

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

KİSMİ OMURİLİK YARALANMASI MODELİNDE
METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sezai Yılmaz

Danışman Öğretim Üyesi

Yard. Doç. Dr. Özen Karadağ

SİVAS

2006

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

KİSMİ OMURİLİK YARALANMASI MODELİNDE
METİLPREDNİZOLON TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sezai Yılmaz

Danışman Öğretim Üyesi

Yard. Doç. Dr. Özen Karadağ

SİVAS

2006

TEŞEKKÜR

Tıp eğitiminde bana emeği geçen tüm hocalarıma ve beyin ve sinir cerrahisi alanında beni yetiştiren, ilgilerini eksik etmeyen, tezimi hazırlamamda deneyim ve bilgileriyle bana destek olan Yard. Doç. Dr. Özen Karadağ'a teşekkür ederim. Prof. Dr. H. Zafer Kars, Doç. Dr. H. Murat Göksel, Doç. Dr. Mustafa Gürelik 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, candan teşekkür ederim.

Araştırmanın radyolojik çalışma aşamasında Radyoloji Anabilim Dalı'nın imkanlarını kullanmamı sağlayan Doç. Dr. Fikret Taş'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 bir yandan omurilik yaralanmasının fizyopatolojisini incelemeye, diğer yandan yeni tedavi yöntemleri araştırmaya yöneltmiştir. Bu da insan omurilik yaralanmalarına benzer modelleri hayvanlarda oluşturmak gereksinimini doğurmuştur.

Klinik durumların çoğunda olduğu gibi, travmadan sonra omuriliğe sürekli basının ikincil yaralanma sürecine katkıda bulunan başlıca faktör olduğunu ve işlevsel bozuklukların bası süresine bağlı olarak ortaya çıktığı hipotezine dayanarak, bu çalışmanın birinci aşamasında omuriliğe farklı sürelerde (30 ve 60 dakika) epidural bası yaparak oluşturulan tavşan modelinde omurilik hasarının büyüklüğü ile basının kaldırılmasından sonraki işlevsel düzelme arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Bası sonrası 1. gün çekilen MR görüntülerinden hesaplanan lezyon hacimlerinin I. Grup (30 dakika bası) ile II. Grup (60 dakika bası) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. II. Gruptaki lezyonun büyük oluşu bu gruptaki ciddi motor işlev yitimiyle uyumluydu. Çalışmamızın ikinci aşamasında amacımız bu modelde yüksek doz metilprednizolon (MP) tedavisinin omurilik hasarının iyileşmesine katkısını araştırmaktı. Bu amaçla III. Grup (45 dakika bası) ile IV. Grup (45 dakika bası + MP) arasında bası sonrası ortalama Tarlov puanları karşılaştırıldı. İlk günlerde IV. Grupta arka ayakların motor işlevleri hızla iyileşirken, III. Grupta işlevsel iyileşme daha yavaştı. İlk günlerdeki motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu, fakat yedinci günden sonra motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemsizdi.

Sonuç olarak epidural omurilik basısıyla oluşturulan kısmi omurilik hasarında bası süresi ile nörolojik kayıpların arttığı, basının kaldırılmasından sonra yapılan yüksek doz MP tedavisinin nörolojik kayıpların düzelmesinde kısmen yararlı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Metilprednizolon, omurilik basısı, travma, tavşan

SUMMARY

Spinal cord injuries resulting in severe mortality and morbidity levels have led the researchers to do further studies on the pathophysiology and new treatment strategies of the spinal cord injuries, which consistently required the development of spinal cord injury models in animals.

Based on the assumption that sustained spinal cord compression after trauma may be the major factor contributing the secondary injury process and that functional deterioration occurs on a time-dependent manner, on the first stage of our rabbit model study, we tried to establish the relationship between the severity of the spinal cord injury developed through applying epidural compression for 30 and 60 minutes on the cord and the functional improvement after decompression. The difference in lesion volumes between Group I (30 min compression) and Group II (60 min compression) was evaluated on MR images which were taken on day 1 after compression was found to be statistically significant. The severity of the lesion in Group II was consistent with the degree of the motor function loss in the same group. In the second part of the study, our aim was to investigate the contribution of high-dose methylprednisolone (MP) treatment to the improvement of cord injury. Therefore, mean Tarlov scores of Group III (45 min compression) and Group IV (45 min compression + MP) were compared after the compression. During the first few days, hindlimb motor function improved markedly in Group IV whereas it was slower in Group III. The difference in hindlimb motor function improvement between these two groups during initial six days was statistically significant.

To conclude, we established that neurological loss in partial cord damage due to epidural cord compression increased depending on the compression time, and that high-dose MP treatment after decompression was partially useful in the improvement of neurological loss.

Key words: Methylprednisolone, rabbit, spinal cord compression, trauma.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

• TEŞEKKÜR	iii
• ÖZET	iv
• İNGİLİZCE ÖZET	v
• SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
• TABLOLAR	vii
• ŞEKİLLER	viii
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	2
1. OMURİLİK YARALANMA MODELLERİNİN TARİHSEL GELİŞİMİ	3
2. OMURİLİK YARALANMASI MODELLERİ	5
3. OMURİLİK YARALANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ	8
4. OMURİLİK ANATOMİSİ	10
5. OMURİLİK YARALANMALARININ SINIFLANDIRILMASI	12
6. AKUT OMURİLİK YARALANMASININ PATOFİZYOLOJİSİ	13
6.1. AKUT OMURİLİK YARALANMASINDA BİRİNCİL YARALANMA MEKANİZMALARI	16
6.2. AKUT OMURİLİK YARALANMASINDA İKİNCİL YARALANMA MEKANİZMALARI	16
7. OMURİLİK YARALANMASINDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ	19
7.1. OMURİLİK YARALANMASINDA ETKİLİ OLABİLECEK İLAÇLAR	20
• GEREÇ VE YÖNTEM	23
1. GEREÇLER	23
2. YÖNTEM	23
2.1 DENEY PROTOKOLÜ	23
2.2 CERRAHİ İŞLEM	24
2.3 MOTOR MUAYENE	26
2.4 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME VE HACİM HESAPLANMASI	27
2.5 HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	27
2.6 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	27
• BULGULAR	30
1. MOTOR İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	30
2. LEZYON ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ	34
3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	37
• TARTIŞMA	38
• SONUÇ	41
• KAYNAKLAR	42

SİMGELER ve KISALTMALAR

®	Ticari kayıtlı marka
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATP	Adenozin Tri-Fosfat
Ca ⁺²	Kalsiyum
cm	Santimetre
dk	Dakika
g	Gram
HE	Hematoksilen-Eozin
IM	İntra musküler
DTP	Düzenlenmiş Tarlov Puanlaması
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MP	Metilprednizolon
mm	Milimetre
MUP	Motor Uyarılmış Potansiyeller
NMDA	N-Metil-D-Aspartat
PTCA	<i>Percutaneous Transluminal Coronary Artery Angioplasty</i>
SUP	Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyeller
sn	Saniye

TABLULAR**Sayfa No**

Tablo I: Omurilik yaralanma modellerinin tarihsel gelişimi	4
Tablo II: Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap	14
Tablo III: Omurilik yaralanmasında bölgesel fizyolojik değişiklikler	15
Tablo IV: İnsan omurilik yaralanmasında birincil hasar mekanizmaları	16
Tablo V: İnsan omurilik yaralanmasında ikincil hasar mekanizmaları	17
Tablo VI: Düzenlenmiş Tarlov Puanlama Sistemi	26
Tablo VII: I. grup (30 dakika bası) Düzenlenmiş Tarlov Puanları	30
Tablo VIII: II. grup (60 dakika bası) Düzenlenmiş Tarlov Puanları	31
Tablo IX: III. grup (45 dakika bası) Düzenlenmiş Tarlov Puanları	32
Tablo X: IV. grup (45 dakika bası + MP) Düzenlenmiş Tarlov Puanları	33
Tablo XI: I. grup (30 dakika bası) Lezyon oranı değerleri	34
Tablo XII: II. grup (60 dakika bası) Lezyon oranı değerleri	34
Tablo XIII: III. grup (45dakika bası) Lezyon oranı değerleri	36
Tablo XIV: IV. grup (45 dakika bası + MP) Lezyon oranı değerleri	36

ŞEKİLLER	Sayfa No
Şekil 1: Omuriliğin transvers kesiti	12
Şekil 2: Omurilik yaralanmasında fizyopatolojik değişikliklerin şematik görünümü	19
Şekil 3: Laminektomi sonrası duranın görülmesi	25
Şekil 4: Kullandığımız PTCA kateteri ve basınç kontrollü inflatör	26
Şekil 5: Omurilikte oluşan lezyonun görülmesi	28
Şekil 6: Omurilikte lezyon alanında basıya bağlı iskemiden üç hafta sonra izlenen yaygın interstisiyel ödem (HE; X25)	28
Şekil 7: Omurilikte lezyon alanında basıya bağlı iskemiden üç hafta sonra izlenen histiyositik infiltrasyon (HE; X50)	29
Şekil 8: Basıya bağlı iskemiden üç hafta sonra nöronlarda hidropik değişiklikler (HE; X50)	29
Şekil 9: I. ve II gruplarda motor işlevlerin Ortalama±S. sapma eğrileri	31
Şekil 10: III. ve IV. gruplarda motor işlevlerin Ortalama±S. sapma eğrileri	33
Şekil 11: MRG'de lezyon oranlarının Ortalama±S. sapma değerleri	35
Şekil 12: MRG'de lezyon oranlarının Ortalama±S. sapma değerleri	37

GİRİŞ

Omurilik yaralanması, mortalitesi ve morbiditesi yönünden bireysel, sosyal ve ekonomik yaşamı olumsuz yönde etkileyen bir durumdur. Omurilik yaralanması paraparezik olan ve günlük işlerini yapabilen, hafif sakatlanmış bireyler yanında, tetraplejik solunumu olmayan, tamamen bakıma muhtaç bireyler ortaya çıkarabilir. Hepsinden önemlisi bu bireyler omurilik yaralanması öncesi bir başkasına bağımlı değilken, aniden başlarına gelen bu değişiklik sonucu yaşam mücadelesi vermelerinin yanı sıra psikolojik sorunlarıyla da savaşmak zorundadırlar. Bununla birlikte bu hastaların yakınlarından rehabilitasyon aşamasında büyük fedakarlıklar yapmaları beklenmektedir. Omurilik yaralanması olan hastalarda ilaçla tedavinin yanında çeşitli cerrahi girişimler yapılmış, ancak bu girişimler nörolojik işlevlerin düzelmesinde önemli bir katkı sağlayamamıştır.

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 25000 kişi farklı derecelerde omurilik yaralanması geçirmektedir. ABD’de bu hastaların tedavisi ve rehabilitasyonu için her yıl 4 milyar dolar harcanmaktadır (60). Sağlıklı istatistiklerin olmadığı ülkemizde trafik kazalarının daha fazla olduğu düşünülecek olursa, omurilik yaralanmasının ülkemizde daha yüksek olması beklenir (33).

Omurilik yaralanmasının bu denli kötü etkilerinin olması, şu ana kadar olan 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, önce omuriliğe farklı sürelerde (30 ve 60 dakika) epidural bası yaparak oluşturulan omurilik hasarının büyüklüğü ile basının kaldırılmasından sonraki işlevsel düzelmeye arasındaki ilişkiyi saptamak için deneysel bir model geliştirmek, daha sonra bu model üzerinde yüksek doz metilprednizolon (MP) tedavisinin omurilik hasarının iyileşmesine katkısını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

Amerika Birleşik Devletlerinde yılda 25000 kişi çeşitli derecelerde omurilik yaralanması geçirmektedir. Yine Amerika Birleşik Devletlerinde omurilik yaralanması insidansı milyonda 28–50 olarak bildirilmiştir. Omurilik yaralanması olanlarda ölüm oranının ise yaklaşık %48,3 olduğu bildirilmiştir (39). Aynı incelemede omurilik yaralanmasının nedenlerinin sırasıyla

1. Motorlu araç kazaları (%56)
2. Düşmeler (% 19)
3. Ateşli silah yaralanmaları (%12)
4. Spor ve değişik sportif eğlenceler (%7)
5. Diğer nedenler (% 6) olarak bildirilmiştir.

Omurilik yaralanmaları en çok genç erişkinleri etkilemekte ve 16–30 yaşlar arasında daha sık görülmektedir. Yaralanmaların %33-50'si servikal omurga bölgesini kapsar ve % 82 sini erkek hastalar oluşturmaktadır (14).

Meyer'in 2195 omurga kırıklı serisinde % 43 kadar çoklu organ yaralanması, %20 kafa travması bulunmaktadır (41).

Omurga kırıkları % 30 kafa travması, % 16–18 göğüs travması (hemotoraks, pnömotoraks, kosta ve/veya klavikula kırığı, skapula kırığı, büyük damar yaralanması), % 10 karın travması (dalak, karaciğer diğer organlar), % 9–10 da uzun kemik ve pelvis kırıkları ile birlikte bulunur. Görülüyor ki omurga kırıkları gerek birlikte olan travmalar ile gerekse nörolojik komplikasyonlar ile çok ciddi tıbbi ve sosyal sorun oluşturmaktadır (20).

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 yüksekten düşme saptanmış, bunu İstanbul'da trafik kazaları Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde ise ateşli silah yaralanmaları izlemiştir (33).

Omurilik birçok nöronu ve çeşitli biyolojik sistemi kontrol ettiği için, omurilik yaralanması sonrasında birçok sistemde bozukluklar meydana gelebilmektedir (34).

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 peroksidasyonudur (34).

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 teknikler ve görüntüleme teknikleri, insanda akut omurilik yaralanmasını belirlemede sınırlı güce sahiptir (44). 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. Allen, 1911 yılında omurilik üzerine yüksekte ağırlık düşürerek deneysel omurilik yaralanması oluşturmuştur (1). Tarlov 1953'te epidural aralıkta balon şişirerek omurilik yaralanması oluşturmuştur (34). Rivlin ve Tator, 1978'de omuriliği ekstradural olarak anevrizma klibi ile sıkıştırmıştır (34). Watson, 1986'da lazer ile omurilik kesisi yapmıştır (66). Stokes ve Reier, 1990'da omuriliğe yapılacak darbenin şiddetini ve hızını önceden belirleyip darbe sonunda öngörülen travmanın olup olmadığını denetleyen elektromekanik bir cihaz geliştirmiştir (59). Omurilik yaralanması modellerinin tarihsel gelişimi Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: Omurilik yaralanması modellerinin tarihsel gelişimi

Araştırmacı	Tarih	Model
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 (22). 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 (69);

- 1- Travma, 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 (64, 65).

A-Travmatik yaralanma

1-Akut kinetik bası

Klip

Balon

Omurga kırığı

Darbeli cihaz

2-Akut statik bası (ağırlık uygulanması)

3- Ağırlık düşürme

4- Akselerasyon-deselerasyon

5- Germe

6- Yatay düzlemde kesi (kısmi, tam, lazer, bistüri)

B- Travmatik olmayan yaralanma

1-İskemi (aort kapatılması, seçici arter ya da ven kapatılması)

2- Tümör basısı

3- Kimyasal

4- Fiziksel (yüksek sıcaklık)

2.1 Kliple Bası Modeli

Rivlin ve Tator tarafından 1978'de geliştirilmiştir. Mekanik travma yanında damarsal etkilenme ile iskemiye 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. Öte yandan yalnız küçük hayvanlara uygulanabilir (34).

2.2 Ventral Bası Modeli

Benzel tarafından 1990'da tarif edilmiştir (4). 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 (23, 24, 25).

2.3 Kontrollü Kontüzyon

Anderson tarafından 1982'de geliştirilmiştir (3). 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. Pnömotik bir silindirden itilen şaft, 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 (59). Bu cihazda omuriliğe çarpan şaftın yer değiştirme miktarı, hızı ve şafta verilen kuvvet, transduserler tarafından ölçülerek bilgisayara verilmekte, sonuçta her travmada omuriliğin ne kadar etkilendiği nicel olarak belirlenmektedir. Bu modelin avantajları ikincil travmaların önlenmesi, transduserlerin kullanılması ile her hayvan için travma şiddetinin nicel olarak belirlenmesidir.

2.4 Yüksekten Ağırlık Düşürme Modeli

Allen, 1911'de ilk kez kedi omuriliğine ağırlık düşürmüştür (1). 1953'te Freeman cam tüp içinden geçen cisim omurilik üzerine konmuş 'impounder' üzerine düşürerek Allen'ın modelini düzenlemiştir. Cismin düştüğü yükseklik (cm) ile ağırlık (g) çarpılarak omuriliğe uygulanan enerji hesaplanmaya çalışılmıştır (27). 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 (27).

Kinetik enerjinin tamamı omuriliğe aktarılamamaktadır. Cismin cam tübe 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 (26). Aynı şiddette yaralanma elde etmek için omurilik üzerine bir gümüş elektrod yerleştirilmiş, elektrot bir amplifikatöre ve osiloskopa bağlanmıştır. Omuriliğe çarpma anında osiloskopda keskin bir dalga olmuştur. Bu dalganın sayısal değeri omuriliğe çarpan kuvvetle orantılı bulunmuştur (47).

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 (34).

2.5 Kesi Modeli

Bu yöntem omuriliğin bistüri 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 bistüri 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 lezyon modelleri son derece önemlidir. Cheng ve ark. omuriliğin bir kısmını almışlar, periferik sinir grefti, trofik destek için fibrin yapıştırıcı, asidik fibroblast büyüme faktörleri kullanmışlar ve nöral dokularda rejenerasyon olduğunu göstermişlerdir (15, 16).

Bazı kesi modelleri ise özel traktusların kesilmesini hedefleyecek şekilde özelleştirilmiştir. Li ve ark. seçici dorsal kolon lezyonu oluşturmak için elektrolitik teknik kullanmıştır. Omuriliğin bir tarafındaki kortikal traktusu kesmişler ve trasplante ettikleri olfaktor hücrelerin bu traktusta rejenerasyona neden olup olmadığını araştırmışlardır (40). Schwab ve ark. kortikospinal traktusu piramis düzeyinde ortaya koyduktan sonra, mikrocerrahi yöntemle daha seçici kortikospinal traktus lezyonu oluşturmuşlardır (57).

Özel traktus kesi modellerinin en önemli sorunu hedeflenen traktusların kesilememesi gibi bir ihtimalinin olmasıdır.

2.6 Omurilik İskemi Modeli

Omurilik iskemisi ile ilgili çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Sol renal arterin hemen distalinde aortun kapatılması omurilikte iske mi oluşturur (45).

2.7 Radyofrekans Akımla Segmental Omurilik Yaralanması

Sakamoto ve ark. 2 Mhz radyo frekans ısıtıcı çemberi sıçanlarda dorsal kesiyle ortaya koydukları T13-L1 vertebraların üzerine yerleştirmiştir. Proksimal segmente yaptıkları bir laminotomi penceresinde epidural sıcaklığı monitorize etmişlerdir. Isıtma 45–48,5 °C ve 4–10 dakika arasında değişen düzeylerde 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 invazdir. Mekanik olarak omurga elemanlarında tahribat oluşturmaz (53).

3. OMURİLİK YARALANMASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Oluşturulan travmanın hayvan 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.

1- Klinik Muayene:

Tarlov testi: Tarlov, sıçanın motor işlevlerini 6 sınıfta toplayarak öznel muayeneyi nicel hale getirdi. Tam felçli sıçana 0 puan, normal motor davranışı olan sıçana 5 puan verdi (61, 62). Stokes ve Reier, Tarlov'un testini yeniden düzenlediler (59).

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 açığı hayvanın puanı olarak değerlendirdiler (64, 65).

2-Histopatolojik: Histopatolojik kesitlerde nekroz alanı ve kanama miktarı nicel hale getirilebilir. Akson sayısının ölçümünün çok anlamlı bir ölçü metodu olduğu görülmüştür. Tator ve arkadaşları otomatik akson sayımı yapan bir yöntem geliştirmişlerdir (65).

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 T2A kesitlerde hipointens, T1A kesitlerde izo-hipointens izlenir. Hematomun emilimi sürdükçe T2A kesitlerde methemoglobine bağlı hiperintensite, en son aşamada ferritin-hemosiderin oluşumu ile hipointensite gelişimi ile seçici tanı konur. Kontüzyonda ise T2A kesitlerde hiperintens, T1A kesitlerde hipointens sinyaller görülür (74).

4-Akson izleyicileri: Travmanın ve terapötik etkenin omuriliğin özellikli traktuslarına olan olumlu veya olumsuz etkilerini belirlemede kullanılır. Horseradish peroksidaz yöntemi en yaygın kullanılanıdır (66).

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 (66).

6-Omurilik kan akımının ölçülmesi: Ağır omurilik yaralanmasından hemen sonra omurilik kan akımında belirgin bir azalma olur. Omurilik yaralanmasından 1–2 saat sonra travma sonrası iskemide ilerleme başlar (16, 65).

7-Elektrofizyoloji:

A- 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 olacak iyileşmeyi tahmin etmede iyi bir yöntemdir (70).

B- 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 MEP'e katkıda bulunduğunu bildirmektedir (23).

4. OMURİLİK ANATOMİSİ

Omurilik, omurga kanalı içerisinde yer alır. Ortalama uzunluğu 40–45 cm, ağırlığı ise 30–35 gr arasındadır. Omurilik, embriyoda omurga kanalının tamamını doldurur. Spinal sinirler, kendi seviyelerindeki foramen intervertebraleden çıkarlar. Ancak omurga kanalının ve dura materin büyüme hızının omuriliğe göre daha hızlı olması nedeniyle omurilik üst seviyelerde kalır. Yeni doğanda omurilik L2 veya L3 seviyesinde sonlanır. Erişkinde ise, genelde L1'in alt hizasında sonlanır. Ancak omurilik T12'de sonlanabildiği gibi, L3'ün alt hizasında da sonlanabilmektedir (69).

Omurilikten 31 çift spinal sinir çıkar. Bu sinirlerin 8 çifti servikal, 12 çifti torakal, 5 çifti lomber, 5 çifti sakral, 1 çift de koksigealdir.

Spinal sinirler, ön ve arka köklerin birleşmesiyle oluşur. Birinci servikal ve koksigeal sinirlerin arka köklerinin olmaması nedeniyle dermatomları da yoktur. Her bir çift spinal sinir kendi seviyesindeki foramen intervertebraleden çıkar. Lomber bölgede her bir spinal sinir kendi foramen intervertebralesinden çıkabilmek için, dura içerisinde aşağıya doğru seyir gösterir. Neticede at kuyruğuna benzer bir görüntü oluşturur, bu görüntüye *cauda equina* adı verilir. Omuriliğin koni şeklinde sonlanması *conus medullaris*, bu noktadan aşağıya doğru uzanan pia lifleri de *filum terminale* olarak isimlendirilir (69).

Omurilik içte gri cevher dışta beyaz cevherden oluşur. Enine kesitinin makroskobik görüntüsü H harfine, ya da bir kelebeğe benzer (Şekil 1). Gri cevherde

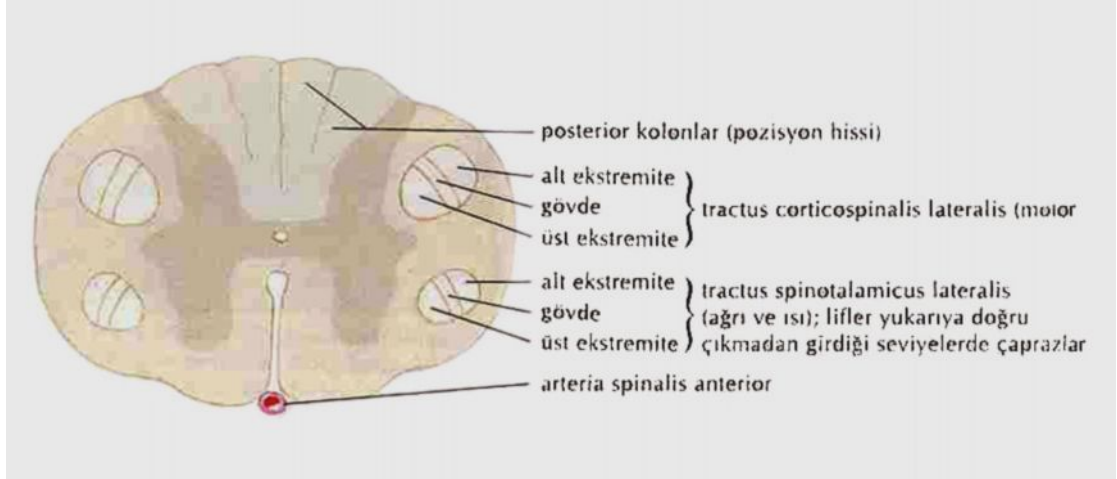
hücre gövdeleri, bazı aksonlar, nöroglia ve kan damarları bulunur. Beyaz cevher çoğunlukla myelinli sinir lifleri, nöroglia ve kan damarları içerir. Gri ve beyaz cevher miktarı omurilik seviyelerine göre değişir (72).

Omuriliğin ana besleyicisi olan arteria spinalis anterior, her iki vertebral arterden çıkan iki dalın C2 seviyesinde birleşmesiyle meydana gelir. Arteria spinalis anterior orta servikal ve torakal bölgelerde segmental radiküler arterlerle anastomozlar yapar. Omuriliğin posteriorunu besleyen posterolateral arterler de her iki posterior inferior serebellar arter ya da her iki arteria vertebralisten çıkarlar ve aşağıya doğru seyrederek. Arteria spinalis anterior ve posteriorlar foramen intervertebralislerden vertebral kanala giren arteria radikularislerce desteklenirler (71).

Radiküler arterler servikal bölgede omurganın iki yanında vertebral foramenlerde seyreden vertebral arterlerden, tiroservikal ve kostoservikal trunkustan kan alırlar. Torakolomber bölgede lomber ve interkostal arterden, sakral bölgede lateral sakral ve iliolumber arterden beslenirler (71).

Omuriliğin dorso-lumbosakral bölümü (T8-konus medullaris) Adamkiewicz adı verilen en büyük anterior radiküler arter ile beslenir. Adamkiewicz % 80 sol interkostal lomber arterden köken alıp T9-L2 sinir köklerine kadar ulaşır. Büyük bir anterior, daha küçük posterior bir dalı vardır. Omuriliğin anterior bölümüne ulaşarak anterior radiküler dal yukarı doğru yükselir, saç tokası gibi bir dönüş yapar (71).

Omuriliğin venleri, *plexus venosus vertebralis internus*'a açılırlar. Venler, eksternal ve internal pleksus olarak omurga kolonu boyunca uzanırlar, her omurga etrafında belirgin bir halka oluştururlar. Venöz pleksustaki kan akımı, kan hacmi, toraks içi basınç, BOS miktarı ile değişiklik gösterir (71).



Şekil-1 Omuriliğin transvers kesiti.

5. OMURİLİK YARALANMALARININ SINIFLANDIRILMASI

Omurilik yaralanmalarının, tam ve kısmi lezyon şeklinde sınıflandırılması kazanılabilecek nörolojik işlevlerin miktarını tahmin etmede en güvenilir yöntemdir (56).

5.1. Tam lezyon:

Travma seviyesinin distalinde motor, duysal ve otonom işlevlerin tam kaybıdır. İlk 24 saat içerisinde hastaların % 3'ünde bazı işlevlerin düzelme işaretleri görülebilir. Tam işlev kaybının 24 saatten fazla sürmesi nörolojik iyileşme olmayacağını gösterir (56).

5.2 Kısmi lezyon:

Travma seviyesinin distalinde herhangi bir motor veya duyu işlevinin korunmuş olmasını ifade eder. Üç temel tipi vardır. Yarı kesi sendromu, santral kord sendromu, anterior kord sendromu. Bunların dışında posterior kord sendromu ve kök sendromu nadir görülen klinik tablolardır (56).

A. Yarı kesi kord sendromu (Brown-Sequard sendromu):

Genellikle delici-kesici yaralanmalar sonucunda görülür. Lezyonun altında aynı tarafta derin duyu kaybı (posterior kolon lezyonu) ve motor paralizi (kortikospinal traktus lezyonuna bağlı), karşı taraf bulguları; dissosiyé duyu kaybı, yani, çok sayıda aynı ve karşı taraf yollara (anterior spinotalamik traktus) bağlı

olarak korunmuş yüzeysel dokunma ile birlikte lezyonun 1-2 segment altından başlayarak altta ağrı ve ısı duyusunun kaybı görülür.

Prognozu en iyi olan kısmi lezyondur. Hastaların % 90'ı bağımsız hareket ve sfinkter kontrolü yeteneğini kazanır (56).

B. Santral omurilik sendromu:

Genellikle kemik hipertrofinin ve hipertrofik ligamentum flavum katlanması bir sonucu olarak değişen derecelerde edinsel stenozla birlikte önceden var olan doğumsal spinal stenoza sahip bir hastada akut hiperekstansiyon yaralanmasını takiben görülür.

Distalde fazla olmak üzere üst ekstremitelerin kuvvetsizliği ile birlikte alt ekstremitelerin daha az etkilenmesi başlıca bulgudur. Lezyon seviyesi altında his kusuru ve sfinkter işlev bozukluğu olabilir. Hastaların yarısı bağımsız hareket edebilir. Travma sonrası siringomiyeli veya omurilik basısına bağlı geç ilerleyici bozukluk oluşabilir (56).

C. Anterior omurilik sendromu (Anterior spinal arter sendromu)

Anterior spinal arter tarafından kanlanan alanda omurilik enfarktı, anterior spinal arter tıkanmasından veya anterior omurilik basısından kaynaklanır.

Parapleji, ağrı ve ısı hislerinin kaybı (kortikospinal traktlar ve anterolateral spinotalamik sistemler) ile beraber posterior kolon işlevlerinin korunması vardır. Motor iyileşme %10–20 arasındadır (56).

6. 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 anlaşılmasına çalışılmıştır.

Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap çok hızlı ve karmaşıktır (57). İlk mekanik doku yırtılması (ilk yaralanma) ilişkili olayları tetikler (Tablo II). Lokal

doku elementlerindeki kimyasal, yapısal değişiklikleri ve oluşan sistemik cevapları içerir.

Tablo II: Omurilik yaralanmasına fizyolojik cevap

Olay	Yaralanmadan sonra geçen süre
Kanama	İlk dakikalar
Hızlı nekroz ve apoptozisin ilk piki	İlk saatler
İnflamatuar 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 ekstrevasyonunu ve ödemi artırır. Gri maddedeki reaktif hücresel değişiklikler, travmanın ilk bir saatinde meydana gelir. Beyaz madde de nekroz travmanın 4. saatinde başlar. Çok yoğun hücre ölümleri ise yaralanmanın ilk saatlerinde başlar (46).

Akut santral sinir sistem hipoksisi veya diğer nedenlerle de oluşabilen kırmızı nöron (*red neuron*), HE preparatlarında olaydan 12–24 saat sonra izlenir. Bu morfolojik özellikler, hücre sitoplazmasının büzülmesi, piknozis, nükleol kaybı, Nissl cisimciğinin kaybı ve sitoplazmik eozinofilidir. Sıklıkla nükleus köşeli şekilde olabilir. Deneysel çalışmalarda olaydan 4–8 saat sonra hücre içindeki küçük vakuoller gibi geri dönüşümsüz yapısal değişiklikler gösterilmiştir (39).

Birincil mekanik yaralanmaya karşı oluşan bu patofizyolojik cevaplar doku yıkımını ve işlevsel kaybı artırarak ikincil yaralanmayı oluşturur. İskemi ve inflamasyon bu olaylardaki önemli mekanizmalardır. İnflamatuar cevap ilk 6 saatteki

Tablo III: Omurilik yaralanmasında bölgesel fizyolojik değişiklikler.

Kan akımı değişiklikleri	Metabolit değişiklikleri
Travma sonrası hipotansiyon	Kalsiyum
Otoregülasyonun kaybı	Kalsiyumun intra aksonal akumülasyonu
Kan damarlarında mekanik yırtıklar	Artmış total doku kalsiyumu
Gri maddede hipoperfüzyon	Kalsiyuma bağlı Fosfaliyaz C ve A2nin aktivasyonu
Beyaz maddede hiperemi ve iskemi	Hücre membranın bozulması
Azalmış oksijen dağılımı	Araşidonik asid üretimi
Azalmış doku oksijen basıncı	Tromboksan üretimi
Azalmış yüksek enerjili fosfatlar	Lökotrenlerin üretimi
Azalmış doku metabolik oranı	Serbest radikallerin üretimi
Anaerobik doku metabolizması	Artmış platelet aktivasyon faktörü
Laktik asidoz	İnflamasyon
Canlı dokuların artmış metabolik oranı	Potasyum
İnflamasyon	Artmış hücre dışı potasyum
Endotelial hasar	Nöronların kısmi depolarizasyonu
İnflamatuvar mediatörlerin salınımı	Blok kondüksiyon
Vasküler permabilite değişiklikleri	Hasarlı dokulardan potasyumun kronik kaybı
Odem	Bozulmuş membran fonksiyonu
Periferel inflamatuvar hücrelerin göçü	Hücre ölümü
Mikroglia aktivasyonu	Fosfolipit hidrolizi
Ödem	Doymamış yağ asidlerinin akumülasyonu(yaralanmanın 5 dakikasında)
Kan damarlarının mekanik yırtılması	Normal seviyesine gelmesi (yaralanmanın 1. saati)
Kan beyin bariyerinin bozulması	Doymamış yağ asidlerinin tekrar akumülasyonu (yaralanmanın 24. saati)
Omuriliğin santral kısmının Vazojenik ödemi	Serbest radikaller
Doku basısı	Membran yaralanması
Lokal elektrolit değişiklikleri	Serbest radikaller
	Araşidonik asid metabolitleri
	Nötrofillerin oksidatif hasar vermesi
	Katekolaminlerin otooksidasyonu
	Kanama sonucu hemoglobinde oluşan demir
	Eksotoksinler
	Glutamat salınımı
	Aspartam salınımı
	Hücre içi sodyum ve kalsiyum akumülasyonu
	Hücre şişmesi

polimorfonükleer hücre infiltrasyonunu içerir. Ardından 24 saatten itibaren ortamda makrofaj yoğunluğu artar (14, 46).

Tablo III'de omurilik yaralanmasında kan akımı ve metabolik değişiklikler görülmektedir (46).

6.1 Akut Omurilik Yaralanmasında Birincil Yaralanma Mekanizmaları

Omurilik yaralanmasındaki patolojik görüntü travmadan sonraki ilk birkaç gün içinde dramatik olarak değişir. Bu değişim sürecinin açıklanması için araştırmacılar birincil ve ikincil hasar mekanizmalarını öne sürmüşlerdir. İnsan omurilik yaralanmasında rol oynayan birincil mekanizmalar Tablo IV'de gösterilmiştir (64).

Tablo IV: İnsan omurilik yaralanmasında birincil mekanizmalar

Mekanik güç	Hasar mekanizması
Darbe ve kalıcı bası	Patlama kırığı, kırıklı çıkık, disk basısı
Darbe ve geçici bası	Hiperekstansiyon
Gerilme	Hiperfleksiyon
Laserasyon, tam kesi	Patlama kırığı, lamina kırığı, çıkık, ateşli silah yaralanması

İnsan omurilik yaralanmasında en sık görülen mekanizma, darbe sonrası devam eden omurilik basısıdır. Darbe ve geçici bası servikal spondilozda hiperekstansiyonla osteofitlerin ve disk bombeleşmesinin önden, kalınlaşmış ligamentum flavumun da arkadan basısı ile olur.

6.2 Akut Omurilik Yaralanmasında İkincil Yaralanma Mekanizmaları

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 (65). 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 ↓, kardiyak output ↓
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 sodyum düzeyi ↑, hücre dışı potasyum düzeyi ↑
Ödem	Mekanik etki ve/veya iskemiye bağlı hücre içi sodyum ↑ bağlı
Enerji metabolizması	ATP üretimi ↓

Omurilik yaralanmasında nörojenik şokun nedeni, sempatik tonus azalması, vagusun anormal kardiyak etkisiyle bradikardi gelişmesidir (30). Omurilik yaralanması sonrasında bu sistemik olumsuzluklarının iyi bilinmesi ve tedavisi, omurilikteki mevcut iskeminin daha da derinleşmemesi açısından çok önemlidir.

Tüm deneysel modellerde ve insan omurilik yaralanmasında en sık görülen etki, özellikle gri cevher ve omuriliğin ortasında görülen kanamadır. İlk mekanik darbenin etkisiyle kapiller, venüller ve bazı arteriyollerde yırtılmalar olur.

Omurilik yaralanması sonrası venüllerde ve kapillerlerde akım bozulur. Mikrosirkülasyon yalnız travma alanında değil, rostral ve kaudalde de görülür. Mikrosirkülasyonun bozulmasına, doğrudan mekanik etkiye bağlı ortaya çıkan vazospazm yanında travma sonrası açığa çıkan katekolaminler, glutamat ve prostaglandinlere bağlı vazospazm da etkili olmaktadır (64). Damar içi tromboz tromboxan A2 etkisi ile başlar, bu da iskemiye yol açar (17).

Omurilik yaralanması sonrası hem sistemik kan basıncının düşmesi hem de otoregülasyonun bozulması omurilik iskemisini artırır. Sistemik kan basıncının

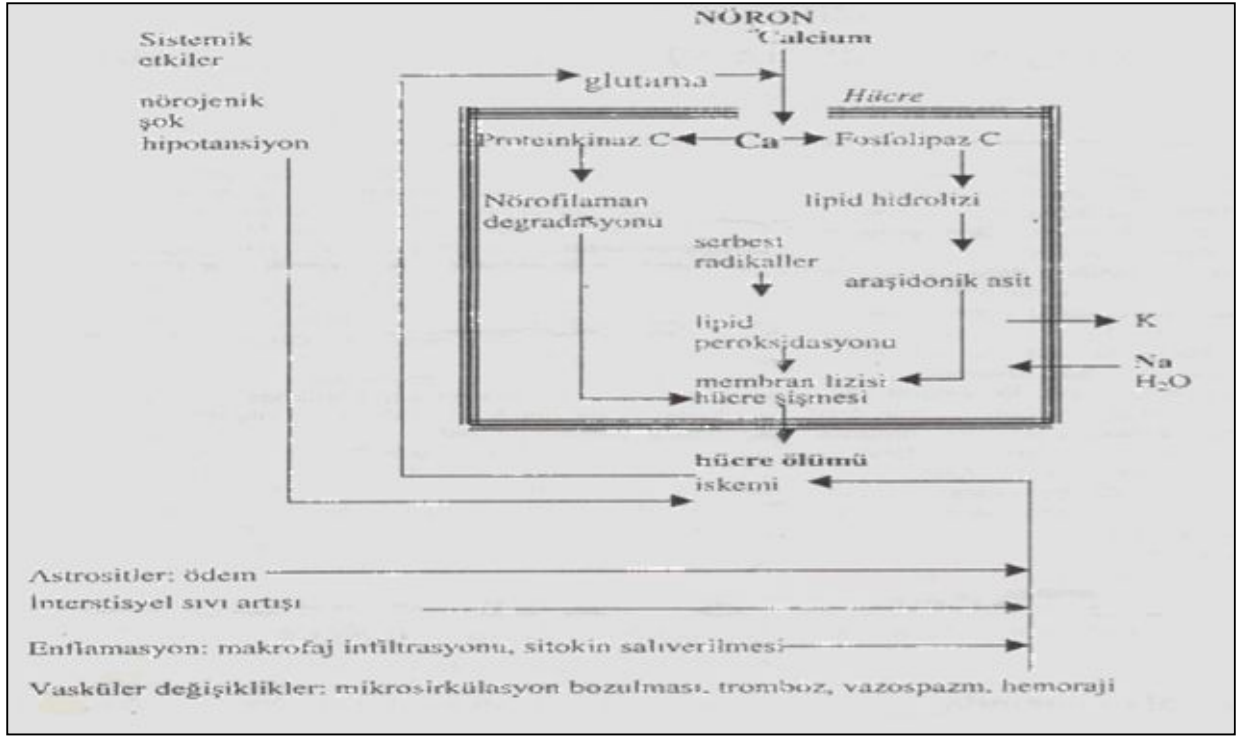
arttırılması, omurilik yaralanması sonrası omurilik kan akımının otoregülasyonunun bozulması nedeniyle hiperemiye ve ikincil hemorajiye yol açar (64, 65).

Biyokimyasal hasar ile ilgili pek çok teori vardır. Bunlar içinde eksitatör aminoasitlerin birikimi en çok öne çıkmıştır. Glutamatın hücre membranındaki reseptörleri aktive etmesi ile hücre içine sodyum girişi artar, sitotoksik ödem başlar, bunun yanı sıra kalsiyum hücre içine akar. Kalsiyumun hücre içinde artması kalsiyuma bağımlı proteazların ve lipazların aktivasyonuna yol açar. Söz konusu enzimlerin aktivasyonu hücre membranının ve nöroflamanların hasarına neden olur.

Omurilik yaralanması sonrası kalsiyumun hücre içine girişi, SSS'de 'toksik hücre ölümünün son yolu' şeklinde adlandırılmaktadır (55). Kalsiyumun hücre içine girişi nörotoksisitenin başlamasını tetikler. Kalsiyum, proteinkinaz C enzimini aktive ederek nöroflaman ve mikrotübül parçalanmasına yol açar. Fosfalipaz C enzimini aktive ederek hücre membranını oluşturan yağ asitlerini yıkar. Kalsiyumun, yaralı omurilik mikrosirkülasyonunda düz kas kasılmasına neden olarak vazospazma ve dolayısıyla iskemiye neden olduğu bildirilmektedir.

Ödemin yaralanma mekanizmasının bir sonucu mu olduğu, yoksa kendi başına mı hasar yarattığı tam bilinmemektedir. Ancak travma sonrası ciddi ve ilerleyici ödem başlamaktadır. İskemi ile sodyumun hücre içinde artışı, sitotoksik ödeme neden olabilir.

Akut fazda ileti bloğu elektrolitlerin düzeyindeki belirgin değişikliklere bağlıdır. Örneğin artmış ekstrasellüler potasyum aşırı depolarizasyona neden olabilir. Spinal şoktan bu sorumludur (21). Membran parçalanması sonucu gelişen aksonal yaralanma kalıcı ileti bozukluğuna neden olur.



Şekil 2: Omurilik yaralanmasında fizyopatolojik değişikliklerin şematik görünümü (69).

7. OMURİLİK YARALANMASINDA FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Omurilik yaralanması yüzyıllardır bilinen patolojik bir süreçtir. Mısır papirüslerinde omurilik yaralanması olan hastalar tarif edilmiş, bu durumdaki hastaların hayatlarını kaybettikleri bildirilmiştir. Son yüzyılda ulaşım araçlarının hızlanmasıyla kazaların artması, silah teknolojisinin gelişimiyle savaşların daha şiddetli olması omurilik yaralanma insidansının artmasına neden olmuştur. Bu nedenle omurilik yaralanmasının tedavisine yönelik çalışmalar hızlanmış, omurilik yaralanmasına yönelik koruyucu önlemler arttırılmış, omurilik yaralanmasında etkili olan fizyopatolojik süreçlerin araştırılmasına girişilmiştir. 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 düzelterek farmakolojik ajanların geliştirilmesi için yoğun çaba harcanmaktadır.

7.1 OMURİLİK YARALANMASINDA ETKİLİ OLABİLECEK İLAÇLAR

1. Metilprednizolon: Omurilikte yaralanma sonrası oluşan lipid peroksidasyonunu bozar (15). Hücre içi-hücre dışı kalsiyum akımını dengeler (18). Hücre enerji durumunun ve asid-baz dengesinin sağlanmasına yardım eder (2). Na-K ATPaz faaliyetinin tekrar oluşumunu provoke eder. Omurilik yaralanması sonrası omurilik kan akımını artırır. Nöroflaman dejenerasyonunu azaltır (42). Aksonal dejenerasyonu yavaşlatır (16). Vazoaktif prostaglandin F2a ve tromboksan üretimini inhibe eder (10). Akut ve kronik dönemde elektrofizyolojik iyileşmeyi ve doku korunmasını artırır. Anderson kedilerde yaptığı çalışmada lipid peroksidasyonunu azaltmak için yüksek dozda metilprednizolon kullanılması gerektiğini göstermiştir (2). Hall ve Braugher doz-yanıt eğrisi çizdirerek en uygun dozun 30 mg/kg olduğunu ve ilk 8 saat içinde uygulamanın başlaması gerektiğini bulmuştur (31). Metilprednizolon ile ilgili ilk klinik çalışma *National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS)* dir. Bu çalışmada metilprednizolonun klinik yararının olmadığı görülmüştür. Bu çalışmaya yönelik eleştiriler olmuş, travmadan 24 saat sonrada uygulamaların başlatıldığı, dozun düşük olduğu, plasebo grubunun olmadığı belirtilmiştir. Bu eleştiriler göz önüne alınarak 1985'te *NASCIS 2* planlanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları 1990'da yayınlanmış ve omurilik yaralanmasında bir devrim olarak kabul edilmiştir. Bu çalışma sonrasında travmadan sonraki ilk 8 saat içinde 30 mg/kg İV metilprednizolon bolus uygulanması, daha sonra da 5,4 mg/kg İV infüzyona 23 saat devam edilmesi omurilik yaralanmasında kabul edilen bir tedavi haline gelmiştir (7, 8, 9).

2- GM-1 Gangliozid: Memeli merkezi sinir sistemi hücrelerinde bulunan bir glikolipiddir. Deneysel çalışmalarda nöron korumada ve nöronal işlev düzelmesinde potansiyel etkileri bulunmuştur. İn vitro çalışmalarda GM-1 gangliozidin, eksitatör aminoasitlere bağlı nörotoksisiteye karşı nöronu koruyucu etkisi olduğu bulunmuştur (69).

3- Trilazad: 21- aminosteroiddir. Steroid olmasına karşın steroidlerin yan etkilerini taşımaz. Lipid peroksidasyonunu inhibe eder. İyonik demir ile şelat

oluşturur. Hidrojen peroksit ve süperoksit adlı serbest radikallerin tutucusudur. Antilipolitikdir. Hücre zararını düzenleyici etkisi vardır. Travma sonrasında omurilik kan akımını arttırır (69).

4- Naloksan: Opioid antagonist olarak etki eder. Omurilik kan akımında iyileşme sağlayarak hücrenin enerji seviyesini arttırması, böylece hücre içine kalsiyum geçişini ve eksitatör aminoasit salınımını düzenler. Deneysel omurilik yaralanmasında kan basıncı ve omurilik kan akımı düşmektedir. Omurilik yaralanması sonrası immün reaksiyona benzer şekilde *dynorphin* ve *b-endorphin* plazma düzeyleri artmaktadır. Naloksan *dynorphin* ve *b-endorphin* plazma düzeylerini azaltmaktadır. *Dynorphin* deneysel bir çalışmada omurilik yaralanmalı sıçanlarda intratekal verildiğinde doza bağımlı olarak alt ekstremitte felci oluşturmuştur (67).

5- Eksitatör Aminoasit Antagonistleri: Eksitatör aminoasitler hücre içine kalsiyum iyonunun girişini başlatırlar. Travma sonrası eksitatör aminoasit yoğunluğunun artışı hücre içine kalsiyum girişini arttırır. Kalsiyumun hücre içine girişi ile hücre ölümüne kadar giden reaksiyonlar zinciri başlar. Eksitatör aminoasit reseptör antagonistleri (MK-801) sıçan omurilik yaralanması modellerinde alt ekstremitte işlevlerini kısmen düzeltmiştir (67).

6- 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 düzelmeye saptanmıştır. Nimodipin-dekstran birlikte verildiğinde omurilik yaralanması olan sıçanlarda omurilik kan akımı, kalp debisi, kan basıncı yükselmiş, MUP ve SUP iletileri düzelmiştir. Nimodipinin omurilik yaralanmasından sonra, en geç bir saat içinde verilmesi gereklidir. Bu süreden sonra olumlu etkilerini görmek mümkün değildir (55).

7- Potasyum Kanal Blokerleri (4-Aminopyrodine): Demiyelinizasyon uzun dönemde omurilik yaralanması sonrası motor ve duysal bozukluklara katkıda bulunan önemli bir faktördür. Myelin kaybı hasarlı myelinize aksonların internodal bölgelerinde potasyum kanallarının açılmasına neden olur. Bu durumda nöron içine potasyum akışı olur, akson içinde potasyum fazlalığı aksiyon potansiyelinin blokajına yol açar (28).

8- 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, prostoglandin, 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 poliansatüre yağ asidlerinin oksidasyonunu engeller. Selenyum hidrojen peroksidi indirgeyen glutatyon peroksidazın kofaktörüdür. Hücre içindeki hidrojen peroksidi ve diğer bazı lipid peroksitleri temizler (69).

GEREÇ VE YÖNTEM

1. GEREÇLER

Bu çalışmada ağırlıkları 2600–4250 g (ortalama 3200 g) arasında değişen, her iki cinsten 32 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Deneklere yapılacak işlemler konusunda Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Etik Kurulunun 03.03.2005/45 tarihli onayı alındı. Deneyle Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma Laboratuvarı, Radyoloji Anabilim Dalı ve Patoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Deney süresince denekler C.Ü.T.F. Deney Hayvanları Araştırma Merkezinde tutuldu. Deney süresince serbest beslenme rejimi uygulandı. Tüm denekler için çevre ısısı ve nemi aynıydı.

2. YÖNTEM

2.1 Deney Protokolü

Çalışma iki aşamalı olarak planlandı: I. aşamada amacımız omuriliğe farklı sürelerde ekstradural bası yaparak oluşturulan omurilik hasarının büyüklüğü ile basının kaldırılmasından sonra işlevsel düzelme arasındaki ilişkiyi saptamaya yarayacak bir model geliştirmek, II. aşamada amacımız bu modelde yüksek doz metilprednizolon (MP) tedavisinin omurilik hasarının iyileşmesindeki katkısını araştırmaktır.

Denekler şu şekilde gruplandırıldı.

I. Grup: 30 dakika bası grubu (8 adet)

II. Grup: 60 dakika bası grubu (8 adet)

III. Grup: 45 dakika bası grubu (8 adet)

IV. Grup: 45 dakika bası + MP uygulama grubu (8 adet)

Gruplara yapılan işlemler:

I. Grup: Genel anestezi altında L3 laminektomi yapıp, epidural mesafeye PTCA kateteri yerleştirilip 30 dakika süresince bası uygulandı, kateter balonu söndürülüp çıkarıldı. Cerrahi işleminden sonraki 1. ve 15. günlerde lomber MRG çekildi (T1, T2 ağırlıklı sagittal ve aksiyel görüntüleri), deneklerde motor işlevler on

beş gün süreyle her gün düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre belirlendi ve kaydedildi. Mesanenin durumu palpasyonla kontrol edildi.

II. Grup: Genel anestezi altında L3 laminektomi yapıp, epidural mesafeye PTCA kateteri yerleştirilip 60 dakika süresince bası uygulandı, kateter balonu söndürülüp çıkarıldı. Cerrahi işlemden sonraki 1. ve 15. günlerde lomber MRG çekildi, deneklerde motor işlevler on beş gün süreyle her gün düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre belirlendi ve kaydedildi. Mesane işlevleri kontrol edildi.

III. Grup: Genel anestezi altında L3 laminektomi yapıp, epidural mesafeye PTCA kateteri yerleştirilip 45 dakika süresince bası uygulandı, kateter balonu söndürülüp çıkarıldı. Cerrahi işlemden sonraki 1. ve 15. günlerde lomber MRG çekildi, deneklerde motor işlevler on beş gün süreyle her gün düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre belirlendi ve kaydedildi. Mesane işlevleri kontrol edildi.

IV. Grup: Genel anestezi altında L3 laminektomi yapıp, epidural mesafeye PTCA kateteri yerleştirilip 45 dakika süresince bası uygulandı, kateter balonu söndürülüp çıkarıldı. Kateter çıkarıldıktan 5 dakika sonra 30 mg/kg dozda, metilprednizolon intravenöz olarak verildi. Cerrahi işlemden sonraki 1. ve 15. günlerde lomber MRG çekildi, deneklerde motor işlevler on beş gün süreyle her gün düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre belirlendi ve kaydedildi. Mesane işlevleri kontrol edildi.

2.2 Cerrahi İşlem

Anestezi:

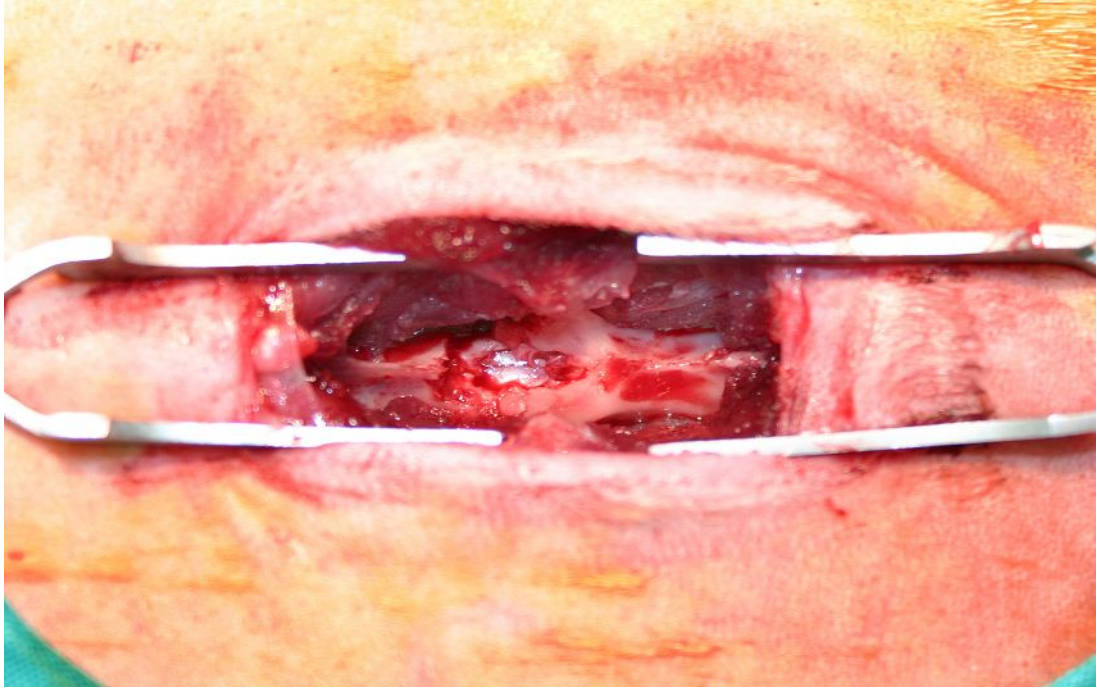
Tüm deneklerde anestezi için 3 mg/kg xylazine hydrochloride (Rompun %2,50 ml, Bayer®) ve 10 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar 50 mg/ml, Eczacıbaşı®) intramusküler yolla uygulandı.

Epidural omurilik basısı oluşturulması:

Yüzüstü pozisyonda tavşanların üst ve alt ekstremiteleri ameliyat masasına tespit edildi. Silikon yastıklarla karın ve göğsü desteklendi. Kesi bölgesindeki kıllar traş edildi. %10' luk polyvinylpyrrolidone-iode (Poviodex 1000 ml, Kimpa ®) ile kesi bölgesinin 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 (Şekil 3). Epidural aralıktan balon anjiyoplasti kateteri kraniyal yönde 3 cm ilerletildi, L1 seviyesinde omurilik basısı oluşturuldu. Balon anjiyoplasti kateterinin distal ucunda 6 mm uzunluğunda 1,5 mm çapında balon mevcuttu (Ballon Dilatation Catheter-Sprinter RX Medtronic ®). Kateter ucundaki balon basınç kontrollü inflatör (Şekil 4) yardımıyla balon çapı 4 mm, balon içi basıncı 4 atm değere ulaşacak şekilde şişirildi. I. Grupta 30 dakika, II. Grupta 60 dakika, III. ve IV. Gruplarda ise 45 dakika süreyle bası uygulanarak balon söndürüldü ve kateter çıkarıldı. Kanama kontrolünden sonra katmanlar uygun şekilde kapatıldı. Enfeksiyon proflaksisi 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 3. Laminektomi sonrası duranın görülmesi



Şekil 4. Kullandığımız PTCA kateteri ve basınç kontrollü inflatör

2.3 Motor Muayene

Deneklerin motor işlevleri on beş gün süreyle her gün tavşanlar için düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre (Tablo VI) belirlendi ve kaydedildi. Mesane işlevleri kontrol edildi.

Tablo VI: Düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemi

Puan	Motor işlev
0	Paraplejik
1	Arka ayaklarını oynatabilme
2	Arka ayaklarını güçlü bir şekilde hareket ettirme
3	Arka ayakları ile 1-2 adım atabilmesi
4	Arka ayaklarıyla düzenli adım atma, kalça fleksiyonu zayıf, dengesiz
5	Dengeli yürüyebiliyor

2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Hacim Hesaplanması

Omurilikte bası sonucu oluşan lezyon, tüm deneklerde cerrahi işlemden sonraki 1. ve 15. günlerde yapılan omurilik manyetik rezonans incelemesiyle (Toshiba Exelart 1,5 Tesla) görüntülendi (Şekil 5). MRG sırasında standart T2 ağırlıklı sagittal ve 2,2 mm kalınlığında aksiyel kesitler alındı.

Lezyonun aksiyel kesitlerde saptanan en geniş alanı (**a**, mm²) ve sagittal kesitlerde saptanan en uzun kraniyokaudal boyutu (**s**, mm) belirlendi. İki değer in çarpımıyla lezyon hacmi (**lh**) elde edildi: **a** (mm²) x **s** (mm)= **lh** (mm³)

Omurilik hacmini (**oh**) belirlemek için **s** (mm) değeri, komşu omurilik aksiyel kesitlerinde saptanan en geniş alan (**a'**, mm²) ile çarpıldı: **a'** (mm²) x **s** (mm)= **oh** (mm³)

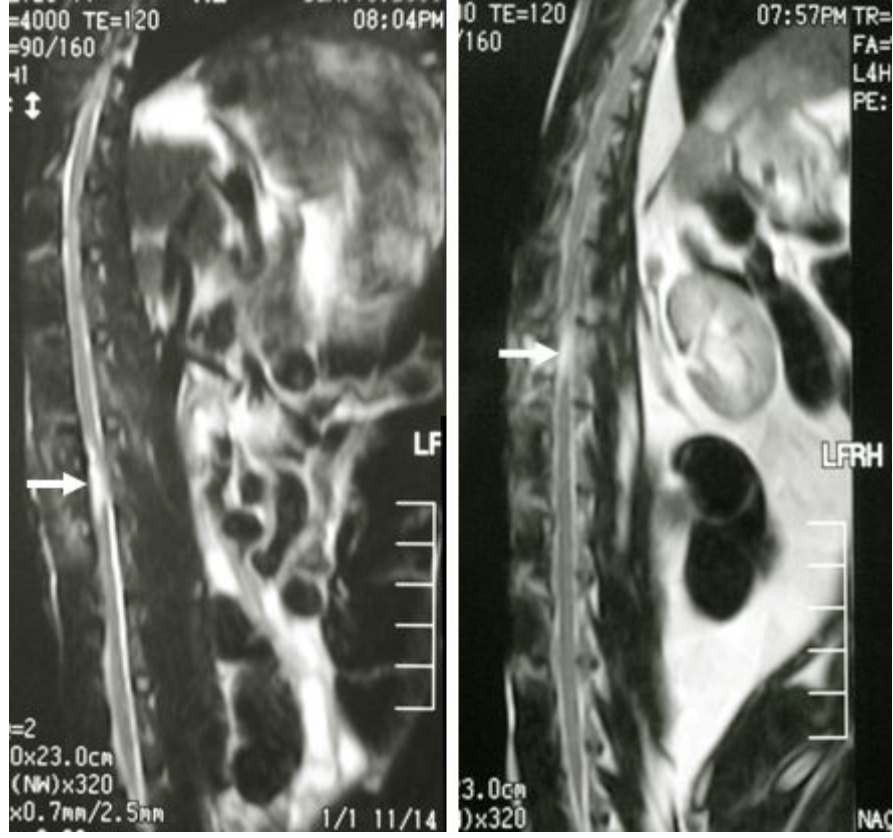
Lezyon hacmi (**lh**), omurilik hacmine (**oh**) bölünerek lezyon oranı (**LO**) bulundu: **lh/oh= LO**

2.5 Histopatolojik Değerlendirme

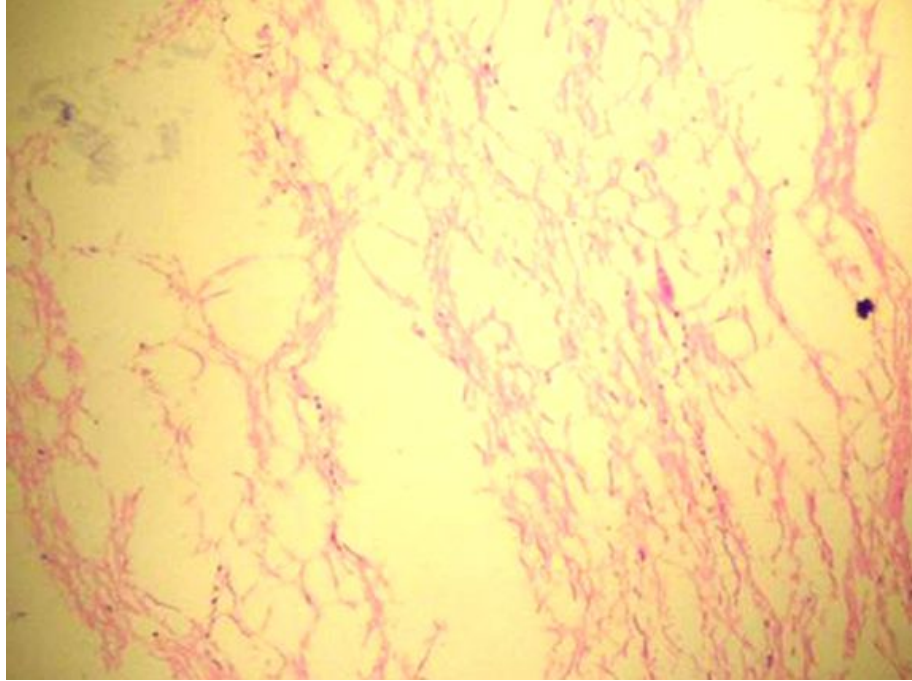
Cerrahi işlemden 21 gün sonra tüm deneklere intravenöz olarak tiyopental (Pentothal® Sodium, Abbott) verilerek öldürüldü ve omuriliği çıkarmak için otopsi yapıldı. Lezyonun 1 cm alt ve üstünden omurilik kesilerek %10'luk formaldehit eriyiği içine konuldu. Örnekler formaldehit ile tespitten sonra, parafin bloklar içine alındı ve 4–5 mikron kalınlığında kesitler yapılarak hematoksilin ve eosin (HE) ile boyandı. Hazırlanan kesitler ışık mikroskopunda incelendiğinde omurilikte lezyon alanında izlenen yaygın interstisyel ödem, histiyositik infiltrasyon, nöronlarda hidropik değişiklikler incelendi (Şekil 6, 7, 8).

2.6 İstatistiksel Değerlendirme

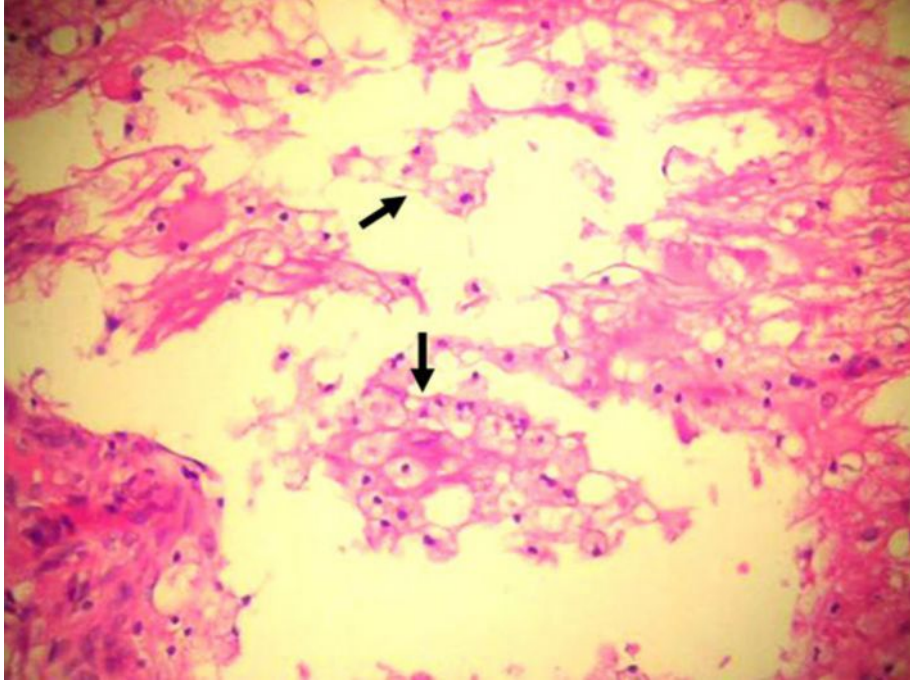
Çalışmamızın istatistiksel analizleri SPSS (Ver:10) programında yapıldı. İki grubun verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi, her bir grubun verilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank testi uygun olarak kullanıldı, p<0.05 sonucu istatistiksel açıdan önemli kabul edildi.



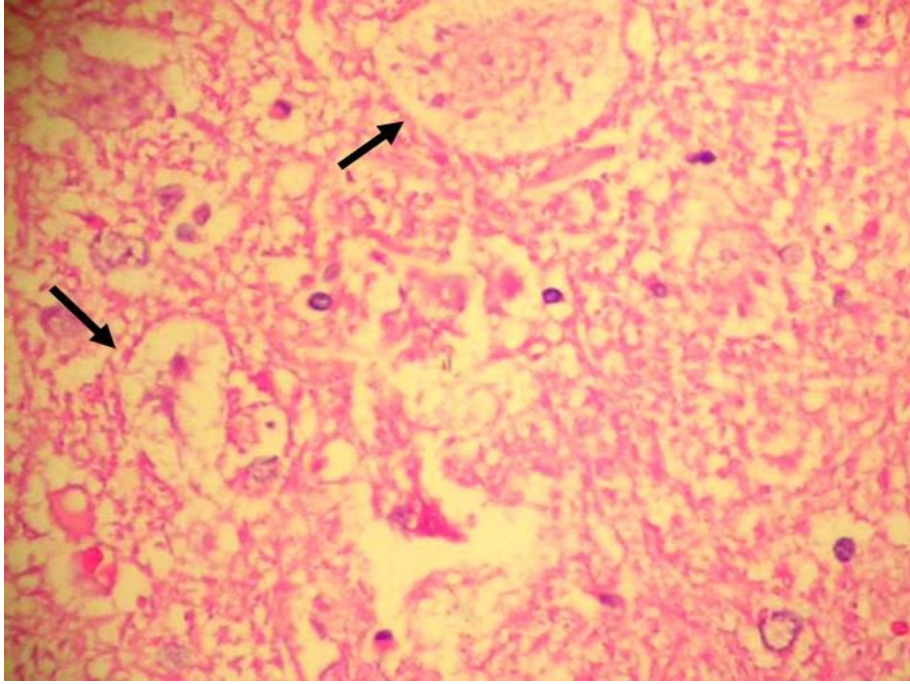
Şekil 5. Omurilikte oluşan lezyonun görülmesi



Şekil 6. Omurilikte lezyon alanında basıya bağlı iskemiden üç hafta sonra izlenen yaygın interstisyel ödem. (HE; X25)



Şekil 7. Omurilikte lezyon alanında basıya bağlı iskemiden üç hafta sonra izlenen histiyositik infiltrasyon. (HE; X50)



Şekil 8. Basıya bağlı iskemiden üç hafta sonra nöronlarda hidropik değişiklikler. (HE; X50)

BULGULAR

Çalışmaya 32 adet erişkin tavşanla başlandı. Bunlardan 4 tanesi deneyler sırasında öldü (1 tanesi 30 dk. bası grubunda cerrahi işlemden 5 gün sonra, 1 tanesi 45 dk bası grubunda cerrahi işlemden 4 gün sonra, 1 tanesi 45 dk bası sonrasında metilprednizolon verilen grupta cerrahi işlemden 6 gün sonra, 1 tanesi 60 dk bası grubunda cerrahi işlemden 7 gün sonra) Kalan 28 tavşanla deneyler gerçekleştirildi. 60 dk bası grubundan bir tavşanın kesi yerinde bölgesel enfeksiyon ve dikişlerde ayrılma görüldü. Temizlenip tekrar dikildi.

60 dk bası grubundan bir tavşanda alt ekstremitede bası yarası gelişti.

1. MOTOR İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm deneklerde cerrahi işlemden sonra arka ayakların motor işlevleri on beş gün süreyle her gün düzenlenmiş Tarlov puanlama sistemine göre 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 ve IV. grubun düzenlenmiş Tarlov puanları **Tablo X**'da gösterilmiştir.

Tablo VII: I. Grup (30 dakika bası) Düzenlenmiş Tarlov Puanları

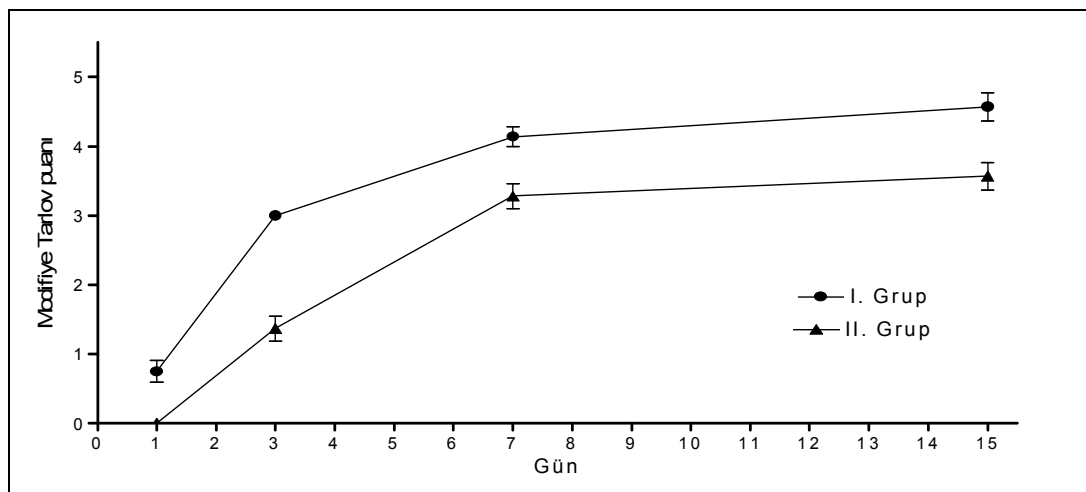
Denek No	DTP (1. gün)	DTP (3. gün)	DTP (7. gün)	DTP (15. gün)
1	1	3	4	5
2	1	3	4	5
3	1	3	5	5
4	0	3	Eks(5. gün)	-
5	1	3	4	4
6	0	3	4	5
7	1	3	4	4
8	1	3	4	4
Ort±S.sapma	0.75±0.16	3.00±0.00	4.14±0.14	4.57±0.20

Tablo VIII: II. Grup (60 dakika bası) Düzenlenmiş Tarlov Puanları

Denek No	DTP (1. gün)	DTP (3. gün)	DTP (7. gün)	DTP (15. gün)
1	0	1	3	4
2	0	1	3	3
3	0	2	Eks(7. gün)	-
4	0	1	4	4
5	0	1	3	3
6	0	2	3	4
7	0	2	4	4
8	0	1	3	3
Ort±S.sapma	0.00±0.00	1.37±0.18	3.28±0.18	3.57±0.20

Tüm deneklerde cerrahi işlemden sonraki birinci gün ciddi işlevsel bozukluk görüldü (I. Grup ortalama Tarlov puanı $0,75\pm0,16$, II. Grup ortalama Tarlov puanı $0,00\pm0,00$).

I. Grupta arka ayakların motor işlevleri hızla iyileşirken (ortalama Tarlov puanı yedinci gün $4,14\pm0,14$), II. Grupta ciddi işlevsel bozukluk devam etti (ortalama Tarlov puanı yedinci gün $3,28\pm0,18$). 15. günde I. Gruptaki deneklerin hepsi normal ya da hafif bir dengesizlikle yürüyebiliyorken, II. Gruptaki deneklerden ise hiçbiri normal yürüyemiyordu (Tablo VII ve VIII). Motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$) (Şekil 9).

**Şekil 9:** I. ve II gruplarda motor işlevlerin Ortalama±S. sapma eğrileri

Metilprednizolon (MP) tedavisinin omurilik hasarının iyileşmesindeki katkısını araştırmak üzere yapılan III. ve IV. gruplarda ortalama DTP'ları karşılaştırıldı. İlk günlerde IV. Grupta arka ayakların motor işlevleri hızla iyileşirken (ortalama Tarlov puanı üçüncü gün 2.75 ± 0.16), III. Grupta işlevsel iyileşme daha yavaştı (ortalama Tarlov puanı üçüncü gün 1.75 ± 0.25) (Tablo IX ve X). İlk günlerdeki motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$) (Şekil 4).

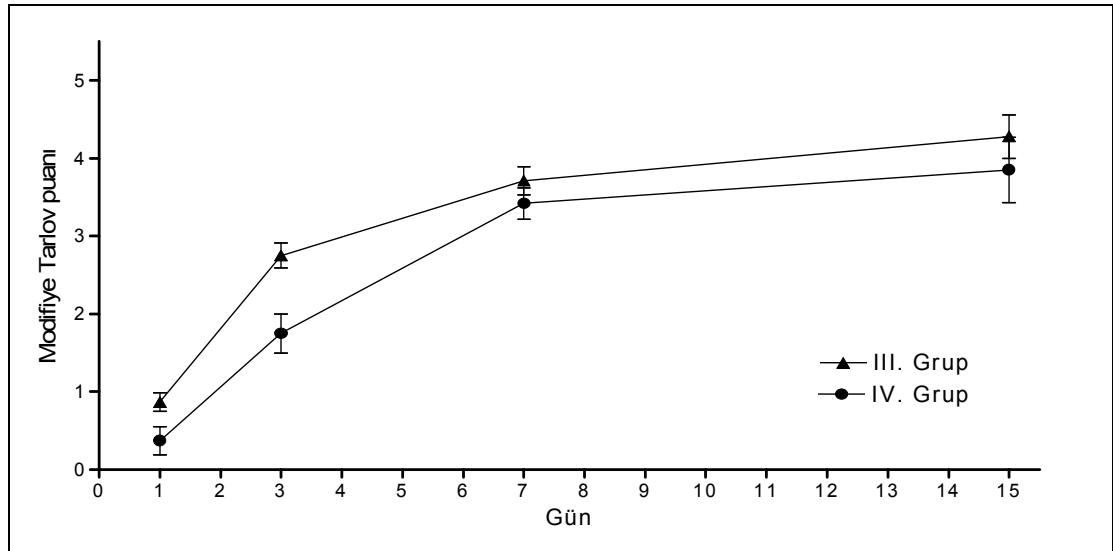
Onbeşinci günde IV. Gruptaki deneklerin bazıları normal ya da hafif bir dengesizlikle yürüyebiliyorken, III. Gruptaki deneklerden ise hiçbiri normal yürüyemiyordu (Tablo IX ve X). Yedinci günden sonra motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p > 0.05$) (Şekil 10).

Tablo IX: III. Grup (45 dakika bası) Düzenlenmiş Tarlov Puanları

Denek No	DTP (1. gün)	DTP (3. gün)	DTP (7. gün)	DTP (15. gün)
1	1	2	3	4
2	0	1	4	4
3	0	1	4	4
4	0	1	Eks(5. gün)	-
5	0	2	3	4
6	0	2	3	4
7	1	2	4	4
8	1	3	3	3
Ort±S.sapma	0.37±0.18	1.75±0.25	3.42±0.20	3.85±0.42

Tablo X: IV. Grup (45 dakika bası + MP) Düzenlenmiş Tarlov Puanları

Denek No	DTP (1. gün)	DTP (3. gün)	DTP (7. gün)	DTP (15. gün)
1	1	3	4	4
2	1	3	3	4
3	1	3	4	5
4	1	3	Eks(6. gün)	-
5	0	2	3	3
6	1	3	4	5
7	1	3	4	5
8	1	2	4	4
Ort±S.sapma	0.87±0.12	2.75±0.16	3.71±0.18	4.28±0.28

**Şekil 10:** III. Ve IV. gruplarda motor işlevlerin Ortalama±S. sapma eğrileri

2. LEZYON ORANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tüm deneklerde basıdan sonra 1. ve 15. günlerde oluşan lezyonların normal omurilik dokusuna oranı Bölüm 2,4'te anlatıldığı şekilde hesaplanarak lezyon oranları (LO) bulundu. I. Gruptaki deneklerin lezyon oranları **Tablo XI**'de, II. Gruptaki deneklerin lezyon oranları **Tablo XII**'de, III. Gruptaki deneklerin lezyon oranları **Tablo XIII**'de ve IV. Gruptaki deneklerin lezyon oranları **Tablo XIV**'de gösterilmiştir.

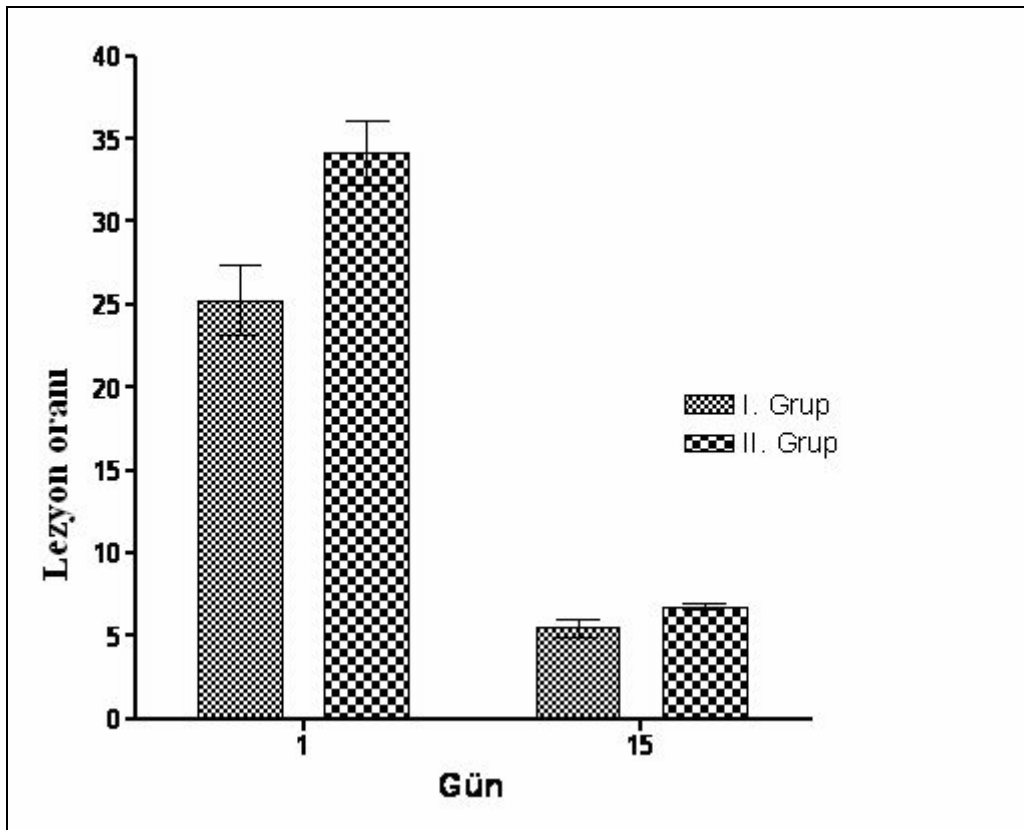
Tablo XI: I. Grup (30 dakika bası) Lezyon oranı değerleri (LO)

Denek No	1. gün Lezyon oranı değerleri (LO)	15. gün Lezyon oranı değerleri (LO)
1	25,71	6,61
2	30,00	7,40
3	20,00	3,61
4	28,57	-
5	17,64	3,43
6	35,29	5,88
7	25,00	5,88
8	20,00	5,49
Ort±S.sapma	25,27 ± 2,10	5,47 ± 0,55

Tablo XII: II. Grup (60 dakika bası) Lezyon oranı değerleri (LO)

Denek No	1. gün Lezyon oranı değerleri (LO)	15. gün Lezyon oranı değerleri (LO)
1	42,85	6,25
2	36,00	6,35
3	30,00	7,40
4	30,25	-
5	33,33	7,40
6	35,29	7,18
7	25,71	6,28
8	40,00	6,66
Ort±S.sapma	34,17 ± 1,97	6,78 ± 0,19

Bası sonrası 1. gün çekilen MR görüntülerinden hesaplanan lezyon oranlarının I. Grup ile II. Grup arasında fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). Lezyonun büyük oluşu bu gruptaki ciddi motor işlev yitimiyle uyumluydu. Onbeşinci gün çekilen MR görüntülerinden hesaplanan lezyon oranlarının karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. MRG' de lezyon oranlarının Ortalama±SD değerleri

III. ve IV. Gruplara ait 1. ve 15. günlerde çekilen MR görüntülerinden hesaplanan lezyon oranları karşılaştırıldığında aradaki fark önemsiz bulunmuştur ($p>0.05$) (Şekil 12).

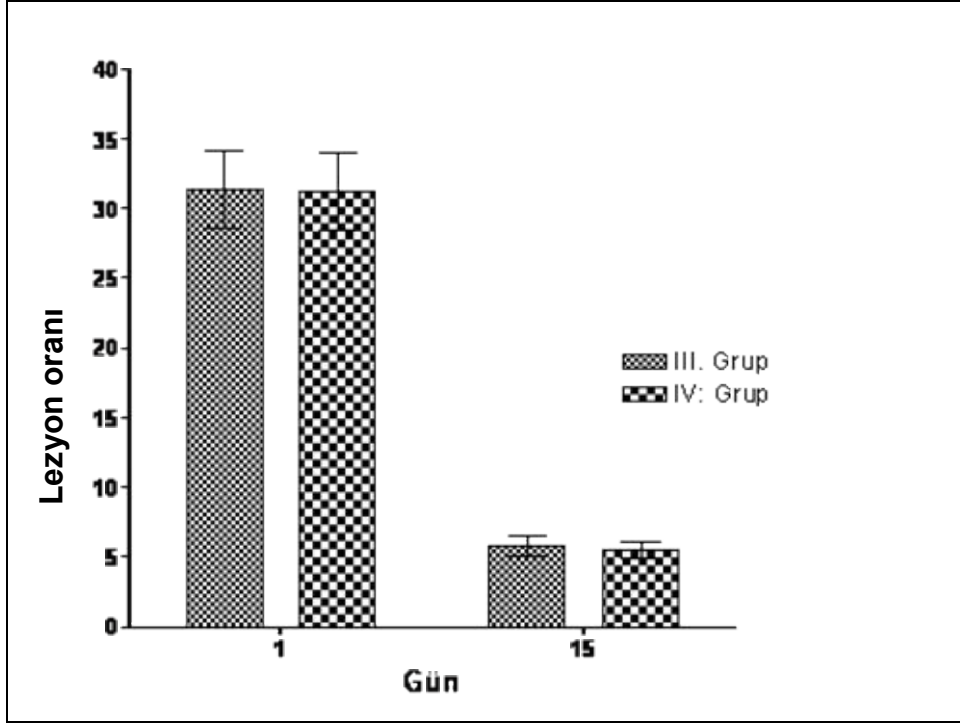
Gruplardaki 1. gün lezyon oranı ile 15. gün çekilen MR görüntülerinden hesaplanan lezyon oranı karşılaştırıldığında ise fark önemli bulunmuştur. ($p<0.05$).

Tablo XIII: III. Grup (45dakika bası) Lezyon oranı değerleri (LO)

Denek No	1. gün Lezyon oranı değerleri (LO)	15. gün Lezyon oranı değerleri (LO)
1	20,00	6,66
2	32,14	4,38
3	28,12	3,28
4	42,85	-
5	35,29	5,88
6	23,52	4,70
7	28,33	6,66
8	40,00	8,88
Ort±S.sapma	31,28 ± 2,78	5,77 ± 0.69

Tablo XIV: IV. Grup (45 dakika bası + MP) Lezyon oranı değerleri (LO)

Denek No	1. gün Lezyon oranı değerleri (LO)	15. gün Lezyon oranı değerleri (LO)
1	20,00	4,61
2	26,66	2,66
3	40,00	6,66
4	42,85	5,35
5	35,29	-
6	26,66	6,66
7	25,71	5,06
8	32,14	7,51
Ort±S.sapma	31,16 ± 2,76	5,50 ± 0,61



Şekil 12. MRG' de lezyon oranlarının Ortalama±SD değerleri

3. HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Omurilikte oluşan lezyonlardan hazırlanan kesitler hemotoksilen ve eosin (HE) ile boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskopunda incelendiğinde omurilikte lezyon alanında izlenen yaygın interstisiyel ödem, histiyositik infiltrasyon, nöronlarda hidropik değişiklikler izlendi (Şekil 6, 7, 8). Omurilik basısından üç hafta sonra bu bulguların izlenmesi hafif iskemiye bağlı nöronal harabiyeti göstermektedir.

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 (58).

Yaralanmanın omurilikte meydana getirdiği ilk harabiyetin büyüklüğü; yaralanmanın mekanizması, etki gücü, omuriliğin yer değiştirme miktarı, basının kinetik enerjisi gibi faktörlere bağlıdır. Birincil yaralanmayı hasarlı omuriliğin fizyolojik, biyokimyasal, immünolojik ve hücresele değişikliklerle 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. Omurilik basısının kaldırılması bu ikincil yaralanmanın azalmasında ve nörolojik işlevlerin korunmasında önemli bir faktör olabilir (13).

Yayımlarda omurilik yaralanması için oluşturulmuş birçok kinetik bası modelleri 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 (19, 24, 29, 32, 49, 51, 53).

Cerrahi ağırlık düşürme modelleri literatürde bolca yer alırken balon kullanılan modellere nispeten daha az rastlanmaktadır (52). Martin ve ark. sıçanlarda balonun içeri sokulması için laminektomi ve dural açıklık yönteminin kullanıldığı bir model tanımlamışlardır (44). Fakat bu çalışmada MRG yapılmamıştır. Oro ve ark. sıçanlarda laminektomi yapıp spinoz çıkıntılara tutturulan bir balon bası aletini tanımlamıştır, bu çalışmada da MRG kullanılmamıştır (50). Sato ve Konno yaptıkları çalışmalarda sakrumun üst kısmına laminektomi yaparak köpek kauda equinasına balonla bası yapmıştır. Fakat bu çalışma omurilik değil, kauda equina basısı modelidir (32, 69). 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 yapmamışlardır (39). Tarlov ve Klinger köpeklerde omurilik ve kauda equina yaralanması için ekstradural balon basısı tekniğini kullanmışlardır (62, 63, 64). Bu çalışmaların eksikliği bası kuvvetini 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. 1 dakika bası uygulanan hayvanlarda işlevler 1 saatte geriye dönmüştür (36, 37).

Çalışmamızda klinik durumların çoğunda görüldüğü gibi dinamik olaydan sonra omuriliğin sürekli basısı ile dinamik basının ilişkisini model alan epidural balon basısı yöntemini kullandık. Sürekli omurilik basısının ikincil yaralanma sürecine katkıda bulunan başlıca faktör olduğunu ve işlevsel kayıpların, histolojik hasarın süreye bağlı tarzda ortaya çıktığını öne sürdük. Bu hipotezi irdelemek için çalışmanın ilk aşamasında tavşanların omuriliğine 30 ya da 60 dakika süresince bası uyguladık ve sonra 15 gün boyunca işlevsel değerlendirmeler, MRG ve histopatolojik inceleme yaptık.

Bu modelin diğer cerrahi (ağırlık düşürme ya da kliple sıkıştırma) 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 lezyon görüntülerinin yanı sıra omurilik lezyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi oldukça önemlidir. Omurilikte oluşan lezyonlardan hazırlanan kesitlerde ışık mikroskopuyla yapılan incelemelerde lezyon alanında yaygın interstisyel ödem, histiyositik infiltrasyon ve nöronlarda hidropik değişiklikler izlendi (Şekil 6, 7, 8). Omurilik basısından üç hafta sonra bu bulguların izlenmesi hafif iskemiye bağlı nöronal harabiyeti göstermektedir.

Bilgen ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada omurilik travmasından hemen sonra MRG' de saptanan lezyon hacmiyle düzenlenmiş Tarlov puanı arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda tam omurilik yaralanması incelenmiştir (5, 6). Omurilik yaralanmasının derecelendirilmesi yoluyla yapılacak kontrollü çalışmalar, MRG ile saptanan değişiklikler ile yaralanma derecesi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

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 akım cevabının hızla geri döndüğünü ve hiperemiye neden olduğunu göstermişlerdir (13).

Somerson ve Stokes, kemirgenlerde yaptıkları çalışmada omurilik üzerine uygulanan basıya bağlı olarak oluşan kuvvet ile omuriliğin bir yay gibi hareket ettiğini göstermişlerdir. Bu yer değiştirmenin derecesine bağlı olarak nörolojik işlev kaybı ile arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (59). Sürekli bası sırasında omurilik viskoelastik gevşemeye maruz kalır, yine de bası süresinin daha uzun olmasının lezyon hacminin artmasıyla ve önemli derecede işlevsel bozulma ile ilişkisi vardır. Bu nedenle sürekli bası ikincil yaralanma sürecinde önemli bir etkidir. Bu bulgu işlevsel iyileşmeyi sağlamak için basının kaldırılmasına yönelik cerrahi girişimin zamanlamasının önemli olduğunu göstermektedir (13).

Çalışmamızın birinci aşamasında omuriliğe farklı sürelerde (30 ve 60 dakika) epidural bası yaparak oluşturulan omurilik hasarının büyüklüğü ile basının kaldırılmasından sonraki işlevsel düzelme arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık. Bası sonrası 1. gün çekilen MR görüntülerinden hesaplanan lezyon hacimlerinin I. Grup (30 dakika bası) ile II. Grup (60 dakika bası) arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). II. Gruptaki lezyonun büyük oluşu bu gruptaki ciddi motor işlev yitimiyle uyumluydu.

Travmatik omurilik yaralanmasının ikincil etkilerini azaltmada farmakolojik bir ajan olarak MP kullanımı üzerine geniş kapsamlı çalışmalar yapılmıştır. MP omurilik yaralanmalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan tek nöron koruyucu ilaçtır (12).

Birkaç merkezde birden klinik çalışma düzenleyen araştırmacılar omurilik yaralanmasından sonraki 8 saat içinde yüksek dozda MP verilmesinin insanda nörolojik işlevleri iyiye götürdüğünü bildirmiştir (8, 9).

MP ile tedavide gecikmenin (8 saatten sonra MP verilmesinin) ilacın etkinliğinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir ki bu sonuç şaşırtıcı değildir. Çünkü bizim çalışmamızda da olduğu gibi birçok klinik ve deneysel çalışma sürekli omurilik basısının ikincil etkilerinin zamana bağlı olduğunu göstermektedir. Yüksek dozda MP'un travma sonrası erken dönemde omurilik kan akımını iyiye götürdüğü ve omurilik işlevlerinin iyileşmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (8).

Bu çalışmanın ikinci aşamasında amacımız bu modelde yüksek doz metilprednizolon (MP) tedavisinin omurilik hasarının iyileşmesine katkısını araştırmaktı. Bu amaçla yapılan III. Grup (45 dakika bası) ile IV. Grup (45 dakika bası + MP verilen) arasında ortalama Tarlov puanları karşılaştırıldı. İlk günlerde IV. Grupta arka ayakların motor işlevleri hızla iyileşirken (ortalama Tarlov puanı üçüncü gün 2.75 ± 0.16), III. Grupta işlevsel iyileşme daha yavaştı (ortalama Tarlov puanı üçüncü gün 1.75 ± 0.25) (Tablo XII, XIII). İlk günlerdeki motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p < 0.05$). Onbeşinci günde IV. Gruptaki deneklerin bazıları normal ya da hafif bir dengesizlikle yürüyebiliyorken, III. Gruptaki deneklerden hiçbiri normal yürüyemiyordu. Yedinci günden sonra motor işlevlerin düzelmesinde iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p > 0.05$).

Bu sonuç yüksek dozda MP tedavisinin travma sonrası erken dönemde omurilik kan akımını iyiye götürdüğü ve omurilik işlevlerinin iyileşmesini kolaylaştırdığını bildiren Carlson ve ark. nın çalışmasıyla uyumluydu (12).

SONUÇ

Sonuç olarak dinamik omurilik basısıyla oluşturulan kısmi omurilik hasarında bası süresi ile nörolojik kayıpların arttığını, basının kaldırılmasından sonra verilen yüksek doz MP tedavisinin nörolojik kayıpların düzelmesinde kısmen yararlı olduğunu söyleyebiliriz.

Bu deneysel model, ileri çalışmalarla geliştirildiği takdirde omurilik yaralanmalarının fizyopatolojisi ve tedavisi konusunda yapılacak çalışmalarda yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Allen AR. Surgery of the experimental lesion of spinal cord equivalent to injury of fracture dislocation of spinal column. *JAMA* 57: 878–890, 1911.
2. Anderson DK, Saunders RD, Demediuk P, Dugan LL, Braugher JM, Hall ED, Means ED, Horrocks LA. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. *CNS Trauma* 2: 257-268, 1986.
3. Anderson TE. A controlled pneumatic technique for experimental spinal cord contusion. *J Neurosci Meth* 6: 327–333, 1982.
4. Benzel EC. A new spinal cord injury model: A ventral compression technique. *J Spinal Disorders* 4: 334–338, 1990.
5. Bilgen M, Abbe R, Liu SJ, Narayana PA. Spatial and temporal evolution of hemorrhage in hyperacute phase of experimental spinal cord injury: in vivo magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 43: 594-600, 2000.
6. Bilgen M, Abbe R, Narayana PA. Dynamic contrast-enhanced MRI of experimental spinal cord injury: in vivo serial study. *Magn Reson Med* 45: 1422-1428, 2001.
7. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J Neurosurg* 79: 500-507, 1993.
8. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskin DS, Eisenberg HM, Flamm E, Leo-Summers L, Maroon J. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxane in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Eng J Med* 322: 1405–1411, 1990.
9. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, Fehlings M, Herr DL, Hitchon PW, Marshall LF, Nockels RP, Pascale V, Perot PL Jr, Piepmeier J, Sonntag VK, Wagner F, Wilberger JE, Winn HR, Young W. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Third National

Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. National Acute Spinal Cord Injury Study. *JAMA* 277: 1597-1604, 1997.

10. Braughler JM, Hall ED, Means ED, Waters TR, Anderson DK. Evolution of an intensive methylprednisolone sodium succinate dosing regimen in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 67: 102–105, 1987.

11. Canale ST. Fractures, dislocation and fracture-dislocations of spine. Leventhal MR (ed.): *Campbell's Operative Orthopedics*, 9. bask1, St Lois, 1998: 2749-2751.

12. 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 (A): 95-101, 2003.

13. 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 (A): 86-94, 2003.

14. Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, Doly K, Dosset L. Acute inflammatory response in spinal cord injury. *Exp Neurol* 22: 1288–1291, 1998.

15. 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.

16. Cheng H, Cao Y, Olsan L. Spinal cord repair in adult paraplegics rats: partial restoration of hind limb fuction. *Science* 273: 510-513, 1996.

17. De La Torre JC. Spinal cord injury: Review of basic and applied research. *Spine* 6: 315–335, 1981.

18. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, Pietronigro DD, Tomasula J, DeCrescito V. Further studies on free radical pathology in the major central nervous disorders: Effect of very high dose methylprednisolone on the functional outcome, morphology, and chemistry of experimental spinal cord injury. *Can J Physiol Pharmacol* 60: 1415–1424, 1982.

19. Dolan EJ, Tator CH, Endrenyi L. The value of decompression for acute experimental spinal cord compression injury. *J Neurosurg* 75: 749-755, 1980.

20. Ege R. *Travmatoloji Kırıklar Eklem ve Diğer Yaralanmalar* 5. baskı. Ankara, Bizim Büro Basımevi, 2. cilt, s. 1259, 2002.

21. Eidelberg E, Sullivan J, Brigham A. immediate consequences of spinal cord injury: possible role of potassium in axonal conduction block. *Surg Neurol* 3: 317-321, 1975.

22. Faden A. Need for standardization of animal models of spinal cord injury. *Neurotrauma* 9: 2, 169-172, 1992.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Ford RW. Reproducible spinal cord injury model in the cat. *J Neurosurg* 59: 268-275, 1983.

27. Freeman LW, Wright TW. Experimental observations of concussion and contusion of the spinal cord. *Ann Surg* 137: 443-450, 1953.

28. 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.

29. 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.

30. Guha A, Tator CH. Acute cardiovascular effects of experimental spinal cord injury. *J Trauma* 28: 481-490, 1998.

31. Hall ED, Wolf DL, Braugher JM. Effects of a single large dose of methylprednisolone sodium succinate on experimental posttraumatic spinal cord ischemia dose response and time action analysis. *J Neurosurg* 61: 124–130, 1984.
32. 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.
33. Karamemetoğlu Ş.S, Nas K, Karacan İ, Saraç A.J, Koyuncu H, Ataoğlu S, Erdoğan F. Traumatic spinal cord injuries (SCI) in southeast of Turkey: An epidemiological study. *Spinal Cord* 35: 531–533, 1997.
34. Khan T, Havey RM, Sayers ST, Patwardhan A, King WW. Animal models of spinal cord contusion injuries. *Lab Animal Sci* 49: 2, 161-172, 1999.
35. Kobrine AI, Evans DE, Rizzoli HV. Correlation of spinal cord blood flow and function in experimental compression. *Surg Neurol* 10: 54-59, 1978.
36. 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.
37. 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.
38. Kuchner EF, Hansebout RR, Pappius HM. Effects of dexamethasone and of local hypothermia on early and late tissue electrolyte changes in experimental spinal cord injury. *J Spinal Disord* 13: 391-398, 2000.
39. Kumar VS, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran, Pathological basis of disease. Matthew PF, Douglas CA, Umberto G. (eds.), Central Nervous system, 7. baskı, Chine: Elsevier&Saunders, 2004: 1352.
40. Li Y, Field PM, Raisman G. Regeneration of adult rat corticospinal axons induced by trasplanted olfactory ensheathing cells. *J Neurosci* 18: 10514–10524, 1998.

41. Lindsay KW, Bone I, Callender R. Cerebrovascular disease. *Neurology and Neurosurgery Illustrated*, 2. baskı, Tokyo: Churchill Liwistone, 1991: 238–239.
42. Luzuka H, Iwasaki Y, Yamamoto Y, Kadoya S. Morphometric assessment of drug effects in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 65: 92–98, 1986.
43. Martin D, Schoenen J, Delree P. Experimental acute traumatic injury of the adult rat spinal cord by a subdural inflatable balloon: methodology, behavioural analysis and histopathology. *J Neurosci Res* 32: 539-550, 1992.
44. Martinez A, Gren BA, Bunge RP. Experimental spinal cord injury. Rothman RH, Simeone FA. (eds), *Spine*, 3. baskı, Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 1247-1276.
45. Matsushita A. Spinal cord function in postischemic rigidity in the rat. *Brain Res* 19; 395–410, 1970.
46. Mirza KS, Chapman JR, Grady MS. Spinal cord injury Pathophysiology and current treatment strategies. *American Academy of Orthopedic Surgeon*, 33; 359–370, 1999.
47. Molt JT. Evaluation of experimental spinal cord injury by measuring spontaneous spinal cord potentials. *J Neurosurg* 48: 985-992, 1978.
48. Noyes DH, Bresnahan JC. Correlation between spinal cord lesion volume and impact parameters. *Proc Biophys Soc* 33: 12, 1981.
49. Oro JJ, Gibbs SR, Haghinghi SS. Balloon device for experimental graded spinal cord compression in the rat. *J Spinal Disord* 12: 257-261, 1999.
50. Panjabi MN. Experimental spinal cord trauma: A biomechanical viewpoint. *Paraplegia* 25: 217-220, 1987.
51. 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.
52. 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.

53. Sakamoto T, Monafo W, Hickey W. Noncontusive segmental spinal cord injury using radiofrequency current. *J Trauma* 45: 345–352, 1998.
54. Sato K, Konno S, Yabuki S, Mao GP, Olmarker K, Kikuchi S. A model for acute, chronic, and delayed graded compression of the dog cauda equina: neurophysiologic and histologic changes induced by acute, graded compression. *Spine* 20: 2386-2391, 1995.
55. Schanne FA, Kane AB, Young EE, Farber JL. Calcium dependence of toxic cell death: a final common pathway. *Science* 206: 700–702, 1979.
56. Schneider RC, Cherry G, Panthc H. The sendrome of acute central cervical spinal cord injury. *J Neurosurg* 11: 546–577, 1954.
57. Scwab ME, Bartholdi D. Degeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 76: 319–370, 1996.
58. Somerson SK, Stokes BT. Functional analysis of an electromechanical spinal cord injury device. *Exp Neurol* 96: 82-96, 1987.
59. Stokes BT. An electromechanical spinal injury technique with dynamic sensitivity. *J Neurotrauma* 9(3): 187–195, 1992.
60. Stripling TE. The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury. *Paraplegia News* August: 50-54, 1990.
61. Tarlov I. Spinal cord compression studies: III. Time limits for recovery after gradual compression in dogs. *Arch Neurol Psychiatry* 71: 588–597, 1954.
62. Tarlov IM, Klinger H. Spinal cord compression II. Time limits for recovery after acute compression in dogs. *Arch Neurol Psychia* 71: 271-290, 1954.
63. Tarlov IM. Spinal cord compression: Mechanisms of paralysis and treatment. Springfield, Ill: Charles C Thomas, 1957.
64. Tator CH. Review of experimental SCI with emphasis on the local and systemic circulatory effects. *Neurochirurgie* 37; 291–302, 1991.
65. Tator CH, Fehlings MG. Review secondary injury theory of acute spinal cord trauma with special emphasis on vascular mechanisms. *J Neurosurg* 75:15-26, 1991.

66. Watson BD, Prado R, Dietrich WD. Photochemically induced spinal cord injury in the rat. *Brain Res* 367: 296–300, 1986.

67. Yaycıođlu S, Zileli M. Effects of NMDA receptor antagonists MK-801 and CPPene on experimental spinal cord injury. *Turk Neurosurg* 8: 63–70, 1998.

68. Z'Graggen WJ, Metz GA, Kartje GL, Thallmair M, Schwab ME. Functional recovery and enhanced corticofugal plasticity after unilateral pyramidal tract lesion and blockade of myelin associated neurite growth inhibitors in adult rats. *J Neurosci* 18: 4744–4757, 1998.

69. Zileli M, Gülmen V. Deneysel omurilik yaralanması. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, cilt 1, 951–955, 2.baskı, 2002.

70. Zileli M, Övül İ, Dalbastı T. Sıçanlarda somatosensoriyel uyarılmış potansiyel monitorizasyonu. *Ege Nörol Bil Der* 4: 6–9, 1985.

71. Zileli M, Özer AF. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, cilt 1, 87–90, 2.baskı, 2002.

72. Zileli M, Özer AF. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, cilt 1, 15–42, 2.baskı, 2002.

73. Zileli M., Özer AF. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, cilt 1, 833–839, 2.baskı, 2002.

74. Zileli M., Özer AF. *Omurilik ve Omurga Cerrahisi*, cilt 1, 323–324, 2.baskı, 2002.

Bu alışma, Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı (CÜBAP) tarafından desteklenmiştir (**CÜBAP Proje No: T-263**).