benzel tarafından 1990'da tarif edilmiştir (8). İnsan omurilik yaralanmasında omurga ve bağ dokusunun etkisi olduğu düşünülerek omurganın da hasar gördüğü bir model olarak öngörülmüştür. L1 düzeyinde lateral yaklaşımla vena kava ve abdominal aorta omurgadan sıyrılır. DeBakey aort klemp, bir bacağı omurganın ventraline, diğer bacağı da omurganın dorsaline gelecek şekilde yerleştirilir. Klemp 20 sn, 3 diş sıkıştırılır, sıçanın arka bacaklarında spazm görülür, klemp serbestleştirilir. Bu modelde kompresyon gücü sabittir. Farklı tür deneklerde farklı yaralanma yaratır. Aynı tür hayvanların omurga kalınlıkları arasındaki değişiklikler, sonucu etkileyebilir (24, 25, 26).

### **Darbeli cihaz modeli**

Anderson tarafından 1982'de geliştirilmiştir (6). Bu yöntemde omurilikte oluşturulacak yaralanmanın şiddeti ve hızı, birbirinden bağımsız olarak değiştirilebilir. C6 ve C7 spinöz çıkıntıları klemplerle sabitlenir. Laminektomi yapmadan interlaminer aralıktan omurilik yaralanması oluşturulur. Pnömatik bir silindirden itilen shaft, alanı ayarlanabilir bir çerçeveye çarpar, istenen süre boyunca orada kalır. Verilen havanın devamlılığından dolayı travmanın süresi ve hızı sabittir. 1992 de Stokes ve ark. elektromekanik bir cihaz geliştirmişlerdir (65, 66). Bu cihazda omuriliğe çarpan shaftın yer değiştirme miktarı, hızı ve shafta verilen kuvvet, transduserler tarafından ölçülerek bilgisayara verilmekte, sonuçta her travmada omuriliğin ne kadar etkilendiği nicel olarak belirlenmektedir. Bu modelin avantajı transduserlerin kullanılması ile her hayvan için travma şiddetinin nicel olarak belirlenmesidir.

### **Ağırlık düşürme modeli**

Allen, 1911'de ilk kez kedi omuriliğine ağırlık düşürmüştür (4). 1953'te Freeman cam tüp içinden geçen cismi omurilik üzerine konmuş 'impounder' üzerine



düşürerek Allen'ın modelini düzenlemiştir. Cismin düştüğü yükseklik (cm) ile ağırlık (g) çarpılarak omuriliğe uygulanan enerji hesaplanmaya çalışılmıştır (30). Oysa 10 cm'den 40 g ağırlığında cismin düşürülmesi ile ortaya çıkan omurilik hasarı ile 40 cm 10 g ağırlığında cismin düşürülmesi ile oluşan hasar farklıdır (30).

Kinetik enerjinin tamamı omuriliğe aktarılamamaktadır. Cismin cam tüpe sürtünmesi, çevre dokulara enerji dağılımı, cismin omuriliğe birden daha çok kere çarpması, omuriliğin farklı hayvanlarda, farklı segmentlerde farklı çapa, kan akımına ve BOS dolaşımına sahip olması ağırlık düşürme yönteminin dezavantajlarıdır. Birden fazla çarpmayı önlemek için cismin omuriliğe çarptığı an cisim bir mıknatıs tarafından çekilmiştir (29). Aynı şiddette yaralanma elde etmek için omurilik üzerine bir gümüş elektrot yerleştirilmiş, elektrot bir amplifikatöre ve osiloskopa bağlanmıştır. Omuriliğe çarpma anında osiloskopta keskin bir dalga olmuştur. Bu dalganın sayısal değeri omuriliğe çarpan kuvvetle orantılı bulunmuştur (54).

Bu sorunları olmasına karşın ağırlık düşürme modeli en yaygın kullanılan, kolay, nispeten tüm deneklerde değişmez yaralanma yaratan bir modeldir. Kliple bası, balon ile bası ve ağırlık düşürme modelleri bir çalışmada karşılaştırılmıştır. Ağırlık düşürme modelinin klinik modellere daha uygun olduğu bildirilmiştir. Klip ve balon ile bası modellerinde mekanik travma yanında damarsal yaralanma da söz konusudur (39).

### **Yatay düzlemde kesi modeli**

Bu yöntem omuriliğin bisturi ya da lazer ile yatay düzlemde kısmi ya da tam olarak kesilmesidir. Omuriliğin rejenerasyonunu inceleyen araştırmalar için daha uygundur. Çünkü klinik omurilik yaralanmalarına benzememektedir. Kesi olması insan omurilik yaralanmalarında çok nadirdir. Lazer kullanılarak kesilen omuriliklerde bisturi ile kesilenlere göre daha iyi yeni damarlanma görülmektedir. Ayrıca lazer ile yapılan kesilerde cerrahi travma sabittir.

Klinik omurilik yaralanmasında tam kesi nadiren ortaya çıkmasına karşın omurilik yaralanması ile ilgili değerli bilgiler vermesi nedeniyle kesi modelleri son derece önemlidir. Cheng ve ark. omuriliğin bir kısmını çıkartıp, periferik sinir grefti, trofik destek için fibrin yapıştırıcı, asidik fibroblast büyüme faktörleri ile tamir etmişler ve nöral dokularda rejenerasyon olduğunu göstermişlerdir (14, 15).

Bazı kesi modelleri ise traktusların kesilmesini hedefleyecek şekilde özelleştirilmiştir. Li ve ark. seçici dorsal kolon lezyonu oluşturmak için elektrolitik teknik kullanmıştır. Omuriliğin bir tarafındaki kortikospinal traktusu kesmişler ve naklettikleri olfaktor hücrelerin bu traktusta rejenerasyona neden olup olmadığını araştırmışlardır (47). Schwab ve ark. kortikospinal traktusu piramis düzeyinde ortaya koyduktan sonra, mikrocerrahi yöntemle daha seçici kortikospinal traktus lezyonu oluşturmuşlardır (62). Özel traktus kesi modellerinin en önemli sorunu hedeflenen traktusların kesilememesi gibi bir ihtimalinin olmasıdır.

### **İskemik hasar modeli**

Omurilik iskemisi ile ilgili çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Ratlarda sol renal arterin hemen distalinde aortun kapatılması omurilikte iskemi oluşturur (50).

### **Fiziksel hasar modeli**

Sakamoto ve ark. 2 Mhz radyofrekans ısıtıcı çemberi sıçanlarda dorsal kesiyle ortaya koydukları T13-L1 vertebraların üzerine yerleştirmiştir. Proksimal segmente yaptıkları bir laminotomi penceresinden epidural sıcaklığı monitorize etmişlerdir. Isıtma 45–48,5 °C arasında değişen sıcaklıklarda ve 4–10 dakika arasında değişen sürelerde yapılmıştır. Travma sonrası sıçanların arka bacaklarında nörolojik kötüleşme, omurilik kan akımında azalma olduğu, histolojik olarak yaralanmaya ait bulguların ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu yöntem diğer yöntemlere göre daha az invazivdir. Mekanik olarak omurga elemanlarında tahribat oluşturmaz (60).

## **3. OMURİLİK YARALANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Oluşturulan travmanın hayvanlar üzerindeki etkilerinin standart şekilde ölçümü, denenen terapötik etkinin anlaşılmasında ilk koşuldur. Travmanın ve travmalı hayvanda terapötik etkinin sonuçlarının standart ve nicel ölçümü çalışmanın sonuçlarını etkileyecektir. Farklı çalışmalarda farklı araştırmacıların elde ettikleri sonuçların standart olması, bu çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle karşılaştırılmasını kolaylaştıracaktır.

### 3.1. Klinik muayene:

**Tarlov testi:** Tarlov, sıçanın motor işlevlerini 6 dereceye ayırarak öznel muayeneyi nicel hale getirdi. Tam felçli sıçana 0 puan, normal motor davranışı olan sıçana 5 puan verdi (68, 69). Stokes ve Reier, Tarlov'un testini yeniden düzenlediler (66).

**Eğimli yüzey testi:** Rivlin ve Tator 1977'de nicel bir test olan eğimli yüzey (*Inclined table*) testini ortaya koydular. Hayvanın 5 sn süre ile kaymadan kalabildiği en yüksek açıyı hayvanın puanı olarak değerlendirdiler (73, 74).

### 3.2. Histopatolojik inceleme:

Histopatolojik kesitlerde nekroz alanı ve nöronlardaki değişiklikler nicel hale getirilebilir. Bu amaçla değişik boyama yöntemlerinden faydalanılır. Rutin boyama yöntemlerinin yanı sıra, myelindeki değişiklikleri gözlemlemek için LFM ve NO belirlemede immün histokimyasal yöntemlerden faydalanılır (73).

### 3.3. MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme):

Erken patolojik değişikliklerin gösterilmesinde faydalı olduğu bulunmuştur. Omurga kanalı ve paravertebral yumuşak dokuları değerlendirmede, travmanın omuriliğe, intervertebral disk ve ligamanlara etkisini belirlemede en yararlı inceleme yöntemidir. Omurilikte ödem, kanama ve omurilik kesisi sadece MRG ile görülebilir. Akut hematomyeli T2 A kesitlerde hipointens, T1 A kesitlerde izo-hipointens izlenir. Hematomun emilimi sürdükçe T2 A kesitlerde methemoglobine bağlı hiperintensite, en son aşamada ferritin-hemosiderin oluşumu ile hipointensite gelişimi ile seçici tanı konur. Kontüzyonda ise T2 A kesitlerde hiperintens, T1 A kesitlerde hipointens sinyaller görülür (37, 80).

### 3.4. Akson izleyicileri:

Travmanın ve terapötik etkenin omuriliğin özellikli traktuslarına olan olumlu veya olumsuz etkilerini belirlemede kullanılır. Horseradish peroksidaz yöntemi en yaygın kullanılanıdır (76).

### 3.5. Biyokimyasal ölçümler:

Kalsiyum iyonunun hücre içine girişi sitotoksik zinciri başlatır. Kalsiyum iyonunun ölçümü mümkündür. Mikrodiyaliz yöntemi ile omurilikte in vivo laktat, pirüvat, aspartat, glutamat düzeylerinin ölçüm yöntemleri bildirilmiştir. Lipid peroksidasyonun son ürünlerinin nicel ölçümleri yapılabilmektedir. Antioksidan enzim (katalaz, süperoksit dismutaz) düzeylerine bakılabilmektedir (76).

### 3.6. Omurilik kan akımının ölçülmesi:

Ağır omurilik yaralanmasından hemen sonra omurilik kan akımında belirgin bir azalma olur. Omurilik yaralanmasından 1–2 saat sonra travmaya bağlı iskemide ilerleme başlar (15, 73).

### 3.7. Elektrofizyoloji:

**SUP (Somatosensoriyal Uyarılmış Potansiyeller):** Omurilik yaralanmasının şiddetini göstermede önemli bir teknik haline gelmiştir. SUP omurilik yaralanması sırasında dorsal kolondaki aksonlar üzerindeki stresin izlenmesini mümkün kılmaktadır. Travma sonrası SUP ölçümleri sonuçta meydana gelecek iyileşmeyi tahmin etmede iyi bir yöntemdir (81).

**MUP (Motor Uyarılmış Potansiyeller):** Piramidal yolların izlenmesini mümkün kıldığı için motor işlevlerin düzelmesini tahmin etmede SUP'e göre daha değerlidir. Ancak Fehlings rubrospinal, vestibulospinal ve retikulospinal traktusların da MUP'e katkıda bulunduğunu bildirmektedir (24).

## 4. AKUT OMURİLİK YARALANMASININ PATOFİZYOLOJİSİ

Halen omurilik yaralanmasının kabul görmüş deneysel bir modeli yoktur. Araştırmacılar çeşitli yöntemler kullanarak insan omurilik yaralanmasına benzer deneysel model oluşturmaya çalışmaktadırlar. Çeşitli yöntem ve deney hayvanlarının denenmesi ile dokunun travmaya yanıtı incelenmiştir. Bu deney modellerinden elde edilen sonuçlar ile insan omurilik yaralanmasının patofizyolojisi anlaşılmaya çalışılmıştır. Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap Tablo II' de görüldüğü gibi çok hızlı ve karmaşıktır (62).

**Tablo II: Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap**

Olay	Yaralanmadan sonra geçen süre
Kanama	İlk dakikalar
Hızlı nekroz ve apoptozisin ilk piki	İlk saatler
İnflamatuvar hücre infiltrasyonu	6–48 saat
Reaktif mikroglia formasyonu	2 gün–2 hafta
Reaktif astrosit formasyonu	3 gün–2 hafta
Apoptozisin ikinci piki	7. gün
Kavite ve skar oluşumu	2. hafta
Wallerian dejenerasyon	2. hafta

Yaralanmanın ilk dakikalarında gri cevher içindeki kan damarlarının yırtılmaları sonucu oluşan kanama, merkezden çevreye doğru genişleyerek beyaz cevher ve lateral kolona ulaşabilir. Endotelial hücrelerdeki yırtılmalar, sıvı ekstravazasyonunu ve ödemi artırır. Gri maddedeki reaktif hücresel değişiklikler, travmanın ilk bir saatinde meydana gelir. Beyaz maddede nekroz travmanın 4. saatinde başlar (51).

Santral sinir sisteminde akut anoksi veya iskeminin ardından nöral hücre sitoplazmasının büzülmesi, piknozis, nükleol kaybı, Nissl cisimciğinin kaybı ve sitoplazmik eozinofili olur. Bu morfolojik özellikler sonucu oluşan hücreye kırmızı nöron (*red neuron*) denir. Hemotoksilen-Eozin preparatlarında olaydan 12–24 saat sonra izlenir. Sıklıkla nükleus köşeli şekilde olabilir. Deneysel çalışmalarda olaydan 4–8 saat sonra hücre içindeki küçük vakuoller gibi geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler gösterilmiştir. Bir akson kesildikten veya yaralandıktan sonra nükleus çevresindeki sitoplazma soluk ve şişkin hale gelir (52).

Omurilik yaralanmalarında travmanın olduğu anda ortaya çıkan ve omuriliğin kompresyon, kontüzyon veya lacerasyonu ile seyreden duruma birincil yaralanma adı verilir. En sık kontüzyon tipi yaralanmalar görülmektedir (56).

Tablo III'de omurilik yaralanmasında meydana gelen değişiklikler görülmektedir (37).

**Tablo III: Omurilik yaralanmasında bölgesel fizyolojik değişiklikler**

<p><b>1. Sistemik Etkiler (nörojenik şoka bağlı etkiler)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Nabız; önce taşikardi, daha sonra da uzamış bradikardi olur</li> <li>-Kan basıncı; önce hipertansiyon, daha sonra da uzamış hipotansiyon olur</li> <li>-Periferel damarsal direnç azalır</li> <li>-Kardiyak output azalır</li> <li>-Katekolamin düzeyi; önce artar, daha sonra düşer</li> </ul>
<p><b>2. Omurilik mikrosirkülasyonunun yerel damarsal hasarı</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Kapiller ve venüllerin mekanik parçalanması</li> <li>-Kanama; özellikle gri cevherde</li> <li>-Mikrosirkülasyonun kaybı; tromboz ve vazospazm sonucu omurilik kan akımını azalır</li> <li>-Oto-regülasyonun kaybı</li> </ul>
<p><b>3. Biyokimyasal değişiklikler</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Eksitotoksisite; özellikle glutamata bağlı</li> <li>-Nörotransmitter birikimi: Noradrenalin, dopamin gibi</li> <li>-Araşidonik asit serbestleşmesi</li> <li>-Serbest radikal üretimi</li> <li>-Eikosanoitlerin üretimi</li> <li>-Lipid peroksidasyonu</li> <li>-Endojen opioidler</li> <li>-Sitokinler</li> </ul>
<p><b>4. Elektrolit bozuklukları</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- İntrasellüler <math>Ca^{+}</math> artışı</li> <li>- İntrasellüler <math>Na^{+}</math> artışı</li> <li>- Ekstrasellüler <math>K^{+}</math> artışı</li> </ul>
<p><b>5. Ödem</b></p>
<p><b>6. Enerji metabolizmasının bozulması</b></p>
<p><b>7. Apoptosis</b></p>

#### 4.1. Akut omurilik yaralanmasında birincil yaralanma mekanizmaları

Birincil yaralanmanın derecesi, yaralanmaya neden olan gücün etki süresine ve omurilik tarafından emilen enerji miktarına göre değişir (4).

İnsanda birçok mekanizmaya bağlı olarak omurilik yaralanması gelişebilir. Travma anında olan birincil yaralanmaya tıbben müdahale etme şansı yoktur. Omuriliğe yönelmiş fleksiyon, ekstansiyon, dislokasyon veya rotasyon ile ilişkili distraksiyonel kuvvetlerin tümü, nöral yapıların ve/veya bunlara ait damarsal yapıların gerilip yırtılmasına neden olabilir. Her bir yapının hasarı klinik olarak işlev kayıplarına yol açar (5). İnsan omurilik yaralanmasında rol oynayan birincil hasar mekanizmaları Tablo IV’ de gösterilmiştir (74).

**Tablo IV: İnsan omurilik yaralanmasında birincil mekanizmalar**

<b>Mekanik güç</b>	<b>Hasar mekanizması</b>
Darbe ve kalıcı bası	Patlama kırığı, kırıklı çıkık, disk basısı
Darbe ve geçici bası	Hiperekstansiyon
Gerilme	Hiperfleksiyon
Tam kesi	Patlama kırığı, lamina kırığı, çıkık, ateşli silah yaralanması

Diğer olası mekanik bası nedenleri kemik parçaları, ligamanlar ve omurilik kanalı içindeki hematomdur (5).

Birincil yaralanmayı travmanın şiddeti ve oluş şekli belirler. Ancak bunların dışında daha birçok etkenin birincil yaralanma üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (57). Tator ve ark. torakal kırıklarda % 53 olan nörolojik hasar oranının, servikal kırıklarda sadece % 39–47 olduğunu; torakal bölge lezyonlarında % 77,5 olan tam hasar oranının ise torakolomber bölge lezyonlarında % 64,7 ve servikal bölge lezyonlarında ise % 60,4 olduğunu bildirmişlerdir. Bu durumun, torakal bölgenin kan akımının zayıflığı kadar, aynı bölgede kanalın dar oluşuyla da ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (72). Omurilik travmasında lezyon yeri birincil yaralanma üzerine etkili olan faktörlerden biridir. Örneğin, kauda ekuina yaralanmaları, omuriliğin kendisine ait yaralanmalara oranla daha iyi prognoza sahiptir (5).

#### **4.2. Akut omurilik yaralanmasında ikincil yaralanma mekanizmaları**

Akut omurilik yaralanmasında rol oynayan birçok fizyopatolojik mekanizma tanımlanmıştır (74). Bu mekanizmaların hepsinin altında yatan esas patolojik süreç, bozulmuş omurilik perfüzyonu ve hücresel düzeyde enerji yetersizliğidir (5).

İskemi gri cevherde en şiddetli olup, hem kranial hem de kaudale doğru uzanır (5).

Akut omurilik yaralanmasında birincil hasar önlenemez. Ancak birincil hasardan sonra ortaya çıkan ikincil hasarın yan etkilerinden nöronlar korunabilir. Bu nedenle ikincil hasar mekanizmalarının bilinmesi, yeni tedavi yöntemlerine yönelik teorilerin kurulmasını sağlar (37, 73). Akut omurilik yaralanmasında görülen ikincil yaralanma mekanizmaları Tablo V’de özetlenmiştir.

**Tablo V: Omurilik yaralanmasındaki ikincil hasar mekanizmaları**

Sistemik etkiler	Bradikardi, hipotansiyon, periferik damarsal direnç ↓, kalp debisi ↓
Yerel damarsal değişiklikler	Kapiller ve venüllerde parçalanma, kapiller dolaşımında ve omurilik kan akımında ↓ (mekanik etki, tromboz, vazospazm), otoregülasyonda bozulma
Biyokimyasal değişiklikler	Glutamat ↑, noradrenalin ↑, dopamin ↑, araşidonik asit salıverilmesi, serbest radikal oluşumu, eikosanoid oluşumu, lipid peroksidasyonu, endojen opioidler, sitokinler
Elektrolit değişiklikleri	Hücre içi kalsiyum ve Na <sup>+</sup> düzeyi ↑, hücre dışı K <sup>+</sup> düzeyi ↑
Ödem	Mekanik etki ve/veya iskemiye bağlı hücre içi sodyum ↑
Enerji metabolizması	ATP üretimi ↓

Omurilik yaralanmasında nörojenik şokun nedeni, sempatik tonus azalması, vagusun anormal kardiyak etkisiyle bradikardi gelişmesidir (34). Omurilik yaralanması sonrasında bu sistemik olumsuzluklarının iyi bilinmesi ve tedavisi, omurilikteki mevcut iskeminin daha da derinleşmemesi açısından çok önemlidir.

#### 4.2.1. Yerel damarsal hasar:

Omurilik yaralanması sonrası venüllerde ve kapillerlerde akım bozulur. Mikrosirkülasyonun bozulmasında, doğrudan mekanik etkiye bağlı ortaya çıkan vazospazm yanında travma sonrası açığa çıkan katekolaminler, glutamat ve prostaglandinlere bağlı vazospazm da etkili olmaktadır (74).

Omurilik yaralanmasında sıklıkla görülen ve etkisi dramatik şekilde hissedilen olaylardan en önemlisi, posttravmatik erken dönemde ortaya çıkan ve ilerleme gösteren kanamadır. Kanamanın yerleşimi çoğunlukla gri maddedir ve oluş mekanizması, darbeye bağlı olarak mekanik kuvvetlerin kapiller, arteriol veya venüllerde yarattığı doğrudan hasardır. Doğrudan travma etkisinden anterior servikal arter ve anterior spinal arter gibi büyük arterler genellikle kurtulmaktadır. Yapılan



anjiyografik çalışmalarda arterler ve geniş arteriollerin açık olarak görülmesi bu görüşü desteklemektedir (40, 44).

Travma sonucu otoregülasyon kaybı olur ve bu kayıp sadece yaralanma yerinde sınırlı kalmayıp rostral ve kaudale doğru da ilerlemektedir. Bu değişikliklerdeki ilerleme, omurilik kan akımı ölçümleri ile ortaya konulmuştur. İlerleyici posttravmatik iskemi birçok yaralanma modelinde değişik kan akımı ölçüm metodlarıyla gösterilmiştir (72, 74). Doğrudan mekanik vazospazmın yanında salgılanan prostoglandin, glutamat ve katekolaminler gibi biyokimyasal maddeler de mikrosirkülasyonu etkilemektedir. Posttravmatik iskeminin bir nedeni olarak kabul edilen damar içi trombozis, tromboksan A2 gibi bazı maddelerin ortama salınması sonucu oluşur (19).

Omurilik yaralanması sonrası hem sistemik kan basıncının düşmesi hem de otoregülasyonun bozulması omurilik iskemisini artırır. Sistemik kan basıncının artırılması, omurilik yaralanması sonrası omurilik kan akımının otoregülasyonunun bozulması nedeniyle hiperemiye ve ikincil kanamaya yol açar (73, 74).

#### **4.2.2. Eksitatör aminoasitlerin (EAA) salınması:**

Omurilik yaralanması sonrası eksitatör aminoasitlerden glutamat ve aspartat düzeyleri dakikalar içinde hızla yükselir. Bu yükselme orta şiddetli yaralanmalarda 2–4 kat iken, şiddetli yaralanmalarda 10 kat kadar olabilir (37). MSS’de glutamat en sık görülen eksitatör transmitterdir. Deneysel beyin travması modellerinde glutamat ve aspartat gibi eksitatör transmitterlerin hücre dışı konsantrasyonlarında artış görülmüştür (37, 73). Bu amino asitler travmatik merkezi sinir sistemi hasarının patogenezinin sorumludur (48).

Doğrudan mekanik travmanın veya iskeminin etkisi ile nöronların aşırı eksitasyonu sonucu, EAA nörotransmitterleri salgılanır (2). EAA’ler, reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler. Bu reseptörler 3 ana gruptur. Bunlardan ilki voltaja bağlı olarak çalışan N-methyl-D-Aspartate (NMDA) reseptörleri olup glutamik asid (glu) bağlanması sonrasında  $K^+$  ve  $Ca^{+2}$  un hücre içine girişine,  $K^+$  un ise hücre dışına çıkışına neden olur. Bu grup reseptörler  $Mg^{+2}$  ile bloke edilirler (1, 28). İkincisi ise 2-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazole propionate (AMPA) olup voltaja bağımsız olarak çalışırlar. Bunun aktivasyonu sonucunda  $Na^+$  hücre içine  $K^+$

hücre dışına doğru çıkar (1, 2, 28, 79). Ancak yapılan son çalışmalar bazı AMPA reseptörlerinde  $Ca^{+2}$  geçirgen olabileceğini göstermiştir. Üçüncü EAA reseptör grubu ise metabotropik EAA reseptörleri olarak adlandırılan gruptur. Bu reseptörler aktive olduğunda fosfolipaz-C'yi aktif hale getirerek hücre içinde bağlı olarak bulunan  $Ca^{+2}$ 'un, serbest hale getirilmesini sağlarlar (79).

Glutamat, hücre içine  $Ca^{+2}$  girişine izin vererek nöronları zedeler. Bunun sonucu olarak meydana gelen depolarizasyon ise voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  kanallarının açılmasına neden olur veya NMDA, AMPA ve kainat reseptörlerini aktifler. Glutamat artışı NMDA reseptörlerinin aşırı uyarılmasına neden olarak yüksek  $Ca^{+2}$  girişine bağlı olaylar zincirini başlatır ve buna bağlı olarak mitokondriyal işlev kaybı, hücre çekirdeğinde şişme ve yırtıklar görülür (nekrotik hücre ölümü). Daha az hasarlı yaralanmalarda hücre içine  $Ca^{+2}$  girişi olmasına rağmen mitokondri işlevi bozulmaz, hücreler apoptozis ile ölümü seçerler (1, 23, 37) .

Hücre dışı eksitatör aminoasitler omurilik nöronlarına toksiktir ve omurilik yaralanması sonrası lezyon kenarlarında yüksek seviyelerde glutamat bulunmuştur (1, 23). NMDA antagonistlerinin verilmesi ile belirgin nörolojik düzelme ve ödemde azalma meydana gelir. Benzer olarak AMPA antagonistlerinin verilmesiyle, lezyon genişliği küçülür ve işlevsel düzelme ortaya çıkar (48).

#### 4.2.3. Nitrik oksit (NO)

İnflamasyonun kısa ömürlü bir mediatörüdür. NO ilk olarak düz kasları gevşeterek damarlarda vazodilatasyona neden olan bir endotelial faktör olarak tanımlanmıştır. NO arginin, moleküler oksijen, NADPH ve diğer kofaktörlerden NOS aracılığı ile üretilir. Üç tip NOS bulunmaktadır; endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve sitokin ile uyarılabilen (iNOS). eNOS ve iNOS normalde sürekli eksprese edilmelerine rağmen yalnızca sitoplazmik  $Ca^{+2}$ 'un arttığı durumlarda aktive olurlar. iNOS normalde hazır olarak bulunmamasına rağmen belirli bazı sitokinlerin uyarısından sonra makrofajlar tarafından sentezlenir. NO inflamatuvar yanıt sırasında önemli roller oynar. eNOS özellikle damar tonusunun sağlanmasında önemlidir; iNOS aracılığı ile NO üretimi lökositlerin birikimini azaltan dengeleyici bir mekanizmadır. Aktive makrofajlarda gerçekleştirilen NO üretimi (iNOS yolu ile) septik şok patogenezinde önemli rol oynar. (53)

#### 4.2.4. Kalsiyumun hücre içine girmesi:

Normal şartlarda  $Ca^{+2}$ 'un iyonik aktivitesi hücre içerisinde sıkı bir şekilde regüle edilir. Hücre içindeki sarkoplazmik ve endoplazmik retikulumlar, hücre içi  $Ca^{+2}$ 'un hücre dışına salınımını kontrol ederler (9). Mitokondriler,  $Ca^{+2}$ 'un giriş ve çıkışına izin veren özel deliklere sahip organeller olup oksidatif stres durumunda bu delikler açılır (2). Mitokondriler bu depo edici görevlerine karşın aşırı derecelerde artmış  $Ca^{+2}$ 'u depolayamazlar, ancak iyonun depolandığı yerden dışarıya doğru salınmalarını sağlarlar. Mitokondrilere bağlanan  $Ca^{+2}$ , elektron transportunun bozulmasına neden olup oksidasyonun tamamlanmasını engeller ve serbest radikal oluşumunda artışa yol açar (9, 10, 11, 45, 73). Yine hücre içerisindeki proteazları aktive ederek hücredeki işlevsel protein ve yapıları yıkar (22, 37).  $Ca^{+2}$  iyonları nöronlardaki bazı fosfolipazları aktive edip membran fosfolipidlerinin yıkımına neden olarak araşidonik asid yapımını, prostoglandin ve lökotrienler gibi maddelerin ilk yapı taşlarını oluşturur. Hücre içi  $Ca^{+2}$  iyonları tüm bu etkilerine ilaveten nükleazları da uyararak DNA yapımını bozar. Böylelikle programlanmış hücre ölümü diye adlandırılan apoptozise neden olur (37, 45).

Hücre içi  $Ca^{+2}$  iyon artışının sürmesi, birçok doku tipinde hücre ölümü başlatır (5). İkincil yaralanmayı azaltmak amacıyla yapılan deneysel omurilik yaralanması çalışmalarında, kalsiyum kanal blokörleri de denenmiştir. Bu ajanların omurilik kan akımını düzelttiğini ve iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini gösteren birçok çalışma vardır (22, 25). Bu yararlı etkilerin, kalsiyumun nörotoksik etkilerinin antagonize edilmesinden çok, vazospazmın azaltılması sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Nimodipin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin yararlı etki potansiyellerini, birlikte kullanılan vazopressör ajanlara bağlayanlar da vardır (33).

#### 4.2.5. Serbest radikal oluşumu ve lipid peroksidasyonu:

$H_2O_2^{-2}$  ve  $OH^-$  hücre metabolizmasının yüksek etkinlikli serbest radikalleridir. Bunlar askorbik asit, glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar ile süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimler yardımı ile  $O_2$  ve  $H_2O$ 'ya çevrilerek ortadan kaldırılır. Omurilik yüksek seviyelerde antioksidan içerir. Omurilik yaralanmalarından sonra endojen antioksidanların ve süperoksit dismutazın azalması serbest radikallerde aşırı birikime yol açar. Biriken serbest radikaller hücre

lipidlerine, proteinlerine ve DNA'ya zarar verir. Serbest radikaller travmatik ve iskemik omurilik yaralanmalarında çok önemli rol alır (48).

Hasara uğramış sinir sisteminde travmadan birkaç dakika veya saatler sonra farklı mekanizmalarla superoksid radikali oluşur. Bu mekanizmalar; araşidonik asid kaskadı, biyojenik amin nörotransmitterlerin otoenzimatik otooksidasyonu, mitokondriyal ksantinoksidaz aktivasyonu ve ekstravaze olan hemoglobinin oksidasyonudur. Tüm bu olaylar, superoksid radikal oluşumuna yol açar. Muhtemelen post travmatik birkaç saat veya günler içerisinde aktive olan mikroglia ve infiltre nötrofiller ile makrofajlar da ilave superoksid radikal oluşturmaktadır (33, 48).

## 5. OMURİLİK YARALANMASINDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Son yüzyılda omurilik yaralanmasının tedavisine yönelik çalışmalar hızlanmış, omurilik yaralanmasına yönelik koruyucu önlemler artırılmıştır. Omurilik yaralanmasında etkili olan fizyopatolojik süreçlerin araştırılmasına yönelik çalışmalar artmıştır. İlk yardım yöntemlerinin gelişmesi, görüntüleme yöntemlerinin ilerlemesi, omurga cerrahisindeki iyileşmeler omurilik yaralanması olan hastaların geçmişe göre daha iyi prognoza sahip olmalarını sağlamıştır. Ancak nörolojik iyileşmeyle ilgili henüz ciddi gelişmeler sağlanamamıştır. Hastaların nörolojik prognozlarını iyileştirmek amacıyla omurilik yaralanmasının fizyopatolojisinin bilinmesi ve bu süreçteki sorunları düzeltecek farmakolojik ajanların geliştirilmesi için yoğun çaba harcanmaktadır. Omurilik yaralanmasının farmakolojik tedavisinde kullanılabilecek ilaçlar aşağıda verilmiştir:

**Eksitatör Aminoasit Antagonistleri:** Bu aminoasitler travmatik merkezi sinir sistemi patogenezinin sorumludur (40). Eksitatör aminoasitler hücre içine kalsiyum iyonunun girişini başlatırlar. Travma sonrası eksitatör aminoasit yoğunluğunun artışı hücre içine  $Ca^{+2}$  girişini artırır.  $Ca^{+2}$ 'un hücre içine girişi ile hücre ölümüne kadar giden reaksiyonlar zinciri başlar. Eksitatör aminoasit reseptör antagonistleri (MK-801) sıçan omurilik yaralanması modellerinde alt ekstremite işlevlerini kısmen düzeltmiştir (78).

Riluzole (2 amino 6-triflorometoksibenzo tiazid), presinaptik bölgede glutamat salınımını inhibe eder (37, 77).  $MgSO_4$  iyi bilinen bir NMDA reseptör antagonistidir.  $MgSO_4$ 'ün nöron koruyucu etkisi tavşan ve sıçanlar üzerinde yapılan

deneysel beyin yaralanmasında ve iskemik omurilik yaralanmasında gösterilmiştir. Son çalışmalarda yüksek doz MgSO<sub>4</sub> tedavisinin sıçanlarda akut omurilik kompresyonunda nöron koruyucu etkisi gösterilmiştir (33).

**GM-1 Gangliozid:** Memelilerde merkezi sinir sistemi hücre zarlarında bulunan bir glikolipiddir. Deneysel çalışmalarda nöron korumada ve nöronal işlev düzelmesinde potansiyel etkileri bulunmuştur. İn vitro çalışmalarda GM-1 gangliozidin, eksitatör aminoasit salınımını yavaşlattığı ve iskemiye bağlı hasardan sorumlu olduğu düşünülen protein kinaz-C salınımını düzenlediği gösterilmiştir (56).

**Trilazad:** 21-aminosteroiddir. Steroid olmasına karşın steroidlerin yan etkilerini taşımaz. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. İyonik demir ile şelat oluşturur. Hidrojen peroksid ve süperoksid adlı serbest radikallerin tutucusudur. Hücre zarını düzenleyici etkisi vardır. Travma sonrasında omurilik kan akımını artırır (82).

**Naloksan:** Opioid antagonist olarak etki eder. Omurilik kan akımında iyileşme sağlayarak, hücrenin enerji seviyesini artırması, böylece hücre içine kalsiyum geçişini ve eksitatör aminoasit salınımını düzenler. Omurilik yaralanması sonrası immün reaksiyona benzer şekilde dynorphin ve b-endorphin plazma düzeyleri artmaktadır. Naloksan, dynorphin ve b-endorphin plazma düzeylerini azaltmaktadır (56).

**Metilprednizolon:** Omurilikte yaralanma sonrası oluşan lipid peroksidasyonunu bozar (14). Na-K ATPaz faaliyetinin tekrar oluşumunu provoke eder. Omurilik yaralanması sonrası omurilik kan akımını artırır. Nörofilaman dejenerasyonunu azaltır, aksonal dejenerasyonu yavaşlatır (15). Vazoaktif prostaglandin F2A ve tromboksan üretimini inhibe eder (8).

**Kalsiyum Kanal Blokerleri:** Kalsiyum kanal blokerlerinin kalsiyumun hücre içine girişini engelleyerek omurilik yaralanmasında etkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak deneysel omurilik yaralanması sonrası kalsiyum kanal blokerlerinin doku hasarını azaltmada ve nörolojik işlevlerin düzelmesinde belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Tator, nimodipinin omurilik kan akımına etkilerini araştırmıştır. Kliple sıkıştırma sonucu omurilik yaralanması oluşturulan hayvanlara nimodipin verildiğinde ciddi hipotansiyon gelişmiştir. Adrenalin verilerek kan basıncı normal

tutulmaya çalışılmıştır. Bu iki ilacın birlikte kullanılmasıyla travma sonrasında omurilik kan akımında belirgin düzelme saptanmıştır. Nimodipin-dekstran birlikte verildiğinde omurilik yaralanması olan sıçanlarda omurilik kan akımı, kalp debisi, kan basıncı yükselmiştir. Nimodipinin omurilik yaralanmasından sonra, en geç bir saat içinde verilmesi gereklidir. Bu süreden sonra olumlu etkilerini görmek mümkün değildir (32, 61).

**Potasyum Kanal Blokerleri (4-Aminopyrodine):** Demiyelinizasyon uzun dönemde omurilik yaralanması sonrası motor ve duyuusal bozukluklara katkıda bulunan önemli bir faktördür. Miyelin kaybı hasarlı miyelinize aksonların internodal bölgelerinde potasyum kanallarının açılmasına neden olur. Bu durumda nöron içine potasyum akışı olur, akson içinde potasyum fazlalığı aksiyon potansiyelinin blokajına yol açar. 4- aminopyridine (4-AP) internodal bölgede sınırlı olan voltaja duyarlı hızlı potasyum kanallarının blokeridir. 4-AP aksiyon potansiyelinin süresini uzatarak demiyelinize alanlarda sinir iletisini artırır. Potasyum kanal blokelerinin omurilik yaralanmasının kronik döneminde işlevin tamirinde olumlu etkilerinin olduğuna inanılmaktadır (31).

**Serbest Radikal Tutucuları (Selenyum, E Vitamini):** Omurilik yaralanması sonrası omurilikteki kanamayı takiben hemoglobin ürünleri açığa çıkar. Hemoglobin yıkılması ile demir iyonu serbestleşir. Polimorf lökositlerin etkinleşmesi, prostaglandin, lökotrien sentezi, araşidonik asit salınımı, serbest radikallerin oluşumuna yol açar. Serbest radikaller kararsız moleküllerdir, hücre içinde ve hücre zarlarında lipid peroksidasyonuna ve hücre ölümüne yol açarlar. E vitamini serbest radikalleri indirger, hücre zarına girerek çoklu doymamış yağ asidlerinin oksidasyonunu engeller. Selenyum, hidrojen peroksidi indirgeyen glutatyon peroksidazın kofaktörüdür. Hücre içindeki hidrojen peroksidi ve diğer bazı lipid peroksitleri temizler (82).

## **GEREÇ VE YÖNTEM**

### **1. GEREÇLER**

Bu çalışmada ağırlıkları 2600–3400 gr (ortalama 3000 g) arasında değişen, erkek cinsten 40 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Deneklere yapılacak işlemler konusunda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulunun 03.12.2008/111 tarih ve sayılı onayı alındı. Deneyler Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı, Radyoloji Anabilim Dalı, Farmakoloji Anabilim Dalı ve Patoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Deney süresince denekler C.Ü.T.F. Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde tutuldu. Deney süresince serbest beslenme rejimi uygulandı. Tüm denekler için çevre ısısı, ışığı ve nemi aynıydı.

Çalışmaya 40 adet erişkin erkek tavşanla başlandı. Bunlardan 6 tanesi deneylere başlamadan öldü, 5 tanesi deneyden 24 saat sonra patolojik inceleme amacıyla öldürüldü, 5 tanesi de deneylerin başlangıç aşamasında öldü, toplam 16 tavşan çalışma dışı bırakıldı.

### **2. YÖNTEM**

#### **2.1. Deney protokolü**

Çalışma kısmi omurilik hasarı oluşturulan deneklerde riluzole ve riluzole+MgSO<sub>4</sub> tedavisinin etkinliğini incelemek üzere planlandı. Bu amaçla omuriliğe 30 dk süreyle ekstradural bası yaparak oluşturulan omurilik hasarında basının kaldırılmasından sonra işlevsel hasarın, yapısal hasarın ve histopatolojik hasarın düzelmesinde uygulanan tedavilerin etkisi araştırıldı. Denekler şu şekilde gruplandırıldı:

I. Grup: Kontrol grubu (8 adet)

II. Grup: Riluzole uygulanan grup (8 adet)

III. Grup: Riluzole + Magnezyum sülfat uygulanan grup (8 adet)

Gruplara aşağıdaki işlemler yapıldı:

I. Grup: Genel anestezi altında L3 laminektomi yapıldı, L1 seviyesinde epidural mesafeye PTCA kateteri yerleştirilip, balon basıncı 4 atm olacak şekilde şişirildi ve 30 dakika bası uygulandı, kateter balonu söndürülüp çıkarıldı. Deneklerde motor işlevler 21 gün süreyle, düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre her gün

belirlendi ve kaydedildi. Mesanenin durumu palpasyonla kontrol edildi. Deneklere cerrahi işlemden sonra 1. ve 21. günlerde MR (T2 A sagittal ve aksiyel görüntüleri) çekilerek omurilikte oluşan lezyonun boyutu hesaplandı. Yirmibirinci gün sonunda omurilik örnekleri histopatolojik çalışma için alındı.

II. Grup: Genel anestezi altında L3 laminektomi yapıp, L1 seviyesinde epidural mesafeye PTCA kateteri yerleştirilip, balon basıncı 4 atm olacak şekilde şişirildi ve 30 dakika bası uygulandı, kateter balonu söndürülüp çıkarıldı. Deneklere cerrahi işlemden 5 dakika sonra 8 mg/kg riluzole (intraperitoneal) verildi. Deneklerde motor işlevler 21 gün süreyle, düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre her gün belirlendi ve kaydedildi. Mesanenin durumu palpasyonla kontrol edildi. 1. ve 21. günlerde MR (T2 A sagittal ve aksiyel görüntüleri) çekilerek omurilikte oluşan lezyonun boyutu hesaplandı. Yirmibirinci gün sonunda omurilik örnekleri histopatolojik çalışma için alındı.

III. Grup: Genel anestezi altında L3 laminektomi yapıp, L1 seviyesinde epidural mesafeye PTCA kateteri yerleştirilip, balon basıncı 4 atm olacak şekilde şişirildi ve 30 dakika bası uygulandı, kateter balonu söndürülüp çıkarıldı. Deneklere cerrahi işlemden 5 dakika sonra riluzole 8 mg/kg (intraperitoneal) ile birlikte magnezyum sülfat 300 mg/kg (intraperitoneal) verildi. Deneklerde motor işlevler 21 gün süreyle, düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre her gün belirlendi ve kaydedildi. Mesanenin durumu palpasyonla kontrol edildi. 1. ve 21. günlerde spinal MR (T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyel görüntüleri) çekilerek omurilikte oluşan lezyonun boyutu hesaplandı. Yirmibirinci gün sonunda omurilik örnekleri histopatolojik çalışma için alındı.

## 2.2. Cerrahi işlem

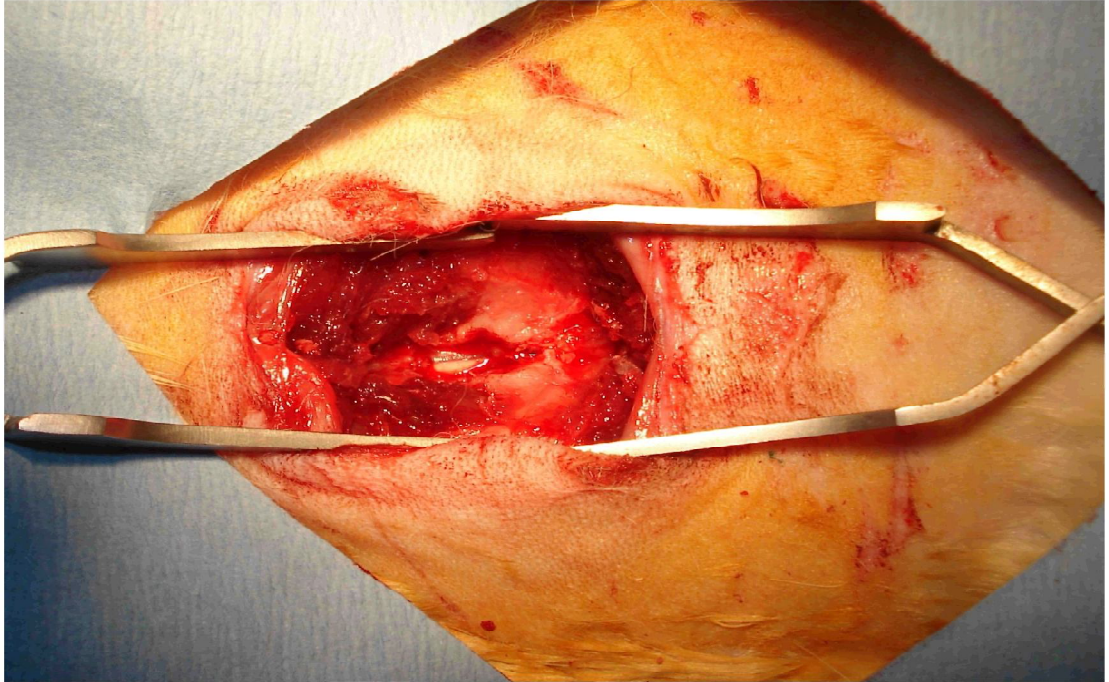
**Anestezi:** Tüm deneklerde anestezi için 3 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun %2,50 ml, Bayer®) ve 10 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar 50 mg/ml, Eczacıbaşı®) intramusküler yolla uygulandı.

**Epidural omurilik basısı oluşturulması:** Yüzüstü pozisyonda tavşanların üst ve alt ekstremiteleri ameliyat masasına tespit edildi. Silikon yastıklarla karın ve göğsü desteklendi. Sırt bölgesindeki kıllar traş edildi. %10'luk polyvinylpyrrolidone-iode (Poviiodeks 1000 ml, Kimpa ®) ile alan temizliği yapıldı. Steril örtülerle

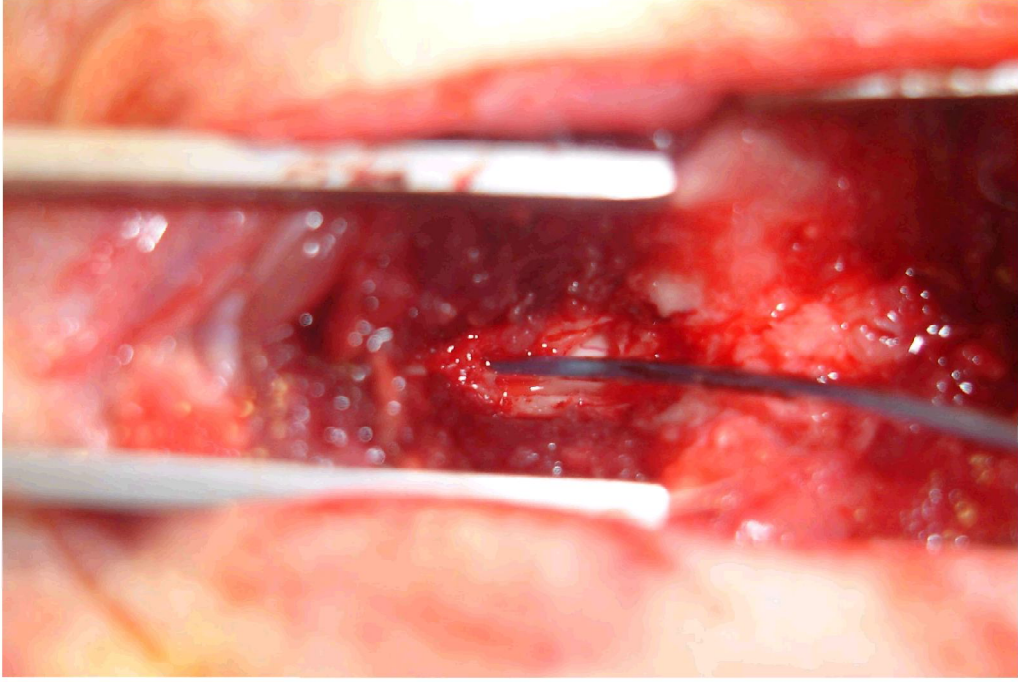


örtüldü. Posterior longitudinal kesiyle cilt ve ciltaltı geçilerek, paravertebral adaleler künt diseksiyonla sıyrıldı. L3 omurgaya ulaşıldı, düz grafi ile seviye tespitini takiben laminektomi yapıldı ve dura görüldü (Şekil 1). Epidural aralıktan PTCA kateteri kranial yönde 3 cm ilerletildi ve L1 seviyesinde epidural mesafeye yerleştirildi (Şekil 2). PTCA kateterinin distal ucunda 2,5 mm çapında 10 mm uzunluğunda balon mevcuttu (Ballon Dilatation Catheter-Sprinter RX, Medtronic ®). Kateter ucundaki balon basınç kontrollü inflatör yardımıyla balon çapı 2,43 mm, balon içi basıncı 4 atm değere ulaşacak şekilde şişirildi (Şekil 3). 30 dakika süreyle bası uygulanarak balon söndürüldü ve kateter çıkarıldı. Kanama kontrolünden sonra yara 3/0 ipek sütür ile anatomik olarak kapatılıp, analjejik ilaç olarak corprofen 4mg/kg (rimadyl, Pfizer ®) verildi. Enfeksiyon profilaksisi için cerrahi işlemden 30 dakika önce 100 mg/kg seftriakson (Novosef 1 g, Eczacıbaşı ®) IM yapıldı.

Deneklerin bakımı ayrı kafeslerde yapıldı. Mesanede glob oluşumunu önlemek için günde en az bir kez mesane masajı yapılarak deneklerin idrar yapması sağlandı. Başarısız olan deneklerin mesaneleri üzerine sıcak su torbaları konularak idrar yaptırıldı. Mesane masajları ve muayene için kafeslerinden çıkarılan deneklerin pozisyonları değiştirilerek, bası yarası oluşumu önlenmeye çalışıldı.



**Şekil 1:** Laminektomi sonrası duranın görülmesi



**Şekil 2:** PTCA kateteri ucunun epidural aralığa yerleştirilmesi



**Şekil 3:** PTCA kateterinin basınç kontrollü inflatör ile şişirilmesi.

### 2.3. Motor işlevlerin değerlendirilmesi

Deneklerin motor işlevleri 21 gün süreyle tavşanlar için düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine (Tablo VI) göre her gün belirlendi ve kaydedildi.

**Tablo VI:** Düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemi

Puan	Motor işlev
0	Paraplejik
1	Arka ayaklarını oynatabilir
2	Arka ayaklarını güçlü bir şekilde hareket ettirir
3	Arka ayakları ile 1–2 adım atabilir
4	Arka ayaklarıyla düzenli adım atar, kalça fleksiyonu zayıf, dengesiz
5	Dengeli yürür

### 2.4. Yapısal hasarın MRG ile değerlendirilmesi ve hacimin hesaplanması

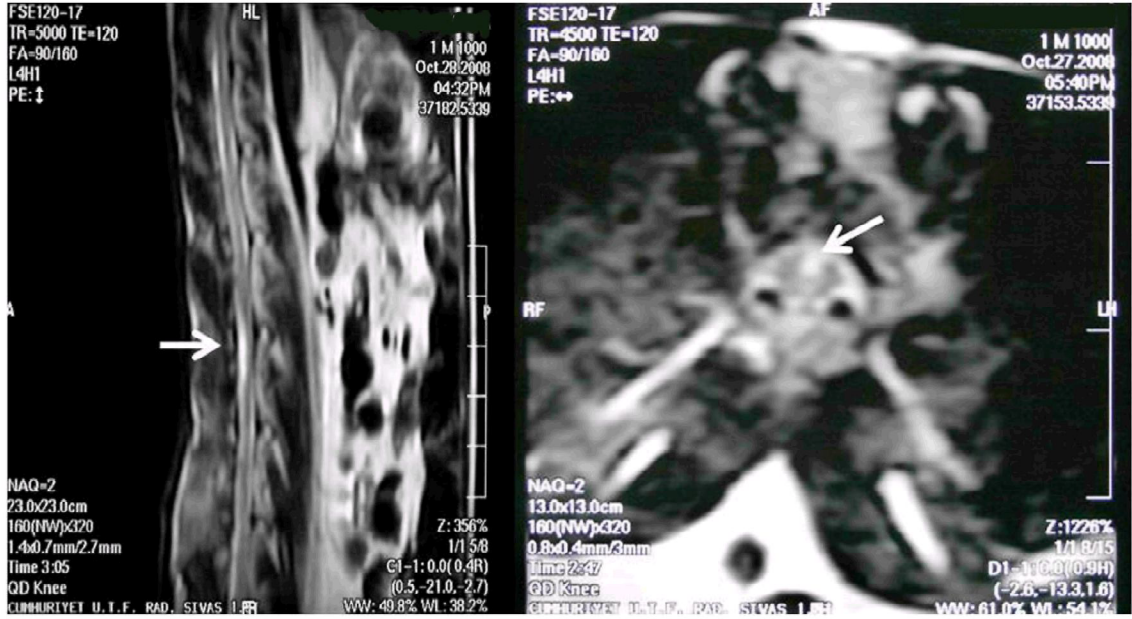
Tüm deneklere manyetik rezonans incelemesinden 10 dakika önce intramusküler yolla 10 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar 50 mg/ml, Eczacıbaşı®) uygulandı.

Tüm deneklerde omurilikte bası sonucu oluşan yapısal hasara bağlı lezyon, cerrahi işlemden sonraki 1. ve 21. günlerde yapılan omurilik manyetik rezonans incelemesiyle (Toshiba Exelart 1,5 Tesla) görüntülendi. MRG sırasında standart T2 ağırlıklı sagittal ve 2,2 mm kalınlığında aksiyel kesitler alındı (Şekil 4).

Lezyonun aksiyel kesitlerde saptanan en geniş alanı ( $a$ , mm<sup>2</sup>) ve sagittal kesitlerde saptanan en uzun kraniyokaudal boyutu ( $s$ , mm) belirlendi. İki değer in çarpımıyla lezyon hacmi ( $lh$ ) elde edildi:  $lh$  (mm<sup>3</sup>) =  $a$  (mm<sup>2</sup>) x  $s$  (mm)

Omurilik hacmini ( $oh$ ) belirlemek için  $s$  (mm) değeri, sağlam omurilik aksiyel kesitlerinde saptanan en geniş alan ( $a^1$ , mm<sup>2</sup>) ile çarpıldı:  $oh$  (mm<sup>3</sup>) =  $a^1$  (mm<sup>2</sup>) x  $s$  (mm)

Lezyon hacmi ( $lh$ ), omurilik hacmine ( $oh$ ) bölünerek lezyon oranı ( $LO$ ) bulundu:  $LO = lh/oh$



**Şekil 4:** MRG’de T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyel kesitlerde bası ile oluşturulan lezyon (beyaz oklar) hiperintens olarak görülmekte.

## 2.5. Histopatolojik hasarın değerlendirilmesi

Tüm deneklerin, cerrahi işlemden 21 gün sonra intravenöz olarak yüksek dozda tiyopental (Pentothal Sodium, Abbott ®) verilerek hayatları sonlandırıldı ve omuriliğin çıkarılması için eski kesi kranial ve kaudale doğru uzatılarak lezyon seviyesinin üst ve alt segmentinde laminektomi yapıldı. Omurilik lezyonunun 1 cm alt ve üstünden kesilerek çıkarıldı ve %10 formaldehit eriyiği içine konuldu. Örnekler, formaldehit ile tespitten sonra takibe alındı. Proksimalden distale doğru 10 eşit parçaya ayrılan örneklerden, rutin doku takibiyle hazırlanmış parafin bloklara 4–5 mikron kalınlığında kesitler yapıldı.

Hazırlanan kesitler öncelikle H-E ile boyandı. Myelin zedelenmesi görmek için LFM ile boyandı.

Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda incelendi. Omurilikte oluşan nekroz, kırmızı nöron oluşumu ve miktarı değerlendirildi.

Çalışmada ‘iskemik nekrozu’ değerlendirirken; nekroz bulunmayan olgulara ‘yok’, x20 büyütmede 1/2 alanda nekroz varsa ‘hafif’, x20 büyütmede 1–3 alanda

nekroz varsa 'orta', x20 büyütmede üçten fazla alanda nekroz varsa 'şiddetli' olarak kabul edildi.

'Kırmızı nöronlar' değerlendirilirken; kırmızı nöron olmayanlar 'yok', x20 büyütmede 1-2 kırmızı nöron varsa 'hafif', 2-4 kırmızı nöron varsa 'orta', 4-6 kırmızı nöron varsa 'şiddetli' olarak kabul edildi.

Her deneğe ait ve histopatolojik olarak iskemik nekroz ve/veya kırmızı nöronun en belirgin olduğu preparatlarda immünohistokimyasal olarak iNOS (Nitric Oxide Synthase, inducible. 7,0 ml, RB.9242- R7, Thermo Scientific) avitinbiyotin pevokain tekniği kullanılarak boyama yapıldı. iNOS ile yapılan inceleme için pozitif kontrol olarak hemorajik enfarktüs gösteren akciğer dokusu kullanıldı. Histopatolojik olarak iNOS ile yapılan immün boyama, nöronlarda boyanma şiddetine göre değerlendirildi. Soluk boyanma 'hafif' (+), yoğun boyanma 'şiddetli' (+++), ikisi arasındakiler ise 'orta' (++) olarak değerlendirildi.

## 2.6. İstatistiksel değerlendirme

Çalışmamızın verileri SPSS (Ver:14) programına yüklenerek değerlendirildi, verilerin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi, Friedman testi, Mann-Whitney U testi, Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı;  $p < 0.05$  sonucu istatistiksel açıdan önemli kabul edildi.

## BULGULAR

### 1. MOTOR İŞLEVLER

Tüm deneklerde cerrahi işlemten sonra arka ayakların motor işlevleri, 21 gün süreyle, düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre günlük olarak belirlendi ve kaydedildi. I. Grubun düzenlenmiş Tarlov puanları (DTP) Tablo VII'de, II. Grubun düzenlenmiş Tarlov puanları Tablo VIII'de, III. Grubun düzenlenmiş Tarlov puanları Tablo IX'da gösterilmiştir.

**Tablo VII:** I. Grup düzenlenmiş Tarlov puanları

Denek No	DTP (1. gün)	DTP (3. gün)	DTP (7. gün)	DTP (14. gün)	DTP (21. gün)
1	2	3	4	4	4
2	2	3	4	5	5
3	2	3	3	3	3
4	2	3	4	4	4
5	1	2	3	3	3
6	2	3	3	4	4
7	3	3	4	5	5
8	2	3	4	4	4
<b>Ort±S.sapma</b>	2.00 ±0.53	2.87±0.35	3.62±0.51	4.00±0.75	4.00±0.75

**Tablo VIII:** II. Grup düzenlenmiş Tarlov puanları

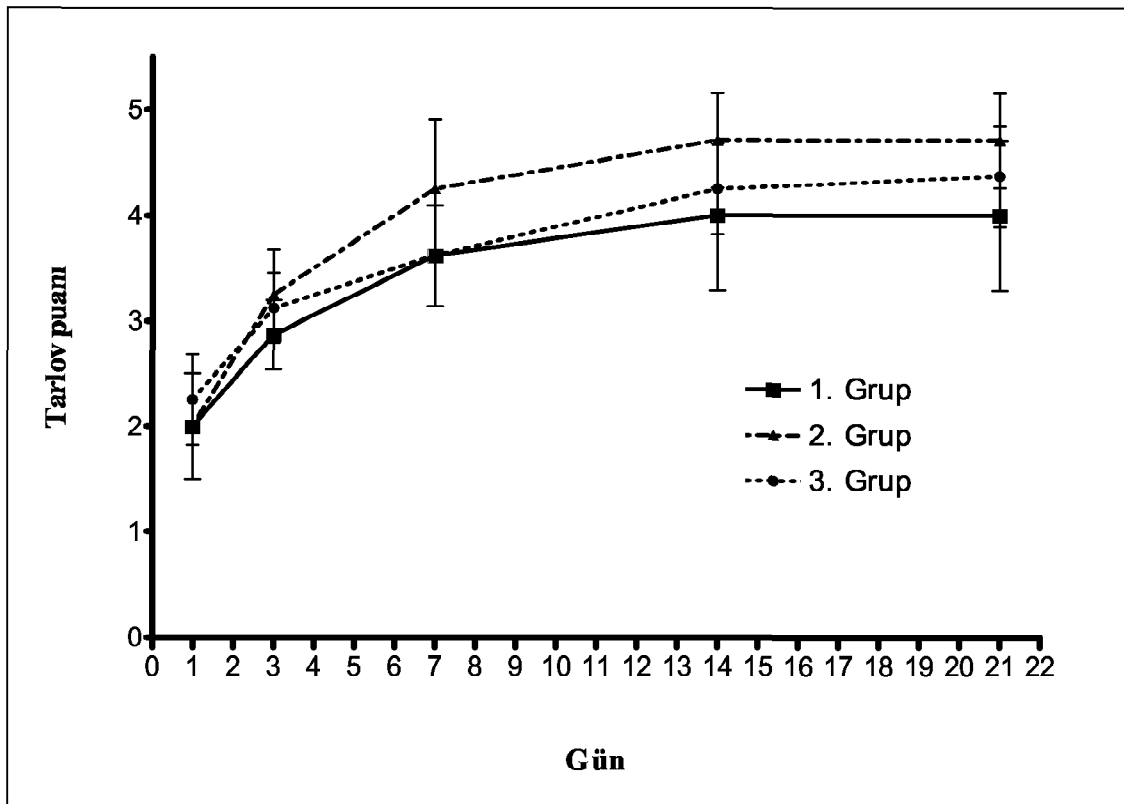
<b>Denek No</b>	<b>DTP (1. gün)</b>	<b>DTP (3. gün)</b>	<b>DTP (7. gün)</b>	<b>DTP (14. gün)</b>	<b>DTP (21. gün)</b>
1	2	3	5	5	5
2	2	3	4	Eks.	Eks.
3	1	3	3	4	4
4	2	3	4	5	5
5	2	4	4	5	5
6	2	3	4	4	4
7	3	4	5	5	5
8	2	3	5	5	5
<b>Ort±S.sapma</b>	2.00±0.53	3.25±0.46	4.25±0.70	4.71±0.48	4.71±0.48

**Tablo IX:** III. Grup düzenlenmiş Tarlov puanları

<b>Denek No</b>	<b>DTP (1. gün)</b>	<b>DTP (3. gün)</b>	<b>DTP (7. gün)</b>	<b>DTP (14. gün)</b>	<b>DTP (21. gün)</b>
1	2	3	3	4	4
2	2	3	3	4	4
3	2	3	4	5	5
4	3	4	4	5	5
5	2	3	4	4	4
6	2	3	4	5	5
7	2	3	3	4	4
8	3	3	4	5	5
<b>Ort±S.sapma</b>	2.25±0.46	3.12±0.35	3.62±0.51	4.50±0.53	4.50±0.53

Tüm deneklerde cerrahi işlemden sonraki birinci gün ciddi işlevsel bozukluk görüldü (I. Grup ortalama Tarlov puanı 2.00±0.53, II. Grup ortalama Tarlov puanı 2.00±0.53, III. Grup ortalama Tarlov puanı 2.25±0.46).

Her üç grupta 14. güne kadar motor işlevlerde ilerleyici ve anlamlı düzelme görüldü. 14. günden sonra gruplarda motor işlevlerde ek düzelme saptanmadı. Her üç grupta Tarlov puanlamaları 3.-7. günler arasında ve 7.-14. günler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteriyordu ( $p < 0.05$ ). II. ve III. Grupların 1., 3., 7., 14. ve 21. günlerdeki ortalama DTP'leri, I. Grup verileriyle karşılaştırıldı. Motor işlevlerin düzelmesinde gruplar arası görülen fark istatistiksel olarak önemsiz ( $p > 0.05$ ) bulundu (Şekil 5).



Şekil 5: I, II ve III. Grupların motor işlevlerini gösteren düzenlenmiş Tarlov puanları ortalama  $\pm$  standart sapma eğrileri



## 2. YAPISAL HASAR

Tüm deneklerde basıdan sonra 1. ve 21. günlerde oluşan lezyonların normal omurilik dokusuna oranı bölüm 2.4'te belirtildiği şekilde hesaplanarak lezyon oranları (LO) bulundu. I. Gruptaki deneklerin lezyon oranları Tablo X'da, II. Gruptaki deneklerin lezyon oranları Tablo XI'de, III. Gruptaki deneklerin lezyon oranları Tablo XII'de gösterilmiştir.

**Tablo X:** I. Grup lezyon oranı değerleri (LO) %

Denek No	1. gün lezyon oranı değerleri (LO) %	21. gün lezyon oranı değerleri (LO) %
1	16.63	9.48
2	18.73	11.82
3	13.32	10.78
4	17.64	9.37
5	14.81	7.67
6	17.86	9.76
7	15.77	11.58
8	15.00	8.82
<b>Ort±S.sapma</b>	<b>16.22±1.82</b>	<b>9.91±1.40</b>

**Tablo XI:** II. Grup lezyon oranı değerleri (LO) %

Denek No	1. gün lezyon oranı değerleri (LO) %	21. gün lezyon oranı değerleri (LO) %
1	13.20	3.66
2	9.06	4.67
3	12.22	5.54
4	12.18	4.14
5	16.44	3.12
6	14.83	5.64
7	20.60	8.48
8	20.74	6.82
<b>Ort±S.sapma</b>	<b>14.91±4.14</b>	<b>5.26±1.76</b>

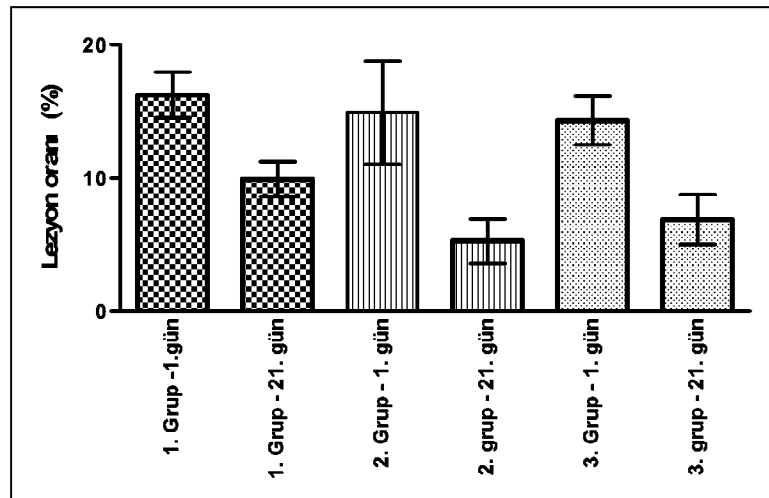
**Tablo XII:** III. Grup lezyon oranı değerleri (LO) %

Denek No	1. gün lezyon oranı değerleri (LO) %	21. gün lezyon oranı değerleri (LO) %
1	14.98	5.13
2	11.45	4.86
3	16.81	9.45
4	13.71	5.33
5	15.88	8.94
6	16.22	9.12
7	12.96	5.48
8	12.48	6.72
<b>Ort±S.sapma</b>	<b>14.31±1.94</b>	<b>6.88±1.97</b>

Her üç grupta basıdan sonra 1. günde oluşan lezyonların oranları (LO) karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz ( $p>0.05$ ) bulundu. Her üç grupta da basıdan sonra 1. ve 21. günlerde oluşan lezyonların oranları (LO) karşılaştırıldığında lezyon hacimlerindeki azalma istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) bulundu.

I. Grup ile II. Grubun 21. gün lezyon oranları karşılaştırıldığında tedavi verilen gruptaki lezyon hacmindeki azalma istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) bulundu. Yine I. Grup ile III. Grubun 21. gün lezyon oranları karşılaştırıldığında tedavi verilen gruptaki lezyon hacmindeki azalma istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) bulundu.

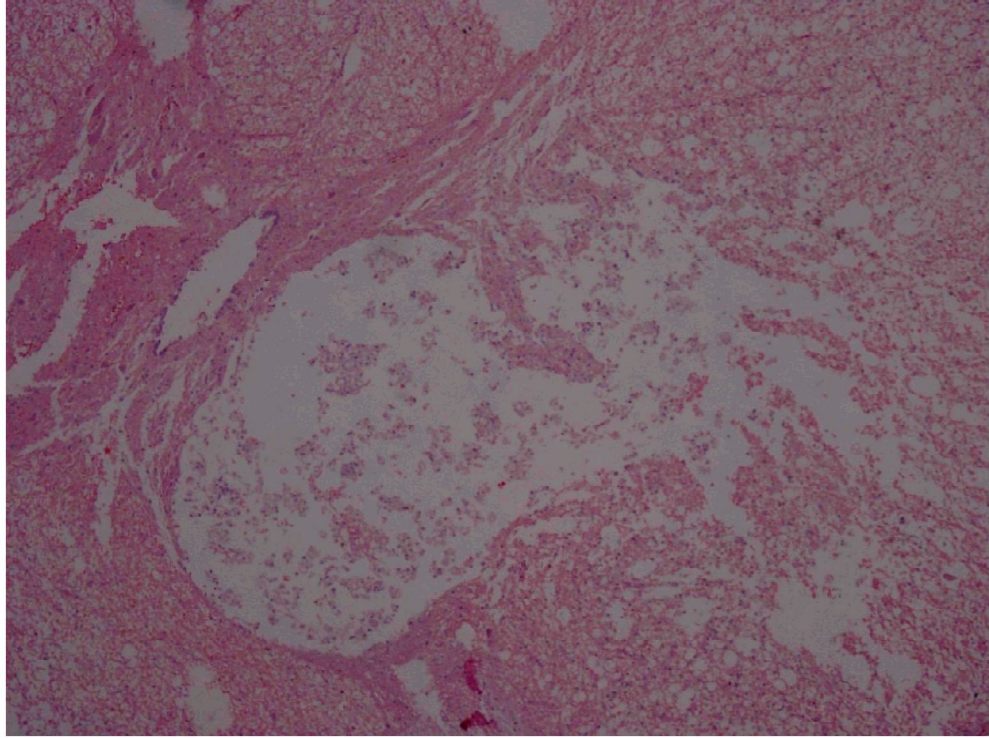
II. Grup ile III. Grubun 21. gün lezyon oranları karşılaştırıldığında ise aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz ( $p>0.05$ ) bulundu (Şekil 6).

**Şekil 6:** MRG' de lezyon oranlarının ortalama ± standart sapma değerleri

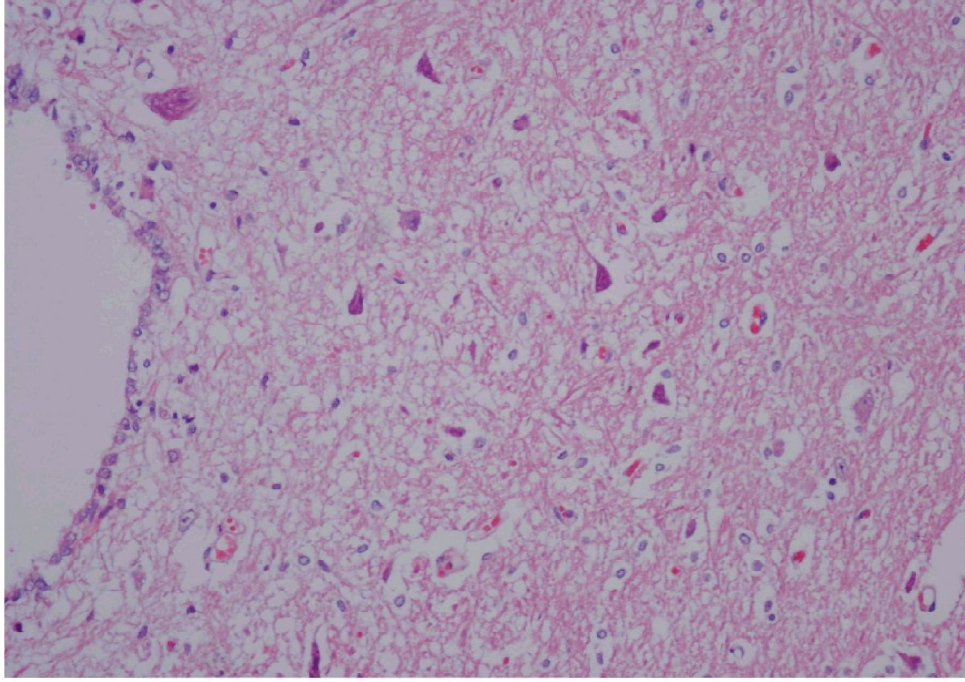
### 3. HİSTOPATOLOJİK HASAR

H-E ile boyanan kesitlerde beyaz cevher alanında, iskemik nekroz ve yerinde köpüklü histiyosit infiltrasyonu vardı (Şekil 7); interstisiyel ödem, nöronlarda hidropik değişiklikler sitoplazmada yuvarlaklaşmalar görüldü. Ayrıca 17 olguda gri cevherde hiperemi alanları görüldü.

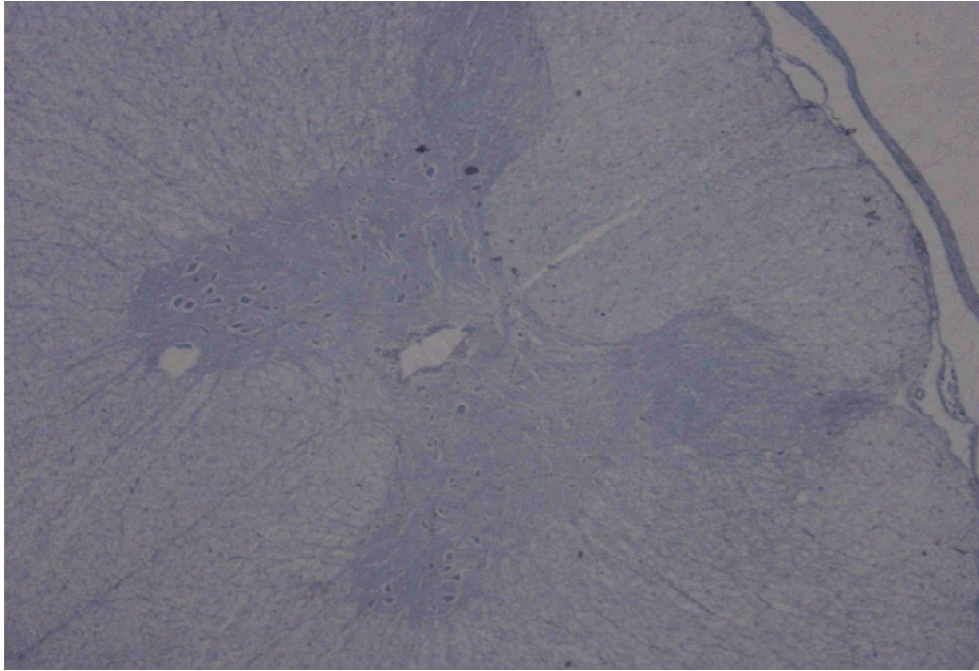
İskemik nekroz bulunan olgularda nekrozun sınırları LFM ile H-E boyamasına göre daha net belirlendi. Bir olguda nekroz miktarı H-E boyamada hafif derece olarak değerlendirilirken LFM ile orta derecede olarak değerlendirildi (Şekil 8– 9).



**Şekil 7:** Beyaz maddede iskemik nekroz, köpüklü histiyositler (H+E, x10)



**Şekil 8:** Gri maddede kırmızı nöronlar, hiperemi (H+E, x50)



**Şekil 9:** LFM ile boyamada iskemik nöronların görünümü (LFM, x10).

I. Gruptaki deneklerin H-E ve LFM ile boyama sonuçları Tablo XIII’de, II. Gruptaki deneklerin H-E ve LFM ile boyama sonuçları Tablo XIV’de, III. Gruptaki deneklerin H-E ve LFM ile boyama sonuçları Tablo XV’de gösterilmiştir.

**Tablo XIII:** I. Grup H-E ve LFM boyama sonuçları

DENEK	NEKROZ	KIRMIZI NÖRON
1	Şiddetli	Orta
2	Şiddetli	Orta
3	Orta	Orta
4	Orta	Hafif
5	Şiddetli	Orta
6	Orta	Hafif
7	Orta	Orta
8	Şiddetli	Orta

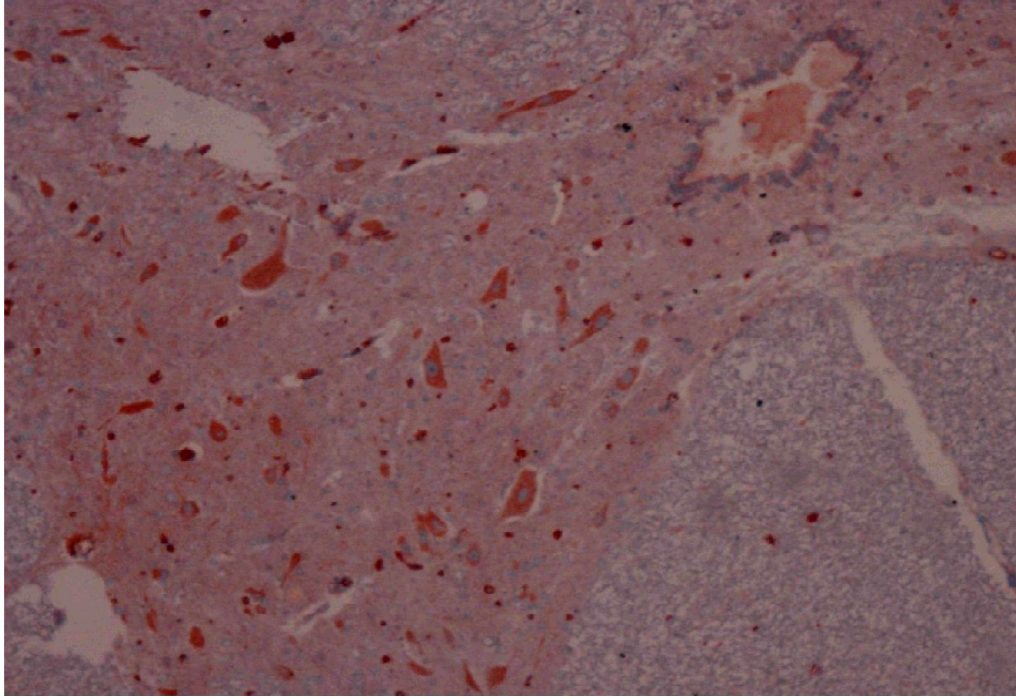
**Tablo XIV:** II. Grup H-E ve LFM boyama sonuçları

DENEK	NEKROZ	KIRMIZI NÖRON
1	Yok	Orta
2	Yok	Şiddetli
3	Şiddetli	Şiddetli
4	Yok	Hafif
5	Hafif	Hafif
6	Yok	Hafif
7	Yok	Şiddetli
8	Yok	Hafif

**Tablo XV:** III. Grup H-E ve LFM boyama sonuçları

DENEK	NEKROZ	KIRMIZI NÖRON
1	Yok	Orta
2	Yok	Hafif
3	Hafif	Orta
4	Yok	Orta
5	Yok	Orta
6	Yok	Orta
7	Orta	Orta
8	Yok	Şiddetli

Seçilen olgularda immünohistokimyasal boyama ile bazı olgular soluk boyanırken şiddetli boyanan olgular da izlendi (Şekil 10). Beyaz cevherlerdeki nekrotik merkezlerde boyanma saptanmadı. Sonuçlar Tablo XVI’da görülmektedir.



**Şekil 10:** iNOS ile nükleuslarda şiddetli stoplazmik boyanma (iNOS, x25)

**Tablo XVI:** iNOS immün histokimyasal inceleme sonuçları

GRUP I		GRUP II		GRUP III	
Denek	İNOS	Denek	İNOS	Denek	İNOS
1	Yok	1	(+++)	1	(+++)
2	(++)	2	(+++)	2	(+)
3	(++)	3	(+++)	3	(+++)
4	(++)	4	(+)	4	(+++)
5	Yok	5	(++)	5	Yok
6	(+)	6	(++)	6	Yok
7	(++)	7	(+++)	7	(+)
8	Yok	8	Yok	8	(+++)

Nekroz miktarları karşılaştırıldığında I. Grup ile II. ve III. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ( $p < 0.05$ ) bulunmuştur. II. Grup ile III. Grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ).

Kırmızı nöron miktarı ve iNOS ile boyanma şiddeti karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Omurilik yaralanmaları bilim ve teknolojideki gelişmelere rağmen tedavisi zor hastalıklardan biridir. İnsan omurilik yaralanmalarının fizyopatolojisi oldukça karmaşık olup benzeri bir hayvan modeli oluşturmak oldukça zordur (65).

Yayımlarda omurilik yaralanması için oluşturulmuş birçok kinetik bası modeli vardır. Bunların çoğu insanda travmatik omurilik yaralanmalarını taklit eder. Bası süresi ile işlevlerin geri dönüşünün karşılaştırıldığı çalışmalar çeşitli türlerde ekstradural balon basısı, klip ile sıkıştırma, bilgisayar destekli pistonla sıkıştırma gibi tekniklerle yapılmıştır (20, 25, 33, 35, 55, 58, 60). Cerrahi ağırlık düşürme modelleri literatürde bolca yer alırken balon kullanılan modellere nispeten daha az rastlanmaktadır (27, 59). Kuchner ve ark. köpeklerde T13 seviyesinde orta hatta küçük bir delik açmışlar ve epidural bir balon yerleştirerek bası yapmışlardır. Bu model bizimkine çok benzemekle birlikte, bu çalışmada görüntüleme yapılmamıştır (55). Tarlov ve Klinger köpeklerde omurilik ve kauda ekuina yaralanması için ekstradural balon basısı tekniğini kullanmışlardır (69, 70, 71). Bu çalışmaların eksikliği bası kuvvetinin ya da balon basıncı miktarının tam olarak bildirilmemiş olmasıdır. Kobrine ve ark. maymunlarda T6 seviyesinde ekstradural balon ile bası yapmışlardır. Balonun şişirilme hızına bağlı olarak işlevlerin düzelmesini araştırmışlardır. Bir dakika bası uygulanan hayvanlarda işlevler 1 saatte geriye dönmüştür (42, 43).

Çalışmamızda, klinik durumların çoğunda görüldüğü gibi, dinamik olaydan sonra omuriliğin sürekli basısı ile geçici basının ilişkisini model alan epidural balon basısı yöntemini kullandık. Epidural balon ile 30 dk süresince uygulanan omurilik basısıyla oluşan histolojik hasarın, omurilikte bası sonucu meydana gelen viskoelastik gevşeme ve kontüzyon dışında, bölgesel kan akımının azalmasına bağlı oluşan iskemi ve hipoksinin, ikincil yaralanmaya neden olduğunu öne sürdük. Bu hipotezi irdelemek için 21 gün boyunca günlük işlevsel değerlendirmeler, 1. ve 21. günlerde MRG ve son olarak histopatolojik inceleme yaptık.

Carlson ve ark. köpeklerde piston kullanarak yaptıkları epidural basının şiddetine göre omuriliğe uygulanan basıncın belli bir sınırdan sonra bölgesel omurilik kan akımının tam olarak kaybolmasına neden olduğunu, basının

kaldırılmasından sonra ise omurilik kan akımının hızla geri döndüğünü ve hiperemiye neden olduğunu göstermişlerdir (12).

Kullandığımız modelin diğer cerrahi (ağırlık düşürme ya da kliple sıkıştırma gibi) yöntemlere göre bazı üstünlükleri olduğunu düşünüyoruz. Omurilik hasarının kontrolü mümkündür, balonlar çok değişik çap ve uzunlukta seçilebilir, şişirme basıncı ve süresi kolayca ayarlanabilir. Bu basit bir epidural omurilik basısı olsa da, bu tekniği geleneksel klinik araçları kullanarak uygulamak mümkündür.

Çalışmamızda yaralanmanın belgelenmesi açısından MRG ile elde edilen görüntülerin yanı sıra omurilik lezyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi oldukça önemlidir. Omurilikte oluşan lezyonlardan hazırlanan kesitlerde ışık mikroskopuyla yapılan incelemelerde lezyon alanında nekroz, kırmızı nöron oluşumu ve nöronlarda iskemik değişiklikler izlendi (Şekil 5, 6, 7). Omurilik basısından üç hafta sonra bu bulguların izlenmesi iskemiye bağlı nöronal hasarı göstermektedir.

Yaralanmanın omurilikte meydana getirdiği ilk hasarın büyüklüğü; yaralanmanın mekanizması, etki gücü, omuriliğin yer değiştirme miktarı ve basının kinetik enerjisi gibi faktörlere bağlıdır. Birincil yaralanmayı hasarlı omuriliğin fizyolojik, biyokimyasal, immünolojik ve hücrel değişiklikleriyle ilişkili ikincil yaralanma mekanizmaları izler. Omurilik basısı ve kemik kırıklarının yer değiştirmesi, ligamanlar ya da omurilik içindeki hematoma bu ikincil yaralanma zincirini tetikleyerek birincil yaralanmaya katkıda bulunabilir (12). Hipoksi veya iskemiye bağlı ikincil yaralanmanın patofizyolojik mekanizması henüz tamamıyla açıklanmamıştır. Fakat yeni çalışmalar eksitator aminoasitlerin hücreler arası aralığa salınmasının omuriliğin ikincil yaralanmasında nöron ölümünde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (7, 18, 36, 41, 46).

Travmatik omurilik yaralanmasının ikincil etkilerini azaltmak amacıyla kliniklerde yaygın olarak kullanılan tek nöron koruyucu ilaç metilprednizolon'dur (13). Nöron koruyucu etkileri bilinen, farmakolojik ajanlardan riluzole ve MgSO<sub>4</sub>'ün omurilik yaralanmalarında kullanımı üzerine çok sayıda deneysel çalışma yapılmıştır (7, 46). Bu çalışmadaki amacımız; ikincil hasar sonucu oluşan nöral doku yitimini en aza indirmektir. Bunun için nöron koruyucu etkileri daha önceden de bilinen ilaçları kullanarak tavşan modelinde oluşturulan omurilik hasarı ile işlevsel düzelme arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık.



Riluzole nöron koruyucu bir ilaç olarak günümüzde motor nöron hastalığında kullanılmakta olup belirgin yan etkisi yoktur. Bu da omuriliğin iskemik yaralanmalarına bağlı klinik durumlarda da kullanılabileceği anlamına gelmektedir (7, 46, 63, 67, 77).

Riluzole, merkezi sinir sisteminde glutamerjik nörotransmisyonu engelleyen nöron koruyucu bir ilaçtır. Riluzole'un kesin moleküler hedefi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte deneysel çalışmalar riluzole'un karmaşık bir etki mekanizmasına sahip olduğunu göstermiştir. Bunlar doğrudan, nonkompetitif olarak yaptığı iyonotropik EAA reseptörlerinin blokajı, presinaptik glutamat salınımını inhibe etmesi, voltaj bağımlı  $Ca^{+2}$  ve  $K^{+}$  kanallarını inaktive etmesidir. Birçok çalışmada bu çalışmada kullanılan riluzole dozunun (8 mg/kg) nöron koruyucu etkisi olduğu bildirilmiştir (46, 63, 67, 77).

$MgSO_4$  kliniklerde yaygın olarak preeklampsili hastalarda kullanılmaktadır ve akut inmeli hastalarda kullanımı değerlendirilmektedir (18, 36, 46).  $MgSO_4$ 'ın omurilikte oluşturulan kontüzyon tipi yaralanmalardan sonra damar ve nöronlarda koruyucu etkiye sahip olduğu birçok deneysel çalışmada gösterilmiştir (18, 36, 46).  $MgSO_4$  iyi bilinen bir NMDA reseptör antagonistidir ve iskemiye bağlı apoptotik caspase-3 inhibisyonu yaptığı gösterilmiştir (64).

$MgSO_4$ , kan-omurilik bariyerini korur, ayrıca omurilikteki damarlarda vazodilatasyon yaparak ve trombosit reaktivasyonunu inhibe ederek kritik segmental damarlarda trombozisi önler, böylece ikincil yaralanmayı önleyici etki gösterir (18, 36, 46).

Literatürde yayımlanmış çalışmalarda  $MgSO_4$  değişik dozlarda (100–600 mg/kg) kullanılmıştır (18, 36, 46, 67). Biz bu çalışmamızda  $MgSO_4$  dozunu 300 mg/kg olarak belirledik ve riluzole ile birlikte sinerjik etkisi olacağını düşündük.

Riluzole ve  $MgSO_4$  tedavisinin omurilik hasarının iyileşmesindeki katkısını araştırmak üzere yapılan II. ve III. Grupların ortalama Tarlov puanları, I. Grupa karşılaştırıldı ve 14. günden itibaren II. ve III. Gruplardaki deneklerin yarısından fazlası dengeli olarak yürüyebiliyorken, I. Grupta ise dengeli olarak yürüyebilen denek sayısı sadece 2 idi.

I. Grup ile II. ve III. Grupların 21. günde MRG ile elde edilen lezyon oranları karşılaştırıldığında tedavi verilen gruplardaki lezyon boyutlarındaki azalma

istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) bulundu. II. Grup ile III. Grup 21. gün lezyon oranları karşılaştırıldığında ise aradaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p>0.05$ ).

Her üç gruptaki histopatolojik incelemelerde nekroz miktarları karşılaştırıldığında I. Grup ile II. ve III. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli ( $p<0.05$ ) bulunmuştur.

III. Grupta uyguladığımız kombine riluzole +  $MgSO_4$  tedavisinin tek başına riluzole tedavisine bir üstünlüğü olmadığını çalışma sonuçlarımıza göre söyleyebiliriz. II. Grup ile III. Grup arasında işlevsel düzelme, lezyon hacmi ve histopatolojik incelemelerdeki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p>0.05$ ).

## SONUÇ

Geçici omurilik basısıyla oluşturulan deneysel kısmi omurilik hasarı modelinde basının kaldırılmasından sonra yapılan riluzole tedavisinin nörolojik kayıpların düzelmesinde kısmen yararlı olduğu, tedavi protokolüne MgSO<sub>4</sub> eklenmesinin varsayıldığı gibi nörolojik iyileşmede sinerjik etkisinin olmadığı saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Agrawal SK, Fehlings MG: Role of NMDA and non NMDA ionotropic glutamate receptors in traumatic spinal cord axonal injury. *J Neurosci* 17: 1055–1063, 1997.
2. Akins PT, Liu PK, Hsu CY: Immediate early gene expression in response to cerebral ischemia. *Stroke* 27: 1682- 1687, 1996.
3. Aksöyek S, Cinel İ, Avlan D, Cinel L, Öztürk C, Gürbüz P, Nayci A, Oral U: Intestinal ischemic preconditioning protects the intestine and reduces bacterial translocation. *Shock* 18: 476-480, 2002.
4. 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, 1914.
5. Amar AP, Levy ML: Pathogenesis and pharmacological strategies for mitigating secondary damage in acute spinal cord injury. *Neurosurgery* 44: 1027-1039, 1999.
6. Anderson TE: A controlled pneumatic technique for experimental spinal cord contusion. *J Neurosci Meth* 6: 327–333, 1982.
7. Ateş Ö, Caylı RS, Gurses I, Turkoz Y, Tarim Ö, Cakır CO, Kocak A: Comparative neuroprotective effect of sodium channel blockers after experimental spinal cord injury. *J Clin Neurosci* 14: 658-665, 2007.
8. Benzel EC: A new spinal cord injury model: A ventral compression technique. *J Spinal Disorders* 4: 334–338, 1990.
9. Brillantes AB, Ondrias K, Scott A Kobrinsky E, Ondriasová E, Moschella MC, Jayaraman T, Landers M, Ehrlich BE, Marks AR: Stabilization of calcium release channel function by FK506 binding protein. *Cell* 77: 513–523, 1994.
10. Braughler JM, Duncan LA, Goodman T: Calcium enhances in vitro free radical-induced damage to brain synaptosome, mitochondria and cultured spinal cord neurons. *J Neurochem* 45: 1288–1293, 1985.
11. Brinley FJJ, Tiffert T, Scarpa A: Mitochondria and other calcium buffer of quid axon studied in situ. *J Gen Physiol* 72: 101–127, 1978.

12. Carlson GD, Gorden CD, Oliff HS, LaManna JC, Pillai JJ: Sustained spinal cord compression. Part I: Time-dependent effect on long-term pathophysiology. *J Bone Joint Surg* 85: 86-94, 2003.
13. Carlson GD, Gorden CD, Nakazawa S, Wada E, Smith JS, LaManna JC: Sustained spinal cord compression. Part II: Effect of methylprednisolone on regional blood flow and recovery of somatosensory evoked potentials. *J Bone Joint Surg* 85: 95-101, 2003.
14. Chen A, Xu XM, Kleitman N, Bunge MB: Methylprednisolone administration improves axonal regeneration into Schwann cell grafts in transected adult rat thoracic spinal cord. *Exp Neurol* 138: 261-276, 1996.
15. Cheng H, Cao Y, Olsan L: Spinal cord repair in adult paraplegics rats: partial restoration of hind limb function. *Science* 273: 510-513, 1996.
16. Demediuk P, Saunderson RD, Clendenon NR, Means ED, Anderson DK, Horrocks LA: Changes in lipid metabolism in traumatized spinal cord. *Prog Brain Res* 63: 211-226, 1985.
17. De La Torre JC: Spinal cord injury; review of basic and applied research. *Spine* 6: 315-335, 1981.
18. Ditor DS, John SM, Roy J, Marx JC, Kittmer C, Weaver LC: Effects of polyethylene glycol and magnesium sulfate administration on clinically relevant neurological outcomes after spinal cord injury in rat. *J Neurosci Res* 85: 1458-1467, 2007.
19. Dohrmann GJ: Experimental spinal cord injury. *Arch Neurol* 27: 468-473, 1973.
20. Dolan EJ, Tator CH, Endrenyi L: The value of decompression for acute experimental spinal cord compression injury. *J Neurosurg* 75: 749-755, 1980.
21. Faden AI: Comment: Need for standardization of animal models of spinal cord injury. *Neurotrauma* 9: 169-172, 1992.
22. Faden AI, Chan PH, Longar S: Alterations in lipid metabolism,  $\text{Na}^+$  -  $\text{K}^+$ ATPase activity, and tissue water content of spinal cord following experimental traumatic injury. *J Neurochem* 48: 1809-1816, 1987.

23. Faden AI, Lemke M, Simon RP, Noble LJ: N-methyl-D-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: Behavioral, anatomic and neurochemical studies: *J Neurotrauma* 5: 33-45, 1988.
24. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD: The relationship among the severity of spinal cord injury, motor and sensory evoked potentials and spinal cord blood flow. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74: 241-259, 1989.
25. Fehlings MG, Tator CH: An evidence-based review of decompressive surgery in acute spinal cord injury; rationale, indications, and timing based on experimental and clinical studies. *J Neurosurg (Spine I)* 91: 1-11, 1999.
26. Fehlings MG, Tator CH: The effect of direct current field polarity on recovery after acute experimental spinal cord injury. *Brain Res* 579: 32-42, 1992.
27. Fehlings MG, Tator CH, Linden RD: The effect of nimodipine and dextran on axonal function and blood flow following experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 71: 403-416, 1989.
28. Fields RD, Yu C, Nelson PG: Calcium network activity, and the role of NMDA channels synaptic plasticity in vitro. *J Neurosci* 11: 134-146, 1991.
29. Ford RW: Reproducible spinal cord injury model in the cat. *J Neurosurg* 59: 268-275, 1983.
30. Freeman LW, Wright TW: Experimental observations of concussion and contusion of the spinal cord. *Ann Surg* 137: 443-450, 1953.
31. Grene K: Pharmacological management of spinal cord injury: Current status of drugs designed to augment functional recovery of the injured human spinal cord. *J Spinal Dis* 9: 355-366, 1995.
32. Guha A, Tator CH, Piper I: Effect of calcium channel blocker on posttraumatic spinal cord blood flow. *J Neurosurg* 66:423-430, 1987.
33. Guha A, Tator CH, Endrenyi L, Piper I: Decompression of the spinal cord improves recovery after acute experimental spinal cord compression injury. *Paraplegia* 25: 324-339, 1987.
34. Guha A, Tator CH: Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *J Trauma* 28: 481-490, 1998.

35. Hung TK, Chang GL, Chang JL, Albin MS: Stress-strain relationship and neurological sequelae of uniaxial elongation of the spinal cord of cats. *Surg Neurol* 15: 471-476, 1981.
36. Kaptanoğlu E, Beşkonaklı E, Sarioğlu İ, Asuman K, Yamaç T: MgSO<sub>4</sub> treatment in experimental spinal cord injury; vascular and early clinic result. *Neurosurg Rev* 26: 283-287, 2003.
37. Kaptanoğlu E: Omurilik Yaralanması ve Patofizyolojisi. Aksoy K (ed): *Temel Neuroşirürji cilt 2*, Ankara, Buluş Tasarım ve Matbaacılık, 2005: 1144–1152
38. Karamehmetoğlu ŞS, Nas K, Karacan İ, Saraç AJ, Koyuncu H, Ataoğlu S, Erdoğan F: Traumatic spinal cord injuries (SCI) in southeast of Turkey: An epidemiological study. *Spinal Cord* 35: 531–533, 1997.
39. Khan T, Havey RM, Sayers ST, Patwardhan A, King WW: Animal models of spinal cord contusion injuries. *Lab Animal Sci* 49: 161-172, 1999.
40. Klusman I, Schwab ME: Effects of inflammatory cytokines in experimental spinal cord injury. *Brain Res* 762: 173–184, 1997.
41. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV: Correlation of spinal cord blood flow and function in experimental compression. *Surg Neurol* 10: 54-59, 1978.
42. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV: Experimental acute balloon compression of the spinal cord. Factors affecting disappearance and return of the spinal evoked response. *J Neurosurg* 51: 841-845, 1979.
43. Konno S, Yabuki S, Sato K, Olmarker K, Kikuchi S: A model for acute, chronic, and delayed graded compression of the dog cauda equina: presentation of the gross, microscopic, and vascular anatomy of the dog cauda equina and accuracy in pressure transmission of the compression model. *Spine* 20: 2758-2764, 1995.
44. Koyanagi I, Tator CH, Lea PJ: Three-dimensional analysis of the vascular system in the rat spinal cord with scanning electron microscopy of the vascular corrosion casts. Part 2: Acute spinal cord injury. *Neurosurg.*33: 285–292, 1993.

45. Kumar K, Grossmann M, Krause GS, Nayini NR, Estrade R, Hoehner TJ, White BC, Koestner A: Ultrastructural and ionic studies in global ischemic dog brain. *Acta Neuropathol* 73: 393-399, 1987.
46. Lazdunski LL, Heurteaux C, Dupont H, Widman C, Lazdunski M: Prevention of ischemic spinal cord injury: Comparative effects of magnesium sulfate and riluzole. *J Vasc Surg* 32: 179-189, 2000.
47. Li Y, Field PM, Raisman G: Regeneration of adult rat corticospinal axons induced by trasplanted olfactory ensheathing cells. *J Neurosci* 18: 10514–10524, 1998.
48. Lu J, Ashwell K, Ken WS: Advances in secondary spinal cord injury: Role of apoptosis. *Spine* 25: 1859–1866, 2000.
49. Martinez A, Gren BA, Bunge RP: Experimental spinal cord injury. Rothman RH, Simeone FA (ed), *Spine*, üçüncü baskı, Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1247-1276
50. Matsushita A: Spinal cord functions in postischemic rigidity in the rat. *Brain Res* 19: 395–410, 1970.
51. Mirza KS, Chapman JR, Grady MS: Spinal cord injury, pathophysiology and current treatment strategies. *J Am Acad Orthop Surg* 33: 359–370, 1999.
52. Mitchell RN: Hücresel adaptasyonlar, hücre zedelenmesi ve ölümü. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N (ed), *Hastalığın Patolojik Temeli*, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 3-26
53. Mitchell RN: Akut ve Kronik İnflamasyon. Mitchell RN, Kumar V, Abbas AK, Fausto N (ed), *Hastalığın Patolojik Temeli*, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2008: 42-43
54. Molt JT: Evaluation of experimental spinal cord injury by measuring spontaneous spinal cord potentials. *J Neurosurg* 48: 985-992, 1978.
55. Oro JJ, Gibbs SR, Haghinghi SS: Balloon device for experimental graded spinal cord compression in the rat. *J Spinal Disord* 12: 257-261, 1999.
56. Paloğlu S, Akbay A, Bozkurt G: Akut omurilik yaralanmasının tedavisinde iyileşmeyi hızlandıran farmakolojik girişimler: *Turk J Phys Med Rehab* 48: 1-9, 2002.



57. Popp AJ, Feustel P, Kimelberg HK: Pathophysiology of traumatic brain injury. Wilkins RH, Rengachary SS (ed): Neurosurgery cilt II, ikinci baskı, USA, McGraw-Hill Companies, 1996: 2623–2637
58. Purdy PD, Duong RT, White CL, Baer DL, Reichard RR, Pride GL Jr, Adams C, Miller S, Hladik CL, Yetkin Z: Percutaneous translumbar spinal cord compression injury in a dog model that uses angioplasty balloons: MR imaging and histopathologic findings. *AJNR* 24: 177-184, 2003.
59. Rivlin AS, Tator CH: Effect of duration of acute spinal cord compression in a new acute cord injury model in the rat. *Surg Neurol* 10: 39-43, 1978.
60. Sakamoto T, Monafó W, Hickey W: Noncontusive segmental spinal cord injury using radiofrequency current. *J Trauma* 45: 345–352, 1998.
61. Schanne FA, Kane AB, Young EE, Farber JL: Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 206: 700–702, 1979.
62. Schwab ME, Bartholdi D: Degeneration and regeneration of axon in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 76: 319–370, 1996.
63. Schwartz G, Fehlings MG: Evaluation of the neuroprotective effects of the sodium channel blockers after spinal cord injury: improved behavioral and neuroanatomical recovery with riluzole. *J Neurosurg (Spine 2)* 94: 45–256, 2001.
64. Solaroglu İ, Kaptanoglu E, Okutan Ö, Beşkonaklı E, Atar A, Kilinc K: Magnesium sulfate treatment decreases caspase-3 activity after experimental spinal cord injury in rats. *Surg Neurol* 64: 17–21, 2005.
65. Somerson SK, Stokes BT: Functional analysis of an electromechanical spinal cord injury device. *Exp Neurol* 96: 82-96, 1987.
66. Stokes BT: An electromechanical spinal injury technique with dynamic sensitivity. *J Neurotrauma* 9: 187–195, 1992.
67. Sung B, Lim G, Mao J: Altered expression and uptake activity of spinal glutamate transporters after nerve injury contribute to the pathogenesis of neuropathic pain in rats. *J Neurosci* 23: 2899-2910, 2003.
68. Tarlov IM: Spinal cord compression studies: III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. *Arch Neurol Psychiatry* 71: 588–597, 1954.

69. Tarlov IM, Klinger H: Spinal cord compression studies. II. Time limits for recovery after acute compression in dogs. *Arch Neurol Psychiatry* 71: 271-290, 1954.
70. Tator CH: Biology of neurological recovery and functional restoration after spinal cord injury. *Neurosurgery* 42: 696–708, 1998.
71. Tator CH: Review of experimental SCI with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie* 37: 291–302, 1991.
72. Tator CH: Spine-spinal cord relationship in spinal cord trauma. *Clin Neurosurg* 491: 479–494, 1991.
73. Tator CH, Fehlings MG: Review of secondary injury theory of acute spinal cord trauma with special emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 75: 15-26, 1991.
74. Tator CH: Review of experimental spinal cord injury with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurosurgery* 37: 291–302, 1991.
75. Tymianski M, Tator CH: Normal and abnormal calcium homeostasis in neurons: a basis for the pathophysiology of traumatic and ischemic central nervous system injury. *Neurosurgery* 38, 1176–1195, 1996.
76. Watson BD, Prado R, Dietrich WD: Photochemically induced spinal cord injury in the rat. *Brain Res* 367: 296–300, 1986.
77. Xu L, Enyeart JA, Enyeart JJ: Neuroprotective agent riluzole dramatically slows inactivation of Kv1.4 potassium channels by a voltage-dependent oxidative mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 227-237, 2001.
78. Yaycıoğlu S, Zileli M: Effects of NMDA receptor antagonists MK-801 and CPPene on experimental spinal cord injury. *Turk Neurosurg* 8: 63–70, 1998.
79. Young W, Koreh I: Potassium and calcium change in injured spinal cords. *Brain Res* 365: 42–53, 1986.
80. Yünter N, Üstün EE: Omurga ve omuriliğin radyolojisi. Zileli M, Özer AF (ed), *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, cilt 1, ikinci baskı, 2002: 299-355
81. Zileli M, Övül İ, Dalbastı T: Sıçanlarda somatosensoriyel uyarılmış potansiyel monitorizasyonu. *Ege Nörolojik Bilimler Der* 4: 6–9, 1985.
82. Zileli M, Gülmen V: Deneysel omurilik yaralanması. Zileli M, Özer AF (ed), *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, cilt 1, ikinci baskı, 2002: 951–955